proLékaře.cz | 27.11.2026

Budeme již brzy mít finální důkaz kardiovaskulární bezpečnosti léčby DPP-4 inhibitory?

P. Žák

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Srdeční selhání je častou komplikací u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2) a je asociováno se špatnou dlouhodobou prognózou. Porozumění potenciálním vedlejším efektům antidiabetik se jeví kriticky důležitým. Studie SAVOR-TIMI 53 s DPP-4 inhibitorem saxagliptinem u pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku prokázala zvýšení rizika srdečního selhání s nutností hospitalizace. Přibližně 50 % pacientů s DM2 má prokázané diabetické onemocnění ledvin, které je spojeno se signifikantním zvýšením rizika progrese do selhání ledvin a je také spojeno se zvýšením rizika předčasného úmrtí. Studie CARMELINA s DPP-4 inhibitorem linagliptinem prokázala non-inferioritu ve srovnání s placebem pro primární sdružený cíl (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda), v případě druhotného renálního sdruženého cíle nebylo mezi linagliptinem a placebem dosaženo statisticky signifikantního rozdílu. V červnu tohoto roku jsou očekávány výsledky další studie s kardiovaskulárními cíli, studie CAROLINA. Léčba linagliptinem je zde srovnávána s aktivní komponentou sulfonylureou (glimepiridem), která doplní výsledný obraz kardiovaskulární bezpečnosti léčby DPP-4 inhibitory.

Klíčová slova

srdeční selhání – kardiovaskulární bezpečnost – onemocnění ledvin – DPP-4 inhibitory

Could we soon have the final evidence of cardiovascular safety of DPP-4 inhibitors?

Abstract

Heart failure is a common complication in patients with DM2, and is associated with poor long-term prognosis. Understanding the potential adverse effects of antidiabetic drugs is critical. The SAVOR-TIMI 53 trial with DPP-4 inhibitor saxagliptin in patients at high cardiovascular risk showed an increased risk of heart failure (HF) requiring hospitalization. Approximately 50% of patients with DM2 have proven diabetic kidney disease, which is associated with a significant increase of the risk of progression to end-stage kidney disease and an increased risk of premature death. The CARMELINA study with DPP-4 inhibitor linagliptin proved non-inferiority for the primary outcome (the time to the first occurrence of CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke). CARMELINA was also designed to evaluate renal outcomes of linagliptin treatment; there was no significant difference between linagliptin and placebo for composite renal outcome. In June this year we should receive the results of a further study with CV objectives, CAROLINA, where linagliptin treatment is compared with the active component sulphonylurea (glimepiride). We should soon receive a full image of cardiovascular safety of treatment with DPP-4 inhibitors.

Key words

heart failure – cardiovascular risk – kidney disease – DPP-4 inhibitors

Kardiovaskulární riziko a diabetes 2. typu

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM2) jsou ve zvýšeném riziku rozvoje jak kardiovaskulárních (KV), tak i mikrovaskulárních komplikací, zejména se jedná o diabetickou nefropatii a KV onemocnění. V roce 2007 vzbudila velký rozruch práce Nissen et al, kde bylo publikováno signifikantní zvýšení rizika infarktu myokardu (IM) a hraniční zvýšení rizika úmrtí z KV příčin při léčbě antidiabetikem ze skupiny thiazolidindionů rosiglitazonem [1]. Publikovaná data byla vyhodnocena jako velmi závažná a vedla US Food and Drug Administration (FDA) a European Medicines Agency (EMA) k nastolení nového požadavku, aby každé nové antidiabetikum, které bude určeno pro pacienty s DM2, mělo prokázanou KV bezpečnost [2,3]. Následovalo mnoho studií zaměřených na pacienty s DM2 ve vysokém KV riziku, oproti tomu poměrně málo studií se zaměřilo na problematiku progrese diabetické nefropatie u takto rizikové populace [4]. Přibližně 50 % pacientů s DM2 má prokázané diabetické onemocnění ledvin (diabetic kidney disease – DKD) [5], které je spojeno se signifikantním zvýšeném rizika progrese do selhání ledvin (end-stage kidney disease) a je také spojeno se zvýšením rizika předčasného úmrtí [6]. Nedostatek studií cílených na renální end-pointy a současně i KV bezpečnost zhoršoval v minulosti rozhodovací proces lékařů u pacientů s DKD a vysokým KV rizikem. Situace byla dále zhoršována faktem, že léčba DKD u pacientů s DM2 byla vedena zejména léky inhibujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS). V období před uveřejněním výsledků studie EMPA-REG OUTCOME nebylo k dispozici žádné antidiabetikum s jasným renoprotektivním účinkem. Linagliptin je DPP-4 inhibitor, který je predominantně vylučován non-renální cestou, na rozdíl od většiny zástupců

