

Próba kliniczna EMPA-REG OUTCOME z zastosowaniem empagliflozyny — nowa era w terapii cukrzycy typu 2

The EMPA-REG OUTCOME clinical trial using empagliflozin
— a new era in the therapy of type 2 diabetes

Andrzej Rynkiewicz, Janusz Sadowski, Paulina Nowek, Piotr Cygański

Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

STRESZCZENIE

U chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM) ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) jest znamienne wyższe. Mimo niezwykłego postępu w prewencji i leczeniu CVD utrzymuje się niekorzystny wpływ T2DM. Wiadomo, że ryzyko powikłań makronaczyniowych w cukrzycy zwiększa się wraz z nasileniem hiperglikemii. Badano liczne preparaty hipoglikemizujące pod względem ich bezpieczeństwa i prewencyjnej skuteczności w T2DM u osób z towarzyszącymi CVD, jednak większość prób klinicznych zawiodła pod względem wykazania znacznych korzyści w zmniejszeniu chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej, mimo intensywnej kontroli glikemii.

Próba kliniczna *The trial Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose* EMPA-REG OUTCOME była pierwszą, w której wykazano znamienne skuteczną prewencji sercowo-naczyniowej w przebiegu T2DM. Wyniki próby klinicznej EMPA-REG OUTCOME udowodniły, że inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) — empagliflozyna znacząco, bo aż o 38%, obniża śmiertelność sercowo-naczyniową wśród chorych na T2DM obciążonych schorzeniami serca i naczyń. Korzyści te były raczej wynikiem ograniczenia częstości incydentów związanych z niewydolnością serca (HF) niż naczyniowych incydentów niedokrwiennych. Zaproponowano wiele mechanizmów, które mogłyby tłumaczyć tak znaczne korzyści, co w konsekwencji doprowadziło do wysunięcia propozycji zastosowania tego leku nie tylko w prewencji HF, ale także w terapii jawnej HF bez względu na obecność towarzyszącej cukrzycy.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (2), 61–70

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniowa, empagliflozyna, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Rynkiewicz
Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Aleja Warszawska 30, 11–041 Olsztyn
e-mail: andrzej.rynkiewicz@uwm.edu.pl

ABSTRACT

Patients with type 2 diabetes (T2DM) have a significantly higher risk of developing cardiovascular disease (CVD). Despite enormous advances in the prevention and treatment of CVD, the impact of T2DM on CVD outcome remains high. It is well known that the risk of macrovascular diabetic complications increases with the severity of hyperglycemia. However, many effective glucose-lowering agents have been tested for their safety and efficacy in T2DM with CVD unfortunately most of these studies failed to show a significant benefit in terms of CV morbidity and mortality, despite intensive glycemic control.

The trial Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose EMPA-REG OUTCOME trial with empagliflozin was the first to demonstrate significant cardioprotective benefits in this population. The results of the EMPA-REG OUTCOME trial showed that the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor empagliflozin was associated with a pronounced 38% reduction in cardiovascular mortality in subjects with T2DM and established cardiovascular disease. These benefits were more related to a reduction in incident heart failure (HF) events rather than to ischaemic vascular endpoints. Several mechanisms have been put forward to explain these benefits, which also raise the possibility of using these drugs as therapies not only in the prevention of HF, but also for the treatment of patients with established HF regardless of the presence or absence of diabetes.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (2), 61–70

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular morbidity and mortality, empagliflozin, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors

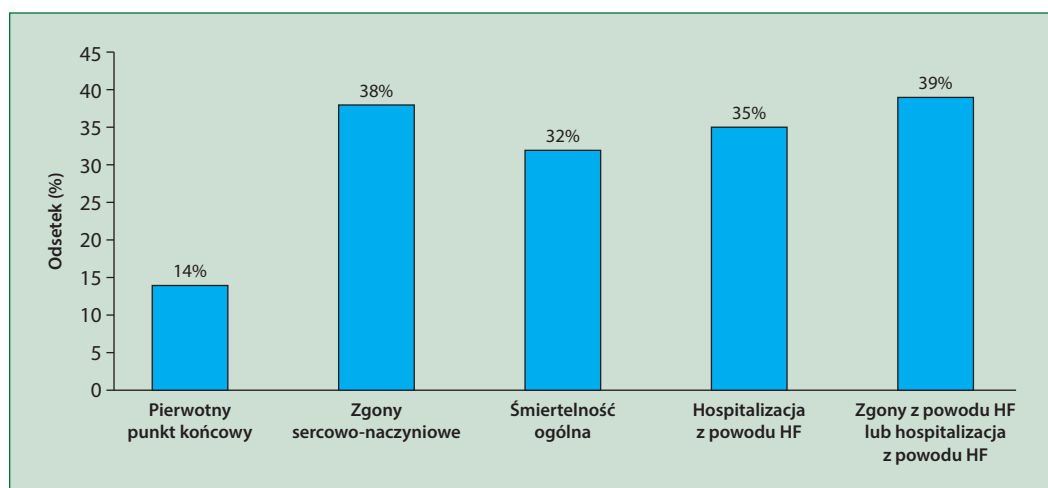
WPROWADZENIE

Ogłoszenie w 2015 roku wyników badania EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*) podczas kongresu *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) w Sztokholmie przez zespół pod przewodnictwem Bernarda Zinmana wraz z jednoczasową podstawową publikacją w „*New England Journal of Medicine*” (NEJM) oraz liczne kolejne artykuły prezentujące dalsze analizy prospektywnie zaplanowane rozpoczęło nową erę w terapii cukrzycy typu 2 [1]. Być może, również w kardiologii będzie to pierwszy krok w poprawie skuteczności leczenia lub prewencji niewydolności serca (HF, *heart failure*), przynajmniej u chorych z zachowaną funkcją skurczową z cukrzycą i bez cukrzycy [2].

