

Gliflozíny a srdce: analýzy štúdie EMPRISE

Gliflozins and heart: Analyses of EMPRISE study

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

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

Doručené do redakcie 10. 8. 2020

Prijaté po recenzii 31. 8. 2020

Abstrakt

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), resp. gliflozíny, sú novou skupinou antidiabetických liekov indikovaných na liečbu diabetes mellitus 2. typu. Okrem dobrej glykemickej kontroly a nízkeho rizika hypoglykémie vykazujú signifikantný kardiovaskulárny benefit v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Významne znižujú riziko srdcového zlyhávania, ako ukázali štúdie EMPAREG-OUTCOME s empagliflozínom, CANVAS s kanagliflozínom a DECLARE-TIMI-58 s dapagliflozínom v podskupine pacientov s vyšším kardiovaskulárnym rizikom. V štúdií EMPRISE sa potvrdil benefit empagliflozínu na zníženie hospitalizácie pre srdcové zlyhávania v porovnaní s gliptínmi, ako aj v porovnaní s agonistami receptorov pre glukagónu podobný peptid 1. Z liečby profitovali aj pacienti, ktorí nemali kardiovaskulárne ochorenie, alebo srdcové zlyhanie. Štúdia EMPRISE tak v klinickej praxi potvrdila údaje zo štúdie EMPAREG-OUTCOME, v ktorej sa liečba empagliflozínom spájala s redukciami primárneho kardiovaskulárneho kompozitu o 14 %, smrti z kardiovaskulárných príčin o 38 %, celkovej mortality o 32 % a srdcového zlyhávania o 35 %.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – gliflozíny – inhibitory sodíko-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2) – kardiovaskulárny benefit – srdcové zlyhávania

Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, gliflozins are a new class of diabetic medications indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Apart from glycemic control and low risk of hypoglycemia, gliflozins have been shown to provide significant cardiovascular benefit in patients with type 2 diabetes mellitus. They significantly reduce risk of heart failure, as it was shown in studies EMPAREG-OTCOME with empagliflozin, CANVAS with canagliflozin and DECLARE-TIMI-58 with dapagliflozin in subgroup of patients with high cardiovascular risk. Benefit of empagliflozin in reduced hospitalization for heart failure compared to gliptins, as well as agonists of glucagon like peptide-1, was confirmed also in real word evidence study EMPRISE. There was profit also for patients without cardiovascular disease or heart failure. Study EMPRISE from real world evidence confirmed results from study EMPAREG-OUTCOME, where empagliflozin treatment was associated with reduction of primary cardiovascular composite about 14 %, cardiovascular death about 38 %, total mortality about 32 % and heart failure about 35 %.

Key words: cardiovascular benefit – heart failure – gliflozins – sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Gliflozíny, resp. inhibitory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sú najnovšou skupinou antidiabetických liekov, ktoré sa dostali na trh v rokoch 2013–2014 a v súčasnosti sú pevnou súčasťou algoritmov liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) aj na Slovensku [1,2]. Antidiabetický účinok dosahujú blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proxi-

málnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2 kotransportu. Mechanizmus ich účinku nie je závislý od funkcie B-buniek a účinku inzulínu, a to prispieva k nízkemu riziku hypoglykémie celej skupiny gliflozínov [3]. Metaanalýza klinických štúdií potvrdila, že liečba všetkými inhibítormi SGLT2 (dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín) sa spája s podobne nízkym rizikom hypoglykémie, ako v prípade metformínu a inhibítorov dipeptidylpeptidá-

zy 4 (DDP4) a nižším rizikom v porovnaní s preparátmi sulfonylurey [4]. Priaznivým účinkom liečby gliflozínmi je aj pokles telesnej hmotnosti spojený s redukciami viscerálneho tuku dôsledkom energetickej deprivácie pri stratach glukózy močom [3,5].

Pred uvedením tejto skupiny liekov na trh sa od nich očakával iba určitý prídavný efekt na zníženie glykémie v kombinovanej liečbe chorých s DM2T, ale vyžadované štúdie na potvrdenie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti priniesli neočakávané priaznivé výsledky.