proLékaře.cz | 27.11.2026

této lékové skupiny, může být tedy zařazen do léčby nezávisle na renálních funkcích. V metaanalýze krátce trvajících klinických studií iniciovaných k zhodnocení účinnosti a tolerance (obvykle v délce trvání 12–24 týdnů) nebyla léčba linagliptinem spojena s žádnými bezpečnostními riziky a bylo prokázáno příznivé ovlivnění parametrů diabetické nefropatie [7].

CARMELINA – studie s KV a renálními end-pointy ve srovnání s výsledky studií ostatních DPP-4 inhibitorů

Na podkladě uvedených faktů byla v červenci 2013 inicializována dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie s DPP4- inhibitorem linagliptinem s názvem CARMELINA (Cardiovascular Safety and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin, 5 mg Once Daily in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Vascular Risk), zaměřená jak na KV cíle tak i na renální cíle. Studie byla inicializována také vzhledem ke skutečnosti, že DPP-4 inhibitory jsou široce rozšířená, orální, dobře tolerovaná antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykemie nebo váhového přírůstku [8]. Protože srdeční selhání (SS) zůstává velmi častou komplikací u pacientů s DM2 a je asociováno s velmi špatnou dlouhodobou prognózou, porozumění potenciálním vedlejším efektům antidiabetik se jeví kriticky důležitým.

První velká studie SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) sledující KV cíle s DPP-4 inhibitorem vs. placebo byla randomizovaná (n = 16 492 pacientů s anamnézou nebo ve vysokém KV riziku). Nečekaně prokázala zvýšení rizika SS s nutností hospitalizace. Druhou studií byla studie EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) (n = 5 380 pacientů po akutním koronárním syndromu), která prokázala numerické, ale statisticky nesignifikantní zvýšení rizika SS vyžadujícího hospitalizaci. Oproti tomu studie TECOS (Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin) (n = 14 735 pacientů s KV onemocněním) měla delší follow-up fázi (medián 3,0 vs. 1,5 a 2,1 roku u EXAMINE a SAVOR-TIMI 53) a prokázala téměř identickou frekvenci hospitalizace pro SS pro sitagliptin a placebo [9–11]. Potenciální bezpečnostní otázky, které vzbudily výsledky studií SAVOR-TIMI 53 a EXAMINE vedly FDA k doporučení lékařům ohledně zvážení přerušení léčby saxagliptinem a alogliptinem, pokud se u pacienta rozvine SS.

V listopadu roku 2015 byly publikovány výsledky studie EMPA-REG OUT-COMES (Empagliflozin, Cardiovascular Out-comes, and Mortality in type 2 Diabetes), která prokázala statisticky vysoce signifikantní redukci rizika SS i KV mortality pro empagliflozin, zástupce ze skupiny inhibitorů sodíko-glukózového kotransportu (SGLT2-inhibitorů). Studie EMPA-REG OUTCOME se účastnilo 11 531 pacientů s DM2 s vysokým KV rizikem. Na počátku studie mělo SS 10 % nemocných a asi 47 % bylo po IM. Během sledování došlo k signifikantní redukci rizika složeného primárního end-pointu – hospitalizace pro SS a KV úmrtí (HR 0,66; $p < 0,001$), a to bez ohledu na klinickou charakteristiku nemocných zahrnující věk, pohlaví, glomerulární filtraci (eGFR). Dále vedla léčba empagliflozinem k signifikantní redukci hospitalizací pro SS (HR 0,65; $p = 0,002$), resp. k poklesu hospitalizací pro SS nebo úmrtí na SS (HR 0,61; $p < 0,001$). Jednalo se o první prospektivní randomizovanou studii, která prokázala pozitivní vliv antidiabetické léčby na snížení rizika SS u nemocných s diabetem. Mechanizmus, kterým empagliflozin snižuje riziko SS, zatím není zcela objasněn, je pravděpodobné, že se na snížení rizika SS nejspíše podílejí hemodynamické změny dané volumovou deplecí [12]. Právě takto příznivé výsledky léčby empagliflozinem vedly k ještě častějším otázkám stran rizika SS při léčbě DPP-4 inhibitory.

