

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 – nowe leki w leczeniu cukrzycy

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors – new drugs for the treatment of diabetes mellitus

Adrianna Dadej, Daniela Dadej, Szymon Tomczak, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Cukrzyca to rozpowszechniona choroba metaboliczna charakteryzująca się występowaniem przewlekłej hiperglikemii na skutek defektu działania, bądź niedoboru insuliny. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) stanowi jedną z 10 głównych przyczyn zgonów na świecie, powodując 1,6 mln zgonów w 2016 roku. Skuteczne leczenie cukrzycy, a przede wszystkim zapobieganie jej powikłaniom, stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny ze względu na często długoletni bezobjawowy przebieg oraz wielonarządowy charakter. Celem artykułu jest przedstawienie charakterystyki leków z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego, jednej z najnowszych grup leków przeciwcukrzycowych, w zakresie mechanizmu działania, farmakokinetyki, działań niepożądanych oraz efektów innych niż hipoglikemizujący w oparciu o aktualne doniesienia literaturowe. (*Farm Współ 2019; 12: 23-28*)

Słowa kluczowe: cukrzyca, gliflozyny, mechanizm działania, zastosowanie, działania niepożądane

Abstract

Diabetes mellitus is a widespread metabolic disease characterized by chronic hyperglycaemia resulting from defects in insulin action or insulin deficit. According to the WHO, it is one of 10 leading causes of death worldwide, accounting for 1.6 million deaths in 2016. Effective treatment of diabetes and prevention of its complications is a challenge for modern medicine due to the frequent long-term asymptomatic course and multi-organ nature. The aim of this study is to present a characteristic of gliflozins, one of the recently developed groups of antidiabetic drugs, regarding the mechanism of action, pharmacokinetics, side effects and other than hypoglycaemic effects on the basis of current literature reports. (*Farm Współ 2019; 12: 23-28*)

Keywords: diabetes mellitus, gliflozins, mechanism of action, application, side effects

Wstęp

Cukrzyca (*Diabetes mellitus*) to przewlekła choroba metaboliczna charakteryzująca się występowaniem przewlekłej hiperglikemii, wynikającej z niewłaściwego wydzielania lub działania insuliny, bądź obu przyczyn jednocześnie. Zaburzenia metabolizmu glukozy prowadzą do uszkodzenia wielu narządów, w szczególności serca, naczyń krwionośnych, oczu, nerek i nerwów [1].

Według danych epidemiologicznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w roku 2014 na cukrzycę chorowały 422 miliony osób dorosłych (8,5% światowej populacji). Liczba ta niemal podwoiła się w porównaniu z rokiem 1980, kiedy cukrzyca dotyczyła 4,7% ludności. W 2012 roku odnotowano 1,5 miliona zgonów

w wyniku cukrzycy, a kolejne 2,2 miliony wynikały ze zwiększonego ryzyka występowania innych chorób spowodowanych współistnieniem cukrzycy. 43% wszystkich zgonów dotyczyło chorych poniżej 70 roku życia. Szacuje się, że zdecydowana większość osób choruje na cukrzycę typu 2, która dotyka coraz młodszych pacjentów [2]. W Polsce sytuacja epidemiologiczna kształtuje się podobnie. W roku 2015 na cukrzycę chorowało około 8% populacji (ponad 3 miliony chorych). Szacuje się, że kolejne 25-30% osób dorosłych pozostaje niezdiagnozowanych. Uważa się, że rocznie z powodu cukrzycy umiera w Polsce ponad 21 tysięcy osób [3].

Według WHO cukrzyca pod względem etiologicznym dzieli się na cztery podstawowe typy: cukrzyca

typu 1, cukrzyca typu 2, cukrzyca ciężarnych oraz inne specyficzne typy cukrzycy [4].

Cukrzyca typu 1 jest spowodowana nieodwracalnym zniszczeniem komórek β -trzustki, a w konsekwencji brakiem lub niewielkim wydzielaniem insuliny. Rozpoznawana jest u około 5-10% osób cierpiących na cukrzycę. Pojawia się najczęściej w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania. Może jednak wystąpić nawet w 4. lub 5. dekadzie życia (cukrzyca typu LADA) [5].