Kardiovaskulárny benefit liečby gliflozínmi

Už prvé štúdie v rámci klinického skúšania potvrdili priaznivý vplyv liečby gliflozínmi na viaceré kardiovaskulárne rizikové faktory. Okrem poklesu hyperglykémie a redukcie telesnej hmotnosti sa liečba gliflozínmi spája s poklesom tlaku krvi bez vzostupu frekvencie srdca, poklesom hladiny triacylglycerolov a vzostupom hodnôt HDL-cholesterolu, ako aj poklesom hladiny kyseliny močovej, a potvrdil sa aj pokles tuhosti ciev. Úplne neočakávané však boli výsledky vyžadovaných klinických štúdií na potvrdenie KV-bezpečnosti, ktoré priniesli dôkazy o viacerých KV-benefitoch zásadného významu [1,2,6].

Neočakávané priaznivé KV-benefit liečby gliflozínmi priniesli ako prvé výsledky štúdie EMPAREG-OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom, liečených empagliflozínom. V rámci preexistujúceho kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) mali plne vyťaženú liečbu rizikových KV-faktorov, pričom až 95 % užívalo antihypertenzívnu, 77 % hypolipidemickú a 83 % antitrombotickú liečbu s dokázaným priaznivým vplyvom na KV-mortalitu. Napriek tomu sa v prípade empagliflozínu dokázal priaznivý vplyv na ďalšiu 14% redukciiu incidencie primárneho kompozitného cieľa, t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody v porovnaní s placebom s pomerom KV-rizika (HR) 0,86. Z jednotlivých sledovaných cieľov sa na tom podieľala štatisticky významná redukcia KV-mortality o 38 %, zároveň sa redukovala aj celková mortalita o 32 %. Tento benefit liečby nastupoval pomerne rýchlo po zahájení liečby, nezávisel ani od zmien hladín HbA_{1c} ani od incidencie KVO, a tak nemohol byť vysvetlený ovplyvnením aterosklerotického procesu. Až sekundárna analýza výsledkov poukázala na výraznú redukciiu potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 35 % ako najpravdepodobnejšieho vysvetlenia KV-benefitu empagliflozínu [7].

Išlo o prvý dôkaz, že antidiabetický liek priaznivo pôsobí na srdcové zlyhávanie. To bol tak neočakávaný výsledok, že štúdia pôvodne nebola dizajnovaná na posúdenie exaktných parametrov srdcového zlyhávania a znovu otvorila problematiku výskumu diabetickej kardiomyopatie a jej včasných štádií v zmysle srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou. Začala sa opäť zdôrazňovať známa skutočnosť, že v prípade príčin úmrtia diabetikov je srdcové zlyhávanie úplne porovnateľné s aterosklerotickým KVO.

Ďalší dôkaz KV-benefitu priniesla štúdia CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) s kanagliflozínom. Zásadným rozdielom oproti štúdiu EMPAREG-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% redukciiu incidencie rovnakého primárneho kompozitného cieľa (HR 0,86), t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody, pričom pri jednotlivých komponentoch bol štatisticky nevýznamný trend k ich poklesu, vrátane incidencie cievnnych mozgových príhod. Vo vzťahu ku KV-mortalite aj celkovej mortalite sa takisto potvrdil iba štatisticky nevýznamný trend k poklesu, ale tak ako v prípade empagliflozínu došlo k významnej redukciiu potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 33 % [8].

V štúdiu DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom, ktorá zahŕňala iba 40 % pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom, sa nepotvrdil štatisticky významný pokles primárneho kompozitného cieľa (HR 0,93), ale KV-benefit bol pozorovaný v podskupine s vysokým KV-rizikom. Tak ako v predchádzajúcich štúdiách liečba dapagliflozínom sa spájala s významnou redukciiu hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie [9].

