

Skúsenosti z praxe potvrdzujú výsledky štúdií RCT a RWE s empagliflozínom: kazuistiky

Practical experience confirms the results of the RCT and RWE studies with empagliflozin: case reports

Emil Martinka^{1,2}, Daniela Kollárová³, Monika Urbanová⁴

¹Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

²Fakulta zdravotníckych vied Piešťany, Univerzita Sv. Cyrila a Metoda, Trnava

³DK ORTOPÉDIA s.r.o., Nové Zámky

⁴TabletkaDia, s.r.o., Nitra

✉ doc. MUDr. Emil Martinka, PhD | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 13. 4. 2021

Prijaté po recenzii 2. 5. 2021

Abstrakt

Inhibitory SGLT2 kotransportu (SGLT2i) je relatívne nová skupina farmák, ktoré boli vyvinuté ako perorálne antidiabetiká za účelom úpravy zvýšených koncentrácií glukózy v krvi. Jedinečnou vlastnosťou SGLT2i je, že pokles glykémie dosahujú nezávisle od sekrécie inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín, blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek a jej následným vylučovaním do moču. Počiatočné obavy z nežiadúcich účinkov – predovšetkým rizika genitourinárnych infekcií, dehydratácie, či strát elektrolytov a minerálov sa napokon nepreukázali ako limitujúce pre použitie týchto farmák. Naopak, randomizované kontrolované štúdie (RCT), ktorých úlohou bolo posúdiť kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť jednotlivých molekúl SGLT2i, preukázali nielen bezpečnosť, ale dokonca KV-benefit. Prezentujeme dve kazuistiky z diabetologických ambulancií u pacientov, u ktorých bola liečba intenzifikovaná pridaním SGLT2i empagliflozínu. Skúsenosť z oboch kazuistík reálnych pacientov z praxe ukazuje na súlad s publikovanými výsledkami veľkých RCT a RWE štúdií, že prídanie empagliflozínu do liečby prispieva nielen k významnej úprave glykémii a telesnej hmotnosti, ale aj k významnej redukcii morbiditno-mortalitného kardiovaskulárneho a renálneho rizika.

Kľúčové slová: antidiabetiká – empagliflozín – inhibitory SGLT2 – koncentrácie glukózy

Abstract

SGLT2 Cotransporter (SGLT2i) Inhibitors is a relatively new group of pharmaceuticals that have been developed as oral antidiabetics to control elevated blood glucose levels. A unique feature of SGLT2i is that they achieve a decrease in glycemia independently of insulin secretion and tissue sensitivity to insulin, by blocking the reabsorption of glucose from primary urine in the proximal renal tubule and its subsequent excretion into the urine. Initial concerns about side effects - in particular the risk of genitourinary infections, dehydration or loss of electrolytes and minerals - have finally not been proven as limiting the use of these drugs. Quite the reverse, randomized controlled trials (RCTs) to assess the cardiovascular safety of individual SGLT2i molecules have demonstrated not only safety but even cardiovascular benefit. We present two case reports from diabetological outpatient clinics concerning patients whose treatment was intensified by the addition of SGLT2i empagliflozin. Experience of both the case reports indicates consistency with the published results of the large RCT and RWE studies, stating that the addition of empagliflozin to treatment contributes not only to the significant control of glycemias and body weight, but also to a significant reduction of morbidity-mortality, cardiovascular and renal risk.

Key words: antidiabetic drugs – empagliflozin – inhibitors SGLT2 – glucose concentrations

Úvod

Inhibitory SGLT2 kotransportu (SGLT2i) jú relatívne novou skupinou farmák, ktoré boli vyvinuté ako perorálne anti-diabetiká (PAD) za účelom úpravy zvýšených koncentrácií glukózy v krvi. Jedinečnou vlastnosťou SGLT2i je, že pokles glykémie dosahujú nezávisle od sekrécie inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín, blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek a jej následným vylučovaním do moču. Dosahuje sa tak významný a spoľahlivý účinok na kontrolu glykémie nielen pri monoterapii, ale aj aditívny efekt pri všetkých kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Cennou vlastnosťou je aj skutočnosť, že úprava glykémii sa dosahuje pri minimálnom riziku hypoglykémie, a navyše dochádza k redukcii zvýšenej telesnej hmotnosti s redukciou viscerálneho tuku [34].

Počiatkové obavy z nežiadúcich účinkov – predovšetkým rizika genitourinárnych infekcií, dehydratácie, či strát elektrolytov a minerálov sa napokon nepreukázali ako limitujúce pre použitie týchto farmák. Naopak, randomizované kontrolované štúdie (Randomized Controlled Trial – RCT), ktorých úlohou bolo posúdiť kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť jednotlivých molekúl SGLT2i, preukázali nielen bezpečnosť, ale dokonca KV-benefit. Ten sa v rámci celej skupiny prejavoval hlavne redukciami hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a spomalením progresie chronickej choroby obličiek a pri empagliflozíne navyše aj redukciami KV- aj celkovej mortality [21,22,31–33]. Výsledky boli pritom dosiahnuté v teréne vyťaženej liečby farmakami so známym KV-protetivným efektom, ako sú statíny, ACE-inhibitory či sartany, a efekt nesúvisel ani s úpravou glykémie, krvného tlaku ani redukciami telesnej hmotnosti [31–33]. Liečba tak prispievala k významnej redukcii reziduálneho KV-rizika, na čom sa podieľa viacero faktorov. Priaznivé KV-výsledky RCT-štúdií týkajúce sa významne nižšej miery hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a mortality potvrdili aj štúdie z reálnej praxe (Real-World Evidence – RWE) [18–20]. Okrem toho, novšie analýzy RCT-štúdií, ktoré hodnotili KV-riziko/benefit nielen na základe prvej príhody, ale aj ich celkový počet, poukázali aj na redukcii KV-príhod na podklade aterosklerózy [15]. Uvedené benefity, ale aj ďalšie priaznivé výsledky štúdií s SGLT2i boli už na základe prvých štúdií tak presvedčivé, že viedli k prepracovaniu referenčných terapeutických odporúčaní EASD/ADA ako aj väčšiny národných odporúčaní vrátane SDS/SDiA [1,5,6,13,14,27]. Tie aktuálne favorizujú SGLT2i v celom spektre liečby ochorenia diabetes mellitus 2. typu (DM2T), a to aj z dôvodu, že iné PAD, ako sú deriváty sulfonylurey, inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i) či glitazóny, neposkytujú oproti SGLT2i žiadnu medicínsku výhodu. Naopak, viaceré účinné látky z týchto skupín sa spájajú s potenciálne zvýšeným morbiditno-mortalitným KV-rizikom, obzvlášť v súvislosti so srdcovým zlyhávaním [24–28]. U pacientov, ktorí už prekonali KV-príhodu, alebo majú príznaky či prejavy srdcového zlyhávania, alebo chronickú chorobu obličiek, alebo majú vysoké alebo veľmi

