proLékaře.cz | 29.3.2024

Diabetes mellitus a srdeční selhání: úloha inhibitorů SGLT2

Diabetes mellitus and heart failure: the role of SGLT2 inhibitors

Jindřich Špinar[1], Jiří Vítovec[2], Lenka Špinarová[2]

[1]Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice
[2]1. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN U sv. Anny v Brně

✉ **prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.** | j.spinar@med.muni.cz | www.fnbrno.cz

Kľúčové slová/Klíčová slova
dapagliflozin
diabetes mellitus
empagliflozin
srdeční selhání
SGLT2

Key words
dapagliflozin
diabetes mellitus
empagliflozin
heart failure
SGLT2

Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
10. 12. 2017
Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzi/Accepted
25. 1. 2018

Abstrakt
Inhibitory SGLT2 – gliflozíny byly do klinické praxe uvedeny jako perorální antidiabetika, která působí mechanizmem zvýšeného vylučování glukózy močí pomocí blokády kotransportéru SGLT2, čímž je zabráněno zpětnému vstřebání glukózy v ledvinách. První velká ukončená klinická studie EMPA REG outcome prokázala ale nejen efekt na diabetes mellitus, ale i efekt na snížení kardiovaskulárních příhod, především na snížení hospitalizací a mortality pro srdeční selhání. Současně se objevují informace, že inhibitory SGLT2 vedou i k redukci hmotnosti o 2–3 kg a snížení systolického krevního tlaku o 3–5 mm Hg. V roce 2017 prezentované studie CANVAS tyto informace potvrzují jak v prevenci hospitalizací pro srdeční selhání, tak pro snížení kardiovaskulárních příhod. Data z reálného života – tzv. CVD REAL průzkum u více než 300 000 nemocných z celého světa potvrzují pozitivní výsledky z klinických studií s gliflozíny.

Abstract
SGLT2 inhibitors – gliflozins were introduced into clinical practice as peroral antidiabetics, acting by increased glucose excretion by urine using the blockade of SGLT2 co transporter, which leads to blockade of glucose reabsorption in kidneys. The first big clinical trial EMPA REG outcome has shown not only the effect on diabetes mellitus but also the effect on decrease of cardiovascular events, especially Heart failure mortality and hospitalizations. A decrease in body weight by 2–3 and a decrease of systolic blood pressure by 3–5 mmHg kg were also new information. The CANVAS trials were presented in 2017 and confirmed this beneficial effect to decrease of hospitalization from heart failure and other CV events. Data form real life – CVD REAL research on more than 300 000 patient all over the world and confirm positive results from clinical trials.

Úvod

Podle epidemiologických údajů ÚZIS bylo v České republice k 31. 12. 2013 hlášeno celkem téměř 900 000 diabetiků, z nichž je více než 800 000 klasifikováno jako diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Znamená to, že DM2T se rozhodujícím způsobem podílí i na problémech spojených s komplikacemi provázejícími toto onemocnění. Podle statistických údajů došlo v České republice v průběhu posledních 30–35 let ke ztrojnásobení počtu registrovaných diabetiků. Absolutní počet nemocných s DM2T narůstá a s ním se zvyšuje i počet cévních komplikací zahrnujících jak mikro- tak makroangiopatii [10,21].

Za moderní přístup k léčbě diabetu určitě musíme považovat terapii, která bude účinná – zlepší hodnoty glykemie (hladiny krevního cukru), hodnoty glykovaného hemoglobinu (ukazatel kompenzace, který informuje o tom, jak je diabetes léčen), dále bude bezpečná (nezpůsobuje hypoglykemie, přibývání na váze a jiné problémy) a rovněž bude dobře tolerována pacientem.

Inhibitory SGLT2 – gliflozíny

Gliflozíny přinesly do léčby diabetes mellitus převratný mechanizmus účinku, dlouho se totiž vůbec nevěřilo, že

proLékaře.cz | 29.3.2024

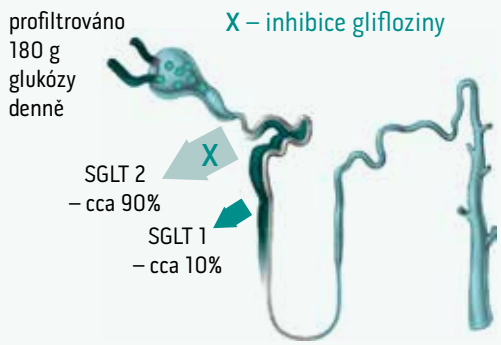
by bylo možné snižovat hladinu cukru v krvi cestou vylučování cukru močí.

