

Janusz Gumprecht

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe inhibitorów SGLT2

Cardiovascular safety of SGLT2 inhibitors

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Gumprecht J. Cardiovascular safety of SGLT2 inhibitors. Clin Diabet 2016; 5, 2: 62–65. DOI: 10.5603/DK.2016.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Inhibitory kotransportu sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2), określane także mianem flozyn, stanowią najmłodszą grupę doustnych leków hipoglikemizujących. Progresywny charakter cukrzycy typu 2 i stopniowe pogarszanie czynności komórek β wysp trzustkowych sprawiają, że kontrola glikemii nadal pozostaje trudna i stymuluje do poszukiwania nowych kierunków i możliwości optymalnej terapii. Szczególnie interesujące w tym ujęciu, obok terapii inkretynowej, są inhibitory SGLT2. Leki te, wpływając na zmniejszenie reabsorpcji zwrotnej glukozy w nerkach i zwiększając tym samym jej wydalanie z moczem, działają w sposób niezależny od insuliny, zarówno pod względem jej wydzielania, jak i samego działania. Cukrzyca typu 2 pozostaje także w dalszym ciągu jednym z głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Zagadnieniem kluczowym w odniesieniu do nowych grup leków jest zatem określenie zasad długoterminowej, bezpiecznej, dobrze tolerowanej i jednocześnie skutecznej terapii chorych charakteryzujących się różnym stopniem zaawansowania powikłań naczyniowych, w tym przede wszystkim powikłań sercowo-naczyniowych. Nowe leki przeciwcukrzycowe powinny nie tylko wpływać na kontrolę glikemii, ale także przyczyniać się do zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe: inhibitory SGLT2, bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, cukrzyca typu 2

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Janusz Gumprecht

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze

Tel.: +48 (32) 271 25 11

Faks: +48 (32) 271 46 17

Nadesłano: 20.04.2016

Przyjęto do druku: 23.04.2016

ABSTRACT

Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, also called flozins, are a new group of oral antidiabetic drugs. Due to progressive nature of type 2 diabetes and gradual deterioration of pancreatic beta cell function, achieving good diabetes control still remains a challenge. This stimulates researchers and clinicians to search for new directions in diabetes treatment and to develop optimal antidiabetic therapy. Particularly interesting in this context are (besides incretin-based therapies) SGLT2, because they reduce renal glucose reabsorption and, thereby, increase urinary glucose excretion. Their action is independent from insulin, both in terms of insulin secretion and action. Type 2 diabetes remains one of the major cardiovascular risk factors. The most important issue related to this group of drugs is therefore establishing the principles of safe, well-tolerated and effective long-term treatment of patients with vascular complications of various severity, including mainly cardiovascular complications. New antidiabetic drugs should not only improve glycaemic control, but also contribute to the reduction of cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: SGLT2 inhibitors, cardiovascular safety, type 2 diabetes

Cukrzyca, pomimo prowadzonych na coraz szerszą skalę działań prewencyjnych, pozostaje schorzeniem stanowiącym istotny problem społeczny, który nabiera rosnącego znaczenia zarówno z klinicznego, jak i epidemiologicznego punktu widzenia, a dążenie do indywidualnie określonego celu terapeutycznego, poza normalizacją podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego i współistniejących zaburzeń gospodarki lipidowej oraz nadmiernej masy ciała, ma kluczowe

