

# Kardiovaskulárne outcome štúdie – ako čítať ich výsledky, čomu venovať pozornosť a aký majú význam pre klinickú prax

## Cardiovascular outcome trials – How to interpret their results, what to focus on, and their relevance for clinical practice

Tomáš Bolek

Pracovisko intervenčnej kardiológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou Žilina  
Pracovisko invazívnej a intervenčnej kardiológie SÚSCH a.s. Banská Bystrica  
I. interná klinika Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

✉ doc. MUDr. Tomáš Bolek, PhD. | ato.bolek@gmail.com | www.fnspza.sk

Doručené do redakcie | Received 30. 4. 2026

Prijaté po recenzii | Accepted 11. 5. 2026

### Abstrakt

Kardiovaskulárne outcome štúdie (CVOT) predstavujú v súčasnosti základný pilier hodnotenia bezpečnosti a účinnosti moderných kardiometabolických liečiv. Ich interpretácia však presahuje jednoduché posúdenie primárneho endpointu a vyžaduje detailné pochopenie dizajnu štúdie, charakteru sledovanej populácie a typu zvolených klinických ukazovateľov. Cieľom tohto prehľadového článku je priblížiť princípy správneho čítania CVOT, identifikovať najčastejšie úskalia ich interpretácie a poukázať na ich reálny význam pre klinickú prax. Na príklade štúdií SURPASS-CVOT a SUMMIT-HFpEF demonštrujeme, že klinický prínos liečby je podmienený fenotypom ochorenia a mechanizmom účinku lieku. Kým SURPASS-CVOT preukázala noninferioritu tirzepatidu voči dulaglutidu v redukcii veľkých aterotrombotických príhod, štúdia SUMMIT-HFpEF dokumentovala významné zlepšenie symptómov, funkčnej kapacity a redukcii epizód zhoršenia srdcového zlyhávania u pacientov s HFpEF asociovaným s obezitou. CVOT tak nepredstavujú len regulačný nástroj, ale aj kľúčový zdroj poznatkov pre individualizáciu liečby. Ich správna interpretácia umožňuje lepšie zacielenie terapie na konkrétny klinický fenotyp a optimalizáciu manažmentu pacienta v každodennej praxi.

**Kľúčové slová:** CVOT – kardiometabolické riziko – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou (Hfpef) – obezita – tirzepatid

### Abstract

Cardiovascular outcome trials (CVOTs) have become a cornerstone in the evaluation of safety and efficacy of modern cardiometabolic therapies. However, their interpretation goes beyond a simple assessment of the primary endpoint and requires a comprehensive understanding of study design, patient population, and the nature of selected clinical outcomes. The aim of this review is to outline key principles for interpreting CVOTs, highlight common pitfalls, and discuss their relevance for everyday clinical practice. Using the SURPASS-CVOT and SUMMIT trials as examples, we demonstrate that the clinical benefit of therapy is strongly dependent on disease phenotype and mechanism of action. While SURPASS-CVOT confirmed the non-inferiority of tirzepatide in reducing major adverse cardiovascular events, the SUMMIT trial showed significant improvements in symptoms, functional capacity, and reduction in heart failure worsening in patients with obesity-related HFpEF. CVOTs therefore represent not only a regulatory requirement but also a critical source of evidence for treatment individualization. Their proper interpretation enables more precise targeting of therapy according to specific clinical phenotypes and improves patient management in routine practice.

**Key words:** cardiometabolic risk – cardiovascular outcome trial (CVOT) – heart failure with preserved ejection fraction (Hfpef) – obesity – tirzepatid

## Úvod

Kardiovaskulárne outcome štúdie (CVOT – CardioVascular Outcome Trial) predstavujú v súčasnej diabetológii zásadný zdroj dôkazov, avšak ich význam sa v čase zásadne menil. V minulosti boli CVOT primárne zamerané na preukázanie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti nových antidiabetík, pričom viaceré liečby nepreukázali KV-benefit – staršie triedy liekov, ako deriváty sulfonylurey či inzulín, vykazovali prevažne neutrálny, prípadne v niektorých analýzach potenciálne nepriaznivý efekt na kardiovaskulárne výsledky [1,2]. Podobne aj inhibitory DPP4 (napr. sitagliptín, alogliptín, saxagliptín) preukázali KV-neutralitu, pričom saxagliptín bol asociovaný so zvýšeným rizikom hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, čo poukázalo na to, že KV-benefit nie je triedovým efektom, ale musí byť preukázaný pre každú molekulu individuálne [3,4,5].

