proLékaře.cz | 2.8.2025

Kanagliflozín v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Canagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

Peter Galajda, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin** | mokanmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 6. 6. 2024
Prijaté po recenzii 4. 7. 2024

Abstrakt
Inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), resp. gliflozíny sú modernou skupinou antidiabetických liekov v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Kanagliflozín okrem dobrej glykemickej kontroly, nízkeho rizika hypoglykémie a poklesu telesnej hmotnosti vykazuje signifikantný kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit v liečbe pacientov s DM2T porovnateľný s ostatnými gliflozínmi (empagliflozín, dapagliflozín). Liečba kanagliflozínom sa môže potenciálne spájať s nižším rizikom cievnej mozgovej príhody dôsledkom inhibície SGLT1. Výskyt nežiaducich účinkov, ako sú zvýšené riziko infekcie močových ciest, najmä vaginálne kandidózy u žien, euglykemická ketoacidóza a deplécia objemu spojená s hypotenziou, je porovnateľný v celej skupine gliflozínov.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) – kanagliflozín – kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit – metabolický účinok – nežiaduce účinky

Abstract
Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, gliflozins are a modern class of diabetic medications in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Apart from good glycemic control, low risk of hypoglycemia and weight loss, canagliflozin has been shown to provide significant cardiovascular and nephroprotective benefit in patients with T2DM co-equal to other gliflozines (empagliflozin, dapagliflozin). Treatment with canagliflozin is potentially associated with lower risk of stroke due to inhibition of SGLT1. Incidence of adverse side effects such as increased risk of urinary infections, mainly vaginal candidosis in female, euglycemic ketoacidosis and volume depletion with hypotension is comparable in whole group of gliflozines.

Key Words: adverse effect – cardiovascular and nephroprotective benefit – canagliflozin – metabolic effect – sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Inhibítory sodíko-glukózového transportéra 2 (SGLT2i), resp. gliflozíny patria v súčasnosti k základnému pilieru liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Podľa aktuálnych celoslovenských odporúčaní liečby pacientov s DM2T sú gliflozíny spolu s agonistami receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA) preferovanou terapeutickou voľbou, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. Spolu s GLP1-RA sú jedinými antidiabetikami s potvrdeným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym účinkom [1]. Relevantné medzinárodné štandardy ich spolu s GLP1-RA zaradili do skupiny liekov prvej voľby u pacientov s DM2T s vysokým kardiovaskulárnym (KV) rizikom [2].

Na náš trh sa postupne dostali kanagliflozín, dapagliflozín a empagliflozín, ktorých účinnosť a bezpečnosť bola preverovaná vo viacerých randomizovaných klinických štúdiách a v súčasnosti sa vykonávajú klinické štúdie s ďalšími gliflozínmi, ako sú napr. ertugliflozín a sotagliflozín. Podľa selektivity ku kontransportérom SGLT2 a SGLT1 sa delia na vysoko selektívne, ako sú empagliflozín s pomerom selektivity SGLT2/SGLT1 2 500 : 1, ertugliflozín 2 000 : 1 a dapagliflozín 1 200 : 1, a menej selektívne, ako sú kanagliflozín 250 : 1 a sotagliflozín 20 : 1 (dokonca považovaný za duálny SGLT1/2 inhibítor). V súčasnosti sa skúma potenciálny benefit selektivity ku SGLT-kotransportérom a jej význam pri individualizácii liečby pacientov s DM2T a komorbiditami [3]. Pri indikácii jednotlivých gliflozínov zatiaľ chýbajú relevantné tzv. „head to head" porovnávajúce štúdie a prvé informácie sa získavajú z metaanalýz a sieťových analýz doterajších štúdií. V tomto článku sme za zamerali na rele-

proLékaře.cz | 2.8.2025

vantné dôkazy z klinických štúdií týkajúce sa kanagliflozínu.

Metabolická účinnosť kanagliflozínu

Kanagliflozín bol uvedený na európsky trh v roku 2013 po ukončení klinického programu štúdií fázy 3 pod názvom **CANTATA** (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis). V nich sa potvrdila dostatočná účinnosť a bezpečnosť kanagliflozínu v dávkach 100 mg a 300 mg, či už v monoterapii v porovnaní s diétou (CANTATA-M), alebo po pridaní k inej antidiabetickej liečbe s nedostatočnou glykemickou kontrolou, zahŕňajúcou liečbou metformínom a preparátmi sulfonylurey (SU; CANTATA-MSU) a liečbu metformínom a pioglitazónom (CANTATA-MP). Liečba kanagliflozínom sa v týchto štúdiách spájala s významnejším poklesom glykovaného hemoglobínu HbA_{1c}, glykémie nalačno (FPG) a poklesom telesnej hmotnosti [4–6].

