

How is the treatment of diabetic patients changed to reduce cardiovascular risk?

Ako sa mení liečba diabetikov s cieľom redukcie kardiovaskulárneho rizika?

Murín J¹, Bulas J¹, Wawruch M²

¹I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Bulas J, Wawruch M. **How is the treatment of diabetic patients changed to reduce cardiovascular risk?** Cardiology Lett. 2019;28(1):33–40

Abstract. Diabetes mellitus type 2 is an important and serious risk factor of cardiovascular (CV) disease which is here the main reason of mortality in diabetic patients. In the last three of four years the results have been published of large clinical studies with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, which have shown a great CV benefit.

SGLT2 inhibitors have favourable metabolic, hemodynamic and renal effects which explain their great CV benefit. GLP-1 agonists favourably influence body weight, blood pressure, serum lipids and renal function, but their CV benefit comes later than that from SGLT2 inhibitors treatment.

Large clinical studies (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) and their meta-analysis have presented a large reduction of heart failure, of progression of diabetic nephropathy and also of major CV events and CV mortality. The benefit is greater in diabetic patients with CV disease than in patients only with CV risk factors. There is a need to use these drugs more frequently in routine clinical practice. Tab. 2, Ref. 53, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: diabetes mellitus type 2 – SGLT2 inhibitors – GLP-1 receptor agonists – cardiovascular morbidity and mortality

Murín J, Bulas J, Wawruch M. **Ako sa mení liečba diabetikov s cieľom redukcie kardiovaskulárneho rizika?** Cardiology Lett. 2019;28(1):33–40

Abstrakt. Diabetes mellitus 2. typu (DM) je významným závažným rizikovým faktorom kardiovaskulárneho (KV) ochorenia a je hlavnou príčinou mortality týchto pacientov. V ostatných troch či štyroch rokoch boli publikované výsledky veľkých klinických štúdií s SGLT2 inhibítormi a GLP-1 receptorovými agonistami, ktoré preukázali obrovský KV benefit.

SGLT2 inhibítory majú priaznivé metabolické, hemodynamické a renálne účinky, ktorými sa ich obrovský KV benefit vysvetľuje. GLP-1 agonisty priaznivo ovplyvňujú hmotnosť, krvný tlak, sérové lipidy a renálnu funkciu, ale ich KV benefit sa objavuje neskôr ako pri liečbe SGLT2 inhibítormi.

Z jednotlivých veľkých štúdií (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) a z ich metaanalýzy vyplýva veľká redukcia výskytu srdcového zlyhávania, progresie diabetickej nefropatie a výskytu veľkých KV príhod a KV mortality. Väčší benefit je u diabetikov s KV ochorením než u tých len s KV rizikovými faktormi. Preto je žiaduce využívať tieto lieky výraznejšie v rutinej klinickej praxi. Tab. 2, Lit. 53, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – SGLT2 inhibítory – GLP-1 receptorové agonisty – kardiovaskulárna morbidita a mortalita