Mechanizmus účinku gliflozinů je jednoduchý. Glukóza se, jako cenný zdroj energie, kompletně vstřebává zpět do organizmu [5,9]. V ledvinách je za toto zpětné vstřebávání zodpovědný takzvaný kotransportér SGLT2, který „posílá" zpět do oběhu 90 % glukózy. O vstřebání zbývajícího množství se stará kotransportér SGLT1, který je přítomen i v jiných orgánech, především ve střevech (schéma 1). Gliflozíny jsou molekuly, které umí zablokovat účinek klíčového SGLT2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem. Při léčbě se pak kromě glykemie snižuje i hmotnost pacienta, protože pacient nadbytečný cukr vyloučí močí.

Gliflozíny představují léčbu, která funguje zcela nezávisle na inzulinu nebo jeho receptorech, což je v klinické praxi velmi důležité [16]. Z dosavadních zkušeností víme, že tyto léky snižují glykovaný hemoglobin průměrně o 6–8 mmol/mol (nebo 0,6–0,8 %), to znamená přibližně stejně jako ostatní moderní typy léků. Gliflozíny snižují hyperglykemii a druhotně tak příznivě ovlivňují betabuňky ve slinivce břišní, které produkují inzulin nezbytný ke zpracování cukrů v těle. Rovněž zprostředkovaně příznivě ovlivňují citlivost na inzulin a produkci cukrů játry. Tento účinek byl pozorován jak při léčbě samotným gliflozinem, tak i v kombinaci s jinými antidiabetiky. Jejich obrovskou výhodou je možnost ovlivnění diabetu u pacientů s delším trváním diabetu, u nichž je v průběhu let stále náročnější dosáhnout žádané kompenzace cukrovky a kontroly glykemie. Kromě snížení glykemie na lačno, glykemie po jídle a snížení glykovaného hemoglobinu dosahují gliflozíny též snížení hmotnosti pacientů, a to o 2–3 kg. Důležité je, že se jedná skutečně o úbytek tukové tkáně a nikoli tekutin a úbytek hmotnosti přetrvává dlouhodobě. Doložen byl také vliv gliflozinů na krevní tlak, dapagliflozin snižuje systolický krevní tlak o 3–5 mm Hg, diastolický pak o něco méně. Velmi důležitá je i bezpečnost, především riziko hypoglykemie je u gliflozinů velmi nízké.

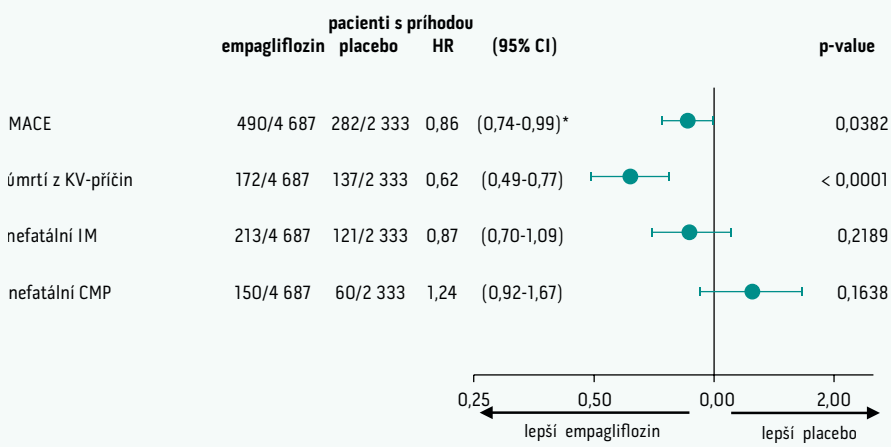
Nežádoucí účinky gliflozinů jsou předmětem diskusí a především velkých klinických studií. Jde především o riziko mo-

