

Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie

Ján Murín, František Mikla, Soňa Kiňová

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Abstrakt

Obe ochorenia, diabetes mellitus i srdcové zlyhávanie, sú dnes epidémiami. V 70. rokoch 20. storočia sme mali 3,5 % diabetikov, dnes je to 7 %, ale prediabetikov je 12,5 %. Výskyt srdcového zlyhávania je asi 1,5–2,0 %, ale vo veku > 65 rokov je to 10 %. Rizikovými faktormi srdcového zlyhávania u diabetikov sú ťažká hypertenzia, hyperglykémia, dyslipidémia, diabetická kardiomyopatia, renálna dysfunkcia, ischemická choroba srdca a obezita s metabolickým syndrómom. Máme 2 typy srdcového zlyhávania, ale pre diabetikov je typické tzv. diastolické zlyhávanie s poruchou relaxácie ľavej komory. Holandskí autori zistili, že asi štvrtina diabetikov 2. typu sú symptomatickí a ďalšiu štvrtinu tvoria pacienti s asymptomatickým srdcovým zlyhávaním. V liečbe sú pokroky, empagliflozín zlepšuje u diabetikov stav srdcového zlyhávania. A v oblasti inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému prichádza ARNI (angiotenzín receptor neprilylín inhibitor) ako nové liečivo s ambíciou nahradiť ACE-inhibitory a sartany. Teda zlepšujeme liečbu srdcového zlyhávania u diabetikov.

Kľúčové slová: ARNI – diabetes 2. typu – empagliflozín – rizikové faktory – srdcové zlyhávanie

Diabetes mellitus and heart failure

Abstract

Diabetes mellitus and heart failure are both diseases with an epidemic presence. In 70ties there were about 3.5 % of diabetics in our country and today it is about 7 %, but we have about 12.5 % of prediabetics. Prevalence of heart failure is nowadays about 1.5–2.0 %, but in elderly people (≥ 65 years) it is about 10 %. We have some risk factors of heart failure in diabetics: severe hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia, diabetic cardiomyopathy, renal dysfunction, ischemic heart disease and obesity with metabolic syndrome. We distinguish two types of heart failure, but a typical type in diabetics is a “diastolic dysfunction” with dysfunction of relaxation of left ventricle. Researchers from Netherland discovered that about a quarter of diabetics suffer a symptomatic and another quarter an asymptomatic heart failure. There is some improvement in the treatment of heart failure in diabetics, and a successful drug is empagliflosine. Also in the inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system is a new successful drug, ARNI (angiotensin receptor neprilylins inhibitor) with an ambition to replace ACE inhibitors and sartans. There is an improvement of heart failure treatment in diabetics.

Key words: type 2 diabetes – heart failure – risk factors – ARNI – empagliflosine

Úvod

V posledných 2–3 dekádach sme svedkami epidémie viacerých ochorení. Sem s určitou patria diabetes mellitus 2. typu (DM2T) aj chronické srdcové zlyhávanie (SZ) [1,2]. Súvisí to s viacerými okolnosťami: predĺžil sa vek aj v populácii Slovenska, stúpol výskyt obezity/metabolického syndrómu, máme lepšiu liečbu viacerých kardiovaskulárnych (KV) ochorení (napr. infarktu myokardu, cievnych mozgových príhod, operácií srdcových ciev i chlopní), zmenil sa spôsob života (viac sedíme, málo športujeme). A veľmi často vo vyššom veku, t.j. ≥ 65 rokov, sa diabetes i SZ stretávajú – oba stavy pospolu zhoršujú prognózu chorého, zhoršujú jeho kvalitu života i mortalitu a morbiditu [3].

Výskyt

V polovici 70. rokov bolo v Československu asi 3,5 % diabetikov. Ale v r. 2006 vykonala Slovenská diabetologická spoločnosť pod vedením prof. Mokáňa z Martina survey

a jeho výsledky boli veľmi prekvapivé, hoci očakávané: máme u nás 7 % diabetikov, ale máme i 12,5 % prediabetikov (podľa oGTT testu) [4]. Spolu je to 19,5 %, čiže každý piaty človek na Slovensku má alebo bude mať cukrovku. A to už treba biť na poplach a niečo s tým robiť!

