

Flozyny 2018 — krajobraz po EMPA-REG OUTCOME

Flozins 2018 — the landscape after EMPA-REG OUTCOME

Katarzyna Pasterczyk, Paulina Mulawka, Piotr Gajda, Dorota Kuzemko-Baranowska, Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) są nową grupą leków o wyjątkowym mechanizmie działania. Oprócz efektu hipoglikemizującego i zmniejszenia masy ciała leki tej klasy obniżają ciśnienie tętnicze dzięki efektom diuretycznemu i natriuretycznemu. Flozyny korygują jeden z mechanizmów hiperglikemii w cukrzycy typu 2 — zwiększoną reabsorpcję glukozy w nerkach. Przedstawicielami flozyn stosowanymi w praktyce klinicznej są dapagliflozyna, kanagliflozyna i empagliflozyna, a już wkrótce dostępna będzie ertugliflozyna.

Celem niniejszej publikacji jest podsumowanie zakończonych już badań (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, CVD-REAL), w których dowiedziono, że istnieją ogromne korzyści ze stosowania flozyn u chorych na cukrzycę typu 2 zarówno w odniesieniu do kontroli glikemii, jak i wpływu na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Czy rzeczywiście występuje efekt klasy, może się wyjaśnić w najbliższym czasie, gdy zostaną opublikowane wyniki badań DECLARE-TIMI 58 i VERTIS CV. Kolejnym przełomowym badaniem może się okazać EMPEROR (badanie dotyczące stosowania empagliflozyny u chorych na przewlekłą niewydolność

serca [HF]), które być może umożliwi odpowiedź na pytanie, czy zasadne jest stosowanie inhibitorów SGLT2 u pacjentów z HF bez towarzyszącej cukrzycy. Zagadką pozostaje również mechanizm kardioprotekcyjny flozyn. Potrzebne są dalsze badania w tym zakresie. Najprawdopodobniej jest on złożony i wynika pierwotnie ze zmniejszenia stężenia glukozy w osoczu oraz glukozurii — jedynych bezpośrednich skutków działania leku, co w konsekwencji wywołuje nie do końca poznane jeszcze efekty metaboliczne i hemodynamiczne.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (3), 159–164

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniowa, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2, flozyny

ABSTRACT

Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitors are members of the new group of drugs with unique mechanism of action. Besides hypoglycemic effect and weight loss, these drugs reduce blood pressure through diuretic and natriuretic effect. Flozins correct increased reabsorption of glucose in kidneys, which is one of the mechanisms of type 2 diabetes. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin are representatives of flozins used in

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin
e-mail: grzegorz.dzida@wp.pl

clinical practice. The new one, ertugliflozin will be soon available.

The aim of this publication is to summarize the results of finished studies (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, CVD-REAL) which proved antihyperglycemic effects and cardiovascular protection of flosins in patients with type 2 diabetes. If it is class effect, we will find out from results of DECLARE-TIMI 58, VERTIS CV studies, which will be published soon. EMPEROR might be the next crucial study (about using empagliflozin in patients with heart failure [HF]) since it will give the answer to the question if sodium-glucose transporter 2 inhib-

itors should be used in patients with HF without diabetes. The cardioprotective mechanism of flosins still is not known. Further studies are required. It is highly likely that cardioprotective mechanism of flosins is complex and is connected with their direct effect — antihyperglycemic and glucosuric which results in not known yet metabolic and hemodynamic effects.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (3), 159–164

Key words: type 2 diabetes, cardiovascular morbidity and mortality, sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors, flosins

WPROWADZENIE

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2, *sodium-glucose linked transporter 2*) to nowa grupa leków o wyjątkowym mechanizmie działania. Oprócz efektu hipoglikemizującego i redukcji masy ciała leki tej klasy obniżają ciśnienie tętnicze dzięki efektom diuretycznemu i natriuretycznemu [1, 2].

Flozyny korygują jeden z mechanizmów hiperglikemii w cukrzycy typu 2 — zwiększoną reabsorpcję glukozy w nerkach. Nasilają glukozurię przez hamowanie transportu zwrotnego glukozy z przesączu kłębuszkowego w cewce bliższej nefronów. Zahamowanie resorpcji zwrotnej glukozy z moczu pierwotnego wiąże się ze spadkiem stężenia glukozy we krwi oraz utratą 200–300 kcal/dobę. Z glukozurią wiąże się również diureza osmotyczna (300–400 ml/d.). Ilość glukozy wydalana przez nerki w wyniku zastosowania inhibitorów SGLT2 zależy od aktualnej glikemii oraz wartości przesączania kłębuszkowego. W porównaniu z placebo inhibitory te obniżają wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) od około 0,6% do 1,0%. Co istotne, działanie inhibitorów SGLT2 jest całkowicie niezależne od insuliny, dlatego stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą nie wywołują hipoglikemii i mogą być z powodzeniem stosowane również u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 2 wymagających insulinoterapii z uwagi na dysfunkcję komórek beta wysp trzustkowych [1, 2].