Schéma 1 | Mechanizmus účinku gliflozinů – inhibitorů SGLT2



téměř všechna profiltrovaná glukóza je zpětně reabsorbována v segmentech S1 a S2 proximálního tubulu pomocí SGLT2 (cca 90 % glukózy) a v segmentu S3 pomocí SGLT1 (cca 10 % glukózy)

Schéma 2 | Primární cíl ve studii EMPA-REG outcome



CMP – cévní mozková příhoda **IM** – infarct myokardu **KV** – kardiovaskulární

proLékaře.cz | 29.3.2024

čových a urogenitálních infekcí. Uroinfekce však nejsou ve srovnání s placebem významně častější, více se vyskytují u žen, hlavně v počátku léčby, nicméně dobře reagují na léčbu. Některé práce naznačují, že riziko infekcí snižuje pravidelná a dostatečná hygiena.

Při léčbě gliflozinů je třeba pamatovat na možnost atypického obrazu diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza je závažnou komplikací diabetu, která je způsobena nízkou hladinou inzulinu v krvi a bývá obvykle provázena vysokou hladinou cukru v krvi. Vzácné případy tohoto stavu, včetně život ohrožujících, se objevily i u pacientů užívajících SGLT2 k léčbě DM2T. Některé z popsaných případů probíhaly atypicky – hladina cukru byla zvýšena jen mírně.

Studie s empagliflozinem

Studie EMPA-REG OUTCOME byla prezentována na podzim 2015 a vyvolala nejen kladné ohlasy, ale i řadu diskusí [12,14,22,24]. Studie se zúčastnilo více než 7 000 pacientů ze 42 zemí světa s DM2T s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Medián doby sledování činil 3,1 roku. Pacienti užívali v kombinaci se standardní terapií 1krát denně perorálně buď 10 mg, nebo 25 mg empagliflozinu, nebo placebo. Standardní terapie zahrnovala kromě léčiv snižujících glykemii i antihypertenziva a hypolipidemika. Primárním sledovaným cílem byl výskyt úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění a dále výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. Z celkového počtu zúčastněných dokončilo studii více než 97 % pacientů.

Empagliflozin v kombinaci se standardní terapií snížil výskyt úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění a výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody o 14 %. Během terapie došlo ke snížení mortality na kardiovaskulární choroby o 38 % (schéma 2). Užívání empagliflozinu také vedlo ke snížení celkové mortality o 32 % a k redukci hospitalizací pro srdeční selhání o 35 % (graf 1). Celkový bezpečnostní profil léku byl v souladu s předchozími studiemi. Nebyl pozorován rozdíl mezi placebem a empagliflozinem v incidenci diabetické ketoacidózy a zlomenin. Empagliflozin prokázal signifikantní snížení kardiovaskulárního rizika a mortality u diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

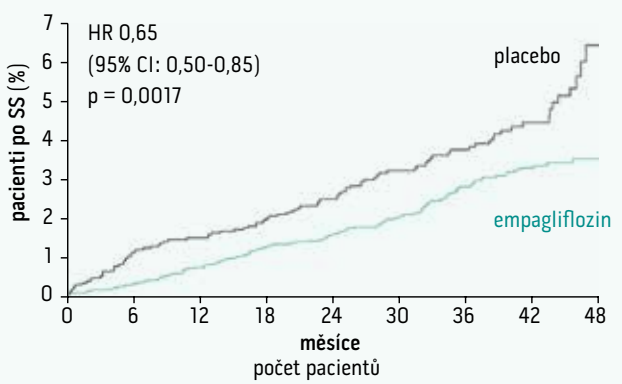
Z obecného hlediska je na základě výsledků studie EMPA-REG OUTCOME možné uvažovat i o tom, že velké množství diabetiků má nepoznanou kongesci a že včasné odvodnění, bez ohledu na hypoglykemický efekt, přinese prospěšný účinek na snížení výskytu srdečního selhání i celkové KV-mortality [17].