Jakkolwiek umiarkowana, jednak wysoce znamienna statystycznie, 14-procentowa redukcja ryzyka złożonego pierwotnego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem, była wielkim sukcesem badania EMPA-REG OUTCOME, to już kolejne punkty końcowe planowanej prospektywnie analizy wykazały zaskakująco wysokie i nieoczekiwane obniżenie częstości incydentów, w tym częstości zgonów sercowo-naczyniowych o 38%, śmier-

telności całkowitej o 32% i hospitalizacji z powodu HF o 35% (ryc. 1) [1, 3]. Tak znakomite wyniki zdumiały diabetologów, kardiologów, lekarzy rodzinnych oraz wszystkich specjalistów zajmujących się terapią cukrzycy typu 2 [4]. Empagliflozyna została zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych jako pierwszy lek stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2 do obniżania ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, stanowiąc milowy krok w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych w przebiegu cukrzycy.

Od dziesięcioleci bez powodzenia poszukiwano strategii leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2, które skutecznie zapobiegałyby powikłaniom makronaczyniowym pozostającym głównym powodem przedwczesnej śmiertelności w przebiegu tej choroby mającej obecnie charakter globalnej epidemii. Do czasu ogłoszenia wyników EMPA-REG OUTCOME wydawało się, na podstawie wielu prób klinicznych prowadzonych w cukrzycy typu 2, że wszystkie znane leki hipoglikemizujące głównie ograniczają powikłania mikronaczyniowe (retinopatię, nefropatię i neuropatię) [5]. Natomiast prewencję powikłań makronaczyniowych, przede wszystkim zawału serca, udaru mózgu i zgonu sercowo-naczyniowego, uzyskuje się głównie dzięki kontroli ciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych, a więc korektę współlistniejących z cukrzycą typu 2 klasycznych czynników ryzyka [6].



Rycina 1. Względna redukcja częstości incydentów sercowo-naczyniowych w badaniu EMPA-REG OUTCOME (na podstawie [1]); HF (*heart failure*) — niewydolność serca

Ponadto niepokojące były wyniki niektórych prób klinicznych, w których zamierzona intensywna normalizacja hiperglikemii, poza prewencją powikłań mikronaczyniowych, nie tylko nie ograniczała częstości incydentów sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy w cukrzycy typu 2, lecz także sugerowała niebezpieczeństwo wzrostu ich częstości [7, 8]. Poza tym w przypadku niektórych nowych leków hipoglikemizujących, na przykład rosiglitazonu, które w badaniach eksperymentalnych i wstępnych fazach badań klinicznych rokowały nadzieję na uzyskanie pozytywnych rezultatów w dużych badaniach klinicznych, wskazywały na wzrost ryzyka rozwoju HF [9].

Było to powodem wprowadzenia, począwszy od 2008 roku, przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wymagania, aby wszystkie nowe leki hipoglikemizujące badano pod kątem bezpieczeństwa kardiologicznego i ewentualnie możliwości obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z placebo [10]. Podobne wymagania obowiązują w Europie [11].

Glukoza jest podstawowym substratem energetycznym dla większości komórek wyższych organizmów. Ponieważ nie jest rozpuszczalna w błonie komórkowej, to musi być przez nią transportowana do wnętrza komórki przez nośniki nazywane transporterami glukozy. Dzieli się je na dwie główne grupy — GLUT (*glucose transporter*) i SGLT (*sodium-glucose cotransporter*) [12]. Empagliflozyna jest inhibitorem reprezentanta tej drugiej grupy, kotransportera sodowo-glukozowego SGLT2 występującego głównie w nerkach [13].

Powikłania sercowo-naczyniowe stanowią największe zagrożenie prowadzące do przedwczesnego zgonu,

inwalidztwa lub istotnego pogorszenia jakości życia wśród chorych na cukrzycę typu 2. Wiadomo, że intensywna farmakologiczna i nefarmakologiczna korekta różnych czynników ryzyka poza hiperglikemią, takich jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe, pozwala na istotne ograniczenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych, wymaga jednak równoczesnego ze standardową terapią stosowania kilku klas leków [14].

EMPAGLIFLOZYNA

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT 2, *sodium-glucose cotransporter 2*) [13]. Nie hamuje innych transporterów glukozy do tkanek obwodowych i jest 5000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. Kotransporter SGLT2 prezentuje dużą ekspresję w nerkach, natomiast w innych tkankach jest właściwie nieobecny i jest najważniejszym transporterem odpowiedzialnym za resorpcję glukozy z pierwotnego przesącza kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu [13]. Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji. Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2, zmniejszając wchłanianie zwrotne glukozy przez nerkę. Ilość glukozy usunięta przez nerki w moczu przez hamowanie transportera SGLT2 zależy od stężenia glukozy we krwi i od wielkości filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*). Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem natychmiast po podaniu pierwszej

dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24 h między kolejnymi dawkami, powodując obniżenie stężenia glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku [13]. Koncepcja blokowania SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2 jest diametralnie różna od innych strategii kontroli hiperglikemii, ponieważ w tym przypadku glukoza jest nieodwracalnie eliminowana z organizmu, ograniczając glukotoksyczność na poziomach narządowym i komórkowym całkowicie niezależnie od insuliny. Przeciętne dobowe wydalanie glukozy w moczu sięga od 60 do 100 g, co odpowiada utracie od 240 do 400 kilokalorii dziennie i przyczynia się do zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej i całego ciała, tak oczekiwanego i często niezaiściałego efektu terapii u wielu chorych na cukrzycę typu 2.

Po podaniu doustnym empagliflozyna jest szybko wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1,5 h. Empagliflozyna jest wydalana w 41% z kałem i 54% z moczem w postaci niezmiennego leku [13].