Cukrzyca typu 2 wynika ze zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę oraz nieprawidłowego wydzielania tego hormonu. Diagnozowana jest u 90-95% ogółu chorych na cukrzycę przede wszystkim u dorosłych. Zwiększone ryzyko zapaadalności na to schorzenie występuje u osób otyłych, prowadzących siedzący tryb życia, u osób z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią, a także u kobiet, u których rozpoznano w przeszłości cukrzycę ciężarnych [5].

Do objawów sugerujących pojawienie się cukrzycy należą wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie i senność wynikające z odwodnienia, a także rzadziej obserwowany spadek masy ciała. W przebiegu cukrzycy dochodzi niekiedy do rozwoju ostrych, zagrażających życiu powikłań. Zaliczamy do nich głównie kwasicę i śpiączkę ketonową, które są często pierwszą manifestacją cukrzycy typu 1 oraz zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny, występujący częściej w cukrzycy typu 2. Przewlekłe powikłania cukrzycy obejmują retinopatię, nefropatię, neuropatię obwodową i autonomiczną. Cukrzyca predysponuje do rozwoju miażdżycy i stanowi niezależny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, które stanowią 70% przyczyn zgonów wśród chorych na cukrzycę typu 2 [6].

Podstawowe znaczenie w terapii cukrzycy, obok metod farmakologicznych, odgrywa odpowiednia dieta, aktywność fizyczna oraz właściwa edukacja chorych. W cukrzycy typu 2 lekiem pierwszego wyboru, przy braku przeciwwskazań oraz nietolerancji, pozostaje metformina, zalecana również w stanach przedcukrzycowych i innych stanach przebiegających z insulinoopornością. Dopuszcza się także rozpoczęcie leczenia pochodną sulfonilomocznika, gliptyną, pioglitazonem lub gliflozyną. W przypadku nieskuteczności monoterapii należy dołączyć drugi lek, należący do jednej z wymienionych grup, bądź agonistę receptora GLP-1 lub rozważyć dołączenie insuliny bazalnej. Kolejnym krokiem jest włączenie trzeciego leku przeciwcukrzycowego o odmiennym mechanizmie działania. Gdy leczenie skojarzone

trzema lekami nie pozwala na odpowiednią kontrolę glikemii rozpoczyna się insulinoterapię, ewentualnie kontynuując podawanie metforminy lub innych leków przeciwcukrzycowych [4].

W leczeniu cukrzycy typu 1 niezbędna jest insulina. Z założenia nie stosuje się doustnych leków przeciwcukrzycowych, jednakże w ostatnich latach pojawiły się doniesienia o możliwym korzystnym działaniu gliflozyn oraz innych leków przeciwcukrzycowych także w tym typie cukrzycy [7].