Studie s dapagliflozinem

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT2, který snižuje hyperglykemii zvýšením glykosurie [6,7]. Účinkuje tedy nezávisle na funkci B-buněk a doplňuje mechanizmy účinku antidiabetik závislé na inzulinu s minimálním rizikem hypoglykemie [8,23]. V klinických studiích, ve kterých byl dapagliflozin hodnocen jak v monoterapii, tak v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey, pioglitazonem či inzulinem, bylo prokázáno, že účinně snižuje nejen hodnotu glykovaného hemoglobinu, ale také tělesnou hmotnost a krevní tlak. Riziko hypoglykemií bylo ve většině studií podobné jako u placeba; mírně častěji byly zaznamenány močové infekce a infekce genitálu, popřípadě bolesti zad, polyurie či mírné zhoršení dyslipidemie. Dapagliflozin je nové perspektivní antidiabetikum s komplexním působením a malým rizikem nežádoucích účinků, jež nepochybně významně zvýší kvalitu antidiabetické léčby.

V roce 2016 publikovali rozsáhlou metaanalýzu Sonesson et al [18]. Analýza byla provedena na údajích pacientů s DM2T, a to jak v celkové populaci, tak i u pacientů s různým stupněm KV-rizika včetně KV-onemocnění (KVO) v anamnéze, různého věku a s dalšími KV-rizikovými faktory. V další analýze bylo porovnáváno KV-riziko pacientů, u nichž se vyskytla epizoda hypoglykemie před

Graf 1 | Hospitalizace pro srdeční selhání ve studii EMPA-REG outcome



počet pacientů

empagliflozin	4 687	4 614	4 523	4 427	3 988	2 950	2 487	1 634	395
placebo	2 333	2 271	2 226	2 173	1 932	1 424	1 202	775	168

SS – srdeční selhání

proLékaře.cz | 29.3.2024

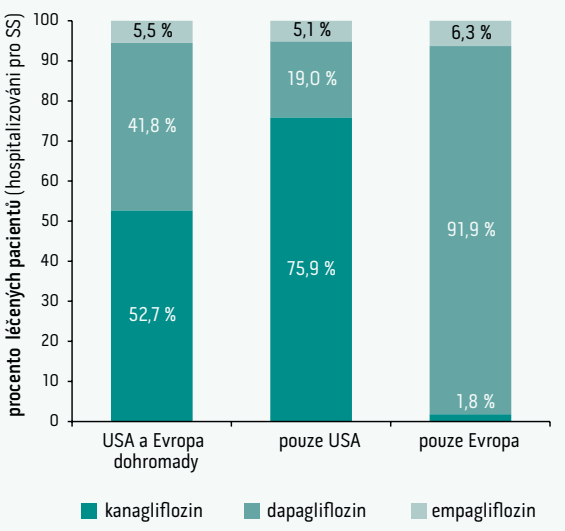
hlavními srdečními příhodami (Major Adverse Cardiac Events – MACE), a pacientů bez těchto epizod. Při porovnání dapagliflozinu s kontrolní látkou vycházely analýzy z doby do první epizody a prováděly se pomoci Coxova modelu proporčních rizik stratifikovaných podle studie. Analýza byla provedena na údajích pacientů s DM2T, a to jak v celkové populaci, tak i u pacientů s různým stupněm KV-rizika, včetně KV-onemocnění (KVO) v anamnéze. V další analýze se porovnávalo KV-riziko pacientů, u nichž se vyskytla epizoda hypoglykemie před MACE, a pacientů bez této epizody. Při porovnání dapagliflozinu s kontrolní látkou vycházely analýzy z doby do první epizody a prováděly se pomocí Coxova modelu proporčních rizik stratifikovaných podle studie.

Do uvedené metaanalýzy bylo zahrnuto celkem 9 339 pacientů; 5 936 užívalo dapagliflozin v dávkách 2,5–10 mg (6 668 paciento-roků) a 3 403 kontrolní látku (3 882 paciento-roků). Dapagliflozin není spojen se zvýšeným KV-rizikem a výsledky dále naznačují možný příznivý účinek jak v celkové populaci (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,77; 95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,54–1,10 pro MACE), tak u pacientů s KVO v anamnéze (HR 0,80; 95%, CI 0,53–1,22), graf 2. Tyto nálezy se shodně opakovaly u pacientů s různými stupni KV-rizika včetně věku, počtu a typu příhod spojených s KVO v anamnéze i podle počtu přítomných faktorů KV-rizika. U pacientů, kteří prodělali epizodu hypoglykemie, nebylo rovněž prokázáno zvýšení rizika výskytu MACE oproti těm, u nichž nebyla taková epizoda zaznamenána.