Mechanizm działania empagliflozyny nie zależy od czynności komórek beta trzustki i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z niskim ryzykiem hipoglikemii. Wydalanie glukozy z moczem powoduje oczywiście utratę kalorii i w konsekwencji ubytek tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenie masy ciała, tak trudne lub niemożliwe do osiągnięcia w przypadku innych leków hipoglikemizujących.

Glikozuria obserwowana w trakcie leczenia empagliflozyną wiąże się z łagodną diurezą osmotyczną i natriurezą, co może się przyczynić do trwałego umiarkowanego obniżenia ciśnienia tętniczego [15].

Empagliflozyna jest wskazana do stosowania u dorosłych chorych w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w monoterapii u pacjentów, u których nie można stosować metforminy z powodu nietolerancji lub w terapii skojarzonej z innymi preparatami hipoglikemizującymi łącznie z insuliną [13]. Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi. Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i/lub z insuliną konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny, aby obniżyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii [13].

Ze względu na mechanizm działania empagliflozyny jej skuteczność zależy od czynności nerek. Nie powinno się rozpoczynać leczenia u pacjentów z wartością szacowanej GFR (eGFR, *estimated GFR*) poniżej 60 ml/min/1,73 m². Wśród chorych, u których wartość eGFR obniżyła się poniżej

60 ml/min/1,73 m², ale przekracza 45 ml/min/1,73 m², można nadal stosować empagliflozynę, należy jednak przerwać leczenie, jeśli GFR obniży się trwale poniżej 45 ml/min/1,73 m². Oczywiście nie powinno się stosować empagliflozyny u pacjentów w schyłkowej niewydolności nerek, jak również u chorych dializowanych [16]. Zaleca się ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas terapii co najmniej raz na rok. Jeśli planuje się zastosowanie preparatu, który może wpływać na pogorszenie funkcji nerek, to taką kontrolę trzeba wykonać przed jego zastosowaniem i częściej monitorować stężenie kreatyniny i eGFR [13, 16].

Nie ma konieczności dostosowania dawki empagliflozyny w zależności od wieku pacjenta. Ponieważ brakuje doświadczeń z podawaniem empagliflozyny wśród chorych powyżej 85. roku życia, to nie zaleca się rozpoczęcia leczenia w tej grupie wiekowej. Wśród pacjentów powyżej 75. roku życia należy uwzględnić zwiększone ryzyko hipowolemii związane z diurezą osmotyczną i towarzyszącego nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz możliwej hipotonii ortostatycznej.

Empagliflozyna nie hamuje, nie inaktywuje ani nie indukują izoformy kompleksu CYP 450, dlatego interakcje z lekami, których metabolizm jest modyfikowany przez główne izoformy CYP450, są mało prawdopodobne [13].

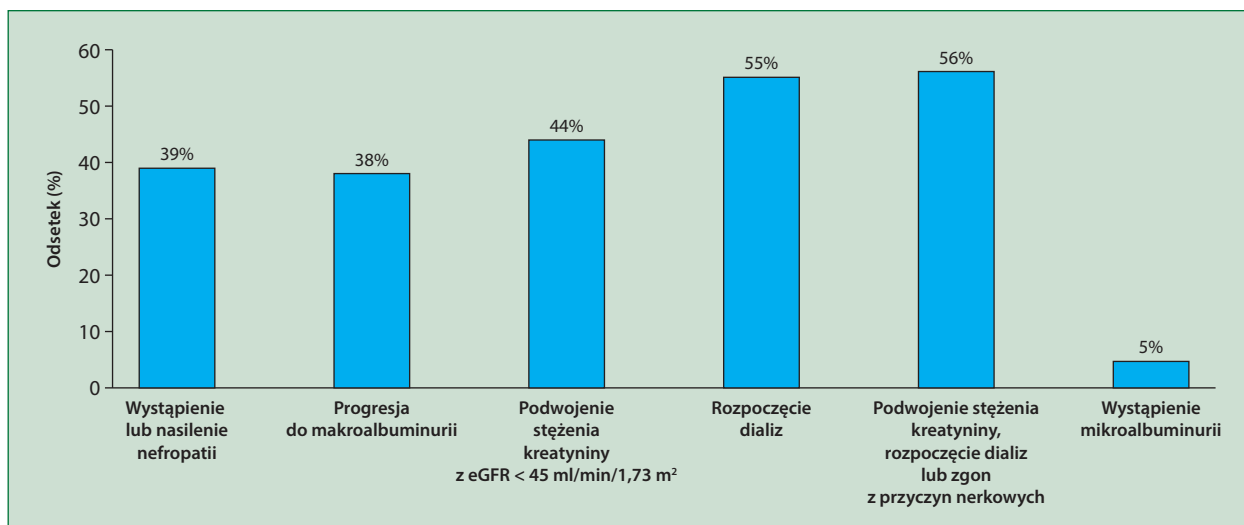
Empagliflozyny nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

PRÓBA KLINICZNA EMPA-REG OUTCOME

— PODSTAWOWE INFORMACJE

Na wstępie należy przypomnieć, że próby EMPA-REG OUTCOME nie planowano jako badania skuteczności hipoglikemicznej empagliflozyny lub wpływu działania hipoglikemicznego na incydenty sercowo-naczyniowe; zadaniem próby było oszacowanie bezpieczeństwa kardiologicznego empagliflozyny zgodnie z wytycznymi FDA [17].