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego

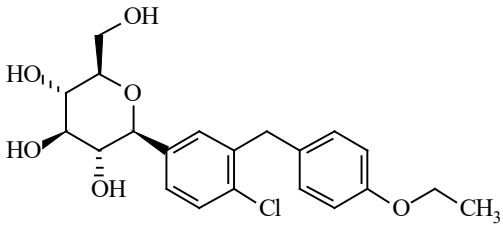
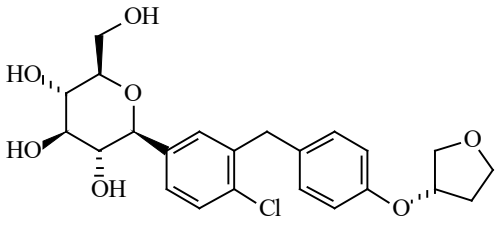
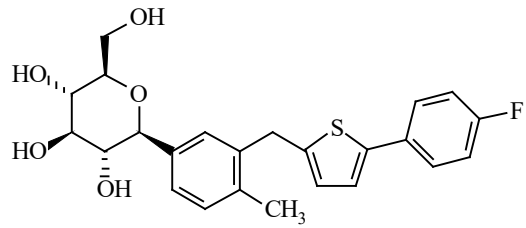
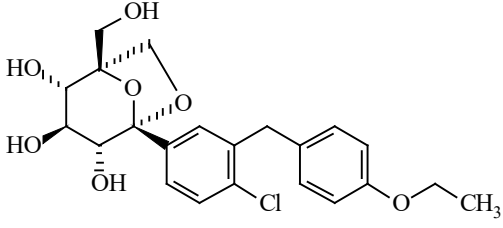
W 1835 roku z kory jabłoni wyizolowano floryzynę, stosowaną pierwotnie jako środek przeciwgorączkowy. Pół wieku później odkryto, że floryzyna podana doustnie indukuje glikozurię, a dalsze badania nad mechanizmem działania tego związku doprowadziły do scharakteryzowania transporterów SGLT (ang. *sodium glucose co-transporter*, kotransporter sodowo-glukozowy). Badania na zwierzętach potwierdziły zdolność tego związku do redukcji poziomu glukozy we krwi oraz zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę. Jednakże, niska biodostępność po podaniu doustnym oraz brak selektywności w stosunku do transportera SGLT2 (ang. *sodium glucose co-transporter 2*) sprawiły, iż floryzyna nie znalazła zastosowania w lecznictwie. Działając również na transporter SGLT1 floryzyna zmniejsza resorpcję glukozy oraz galaktozy z jelit, co skutkuje nasilonymi biegunkami osmotycznymi [8]. Poznanie mechanizmu działania floryzyny pozwoliło na rozwój nowej grupy związków działających poprzez inhibicję transportera SGLT2. Jako pierwsza, w roku 2012, na rynek została wprowadzona dapagliflozyna [9].

Poza dapagliflozyną w lecznictwie stosuje się kanagliflozynę oraz empagliflozynę [10], a od 2018 roku również ertugliflozynę [11]. W Japonii zarejestrowano ponadto ipragliflozynę [12], tofogliflozynę [13] i luseogliflozynę [14]. Na etapie badań klinicznych znajduje się kolejny związek tej grupy – sotagliflozyna [15] (Tabela I).

Obecnie stosowane gliflozyny, uwzględniając budowę chemiczną, należą do C-glikozydów, które w odróżnieniu od O-glikozydów wykazują większą selektywność w stosunku do transportera SGLT2 oraz nie ulegają tak szybkiemu rozkładowi w organizmie pod wpływem β -glukozydazy. Pierwszym otrzymanym C-glikozydem była dapagliflozyna. Na podstawie jej budowy chemicznej zsyntetyzowano kolejne gliflozyny

Tabela I. Struktury chemiczne gliflozyn zarejestrowanych w Polsce [16]

Table I. Chemical structures of gliflozins registered in Poland [16]

 <p>Dapagliflozyna (dapagliflozin)</p>	 <p>Empagliflozyna (empagliflozin)</p>
 <p>Kanagliflozyna (canagliflozin)</p>	 <p>Ertugliflozyna (ertugliflozin)</p>

modyfikując strukturę chemiczną aglikonu (knagliflozyna, empagliflozyna, ipragliflozyna, tofogliflozyna) lub ugrupowania cukrowego (ertugliflozyna, sotagliflozyna, luseogliflozyna). Wszystkie wymienione gliflozyny zawierają pierścień benzenowy połączony bezpośrednio z cząsteczką glikonu, warunkujący inhibicję transporterów SGLT2. Aglikon może zawierać heteroatomy (O, S, F, Cl), jednak nie wpływają one znacząco na poprawę aktywności lub bezpieczeństwa związku [16].

Dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna oraz ertugliflozyna dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym (biodostępność odpowiednio: 78%, 65%, 60%, prawie 100%). Stężenie maksymalne gliflozyn we krwi osiągnięte jest po 1-2 godzinach od podania leku. Gliflozyny w dużym stopniu wiążą się z białkami osocza (odpowiednio 91%, 98%, 86%, 93,6%). Podstawową drogą metabolizmu są reakcje glukuronidacji prowadzące do otrzymania nieaktywnych O-glukuronidów eliminowanych z moczem lub z kałem. W postaci niezmienionej z moczem usuwane jest mniej niż 2% leku (dapagliflozyna: 1,2%, kanagliflozyna: < 1%, ertugliflozyna: 1,5%), z wyjątkiem empagliflozyny, która eliminowana jest w ten sposób

w około 18%. Biologiczny okres półtrwania wynosi około 12 h [8,17-20].

Gliflozyny zaleca się przyjmować raz dziennie niezależnie od posiłków, jedynie empagliflozyna powinna być podawana na czczo. Stosowane dawki to 5 mg dla ertugliflozyny, 10 mg dla dapagliflozyny oraz empagliflozyny i 100 mg dla kanagliflozyny. U pacjentów tolerujących zalecane dawki kanagliflozyny, empagliflozyny lub ertugliflozyny, u których eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę leku można zwiększyć odpowiednio do 300 mg, 25 mg i 15 mg raz na dobę [19,21-23].

Mechanizm działania gliflozyn odróżnia je od pozostałych leków przeciwcukrzycowych, które obniżają poziom glukozy we krwi głównie poprzez zwiększenie wydzielania insuliny, bądź zmniejszenie insulinooporności tkanek. Gliflozyny obniżają glikemię indukując nerkowe wydalanie glukozy poprzez hamowanie transporterów SGLT2 [9].

Wyróżniamy dwa podstawowe typy transporterów sodowo-glukozowych: SGLT1 występujący głównie w enterocytach jelita cienkiego, odpowiadający za transport glukozy i galaktozy ze światła jelita oraz SGLT2 umiejscowiony przede wszystkim w kanalikule

proksymalnym nefronu, warunkujący nerkową resorpcję glukozy. Transport glukozy odbywa się na zasadzie symportu z jonem sodu, zgodnie z gradientem stężeń jonów sodu. U osób chorych na cukrzycę obserwuje się zwiększoną aktywność transporterów SGLT2 i związaną z nią nadmierną resorpcję glukozy z moczu, dodatkowo nasilającą hiperglikemię [8]. Blokada transporterów SGLT2 skutkuje nasilonym nerkowym wydalaniem glukozy oraz jonów sodu, a w efekcie obniżeniem stężenia glukozy we krwi, zmniejszeniem wartości ciśnienia tętniczego oraz redukcją masy ciała [9].

Gliflozyny należą ponadto do grupy leków przeciw-cukrzycowych, dla których jednoznacznie stwierdzono efekt kardioprotekcyjny. Badania kliniczne wykazały istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz redukcję ogólnej śmiertelności, a także częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca po dodaniu empagliflozyny do standardowej terapii cukrzycy w porównaniu z *placebo* u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [24-26].

Obiecujących wyników badań nad empagliflozyną nie można bezpośrednio odnieść do całej grupy gliflozyn [27]. Potwierdzono jednak, że stosowanie kanagliflozyny zmniejsza ryzyko łącznie dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu niezakończonych zgonem u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym [28]. Z kolei korzystny efekt dapagliflozyny polega na zmniejszeniu ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nie wywiera ona jednak wpływu na ryzyko zgonu z innych przyczyn sercowo-naczyniowych ani ogólną śmiertelność [29].

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że gliflozyny wywierają efekt kardioprotekcyjny niezależnie od poziomu glikemii, co potencjalnie sugeruje ich skuteczność również wśród pacjentów nieobciążonych cukrzycą [30]. Trwają badania kliniczne, analizujące pozytywny wpływ gliflozyn w grupie pacjentów z niewydolnością serca [31].

Do korzystnych efektów działania gliflozyn należy również nefroprotekcja. Wykazano, iż empagliflozyna opóźnia rozwój oraz wystąpienie nefropatii cukrzycowej, obniża częstość istotnych klinicznie zdarzeń nerkowych i redukuje konieczność włączenia terapii nerkozastępczej w grupie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [32]. Podobne wyniki uzyskano dla kanagliflozyny, jednak

ze względu na brak istotności statystycznej wymagają one potwierdzenia w dalszych badaniach [28].

