

Inhibítory SGLT2 v liečbe diabetes mellitus

SGLT2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus

Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH** | peter.jackuliak@fmed.uniba.sk | www.uniba.sk

Doručené do redakcie 13. 4. 2020

Prijaté po recenzii 15. 5. 2020

Abstrakt

Inhibítory SGLT2 sú najnovšou skupinou antidiabetík. Počiatočnú skepsu ohľadne mechanizmu pôsobenia (glykosúrie) vystriedalo výrazné nadšenie nad komplexným efektom na kardiometabolický efekt tejto skupiny antidiabetík. Inhibítory SGLT2 pri manažmente pacienta s diabetes mellitus 2. typu významne znižujú glykémiu, sú bez rizika hypoglykémie, majú efekt na pokles krvného tlaku, zlepšenie prejavov srdcového zlyhávania. Kardiovaskulárne orientované štúdie (CardioVascular Oriented Trials – CVOT) preukázali významný benefit na redukcii kardiovaskulárnej mortality a zníženie rizika jednotlivých kardiovaskulárnych príhod. Všetky benefity významne prevažujú riziká liečby. V súčasnosti sú podľa posledných algoritmov indikované ako druholíniová (na Slovensku pre indikačné obmedzenia ako tretiolíniová) liečba preferovaná u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením, srdcovým zlyhávaním a chronickým ochorením obličiek.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – inhibítory SGLT2 – kardiovaskulárne benefity

Abstract

SGLT2 inhibitors are the latest class of antidiabetic drugs. Initial scepticism about the mechanism of action – glycosuria – was replaced by a strong enthusiasm over the complex cardio metabolic effect of this group of antidiabetic drugs. Inhibitors SGLT2 in the management of a patient with type 2 diabetes mellitus significantly reduces glycaemia, without the risk of hypoglycaemia, have a positive effect on blood pressure decrease, improve the heart failure. Cardiovascular oriented trials (CVOT) have shown a significant benefit in reducing cardiovascular mortality and reducing the risk of individual cardiovascular events (stroke, acute coronary syndrome and cardiovascular death). All benefits significantly outweigh the risks of these drugs. According to the latest treatment algorithms is this group in the second-line (in Slovakia for indication constraints in the third-line), preferred for patients with atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure and chronic kidney disease.

Key words: cardiovascular benefits- type 2 diabetes mellitus – inhibitors SGLT2

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) sú poslednou novou skupinou antidiabetík, ktoré sa za posledné roky stali bežnou súčasťou klinického manažmentu diabetikov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Sodíkovo-glukózový kotransportér 2 sa nachádza v proximálnom tubule obličiek. Jeho hlavnou funkciou je aktívny kotransport sodíka a glukózy. SGLT2i pôsobia v obličkách – blokujú zvýšenú reabsorpciu glukózy, zvyšujú glykosúriu s následným znížením glykémie [1]. Účinok inhibítorov SGLT2 je nezávislý od sekrécie alebo účinku inzulínu. Sú účinné bez ohľadu na funkciu B-bunky [2]. Dlhodobou zlepšujú glykemickú kompenzáciu bez zvý-

šeného rizika hypoglykémie, sú asociované so znížením krvného tlaku (pokles systolického TK o 2–4 mm Hg, diastolického TK o 1–2 mm Hg) a s poklesom telesnej hmotnosti (približne 2 kg) [3].

Strata glukózy močom pri liečbe SGLT2i spúšťa niekoľko kompenzačných ciest (schéma 1). Po použití SGLT2i dochádza k rýchlemu skorému zvýšeniu plazmatického glukagónu, čo pravdepodobne vyplýva zo zníženia (inhibičnej) parakrinnej signalizácie v Langerhansových ostrovcích, ako aj z centrálnych signálov vyvolaných klesajúcou hladinou glukózy [4]. SGLT2i môžu tiež pôsobiť priamo na alfa-bunky, aspoň in vitro, a vo vysokých dávkach, aby sa znížil príjem glukózy závislý od SGLT1 a podporilo sa uvoľňovanie glukagónu [5]. Vý-