znaczenie w terapii. Z punktu widzenia pacjenta optymalna terapia cukrzycy powinna się opierać na prostym schemacie, lekach skutecznych i bezpiecznych oraz pozbawionych działań niepożądanych. Progresywny charakter choroby i stopniowe pogarszanie czynności komórek β wysp trzustkowych sprawia, że kontrola glikemii nadal pozostaje trudna i stymuluje do poszukiwania nowych kierunków i możliwości optymalnej terapii. Szczególnie interesujące w tym ujęciu, obok terapii inkretynowej, wydają się inhibitory kotransportu sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2, *sodium/glucose cotransporter 2*). Leki te, wpływając na zmniejszenie reabsorpcji zwrotnej glukozy w nerkach i zwiększając tym samym jej wydalanie z moczem, działają w sposób niezależny od insuliny, zarówno pod względem jej wydzielania, jak i samego działania. Tym samym stopień nasilenia współistniejącej insulinooporności i/lub związana z progresywnym charakterem choroby postępująca dysfunkcja komórek β wysp trzustki nie wpływają na efektywność terapii, co daje możliwość dodatkowego, korzystnego i długotrwałego wpływu inhibitorów SGLT2 na wyrównanie glikemii, niezależnie od stadium zaawansowania historii naturalnej cukrzycy typu 2, w którym znajduje się pacjent.

Białka SGLT2, grupa transporterów glukozy zależnych od sodu typu 2, zlokalizowane są w nerkach, w obrębie rąbka szczoteczki odcinka S1 cewki proksymalnej nefronu i charakteryzują się niskim powinowactwem, ale jednocześnie wysoką pojemnością transportową dla glukozy i są w warunkach fizjologii odpowiedzialne za 90% reabsorpcji glukozy z przesączu pierwotnego [1].

Protoplastą współczesnych inhibitorów SGLT2 jest floryzyna, wyizolowana pierwotnie z kory korzeni jabłoni w roku 1835 i początkowo stosowana jako lek przeciwgorączkowy oraz w leczeniu infekcji. Działanie floryzyny stymulujące wydalanie glukozy z moczem odkryto nieco później, w drugiej połowie XIX wieku, jednak aktywność w nerkach u ludzi wykazano dopiero w roku 1933, natomiast działanie przeciwcukrzycowe stosunkowo niedawno, bo w roku 1987, i dopiero wtedy zainteresowania badaczy skupiły się na tym nowym, potencjalnym mechanizmie redukcji hiperglikemii w cukrzycy typu 2 [2].

Pomimo ogromnego postępu medycyny, wprowadzenia do terapii kolejnych grup leków obniżających stężenie glukozy we krwi oraz doskonalenia metod jej monitorowania, rozwój późnych powikłań naczyniowych, w tym zwłaszcza sercowo-naczyniowych, pozostaje najistotniejszym problemem współczesnej diabetologii, w sposób zasadniczy wpływając na skrócenie oczekiwanego okresu życia oraz pogorszenie jego jakości.

Dostępne badania wskazują na istnienie ścisłego związku pomiędzy stopniem i czasem trwania podwyż-

szonego stężenia glukozy we krwi a ryzykiem rozwoju przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy. Dążenie do normalizacji stężenia glukozy we krwi jest zatem, obok leczenia współistniejących zaburzeń gospodarki tłuszczowej, dążenia do normalizacji masy ciała i podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego, zgodnie z zaleceniem wielokierunkowego, całościowego leczenia cukrzycy typu 2, kluczowym sposobem zapobiegania lub zwolnienia tempa progresji powikłań naczyniowych. Udowodniono to w dużych badaniach klinicznych, takich jak *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) dla typu 1 czy *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dla typu 2 cukrzycy. Na podstawie szczegółowej analizy wyników powyższych badań, a także wyników badania STENO i STENO-2 oraz dużych badań klinicznych z roku 2008 — *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamcron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) oraz *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) — można stwierdzić, że dążenie do optymalnego wyrównania glikemii nie przynosi korzyści wszystkim pacjentom chorującym na cukrzycę typu 2. Największa efektywność i bezpieczeństwo takiej terapii dotyczą chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą lub chorujących krótko, dość dobrze wyrównanych metabolicznie, u których nie rozwinęły się dotychczas powikłania makroangiopatyczne [3–11].