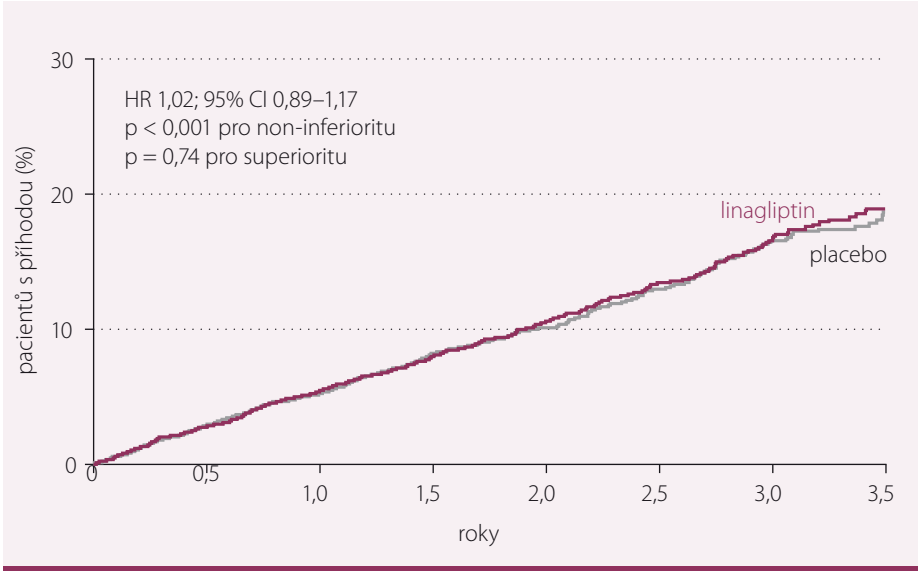
Aktuální léčebná doporučení American Diabetes Association (ADA) zohledňují získaná data a doporučují do dvojkombinace s metforminem u pacientů s anamnézou KV onemocnění zařadit lék s prokázaným snížením rizika nežádoucích KV účinků a mortality [13]. Výše uvedené studie studovaly účinek nových antidiabetik na KV mortalitu a nefatální KV příhody, do popředí pozornosti se dostala možnost pozitivního či negativního ovlivnění SS výběrem hypoglykemizující léčby. Obecně ale platí, že negativní efekt může mít jakákoli léčba, která je spojena s vysokým rizikem hypoglykemických epizod. Ty jsou spojeny s rizikem vzniku maligních arytmií a náhlé smrti [12].