sledné zníženie pomeru „inzulín – glukagón“ spôsobuje zvýšenie produkcie glukózy v pečeni, ktoré je sprostredkované glykogenolýzou a následne glukoneogéznou [4]. V priebehu času vzniká ďalšia požiadavka na zvýšenú produkciu glukózy nahradená inými metabolickými kompenzáciami a glukagón, hepatálny glykogén a hepatálna glukoneogéza sa vracajú k normálu [6]. Diéta s nízkym obsahom uhľohydrátov vyvoláva podobné dynamické metabolické zmeny. Renálna glukoneogéza je však tiež modulovaná po inhibícii SGLT2, čo môže ovplyvniť reguláciu glukózy v postabsorpčnom stave, pretože glukóza pochádzajúca z glukoneogézy sa zvyčajne poskytuje v takmer rovnakom množstve proximálnym tubulom a pečenoú [7].

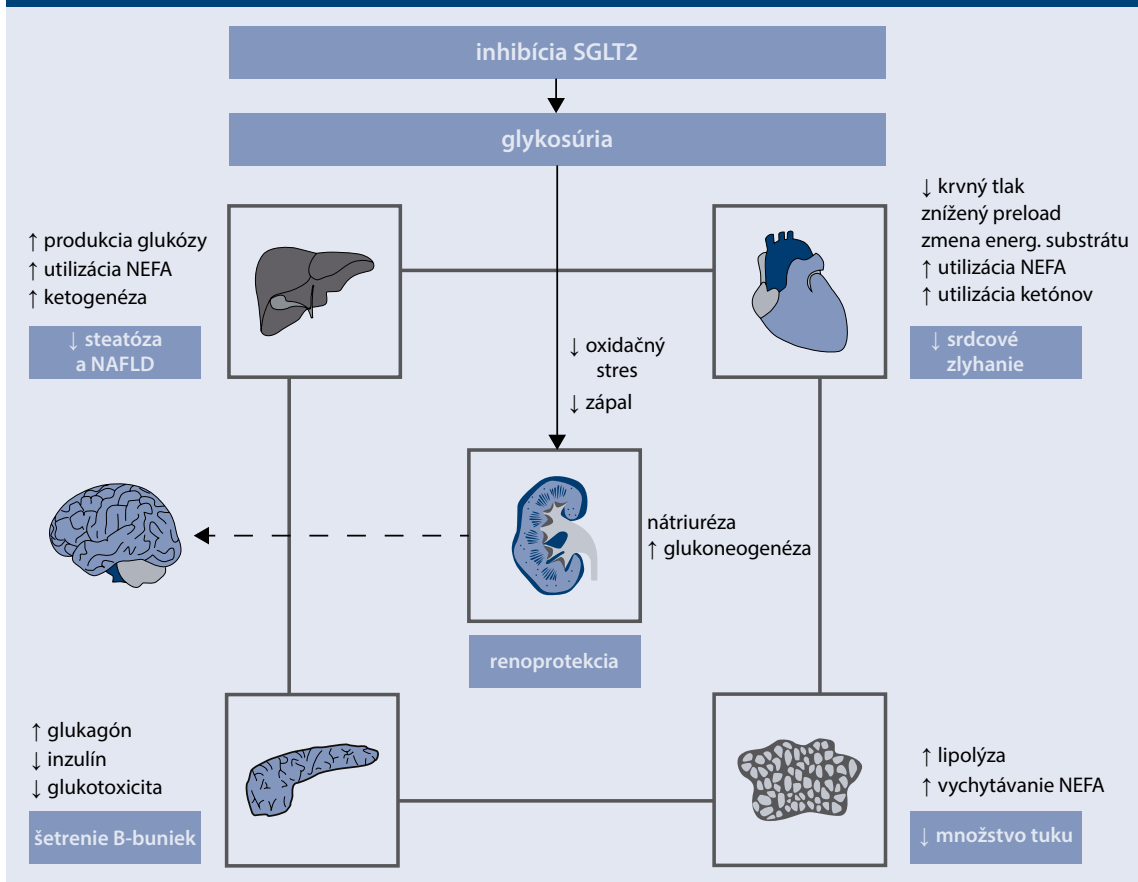
Kardiovaskulárne prínosy

Prvotnú skepsu so zavedením tejto skupiny liekov vystriedalo prekvapivé pozitívne zistenie o ich kardiovaskulárnom benefite. Aktuálne máme štyri veľké randomizované klinické štúdie s SGLT2i zahŕňajúce 38 723 pacientov s DM2T. Tri boli kardiovaskulárne orientované štúdie štúdie – EMPA-REG OUTCOME (empagliflozín), program CANVAS (štúdie CANVAS a CANVAS-R s kana-