Cukrzyca typu 2 pozostaje zatem w dalszym ciągu jednym z kluczowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Powikłania sercowo-naczyniowe choroby odpowiadają za około 65% zgonów chorych na cukrzycę. Jednocześnie u około 60% chorych ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową, stabilną lub niestabilną, rozpoznaje się zaburzenia gospodarki węglowodanowej w różnym stopniu zaawansowania, od nieprawidłowej glikemii na czczo poprzez upośledzoną tolerancję glukozy do jawnej cukrzycy typu 2, a w populacji chorych hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego bez wcześniejszego wywiadu w kierunku cukrzycy wykazano ją u 20–45% badanych. Cukrzyca w tej grupie pacjentów występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (41,6 vs. 30,7%). Wiele lat temu, w roku 1998, opublikowano wyniki badań, które po raz pierwszy sugerowały uznanie cukrzycy za ekwiwalent choroby wieńcowej. Poza obecnością cukrzycy *per se* ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę jest podwyższone poprzez obecność także innych, dodatkowych czynników ryzyka nakładających się na współistniejące zaburzenia gospodarki węglowodanowej [12–14].

Zagadnieniem kluczowym w odniesieniu do nowych grup leków jest zatem określenie zasad

długoterminowej, bezpiecznej, dobrze tolerowanej i jednocześnie skutecznej terapii chorych charakteryzujących się różnym stopniem zaawansowania powikłań naczyniowych, w tym przede wszystkim powikłań sercowo-naczyniowych. Nowe leki przeciwcukrzycowe nie tylko powinny wpływać na kontrolę glikemii, ale także przyczynić się do zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Biorąc to pod uwagę, w grudniu 2008 roku komitet naukowy *Food and Drug Administration* (FDA) opublikował dokument określający konieczność oceny ryzyka sercowo-naczyniowego każdej nowej cząsteczki mającej zastosowanie w terapii cukrzycy. Rekomendacje te precyzują metodologię prowadzenia badań klinicznych i rejestru zdarzeń sercowo-naczyniowych. Cytowany dokument rekomenduje ich przeprowadzanie u chorych na cukrzycę ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u pacjentów powyżej 65. roku życia oraz pacjentów z zaburzeniem czynności nerek przy założeniu, że powinny one trwać co najmniej 2 lata [15].

Badania są zaprojektowane tak, by wykazać brak wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego (bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe) leków przeciwcukrzycowych w porównaniu z placebo, jako jedna z alternatyw standardowego leczenia cukrzycy. Należy podkreślić jednak, że badania te nie są projektowane w celu wykazania korzyści sercowo-naczyniowych będących wynikiem poprawy wyrównania metabolicznego i obniżenia wartości HbA_{1c} , albowiem bezpieczeństwo i korzyści sercowo-naczyniowe powinny być oceniane niezależnie od redukcji HbA_{1c} [15].

Inhibitory SGLT2, określane także mianem flozyn, stanowią najmłodszą grupę doustnych leków hipoglikemizujących, których mechanizm działania polega na hamowaniu reabsorpcji zwrotnej glukozy i jej następnym wydaleniu z moczem w ilości 50–80 g/dobę, co stanowi ekwiwalent utraty 200–320 kcal/dobę. Poprawiają one kontrolę glikemii, zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Jak wspomniano wcześniej, efekt ten jest niezależny od insuliny, zarówno pod względem jej wydzielania, jak i samego działania i, co ważne, jest uzyskiwany przy niskim ryzyku hipoglikemii. Korzyści związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 nie ograniczają się jedynie do poprawy wyrównania parametrów gospodarki węglowodanowej. Ujemny bilans energetyczny, skutkując utratą masy ciała, wpływa także na poprawę insulinowrażliwości, a zmniejszając dodatkowo glukotoksyczność — potencjalnie na protekcję komórek β . Inhibitory SGLT2 wpływają ponadto na obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego będącego istotnym i uznanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Dostępne badania wskazują także na korzystny wpływ omawia-

nej klasy leków na lipoproteiny osocza wyrażający się obniżeniem stężenia lipoprotein LDL, triglicerydów oraz wzrostem stężenia lipoprotein HDL, obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, obniżeniem aktywności układu renina–angiotensyna (RA), a także zmniejszeniem nasilenia stresu oksydacyjnego [1, 16–26].