Diabetes mellitus 2. typu (DM) je významným a veľkým rizikovým faktorom kardiovaskulárneho (KV) ochorenia a je najčastejšou a hlavnou príčinou mortality diabetikov (1). V liečebnom prístupe u diabetikov tradične hľadáme a liečime (upravujeme) ich KV rizikové faktory, t. j. hypertenziu (k úrovni tlaku krvi, TK $\leq$ 140/90 mmHg), dyslipidémiu (obvykle s redukciami LDL-Ch podľa úrovne ich globálneho KV rizika a u najrizikovejších po prekonaní infarktu myokardu k úrovni $\leq$ 1,8 mmol/l statínmi, obvykle silnými a vo vysokej dávke, t. j. atorvastatínom 80 mg a/alebo rosuvastatínom 40 mg denne), úpravou glykémii a redukciami aktivity trombocytov (antiagregačná liečba: aspirín 100 mg denne, pri vysokom riziku niektorí siahajú k pridaniu tienopyridínov, napríklad klopidoogrelu 75 mg denne) (2). Tento prístup významne redukoval KV zaťaženie diabetikov a zlepšil ich prognózu (3, 4). Ale diabetici i tak majú naďalej zvýšené KV (tzv. reziduálne) riziko. DM je pravdepodobne najťažším internistickým ochorením, pretože postihuje postupne všetky orgány a tkanivá. Na začiatku diabetického ochorenia (dávno pred jeho diagnostikovaním) pravdepodobne postihnúť mikrovaskulaturu a tým výživu/metabolizmu tkanív. Dlhodobá zvýšená glukózová záťaž, ku ktorej sa pridáva ďalšia lipidická (metabolická) záťaž, poškodzujú spočiatku endotel, neskôr i celú arteriálnu stenu a možným mechanizmom poškodzovania je pravdepodobne „zápal“ (vaskulárny, subklinický, neskôr ale i s postihom tkanív a orgánov). Týka sa to najmä obličky (diabetická nefropatia), kde sa aktivuje renín-angiotenzín-aldosterónový systém, ale aj sympatický nervový systém (ďalšie systémy) a vzniká zárodok kardiorespirálneho syndrómu, kde akceleruje (neskôr ťažká a rezistentná, „diabetická“) hypertenzia s KV dôsledkami. Diabetici ešte pred diagnostikovaním ochorenia trpia významnou dyslipidémiou (silno aterogénne sú malé denzné LDL-Ch častice, býva hypertriacylglyceronémia, nízky HDL-Ch). Väčšina budúcich diabetikov trpí obezitou a obvykle (aj preto?) nešportuje. Takže keď zistíme diabetes, preukážeme

u pacienta prítomnosť všetkých rizikových faktorov a ak by sme takého pacienta podrobili pozornému vyšetreniu, tak by sme u mnohých zistili, že sú (aj ťažko) KV chorí.

A práve i toto (reziduálne) KV riziko syndrómu vieme dnes priaznivo ovplyvniť, t. j. vieme redukovať KV morbiditu a KV mortalitu diabetikov. Ukázali nám to významné klinické štúdie s novým liečebným prístupom u diabetikov. Sú to jednak SGLT2 inhibítory (sodium-glucose co-transporter 2 inhibítory) a tiež GLP-1 RA (glukagon-like peptide-1 receptorové agonisty) (5 – 9). Venujme sa výsledkom týchto štúdií, ktoré dnes v diabetológii patria ku kľúčovým, pretože významne zlepšujú KV prognózu chorých. A treba ich práve preto v liečbe našich diabetikov podporiť.

Ako uvedené štúdie s SGLT2 inhibítormi a GLP-1 receptorovými agonistami vznikli

V rokoch 2000 – 2008 prišli do klinickej praxe antidiabetiká (napríklad tiazolidindióny), kde sa ukázalo, že nie sú KV priaznivé, lebo môžu pacienta poškodiť (10, 11). Preto dve regulačné liekové agentúry (FDA v USA a EMA v Európe) vydali v roku 2008 rozhodnutie, že nové antidiabetiká musia dokladovať klinickou štúdiou KV bezpečnosť liečiva (12), aby sa mohli zaradiť do klinickej praxe. A stalo sa niečo neočakávané, pretože niektoré z týchto „nových (bezpečnostných) štúdií“ nepreukázali iba KV bezpečnosť, ale i účinnosť v redukcii KV príhod (5 – 9) a niektoré z nich aj redukcii KV a celkovej mortality (5, 6). Tieto štúdie tiež akceptovali návrhy oboch regulačných agentúr a do štúdií zahrnuli vysokorizikových diabetikov (pacientov už s KV ochorením, renálnou dysfunkciou, pokročilejším vekom alebo s mnohými KV rizikovými faktormi), veď práve týchto pacientov posielali ku kardiológovi praktík či diabetológ. Pohľad na šesť podstatných klinických štúdií, prezentujúcich stručne ich účinnosť i bezpečnosť, je v **tabuľke 1**.