A ako je to so SZ? Surveye v európskych krajinách hovoria o prevalencii 1,5–2,0 %, vo veku ≥ 65 rokov však je to > 10 %. Na našej klinike sme pred niekoľko rokmi (X–XII/2008) prešet-rovali príjmy chorých v pohotovostných službách na našu kliniku. Naš „centrálny príjem“, t.j. ambulancia I. internej kliniky UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, vyšetrila za spomínanú dobu (3 mesiace) asi 1 050 chorých a 302 z nich prijala. Najviac prijatých (15 %) bolo pre akútne SZ (obvykle to boli chorí s chronickým SZ), na druhom mieste boli „infekcie“ a potom nasledovali akútne koronárne syndrómy a ďalšie (prevážne KV) stavy. A u tých, ktorí boli prijatí pre akútne SZ, predstavoval diabetes mellitus 2. typu (DM2T) najčastejšiu komorbiditu (bol prítomný u 42 % týchto chorých) [5].

Takže i epidemiológia nás učí o stúpajúcom výskyte SZ a DM2T, nezriedka spoločne u tých istých chorých, hlavne ak trpia SZ.

Rizikové faktory SZ – aké miesto tu má diabetes ?

Rizikových faktorov je viacero. Známym a významným rizikovým faktorom (RF) je **hypertenzia**: u diabetikov obvykle prichádza niečo skôr, je temer vždy ťažká a veľmi často i rezistentná na liečbu (v priemere vyžaduje asi 2-krát viac antihypertenzív, t.j. 3–4, než u nediabetikov, u ktorých je to v priemere asi 1–2 antihypertenzíva) [6]. Dlhotrávajúca a ťažká (diabetická) hypertenzia vedie často k vzniku hypertrofie ľavej komory a táto „ischemizuje“ myokard, čím podporuje vznik i progresiu SZ [7]. Asi 80 % diabetikov trpí hypertenziou, pričom naše skúsenosti (nediabetológov) nasvedčujú tomu, že každý diabetik (2. typu) trpí hypertenziou, len ho treba vyšetovať či kontrolovať longitudinálne. A hypertenzia, ak je dlhotrvajúca a intenzívna, poškodzuje obličky a ich funkciu [8]. Renálna insuficiencia podporuje zase vývoj SZ. Liečba hypertenzie je nutná a významne z nej diabetik profituje, pričom cieľová hodnota pre krvný tlak je dnes $\leq 140/90$ mm Hg [9].

Samotný diabetes je silným RF pre SZ: väčšina diabetikov trpí hypertenziou (viď vyššie), dlhotrvajúci diabetes vyvoláva vývoj a progresiu diabetickej nefropatie, klesá glomerulárna filtrácia a progredujúca renálna insuficiencia je potom silným RF vývoja SZ [10], diabetická dyslipidémia (vzostup sérových triacylglycerolov, a pokles sérového HDL-cholesterolu, obvykle tu býva normálny sérový LDL-C, ale prítomné tu bývajú ďalšie aterogénne frakcie) podporuje aterogénu a teda i koronárnu chorobu srdca (pričom hlavne prekonanie infarktu myokardu je silným krokom k vzniku systolického SZ) [11], ale diabetes poškodzuje i samotný myokard (vzniká tzv. diabetická kardiomyopatia: pri nej je znížená schopnosť myocyty prejsť v stresových podmienkach, t.j. pri ischemii alebo pri hypertrofii, od spaľovania voľných mastných kyselín k spaľovaniu glukózy ako k zdroju tvorby ATP) a toto podporuje energetický deficit myocyty, a tento i preto zlyháva [12]. Ďalej je tu maladaptatívny zvýšený príjem voľných mastných kyselín do myokardu s následnou kardio-myocyto-toxicitou [13]. Diabetes poškodzuje i vaskulatúru, zvyšuje tuhosť artérií a narušuje tzv. ľavokomorovo-aortálny coupling s podporou vzniku SZ, a to prostredníctvom hyperglykémie, vzostupu sérových voľných mastných kyselín, vzostupom AGEs (Advanced Glycated-Endproducts) a podporou systémového vaskulárneho zápalu [14]. U diabetikov nemožno opomenúť prítomnosť autonómnej neuropatie s podporou aktivácie sympatiky [15]. Ischemická choroba srdca (časté ochorenie v pozadí SZ) je u diabetikov často asymptomatickým ochorením [16]. Aj infarkt myokardu môže „prebehnúť potichu“, ale často býva komplikovaný akútnym SZ, v jeho priebehu bývajú často arytmie, hlavne predsieňová fibrilácia [17]. Pri liečbe PCI (perkutánna koronárna intervencia) akútneho infarktu býva u diabetikov prítomný často tzv. no-reflow fenomen, ktorý zhoršuje ná-