Przedstawicielami flozyn stosowanymi w praktyce klinicznej są dapagliflozyna, kanagliflozyna i empagliflozyna, wkrótce dostępna będzie także ertugliflozyna. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzy-

stwa Diabetologicznego (PTD) flozyny można stosować w monoterapii już na wstępnym etapie leczenia cukrzycy typu 2, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania metforminy lub wystąpiła jej nietolerancja, a także na każdym kolejnym etapie leczenia cukrzycy. Aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii po rozpoczęciu leczenia inhibitorami SGLT2, należy zmniejszyć dawki insuliny i pochodnej sulfonilomocznika [3–5].

Do najczęściej występujących działań niepożądanych powodowanych przez flozyny należą zakażenia grzybicze okolic zewnętrznych narządów moczowo-płciowych oraz infekcje dróg moczowych. Poza tym zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, będących w podeszłym wieku oraz przyjmujących leki moczopędne flozyny mogą powodować objawowe spadki ciśnienia tętniczego. Upośledzona czynność filtracyjna nerek, ciężka niewydolność wątroby, ostre stany przebiegające z odwodnieniem stanowią przeciwwskazania do stosowania inhibitorów SGLT2. Zaleca się ostrożność podczas stosowania flozyn u chorych przyjmujących diuretyki pętlowe [3–5].

Warto wspomnieć o zakończonych już badaniach, w których dowiedziono, że istnieją ogromne korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych na cukrzycę typu 2 zarówno w odniesieniu do kontroli glikemii, jak i ze względu na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

KANAGLIFOZYNA

Kanagliflozyna to jeden z inhibitorów SGLT2, który hamuje również SGLT1 w jelicie, a więc jest mniej selektywna i potencjalnie może mieć większy potencjał anty-

hiperglikemiczny. Jest przedmiotem badania CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kanagliflozyną w okresie średnio 188 tygodni obserwacji. Obejmuje ono dwa badania z randomizacją — CANVAS i CANVAS-R. W tym pierwszym badaniu oceniano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe kanagliflozyny, w drugim — dodatkowo oceniano jej wpływ na funkcje nerek. Główny złożony punkt końcowy obejmował: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Przebadano łącznie 10 142 chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (średni wiek — 63,3 roku; kobiety stanowiły 35,8%; 65,5% badanych z chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, czas trwania cukrzycy średnio 13,5 roku) [6].

W badaniu CANVAS potwierdzono, że kanagliflozyna zapewnia redukcję ryzyka wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego (śmierć sercowo-naczyniowa oraz udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem), nie zmniejszając jednak ryzyka wystąpienia żadnej z poszczególnych jego składowych. U chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie kanagliflozyną było związane nie tylko z mniejszym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale także nerkowych (mniejsze ryzyko progresji albuminurii, zmniejszenia eGFR o 40% oraz konieczności leczenia nerkozastępczego lub zgonu z przyczyn nerkowych). Niestety, okazało się również, że leczenie kanagliflozyną wiązało się z prawie 2-krotnie wyższym ryzykiem amputacji (głównie na poziomie palucha lub śródstopia) niezależnie od czynników predysponujących oraz dawki. Bez względu na ryzyko amputacji było większe u pacjentów z wcześniejszymi amputacjami, istniejącą chorobą naczyń obwodowych i neuropatią [6].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaleca wywiad pod kątem wcześniejszych amputacji, choroby naczyń obwodowych, neuropatii i owrzodzenia stopy cukrzycowej przed włączeniem kanagliflozyny, aby zminimalizować ryzyko amputacji. W opublikowanym w czerwcu tego roku badaniu obserwacyjnym OBSERVE-4D wykazano, że kanagliflozyna nie zwiększa ryzyka amputacji poniżej kolana [7]. Być może wyniki badania CANVAS w kontekście zwiększania przez kanagliflozynę ryzyka amputacji wynikają z doboru populacji do badania, do którego byli włączani chorzy z miażdżycą tętnic obwodowych i po amputacjach.