Tabuľka 1 Klinické štúdie s novými antidiabetikami – zhrnutie

	EMPA-REG OUTCOME (5)	CANVAS (8)	DECLARE (13)	LEADER (6)	SUSTAIN-6 (7)	HARMONY (9)
Liečivo	empagliflozín	kanagliflozín	dapagliflozín	liraglutid	semaglutid	albiglutid
Počet pacientov	7 020	10 142	17 160	9 340	3 297	9 463
Sledovanie (r)	3,1	2,4	4,2	3,8	2,1	1,6
Vstupný HbA1c (%)	8,1	8,2	8,3	8,7	8,7	8,7
Primárny výsledok						
(KV mortalita, nefatálny IM, nefatálna CMP)/HR (95 % KI)	0,86 (0,74 – 0,99)	0,86 (0,75 – 0,97)	0,93 (0,84, 1,03)	0,87 (0,78 – 0,97)	0,74 (0,58 – 0,95)	0,78 (0,68 – 0,90)
KV mortalita	0,62 (0,49 – 0,77)	0,87 (0,72 – 1,06)	0,98 (0,82, 1,17)	0,78 (0,66 – 0,93)	0,98 (0,65 – 1,48)	0,93 (0,73 – 1,19)
Celková mortalita	0,68 (0,57, 0,82)	0,87 (0,74, 1,01)	0,93 (0,82, 1,04)	0,85 (0,74 – 0,97)	1,05 (0,74 – 1,50)	0,95 (0,79 – 1,16)
Hospitalizácia pre SZ	0,65 (0,50 – 0,85)	0,63 (0,52 – 0,87)	0,73 (0,61 – 0,88)	0,87 (0,73 – 1,05)	1,11 (0,77 – 1,61)	nereportované
Nežiaduce účinky	genitálne infekcie	genitálne infekcie, amputácie, fraktúry, volumová deplécia	genitálne infekcie	cholecystitída, lokálne reakcie v mieste vpichov, nauzea, zvracanie, hnačka, dyspepsia (často s prerušením liečby)	retinopatia, gastrointestinálne ochorenie, nauzea, zvracanie, hnačka, (často s prerušením liečby)	lokálne reakcie v mieste vpichov

HR (hazard ratio) – miera rizika, KI – konfidenčný interval, signifikantné výsledky sú vyznačené tučným písmom

Čo dokazujú SGLT2 inhibítory

Tieto antidiabetiká preukázali obrovskú redukciu KV rizika v troch veľkých „kardiovaskulárne zameraných“ štúdiách (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS a DECLARE-TIMI 58), pričom iné štúdie prebiehajú (5, 8, 13, 14).

Čo sú to SGLT2 inhibítory? Sú to liečivá, ktoré vedia blokovať receptory (inhibítory sodíko-glukózových ko-transportérov typu 2) SGLT2 v proximálnom tubule obličky, pričom pri fyziologických podmienkach tieto ko-transportéry zabezpečujú spätnú rezorpciu glukózy spolu s nátriovým iónom, aby nám šetrili energiu (glukózu) a zabezpečili primeraný cirkulačný objem (nátrium). Ak progreduje diabetes a vznikne glukozúria, pokladali sme to mnoho desaťročí spätne za dekompenzovaný diabetes a snažili sme sa diabetika kompenzovať úpravou glykémií, niekedy pomocou inzulínovej liečby a ukončením glukozúrie. Táto liečba, centovaná na dlhodobú úpravu glykémií, dominovala desaťročia v liečbe diabetikov. SGLT2 inhibítory tento princíp (paradigmu) zmenili, či obrátili, lebo „glukozúria sa tu podporuje“, a to sa spája s KV benefitom. Významným efektom tejto liečby je osmotická (glukózová) diuréza a tak pacient so srdcovým zlyháváním významne profituje. Treba pripomenúť, že až v posledných rokoch sa preukázalo, že „takmer všetci diabetici 2. typu“ majú SZ (na začiatku je to „diastolická“ forma dysfunkcie, ktorá sa ťažšie diagnostikuje a až neskôr, keď sa pridruží u choreho aj myokardiálna ischemia či infarkt, vzniká klasická forma SZ s redukovanou ejekčnou frakciou). Aj preto sú tieto liečivá tak úspešné.