sledne prognózu chorého (nedochádza plnohodnotne alebo vôbec k reperfúzií ischemického myokardu) [18].

Ďalšími častými RF vývoja SZ, a to prostredníctvom vývoja ischemickej choroby srdca (ICHS), sú dyslipidémia (dominantne ide o zvýšenú cholesterolemii, hlavne LDL-C) a fajčenie [19]. Novými RF sú obezita a metabolický syndróm – pôsobia prostredníctvom pridružených rizikových faktorov, ale výskum ukazuje, že i obezita podporuje poškodenie KV-systému, t.j. vedie k vývoju ICHS, často predčasne a s komplikáciami, medzi ktoré patrí i SZ [20].

Aké formy SZ dnes rozpoznávame?

V zásade poznáme dve formy SZ:

- **systolické SZ**, u ktorého je ejekčná frakcia (EF) ľavej komory < 50 %, ale Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (máj 2016) pokladajú hodnotu $EF \leq 40$ % ako potrebnú a hovoria následne o osobitnej podskupine systolického SZ s $EF 41–49$ %, u tohoto typu SZ je problémom nedostatočné vyvrhovanie ľavej komory (problém systoly), srdce (ľavá komora) je zväčšené, teda dilatované; tento typ je častejší u mužov a po prekonanom infarkte myokardu [21]
- **diastolické SZ**, či SZ so zachovalou systolickou funkciou ľavej komory, má EF ľavej komory > 50 %, srdce (ľavá komora) nie je dilatované, často je prítomná hypertrofia ľavej komory a dilatovaná ľavá predsieň; pacienti sú starší, skôr sú to ženy a významnou komorbiditou tu býva diabetes, zriedkavejšie je tu prekonanie infarktu myokardu, problémom je tu relaxácia ľavej komory a teda jej plnenie, vyvrhovanie ľavej komory problémom nie je [22]

Aké je miesto pri vzniku SZ u diabetu – máme klinické údaje?

Pozoruhodnou v tomto smere je klinická štúdia holandských autorov z roku 2012 [23]. Išlo o spoluprácu praktikov s kardiológmi a do sledovania vybrali 605 diabetikov 2. typu vo veku ≥ 60 rokov v období jedného roku sledovania (II/2009–II/2010). U 581 diabetikov nebolo pred zaradením do sledovania potrebné (a nebolo ani vykonané) kardiologické vyšetrenie – teda cítili sa byť KV-zdravými. Podrobili sa podrobnému kardiologickému vyšetreniu včítane komplexnej echokardiografie až pri tomto sledovaní. Vek chorých bol 71,5 rokov v priemere, 54 % zaradených boli muži, priemerný sérový HbA_{1c} bol 6,7 % a sérový kreatinín bol 81,7 $\mu\text{mol/l}$ (t.j. vypočítaná glomerulárna filtrácia 82,8 ml/min).