vysoké KV-riziko, sa liečba SGLT2i odporúča dôrazne, s cieľom redukcii KV-mortality, celkovej mortality, hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie ako aj rozvoja a progresie renálneho poškodenia pri ich liečbe a prevencii [1–6,27].

Hoci plnohodnotné využitie benefitov SGLT2i limituje do veľkej miery aktuálne znenie indikačného obmedzenia, liečba bola z nejasného dôvodu používaná výrazne menej než zodpovedá terapeutickému hodnoteniu týchto farmák, čo bolo predmetom kritiky [26]. V poslednej dobe sa situácia obracia a predmetom odbornej diskusie sa stáva otázka, prečo pacient nemá v terapeutickom schéme zástupcu SGLT2i, obzvlášť ak ide o pacienta s vysokým KV-rizikom alebo prítomným KV-ochorením (KVO) alebo chronickou chorobou obličiek, čo je spoločný názor nielen diabetológov, ale aj kardiológov a nefrológov. Obzvlášť, keď priaznivé kardiovaskulárne a nefroprotektívne výsledky boli zistené aj u pacientov so srdcovým zlyhávaním či chronickou chorobou obličiek bez diabetu [11,16,17]. A netreba tiež zabúdať na skutočnosť, že liečba SGLT2i oddaluje potrebu liečby inzulínom alebo aspoň umožňuje redukcii jeho dávok a tiež že je výhodná aj z hľadiska šetrenia nákladov [29].

Čo hovoria najnovšie terapeutické odporúčania?

Najnovšie terapeutické odporúčania SDiA/SDS podobne ako odporúčania EASD/ADA [1,5,6,27] členia hierarchiu výberu (preferenciu) antidiabetických farmák do kombinácie s metformínom (a následných krokov) do 4 skupín. V prvej skupine (s najvyššou preferenciou) sú SGLT2i a receptorové agonisty GLP1 (GLP1 RA), v druhej skupine, ak SGLT2i alebo GLP1 RA nie je možné použiť, sú odporúčané inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i), v tretej skupine inzulín a vybrané deriváty sulfonylurey a v štvrtnej skupine glitazóny, ktoré je potrebné používať veľmi individuálne. U pacienta s prítomným KVO, vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom (schéma 1), alebo chronickou chorobou obličiek sú SGLT2i alebo GLP1 RA dôrazne preferovanými skupinami (schéma 2 a schéma 3).

Diabetológ by mal na použitie SGLT2i myslieť:

- U každého pacienta s DM2T s vysokým alebo veľmi vysokým KV-rizikom (na základe prítomnosti rizikových faktorov, schéma 1) alebo s už prítomným KVO (alebo KV-príhodou) na podklade aterosklerózy, alebo srdcovým zlyhávaním či chronickou chorobou obličiek, a to nezávisle od glykemického kontroly [1–6,27]. Podľa viacerých prieskumov, vysoké riziko majú viac ako 2/3 pacientov s DM2T a už prítomné KVO viac ako 1/3 pacientov s DM2T [14]. Ak je pacient v čase pridania SGLT2i už liečený dvoj- alebo viackombináciou iných antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre HbA_{1c}, sa z hľadiska eliminácie rizika hypoglykémie odporúča redukcii dávky alebo zastavenie podávania inej účinnej látky.
- U pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou (HbA_{1c} > 7 %), a to aj u pacientov liečených inzulínom v kombinácii s PAD alebo samostatne, obzvlášť ak ide

o pacienta s nadváhou alebo obezitou, s rizikom hypoglykémie, či vysokými dávkami inzulínu s prítomným/neprítomným KVO alebo chronickou chorobou obličiek alebo ich vysokým rizikom [1–6,27].

Kazuistiky z praxe potvrdzujú výsledky RCT- a RWE-štúdií

Prezentujeme dve kazuistiky z diabetologických ambulancií u pacientov, u ktorých bola liečba intenzifikovaná pridaním SGLT2i empagliflozínu.

Kazuistika 1

Príbeh 78-ročného pacienta s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

Monika Urbanová

Kazuistika predstavuje pacienta v úvode s nedostatočnou kompenzáciou diabetu a pri dominujúcich makrovaskulárnych komplikáciách s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, u ktorého bola potrebná optimalizácia metabolickej kontroly v teréne nevyťaženej liečby PAD, za neustáleho odmietania injekčnej formy aplikácie liekov počas celého obdobia liečby a trvania DM. Ide o 78-ročného pacienta, dôchodcu, ktorý žije s manželkou, predtým administratívny pracovník, sedavé zamestnanie. Býva v paneláku, ale vlastní aj malú záhradku, kde pracuje najmä na jar a v lete. Podľa klinického vyšetrenia ide o obézneho pacienta s metabolickým syndrómom s BMI 33,8 kg/m². Pacient je cca 20 rokov liečený pre arteriálnu hypertenziu, kombinovanú hyperlipoproteínémiu, hyperurikémiu a autoimunitnú tyreoiditídu s hypotyreózou. Vo februári 2014 mu ako 72-ročnému bola pri preventívnej prehliadke zistená ischemická choroba srdca (IChS) ako prejav tichej ischemie u diabetika. Pri realizovanom 2D-echokardiografickom vyšetrení bol verifikovaný ambulantly prekonaný infarkt myokardu spodnej steny, pri dobrej ejekčnej frakcii ľavej komory (EF ĽK) 50–55 %. Pri následnej selektívnej koronarografii (SKG) bolo dia-