Akým mechanizmom zabezpečujú KV benefit:

1. Metabolický efekt. Blokádou SGLT2 receptorov v proximálnom tubule obličky, čím sa blokuje spätná resorpcia filtrovanej glukózy cez glomerulus (tento receptor zabezpečuje fyziologicky 90 % reabsorpcie glukózy) (15). U chorobných stavov s hyperglykémiou, teda i pri diabete je aktivita SGLT2 receptorov zvýšená a vedie k výraznejšej reabsorpcii glukózy, ale i soli (Na^+) (16). Vplyv SGLT2 inhibítorov redukujúci glykémiu klesá v situácii, keď je glykémia už znížená, a preto nebýva u týchto antidiabetík zvýšené (ale naopak je znížené) riziko vzniku hypoglykemických príhod (17). Táto liečba v štúdiách EMPA-REG OUTCOME, CANVAS a DECLARE-TIMI 58 redukovala výskyt KV príhod (v štúdií DECLARE TIMI 58 len nevýznamne: 8,8 % v dapagliflozínovom ramene a 9,4 % v placebovom ramene) i mikrovaskulárnych príhod (5, 8, 13). Rozdiely v redukcii HbA1c medzi aktívnou a placebovou liečbou pritom neboli veľké (0,3 % v prvej, 0,6 % v druhej a 0,42 % v tretej štúdií) a iste podstatne neprispeli k redukcii KV príhod. Uvažuje sa o non-glykemickom vplyve (redukcia hmotnosti, krvného tlaku a udržanie či zlepšenie renálnych funkcií), ktorý by mohol vysvetliť redukciu výskytu KV príhod, srdcového zlyhávania i progresie nefropatie (17). Kanagliflozín (SGLT2 inhibítor) redukuje prítomnosť tuku v epikardiálnej oblasti, čo (zdá sa) prispieva

k redukcii progresie (k regresii?) koronárnej aterosklerózy a tiež k redukcii zhoršovania myokardiálnej funkcie (18). Empagliflozín preukázal zníženie masy ľavej komory (19). SGLT2 inhibítory prispievajú aj k exkrécii kyseliny močovej (najskôr prostredníctvom glukozúrie), a to tiež redukuje KV a renálne poškodzovanie (zvýšenou) urikémiou (20, 21). Glukozúria vedie aj k strate kalórií a trvalému katabolickému stavu so vzostupom ketogenézy a následne sa ketóny stávajú vynikajúcim palivom pre kardiomyocyty, čím sa redukuje vývoj srdcového zlyhávania (18, 22).

2. Hemodynamické efekty. Zlepšenie hemodynamiky je pravdepodobne hlavnou príčinou včasnej a významnej redukcie KV mortality (len EMPA-REG OUTCOME štúdia) i včasnej a významnej redukcie výskytu srdcového zlyhávania (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS a DECLARE-TIMI 58 štúdie) (5, 8, 13, 23), pričom ide o redukciu plazmatického objemu (prispieva k redukcii KV mortality) (24). SGLT2 inhibítory redukujú krvný tlak (metaanalýza 27 klinických štúdií: pokles systolického TK o 4 mmHg prostredníctvom nátriurezy – sú to osmotické diuretiká) (25), ale tento efekt nestačí vysvetliť redukciu KV morbidity a mortality. Ani malé štúdie preukázali, že SGLT2 inhibítory sú schopné obnoviť pokles krvného tlaku v priebehu noci a pôsobia v antihypertenzívnom efekte aditívne k blokátormi RAAS (renín-angiotenzín-aldosterónového systému) (18, 26). Tieto antidiabetiká nátriuretickým a diuretickým vplyvom zlepšujú aj stav arteriálnej tuhosti (asociuje to so zlepšením KV mortality a morbidity) (18, 27). Pokles krvného tlaku redukuje aj riziko vývoja srdcového zlyhávania a redukcia plazmatického objemu (nátriurezou, osmotickou diurézou) tiež bráni vývoju srdcového zlyhávania, redukuje ischemickú záťaž srdca a redukuje arytmiogenézu (poklesom preloadu a myokardiálneho stresu) (28).