Na základe porovnania týchto štúdií sa zdá, že gliflozíny vo vzťahu ku KV-mortalite aj celkovej mortalite sú účinnejšie u viac rizikových pacientov [10]. Avšak v najnovšej štúdiu VERTIS (eValuation of ERTugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial) [11] s ertugliflozínom, tak ako v štúdiu EMPAREG-OUTCOME s empagliflozínom, boli zaradení, vysokorizikovní pacienti so 100% KV-rizikom. Liečba ertugliflozínom neprekázala štatisticky významný pokles ani primárneho kompozitného cieľa, ani KV-mortality ani celkovej mortality, a iba viedla k 30% redukciiu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, ktoré sa tak ukazuje byť skupinovým účinkom (class effect) celej skupiny gliflozínov. Keďže v štúdiu EMPAREG-OUTCOME empagliflozín viedol k redukciiu týchto parametrov u rovnako vysokorizikových pacientov, vyvstáva nová otázka aj možného špecifického vplyvu empagliflozínu v zmysle KV-benefitu.

Štúdia EMPRISE zo sveta klinickej praxe

Ďalší silný dôkaz o benefite liečby gliflozínmi v prevencii srdcového zlyhávanie priniesla štúdia z reálnej klinickej praxe (Real World Evidence – RWE) EMPRISE (Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety). V štúdiu sa analyzovali údaje z rokov 2014–2017 z 3 zdravotníckych databáz v USA, 2 databáz komerčných poisťovní (MarketScan a Optum) a databázy Medicare free-for-service. Porovnávali sa výsledky pacientov s DM2T, u ktorých sa liečba začala empagliflozínom oproti liečeným od začiatku sitagliptínom, inhibítorom DPP4, alebo agonistami glukagónu podobného peptidu-1 (GLP1 RA). Hodnotil sa vplyv liečby na frekvenciu hospitalizácií pre srd-

cové zlyhávanie, ktoré sa hodnotilo v prípade prvej, hlavnej diagnózy ako „HHF (Hospitalization for Heart Failure)-specific“, resp. ako „HHF-board“, keď sa diagnóza uvádzala širšie, v poradí na akomkoľvek mieste. **Za účelom homogenizácie porovnávaných súborov bola použitá metóda PSM (Propensity Score Matching) 1 : 1 s cieľom dosiahnuť podobnú charakteristiku súborov, ktorá zohľadňovala viac ako 140 premenných,** kým v predchádzajúcej RWE-štúdií CVD-REAL bolo využitých iba 28–34 premenných [12].

Prvé publikované výsledky interim analýzy zhodnotili okolo 35 000 spárovaných skupín pacientov, ktorých liečba začínala empagliflozínom, alebo sitagliptínom. Ich priemerný vek bol 59 rokov, 54 % z nich boli muži a iba 25 % z nich malo KVO a 5,4 % srdcové zlyhávanie na začiatku sledovania. **V porovnaní so sitagliptínom sa liečba empagliflozínom spájala s 50% redukciami relatívneho rizika (HR 0,50; 95% CI 0,28–0,91) srdcového zlyhávanie** ako hlavnej diagnózy a porovnateľnou 49% redukciami (HR 0,51; 95% CI 0,39–0,68) aj v prípade diagnózy srdcového zlyhávanie v ktoromkoľvek poradí. Tento benefit sa prejavil už počas **5,3-mesačného sledovania** v súlade s predchádzajúcimi informáciami o rýchlom nástupe KV-benefitu gliflozínov. Priaznivý účinok empagliflozínu na srdcové zlyhávanie sa prejavil u pacientov **s prítomnou, alebo neprítomným KVO, alebo srdcovým zlyhávaním v predchorobí, bol prítomný pri dávkovaní empagliflozínu 10 mg aj 25 mg denne,** ako aj pri použití akéhokoľvek gliptínu, nielen sitagliptínu ako komparátora [12,13,14].