Autorzy artykułu opublikowanego w marcowym „Circulation” wskazują, że u chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym kanagliflozyna przyczynia się do redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF, *heart failure*) wśród różnych populacji osób badanych. Być może korzyści mogą być jeszcze większe wśród osób wyjściowo z HF [8].

Trwają badania nad wyjaśnieniem mechanizmu korzystnego działania fiozyny na układ krążenia, który powoduje poprawę przeżywalności chorych. Ostatnio badanie CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) prowadzone na Uniwersytecie Nowej Południowej Walii w Sydney wcześniej zakończono ze względu na pozytywne wyniki śródkresowej oceny skuteczności. W badaniu wzięło udział 4400 pacjentów z cukrzycową chorobą nerek, u których sprawdzano korzyści i bezpieczeństwo leczenia kanagliflozyną dodaną do leczenia blokerem układu renina-angiotensyna (inhibitorem konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] lub sartanem). Główny złożony punkt końcowy obejmował: czas do dializ lub przeszczepu nerki, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub zgon sercowo-naczyniowy, lub w wyniku choroby nerek. Wkrótce będą opublikowane wyniki tego badania. Wtedy okaże się, czy kanagliflozyna jest lekiem spowalniającym postęp przewlekłej choroby nerek u chorych na cukrzycę typu 2 [9].

ERTUGLIFLOZYNA

Ertugliflozyna jest kolejnym lekiem z grupy inhibitorów SGLT2, który poprawia kontrolę glikemii, powoduje redukcję masy ciała i obniża ciśnienie tętnicze. Niewątpliwą zaletą jest niskie ryzyko hipoglikemii oraz dobra tolerancja preparatu. Ertugliflozyna stosowana w monoterapii, jak również w połączeniu z metforminą i/lub sitagliptyną nie powodowała istotnego wzrostu ryzyka hipoglikemii. Profil działań niepożądanych jest taki sam jak w przypadku pozostałych fiozyny, wśród najczęstszych są grzybicze infekcje narządów płciowych zewnętrznych. W Stanach Zjednoczonych FDA w marcu 2018 roku zaaprobowała ertugliflozynę, a także jej połączenie z metforminą lub sitagliptyną w leczeniu cukrzycy typu 2. Pozytywną opinię na temat ertugliflozyny wydał również *EU Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Najprawdopodobniej nowa fiozyna będzie dostępna dla chorych w Polsce już od września. Trwa badanie VERTIS CV Study (*eValuation of ERTugliflozin efficacy*

and Safety Cardiovascular outcomes trial), którego celem jest ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego ertuglifozyny. Najprawdopodobniej zostanie ono zakończone w sierpniu przyszłego roku [8–10].

DAPAGLIFLOZYNA

Dapagliflozyna — pierwszy inhibitor SGLT2 dostępny na rynku farmaceutycznym — była przedmiotem badania CVD-REAL, pierwszego międzynarodowego, retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2, którzy rozpoczęli leczenie inhibitorem SGLT2 lub innym lekiem obniżającym stężenie glukozy (inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 [DDP-4, *dipeptidyl peptidase 4*] i agonistami receptora peptydu glukagonopodobnego 1 [GLP-1, *glucagon-like peptide 1*]). Prowadzono je w 12 krajach (CVD-REAL 1: Niemcy, Dania, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone, CVD-REAL 2: Australia, Kanada, Izrael, Japonia, Singapur i Korea Południowa) i służyło zebraniu danych z codziennej praktyki klinicznej o ponad 4 mln pacjentów [11]. Celem pierwszorzędowym było porównanie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF, *hospitalizations for heart failure*) u chorych na cukrzycę typu 2, u których włączono inhibitor SGLT2, w porównaniu z innymi lekami przeciw cukrzycowymi, a drugorzędowym — porównanie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny między tymi grupami i porównanie ryzyka HHF oraz zgonu z dowolnej przyczyny pomiędzy tymi grupami [12].

Dzięki temu badaniu uzupełniono dane z randomizowanego badania EMPA-REG OUTCOME (*The Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose*) o informacje z codziennej praktyki klinicznej, odzwierciedlające ogólną populację chorych na cukrzycę typu 2, bez ściśle określonych kryteriów włączenia i wyłączenia. Badanie to dostarczyło wartościowych informacji na temat wpływu klasy inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, na zdarzenia sercowo-naczyniowe w szerokiej populacji chorych na cukrzycę typu 2, z których tylko 13% miało rozpoznaną chorobę układu sercowo-naczyniowego. Profil chorych w tym badaniu nie odzwierciedlał ogólnej populacji chorych na cukrzycę — u 76% osób rozpoznano chorobę wieńcową, tymczasem w populacji ogólnej chorych na cukrzycę występuje ona maksymalnie u 30% [13].