Grupę inhibitorów SGLT2 dostępnych w Polsce reprezentują trzy leki — dapagliflozyna (Forxiga, AstraZeneca), kanagliflozyna (Invokana, Janssen-Cilag) i empagliflozyna (Jardiance, Boehringer Ingelheim). Wszystkie one oferują unikatowe korzyści dla chorych na cukrzycę typu 2, wykraczające poza wpływ na kontrolę wyrównania metabolicznego.

Wpływ na masę ciała

Nadwaga i otyłość pozostają kluczowymi czynnikami ryzyka wystąpienia i progresji nie tylko zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ale także ryzyka sercowo-naczyniowego *per se*. Inhibitory SGLT2, poprzez redukcję tkanki tłuszczowej zlokalizowanej zarówno w okolicy trzewnej, jak i podskórnej wpływają na redukcję masy ciała [16–21, 23].

Działanie hipotensyjne

Korzystny wpływ na wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego inhibitorów jest w pewnym stopniu efektem zmniejszenia masy ciała i towarzyszącej temu poprawy insulinowrażliwości, ale przede wszystkim konsekwencją zwiększonego wydalania sodu w odpowiedzi na obciążenie objętościowe oraz wzrost osocznego stężenia sodu i diurezy osmotycznej towarzyszącej eliminacji glukozy z moczem. Metaanaliza 27 badań RCT na ten temat wskazuje na redukcję wartości ciśnienia skurczowego średnio o 4,0 mm Hg i rozkurczowego o 1,6 mm Hg względem wartości wyjściowych [16–21, 23–28].

Działanie przeciwmiażdżycowe

Inhibitory SGLT2, podobnie jak leki inkretynowe, wpływają korzystnie na niezależne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych na cukrzycę, poza zmiennością glikemii, należą do nich otyłość i towarzysząca jej insulinoooporność, zaburzony profil lipidowy, nadciśnienie tętnicze oraz podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Wszystkie one nasilają stres oksydacyjny oraz prowadzą do dysfunkcji śródbłonna [29].

Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe

Wyniki badań rejestracyjnych inhibitorów SGLT2 wskazywały już na korzystny profil sercowo-naczyniowy omawianej klasy leków, jednak opublikowane 17 wrześ-

nia 2015 roku wyniki badania EMPA-REG OUTCOME mogą wskazywać (w przypadku potwierdzenia w pozostałych, trwających jeszcze badaniach kolejnych preparatów), na prawdziwy przełom w terapii cukrzycy typu 2.

Badanie EMPA-REG OUTCOME, będące długoterminowym badaniem klinicznym dla sprawdzenia skutków z zakresu układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania empagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, jest niewątpliwie pierwszym badaniem, które wykazało jednoznacznie, że lek wprowadzony do terapii hipoglikemizującej istotnie redukuje ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, w badaniu specjalnie projektowanym pod kątem oceny tychże wyników. W cytowanym badaniu 7020 chorych spełniających kryteria włączenia zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1:1 do grupy leczenia przeciwcukrzycowego typowego dla danego ośrodka albo do grupy interwencyjnej w zakresie glikemii, w której dodatkowo stosowano empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg/dobę i obserwowano przez okres 3,1 roku (mediana okresu obserwacji) w zakresie częstości wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego definiowanego jako czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także zawału serca nieprowadzącego do zgonu lub udaru nieprowadzącego do zgonu oraz drugorzędowego złożonego punktu końcowego definiowanego jako czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także zawału serca nieprowadzącego do zgonu lub udaru nieprowadzącego do zgonu oraz dodatkowo hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej. W toku obserwacji wykazano znamiennej redukcję w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (10,5 vs. 12,1%) w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu z grupą placebo z redukcją względnego ryzyka jego wystąpienia (RRR, *relative risk reduction*) o 14% [współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,86; 95-proc. przedział ufności (95% CI, *confidence interval*) 0,74–0,99; $p = 0,04$]. Znamiennej, 38-procentową redukcję wykazano ponadto w zakresie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,62; 95% CI 0,49–0,77; $p = 0,001$), 35-procentową w zakresie hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,85; $p = 0,002$) oraz 32-procentową w zakresie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,82; $p = 0,001$).