Pacientov rozdelili na dve podskupiny podľa echokardiografického vyšetrenia, 161 bolo diabetikov s prítomným SZ a 420 diabetikov bez SZ. Diabetici so SZ boli o 4 roky starší, mali v priemere o 1 rok dlhšie trvanie diabetu a boli ťažší (BMI 29,7 vs 27,6). Títo diabetici mali omnoho viac komorbidít: ICHS (31,1 % vs 13,8), predsieňovú filtráciu (12,4 % vs 5,2 %), prekonanú cievnu mozgovú príhodu (14,3 % vs 7,6 %), periférne arteriálne ochorenie (13 % vs 4,3 %); mali intenzívnejšiu liečbu (furosemid 13,7 % vs 3,3 %; blokátory RAAS 63,4 % vs 48,6 %; betablokátory 52,2 % vs 29,8 %), nie však liečbu diabetu. Mali viac prejavov SZ (dyspnoe 72,7 % vs 31,9 %; ortop-

noe 19,3 % vs 7,1 %, opuch dolných končatín 46,6 % vs 20,5 %). K čomu autori nakoniec dospeli:

- **prevalencia symptomatického SZ** bola v súbore 27,7 % (161 spomedzi 581 diabetikov), pričom 4,8 % chorých trpelo systolickým a 22,9 % chorých diastolickým SZ
- **prevalencia asymptomatického SZ**, t.j. ľavokomorovej dysfunkcie, bola prítomná u 25,6 % chorých (150 spomedzi 581 diabetikov), pričom u 97,3 % to bola diastolická dysfunkcia

Takže u diabetikov treba pátrať po prítomnosti SZ či dysfunkcie ľavej komory (spolu je to 27,7 % plus 25,6 % diabetikov) lebo je to v praxi časté – a poväčšine ide u postihnutých o diastolické SZ.

Liečebný prístup k SZ u diabetikov

U DM2T pacientov v reálnej klinickej praxi dominuje hlavne diastolické SZ. Výskum a klinické štúdiá nepreukázali benefit špecifickej liečby SZ u týchto chorých. Preto používame diuretiká, ak je pacient prevodnený, liečime základné ochorenie (hypertenziu, diabetes) a sústreďujeme sa na liečbu komorbidít. Asi rok je od zverejnenia klinickej štúdie EMPA-REG OUTCOME, ktorej výsledky boli prekvapivé, neočakávané a sú nádejou zlepšiť osud diabetikov so SZ [24]. Skúmaným liekom bol inhibítor proteínu – sodíkovno-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2), ktorý je lokalizovaný v proximálnom tubule nefrónov, pričom ide o liečivo epagliflozín. Významne ovplyvnil hlavne SZ u diabetikov, ale i KV a celkovú mortalitu. Redukuje krvný tlak, sérový HbA_{1c}, telesnú váhu, pôsobí ako osmotické diuretikum, priaznivo ovplyvňuje tuhosť arteriálneho systému a je to i nefroprotektívna látka (hlavne v účasti na tubulo-glomerulárny feedback v nefróne s vazokonstrikciou vas afferens, čím podporuje pokles intraglomerulárneho tlaku v obličke) [25]. Liečba bola bezpečná a hlavným nežiaducim účinkom boli genitálne infekcie v súvisi s glukozúriou. U tejto látky sa predpokladá benefit v súvislosti s ovplyvnením hemodynamiky cirkulácie. Čakáme na výsledky ďalších štúdií s podobnými látkami.

Benefit preukázala v oblasti redukcie rehospitalizácií pre SZ u diabetikov aj štúdia LEADER, ktorá testovala liraglutid (dlho účinkujúci GLP1 receptorový agonista) [26]. Redukoval KV-príhody aj rehospitalizácie pre SZ, liečba bola bezpečná ale benefit (v redukcii príhod) bol menší ako v prípade empagliflozínu. U liraglutidu, ktorý spôsobuje i pokles krvného tlaku, redukcii sérového HbA_{1c} a redukcii telesnej váhy, je efekt v priaznivom ovplyvnení aterogenézy. Obe spomínané liečivá sa v blízkej budúcnosti môžu kombinovať, nakoľko je benefit každého z nich vyvolaný iným mechanizmom účinku.