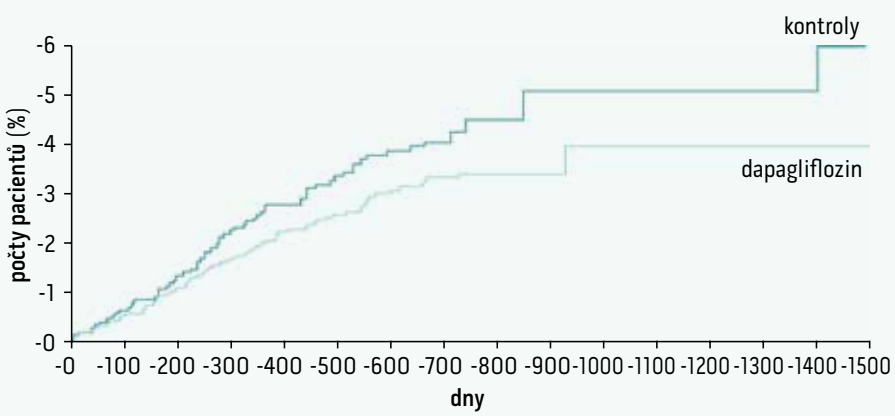
Na základě výsledků lze předpokládat možnost příznivého účinku na KV-systém, který odpovídá multifaktorovému příznivému ovlivnění KV-rizikových faktorů, jež bylo popsáno v souvislosti s inhibitory SGLT2 [4].

Další studie s gliflozinyV letošním roce byly publikovány výsledky studie CVD REAL [11]. Jednalo se o sběr dat z medicínských záznamů a národních registrů v 6 zemích světa – Spojené státy americké, Norsko, Dánsko, Švédsko, Německo a Velká Británie. Pro statistické zpracování bylo použito „propensity score". Jako primární cíl byly sledovány hospitalizace pro srdeční selhání a mortalita (mortalita nebyla uvedena v datech z Německa). Celkově bylo zavzato 309 056 nemocných s novou léčbou DM2T, z toho 154 528 na inhibitorech SGLT2 a stejný počet na jiných antidiabeticích. Z inhibitorů SGLT2 byl nejčastěji předepisován kanagliflozin (53 %), dapagliflozin (42 %) a empagliflozin (5 %). Rozložení těchto léků podle zemí ukazuje graf 3. Z grafu je patrné, že v Evropě převládá dapagliflozin, v USA kanagliflozin. Základní charakteristika obou skupin se nelišila – průměrný věk 57 let, 68 % tvořily ženy, potvrzené kardiovaskulární onemocnění mělo 20 % nemocných, antihypertenzní léčbu mělo 80 % nemocných a 79 % užívalo v kom-

Graf 3 | Rozložení léků v průzkumu CVD REAL. Celkový počet pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání (SS) 309 046