gnostikované 2-cievne postihnutie na ramus interventricularis anterior (RIA) a arteria coronaria dextra (ACD), realizovaná perkutánna koronárna intervencia (PCI) na RIA s implantáciou liekom potahovaného stentu (Drug Eluting Stent – DES) vo februári 2014 a ďalšia PCI na ACD s implantáciou DES v apríli 2014. Ďalšie 4 roky bez významných ťažkostí pri stabilizovanom stave. Vo februári 2018 atak nestabilnej anginy pectoris, na opakovanej SKG bez významnej stenózy, dobrý efekt po PCI na RIA a ACD z roku 2014. Došlo však k poklesu EF ĽK na 35 % a rozvoju chronického srdcového zlyhávania s klinickými prejavmi.

Priebeh diabetes mellitus a jeho doterajší manažment

DM2T bol diagnostikovaný v roku 2002 s úvodným HbA_{1c} 10,3 % štandardu DCCT s prítomnými mikrovaskulárnymi komplikáciami vo forme diabetickej senzitivnej polyneuropatie dolných končatín (DK). Bola začatá liečba metformínom s postupnou titráciou až na 2 550 mg a postupne bol pridaný derivát sulfonylurey – glimepirid, pri stále neuspokojivom HbA_{1c} 9,1 %. V ďalšom priebehu bol pridaný DPP4i sitagliptín do kombinovanej liečby, ale bez výraznejšieho efektu v kompenzácii a efekte na HbA_{1c}. Opakovane a vytrvalo pacient odmietal akúkoľvek injekčnú liečbu, pre údajný strach z injekcií zakorenený ešte v detstve. Do dispenzarizácie do našej ambulancie prichádza pacient v júli 2019 na aktuálnej liečbe glimepiridom 6 mg + metformin 2 000 mg + sitagliptín 100 mg (v maximálnych možných terapeutických dávkach). Vstupný HbA_{1c} 9,10 % DCCT s glykémiou nalačno 10,04 mmol/l. Vzhľadom na slabý efekt aktuálnej liečby, nedostatočnú metabolickú kompenzáciu, striktné odmietanie injekčnej formy a veľmi vysoké KV-riziko prechádzame na SGLT2i (empagliflozín) v kombinácii s metformínom a glimepiridom v zachovanej dávke. Pri kontrole o 3 mesiace dochádza k významnému poklesu

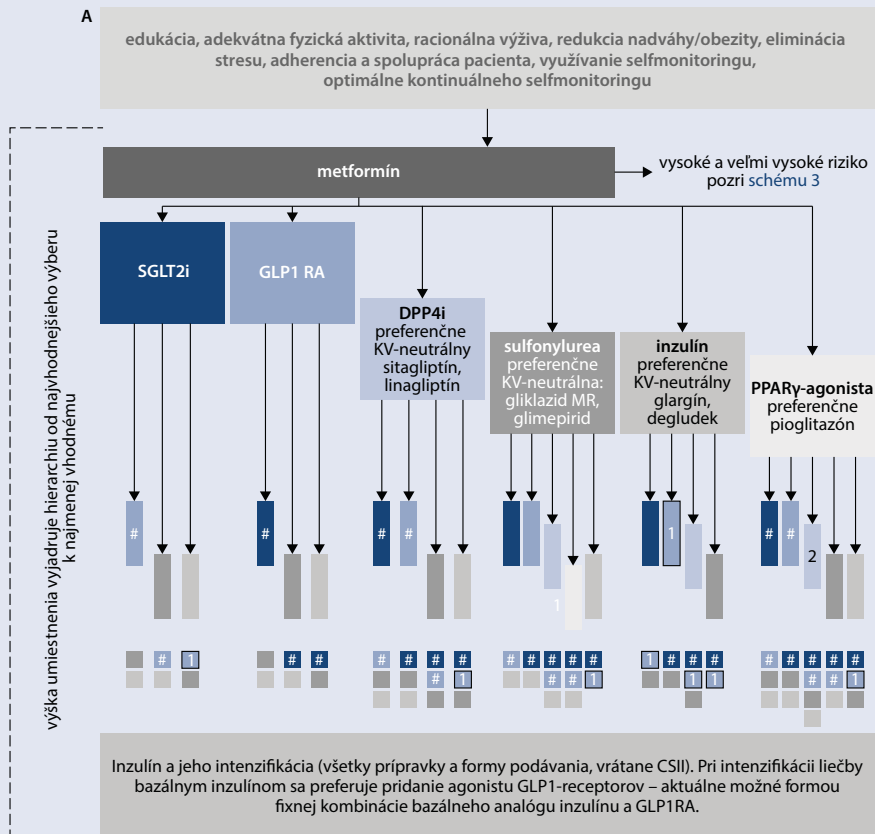
Schéma 1 | Stratifikácia KV-rizika pri DM. Upravené podľa [5]

veľmi vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> pacienti s DM a preukázaným KVO iné orgánové poškodenie (proteinúria, eGF < 30 ml/min/1,73 m², hypertrofia ĽK, retinopatia) 3 a viac závažných rizikových faktorov (vek, fajčenie, AH, DLP, obezita) skorý začiatok dlhotrvajúceho DM1T (> 20 rokov)
vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> pacienti s DM trvajúcim > 10 rokov, bez orgánového poškodenia, s iným závažným rizikovým faktorom (vek, fajčenie, arteriálna hypertenzia, dyslipidémia, obezita)
stredné riziko*	<ul style="list-style-type: none"> mladí pacienti (DM1T < 35 roční, DM2T < 50 roční) s trvaním DM < 10 rokov bez iných rizikových faktorov

*Všetci pacienti s DM majú prinajmenšom stredne zvýšené KV-riziko!!!