Najistotniejsze w wynikach badania CVD-REAL jest to, że u chorych na cukrzycę typu 2 o zróżnicowanym ryzyku sercowo-naczyniowym, u których rozpoczęto

leczenie inhibitorem SGLT2 (stosowano różnych przedstawicieli klasy) w porównaniu z innymi lekami przeciw cukrzycowymi, obserwowano redukcję HF o 39%, zdarzeń sercowo-naczyniowych o 22%, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 47%, a z dowolnej przyczyny aż o 51% [14, 15].

Faktem jest, że badanie to dowiodło korzystnego działania na układ sercowo-naczyniowy różnych przedstawicieli klasy inhibitorów SGLT2, co może przemawiać za efektem kardioprotekcyjnym całej klasy inhibitorów SGLT2. To, czy rzeczywiście chodzi tu o efekt klasy, może się wyjaśnić w najbliższym czasie. Obecnie trwa badanie DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*), którego wyniki zostaną opublikowane w listopadzie 2018 roku. Jest to wielonarodowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą kontrolowaną próbą placebo, którym zostało objętych 17 150 pacjentów z cukrzycą typu 2 i znaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obciążonych co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego. Badanie to ma na celu sprawdzenie hipotezy, czy u pacjentów z cukrzycą typu 2 długotrwale leczonych dapagliflozyną zmniejsza ona jeden lub oba punkty końcowe, z których pierwszy to zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe, zawał serca lub udar niedokrwieny, a drugi — częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub HF [1, 6, 16].

Dapagliflozyna jest najstarszym zatwierdzonym w swojej klasie lekiem. Wyniki badania opublikowanego w 2015 roku, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i z udokumentowaną wcześniej chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz nadciśnieniem tętniczym, dowodzą, że dapagliflozyna znacznie (w porównaniu do placebo) obniża HbA_{1c}, masę ciała oraz skurczowe ciśnienie tętnicze [17]. U 45% pacjentów leczonych dapagliflozyną uzyskano obniżenie HbA_{1c} wynoszące 0,5% albo więcej, u 40% — zmniejszenie masy ciała o co najmniej 3%, u 38% zaobserwowano obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 3 mm Hg lub więcej. Jednocześnie dowiedziono, że lek nie wpływał negatywnie na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe [17].

JAKIE MOGĄ BYĆ MECHANIZMY KARDIOPROTEKCJI FLOZYN?

W związku z wysoce zadowalającymi wynikami badań EMPA-REG OUTCOME i CVD-REAL w odniesieniu do redukcji zdarzeń-sercowo naczyniowych oraz działania kardioprotekcyjnego kolejnym przełomowym badaniem może okazać się EMPEROR (*EMPagliflozin*

outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure) — badanie dotyczące stosowania empagliflozyny u chorych na przewlekłą niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*) z zachowaną frakcją wyrzutową lub z obniżoną frakcją wyrzutową [18]. Badanie to rozpoczęło się w 2017 roku i ocenia skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny u chorych na CHF, włączając pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i bez tej choroby [19, 20]. Wyniki badania dadzą odpowiedź na nurtujące wszystkich pytanie o to, czy w erze inhibitorów SGLT2 stosowanych przede wszystkim u pacjentów z cukrzycą typu 2 zasadne okaże się stosowanie tej grupy leków u pacjentów z HF bez cukrzycy. Czy zatem flozyny będą lekami, które poszerzą możliwości terapeutyczne nie tylko diabetologów, ale także kardiologów i lekarzy rodzinnych i w sposób istotny wpłyną na redukcję przypadków HF?

Obecnie empagliflozyna jest pierwszym lekiem stosowanym u chorych na cukrzycę typu 2, w przypadku którego dane na temat obniżenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zostały uwzględnione w dokumentacji rejestracyjnej w kilku krajach [20]. Dane z badania EMPA-REG OUTCOME wskazują, że poza skutecznym obniżaniem glikemii istnieją inne mechanizmy w działaniu empagliflozyny istotne dla redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Jednym z nich, który może mieć znaczący wpływ na działanie kardioprotekcyjne leku, jest korzystne działanie hemodynamiczne, polegające na obniżeniu ciśnienia tętniczego, zmniejszaniu objętości krwi krążącej, a przez to zmniejszaniu obciążenia mięśnia sercowego [21–24]. Wiadomo także, że występuje zwiększenie stężenia glukagonu we krwi, którego znane jest działanie inotropowe dodatnie [22].