gliflozínom) a DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozín) [8–10]. Tieto štúdie hodnotili účinok inhibície SGLT2 na primárny výsledok závažných kardiovaskulárnych príhod, definovaných ako nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo kardiovaskulárna smrť. Naopak, štúdia CREDENCE bola špeciálne navrhnutá na testovanie účinku inhibície SGLT2 na výsledky funkcie obličiek u pacientov so zistenou diabetickou nefropatiou, s primárnym výsledkom zdvojnásobenia kreatinínu v sére, konečného štádia ochorenia obličiek alebo úmrtia spôsobeného kardiovaskulárnymi chorobami alebo ochorením obličiek [11]. Všetky štyri štúdie boli hodnotené na základe výskytu príhod (tzv. event-driven, dvojito zaslepené, randomizované, placebo kontrované štúdie, pričom účastníci dostávali štandardnú starostlivosť podľa pravidiel.

SGLT2i majú mnohé kardiometabolické efekty a benefity, ktoré významne prevažujú riziká a nežiaduce účinky [12]. Na základe štúdií či v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami či inzulínom, sú SGLT2i efektívne na zníženie glykémie, dosahujú zníženie HbA_{1c} o 4,4–12,1 mmol/mol (0,4–1,1 %) v závislosti od východiskovej hodnoty HbA_{1c} a od konkrétneho po-

Schéma 1 | Komplexné účinky inhibície SGLT2. Upravené podľa [2]



NAFLD – nealkoholová steatóza pečene/non-alcoholic fatty liver disease NEFA – voľné masťné kyseliny/non-esterified fatty acids

užiteho lieku a použitej dávky [4,13,14]. Liečba SGLT2i je spojená s nízkym výskytom hypoglykémie a môžu sa pridať k akejkoľvek existujúcej liečbe DM, aby sa dosiahlo zníženie HbA_{1c} bez ohľadu na základnú liečbu [15]. Strata energie vyvolaná SGLT2i vedie k úbytku hmotnosti. Stupeň chudnutia sa mierne líši v závislosti od látky a použitej dávky. Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných štúdií zahŕňajúcich účastníkov liečených 300 mg kanagliflozínu, 25 mg empagliflozínu alebo 10 mg dapagliflozínu denne preukázala v porovnaní s placebom úbytok telesnej hmotnosti 2,66 kg, 1,81 kg a 1,80 kg [16]. SGLT2i znižujú TK podporovaním osmotickej diurézy a kontrakcie intravaskulárneho objemu. Nezdá sa, že by tento účinok súvisel so znížením HbA_{1c}, pretože jedinci s mierne zníženou funkciou obličiek vykazovali pokles TK napriek minimálnej redukcii HbA_{1c}. SGLT2i znižujú systolický TK o 3,4–5,4 mm Hg a diastolický TK o 1,5–2,2 mm Hg [12].

Kardiovaskulárne benefity SGLT2i väčšinou nesúvisia s rozsahom zníženia glukózy a vyskytujú sa príliš skoro na to, aby boli výsledkom zníženia hmotnosti. Rýchle oddelenie placebo a aktívnych ramien v štyroch štúdiách, pokiaľ ide o zníženie hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ), naznačuje, že priaznivé účinky dosiahnuté v týchto štúdiách sú pravdepodobnejšie výsledkom zníženia udalostí spojených so SZ. Mohli by zahŕňať účinky na hemodynamické parametre, ako je znížený objem plazmy, priame účinky na srdcový metabolizmus a funkciu alebo iné účinky CV [28–30].