AH – arteriálna hypertenzia DPL – dyslipidémia ĽK – ľavá komora KV – kardiovaskulárny KVO – kardiovaskulárne ochorenie

Schéma 2 | Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T



Inzulín a jeho intenzifikácia (všetky prípravky a formy podávania, vrátane CSII). Pri intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom sa preferuje prídanie agonistu GLP1-receptorov – aktuálne možné formou fixnej kombinácie bazálneho analógu inzulínu a GLP1 RA.

Základný a kľúčový krok predstavuje optimalizácia režimu diétnych opatrení a získanie pacienta pre spoluprácu

V prípade intolerancie alebo kontraindikácie (KI) metformínu je podľa SPC možné ako iniciálnu liečbu použiť všetky skupiny uvedené na druhej pozícii. Indikačné obmedzenie (IO) ako hradenú liečbu umožňuje na tejto úrovni použiť SGLT2i, DPP4i, derivát sulfonylurey, inzulín alebo PPARy-agonistu. Za určitých okolností je potrebné liečbu začať inzulínom.

Výber farmaka na druhú pozíciu, t. j. do kombinácie k metformínu má svoju hierarchiu aj u pacientov bez vysokého a veľmi vysokého KV-rizika. Hierarchia zohľadňuje viaceré benefity a riziká, ktoré sú uvedené v texte. V schéme hierarchiu vyjadruje výška umiestnenia od najvhodnejšieho výberu k najmenej vhodnému. Niektoré cesty pre hradenú liečbu limituje indikačné obmedzenie (IO). Limitovaný postup označuje znak „#“.

Uvedená hierarchia výberu okrem princípov redukcie KV-rizika a rizika CKD (viď schéma 3) odráža aj redukciu rizika hypoglykémie a prírastku na hmotnosti, priaznivého účinku na krvný tlak a krvné tuky.

Pokiaľ je hlavným výberom len cena liečby, nejedná sa o postup založený na poznatkoch EBM, a preto túto kategóriu neuvádzame.

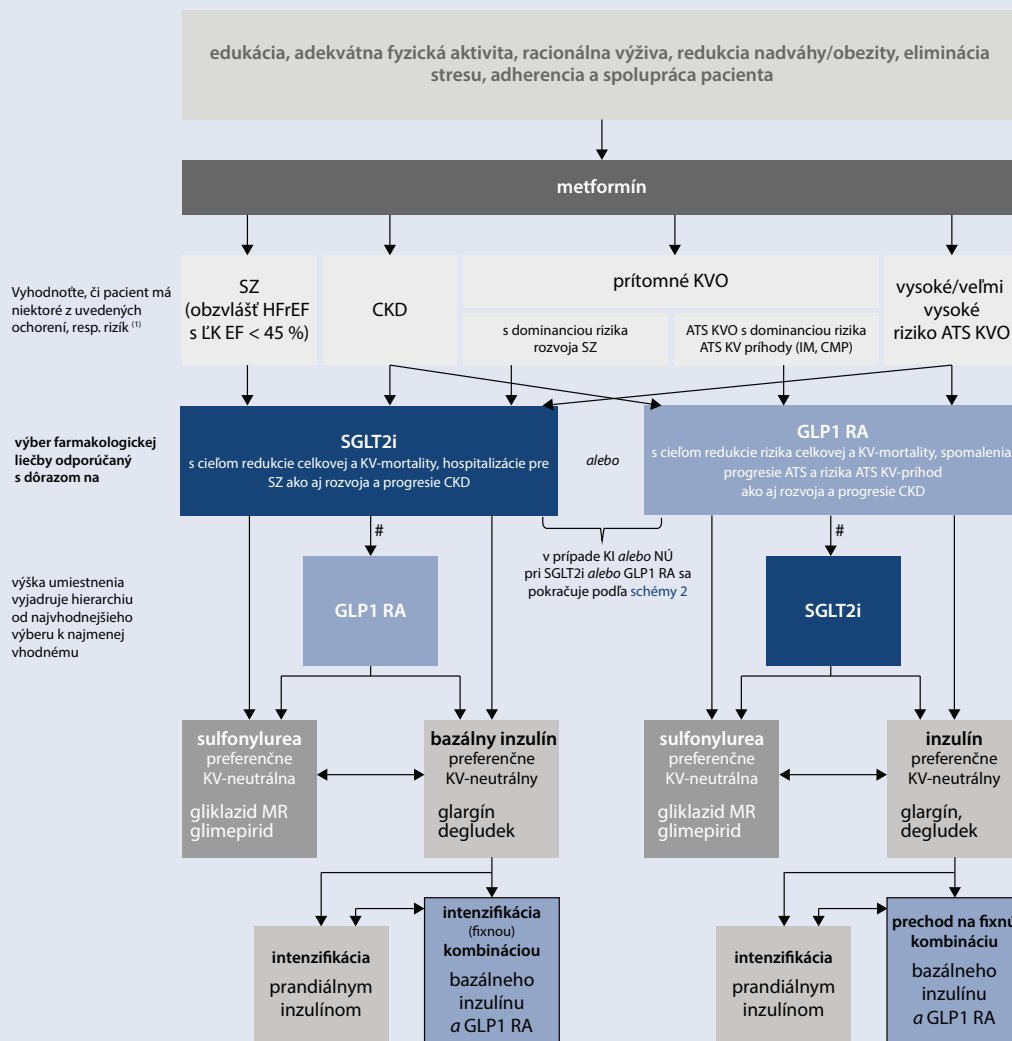
Farmaká neuvedené na príslušných neskorších pozíciách - ich použitie obmedzuje SPC. Ide najmä o PPARy-agonisty a inhibitory DPP4.