Naopak, v súčasnosti sa paradigma CVOT zásadne posunula – po publikovaní prelomových štúdií so SGLT2-inhibítormi a GLP1-agonistami sa tieto štúdie stali nástrojom identifikácie liečby s preukázaným KV-benefitom. Prvýkrát boli totiž demonštrované redukcie „tvrdých“ klinických endpointov, ako sú KV-mortalita, infarkt myokardu či cievná mozgová príhoda, čo zásadne ovplyvnilo terapeutické algoritmy a viedlo k integrácii výsledkov CVOT do súčasných odporúčaní odborných spoločností pri stratifikácii rizika a individualizácii liečby pacientov s diabetom 2. typu (DM2T) [6–8].

Pre klinickú prax majú CVOT štúdie viacerozrnmerný význam. Lekárom poskytujú robustné, prospektívne a randomizované dáta o účinnosti a bezpečnosti liečby v populáciách s vysokým KV-rizikom, čím umožnili presun od glukocentrického prístupu k manažmentu založenému na redukcii celkového kardiometabolického rizika [8]. Z pohľadu pacienta tieto štúdie priniesli dôkaz, že moderná farmakoterapia dokáže nielen zlepšiť glykemickú kontrolu, ale aj predĺžiť prežívanie a znížiť výskyt závažných komplikácií, vrátane KV-mortality [6,7]. Zároveň však interpretácia CVOT vyžaduje kritický prístup – vrátane hodnotenia dizajnu štúdie, charakteristik zaradenej populácie, typu analyzovaných endpointov a rozdielov medzi relatívnou a absolútnou redukciami rizika, aby bolo možné správne preniesť výsledky do individuálneho rozhodovania o liečbe.

V kontexte nových inkretínových terapií, najmä duálneho agonistu GIP/GLP1-receptorov tirzepatidu, nado-budol význam CVOT-štúdií ďalší rozmer. Tirzepatid preukázal výrazný efekt na redukcii hmotnosti, zlepšenie glykemickej kontroly a modifikáciu kardiometabolických rizikových faktorov, pričom prebiehajúce CVOT-štúdie majú potenciál definovať jeho miesto v prevencii KV-príhod [9]. Pochopenie toho, čo CVOT-štúdie skutočne prinášajú a aké sú ich limity, je preto kľúčové pre racionálne a evidence-based využitie týchto terapií v každodennej klinickej praxi.

## SURPASS-CVOT a redefinícia štandardu CVOT štúdií v diabetológii

Významný míľnik vo vývoji CVOT predstavuje štúdia SURPASS-CVOT, ktorá reflektuje zásadný posun nielen v očakávaniach od antidiabetickej liečby, ale aj v samotnom dizajne klinických štúdií. Išlo o event-driven, randomizovanú, dvojito zaslepenú, aktívne kontrolovanú, paralelne prebiehajúcu štúdiu fázy 3, ktorá hodnotila vplyv tirzepatidu (titrácia do maximálnej dávky 15 mg) v porovnaní s dulaglutidom (1,5 mg) na výskyt kompozitného endpointu MACE-3 (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievná mozgová príhoda) u pacientov s DM2T a preukázaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (ASKVO), pričom obe liečby boli podávané na pozadí štandardnej starostlivosti [9,12].

Do štúdie bolo randomizovaných celkovo 13 299 pacientov, pričom po vylúčení pacientov nespĺňajúcich vstupné kritériá tvorilo modifikovanú intention-to-treat populáciu 13 165 pacientov: 6 586 v skupine pacientov liečených tirzepatidom a 6 579 v skupine pacientov liečených dulaglutidom [12]. Priemerný vek pacientov bol  $64,1 \pm 8,8$  roka, ženy tvorili 29 %, priemerná hodnota indexu telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index) dosahovala  $32,6 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>, priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> bola  $8,4 \pm 0,9$  % a priemerné trvanie diabetu  $14,7 \pm 8,8$  roka. Štúdia patrí medzi najväčšie a najdlhšie trvajúce CVOT s inkretínovou liečbou, s celkovou dĺžkou trvania približne 5 rokov a mediánom sledovania 4 roky, čo zabezpečilo dostatočný počet udalostí na robustné hodnotenie primárneho endpointu [9,12].