Kardio renálne prínosy

SGLT2i preukázali významný kardio renálny prínos u pacientov s DM2T, ktorí majú buď preukázané kardiovaskulárne ochorenie alebo mnohopočetné kardiovaskulárne rizikové faktory [8,9,23]. V štúdií o kardiovaskulárnych výsledkoch s empagliflozínom (EMPA-REG OUTCOME) sa významne znížil 3-bodový kardiovaskulárny end-point (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda), obzvlášť pozoruhodné boli výrazné a včasné účinky empagliflozínu na kardiovaskulárnu smrť a hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie, ktoré sa znížilo o 38 %, resp. 35 % [8,23,24]. Okrem toho sa znížila celková úmrtnosť o 32 %. Dôležité je, že zníženie kardiovaskulárnej smrti nebolo jasne vysvetlené znížením aterosklerotických výsledkov; miera infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody zostali pri liečbe nezmenené. Tvrdenie, že srdcové zlyhanie bolo výsledkom najcitlivejším na inhibíciu SGLT2, bolo potvrdené v programe Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS), v ktorom kanagliflozín alebo placebo dostalo 10 142 osôb s DM2T buď so zisteným kardiovaskulárnym ochorením alebo s viacerými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi [9]. Napriek širším vstupným kritériám, ktoré viedli k zahrnutiu oboch pacientov, pre ktorých sa kanagliflozín použil na primárnu a sekundárnu prevenciu kardiovaskulárných ochorení, inhibícia SGLT2 spôsobila takmer identické zníženie miery srdcového zlyhávania (HR

0,67 v programe CANVAS a HR 0,65 v štúdiu EMPA-REG OUTCOME) [24, 25].

Vedľajšie účinky SGLT2i

Najbežnejším vedľajším účinkom SGLT2i je zvýšený výskyt genitálnych mykotických infekcií (najmä balanitída a vulvovaginitída). Niektoré, ale nie všetky, štúdie ukázali, že tieto lieky sú tiež spojené s malým zvýšením rizika infekcií močových ciest (UTI) [17]. Tieto účinky sú pripisované zvýšenej glukozúrii vyvolanej týmito liekmi. Vo všeobecnosti sú tieto udalosti mierne až stredne závažné a nevyžadujú prerušenie liečby.

Diabetická ketoacidóza (DKA) je ďalšou komplikáciou liečby SGLT2i. Je spojená s hladinami glukózy < 13,9 mmol/l a je označovaná ako „euglykemická DKA“ [18].

V programe CANVAS boli účastníci liečení kanagliflozínom vystavení vyššiemu riziku amputácie dolných končatín ako tí, ktorí dostávali placebo (6,3 oproti 3,4 účastníkom postihnutým na 1 000 osoborokov; HR 1,97 [95% CI 1,41, 2,75]), pričom 71 % dotknutí účastníci mali najvyššiu amputáciu na úrovni špičky alebo metatarzu [9]. Najvyššie absolútne riziko amputácie sa vyskytlo medzi jedincami, ktorí mali v anamnéze amputáciu alebo ochorenie periférnych ciev, ale relatívne riziko amputácie u kanagliflozínu oproti placebo bolo v týchto podskupinách podobné.

Kanagliflozín môže tiež zvyšovať riziko zlomenín kostí. V programe CANVAS bol výskyt všetkých zlomenín vyšší pri použití kanagliflozínu oproti placebo (15,4 oproti 11,9 účastníkom so zlomeninou na 1 000 osoborokov; HR 1,26 [95% CI 1,04, 1,52]). Medzi nálezmi medzi dvoma štúdiami, ktoré obsahovali program CANVAS (CANVAS a CANVAS-R), sa však vyskytli dôkazy o heterogenite, pričom zlomeniny s nízkou traumou a všetky zlomeniny sa vyskytovali s vyššou frekvenciou v skupinách s kanagliflozínom vs placebo v skupine CANVAS, ale nie v CANVAS-R [9]. Zvýšenie rizika zlomenín pri kanagliflozíne sa pozorovalo v prvých niekoľkých týždňoch po začatí liečby, s pokračujúcim zvyšovaním jeho výskytu [19]. V štúdií EMPA-REG OUTCOME bol podiel účastníkov, u ktorých vznikli zlomeniny, nízky v skupine s empagliflozínom aj v skupine s placebom (3,8 %, resp. 3,9 %) [8]. Metaanalýza štúdií hodnotiacich kombinované bezpečnostné výsledky kanagliflozínu, dapagliflozínu a empagliflozínu nepodporila škodlivý účinok SGLT2i na kosť [20]. Výskyt zlomenín bol 1,59 % v skupine SGLT2i a 1,56 % v kontrolnej skupine.