3. SGLT2 inhibítory priaznivo ovplyvňujú renálnu hemodynamiku a glomerulárnu funkciu a v tom je zahrnutý tiež mechanizmus KV benefitu tejto liečby. Táto liečba vedie k redukcii intraglomerulárneho tlaku a redukcii diabetickej hyperfiltrácie úpravou tubuloglomerulárnej spätnej väzby (vyvoláva to vazokonstrikciu vas aferens glomerulu) (29). Redukcia intraglomerulárneho tlaku potláča i renálny zápal s následnou fibrózou (čo je ďalšia ochrana vývoja nefropatie) (18) (**tabuľka 2**).

Tabuľka 2 Renálne benefity vo veľkých klinických štúdiách s SGLT2 inhibítormi a GLP-1 receptorovými antagonistami

Štúdie	Relatívne riziko a 95 % KI
EMPA-REG OUTCOME (5)	0,61 (0,53 – 0,70)
CANVAS (8)	0,73 (0,67 – 0,79)
DECLARE TIMI 58 (13)	0,76 (0,67 – 0,87)
LEADER (6)	0,78 (0,67 – 0,92)
SUSTAIN-6 (7)	0,64 (0,46 – 0,88)
HARMONY (9)	0,87 (0,75 – 1,02)

KI – konfidenčný interval, signifikantné výsledky sú vyznačené tučným písmom

V danej oblasti prebieha aj veľký bazálny výskum. Ak sa potvrdí ketónová hypotéza (vyššie v časti metabolický efekt), tak sa ketónové látky (produkty metabolizmu tukov) stanú vynikajúcim palivom zlyhávajúceho srdca, a to by bol „nový doteraz nepoznaný“ prístup k liečbe SZ (výroba ATP v zlyhávajúcom srdci). V oblasti obličky sa ukazuje sila benefitu tejto (SGLT2 inhibítory) liečby aktiváciou tubulo-glomerulárnej spätnnej väzby (macula densa v distálnom tubule obličky v dôsledku vysokej koncentrácie nátriových kationov, ktoré sa neresorbujú v proximálnom tubule, aktivuje vazokonstrikciu a prietok a preruší sa poškodzovanie glomerulu), ktorá obličku chráni a tým redukuje aj KV poškodzovanie v dôsledku „obličkového pôsobenia“ (kardiorenálneho poškodzovania). V súčasnosti sa však stále uvažuje o tom, že mechanizmus benefitu SGLT2 inhibítorov úplne vysvetlený ešte nie je. Ale tento klinický KV benefit pre diabetikov úplne mení liečebný prístup k nim.

Aká je bezpečnosť liečby SGLT2 inhibítormi?

Všeobecne sú empagliflozín, kanagliflozín i dapagliflozín pacientmi dobre tolerované liečivá. Asi štvrtina chorých (23 % empagliflozín, 29 % kanagliflozín, 21 % dapagliflozín) prerušila liečbu v štúdiách, pričom podobné prerušenie mali i placebové ramená (29 %, 30 % a 25 %) (5, 8, 13). Najväčším nežiaducim účinkom boli genitálne infekcie (ale neboli častou príčinou prerušenia liečby v štúdiách) a v štúdiách s kanagliflozínom pribudli amputácie, fraktúry a volumová deplécia (nevyskytli sa v štúdiu s empagliflozínom a dapagliflozínom).

Každý liek má nejaký nežiaduci účinok a neprekvapuje nás, že sú to genitálne infekcie. Veď glukóza je dobrou živinou pôdou mikroorganizmov. Prekvapivé je, že sú to menej často močové infekcie a chorým na tejto liečbe treba zdôrazňovať dostatok príjmu tekutín a zvýšenú osobnú hygienu. Literatúra nespomína septické stavy a dobrú odpoveď na liečbu infekcie. Pri tejto liečbe treba u chorých súčasne upravovať sprievodnú antidiabetickú liečbu, teda ich liečbu redukovat prípadne aj prerušiť.

Čo ponúkajú GLP-1 receptorové agonisty

Klinické štúdie tejto skupiny antidiabetík preukázali skôr heterogénne výsledky v oblasti KV príhod (6, 7, 30, 31).