Graf 2 | Primární cíl v metaanalýze studiie s dapagliflozinem

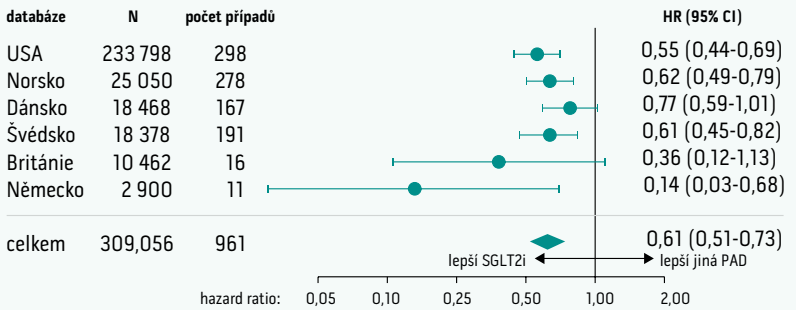


proLékaře.cz | 29.3.2024

binaci metformin, 38 % sulfonylureu, 32 % DPP4 inhibitory, asi 30 % GLP1-agonisty a 29 % inzulin – tedy velmi intenzivní léčba hypertenze i diabetes mellitus. Celkově se vyskytlo 961 hospitalizací pro srdeční selhání, 1 334 úmrtí a 1 983 úmrtí nebo hospitalizací za celkem 190 164 pacientských let sledování. Hlavní výsledky ukazuje schéma 3 a schéma 4. Z grafů je patrné že oba primární cíle – hospitalizace pro srdeční selhání i mortalita – byly nižší po inhibitorech SGLT2 než po jiných antidiabeticích.

Na 77. kongresu Americké diabetologické společnosti v San Diegu v červnu 2017 byly prezentovány výsledky studií CANVAS a CANVAS R [24]. Obě studie zahrnuly

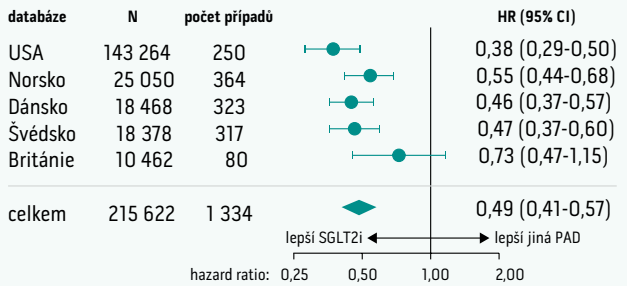
Schéma 3 | Hospitalizace pro srdeční selhání v průzkumu CVD REAL v jednotlivých zemích



P-hodnota pro SGLT2-inhibitory vs jiná PAD: < 0,001

PAD – perorální antidiabetika

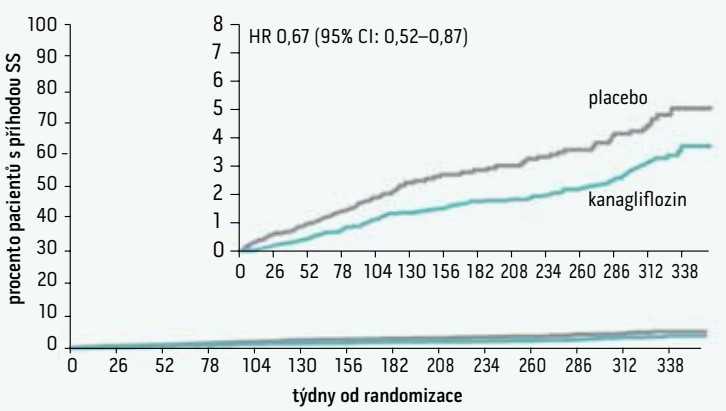
Schéma 4 | Celková mortalita v průzkumu CVD REAL



P-hodnota pro SGLT2-inhibitory vs jiná PAD: < 0,001

PAD – perorální antidiabetika

Graf 4 | Studie CANVAS – hospitalizace pro srdeční selhání (SS)



proLékaře.cz | 29.3.2024

10 142 pacientů s DM2T, průměrného věku 63 let, průměrného trvání diabetu 13,5 roku s glykovaným hemoglobinem 58–91 mmol/mol. Jednalo se o méně kardiovaskulárně rizikové pacienty než ve studii EMPA-REG OUTCOME, pouze zhruba dvě třetiny prodělaly kardiovaskulární příhodu. Glykovaný hemoglobin poklesl ve skupině léčené kanagliflozinem o 0,58 %, hmotnost o 1,6 kg a systolický krevní tlak o 3,9 mm Hg. Kanagliflozin snížil složený kardiovaskulární cíl (nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP a kardiovaskulární úmrtí) o 14 % a ke snížení renální insuficience došlo o 40 %. Hospitalizace pro srdeční selhání byly při léčbě kanagliflozinem o 33 % sníženy (graf 4). Jako vedlejší nežádoucí výsledek byly amputace dolních končetin, které byly v placebové větvi 3,4 případů na 1 000 pacientských roku a v léčené větvi 6,3, tedy téměř dvojnásobné [25].