V posledních 10 letech bylo publikováno mnoho studií sledujících KV cíle s různorodými výsledky. Zatímco studie s SGLT-2 inhibitorem empagliflozinem a GLP-1 receptorovým agonistou liraglutidem prokázaly statisticky výrazně signifikantní redukce KV mortality 38 % (HR 0,62; 95% CI 0,49–0,77) a 22 % (HR 0,78; 95% CI 0,66–0,93), studie CANVAS s canagliflozinem prokázala menší snížení rizika KV mortality (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97) [14–16]. Výsledky studií tří DPP-4 inhibitorů (saxagliptin, alogliptin, sitagliptin) [9–11] ukázaly neutrální vliv na aterosklerotické KV komplikace, ale u saxagliptinu bylo zachyceno zvýšení rizika SS s nutností hospitalizace. Recentně publikované observační studie prokázaly, že pacienti léčení DPP-4 inhibitory mají nižší riziko KV onemocnění (vč. SS) než pacienti léčení non-sulfonylureovými sekretagogy nebo inzulinem [17], dále že riziko SS je nižší při léčbě DPP-4 inhibitorem linagliptinem ve srovnání se sulfonylureou [18]. Výsledky studie CARMELINA byly prezentovány na European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2018 Annual Meeting v Berlíně. Připomeňme si design této studie – randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, do které se zapojilo 27 zemí. Zařazeni byli pacienti s DM2 ve vysokém KV riziku a/nebo s chronickým onemocněním ledvin (CKD), hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 6,5–10,0 % (48–86 mmol/mol). Vysoké KV riziko bylo definováno jako anamnéza ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, ischemické choroby dolních končetin, renální riziko jako poměr albumin/kreatinin v moči; urinary albumin: creatinine ratio (UACR) vyšší než 30 mg/g a eGFR v rozmezí 45–75 ml/min/1,73 m^2, pacienti s konečným stadiem onemocnění ledvin nebo pacienti s náhradou funkce ledvin nebyli do studie zařazeni. Účastnící splňující výše uvedená kritéria byli randomizováni v poměru 1 : 1 do skupiny léčené linagliptinem nebo placebem, studiová léčba byla přidána k zavedené léčbě. Jako sdružený primární cíl (3P-MACE) byla zvolena smrt z KV příčin, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda. Druhotný sdružený cíl byl stanoven jako první záchyt konečného selhání ledvin, pokles eGFR ≥ 40% nebo smrt z renálních příčin. Studie byla designována dle konceptu *event driven* s ukončením po dosažení primárního sdruženého cíle u 611 účastníků. V období mezi srpnem roku 2013 a srpnem roku 2016 bylo randomizováno 6 991 pacientů v 605 centrech, 98,7 % účastníků dokončilo studii, data o vitálním statusu účastníků byla dostupná u 99,7 %, data pro primární sdružený cíl byla dostupná u 98,7 % účastníků. Vzhledem k délce studie v období 3 let se jedná o velmi dobrá čísla retence účastníků ve studii. Primárního sdruženého cíle bylo dosa-

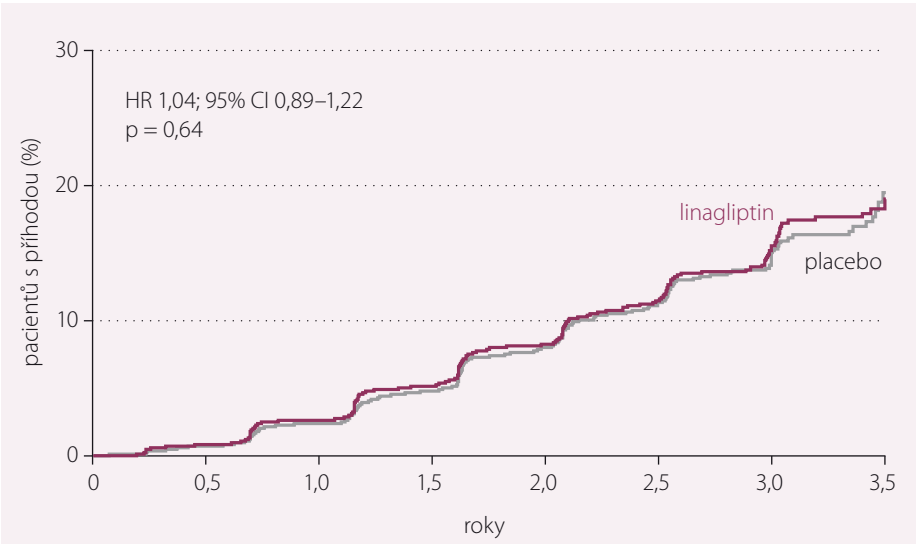
proLékaře.cz | 27.11.2026

ženo u 434 (12,4 %) z 3 494 pacientů randomizovaných do skupiny léčené linagliptinem a u 420 (12,1 %) z 3 485 pacientů u skupiny léčené placebem, absolutní rozdíl 0,13 (95% CI –0,63–0,90) na 100 pacientoroků (HR 1,02; 95% CI 0,89–1,17), p < 0,001 splňuje podmínku průkazu non-inferiority (graf 1). V případě druhotného renálního sdruženého cíle nebylo mezi linagliptinem a placebem statisticky dosaženo signifikantního rozdílu, absolutní rozdíl 0,22 (95 % CI –0,52–0,97) na 100 pacientoroků (HR 1,04; 95% CI 0,89–1,22; p = 0,62) (graf 2). Studie CARMELINA byla odlišná od předchozích studií, byli zde zařazeni pacienti s pokročilým onemocněním ledvin, na rozdíl od předchozích klinických studií s DPP-4 inhibitory, jednalo se o vysoce rizikovou populaci – 74 % pacientů mělo CKD, 43 % hodnotu eGFR pod 45ml/min/1,73 m^2 a 15,2 % pod 30 ml/min/1,73 m^2.