Pri porovnaní metabolickej účinnosti liečby s inými antidiabetikami podávanie kanagliflozínu v dávke 100 mg preukázalo noninferioritu a v dávke 300 mg superioritu v porovnaní so sitagliptínom, inhibítorom dipeptidylpeptidázy 4/DPP4i (CANTATA-D, CANTATA-D2) a glimepiridom, preparátom SU (CANTATA-SU). Výskyt hypoglykémie bol veľmi nízky, porovnateľný s liečbou sitagliptínom a nižším v porovnaní s glimepiridom [7–9].

Intenzifikáciu liečby pacientov s DM2T sa môže dosiahnuť zvýšením dávky kanagliflozínu a jeho kombináciou s metformínom. Podľa štúdie INTENSIFY sa intenzifikácia liečby kanagliflozínom zvýšením dávky zo 100 mg na 300 mg denne spájala s ďalším znížením glykemických parametrov (HbA_{1c}, FPG) a telesnej hmotnosti bez zvýšenia rizika hypoglykémie [10]. Iniciálna liečba zatiaľ neliečených pacientov s DM2T kombináciou kanagliflozínu v dávkach 100 mg a 300 mg s metformínom v trvaní 26 týždňov sa spájala so štatisticky významným poklesom hladiny HbA_{1c}, vyššou proporciou pacientov s dobrou glykemickou kontrolou (HbA_{1c} < 7,0 %), poklesom telesnej hmotnosti a rovnakým nízkym výskytom hypoglykémie v porovnaní s pacientmi liečenými monoterapiou metformínom [11]. Podľa metaanalýzy klinických štúdií s kombinovanou liečbou kanagliflozínom a metformínom zvýšenie dávky zo 100 mg na 300 mg viedlo k zlepšeniu glykemickej kontroly (pokles HbA_{1c}, FPG) bez zvýšenia incidencie nežiaducich účinkov, vrátane močových infekcií [12].

Metabolická účinnosť kanagliflozínu v porovnaní s ďalšími SGLT2i (dapagliflozín, empagliflozín) bola zhodnotená v sieťovej analýze 38 štúdií, zahŕňajúcich celkovo takmer 24 tisíc pacientov s DM2T. V porovnaní s placebom všetky SGLT2i znížili hladiny HbA_{1c}, FPG, telesnú hmotnosť a krvný tlak a mierne zvýšili HDL-cholesterol, pričom efekt na glykemické parametre a pokles telesnej hmotnosti bol najvýraznejší pri užívaní kanagliflozínu 300 mg v porovnaní s ostatnými gliflozínmi [13].

V spomínaných štúdiách fázy 3 (program CANTATA) viedlo podávanie kanagliflozínu 300 mg pred jedlom k väčšiemu zníženiu hladiny postprandiálnej glukózy v porovnaní s dávkou 100 mg. Tento účinok vyššej dávky kanagliflozínu, s prechodne vysokými koncentráciami lieku intraluminálne pred jeho absorpciou, môže byť čiastočne spôsobený lokálnou inhibíciou črevného SGLT1 ako dôležitého transportéru glukózy v čreve [14]. Gliflozíny s nižšou selektivitou SGLT2/SGLT1, ako sú kanagliflozín a sotagliflozín, cestou aktivácie SGLT1 v čreve zvyšujú sekréciu GLP1, stimulujúceho produkciu inzulínu v B-bunkách pankreasu. Pri súčasnom podávaní týchto gliflozínov s DPP4i sa významne zvyšuje hladina GLP1 v cirkulácii [15]. Na ich metabolickom účinku sa môže uplatniť aj priaznivá remodelácia črevného mikrobiómu so zvýšením produkcie mastných kyselín s krátkym reťazcom stimulujúcich produkciu GLP1 v L-bunkách čreva a inhibícia absorpcie glukózy sprostredkovaná cestou SGLT1 [16,17].