Akým mechanizmom pôsobia tieto antidiabetiká v oblasti KV protekcie? Využívajú inkretínový vplyv, t. j. podanie glukózy per os vyvolá vyššiu sérovú hladinu inzulínu než podanie rovnakej dávky glukózy parenterálne (32). GLP-1 (glukagon-like peptide 1) je inkretínový polypeptid secerovaný L bunkami v tenkom čreve a tieto bunky sú k tejto produkcii GLP-1 aktivované perorálne prijatou glukózou

a GLP-1 je po vykonaní svojich aktivít degradovaný pomocou enzýmu DPP-4 (33). Endogénny GLP-1 stimuluje pankreatické betabunky k produkcii a uvoľňovaniu inzulínu a inhibuje produkciu a sekréciu glukagónu z pankreasu (zabezpečuje potom glukózodependentným mechanizmom redukciiu post-prandiálnej hyperglykémie bez sprievodnej hypoglykémie) (34). GLP-1 podporuje zväčšenie masy buniek v pankreatických ostrovcích (vrátane betabuniek), a to je pravdepodobne mechanizmus oddiaľovania či spomalenia progresie vývoja diabetu 2. typu (35). Táto inkretínová cesta býva poškodená u diabetikov 2. typu buď nedostatočnou sekréciou či tvorbou GLP-1, alebo rezistenciou diabetika k pôsobeniu GLP-1 (36).

Syntetické GLP-1 receptorové agonisty (GLP-1 RA) bývajú rezistentné k DPP-4 degradácii a tým majú zvýraznené pleiotropné účinky GLP-1 polypeptidov (37). Dnes máme k dispozícii tieto GLP-1 RA: exenatid (krátko- i dlhoúčinkujúci), liraglutid, semaglutid, dulaglutid, lixisenatid a albiglutid. Dlhooúčinkujúce formy spôsobujú redukciiu HbA_{1c} (podľa podanej dávky) a redukujú najmä glykémiu nalačno a krátko účinkujúce formy redukujú najmä postprandiálnu glykémiu (spomalením motility žalúdka) (38). Veľké KV štúdie boli ukončené pre päť GLP-1 RA a preukázali noninferioritu oproti placebo (6, 7, 9, 30, 31). Avšak len liraglutid (štúdia LEADER), semaglutid (SUSTAIN-6) a albiglutid (HARMONY) preukázali aj superioritu v redukcii veľkých KV príhod. KV benefit liraglutidu, semaglutidu a albiglutidu (oproti placebo) nie je spôsobený rozdielom v redukcii HbA_{1c}, lebo rozdiel je veľmi malý (0,4 % pri liraglutide, 0,8 % pri semaglutide a 0,5 % pri albiglutide oproti placebo), ale pôjde asi o viaceré nonglykemické účinky na KV rizikové faktory, ako je vplyv na telesnú hmotnosť, krvný tlak, sérové lipidy a tiež na renálnu protekciu. Pozrime sa na tieto nonglykemické účinky.

- a) **Hmotnosť.** Liraglutid redukoval hmotnosť o 2,3 kg a semaglutid o 3,6 kg výraznejšie ako placebová liečba v klinických štúdiách (6, 7) a je to viac ako v štúdiách s SGLT2 inhibítormi (kde to bolo 1,6 kg – 2,0 kg) (5, 8, 13). Na redukciiu hmotnosti sa podieľajú: redukcia kalorického príjmu (pri SGLT2 inhibítoroch je to glykozurická strata kalórií, 17) – GLP-1 receptory v hypotalame a v čreve zabezpečujú pocit sýtosti, potlačenia chuti, oneskorené žalúdočné vyprázdňovanie, ale aj nežiaduce účinky (nauzea, zvracanie, hnačka). Istá klinická štúdia (3 731 nediabetikov s nadhmotnosťou a obezitou, liraglutidová liečba v dávke 3 mg denne) preukázala redukciiu hmotnosti v priemere o 5,6 kg viac oproti placebo a súčasne redukciiu progresie zaradených z normoglykémie k prediabetu a prediabetikov k diabetu (bez významnejších epizód hypoglykémii) (39).
- b) **Krvný tlak.** V štúdiách LEADER a SUSTAIN-6 sa preukázala väčšia redukcia systolického TK oproti poklesu systolického TK v placebovom ramene, a to o 1,2 a o 1,9 mmHg. Niektorí tento efekt vysvetľujú podporou

(prostredníctvom GLP-1) uvoľňovania ANP (atriálneho natriuretického peptidu) z kardiomyocytov (preto nastáva zlepšenie endotelovej funkcie a aj vazodilatácia a nátriureza) (40, 41).