Tab. 1 | Štúdia SURPASS-CVOT. Kardiovaskulárne outcomes s tirzepatidom vs dulaglutidom u pacientov s DM2T. Upravené podľa [12]

	TIRZEPATID	DULAGLUTID
počet pacientov (n)	6 586	6 579
medián sledovania (roky)	4	4
populácia	DM2T + ASKVO	DM2T + ASKVO
primárny endpoint (MACE-3)	12,2 %	13,1 %
hazard ratio (MACE-3)	0,92 (95,3% CI 0,83–1,01)	—
bezpečnosť	porovnateľná	porovnateľná
nežiaduce účinky	↑ GIT	menej GIT

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie DM2T – diabetes mellitus 2. typu GIT – gastrointestinálny trakt (nežiaduce účinky)

MACE – Major Adverse Cardiovascular Events/závažné nežiaduce kardiovaskulárne príhody RCT – Randomized Clinical Trial/randomizovaná klinická štúdia

Z hľadiska výsledkov došlo k výskytu MACE-3 u 801 pacientov (12,2 %) v skupine s tirzepatidom a u 862 pacientov (13,1 %) v skupine s dulaglutidom. Tirzepatid štatisticky preukázal splnenie kritéria noninferiority voči dulaglutidu (HR 0,92; 95,3% CI 0,83–1,01;  $p = 0,003$ ), pričom nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v prospech superiority. V štúdií SURPASS-CVOT preukázal tirzepatid porovnateľný účinok na 3-bodový MACE v porovnaní s dulaglutidom, čím potvrdil KV-bezpečnosť ( $p = 0,09$ ), tab. 1 [12]. Bezpečnostný profil bol medzi skupinami porovnateľný, s vyšším výskytom gastrointestinálnych nežiaducich účinkov v skupine s tirzepatidom, bez významného rozdielu v závažných nežiaducich udalostiach [12].

Okrem primárneho kardiovaskulárneho endpointu bol tirzepatid v porovnaní s dulaglutidom asociovaný aj so znížením mortality zo všetkých príčin. Liečba tirzepatidom viedla k 16 % relatívnej redukcii rizika úmrtia z akejkoľvek príčiny (HR = 0,84), čo naznačuje potenciálny prínos z hľadiska prežívania nad rámec samotnej glykemickej kontroly. Hoci štúdia nebola primárne dizajnovaná na hodnotenie mortality, tento náález je klinicky významný a konzistentný so širšími kardiometabolickými účinkami inkretínových terapií [12].

Voľba dulaglutidu ako aktívneho komparátora vychádzala z robustných dôkazov zo štúdie REWIND, ktorá preukázala významnú redukcii kompozitného endpointu MACE-3 u pacientov s DM2T [10]. Na rozdiel od viacerých predchádzajúcich CVOT bola populácia v REWIND charakterizovaná nižším podielom pacientov s etablovaným KVO, čo umožnilo extrapoláciu benefitov aj do oblasti primárnej prevencie. Dulaglutid sa tak etabloval ako referenčný štandard v rámci inkretínovej liečby z hľadiska KV-benefitu, pričom jeho použitie ako komparátora v štúdií SURPASS-CVOT predstavuje klinicky relevantný scenár odrážajúci reálnu prax [10].

Dôležitý doplnujúci pohľad na interpretáciu výsledkov prináša práca autorov Sattar N et al, ktorá využíva koncept tzv. putative placebo, teda odhadovaného placebového ramena, ktoré bolo odvodené z dát štúdie REWIND s dulaglutidom. Kľúčovým metodologickým krokom bolo použitie podskupiny pacientov zo štúdie REWIND, ktorá čo najpresnejšie zodpovedala populácii zaradenej do štúdie SURPASS-CVOT, čím sa zvýšila externá validita porovnania [13].