Kardioprotektivita kanagliflozínu

Gliflozíny sa považujú za antidiabetické lieky s významným kardioprotektívnym účinkom, ktorý bol prvýkrát potvrdený v štúdii **EMPA-REG OUTCOME** s empagliflozínom v zmysle redukcie incidencie primárneho kompozitného cieľa, t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu (IM) a nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP). Tento benefit liečby nastupoval pomerne rýchlo po zahájení liečby a podľa sekundárnej analýzy výsledkov najviac súvisel s významnou redukciou potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ) [18].

V prípade kanagliflozínu dôkaz KV-benefitu priniesla následná štúdia **CANVAS** (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Zásadným rozdielom oproti štúdii EMPA-REG OUTCOME bol počet zahrnutých pacientov s vysokým KV-rizikom, pričom pri liečbe empagliflozínom ich bolo takmer 100 %, kým pri liečbe kanagliflozínom 66 %, čiže štúdia CANVAS zahŕňala aj väčšiu skupinu chorých s nižším KV-rizikom, ktorí mali a priori o 32 % nižšie KV-riziko. Liečba kanagliflozínom v porovnaní s placebom viedla k 14 % redukcii incidencie rovnakého primárneho kompozitného cieľa (HR 0,86), t. j. KV-mortality, nefatálneho IM a nefatálnej CMP, pričom pri jednotlivých komponentoch bol štatisticky nevýznamný trend k ich poklesu, vrátane incidencie CMP. Vo vzťahu ku kardiovaskulárnej a celkovej mortalite sa takisto potvrdil iba štatisticky nevýznamný trend k poklesu, ale podobne ako v prípade empagliflozínu došlo k významnej redukcii potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 33 % [19].

Tento priaznivý kardioprotekívny účinok celej skupiny gliflozínov potvrdila aj ďalšia štúdia **DECLARE-TIMI 58** s dapagliflozínom v podskupine s vysokým KV-rizikom [20]. Priaznivý účinok gliflozínov na SZ u pacientov s DM2T sa potvrdil aj vo viacerých štúdiách z reálnej klinickej praxe, ako boli CVD REAL a OBSERVE-4D, v ktorých bol podávaný aj kanagliflozín. V štúdii **CVD REAL**, hodnotiacej viac ako 300 000 pacientov, sa liečba akýmkoľvek gliflozínom spájala s redukciou SZ o 28 % u diabetikov s KV-ochorením (KVO) a o 39 % u diabetikov bez KVO [21]. Štúdia **OBSERVE-4D** retrospektívne hodno-

proLékaře.cz | 2.8.2025

tila 4 veľké databázy z rôznych segmentov zdravotníckej starostlivosti v USA, ktoré zahŕňali > 140 000 pacientov liečených kanagliflozínom, > 110 000 pacientov liečených iným gliflozínom (dapagliflozín, empagliflozín) a > 460 000 pacientov liečených inými antidiabetikami (DPP4i a GLP1-RA). Komparatívna analýza týchto skupín taktiež potvrdila znížené riziko SZ pri liečbe kanagliflozínom, ako aj inými gliflozínmi, pričom tento priaznivý účinok bol štatisticky významne rozdielny v porovnaní s inkretínovou liečbou a bol potvrdený aj v skupinách s rozdielnym (vyšším aj nižším) KV-rizikom [22].

V súčasnosti sa preveruje, či menej selektívne gliflozíny inhibujúce aj SGLT1 by mohli v určitých prípadoch vykazovať priaznivejší KV-benefit, vrátane vplyvu na SZ. Experimentálne navodená zvýšená expresia SGLT1 u hlodavcov sa spája so zvýšenou produkciou kolagénu a intersticiálnou fibrózou v srdci. V modeloch ischemického-reperfúzneho poškodenia srdca inhibícia SGLT1 chráni srdce pred nepriaznivou remodeláciou a zlyhaním funkcie a zmenšuje veľkosť infarktového ložiska [16]. V sieťovej analýze, zahŕňajúcej 14 klinických štúdií s > 75 tisícmi pacientami s DM2T sa liečba menej selektívnymi SGLT2i (kanagliflozín, sotagliflozín) v porovnaní s dapagliflozínom spájala s nižším rizikom hlavných KV-príhod (RR: 0,75; 95% CI 0,62–0,90), vrátane KV-mortality a hospitalizácií pre SZ [23].