Stejně tak velmi vysoký výskyt primárního cíle (5,63 pacientorok) ukazuje na dosud nejrizikovější populaci ve studii s KV cíli, u takto vysoce rizikové populace může poté docházet k podhodnocení výsledného efektu v rámci přítomného zhoršování funkce ledvin. Vysoké riziko úmrtí v placebové skupině 3,40/100 pacientorok bylo výrazně vyšší než v ostatních studiích s DPP-4 inhibitory (1,45–2,45 na 100 pacientorok). Jedná se také o první studii s antidiabetikem sledující efekt na renální funkce s dostatečnou statistickou silou. Studie neprokázala žádný benefit léčby linagliptinem na sdružený renální cíl. Pacienti s CKD mají dlouhodobě obvykle horší kontrolu glykemie, vzhledem k omezenému výběru antidiabetik vhodných pro léčbu u renálně limitovaných pacientů. Pacienti ve studii CARMELINA měli na počátku studie hodnotu HbA_{1c} 8 % (DCCT), zlepšení hodnoty HbA_{1c} bez zvýšení rizika hypoglykemie prokázané v této studii ukazuje linagliptin jako velmi vhodný DPP-4 inhibitor pro pacienty s CKD. Výsledky explorační analýzy této studie také podporují hypotézu, že linagliptin redukuje albuminurii ve srovnání s placebem, tato hypotéza již byla vyslovena v předchozích studiích s DPP-4 inhibitory, nutno podotknout, že zlepšení glykemické kontroly se na daném efektu také může podílet [19]. Hospitalizace pro SS byla dalším významným parametrem s prospektivně daným statisticky analytickým plánem. Nebyl prokázán žádný statisticky významný rozdíl mezi linagliptinem a placebem v riziku hospitalizace pro SS, tento závěr je zvláště relevantní, vzhledem ke statistickému průkazu



Graf 1. Studie CARMELINA. Čas do sdruženého primárního cíle – smrt z KV příčin, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda.



Graf 2. Studie CARMELINA. Čas do druhotného sdruženého cíle – první záchyt konečného selhání ledvin, pokles glomerulární filtrace ≥ 40% nebo smrt z renálních příčin.

zvýšeného rizika ve studii SAVOR-TIMI 53 se saxagliptinem a numerického nárůstu ve studii EXAMINE s alogliptinem, zatímco u sitagliptinu ve studii TECOS nebylo toto riziko prokázáno [20,21]. Ve studii CARMELINA se podařilo dosáhnout zlepšení glykemické kontroly u skupiny léčené linagliptinem ve srovnání s placebovou skupinou, přes vyšší užití medikace snižující glykemii v placebové skupině. Zlepšení glykemické kontroly nebylo provázeno změnou KV mortality, ani nedošlo ke snížení rizika progrese do konečného stadia selhání ledvin, je možné že zlepšení glykemické kontroly vedlo ve studii k prokázanému poklesu albuminurie ve skupině léčené linagliptinem. Limitací studie byla délka trvání, je možné, že k průkazu ovlivnění renálního cíle (např. konečného stadia renálního onemocnění) by byla potřebná delší doba trvání studie. Pokud se pokusíme o shrnutí výsledků studie CARMELINA, tak linagliptin přidaný k běžné terapii u pacientů s DM2 prokázal non-inferioritu na KV sdružený cíl při mediánu trvání studie 2,2 roku [19].