Závěr

V běhu jsou další multicentrické studie s dapagliflozinem DECLARE a DAPA-HF a empagliflozinem EMPEROR, která sledují nemocné se srdečním selháním s onemocněním diabetes mellitus i bez něj a jejich výsledky můžeme očekávat v blízké budoucnosti [26].

Gliflozíny hradí zdravotní pojišťovny v České republice od srpna 2014 a dosavadní zkušenost s touto terapií má nyní již více než 50 tisíc českých diabetiků, celosvětově gliflozíny užívá více než milion pacientů.

V České republice jsou k dispozici přípravky FORXIGA (dapagliflozin), JARDIANCE (empagliflozin), INVOKANA (kanagliflozin) a přípravky, které obsahují tyto účinné látky v kombinaci s metforminem (XIGDUO – metformin + dapagliflozin, VOKANAMET metformin + kanagliflozin a SYNJARDY – metformin + empagliflozin).

Literatura

1. Ambrosy AP, Gheorghiade M, Chioncel O et al. Global perspectives in hospitalized heart failure: regional and ethnic variation in patient characteristics, management and outcomes. Curr Heart Fail Rep 2014; 11(4): 416–427. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s11897–014–0221–9>.

2. Braunwald E. The war against heart failure. Lancet 2015; 385(9970): 812–824. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(14)61889–4>.

3. Cook C, Cole G, Asaria P et al. The annual global economic burden of heart failure. Int J Cardiol 2014; 171(3): 368–378. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.028>.

4. Fabiánová J. Kardiovaskulární účinky dapagliflozinu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a různou úrovní rizika. Farmakoterapie 2016; 12(1): 172–175.

5. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium- glucose contransporter 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.

6. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2015; 14: 142. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933–015–0297-x>.

7. Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson EK et al. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in diabetic patients with renal impairment. J Am Soc Nephrol 2015; 26:1A. Abstr. TH-OR001.

8. Goto A, Arah OA, Goto M et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. Br Med J 2013; 347: f4533. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4533>.

9. Hummel CS, Lu C, Loo DD et al. Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 SGLT2. Am J Physiol Cell Physiol 2011; 300(1): C14-C21. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00388.2010>. Erratum in Am J Physiol Cell Physiol 2011; 300(3) :C721.

10. Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004; 141(6): 413–420.

11. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. [CVD-REAL Investigators and Study Group]. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. Circulation 2017; 117: A029190. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>.

12. Kvapil M. EMPA REG OUTCOME Důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění. Remedia 2016; 26(1): 67–72.

13. Langkilde AM, Johansson P. Ptaszynska A et al. Cardiovascular safety of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin: meta-analysis with > 6000 patient-years exposure. 2013 AHA Scientific Sessions, Abstr. 11105.

14. McGill JB. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review. Diabetes Ther 2014; 5(1): 43–63. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300–014–0063–1>.

15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37(27): 2129–2200. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>. Erratum in Erratum. [Eur Heart J. 2016].

16. Prázný M, Šoupal J. Postavení nových antidiabetik v klinické praxi: SGLT2 vs DPP4 inhibitory. Vnitř Lék 2015; 61(4): 291–294.

17. Sattar N, Petrie MC, Zinnad B et al. Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist. J Am Coll Cardiol 2017; 69(21): 2646–2656. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.014>.

18. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2016; 15: 37. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933–016–0356-y>.

19. Špinar J, Vítovec J. Rok 2016 – rok srdečního selhání. Kardiol Rev Int Med 2016; 18(4): 229.

20. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor Vasa 2016; 58(5): e530-e568. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.09.004>.

21. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Diabetes s kardiovaskulárním onemocněním. Acta Medicinae 2017; 6(2): 76–79.

22. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Empagliflozin a srdeční selhání. Hypertenze a KV prevence 2016; 5(2): 19–23

23. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F et al. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. Blood Press 2016; 25(2): 93–103. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2015.1116258>.

24. Zinman B, Wanner CH, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. 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>.

25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. 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>.

26. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. SGLT2 – gliflozíny – antidiabetika, antihypertenziva nebo léky na srdeční selhání. Kardiol Rev Int Med 2017; 19(3): 195–20