V metaanalýze 6 randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií, zahŕňajúcich > 57 tisíc pacientov s DM2T, bola liečba selektívnymi a neselektívnymi SGLT2i porovnateľná v prípade zníženia rizika hlavných KV-príhod, výskytu fatálneho a nefatálneho IM, hospitalizácie pre SZ, celkovej a KV-mortality. Liečba menej selektívnymi SGLT2i (kanagliflozín, sotagliflozín) sa však spájala s významne zníženým rizikom CMP (HR 0,98; 95% CI 0,64–0,94) [3]. Aj štúdie so sotagliflozínom, duálnym inhibítorom SGLT1/SGLT2 sa okrem zníženia počtu hospitalizácií pre SZ a redukcie IM spájali aj so znížením rizika CMP. Keďže tieto výsledky s neselektívnymi SGLT2i sa nespájali so znížením rizika fibrilácie predsiení, predpokladá sa, že tento benefit by mohol byť spojený s inhibíciou SGLT1, vrátane zvýšenia hladiny GLP1. Experimentálne práce s rôznymi možnosťami inhibície SGLT1 potvrdili pri cerebrálnej ischémii jej priaznivý vplyv na úpravu zvýšenej permeability krvno-mozgovej bariéry spojenej s edémom mozgu, redukciu infarktového ložiska v mozgu a zlepšenie kognitívneho deficitu. Tieto výsledky potenciálneho neuroprotektívneho účinku neselektívnych SGLT2i však treba potvrdiť v ďalších konfirmačných štúdiách [16].

Nefroprotektivita kanagliflozínu

Významným benefitom liečby gliflozínmi bol dôkaz ich nefroprotektívneho účinku. Vplyv liečby gliflozínmi na obličkové funkcie bol analyzovaný v štúdiách zameraných na posúdenie KV-bezpečnosti, v ktorých sa sekundárne sledoval ich vplyv na spomalenie progresie diabetickej obličkovej choroby v zmysle redukcie kompozitného cieľa (progresia pomeru albumín/kreatinín > 30 mg/mmol; zdvojnásobenie sérovej koncentrácie kreatinínu, progresia do konečného štádia choroby obličiek – ESRD – End Stage Renal Disease, resp. mortalita dôsledkom ESRD). Priaznivá redukcia obličkového kompozitu sa dosiahla pri všetkých sledovaných SGLT2i, a to v prípade empagliflozínu (štúdia EMPA-REG OUTCOME) o 44 % [18], kanagliflozínu (štúdia CANVAS) o 40 % [19] a dapagliflozínu (štúdia DECLARE TIMI-58) o 24 % [20]. Priaznivý vplyv liečby gliflozínmi sa potvrdil aj pri jednotlivých sledovaných renálnych komponentoch: pri všetkých gliflozínoch sa potvrdila redukcia rozvoja makroalbuminúrie, zdvojnásobenia hladiny kreatinínu, začiatku potreby dialýzy alebo transplantácie a úmrtia pre renálnu príčinu.

K definitívnemu dôkazu nefroprotektívneho účinku gliflozínov prispeli ďalšie štúdie u pacientov v rôznych štádiách diabetickej obličkovej choroby sledujúce vplyv liečby gliflozínmi na renálne cieľové ukazovatele ako primárny kompozit, ktorý zahŕňal: zdvojnásobenie hladinu kreatinínu, resp. pokles eGFR o >50 %, progresiu do terminálneho štádia chronickej choroby obličiek (hemodialýza, transplantácia) a úmrtia z renálnych, alebo KV-príčin. Ako prvé v tomto zmysle boli zverejnené výsledky štúdie **CREDENCE** (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) u pacientov s diabetickou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b liečených kanagliflozínom 100 mg denne, alebo placebom priemerne 2,6 roka. Výsledky štúdie potvrdili, že liečba kanagliflozínom sa spája s 30 % redukciou primárneho renálneho kompozitu s HR 0,70 (95 % CL 0,59–0,82). Z jednotlivých sledovaných parametrov došlo k redukcii zdvojnásobenia sérovej koncentrácie kreatinínu o 40 %, redukcii progresie do terminálneho štádia ochorenia o 32 % a zníženia rizika úmrtia z renálnych príčin o 32 %. Tento priaznivý účinok kanagliflozínu na primárny kompozit bol prítomný v každej skupine, vrátane pacientov s rozdielnymi hodnotami eGFR, alebo bazálneho HbA_{1c}, anamnézou KVO, alebo jedincov rôzneho etnika [24].