SGLT2-inhibitor
agonista GLP1-receptorov
DPP4-inhibitor
sulfonylurea
inzulín
fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1 RA
PPARy-agonista

- # IO: nie je hradenou liečbou
- 1 IO: hradená je iba fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1 RA
- 2 IO: hradená je iba fixná kombinácia pioglitazónu a alogliptínu
- ATS – aterosklerotický
- KV – kardiovaskulárne
- KVO – kardiovaskulárne ochorenie
- IM – infarkt myokardu
- CMP – cievná mozgová príhoda
- ICHS – ischemická choroba srdca

- CKD – chronická choroba obličiek
- IO – indikačné obmedzenie
- KI – kontraindikácia
- CSII – kontinuálna subkutánna infúzia inzulínu (podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy)

Schéma 3 | Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T s vysokým a veľmi vysokým KV-rizikom alebo prítomnou chronickou chorobou obličiek (CKD)



základný a kľúčový krok predstavuje optimalizácia režimu a diétnych opatrení

V prípade intolerancie alebo kontraindikácie (KI) metformínu je podľa SPC možné ako iniciálnu liečbu použiť všetky skupiny uvedené na druhej pozícii. Indikačné obmedzenie (IO) však ako hradenú liečbu umožňuje použiť len inhibítor DPP4, derivát sulfonylurey, inzulín alebo PPARy-agonistu. Za určitých okolností je potrebné začať iniciálnu liečbu inzulínom aj bez podmienky KI alebo intolerancie metformínu. Tieto okolnosti sú uvedené v texte.

Výber farmaka v 2. línii, t. j. do kombinácie k metformínu má u pacientov s prítomným KVO a/alebo chronickou chorobou obličiek alebo s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom dôrazne odporúčanú hierarchiu. Hierarchia vychádza z EBM-dôkazov morbiditno mortalitnej prognózy – benefitov/rizík, ktoré sú uvedené v texte. V schéme hierarchiu vyjadruje výška umiestnenia od najvhodnejšieho výberu k najmenej vhodnému. Niektoré cesty pre hradenú liečbu limituje indikačné obmedzenie (IO). Limitovaný postup označuje značka „#“.

Farmaká, ktoré na príslušných pozíciách nie sú uvedené (DPP4i, PPARy-agonisty), ich použitie v uvedenej kombinácii neuvádza SPC.

- | | |
|----------------------------------|--|
| # IO: nie je hradenou liečbou | CKD – chronická choroba obličiek |
| ATS – aterosklerotický | GLP1 RA – agonisty GLP1 receptorov |
| KV – kardiovaskulárne | SGLT2i – inhibítory kotransportu SGLT2 |
| KVO – kardiovaskulárne ochorenie | IO – indikačné obmedzenie |
| IM – infarkt myokardu | KI – kontraindikácia |
| CMP – cievna mozgová príhoda | NÚ – nežiaduce účinky |
| ICHS – ischemická choroba srdca | EBM – medicína založená na dôkazoch |

HbA_{1c} na 7,80 % DCCT, čo je pokles o 1,3 % DCCT za 3 mesiace (na hodnotu < 8 % DCCT sa pacient za celú dobu trvania DM ešte nedostal). V ďalšom období sledovania ešte klesá HbA_{1c} na 7,3 % DCCT, ale pacient udáva pred obedom mierne hypoglykémie približne 3,9 mmol/l, zle subjektívne tolerované a bez významnejšej fyzickej aktivity v priebehu dopoludnia a nevynechaní malej desiatej. Preto meníme glimepirid na menej agresívnu sulfonylureu a u starších pacientov bezpečnejší gliklazid MR v počiatkovej dávke 60 mg. Kontrolný HbA_{1c} po pol roku je uspokojivý HbA_{1c} 7,10 % DCCT pri dobrej tolerancii, bez hypoglykémii a bez nežiaducich účinkov aktuálnej liečby.

Stratifikácia KV-rizika u daného pacienta

Veľmi vysoké riziko

Aktuálna liečba (všetky lieky vrátane denných dávok)

gliklazid MR 60 mg 1–0–0, fixná kombinácia empagliflozín/metformín 5 /1 000 mg 1–0–1, kyselina thioctová 600 mg 1–0–0, bisoprolol 5 mg 1–0–1, amlodipín 5 mg 1–0–0, furosemid 40 mg 1–0–0, klopidogrel 75 mg 1–0–0, atorvastatín 40 mg 0–0–1, molsidomín 4 mg 1–0–1, trandolapril 4 mg 1–0–0, levotyroxín 150 µg 1–0–0, nitroglycerín p.o.

Aktuálne laboratórne výsledky

Posledné výsledky: glykémia nalačno 5,90 mmol/l, glykémia po raňajkách 8,2 mmol/l, HbA_{1c} 7,10 % DCCT, eGF 1,05 ml/s; renálne parametre, hepatálne testy, ako aj lipidové spektrum v medziach normy, inak v sledovaní kardiológa.

Odôvodnenie zmeny liečby

K zmene liečby sme pristúpili jednak na základe dlhoročnej neuspokojivej metabolickej kompenzácie a veľmi vysokého KV-rizika, v ktorom sa pacient nachádzal. Oporou pre toto rozhodnutie nám boli tiež výsledky kardiovaskulárne orientovaných štúdií (Cardiovascular Outcome Trial – CVOT) zameraných na redukciiu mortality z KV-príčin a pozitívne ovplyvnenie prejavov srdcového zlyhávania, na základe ktorých sa liečba SGLT2-inhibítormi rozhodne odporúča.

Úspešnosť liečby a diskusia

Pridanie empagliflozínu do liečby bolo efektívnou, účinnou a pohodlnou liečbou s veľmi dobrým bezpečnostným profilom a malo komplexný kardiometabolický efekt. Jednak SGLT2i významne znižujú glykémiu bez rizika hypoglykémie, majú efekt na pokles krvného tlaku, zlepšenie prejavov srdcového zlyhávania a podľa KV-orientovaných štúdií preukázali významný benefit na redukciiu kardiovaskulárnej mortality a zníženie rizika jednotlivých KV-príhod. V súčasnosti sú podľa posledných algoritmov indikované ako druholíniová (u nás pre indikačné obmedzenia treťolíniová) liečba preferovaná u diabetikov s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom, KVO, srdcovým zlyháváním a chronickým ochorením obličiek.