Oczywiście zaplanowano również zbadanie wyższości empagliflozyny nad placebo w zakresie prewencji sercowo-naczyniowej — o ile wstępnie wykaże się, że lek ten nie jest gorszy od placebo. Próbę kontynuowano do czasu wystąpienia 691 incydentów składających się na pierwotny punkt końcowy ze średnim okresem trwania leczenia 2,6 roku oraz medianą czasu obserwacji 3,1 roku. Średnia wieku populacji w próbie EMPA-REG OUTCOME wynosiła 63 lata z długim okresem czasu trwania cukrzycy, który u 57% chorych wynosił ponad 10 lat. Nie-



Rycina 2. Względna redukcja częstości powikłań nerkowych w badaniu EMPA-REG OUTCOME; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowana filtracja kłębuszkowa (na podstawie [16])

mał wszyscy pacjenci mieli rozpoznaną chorobę układu sercowo-naczyniowego, w tym 76% chorobę wieńcową, a zawał serca przeżyło 47% chorych — byli to niewątpliwie chorzy z grupy wysokiego ryzyka [1].

Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 490 chorych spośród 4687 (10,5%) leczonych empagliflozyną (do analizy połączono dwie grupy leczone dawką 10 lub 25 mg) oraz u 282 z 2333 chorych przyjmujących placebo (12,1%), ujawniając jego 14-procentową ($p < 0,001$) względną redukcję. Wobec braku znamienego obniżenia ryzyka zawałów lub udarów zmniejszenie częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego było głównie spowodowane 38-procentową ($p < 0,001$) względną redukcją częstości zgonu sercowo-naczyniowego. Ponadto wykazano 32-procentowe ($p < 0,001$) względną ograniczenie śmiertelności ogólnej oraz 35-procentową ($p = 0,002$) względną redukcję częstości hospitalizacji z powodu HF [1]. Jeśli chodzi o analizowane powikłania mikronaczyniowe, to wykazano zwolnienie progresji przewlekłej choroby nerek oraz mniejsze ryzyko progresji do makroalbuminurii w porównaniu z placebo (ryc. 2) [18].

MODYFIKACJA KLASYCZNYCH CZYNNIKÓW RYZYKA PRZEZ EMPAGLIFLOZYNĘ

Na pierwszy rzut oka wydaje się, że EMPA-REG OUTCOME przypomina typowe wieloczynnikowe badanie interwencyjne z obniżeniem stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) o 0,45%, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 5/2 mm Hg oraz masy ciała o około 2 kg w grupie aktywnie leczonej. Jednak różnice w występowaniu incydentów pojawiły się już po 3 miesiącach

terapii, co czyni niemożliwym postawienie hipotezy, że odpowiada za to leczenie lub spowolnienie procesów miażdżycowych [18]. Skuteczność kliniczna statyn u chorych na cukrzycę typu 2 wymaga 1–2 lat ekspozycji na lek obniżający stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) w celu ujawnienia przede wszystkim redukcji częstości incydentów sercowo-naczyniowych (ok. 20%), w mniejszym stopniu natomiast śmiertelności sercowo-naczyniowej (ok. 13%) czy ogólnej (9%) [19].

W badaniu STENO-2, formalnej próbie wieloczynnikowej interwencji obejmującej różne czynniki ryzyka w cukrzycy typu 2, protekcyjne działanie wykazano dopiero po kilku latach, stosując między innymi leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), kwas acetylosalicylowy i leki modyfikujące zaburzenia lipidowe poza standardową terapią [14]. Badanie z zastosowaniem agonisty glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) — liraglutynu, kolejnym lekiem, w przypadku którego również wykazano redukcję ryzyka głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2 z towarzyszącym spadkiem masy ciała, wymagało przynajmniej 12–18-miesięcznej terapii do ujawnienia się skuteczności klinicznej [20].

W przypadku próby EMPA-REG OUTCOME niezwykle wczesne pojawienie się separacji krzywych Kaplana-Meiera wywołało równie gorącą dyskusję, jak same, zaskakująco dobre, wyniki dotyczące punktów końcowych badania [21]. Tak wczesne pojawienie się redukcji częstości incydentów przypomina badania kliniczne w HF z zastosowaniem leków beta-adrenolitycznych czy eplerenonu [22, 23].

Ponieważ tylko 10% chorych w próbie EMPA-REG OUTCOME miało rozpoznaną HF w momencie randomizacji, to redukcja częstości hospitalizacji z powodu HF aż o 35%, ujawniająca się niemal od początku badania, wskazuje na możliwość prewencji pierwotnej HF lub dekomensacji istniejącej, lecz nierozpoznanej HF [3].

Warto podkreślić, że tak dobre wyniki w próbie EMPA-REG OUTCOME uzyskano w populacji dobrze leczonych chorych, spośród których 95% leczono hipotensyjnie (81% inhibitorami konwertazy angiotensyny lub sartanami, 65% beta-adrenolitykami, 43% diuretykami), 77% — statynami i 83% — kwasem acetylosalicylowym [1]. Oznacza to, że empagliflozyna redukuje ryzyko rezydualne, niemodyfikowane tradycyjnymi prewencyjnymi metodami terapeutycznymi.

POTENCJALNE MECHANIZMY ODPOWIEDZIALNE ZA SKUTECZNOŚĆ EMPAGLIFLOZYN

Prezentacja wyników EMPA-REG OUTCOME uruchomiła wielką aktywność wśród klinicystów i badaczy eksperymentalnych starających się wyjaśnić przyczyny tak znacznej skuteczności empagliflozyny, proponując różne mniej lub bardziej prawdopodobne mechanizmy działania pierwszego inhibitora SGLT2 badanego w wielkiej próbie klinicznej.

Metaboliczne

Jak już wspomniano, stopień zmniejszenia stężenia HbA_{1c} nie wyjaśnia tak wczesnej i znacznej skuteczności empagliflozyny w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych [24]. Tym bardziej że w licznych wcześniejszych badaniach nawet większa redukcja wartości HbA_{1c} nie skutkowała skuteczną prewencją powikłań makro-naczyniowych i przedwczesnych zgonów w cukrzycy typu 2 [25]. Ocenia się, że czas oczekiwanego życia chorych na cukrzycę typu 2 może być skrócony nawet o 12 lat.