Keďže v štúdií SURPASS-CVOT bol tirzepatid porovnávaný s aktívnym komparátorom (dulaglutidom), ktorý má sám o sebe preukázaný KV-benefit, výsledný efekt tirzepatidu na MACE bol do istej miery „tmený“. Na základe tejto imputovanej analýzy sa ukazuje, že ak by bol tirzepatid porovnávaný priamo s placebom, jeho efekt na redukcii MACE by bol výraznejší, s odhadovanou relatívnou redukcii rizika približne v rozmedzí 20–25 %. Tento prístup tak naznačuje, že výsledok noninferiority voči dulaglutidu nemusí plne odrážať skutočný kardioprotektívny potenciál tirzepatidu. V tomto kontexte tirzepatid vykazuje profil, ktorý ho potenciálne radí medzi najúčinnšie kardiometabolické intervencie súčasnosti [13].

Tieto zistenia sú podporené aj výsledkami recentne publikovanej post hoc analýzy SURPASS-CVOT, ktorá hodnotila širší kompozitný kardio-renálny endpoint. Tirzepatid bol asociovaný s nižším rizikom tohto kompozitného endpointu v porovnaní s dulaglutidom (HR približne 0,80; 95% CI 0,70–0,90), pričom konzistentný efekt bol pozorovaný aj pri jednotlivých renálnych komponentoch vrátane poklesu eGFR  $\geq 40$  %, progresie chronického ochorenia obličiek či výskytu závažných renálnych udalostí. Navyše bol zaznamenaný pomalší pokles eGFR v čase v prospech tirzepatidu. Hoci ide o post hoc analýzu, konzistentnosť efektu naprieč kardiovaskulárnymi aj renálnymi ukazovateľmi podporuje hypotézu komplexného orgánoprotektívneho účinku tirzepatidu [14].

Štúdia SURPASS-CVOT zároveň symbolizuje širší posun v cieľoch CVOT-štúdií. Kým historicky bolo hlavným cieľom preukázať KV-bezpečnosť nových liečiv (noninferiority voči placebo), v súčasnosti sa očakáva, že nové antidiabetiká budú aktívne prispievať k redukcii KV-rizika [2,11]. Tento posun je dôsledkom dostupnosti liekov s preukázaným benefitom, ktoré vytvárajú nový štandard starostlivosti. V takomto kontexte placebo kontrolované štúdie môžu strácať časť svojej klinickej relevancie a do popredia sa dostávajú práve aktívne komparatívne dizajny.

Regulačné authority, vrátane amerického Úradu pre kontrolu potravín a liečiv (FDA – Food and Drug Administration), síce pôvodne zaviedli požiadavku CVOT s cieľom eliminovať potenciálne riziká antidiabetickej liečby, avšak vývoj v posledných rokoch ukázal, že tieto štúdie majú omnoho širší význam [11]. Dnes sa od nových liečiv očakáva nielen bezpečnostný profil, ale aj pridaná hodnota v zmysle redukcii KV-príhod. SURPASS-CVOT tak možno vnímať ako prelomovú štúdiu, ktorá nastavuje nové kritériá (tzv. benchmark) pre budúci vývoj antidiabetickej liečby.

V kontexte tirzepatidu majú tieto výsledky zásadný klinický význam. Predchádzajúce štúdie programu SURPASS preukázali výrazné zlepšenie glykemickej kontroly a významnú redukcii telesnej hmotnosti, čo naznačuje komplexný vplyv na kardiometabolické riziko [15]. SURPASS-CVOT potvrdzuje, že tieto metabolické benefity nie sú sprevádzané zvýšeným KV-rizikom, ale naopak, tirzepatid poskytuje KV-ochranu porovnateľnú s etablovaným GLP1-agonistom. To ho radí medzi kľúčové terapeutické možnosti v manažmente pacientov s DM2T a vysokým KV-rizikom a naznačuje jeho potenciál v ďalšej evolúcii kardiometabolickej liečby [12].

### Chronické srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou, obezita a štúdia SUMMIT: nový terapeutický koncept

Srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF – Heart Failure with preserved Ejection Fraction) predstavuje heterogénny klinický syndróm, ktorého epidemiológia sa v posledných rokoch výrazne mení. Na-

rastá podiel pacientov s tzv. metabolickým fenotypom HFpEF, u ktorých dominantnú úlohu zohráva obezita, inzulinová rezistencia, systémový zápal a mikrovaskulárna dysfunkcia. Obezita je dnes považovaná za jednu z najčastejších príčin HFpEF, pričom jej vplyv presahuje hemodynamické preťaženie a zahŕňa komplexné neurohumorálne a zápalové mechanizmy vedúce k štruktúrnym a funkčným zmenám myokardu [16–18].