Rozsiahly súbor v stále prebiehajúcej štúdií EMPRISE priniesol materiál pre ďalšie, postupne prezentované a publikované subanalýzy. Liečba empagliflozínom **v porovnaní s gliptínmi významne znižuje riziko hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 44 %, celkovú mortalitu o 48 % a akútne poškodenie obličiek o 36 %.** Riziko nefatálneho infarktu myokardu a ischemickej, alebo hemoragickej cievej mozgovej príhody obe skupiny liekov rovnako neovplyvňujú. Pri liečbe empagliflozínom sa preukázalo aj zníženie nákladov poskytovania zdravotnej starostlivosti, a to znížením počtu akýchkoľvek hospitalizácií o 22 % a znížením návštev pohotovosti o 20 % [15,16].

Priaznivý vplyv empagliflozínu na srdce sa potvrdil aj **pri porovnaní s liečbou GLP1 RA** v súbore okolo 110 000 pacientov s DM2T. Liečba empagliflozínom sa spájala s významne **nižším rizikom hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 36 % a preukázala porovnateľný vplyv na KV-príhody aterosklerotickej etiológie.** Aj v podskupine pacientov starších ako 65 rokov, s priemerným vekom 72 rokov, sa liečba empagliflozínom spájala s redukciami srdcového zlyhávanie ako hlavnej diagnózy o 57 % v porovnaní s gliptínmi a o 43 % v porovnaní s GLP1 RA [17,18].

Mechanizmus priaznivého účinku gliflozínov na srdce

Neočakávaný priaznivý vplyv gliflozínov na srdce vyvolal intenzívny výskum na jeho vysvetlenie. V súčasnosti sa

preveruje viac ako desať možných mechanizmov, ktoré pravdepodobne pôsobia súbežne a komplexne [19–22].

Hemodynamické zmeny súvisiace s natriurézou a poklesom tlaku krvi

V súčasnosti ide o preferované vysvetlenie priaznivého účinku gliflozínov na progresiu srdcového zlyhávanie, ktoré zahŕňa hemodynamické zmeny v zmysle redukcie tlaku krvi a intravaskulárneho objemu, vrátane vyvolania osmotickej diurézy. Hlavné diuretický potenciál gliflozínov sa považoval za hlavný vysvetľujúci mechanizmus, ale liečba diuretikami s väčším znížením intravaskulárneho objemu a sodíkovej nálože sa nespája s redukciami KV-mortality, a má dokonca menší vplyv na riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie v porovnaní s gliflozínmi. Liečba inhibítorami SGLT2 však na rozdiel od kľúčkových a tiazidových diuretík viac redukuje intersticiálnu tekutinu ako intravaskulárnu a nespája sa s reflexnou aktiváciou sympatického systému a zvýšením srdcovej frekvencie. V kombinácii s betablokátormi a antagonistami vápnika gliflozíny viac redukovávajú tlak krvi ako diuretiká.

Vplyv na systémy regulujúce natriurézu a tlak krvi

Gliflozíny na rozdiel od tiazidových diuretík zvyšujú natriurézu pôsobením v proximálnom tubule a zvyšujú prísun sodíka a chloridu v juxtaglomerulárnom aparáte makula densa s vplyvom na ďalšie neurohumorálne systémy, ako je inhibícia lokálneho systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS). Gliflozíny pôsobia kardioprotektívne a aditívne k inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a sartanom svojim vplyvom na neklasický systém RAAS. Dôsledkom stimulácie angiotenzín II receptora typu 2 a aktiváciou angiotenzínu 1–7 majú vazodilatačný, protizápalový a pozitívne inotropný účinok. V obličkách tlmia aktiváciu aferentných nervov SNS.

Vplyv na sodíkové pumpy v srdci

Na základe experimentálnych prác sa priaznivý účinok gliflozínov uplatňuje ich vplyvom na redukcii intracelulárneho sodíka v myokarde zlyhávajúceho srdca cestou inhibície sarkolemovej Na⁺/H⁺-pumpy. Zvýšený intracelulárny Na⁺ sa spája s dysfunkciou mitochondrií (vychytávanie Ca²⁺, energetický metabolizmus, antioxidantná ochrana), a tak gliflozíny môžu pozitívne vplyvať na funkciu myokardu obnovou funkcie mitochondrií a redoxného stavu v zlyhávajúcom srdci.