Hlavné odkazy a výstupy prínosné pre klinickú prax

Fixná kombinácia empagliflozín/metformín s nízkou dávkou gliklazidu MR v uvedenej kazuistike potvrdila bezpečnosť a účinnosť liečby diabetu u pacienta s nedostatočne kompenzovaným DM2T a veľmi vysokým KV-rizikom bez potreby začatia inzulinovej liečby alebo injekčnej formy GLP1 RA.

Komentár (E. Martinka)

Táto kazuistika je veľmi pekným príkladom komplexného využitia empagliflozínu u veľmi častého príkladu pacienta v diabetologickej ambulancii – DM2T s neuspokojivou glykemickou kontrolou a veľmi vysokým KV-rizikom, s potvrdenou koronárnou chorobou srdca a rozvinutým srdcovým zlyháváním s nízkou ejekčnou frakciou, ako aj prítomnou chronickou chorobou obličiek s redukovanou eGF. Pridanie empagliflozínu (resp. nahradenie DPP4i empagliflozínom) je v súlade s terapeutickými odporúčaniami a spĺňa hneď niekoľko indikácií, dôvodov a cieľov. Okrem výrazného zlepšenia glykemickej kontroly bolo indikáciou pre pridanie SGLT2i empagliflozínu aj vysoké KV-riziko, obzvlášť prejavy srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou a tiež prítomnosť chronickej choroby obličiek. Tieto tri kľúčové indikácie ďalej podčiarkuje prítomnosť obezity a metabolického syndrómu, jednoduchosť liečby a možnosť oddialenia liečby inzulinom. U pacienta sa nevyskytli nežiaduce účinky liečby a liečba bola dobre tolerovaná. Okrem už potvrdeného zlepšenia parametrov glykemickej kontroly bude u tohto pacienta nepochybne zaujímavé sledovať aj vývoj renálnych parametrov a KV-parametre, obzvlášť ejekčnú frakciu ľavej komory srdca.

Kazuistika 2

Empagliflozín výrazne zlepšil metabolickú kompenzáciu a preukázal svoje pridané hodnoty

Daniela Kollarová

53-ročný pacient liečený na DM2T od r. 2004, u ktorého bol pre nedostatočný efekt predchádzajúcej liečby PAD a tiež GLP1 RA potrebný prechod na intenzifikovanú inzulinovú terapiu (IIT). Počas IIT v kombinácii s metformínom pretrvávala nedostatočná metabolická kompenzácia aj napriek narastajúcim dávkam inzulinu. Po pridaní empagliflozínu došlo k výraznému zlepšeniu stavu i motivácie pacienta.

Pacient je ženatý, inžinier, súkromný podnikateľ (obchod s pneumatikami), nefajčiar, príležitostný konzument alkoholu. Pracovná vyťaženosť mu znemožňovala pravidelne športovať a dodržiavať potrebnú diabetickú diétu. Od mladosti trpí obezitou. Od r. 2004 sa lieči na artériovú hypertenziu, DM2T a dyslipoproteinémiu.

Priebeh diabetes mellitus a jeho doterajší manažment

Na DM2T sa lieči od r. 2004. Do r. 2016 bol nastavený na 2-kombinačnú liečbu metformínom 2 000 mg/deň

a gliklazidom 120 mg/deň. V máji 2016 vzhľadom na zhoršenie stavu (glykémia 10–15 mmol/l, HbA_{1c} 8,0 %, hmotnosť 124 kg, BMI 39,14) bol pridaný exenatid 2 mg QW (1-krát týždenne). Po polročnej liečbe pretrvávala nedostatočná metabolická kompenzácia (HbA_{1c} 9,7 %, hmotnosť 128 kg, BMI 40,4 %), pacient navyše netoleroval svrbivé uzlíky tvoriace sa v mieste subkutánnych aplikácií GLP1 RA. Z týchto dôvodov, ako aj pre nesplnenie indikačných obmedzení pre ďalšie pokračovanie liečby hradenej zdravotnou poisťovňou, sme exenatid QW nahradili bazálnym inzulínovým analógom pred spaním. V júli 2017 pri denných dávkach gliklazidu 120 mg, metformínu 2 000 mg a glargínu 28 jednotiek naďalej zisťujeme priemerné glykémie 14 mmol/l, HbA_{1c} 9,3 %, hmotnosť sa zvýšila na 130 kg, preto sme prešli na intenzifikovanú inzulínovú terapiu (inzulín lispro + glargín) v kombinácii s metformínom 2 000 mg/deň. Pri uvedenej liečbe sme síce dosiahli pokles glykémii takmer na cieľové hodnoty, avšak za cenu zvyšujúcej sa spotreby inzulínu a priberania na hmotnosti. V októbri 2017, keď pacientova hmotnosť presiahla 135 kg a celková denná dávka inzulínu 80 jednotiek/deň, HbA_{1c} 7,4 %, pridáme empagliflozín v kombinovanom preparáte s metformínom (2 × 5/1 000 mg/deň). Po uvedenej zmene liečby zaznamenávame postupný pokles hmotnosti aj glykémii. Edukovaný pacient si sám adekvátne dokázal znížiť dávky prandiálneho i bazálneho inzulínu. Zároveň sprísnil diabetickú diétu, začal pravidelne cvičiť. V novembri 2018 zisťujeme HbA_{1c} 6,2 %, hmotnosť 119 kg (úbytok 16 kg/rok od zahájenia liečby empagliflozínom), celková dávka lispra 15 jednotiek/deň, glargín 12 jednotiek/deň), glykémia na cieľových hodnotách, preto inzulín lispro vynechávame, ponechávame len kombináciu empagliflozínu s metformínom 2 × 5/1 000 mg a doporučujeme ďalej pokračovať v znižovaní dávky glargínu až po jeho vynechanie z liečby. V júni 2019 hmotnosť pacienta 106 kg (BMI 33,5), glykémia 5,8–7,8 mmol/l, HbA_{1c} 6 %. Sérové parametre lipidov a obličkových funkcií boli v norme. V nasledujúcich mesiacoch pacient naďalej pokračoval v redukcii hmotnosti (od začiatku liečby empagliflozínom schudol 34 kg) a až do súčasnosti pretrvávajú cieľové hodnoty glykémii, HbA_{1c} a lipidémie.