Niezwykle interesująca jest hipoteza związana z preferencyjnym wykorzystaniem do syntezy związków wysokoenergetycznych ciał ketonowych kosztem kwasów tłuszczowych i glukozy, typowych surowców energetycznych dla serca [26, 27]. W cukrzycy typu 2 mamy również do czynienia z zaburzeniami oksydacji kwasów tłuszczowych oraz upośledzeniem zużycia i spalania glukozy, w konsekwencji prowadzącymi do upośledzenia funkcji i rozwoju HF. Serce chorego na cukrzycę preferencyjnie zużywa ciała ketonowe, o ile są dostępne we krwi, kosztem glukozy i kwasów tłuszczowych [26]. Zablockowanie SGLT2 w nerce przez empagliflozynę prowadzi do gliko-

zurii i nieodwracalnej utraty glukozy, co sprzyja produkcji ciał ketonowych w wątrobie przez obniżenie stężeń glukozy i insuliny przy jednoczesnym wzroście wartości glukagonu i wolnych kwasów tłuszczowych. Ferrannini i wsp. [26] wykazali, że już po 4 tygodniach stosowania empagliflozyny stężenie ciał ketonowych wzrasta 2–3-krotnie. Taka przewlekła ketonemia może prowadzić do zmian w syntezie związków wysokoenergetycznych w kardiomocytach przez preferencyjne spalanie ketonów, co umożliwi bardziej optymalne wykorzystanie tlenu i może mieć istotne znaczenie zarówno w chorobie wieńcowej, jak i w HF, poprawiając czynność serca i obniżając między innymi ryzyko zaburzeń rytmu i nagłego zgonu w przebiegu cukrzycy typu 2 [27]. Potwierdzenie tej hipotezy w dużym stopniu uzasadniałoby uzyskanie tak wcześnie korzystnych wyników w badaniu EMPA-REG OUTCOME, zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF czy śmiertelności sercowo-naczyniowej. Podobnie korzystne zmiany energetyczne mogą zajść również w nerce. Trzeba przypomnieć, że warunkiem zwiększonej ketonemii jest niedobór insuliny. W grupie przyjmującej placebo w trakcie trwania próby częściej do terapii włączano insulinę (10,5% v. 5,8%) oraz pochodne sulfonilomocznika (7,0% v. 3,8%) i jakkolwiek liczba epizodów hipoglikemii była podobna w obu grupach, to nie można wykluczyć częstszego występowania okresów hipoglikemii i zaburzeń rytmu grożących nagłym zgonem w grupie przyjmującej placebo ze względu na zmieniające się składniki terapii [1]. Nie podważa to teorii o potencjalnych korzyściach z przesunięcia metabolizmu energetycznego w kierunku ketonów w sercu u pacjentów leczonych empagliflozyną, chociaż sugeruje, że najpewniej wiele mechanizmów przyczynia się do skutecznego działania tego leku [5].

Obecnie są dostępne jedynie słabe dowody wykazujące, że sama kontrola glikemii *per se* istotnie redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe. Skuteczność empagliflozyny ujawniała się już w bardzo wczesnym okresie leczenia, co sugeruje, że efekt hipoglikemiczny, jakkolwiek umiarkowany, oceniany na podstawie zmniejszenia stężenia HbA_{1c} o 0,5–0,6%, nie był istotnym czynnikiem obniżającym ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego i częstość hospitalizacji z powodu HF.

W ostatnich dwóch dekadach w wielu próbach klinicznych badano skuteczność intensywnej terapii hipoglikemizującej w zmniejszaniu częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Trzy wielkie randomizowane próby kliniczne ADVANCE, ACCORD i VADT,

do których rekrutowano pacjentów z wieloletnią cukrzycą typu 2, obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego lub współwystępowaniem klasycznych czynników ryzyka, rozczarowały w zakresie wykazania skuteczności klinicznej [7, 27]. Bardziej intensywne terapia hipoglikemizująca nie poprawia zatem skuteczności prewencji incydentów sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy u chorych z grupy wysokiego ryzyka.

Hemodynamiczne

Wśród możliwych mechanizmów skuteczności prewencyjnej empagliflozyny najczęściej wymienia się zmiany hemodynamiczne związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego, objętości krwi krążącej i diurezą osmotyczną [28]. Ponadto należało się spodziewać zmniejszenia sztywności naczyń [29]. Jest to bardzo atrakcyjna hipoteza, ponieważ przynajmniej u chorych z HF (10% populacji EMPA-REG OUTCOME) należy oczekiwać szybkiej poprawy po zmniejszeniu obciążenia wstępnego i następczego lewej komory. Istotnym elementem jest również niewielki wzrost hematokrytu, będący najpewniej wynikiem zwiększonej diurezy osmotycznej i wzrostu stężenia hemoglobiny, co może skutkować zwiększoną podażą tlenu w tkankach obwodowych i poprawą wydolności serca [15, 28].

Wykorzystanie przez Inzucchi i wsp. [30] zmodyfikowanego modelu regresji wieloczynnikowej, uwzględniającego wartości analizowanych parametrów wyjściowych i ich zmiany w trakcie badania, wskazuje zdecydowanie na hematokryt i stężenie hemoglobiny, pośrednie markery objętości krwi krążącej, jako wiodące czynniki wyjaśniające skuteczność prewencyjną empagliflozyny. Jest to uzupełnione o niewielki, znamieny wpływ obniżenia stężeń kwasu moczowego, glukozy na czczo i HbA_{1c}.

Istnieje możliwość, że częstsze dodawanie w trakcie trwania badania tiazolidendionów w grupie przyjmującej placebo (2,9% v. 1,2%) nasilało ryzyko HF, zwiększając względną różnicę w częstości hospitalizacji z powodu HF na korzyść empagliflozyny [9].