Postawiono hipotezę, że w warunkach przewlekłej, łagodnej hiperketonemii, takich jak te, które panują podczas leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 inhibitorami SGLT2, ketony są wybiórczo pobierane przez komórki mięśnia sercowego zamiast kwasów tłuszczowych i glukozy (które są typowymi surowcami energetycznymi dla serca). Wykazano, że już po 4 tygodniach stosowania empagliflozyny dochodzi do 3–4-krotnego wzrostu ketonemii [15]. Ketony są zatem wykorzystywane do syntezy związków wysokoenergetycznych z lepszym, bardziej optymalnym wykorzystaniem tlenu przez kardiomiocyty, co może znacząco wpływać na poprawę funkcji serca i obniżyć ryzyko jego niewydolności. Jest zatem możliwe, że wykorzystanie ketonów przez kardiomiocyty było przyczyną wczesnych korzystnych wyników w EMPA-REG OUTCOME. Poza tym podczas stosowania leków tej klasy

zaobserwowano wzrost hematokrytu spowodowany nie tylko efektem diuretycznym, ale również zwiększeniem stężenia erytropoetyny. Najprawdopodobniej mechanizm kardioprotekcyjny flozyn jest złożony i wynika pierwotnie ze zmniejszenia stężenia glukozy w osoczu oraz glukozurii. Są to jedyne bezpośrednie skutki działania leku, co w konsekwencji wywołuje nie do końca poznane jeszcze efekty metaboliczne i hemodynamiczne.

PIŚMIENICTWO

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Standards of medical care in diabetes — 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1): S64–S74.
2. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(3): 208–219, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6, indexed in Pubmed: 24622369.
3. Invokana (canagliflozin) package insert. Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville 2013.
4. Farxiga (dapagliflozin) package insert. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington 2016.
5. Jardiance (empagliflozin) package insert. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield 2016.
6. Rajagopalan S, Brook R, Fernández-Balsells MM, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(21): 2099–2098, doi: 10.1056/NEJMc1712572, indexed in Pubmed: 29166232.
7. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(11): 2585–2597, doi: 10.1111/dom.13424, indexed in Pubmed: 29938883.
8. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018 [Epub ahead of print], doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222, indexed in Pubmed: 29526832.
9. <https://www.janssen.com/phase-3-credence-renal-outcomes-trial-invokana-canagliflozin-being-stopped-early-positive-efficacy> (7.09.2018).
10. Yang J. Ertugliflozin for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11(8): 747–753, doi: 10.1080/17512433.2018.1503051, indexed in Pubmed: 30025475.
11. Markham A. Ertugliflozin: first global approval. *Drugs*. 2018; 78(4): 513–519, doi: 10.1007/s40265-018-0878-6, indexed in Pubmed: 29476348.
12. Aronson R, Frias J, Goldman A, et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(6): 1453–1460, doi: 10.1111/dom.13251, indexed in Pubmed: 29419917.
13. Kosiborod M, Cavender M, Fu A, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *Circulation*. 2017; 136(3): 249–259, doi: 10.1161/circulationaha.117.029190.
14. <https://www.cvdreal.com/cvd-real-study.html> (7.09.2018).
15. Kosiborod M, Cavender M, Fu A, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *Circulation*. 2017; 136(3): 249–259, doi: 10.1161/circulationaha.117.029190.

16. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/nejmoa1504720](https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720).
17. <http://www.timi.org/index.php?page=declare-timi-58> (7.09.2018).
18. European summary of product characteristics Jardiance®, approved January 19, 2017. Data on file.
19. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA, et al. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care.* 2015; 38(7): 1218–1227, doi: [10.2337/dc14-0315](https://doi.org/10.2337/dc14-0315), indexed in Pubmed: [25852208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25852208/).
20. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951> (7.09.2018).
21. <https://www.boehringer-ingenelheim.pl> (7.09.2018).
22. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms. *Am J Med.* 2017; 130(6S): S30–S39, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.04.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.009), indexed in Pubmed: [28526184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526184/).
23. Perreault L. EMPA-REG OUTCOME: the endocrinologist's point of view. *Am J Med.* 2017; 130(6S): S51–S56, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.04.005](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.005), indexed in Pubmed: [28526185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526185/).
24. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014; 124(2): 499–508, doi: [10.1172/JCI72227](https://doi.org/10.1172/JCI72227), indexed in Pubmed: [24463454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463454/).