Stratifikácia KV-rizika

Pacient s veľmi vysokým rizikom, keďže má 3 závažné rizikové faktory (tab).

Aktuálna liečba

empagliflozín + metformín 2 × 5/1 000 mg, atorvastatín 10 mg, bisoprolol 2,5 mg, moxonidín 0,4 mg, perindopril/indapamid 1 × 10/2,5 mg

Aktuálne laboratórne výsledky

S(sérový)-kreatinín: 80,60 μmol/l [54,00–100,00], S-cholesterol: 4,15 mmol/l [3,20–5,00], S-triacylglyceroly: 0,56 mmol/l [0,40–1,82], S-HDL-cholesterol: 1,76 mmol/l [1,00–2,00], S-LDL-cholesterol: 2,40 mmol/l [1,00–3,00], S-CK(kreatinkináza): 2,22 μkat/l [0,60–3,10], GF podľa

rovnice CKD EPI: 1,63 ml/s/1,73 m², B-HbA_{1c}: 5,80 % [4,0–6,0], B-HbA_{1c} (IFCC): 39,9 mmol/mol [20,0–42,0], leukocyty [WBC]: 7,84 10⁹/l [3,80–10,70], erytrocyty [RBC]: 4,59 10¹²/l [4,40–5,80], hemoglobín [HGB]: 149,00 g/l [135,00–175,00], hematokrit [HCT]: 0,44 pomer [0,38–0,52], stred. obj. RBC [MCV]: 96,60 fL [82,00–98,00], trombocyty [PLT]: 240,0 10⁹/l [140,0–420,0], U-kreatinín jedn.: 6,60 mmol/l [5,70–14,70], U(v moči)-mikroalbuminúria jedn.: 1,35 mg/l [0,00–30,00], index albumín/kreatinín jedn.: 0,20 mg/mmol [0,00–2,50]

Odôvodnenie zmeny liečby

Dôvodom pridaní empagliflozínu bol nedostatočný efekt predchádzajúcej, štandardne intenzifikovanej terapie – pretrvávajúce zlej metabolickej kompenzácie a narastanie hmotnosti, ako aj nutnosť zvyšovania dávok inzulínu.

Úspešnosť liečby a diskusia

Pridanie empagliflozínu ku inzulínovej liečbe v kombinácii s metformínom malo vynikajúci efekt spočívajúci v úprave laboratórnych ukazovateľov a v úbytku telesnej hmotnosti. Hodnoty TK, ktoré boli pred nasadením empagliflozínu prevažne nadhraničné, sa po zmene terapie normalizovali, a to bez potrebnej zmeny anti-hypertenzívnej liečby. Počas celej doby terapie sa u pacienta nevyskytli hypoglykémie, ani žiadne iné nežiaduce účinky. Výrazné zlepšenie celkového stavu pacienta motivovalo k radikálnej zmene životosprávy smerom k pravidelnému a diétnemu stravovaniu, ako aj k pravidelnej pohybovej aktivite.

Záver

Empagliflozín poskytuje spoľahlivé zníženie HbA_{1c}, a to po pridaní k rôznym typom existujúcich terapií, vrátane inzulínu. Pridanou hodnotou je výhoda zníženia telesnej hmotnosti, takisto v rôznych liečebných režimoch. Navyše, liečba je bezpečná a dobre tolerovaná. Vďaka svojim dokázaným kardioprotektívnym benefitom má významné postavenie v terapii diabetu pacienta s veľmi vysokým KV-rizikom.

Komentár (E. Martinka)

Táto kazuistika je výborným príkladom efektivity liečby empagliflozínom na glykemickú kontrolu, a to aj v prípade zlyhania iných spôsobov liečby. U pacienta boli pred pridaním empagliflozínu vyskúšané viaceré spôsoby liečby vrátane GLP1 RA a kompletnej substitučnej liečby inzulínom, čo sa vzhľadom k rezistentnej hyperglykémii javilo ako nutná, avšak vzhľadom k výraznej obezite a vysokému KV-riziku nie celkom optimálna možnosť. Na túto situáciu bolo správne reagované pridaním SGLT2i empagliflozínu, ktorého účinok je nezávislý od citlivosti tkanív na inzulín ako aj vlastnej sekrécie inzulínu, čo prispieva k očakávanému a spoľahlivému významnému poklesu glykémii a vedie k zlepšeniu citlivosti na inzulín a možnosti redukcii jeho dávok. Tak tomu bolo aj v dokumentovanej kazuistike. Pridanie

empagliflozín viedlo k zlepšeniu glykemickej kontroly, a to až do tej miery, že bolo možné postupne ukončiť aj liečbu inzulínom. Liečba pridaním empagliflozínu tiež viedla k významnej redukcii telesnej hmotnosti, čo bol pre pacienta nepochybne dôležitý stimul pre zlepšenie spolupráce, čo sa podieľalo aj na ďalšom zlepšení výsledkov. Okrem metabolického efektu bolo výhodou a tiež indikáciou pre pridanie empagliflozínu aj veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko, keď pacient okrem DM2T a obezity sa liečil aj pre artériovú hypertenziu a dyslipidémiu.

Obe kazuistiky sú v súlade s odporúčaniami EASD/ADA 2020 ako aj s odporúčaniami SDiA/SDS [1,5,6,13,14,27]. Skúsenosť z oboch kazuistik reálnych pacientov z praxe ukazuje aj na súlad s publikovanými výsledkami veľkých RCT- a RWE-štúdií, že pridanie empagliflozínu do liečby prispieva nielen k významnej úprave glykémii a telesnej hmotnosti, ale aj k významnej redukcii morbiditno-mortalitného KV- a renálneho rizika [18–20]. U každého pacienta s DM2T je preto potrebné myslieť na vysoké/veľmi vysoké KV riziko, stratifikovať ho a tento faktor zohľadniť aj pri výbere/úprave, resp. pravidelnom prehodnocovaní liečby. Rovnaká stratifikácia je potrebná v pravidelnom vyhodnocovaní renálnych parametrov. Táto filozofia prístupu k liečbe by sa mala uplatňovať aj u pacientov na jestvujúcej liečbe s dobrou glykemickou kontrolou. Pravidelné prehodnocovanie by malo brať do úvahy aktuálne KV- a renálne riziko, ktoré sa v priebehu času mení, progreduje, prekonanie KV-príhody, čo významne zvyšuje aj riziko srdcového zlyhávania, prejavy srdcového zlyhávania (aj bez predošlého KVO na podklade aterosklerózy), užívanie farmakoterapie s možným zvýšeným KV-rizikom a podobne. Jednou z veľkých výhod je aj veľmi rýchly efekt SGLT2i, ktorý sa prejavuje už v priebehu prvých dní od pridania [30].