Istotne znaczenie w prewencji sercowo-naczyniowej może mieć nefroprotekcjne działanie empagliflozyny poprzez wpływ na hemodynamikę nerkową. Uważa się, że inhibitory SGLT2 wpływają bezpośrednio na nerkowe cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne [31]. Zwiększone dostarczanie jonów sodu i chloru do *macula densa* przez blokowanie SGLT2 może zmniejszać generowaną przez hiperglukemię hiperfiltrację kłębuszkową z udziałem szlaku zależnego od adenozy, z bezpo-

średnim wpływem na wzrost napięcia ściany tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego z towarzyszącą korektą hiperfiltracji i zahamowaniem rozwoju nefropatii cukrzycowej (ryc. 2) [16].

Cięnienie tętnicze

Dostępne badania kliniczne wskazują, że spodziewane obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie stosowania empagliflozyny sięga 3–5 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego oraz 1–3 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego, zarówno w pomiarach ambulatoryjnych, jak i w monitorowaniu przez 24 h. Ponadto obserwuje się redukcję ciśnienia tętna i średniego ciśnienia tętniczego, co jednocześnie zmniejsza sztywność naczyń. Interesujące jest, że umiarkowanemu efektowi hipotensyjnemu nie towarzyszy spodziewane odruchowe przyspieszenie częstości rytmu serca, co wskazuje na brak kompensacyjnej stymulacji układu sympatycznego [28].

W próbie EMPA-REG OUTCOME wśród chorych leczonych empagliflozyną zaobserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego średnio o 5 mm Hg skurczowego i o 2 mm Hg rozkurczowego; ciśnienie osiągało średnią wartość 135/77 mm Hg bez spodziewanego przyspieszenia częstości rytmu serca [1, 3]. Trudno jednak wyłumaczyć wczesną skuteczność prewencyjną niewielkim obniżeniem ciśnienia tętniczego, ponieważ w badaniach klinicznych nawet większe obniżenie ciśnienia wymaga długotrwałej terapii w celu ujawnienia prewencyjnego efektu, który przede wszystkim dotyczy zmniejszenia ryzyka udaru mózgu, czego nie obserwowano w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

Endokryne

Wzrost wartości glukagonu po podaniu inhibitorów SGLT2 może niepokoić diabetologów, ponieważ hormon ten podwyższa stężenie glukozy. W dawnych publikacjach jeszcze z lat 70. XX wieku wykazano, że glukagon — poza udziałem w modulacji zużycia glukozy w kardiomiocytach — ma działanie inotropowe i chronotropowe dodatnie oraz antyarytmiczne, co było powodem jego wcześniejszego stosowania we wstrząsie kardiogenym i w dekompenсации HF [5]. Nie można obecnie wykluczyć, że długotrwałe podwyższenie stężenia glukagonu przez inhibitory SGLT2 może być częściowo odpowiedzialne za działanie kardioprotekcyjne oraz nefroprotekcjne [32].

Hipotetycznie erytropoetyna może być częściowo odpowiedzialna za wzrost hematokrytu stwierdzonego w badaniu EMPA-REG OUTCOME poprzez poprawę

sprężenia cewkowo-śródmiąższowego w nerkach chorych na cukrzycę leczonych empagliflozyną [33]. Reabsorpcja glukozy jest procesem zależnym od zużycia energii i tlenu, a hipoksemia cewkowo-śródmiąższowa w nerce może upośledzać syntezę erytropoetyny, dlatego blokowanie transportera SGLT2 zmniejszające zużycie tlenu przez proces reabsorpcji glukozy i sodu może zredukować zagrożenie cewko-śródmiąższową hipokseją. Istotne znaczenie w tym procesie mogą mieć stymulacja czynnika indukowanego hipoksją 1 (HIF-1, *hypoxia-inducible factor 1*) i optymalizacja syntezy erytropoetyny zwiększająca stężenie hemoglobiny i dostępność tlenu dla nerek i całego organizmu [33].

Zmniejszenie efektywnej objętości krwi i diureza osmotyczna mogą aktywować układ RAA. Jednak efekty hemodynamiczne empagliflozyny na poziomie nerkowym wskazują raczej na obkurczenie tętniczek doprowadzających do kłębuszka nerkowego, a nie odprowadzających, jak to się dzieje przy nadmiarze angiotensyny II [16].

Nowe hipotezy

Jakkolwiek znaczna redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku leczenia cukrzycy typu 2 empagliflozyną jest bardzo dobrze udokumentowana, to nadal nie wiadomo, czy ten inhibitor SGLT2 może być równie skuteczny w prewencji wspomnianych wyżej zdarzeń u chorych bez cukrzycy, w szczególności w zakresie prewencji i terapii HF.

Badania eksperymentalne sugerują, że tak może być. Doskonałą ilustracją tej hipotezy są wyniki eksperymentu na myszach, u których wywołano HF poprzez przeciążenie ciśnieniowe spowodowane zaciskiem założonym na aorcie [34]. U myszy poddanych temu eksperymentowi rozwijała się HF, ale okazało się, że zastosowanie empagliflozyny w warunkach *in vivo* i, co ciekawsze, *ex vivo* chroniło serca myszy przed dalszym rozwojem znacznego upośledzenia funkcji lewej komory serca, które obserwowano u myszy z grupy kontrolnej [34]. Wyjątkowo interesujące jest ochronne działanie empagliflozyny w izolowanym sercu *ex vivo*, co sugeruje ochronne działanie wybiórczo lokalne na poziomie miokardium. W warunkach *ex vivo* eliminuje się wpływ innych narządów i mechanizmów homeostatycznych, hemodynamicznych czy metabolicznych całego organizmu na proces stopniowego upośledzenia funkcji lewej komory wywołany znacznym wzrostem obciążenia następczego. Warto podkreślić, że w tym eksperymencie nie zaobserwowano istotnych zmian, jeśli chodzi o masę i strukturę lewej komory. W tym modelu

niewydolności zarówno serca kontrolne, jak i poddawane działaniu empagliflozyny funkcjonowały przy takich samych stężeniach insuliny, kwasów tłuszczowych i glukozy oraz bez suplementacji ciał ketonowych.