SGLT2i znižujú krvný tlak indukciou osmotickej diurézy. Tento účinok je prospešný u jednotlivcov s nekontrolovanou hypertenziou, ale môže viesť k posturálnym závratom, ortostatickej hypotenzii a dehydratácii, najmä u starších jedincov s ochorením obličiek alebo u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká [21,22].

Prínosy v liečebných možnostiach u diabetikov

SGLT2i predstavujú najväčšiu zmenu v liečebných možnostiach v odporúčaniach ADA/EASD za posledné roky,

ktoré sú už platné od roku 2018 [26]. SGLT2i majú v tomto algoritme svoje miesto hlavne v 2-kombinácii a v 3-kombinácii (schéma 2). V texte odporúčaní sa spomína aj možnosť monoterapie, ktorá však u nás nie je možná. Podľa indikačného obmedzenia platného v Slovenskej republike hradená liečba SGLT2i sa môže indikovať u dospelých pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} \geq 7\%$ podľa štandardu DCCT):

- v kombinácii so sulfonyleureou (t. j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonyleurey, s $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$
- v kombinácii s inzulínom (t. j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie [10]

Záver

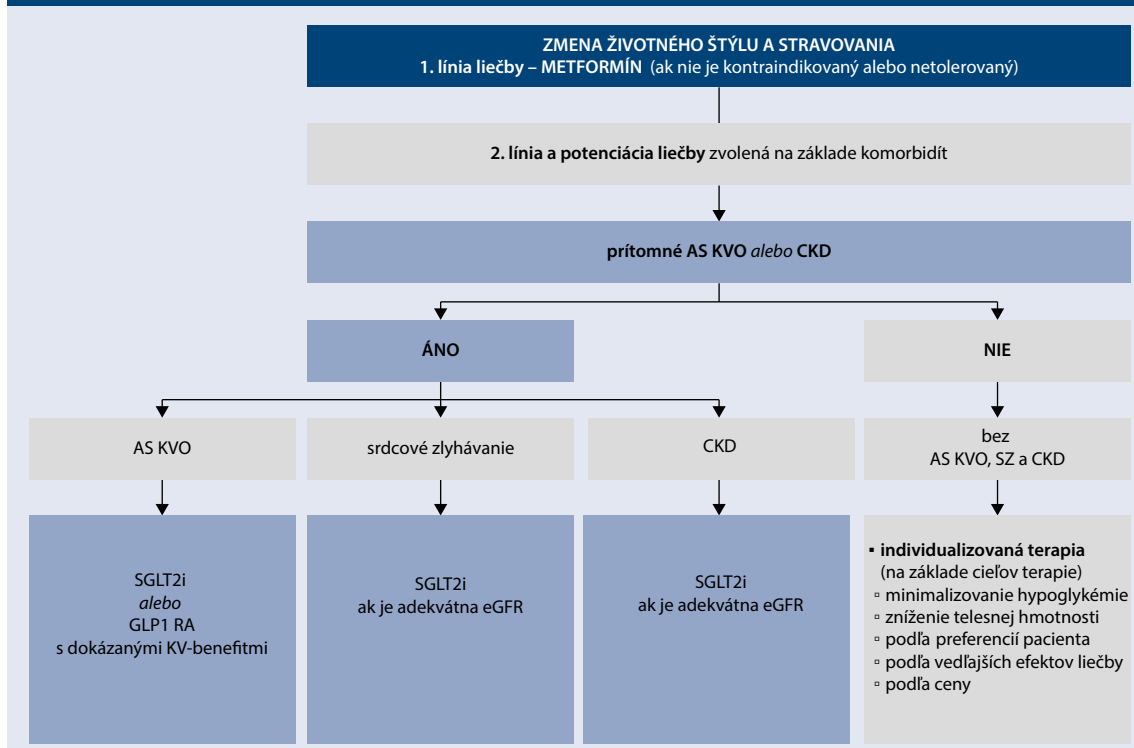
Zavedenie SGLT2i je príkladom modernej a efektívnej liečby DM2T presahujúcej efekt na glykémiu [31]. SGLT2i sú skupinou liekov, ktoré pôsobia odlišným mechanizmom ako tradičné antidiabetiká. Glykosúria, ktorá sa predtým považovala za príznak slabšej glykemickkej kontroly, sa už v súčasnosti používa na zníženie hladín glukózy v krvi. Zvýšená glykosúria pri použití SGLT2i zlepšuje glykémiu a vedie k strate kalórií a miernemu úbytku hmotnosti,