Záver

SGLT2i sú ideálnou voľbou do včasnej kombinácie s metformínom ako aj do kombinácie s inými antidiabetikami vrátane inzulínu u všetkých pacientov s DM2T, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými PAD prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie aj úpravu HbA_{1c} pri nízkom riziku hypoglykémie. Oddalujú potrebu liečby inzulínom a umožňujú redukcii dávky inzulínu. Okrem toho, poskytujú priaznivý efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku, a väčšinu kardiometabolických rizikových faktorov. U pacientov so srdcovým zlyháváním, už prítomným KVO s dominanciou rizika rozvoja srdcového zlyhávania alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia, alebo chronickou chorobou obličiek sú SGLT2i preferovanou a dôrazne odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hladiny HbA_{1c} na akomkoľvek stupni liečby, s cieľom redukcii rizika kardiovaskulárnej aj celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie a redukcii novej alebo progresie jestvujúcej chronickej choroby obličiek (redukcii albuminúrie a progresie poklesu eGF). Ak je pacient v čase pridania SGLT2i už na dvoj- alebo viackombinácii iných

antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre HbA_{1c}, z hľadiska redukcii rizika hypoglykémie sa odporúča redukcii dávky alebo zastavenie podávania inej účinnej látky. Niektoré kroky liečby odporúčané referenčnými odporúčaniami aktuálne blokuje znenie indikačného obmedzenia pre liečbu hrađenú zo zdravotného poistenia.

Prezentované kazuistiky bežných ambulatných pacientov potvrdzujú poznatky získané v RCT- a RWE-štúdiách, predovšetkým výrazný efekt na pokles glykémie, a to aj u pacienta predtým na neúspešnej liečbe kompletnou substitúciou inzulínu, pričom liečba empagliflozínom umožnila postupne ukončiť liečbu inzulínom. Liečba empagliflozínom tiež viedla k výraznému poklesu telesnej hmotnosti a priaznivému vplyvu na kontrolu krvného tlaku. Vysoké KV-riziko u oboch pacientov zdôrazňuje potrebu zaoberať sa stratifikáciou KV-rizika u všetkých pacientov s DM2T, toto pravidelne prehodnocovať a podľa výsledku prehodnocovať aj liečbu.

Autor prehlasuje, že nemá konflikt záujmov.

Literatúra

- [American Diabetes Association]. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Supplement 1): S111–S124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S009>>.
- [American Diabetes Association]. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Supplement 1): S125–S150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S010>>.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(10): e177–e232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>>.
- Butler J, Packer M, Anker SD et al. Empagliflozin for the treatment of chronic heart failure and a reduced ejection fraction in patients with and without diabetes: new results of the EMPEROR-Reduced trial. *EASD* 2020. Dostupné z WWW: <<https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html>>.
- 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>>.
- Davies MJ, D'Alessio DA, 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>>.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>>.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)>.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A „Thrifty Substrate“ Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39(7): 1108–1114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0330>>.

10. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
11. Heerspink HJ, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.
12. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al. Empagliflozin Reduces the Total Burden of All-cause Hospitalizations. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 131-LB. Dostupné z DOI: <<https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources>>.
13. Martinka E, Tkáč I, Mokáč M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(2 Suppl 1): 5–153.
14. Martinka E. Implementujeme aktuálne odporúčania ADA/EASD do liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu dostatočne? *Forum Diab* 2019; 8(2): 63–70.
15. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12): 949–959. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)>.
16. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
17. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
18. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. 133-LB – Cardiovascular outcomes in older adults initiating Empagliflozin vs. DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: a subgroup analysis from the EMPRISE study. Dostupné z WWW: <https://plan.core-apps.com/tristar_ada20/abstract/ff32b460-6aeb-47be-87a4-99cd64ce1381>.
19. Patorno E, Pawar A, Lily G et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty (EMPRISE) study. Poster. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 134-LB. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-134-LB>>.
20. Pawar A, Patorno E, Deruaz-Luyet A et al. Health-care costs and medication burden in routine care initiators of empagliflozin: a first analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Diabetes*. 2019; 68(Supplement 1):1193-P. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db19-1193-P>>.
21. 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>>.
22. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(9): 691–704. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)>.
23. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. [CAROLINA Investigators]. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322(12): 1155–1166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.13772>>. Erratum in: *JAMA* 2019; 322(21): 2138.
24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
25. Schernthaner G, Drexel H, Moshkovich E et al. SGLT2 inhibitors in T2D and associated comorbidities—differentiating within the class. *BMC Endocr Disord* 2019; 19(1): 64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12902-019-0387-y>>.
26. Schernthaner G, Shehadeh, N, Ametov AS et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-020-01154-w>>.
27. Schernthaner, G, Lehmann, R, Prázný et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0622-7>>.
28. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32(15): 1900–1908. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>>.
29. Vaduganatham M et al. Empagliflozin delays need for insulin initiation in patients with and lowers insulin requirements in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Finding from EMPA-REG OUTCOME. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 30_OR. Dostupné z DOI: <<http://DOI:10.2337/db20-30-OR>>.
30. Verma S, Leiter LA, Sharma A et al. How early after treatment initiation are the CV benefits of empagliflozin apparent? A post hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 28-OR. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-28-OR>>.
31. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.
32. 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>>.
33. 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>>.
34. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Chen Y-H et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(2): e007165. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007165>>.