Eksperyment Byrna i wsp. [34] sugeruje zatem bezpośrednio korzystne działanie empagliflozyny na serce u myszy bez cukrzycy i nie potwierdza wielu proponowanych mechanizmów obwodowego działania tego leku w prewencji progresji HF, takich jak wzmożona diureza osmotyczna z natriurezą, nefroprotekcja czy zmniejszona sztywność naczyń. Jakkolwiek nie można wykluczyć zmian metabolicznych w sercu w eksperymencie Byrne i wsp., to przeprowadzenie tego badania u zwierząt bez cukrzycy sugeruje, że prewencja toksycznego działania hiperglikemii nie jest jedynym potencjalnym mechanizmem skutecznego działania empagliflozyny. Podobnie raczej wyklucza istotny wpływ zwiększenia zużycia przez miokardium krążących we krwi ciał ketonowych do syntezy związków wysokoenergetycznych, przynajmniej w eksperymencie *ex vivo*.

Na zakończenie warto wspomnieć o możliwym wpływie empagliflozyny na wymiennik sodowo-protonowy Na^+/H^+ w kardiomiocytach [35]. Hipotetyczne blokowanie nadmiernej aktywności tego wymiennika NHE zapobiega postulowanej w cukrzycy i obecnej w niewydolnym sercu nadmiernej akumulacji sodu w kardiomiocytach i wtórnie ogranicza przeciążenie jonami wapnia Ca^{2+} oraz optymalizuje zawartość Ca^{2+} w mitochondriach, zmniejszając generowanie wolnych rodników.

Empagliflozyna w warunkach eksperymentalnych przez hamowanie wymiennika sodowo-wodorowego NHE w sercu koryguje charakterystyczne dla HF i zwiększające ryzyko nagłego zgonu zaburzenia jonowe w kardiomiocytach, obniża stężenie Na^+ i Ca^{2+} w cytoplazmie oraz podwyższa stężenie Ca^{2+} w mitochondriach niezależnie od aktywności nieobecnego w sercu transportera SGLT2. Warto nadmienić, że nadmiar Na^+ i Ca^{2+} w kardiomiocytach i deficyt Ca^{2+} w mitochondriach może być wywołany podwyższoną ekspresją innego transportera SGLT1 w kardiomiocytach w warunkach hiperglikemii w przebiegu cukrzycy [28, 35].

CO NAS CZEKA W PRZYSZŁOŚCI?

W niedalekiej przyszłości wyjaśni się, czy empagliflozyna jest równie skuteczna w prewencji sercowo-naczyniowej u chorych na cukrzycę bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego lub jawnej klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego. Co równie ważne, zosta-

nie ustalone, czy może być podobnie skuteczna u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale bez cukrzycy typu 2. Należy również wyjaśnić, czy skuteczność prewencyjna empagliflozyny przypisana jest tylko do tego leku, czy też obejmuje inne inhibitory kotransportera SGLT2, które są już oceniane w wielkich próbach klinicznych (kanagliflozyna, dapagliflozyna czy ertugliflozyna) lub ewentualnie znajdują się w fazie badań eksperymentalnych.

Niepokój wzbudziły doniesienia o zwiększonej liczbie amputacji kończyn w trakcie leczenia kanagliflozyną oraz złamań kości występujących względnie szybko po rozpoczęciu terapii tym lekiem [36]. W Stanach Zjednoczonych dapagliflozyny nie można włączyć do terapii przeciwcukrzycowej, jeśli eGFR wynosi mniej niż 60 ml/min/1,73 m², natomiast kanagliflozyny i empagliflozyny nie można stosować, jeśli wartość eGFR stabilnie utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m². Mimo takiego samego podstawowego mechanizmu działania inhibitory SGLT2 różnią się zatem profilem bezpieczeństwa, działaniami niepożądanymi czy strukturą biochemiczną. Za kilka lat będzie pewne, czy empagliflozyna jest najskuteczniejszym inhibitorem SGLT2 w prewencji sercowo-naczyniowej w cukrzycy typu 2. Być może, okaże się równie efektywna u chorych bez cukrzycy, choćby w leczeniu HF z zachowaną funkcją skurczową, w odniesieniu do której nie ma skutecznych leków przeznaczonych do stosowania w prewencji zgonów sercowo-naczyniowych czy śmiertelności ogólnej [32].

Wyjątkowe farmakologiczne działanie inhibitorów SGLT2 lokuje je pośrednio na szlakach metabolicznych, hemodynamicznych, neurohormonalnych czy śródbłonkowych — tak ważnych w patogenezie chorób serca i nerek, szczególnie w HF z zachowaną lub umiarkowanie upośledzoną funkcją skurczową. Rozpoczęte wielkie badania kliniczne EMPEROR-REDUCED i EMPEROR-PRESERVE posłużą ocenie skuteczności prewencyjnej empagliflozyny wśród 7000 chorych z różnymi postaciami HF, także u chorych bez cukrzycy typu 2 [2, 36]. Natomiast kolejne badania prowadzone wśród 600 pacjentów, EMPERIAL-reduced i EMPERIAL-preserved, trwające 12 tygodni, posłużą ocenie wydolności wysiłkowej oraz jakości życia. Ponadto kolejna próba EMPA-VISION jest poświęcona wyjaśnieniu możliwości modyfikacji metabolizmu serca przez empagliflozynę [2].