Aj u pacientov s diabetickou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b sa potvrdil KV-benefit liečby kanagliflozínom s redukciou rizika KV-smrti, nefatálneho IM, alebo náhlej CMP o 20 % a zníženie hospitalizácie pre SZ o 39 % [24]. Podľa následnej analýzy výsledkov štúdie CREDENCE kanagliflozín preukazoval renálny a KV-benefit aj u pacientov bez anamnézy prítomného KVO, a takisto u všetkých skupín pacientov s chronickou obličkovou chorobou, rozdelených podľa hodnôt eGFR, vrátane pacientov s eGFR 0,5–0,75 ml/s/1,73 m^2, ako aj u pacientov s eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m^2 [25]. Potvrdenie kardioprotektívneho a nefroprotektívneho účinku, vrátane regresie albuminúrie, v celom spektre pacientov s DM2T priniesla aj post hoc analýza štúdií CANVAS a CREDENCE [26].

Priaznivý nefroprotektívny benefit ako skupinový účinok liečby gliflozínmi u pacientov s chronickou obličkovou chorobou bol potvrdený aj v ďalších štúdiách **DAPA-CKD** (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) s dapagliflozínom [27]

proLékaře.cz | 2.8.2025

a **EMPA-KIDNEY** s empagliflozínom [28], v ktorých sa nefroprotektívny benefit potvrdil aj u pacientov s chronickou chorobou obličiek bez DM2T.

Bezpečnostný profil kanagliflozínu

Liečba gliflozínmi je dobre tolerovaná a spája sa s nízkym výskytom nežiaducich účinkov, z ktorých sú najčastejšie vulvovaginitídy a mykotické infekcie genitálu u žien, euglykemická ketoacidóza a deplécia objemu spojená s hypotenziou. Tieto nežiaduce účinky sú považované za skupinové účinky liečby gliflozínmi a ich výskyt je porovnateľný medzi jednotlivými preparátmi [13], iba v prípade neselektívnych SGLT2i sa podľa sieťovej analýzy zaznamenal mierne vyšší sklon k hypotenzii [3]. V sieťovej analýze 113 klinických štúdií s 9 rôznymi gliflozínmi, vrátane nových v klinickom skúšaní, sa však nepotvrdili rozdiely vo výskyte hypovolémie medzi jednotlivými gliflozínmi [29].

V súvislosti s liečbou kanagliflozínom sa na základe interim analýzy štúdie CANVAS diskutovalo o možnom zvýšenom riziku distálnych amputácií dolných končatín [19]. Toto riziko sa nepozorovalo v žiadnom inom klinickom programe s kanagliflozínom [30], vrátane štúdie OBSERVE-4D z klinickej praxe [22] a štúdie CREDENCE pri dodržiavaní preventívnych opatrení [24]. Nedávno publikovaná post hoc analýza štúdií CANVAS a CREDENCE s využitím tzv. **PSM** (Propensity Score Matching) nepotvrdila zvýšené riziko distálnych amputácií dolných končatín pri liečbe kanagliflozínom. Aj u chorých s periférnou artériovou chorobou sa liečba kanagliflozínom spájala s významným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym benefitom v zmysle redukcie hlavných KV-príhod, KV-mortality, hospitalizácie pre SZ a progresie chronickej obličkovej choroby [31]. Takisto v sieťovej analýze 113 klinických štúdií s 9 rôznymi gliflozínmi sa nepotvrdili rozdiely vo výskyte amputácií medzi jednotlivými gliflozínmi [29].

Záver

Gliflozíny sú modernou skupinou antidiabetických liekov v liečbe pacientov s DM2T pre svoj výrazný metabolický, kardioprotektívny a nefroprotektívny účinok. Tieto benefity sú porovnateľné medzi aktuálne používanými gliflozínmi (kanagliflozín, dapagliflozín, empagliflozín). Sieťové analýzy doterajších štúdií s menej selektívnymi SGLT2i (kanagliflozín, sotagliflozín) poukazujú na ich potenciálny benefit v prevencii CMP, na definitívny dôkaz sú však potrebné konfirmačné štúdie.

Liečbu pacientov s DM2T kanagliflozínom 100 mg možno intenzifikovať zvýšením dávky na 300 mg, ktorá vykazuje významnejší metabolický účinok, alebo zahájením liečby fixnou kombináciou s metformínom. Výskyt nežiaducich účinkov, ako sú vulvovaginitídy a mykotické infekcie genitálu u žien, euglykemická ketoacidóza a deplécia objemu spojená s hypotenziou, je porovnateľný medzi jednotlivými používanými gliflozínmi. Riziko distálnych amputácií dolných končatín bolo zvýšené iba v štúdií CANVAS, ale pri zachovaní preventívnych opatrení sa nepotvrdilo v ďalších štúdiách, ako boli CREDENCE a post hoc analýza združených výsledkov štúdií CANVAS a CREDENCE.