Data získaná ze studie CARMELINA budou v červnu tohoto roku doplněna o výsledky studie CAROLINA, další studie s linagliptinem a KV cíli. Studie CAROLINA je unikátní v tom, že srovnává léčbu linagliptinem s aktivní komponentou sulfonylureou glimepiridem. Pacienti

proLékaře.cz | 27.11.2026

zařazení do studie CAROLINA mají nižší KV a renální rizika, kratší trvání diabetu (medián 6,2 roku), lepší glykemickou kontrolu (průměrný HbA_{1c} 7,2 %) ve srovnání s pacienty zařazenými do studie CARMELINA. Výsledky studie CAROLINA nám tak umožní informovanější rozhodnutí při výběru antidiabetika do dvojkombinace u pacientů s krátce trvajícím DM2 a nižším KV rizikem, dále nám umožní získat očekávanou odpověď stran KV bezpečnosti léčby sulfonylureou glimepiridem [22]. Kompletní výsledky studie CAROLINA budou zveřejněny v červnu tohoto roku na The American Diabetes Association's 79th Scientific Sessions v San Francisku.

Závěr

Léčba DPP-4 inhibitory je pevně etablována v běžné klinické praxi, současná léčebná doporučení ADA/EASD výrazně akcentují hodnocení přítomného KV rizika a lékař by při výběru antidiabetika měl zvážit KV benefity dané medikace a v souladu s konceptem individualizace léčby zvolit medikaci s KV benefitem. Proto jsou pro klinickou praxi velmi významné výsledky studií s KV cíli. Studie CARMELINA nám ukázala benefity při léčbě linagliptinem vs. placebo u vysoce rizikové populace, studie CAROLINA nám v červnu ukáže, jaké rozdíly jsou mezi léčbou linagliptinem a zástupcem sulfonylureových sekretagog glimepiridem u pacientů s nižším stupněm KV rizika ve srovnání s populací ve studii CARMELINA. Klinický program studií s KV cíli s linagliptinem tak bude kompletní, a doplní nám tak obraz KV bezpečnosti léčby DPP-4 inhibitory.

Literatura

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356(24): 2457–2471. doi: 10.1056/NEJMoa072761.

2. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Guidance for industry. Silver Spring 2008. Available at: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf.

3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: European Medicines Agency 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

4. Smith RJ, Goldfine AB, Hiatt WR. Evaluating the cardiovascular safety of new medications for type 2 diabetes: time to reassess? Diabetes Care 2016; 39(5): 738–742. doi: 10.2337/dc15-2237.

5. Thomas MC, Cooper T, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2016; 12(2): 73–81. doi: 10.1038/nrneph.2015.173.

6. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR et al. Chronic kidney disease and cardio-vascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet 2013; 382(9889): 339–352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

7. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. Am J Kidney Dis 2015; 66(3): 441–449. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.024.

8. Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH et al. CARMELINA® investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the CArdiovascular safety and Renal Microvascular outcomE study with LINAgliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. Cardiovasc Diabetol 2018; 17(1): 39. doi: 10.1186/s12933-018-0682-3.

9. Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation 2014; 130(18): 1579–1588. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.

10. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015; 385(9982): 2067–2076. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.

11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(3): 232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

12. Karásek D. EMPA-REG OUTCOME a snížení rizika srdečního selhání u nemocných s diabetem. Interní Med 2016; 18(4): 163–167.

13. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl 1): S1–S2. doi: 10.2337/dc18-Sint01.

14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

15. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardio-vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19): 1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.

16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657.

17. Ou HT, Chang KC, Li CY et al. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nation-wide longitudinal study. Cardiovasc Diabetol 2016; 15

18. Kim YG, Yoon D, Park S et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. Circ Heart Fail 2017; 10(9): e003957.

19. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. CARMELINA® investigators Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019; 321(1): 69–79. doi: 10.1001/jama.2018.18269.

20. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: outcomes from TECOS. Diabetes Care 2016; 39(12): 2304–2310. doi: 10.2337/dc16-1415.

21. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial. Diabetes Care 2017; 40(1): 69–76. doi: 10.2337/dc16-0621.

22. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin versus glimepiride in type 2 diabetes (CAROLINA(R)). Diab Vasc Dis Res 2015; 12(3): 164–174. doi: 10.1177/1479164115570301.

Doručeno do redakce: 10. 3. 2019
Přijato po recenzi: 15. 3. 2019

MUDr. Petr Žák
www.fnusa.cz
petr.zak@fnusa.cz