Patofyziologický základ tohto fenotypu je vysvetľovaný tzv. adipokínovou hypotézou HFpEF, podľa ktorej dysfunkčné adipózne tkanivo produkuje prozápalové mediátory a adipokíny (napr. leptín, rezistín), pričom dochádza k poklesu protektívnych faktorov, ako je adiponektín. Tento stav vedie k endoteliálnej dysfunkcii, zníženej biodostupnosti oxidu dusnatého, zvýšenému oxidačnému stresu a následnej myokardiálnej fibróze a hypertrofii. Výsledkom je zvýšenie tuhosti ľavej komory a porucha diastolickej funkcie, ktorá je charakteristická pre HFpEF [16,19]. Tento model zároveň vysvetľuje, prečo je HFpEF častejší u pacientov s obezitou a DM2T a prečo tradičná hemodynamicky orientovaná liečba prinášala limitovaný efekt [18,20].

Na tento patofyziologický koncept nadväzuje aj dizajn štúdie SUMMIT-HFpEF, ktorá hodnotila účinok tirzepatidu u pacientov s HFpEF a obezitou. Na rozdiel od tradičných štúdií zameraných výlučne na diabetickú populáciu boli do SUMMIT-HFpEF zaradení pacienti s obezitou bez ohľadu na prítomnosť DM2T. Štúdia SUMMIT-HFpEF je prvou štúdiou u pacientov s HFpEF a obezitou, v ktorej boli závažné klinické výsledky srdcového zlyhania vopred špecifikovaným primárnym cieľovým ukazovateľom. Išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú štúdiu fázy 3 klinického testovania, pričom primárne endpointy štúdie zahŕňali zmeny symptómov a kvality života hodnotené pomocou Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), ako aj funkčnú kapacitu (napr. 6-minútový test chôdze). Sekundárne endpointy zahŕňali zmeny telesnej hmotnosti, metabolických parametrov a výskyt hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Dĺžka sledovania bola dostatočná na zachytenie klinicky relevantných zmien v symptómoch a funkčnom stave pacientov [21].

Primárny kompozitný endpoint, definovaný ako kardiovaskulárna smrť alebo zhoršenie srdcového zlyhávania, sa vyskytol u 36 pacientov (9,9 %) v skupine s tirzepatidom v porovnaní s 56 pacientmi (15,3 %) v placebovej skupine, čo predstavovalo signifikantnú redukciu (HR 0,62; 95% CI 0,41–0,95;  $p = 0,026$ ). Zhoršenie srdcového zlyhávania (zahŕňajúce hospitalizácie a urgentné návštevy) sa vyskytlo u 29 pacientov (8,0 %) v skupine s tirzepatidom a u 52 pacientov (14,2 %) v placebo skupine, čo zodpovedá významnej redukcii rizika o 46 % (HR 0,54; 95 % CI 0,34–0,85) [19].

Z hľadiska symptómov a kvality života došlo k výraznému zlepšeniu skóre KCCQ-CSS po 52 týždňoch, pričom priemerná zmena bola  $+19,5 \pm 1,2$  bodu v skupine s tirzepatidom vs  $+12,7 \pm 1,3$  bodu v placebovej skupine.

Tieto výsledky potvrdzujú, že tirzepatid vedie k signifikantnému zlepšeniu klinického stavu pacientov s HFpEF asociovaným s obezitou, pričom jeho benefit je primárne sprostredkovaný redukciou epizód zhoršenia srdcového zlyhávania a zlepšením symptómov skôr než ovplyvnením mortality (tab. 2) [21,22].

Z pohľadu širšieho kontextu ide o zásadný posun v chápaní liečby HFpEF u pacientov s obezitou. Kým doterajšie terapeutické prístupy boli zamerané najmä na hemodynamickú moduláciu a liečbu komorbidít, moderné kardiometabolické intervencie, vrátane inkretínovej liečby, cieľia priamo na základné patofyziologické mechanizmy ochorenia. Tento prístup je podporený aj výsledkami štúdií so SGLT2-inhibítormi, ktoré preukázali redukciu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie u pacientov s HFpEF, čím sa potvrdzuje význam metabolickej modulácie v liečbe tohto syndrómu [23,24].