malému poklesu krvného tlaku, nízkemu výskytu hypoglykémie a zlepšeným funkciami B-buniek u diabetikov. SGLT2i teda pôsobia ako tzv. „polypill“. Veľmi zdôrazňovaný je hlavne kardiovaskulárny benefit tejto triedy antidiabetík. SGLT2i sú všeobecne dobre tolerované. Berúc do úvahy všetky výhody tejto triedy, ktoré sú okrem kontroly glykémie a celkové ovplyvnenie kardiometabolického rizika, sa táto trieda antidiabetík stáva v každodennej klinickej praxi populárna a určite veľmi inovatívnu skupinou.

Literatúra

1. Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ et al. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(Suppl 2): 9–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13650>>.
2. Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2098–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>>.
3. 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>>.
4. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: *Clinical Physiology. Cell Metab* 2017; 26(1): 27–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.011>>.

Schéma 2 | Komplexné účinky inhibície SGLT2. Upravené podľa [2]



AS KVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie CKD – chronické ochorenie obličiek/chronic kidney disease eGFR – glomerulárna filtrácia GLP1 RA – receptoroví agonisti GLP1 SZ – srdcové zlyhávanie

5. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015; 21(5): 512–517. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm.3828>>.
6. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI72227>>. Erratum in *J Clin Invest*. 2014; 124(4): 1868.
7. Sasaki M, Sasako T, Kubota N et al. Dual Regulation of Gluconeogenesis by Insulin and Glucose in the Proximal Tubules of the Kidney. *Diabetes* 2017; 66(9): 2339–2350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db16-1602>>.
8. 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://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
10. 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>>.
11. Perkovic V, 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>>.
12. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2118–2125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4663-6>>.
13. Stenlöf K, Cefalu WT, Kimet 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>>.
14. Roden M, Weng J, Eilbrach J et al. 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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70084-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70084-6)>.
15. Wang Z, Sun J, Hanet R et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(1): 113–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13047>>.
16. Catani Pinto L, Varvaki Rados D, Reck Remonti L et al. Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7(Suppl 1): A58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-7-S1-A58>>.
17. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159(4): 262–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007>>.
18. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376(23): 2300–2302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1701990>>.
19. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 157–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3167>>.
20. Tang HL, Li DD, Zhang JJ et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(12): 1199–1206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12742>>.
21. Majewski C, Bakris GL. Blood Pressure Reduction: An Added Benefit of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 429–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1596>>.
22. Schork A, Saynisch J, Vosseler A et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovascular Diabetology* 2019; 18(1): 46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0852-y>>.
23. Verma S, Mazer CD, Fitchett D et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME(R) randomised trial. *Diabetologia* 2018; 61(8): 1712–1723. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4644-9>>.
24. Fitchett D, Butler J, van de Borne P et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2018; 39(5): 363–370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx511>>.
25. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2018; 138(5): 458–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>>.
26. Davies MJ, D'Alessio D, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
27. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
28. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016; 37(42): 3192–3200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw110>>.
29. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2): 215–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>>.
30. Verma S, McMurray JJ, Cherney DZ. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol* 2017; 2(9): 939–940. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1891>>.
31. Baruah MP, Makkur BM, Ghatnatti VB et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor: Benefits beyond glycemic control. *Indian J Endocrinol Metab* 2019; 23(1): 140–149. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM_160_17>.