Liečba systolického SZ má svoje pravidlá a Odporúčania (2016), a kreovala sa postupne v troch dekádach (1987 – štúdia CONSENSUS s enalaprilom a 2015 – štúdia PARADIGM-HF s ARNI liečivom, t.j. valsartan + sakubitril) [21]. Pravidlá liečby vychádzajú z poznania patofyziológie systolického SZ:

- **blokátory renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)** – významne sa uplatnili ACE-inhibítory aj sar-

tany (blokujú AT1 receptor pre angiotenzín II, podávajú sa len v prípade intolerancie ACE-inhibítorov), redukujú mortalitu/morbiditu aj rehospitalizácie pre SZ v priemere asi o 16–17 % podľa klinických štúdií (použité liečivá: ramipril, trandolapril, enalapril a pod) v závislosti od intenzity ochorenia, hlavným nežiaducim účinkom býva kašeľ, redukujú tlak krvi, sú nefroprotektívne (vazodiláciou vas efferens v glomerule)

- sem patria aj betablokátory, ktoré inhibujú sympatický nervový systém ale i RAAS (potlačením tvorby renínu v obličke), významne redukovali mortalitu/morbiditu i rehospitalizácie pre SZ podľa klinických štúdií (použité liečivá: bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol), pričom pacienti tu boli liečení už ACE-inhibítormi, redukcia príhod s pomocou betablokátorov bola vyššia než tomu bolo u ACE-inhibítorov – asi v úrovni 35 %
- taktiež sem patrí i blokátor aldosterónu (spironolakton podľa štúdie RALES s redukciami mortality/morbidity o 30 % oproti placebo; eplerenon podľa štúdie EPHE-SUS u pacientov s akútnym infarktom a súčasne so SZ, o 15 % oproti placebo a ďalšie štúdie ako EMPHASIS, preukázali benefit aj u miernej formy systolického SZ
- ak sú chorí prevodnení, používame kľúčkové diuretiká (u nás obvykle furosemid), nemáme štúdie s diuretikami o ovplyvnení mortality/morbidity u SZ, ale predpokladáme tu prítomnosť ich benefitu a v klinickej praxi poznáme zlepšenie symptómov/prejavov ochorenia, no a známe je tu i pokles rehospitalizácií pre SZ
- pred niekoľkými rokmi do liečby systolického SZ pribudol ivabradín (špecifický blokátor If kanála v pacemakerových bunkách sínusového uzlu), ktorý úspešne redukuje u týchto chorých so systolickým SZ a súčasne so sínusovým rytmom srdcovú frekvenciu – podľa Odporúčaní je indikovaný k liečbe, ak má pacient srdcovú frekvenciu ≥ 70 –75/min
- u ťažších foriem systolického SZ je indikovaná resynchronizačná liečba a
- u refrakterných chorých transplantácia srdca

Je čas a dôvod sa zmeniť o novej liekovej skupine, o ARNI (angiotenzín receptor neprilyzín inhibítor). Prvou látkou je tu kombinácia valsartanu so sakubitrilom: valsartan blokuje AT1 receptor angiotenzínu II a sakubitril je blokátor neprilyzínu. Neprilyzín štiepi (degraduje) nátriuretické peptidy v sére i v tkanivách, a tým bráni ich benefitu: vazodilácia, antifibrotický vplyv, antiproliferatívny vplyv, diuretický efekt a pod. Ak sa neprilyzín blokuje, tak valsartan dostane prídátne priaznivé KV-účinky. Klinická štúdia (PARADIGM-HF) toto overila v porovnaní s enalaprilom na veľkom súbore chorých so systolickým SZ (> 8 800 pacientov) a preukázala 20% redukcii KV i celkovej mortality, redukcii morbidity i rehospitalizácií pre SZ [27]. A tak môžeme aritmeticky kalkulovať, že efekt redukcie KV-príhod je u tohto liečiva okolo 35 % (a dostal sa teda na úroveň KV-benefitu betablokátorov), nakoľko enalapril v porovnaní s placebom v štúdiách s pacientami so systolickým SZ redukoval mortalitu a morbiditu: 16–17 % a voči nemu (enalaprilu) valsartan + sakubitril (štúdia PA-

RADIGM-HF redukoval mortalitu a morbiditu o 20% – a teda voči placebo to bude v úrovni redukcie príhod až o 36–37%. Liek (LCZ696) bol schválený agentúrou EMA v Európe nedávno a prešiel aj zaradením do klinickej praxe i na Slovensku. Naším pacientom iste pomôže.