W najbliższej przyszłości można się więc spodziewać potwierdzenia skuteczności empagliflozyny w terapii różnych postaci HF, zarówno w cukrzycy typu 2, jak i u chorych bez cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO

- Zinman B, Wanner C, 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, doi: 10.1056/NEJMoa1504720, indexed in Pubmed: 26378978.
- Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(11): 1390–1400, doi: 10.1002/ejhf.933, indexed in Pubmed: 28836359.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(19): 1526–1534, doi: 10.1093/eurheartj/ehv728, indexed in Pubmed: 26819227.
- Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016; 59(7): 1333–1339, doi: 10.1007/s00125-016-3956-x, indexed in Pubmed: 27112340.
- Perreault L. EMPA-REG OUTCOME: the endocrinologist's point of view. *Am J Med*. 2017; 130(6S): S51–S56, doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.005, indexed in Pubmed: 28526185.
- Paneni F, Lüscher TF, Paneni F, et al. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical trial results across drug classes. *Am J Med*. 2017; 130(6S): S18–S29, doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.008, indexed in Pubmed: 28526186.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2545–2559, doi: 10.1056/NEJMoa0802743, indexed in Pubmed: 18539917.
- Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis AV, et al. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 14, doi: 10.1186/s12872-016-0187-5, indexed in Pubmed: 26769243.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356(24): 2457–2471, doi: 10.1056/NEJMoa072761, indexed in Pubmed: 17517853.
- FDA. Guidance for industry — diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type diabetes 2008. www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances (13.08.2018).
- European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf (13.08.2018).
- Thrasher J, Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *Am J Med*. 2017; 130(6S): S4–SS17, doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.004, indexed in Pubmed: 28526182.
- Empagliflozin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Empagliflozin> (13.08.2018).
- Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016; 59(11): 2298–2307, doi: 10.1007/s00125-016-4065-6, indexed in Pubmed: 27531506.
- McMurray J. EMPA-REG — the “diuretic hypothesis”. *J Diabetes Complications*. 2016; 30(1): 3–4, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.012, indexed in Pubmed: 26597600.
- Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: the nephrologist's point of view. *Am J Med*. 2017; 130(6S): S63–S72, doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.007, indexed in Pubmed: 28526179.
- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc*

- Diabetol. 2014; 13: 102, doi: [10.1186/1475-2840-13-102](https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-102), indexed in Pubmed: [24943000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943000/).
18. Pham SV, Chilton RJ, Pham SV, et al. EMPA-REG OUTCOME: the cardiologist's point of view. *Am J Med.* 2017; 130(6S): S57–S62, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.04.006](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.006), indexed in Pubmed: [28526181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526181/).
 19. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008; 371(9607): 117–125, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X), indexed in Pubmed: [18191683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191683/).
 20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827), indexed in Pubmed: [27295427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/).
 21. Kaul S. Is the mortality benefit with empagliflozin in type 2 diabetes mellitus too good to be true? *Circulation.* 2016; 134(2): 94–96, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022537](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022537), indexed in Pubmed: [27400894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400894/).
 22. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002; 106(17): 2194–2199, indexed in Pubmed: [12390947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390947/).
 23. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J.* 2012; 33(22): 2782–2795, doi: [10.1093/eurheartj/ehs257](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs257), indexed in Pubmed: [22942339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22942339/).
 24. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, et al. Cardiovascular disease and type 2 diabetes: has the dawn of a new era arrived? *Diabetes Care.* 2017; 40(7): 813–820, doi: [10.2337/dc16-2736](https://doi.org/10.2337/dc16-2736), indexed in Pubmed: [28637886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637886/).
 25. DeFronzo RA. The EMPA-REG study: what has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabetes Complications.* 2016; 30(1): 1–2, doi: [10.1016/j.jdiacomp.2015.10.013](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.10.013), indexed in Pubmed: [26541076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541076/).
 26. 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, doi: [10.1172/JCI72227](https://doi.org/10.1172/JCI72227), indexed in Pubmed: [24463454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463454/).
 27. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E, et al. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care.* 2016; 39(7): 1108–1114, doi: [10.2337/dc16-0330](https://doi.org/10.2337/dc16-0330), indexed in Pubmed: [27289126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27289126/).
 28. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms. *Am J Med.* 2017; 130(6S): S30–S39, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.04.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.009), indexed in Pubmed: [28526184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526184/).
 29. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(12): 1180–1193, doi: [10.1111/dom.12572](https://doi.org/10.1111/dom.12572), indexed in Pubmed: [26343814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343814/).
 30. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2018; 41(2): 356–363, doi: [10.2337/dc17-1096](https://doi.org/10.2337/dc17-1096), indexed in Pubmed: [29203583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203583/).
 31. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014; 129(5): 587–597, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081), indexed in Pubmed: [24334175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334175/).
 32. Martens P, Mathieu C, Verbrugge FH. Promise of SGLT2 inhibitors in heart failure: diabetes and beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017; 19(3): 23, doi: [10.1007/s11936-017-0522-x](https://doi.org/10.1007/s11936-017-0522-x), indexed in Pubmed: [28299616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299616/).
 33. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, et al. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res.* 2016; 8(12): 844–847, doi: [10.14740/jocmr2760w](https://doi.org/10.14740/jocmr2760w), indexed in Pubmed: [27829948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27829948/).
 34. Byrne NJ, Parajuli N, Levasseur JL, et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2017; 2(4): 347–354, doi: [10.1016/j.jacbts.2017.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.07.003), indexed in Pubmed: [30062155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30062155/).
 35. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na through inhibition of the cardiac Na/H exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017; 60(3): 568–573, doi: [10.1007/s00125-016-4134-x](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x), indexed in Pubmed: [27752710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752710/).
 36. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(11): 1390–1400, doi: [10.1002/ehf.933](https://doi.org/10.1002/ehf.933), indexed in Pubmed: [28836359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28836359/).