Dotychczas nie wykazano klinicznie istotnych interakcji gliflozyn z innymi lekami [33]. Należy jednak unikać podawania inhibitorów SGLT2 jednocześnie z diuretykami pętlowymi ze względu na zwiększone ryzyko hipotensji oraz odwodnienia. Stosowanie gliflozyn wraz z insuliną lub substancjami zwiększającymi jej wydzielanie może prowadzić do hipoglikemii [19,21-23]. Przyjmowanie kanagliflozyny z induktorami enzymów (ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, barbiturany, efawirenz, rytonawir, ziele dziurawca zwyczajnego) może zmniejszać ekspozycję układową na kanagliflozynę i przyczynić się do ograniczenia skuteczności leczenia. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie powyższych leków wskazane jest ściśle monitorowanie glikemii i ewentualne zwiększenie dawki kanagliflozyny lub dołączenie dodatkowych leków obniżających glikemię. W przypadku równoczesnego stosowania kanagliflozyny oraz cholestyraminy zaleca się zachowanie odstępu czasowego i przyjmowanie kanagliflozyny 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po przyjęciu cholestyraminy. Podczas jednoczesnego stosowania kanagliflozyny oraz digoksyny lub dabigatranu należy monitorować stan pacjenta ze względu na ryzyko wzrostu stężenia tych leków we krwi na skutek hamowania glikoproteiny P przez kanagliflozynę [22].

Gliflozyny nie są pozbawione działań niepożądanych. Do najczęstszych należą zakażenia narządów płciowych, które występują czterokrotnie częściej podczas leczenia gliflozynami w porównaniu z innymi lekami przeciw-cukrzycowymi. Istnieją natomiast sprzeczne doniesienia dotyczące związku między stosowaniem inhibitorów SGLT2 a częstszym rozwojem zakażeń układu moczowego, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek czy urosepsy. Długotrwałe utrzymująca się glikozuria sprzyja najprawdopodobniej rozwojowi patogennych mikroorganizmów i skutkuje zwiększonym ryzykiem zakażeń narządów moczowo-płciowych [34]. Zazwyczaj mają one jednak łagodny lub umiarkowany charakter, dobrze reagują na leczenie i rzadko prowadzą do przerwania terapii [8]. Stosowanie inhibitorów SGLT2 może zwiększać częstość występowania euglikemicznej kwasicy ketonowej, przebiegającej bez objawów hiperglikemii, co utrudnia jej rozpoznanie i opóźnia wdrożenie leczenia [35]. Diureza osmotyczna wywołwana przez gliflozyny może skutkować odwodnieniem i nadmiernym obniżeniem ciśnienia tętniczego, dlatego nie zaleca się stosowania

tej grupy leków u osób narażonych w sposób szczególnie na hipotensję. Podczas leczenia kanagliflozyną mogą również wystąpić zaburzenia elektrolitowe oraz zaburzenia profilu lipidowego. Opisywano także zwiększone ryzyko złamań [36]. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o możliwym związku stosowania gliflozyn z rozwojem martwiczego zapalenia powięzi krocza (zgorzeli Fourniera), którego wystąpienie jest wskazaniem do przerwania terapii inhibitorami SGLT2 [37].

Podsumowanie

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą metaboliczną, której często długotrwały bezobjawowy przebieg utrudnia rozpoznanie i sprzyja rozwojowi poważnych powikłań narządowych. W terapii cukrzycy niezbędne są zatem leki, które nie tylko obniżają stężenie glukozy we krwi, ale także zapobiegają jej przewlekłym następ-

stwom. Inhibitory SGLT2 wykazując korzystny wpływ na glikemię, masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe oraz cukrzycową chorobę nerek przy stosunkowo niewielu działaniach niepożądanych wydają się szczególnie atrakcyjną grupą leków.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Adrianna Dadej