HFpEF asociované s obezitou tak predstavuje modelové ochorenie, v ktorom dochádza k prepojeniu diabetológie, obezitológie a kardiológie. Štúdia SUMMIT-HFpEF v tomto kontexte poskytuje dôležitý dôkaz, že liečba zameraná na redukciu telesnej hmotnosti a zlepšenie metabolického prostredia môže viesť k významnému klinickému benefitu [21]. Tirzepatid tak môže v budúcnosti zohrávať kľúčovú úlohu nielen v manažmente diabetu a obezity, ale aj v liečbe HFpEF u pacientov s obezitou,

**Tab. 2 | Štúdia SUMMIT (Study of Tirzepatide in Patients with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity). Upravené podľa [21]**

	TIRZEPATID	PLACEBO
počet pacientov (n)	361	367
medián sledovania (roky)	~2 roky	~2 roky
populácia	HFpEF + obezita	HFpEF + obezita
primárny endpoint (KCCQ-CSS)	+19,5 bodu	13,1 %
primárny endpoint (6MWD)	+ 26 m	+ 10 m
hospitalizácie pre SZ	8 %	14,2 %
pokles telesnej hmotnosti	- 13,9 %	- 2,2 %
bezpečnosť	porovnateľná	porovnateľná
nežiaduce účinky GIT	↑	menej

GIT – gastrointestinálne HFpEF – Heart Failure with preserved Ejection Fraction/srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou SZ – srdcové zlyhávanie

čím sa otvára nová éra komplexnej kardiometabolickej terapie.

## Záver

CVOT predstavujú kľúčový nástroj pre hodnotenie moderných kardiometabolických liečebných prístupov, ich interpretácia však vyžaduje pochopenie dizajnu, populácie a typu sledovaných endpointov. Rozdiel medzi noninferioritou a superioritou, ako aj charakter primárneho endpointu, zásadne ovplyvňujú klinický význam výsledkov.

Obe štúdie SURPASS-CVOT a SUMMIT-HFpEF ukazujú, že výsledky nemožno interpretovať izolovane. Kým štúdia SURPASS-CVOT potvrdila kardiovaskulárnu bezpečnosť tirzepatidu bez preukázania superiority v MACE, SUMMIT-HFpEF preukázala významný klinický benefit u pacientov s HFpEF a obezitou, najmä v oblasti symptómov a redukcie epizód zhoršenia srdcového zlyhávania.

Pre klinickú prax je preto kľúčové hodnotiť, čo štúdia meria, u akej populácie a akým mechanizmom je dosiahnutý efekt. Len tak možno výsledky CVOT správne preložiť do individualizovanej liečby pacienta.

## Literatúra

1. Turner RC, Holman RR, Stratton IM et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
2. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2288–2298. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>>.
3. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
4. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
5. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
6. 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. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
7. 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. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
8. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65(12): 1925–1966. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>>.
9. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants

with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024; 267: 1–11. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.09.007>>. PMID: 37758044.

10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND). *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.

11. Zannad F, Stough W, Lipicky RJ et al. Assessment of cardiovascular risk of new drugs for the treatment of diabetes mellitus: risk assessment vs risk aversion. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2(3): 200–205. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw007>>.

12. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025; 393(24):2409–2420. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa2505928>>.

13. Sattar N, Gerstein HC, D'Alessio D et al. Estimating the True MACE Benefits From Tirzepatide in SURPASS-CVOT Using an Imputed Placebo Analysis of REWIND. *Diabetes Care* 2026; dc260298. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.2337/dc26-0298>>.

14. Nissen SE, Wolski K, D'Alessio D et al. Cardiorenal outcomes with tirzepatide compared with dulaglutide in patients with diabetes and cardiovascular disease: a post hoc analysis of the SURPASS-CVOT randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2026. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1001/jamacardio.2026.0767>>.

15. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387(3): 205–216. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>>.

16. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(4): 263–271. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>>.

17. Packer M. Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity. *Circulation* 2018; 137(15): 1614–1631. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474>>.

18. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(9): 559–573. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>>.

19. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008; 117: 43–51. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550>>.

20. Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS, et al. Angiotensin–nephrilysin inhibition in HFpEF. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1609–1620. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>>.

21. Packer M, Zile RM, Kramer M et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2025; 392(5):427–437. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa241002>>.

22. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT et al. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(20): 2379–2390. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.542>>.

23. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>>.

24. Solomon SD, McMurray JVV, Claggett B et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089–1098. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>>.