Gliflozíny, napr. kanagliflozín, by mohli inhibovať aj SGLT1 v srdci, a tým znižovať obsah sodíka v myokarde. Tento mechanizmus sa však nezdá byť pravdepodobný, pretože na inhibíciu sú potrebné oveľa vyššie koncentrácie gliflozínov, ako sa dosahujú pri liečbe pacientov s DM2T.

Zlepšenie metabolizmu srdca

Liečba gliflozínmi sa spája aj s niektorými metabolickými a hormonálnymi zmenami. Dôsledkom glukosúrie

a možného priameho účinku gliflozínov na A-bunky pankreasu sa zvyšuje produkcia glukagónu s pozitívnym inotropným účinkom. Zvyšuje sa syntéza ketónov v pečeni, a tým dostupnosť ketónov (β -hydroxybutyrátu) ako metabolického substrátu pre myokard. Experimentálne štúdie však potvrdili skôr nepriaznivý účinok glukagónu na myokard, preto v súčasnosti sa skôr pochybuje, že týmto spôsobom možno vysvetliť kardioprotektívny účinok gliflozínov a k definitívnemu záveru budú potrebné ešte ďalšie štúdie.

Prevenca nepriaznivej remodelácie srdcového svalu

Gliflozíny svojim protizápalovým účinkom znižujú infiltráciu myokardu zápalovými bunkami a následne aj fibrózu myokardu. Pravdepodobne sa na tom uplatňuje ich blokačný vplyv na aktivitu NLRP3 inflazómov a redukcia oxidačného stresu v kardiomyocytoch. Gliflozíny zvyšujú tvorbu erytropoetínu v obličkách, ktorý priaznivo ovplyvňuje funkciu mitochondrií v kardiomyocytoch a podporuje angiogénu, čím podporuje dostupnosť kyslíka pre myokard. Už 1-mesačná liečba empagliflozínom sa u pacientov s DM2T spája so zvýšením hladiny erytropoetínu. Navyše, v súvislosti s podávaním empagliflozínu sa preukázalo aj zníženie masy ľavej komory [23].

Redukcia celkovej adipozity s úbytkom epikardiálneho tuku

Liečba gliflozínmi sa dôsledkom energetickej deprivácie spája s úbytkom telesného tukového tkaniva, vrátane viscerálnej oblasti. Už redukcia telesnej hmotnosti priaznivo pôsobí na srdcové zlyhávanie, ale zvlášť protektívne pôsobí redukcia epikardiálneho tukového tkaniva, ktoré produkciou zápalových cytokínov (nádory nekrotizujúci faktor TNF α) a adipokínov (leptín) nepriaznivo ovplyvňuje funkciu myokardu. Experimentálne podávanie gliflozínov sa spája s redukciami množstva, ako aj so znížením zápalovej infiltrácie epikardiálneho tuku a produkcie zápalových cytokínov a adipokínov.

Zlepšenie vaskulárnej funkcie

Podávanie gliflozínov vedie aj k zlepšeniu funkcie cievneho systému v zmysle úpravy dysfunkcie endotelu a podpory vazorelaxácie hladkej cievnej svaloviny, priamym pôsobením na iónové kanály vaskulatury. Zvyšujú množstvo cirkulujúcich progenitorových buniek s provaskulárnou funkciou a podporou protizápalovej M2-polarizácie makrofágov v perivaskulárnom tuku pôsobia protizápalovo. Liečba gliflozínmi sa spája aj so znížením oxidačného stresu v cievnom systéme.

Záver

Inhibítory SGLT2, resp. gliflozíny, sú novou a perspektívnou skupinou antidiabetických liekov indikovaných na liečbu DM2T, ktoré okrem dobrej glykemicko-kontroly a nízkeho rizika hypoglykémie vykazujú významný KV-benefit. Priaznivý vplyv na zníženie rizika srdco-

vého zlyhávania sa dokázal v štúdiách zameraných na posúdenie KV-bezpečnosti gliflozínov, ako bola štúdia EMPAREG-OUTCOME s empagliflozínom, CANVAS s kanagliflozínom a DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom v podskupine pacientov s vyšším KV-rizikom.