W badaniu wykazano także redukcję w zakresie drugorzędowego złożonego punktu końcowego (12,8 vs. 14,3%) w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu z grupą placebo — 11% (HR 0,89; 95% CI 0,78–1,01; $p < 0,001$ dla *noninferiority* oraz $p = 0,08$ dla *superiority*). Co ważne i zdecydowanie godne

podkreślenia, częstość występowania działań niepożądanych (AE, *adverse event*) i poważnych działań niepożądanych (SAE, *serious adverse event*) prowadzących do przerwania udziału w badaniu nie różniły się pomiędzy grupami stosującymi empagliflozynę i placebo, a odsetek pacjentów z kwasicą ketonową, zaburzeniami wolemii, epizodami zakrzepowo-zatorowymi i złamaniami kości był niski, nie przekraczając 1% dla kwasicy ketonowej i przypadków zakrzepowo-zatorowych oraz 5% dla zaburzeń wolemii [30].

W podsumowaniu należy podkreślić, że inhibitory SGLT2, efektywne w zakresie obniżania HbA_{1c} zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami doustnymi hipoglikemizującymi i/lub insuliną oferują chorym na cukrzycę typu 2 korzyści istotnie wykraczające poza wpływ na kontrolę glikemii. Na podstawie dostępnych danych klinicznych można stwierdzić, iż leki te obniżają masę ciała, wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, wpływają korzystnie na parametry gospodarki lipidowej, stężenia kwasu moczowego, aktywność układu RA oraz działają nefroprotekcynnie, jednak to kolejne badania z udziałem inhibitorów SGLT2 jednoznacznie odpowiedzą na pytanie, czy spektakularne wyniki badania EMPA-REG OUTCOME są unikalne jedynie dla empagliflozyny czy też są efektem całej klasy.

PIŚMIENNICTWO

- Jung C.H., Jang J.E., Park J.Y. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab. J.* 2014; 38: 261–273.
- Ehrenkranz J.R., Lewis N.G., Kahn C.R. i wsp. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005; 21: 31–38.
- The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. i wsp. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
- Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335–342.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. i wsp. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 129–139.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.

11. Gaede P, Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
12. Franklin K., Goldberg R.J., Spencer F. i wsp. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1457–1463.
13. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. i wsp. A prospective survey of characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1190–1201.
14. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
15. US FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes, (December), 2008. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.
16. Stenlof K., Cefalu W.T., Kim K.A. i wsp. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014; 30: 163–175.
17. Matthaai S., Bowering K., Rohwedder K. i wsp. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 1075–1084.
18. Berhan A., Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr. Disord.* 2013; 13: 58.
19. Ridderstrale M., Andersen K.R., Zeller C. i wsp. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 691–700.
20. Leiter L.A., Yoon K.H., Arias P. i wsp. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015; 38: 355–364.
21. Del Prato S., Nauck M., Duran-Garcia S. i wsp. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 581–590.
22. Merovci A., Mari A., Solis C. i wsp. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: 1927–1932.
23. Cefalu W.T., Stenlof K., Leiter L.A. i wsp. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and bloodpressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 1183–1187.
24. Sjostrom C.D., Johansson P., Ptaszynska A. i wsp. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2015; 12: 352–358.
25. Cherney D.Z.I., Perkins B.A., Soleymanlou N. i wsp. Renal hemodynamic effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587–597.
26. Tikkanen I., Narko K., Zeller C. i wsp. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38: 420–428.
27. Townsend R.R., Machin I., Ren J. i wsp. Reductions in mean 24-hour ambulatory blood pressure after 6-week treatment with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2016; 18: 43–52.
28. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M. i wsp. Effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014; 8: e9.
29. Leiter L.A., Cefalu W.T., de Bruin T.W. i wsp. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62: 1252–1262.
30. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. i wsp. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2117–2128.