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61)854 66 46

✉ adriannad@op.pl

Piśmiennictwo/References

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (World Health Organization, 1999).
2. World Health Organization. Global report on diabetes. (World Health Organization, 2016).
3. Kalbarczyk WP (red.). Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Cukrzyca - Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Warszawa, 2018.
4. 2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabet. 2018;7:1.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010;33(Supplement_1):S62-9.
6. Sieradzki J. Cukrzyca. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2018. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018.
7. Dellepiane S, Ben Nasr M, Assi E, et al. Sodium glucose cotransporters inhibitors in type 1 diabetes. Pharmacol Res. 2018;133:1-8.
8. Faillie JL. Pharmacological aspects of the safety of gliflozins. Pharmacol Res. 2017;118:71-81.
9. Kramer CK, Zinman B. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors and the Treatment of Type 2 Diabetes. Annu Rev Med. 2018;70.
10. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(1):73-9.
11. Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. Drugs. 2018;78(4):513-9.
12. Poole RM, Dungo RT. Ipragliflozin: First Global Approval. Drugs. 2014;74(5):611-7.
13. Poole RM, Prossler JE. Tofogliflozin: First Global Approval. Drugs. 2014;74(8):939-44.
14. Markham A, Elkinson S. Luseogliflozin: First Global Approval. Drugs. 2014;74(8):945-50.
15. Sims H, Smith KH, Bramlage P. Sotagliflozin: a dual sodium-glucose co-transporter-1 and -2 inhibitor for the management of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2018;35(8):1037-48.
16. Cai W, Jiang L, Xie Y, et al. Design of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: A History Driven by Biology to Chemistry. Med Chem. 2015;11(4):317-28.
17. Kasichayanula S, Liu X, Lacrete F, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. Clin Pharmacokinet. 2014;53(1):17-27.
18. Devineni D1, Polidori D2. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2015;54(10):1027-41.
19. Charakterystyka produktu leczniczego Jardiance https://ec.europa.eu/health/documents /community-register/2014/20140522128562/ anx_128562_pl.pdf (dostęp 14.12.2018)
20. Sahasrabudhe V, Terra SG, Hickman A, et al. Pharmacokinetics of Single-dose Ertugliflozin in Patients With Hepatic Impairment. Clin Ther. 2018;40(10):1701-10.
21. Charakterystyka produktu leczniczego Forxiga https://ec.europa.eu/health/documents /community-register/2012/20121112124487/ anx_124487_pl.pdf (dostęp 14.12.2018)

22. Charakterystyka produktu leczniczego Invokana https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150408131591/anx_131591_pl.pdf (dostęp 14.12.2018)
23. Charakterystyka produktu leczniczego Steglarto https://ec.europa.eu/health/documents /community-register/2018/20180321140154/anx_140154_pl.pdf (dostęp 14.12.2018)
24. Chilton R. Introduction. *Am J Med.* 2017;130(6):1-3.
25. Pham SV, Chilton R. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's Point of View. *The American Journal of Medicine.* 2017;130(6):57-62.
26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
27. Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Med.* 2017;130(6S):30-9.
28. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
29. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
30. Galli M, D'Amario D, Sofia C, et al. Clinical potential relevance of metabolic properties of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; DOI: 10.1080/17425255.2018.1551360.
31. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol.* 2018;71(5):471-6.
32. Fitchett DH. Empagliflozin and Cardio-renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease – Implications for Clinical Practice. *European Endocrinology.* 2018;14(2):40; DOI: 10.17925/EE.2018.14.2.40.
33. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther.* 2014;5(2):355-66.
34. Puckrin R, Sattiel M-P, Reynier P, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018;55(5):503-14.
35. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1687-93.
36. Dandona P, Chaudhuri A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: An overview for the primary care physician. *Int J Clin Pract.* 2017;71(5); DOI: 10.1111/ijcp.12937.
37. Stosowanie inhibitorów kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) - ryzyko zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi kroczna). Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Warszawa, 21.01.2019. <http://urpl.gov.pl/pl/stosowanie-inhibitor%C3%B3w-kotransporteru-sodowo-glukozowego-2-sgl2-ryzyko-zgorzeli-fourniera-martwicze> (dostęp 31.01.2019)