Literatúra

1. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu – 2023. Forum Diab 2023; 12(2): 93–133.

2. [American Diabetes Association]. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care 2024; 47(Suppl 1): S158–S178. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc24-S009>. Erratum in Erratum: Diabetes Care 2024; 47(7): 1238. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc24-er07a>.

3. Sayour AA, Oláh A, Ruppert M et al. Effect of pharmacological selectivity of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Sci Rep 2024;1 4(1): 2188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598–024–52331-w>.

4. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab 2013; 15(4): 372–382. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12054>.

5. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomized trial. Int J Clin Pract 2013; 67(12): 1267–1282. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12322>.

6. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. Diabetes Obes Metab 2014; 16(5): 467–477. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12273>.

7. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. Diabetologia 2013; 56(12): 2582–2592. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–013–3039–1>.

8. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care 2013; 36(9): 2508–2515. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12–2491>.

9. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): a 52-week results from randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 382(9896): 941–950. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(13)60683–2>.

10. Gorgojo-Martinez JJ, Ferreira-Ocampo PJ, Galdón Sanz-Pastor A et al. Effectiveness and tolerability of the intensification of canagliflozin dose from 100 mg to 300 mg daily in patients with type 2 diabetes in real life: The INTENSIFY Study. J Clin Med 2023; 12(13): 4248. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12134248>.

11. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. Diabetes Care 2016; 39(3): 353–362. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15–1736>.

12. Li G, Zhang D, Ni J et al. Clinical efficacy of different doses of canagliflozin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes: Meta-Analysis. Altern Ther Health Med 2023; 29(7): 328–334.

13. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2016; 18(8): 783–794. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12670>.

14. Invokana (kanagliflozín). SPC. Dostupné z WWW: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200626148506/anx_148506_sk.pdf>.

15. Takebayashi K, Inukai T. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors with low SGLT2/SGLT1 selectivity on circulating gluca-

proLékaře.cz | 2.8.2025

gon-like peptide 1 levels in type 2 diabetes mellitus. J Clin Med Res 2017; 9(9): 745–753. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr3112w>.

16. Pitt B, Steg G, Leiter LA et al. The role of combined SGLT1/SGLT2 inhibition in reducing the incidence of stroke and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Drugs Ther 2022; 36(3): 561–567. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10557–021–07291-y>.

17. Wang L, Liang C, Song X et al. Canagliflozin alters the gut, oral, and ocular surface microbiota of patients with type 2 diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1256292. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1256292>.

18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPAREG-OUTCOME Investigators]. Empagliflozine, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.

19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozine and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.

20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.

21. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower risk of heart Failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study. Circulation 2017; 136(3): 249–259. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>.

22. Ryan P, 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13424>.

23. Chen JY, Pan HC, Shiao CC et al. Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2023; 22(1): 290. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933–023–02035–8>.

24. Perkovic EV, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380 (24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.

25. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW et al. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. J Am Soc Nephrol 2020; 31(5): 1128–1139. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019111168>.

26. Tobe SW, Mavrakanas TA, Bajaj HS et al. Impact of canagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by type 2 diabetes duration: A pooled analysis of the CANVAS Program and CREDENCE Trials. Diabetes Care 2024; 47(3): 501–507. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc23–1450>.

27. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al. [DAPA-CKD Trial Committees and Investigators]. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9(1): 22–31. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(20)30369–7>.

28. Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. [EMPA-KIDNEY Collaborative Group]. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2022; 388(2): 117–127. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.

29. Li CX, Liu LY, Zhang CX et al. Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1238399. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1238399>.

30. Janssen Research & Development LLC. (Posted 2016). Sodium-glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Risk of Below-Knee Lower Extremity Amputation: A Retrospective Cohort Study Using a Large Claims Database in the United States (NCT02857764). Dostupné z WWW: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02857764>.

31. Yi TW, Wong MMY, Neuen BL et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular and kidney events in patients with chronic kidney disease with and without peripheral arterial disease: Integrated analysis from the CANVAS Program and CREDENCE trial. Diabetes Obes Metab 2023; 25(7): 2043–2047. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.15065>.