Aj v najnovšej štúdií EMPRISE z klinickej reálnej praxe sa potvrdil benefit empagliflozínu na zníženie hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie v porovnaní s gliptínmi, inhibítormi DPP4, ako aj v porovnaní s GLP1 RA. Priaznivý účinok liečby sa dostavil už v krátkom čase, v priebehu 5,3-mesačného sledovania, a z liečby profitovali aj pacienti, ktorí v predchorobí nemali KVO, alebo srdcové zlyhávanie.

Gliflozíny sa stali významnou súčasťou liečby pacientov s DM2T a informácia o ich priaznivom kardiovaskulárnom a renálnom benefite sa uvádza aj v medzinárodne akceptovaných štandardoch Americkej diabetologickej asociácie (ADA) [24]. Veľkou výzvou najbližšej budúcnosti je zaradenie gliflozínov do liečby pacientov so srdcovým zlyhávaním aj bez diabetu. Aktuálne boli prezentované výsledky štúdie **EMPEROR-Reduced**, ktoré potvrdili významný vplyv empagliflozínu na zníženie rizika primárneho kombinovaného cieľa KV-smrti, alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, keď sa pridal k štandardnej liečbe dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou ejekčnou frakciou s aj bez diabetes mellitus [24]. Očakávajú sa aj výsledky ďalšej klinickej štúdie **EMPEROR-Preserved** zameranej na posúdenie vplyvu empagliflozínu na redukciiu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie alebo mortality pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním so zachovanou ejekčnou frakciou s DM2T, ale aj bez diabetu.

Literatúra

1. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Vnitřní Lék* 2018; 64(4): 405–426.
2. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(Suppl 1): 5–153.
3. 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>>.
4. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 457–466. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12244>>.
5. Mokáň M, Galajda P. Perspektívy liečby diabetes mellitus inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra-2. *Diab Obes* 2018; 18 (35): 43–50.
6. Schroner Z, Haluzík M, Mráz M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. *SchronerMED: Košice* 2017. ISBN 978–80–8129–073–2.
7. 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>>.
8. 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>>.

9. 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>>.
10. Tkáč I. Miesto agonistov GLP-1 receptorov a inhibítorov SGLT-2 v modernej liečbe diabetu 2. typu. *Diab Obez* 2017; 17(34): 17–24.
11. Cannon CP, McGuire DK, Cherney D et al. Results of the eValuation of ERTugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV). 80th American Diabetes Association Virtual Scientific Sessions; June 16, 2020.
12. Patorno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) Study. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
13. Scherthaner G, Karasik A, Abraitienė A et al. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0920-3>>.
14. Martinka E. Štúdia EMPRISE: empagliflozín redukuje počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Potvrdenie z bežnej klinickej praxe. *Forum Diab* 2019; 8(3): 193–199.
15. Pawar A, Patorno E, Deruaz-Luyet A et al. Reduced healthcare utilization in routine care initiators of empagliflozin with and without heart failure: interim analysis from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study. *Eur Heart J* 2019; 40(Suppl 1): Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0181>>.
16. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study. ADA Poster book 2020. 134-LB. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-134-LB>>.
17. Patorno E, Pawar A, Franklin J et al. Cardiovascular effectiveness of empagliflozin compared to DPP4 inhibitors and to GLP1 receptor agonists: Interim analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Circulation* 2019; 140(Suppl 1): A11928.
18. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. Cardiovascular outcomes in older adults initiating Empagliflozin vs. DPP4 inhibitors and GLP1 receptor agonists: a subgroup analysis from the EMPRISE study. ADA Poster Book 2020. 133-LB. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-133-LB>>.
19. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms. *Am J Cardiol* 2017; 120(15): S28–S36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.013>>.
20. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res* 2018; 114(1): 12–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvx149>>.
21. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2108–2117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>>.
22. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5(6): 632–644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>>.
23. Verma S, Mazer CD, Yan AT et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation* 2019; 140(21): 1693–1702. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>>.
24. [American Diabetes Association]. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S86–S104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S009>>.
25. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.