Záver

Oblasť výskumu (bazálneho, klinického) SZ je veľmi dynamickou oblasťou. V posledných dekádach sme rozpoznali systolické SZ ako endokrinné ochorenie a redukciiu tejto aktivity (RAAS, sympatikus) sme dosiahli veľké klinické úspechy. Navýšené boli o rozpoznanie úlohy nátriuretických peptidov a štúdia PARADIGM-HF poukazuje na možnosť nahradiť ACE-inhibítory aj sartany novým liečivom – kombináciou valsartanu s sakubitrilom (LCZ696).

Ohromné poznatky sme nedávno získali aj u diabetického SZ. Dominantne je to diastolické SZ, ale ak je prítomná aj ICHS (prekonaný infarkt), tak diabetici trpia nielen diastolickým ale i systolickým SZ. Liečime ich podobne ako nediabetikov. Pozoruhodnou okolnosťou bolo tiež nedávne zverejnenie klinickej štúdie EMPA-REG OUTCOME s empagliflozínom (SGLT2 inhibítor), nakoľko najvyšší benefit (36% redukcia) bol u SZ a u rehospitalizácií pre SZ. Aj liraglutid (štúdia LEADER) ukázal priaznivý benefit. Najbližšie roky ukážu, či sa niektoré spomínané liečivá u diabetikov nedostanú aj do liečby KV-ochorení, hlavne SZ. Máme sa teda na čo tešiť, lebo možno očakávať zlepšenie prognózy diabetikov so SZ.

Práca bola podporená grantmi VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14.

Literatúra

1. Fillipitos G, Khan SS, Ambrossy AP et al. International REgistry to assess medical Practice with IOgitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(5): 527–533. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehfj.262. Epub 2015 Mar 10>.
2. Chen J, Normand S-LT, Wang Y et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* 2011; 306(15): 1669–1678. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1474>.
3. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1213–1218. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-2227>.
4. Mokán M, Galajda P, Pridavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2006; 6(12): 10–17.
5. Pernický M, Murín J. Pacienti v Ústavnej pohotovostnej službe na Internej klinike. *Cardiology* 2010; 19: 201–204.
6. Levy D, Larson MG, Vasán RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275(20): 1557–1562.
7. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1628–1637.
8. Damman K, Valente MAE, Voors AA et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35(7): 455–469.
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8): 803–869. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs105>.
10. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1614–1619.
11. Aguilar D, Solomon SD, Kober L et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110(2): 1572–1578.
12. Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010; 16(12): 971–979. Erratum in *J Card Fail*. 2011; 17(3): 264.
13. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH et al. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: update on pathophysiological mechanism. *Herz* 2008; 33(3): 184–190. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-008-3115-3>.
14. Lindsey JB, Cipollone F, Abdullah SM et al. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE). Cardiovascular implications. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6(1): 7–14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2009.002>.
15. Tjeerdsma G, Szabó BM, van Wijk LM et al. Autonomic dysfunction in patients with mild heart failure and coronary artery disease and the effects of add-on beta-blockade. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(1): 33–39.
16. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007; 120(1): 79–84.
17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016. pii: ehw210. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
18. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–3087. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh108>.
19. Khera A, McGuire DK. Management of diabetic dyslipidemia: need for reappraisal of the goals. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5(2): 83–91.
20. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368(9535): 581–588.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(8): 891–975.
22. Butler J, Fonarow GC, Zile MR et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart fail* 2014; 2(2): 97–112. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2013.10.006>.
23. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 2154–2162. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
25. Musetti C, Quaglia M, Stratta P. A nephrologist point of view on sodium – glucose linked trans-porter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2014; 85(5): 1243. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.42>.
26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–22. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
27. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.

prof. MUDr. Ján Murín, CSC., FESC

✉ jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LFUK a UNB, Bratislava, Nemocnica Staré Mesto Bratislava

www.unb.sk

Doručené do redakcie 5. 9. 2016

Prijaté po recenzii 30. 9. 2016