- c) **Lipidy séra.** Zvyknú byť priaznivo ovplyvnené, a to pre redukciiu produkcie postprandiálnych chylomikrónov v enterocyte (42). Vzostup inzulinémie a pokles glukagonémie postprandiálne redukujú v sére koncentráciu neesterifikovaných mastných kyselín a inhibujú lipolýzu v tukovom tkanive (40, 43). Veľká metaanalýza 35 klinických štúdií s GLP-1 RA preukázala mierne-stredne výrazné redukcie celkového cholesterolu, LDL-Ch aj triacylglycerolov (42). Je to v kontraste s SGLT2 inhibítormi, kde sa zaznamenal v štúdiách malý vzostup sérových koncentrácií HDL-Ch a LDL-Ch (5, 8).
- d) **Renálna funkcia.** Benefit na renálne funkcie v štúdiách LEADER a SUSTAIN-6 nie je dobre vysvetlený (pri liraglutide bola 22 % redukcia vývoja nefropatie a pri semaglutide až o 36 %, pričom nefropatia se definovala takto: novovzniknutá makroalbuminúria alebo zdvojnásobenie sérovej kreatinémie a hodnota glomerulárnej filtrácie < 45 ml/min či potreba dialýzy (tento parameter len v štúdiu SUSTAIN-6). Nie je však zatiaľ jasné, či renálny benefit je daný priamym vplyvom GLP-1 RA na obličku alebo je benefit spôsobený „úpravou“ KV rizikových faktorov (pokles TK, zlepšenie kontroly glykémii). Uvažuje sa však i o non-glykemickom účinku (protizápalovom, zlepšení vaskulárnej endotelovej funkcie, zlepšení tolerancie ischémie, antitrombotickom účinku prostredníctvom inhibície agregácie trombocytov) (40, 44).

Aká je bezpečnosť liečby GLP-1 RA?

V štúdiu LEADER bol o málo vyšší výskyt retinopatie v liraglutidovom ramene (2,3 % vs. 2,0 % v placebovom ramene, rozdiel nevýznamný) (6). V štúdiu SUSTAIN-6 bol však výskyt retinopatie štatisticky významne vyšší v semaglutidovom ramene (3 %) (7). Ale veľká metaanalýza (37 štúdií s GLP-1 RA) nepotvrdila nárast výskytu retinopatie pri tejto liekovej skupine (45). Príčina vzniku retinopatie zatiaľ nie je vysvetlená. V oboch uvedených štúdiách bola vyššia incidencia akútneho žľzníkového ochorenia pri liečbe liraglutidom (3,1 %) a semaglutidom (3,6 %), pričom v placebovom ramene to bolo len 1,9 %. Uvažuje sa, že k tomu dochádza rýchlou redukciiu hmotnosti, a preto supersaturáciou cholesterolu v žľči, poruchou vyprázdňovania žľzníka a proliferáciou cholangiocytov (46).

Benefit tejto liečby nastupuje pomaly a vysvetľuje sa redukciiu aktivity a progresie aterosklerózy. Možno preto predpokladať, že v krátkom čase bude i kombináčnā liečba oboma typmi nových antidiabetík, t. j. SGLT2 inhibítormi a GLP-1 receptorovými agonistami, pretože pôsobia rôznymi mechanizmami účinku.

Čo ponúka metaanalýza troch štúdií s SGLT2 inhibítormi

SGLT2 inhibítory redukujú riziko výskytu veľkých kardiovaskulárnych (KV) príhod, ale zatiaľ sa zdá, že tak je to najmä u chorých diabetikov s prítomným KV ochorením, nie však u chorých len s KV rizikovými faktormi. A to je dôležitā praktická otázka. Analyzovať tieto dve podskupiny chorých osobitne každej situácii (t. j. v každej klinickej štúdiu osobitne) nie je možné, lebo počet zaradených pacientov aj počet KV príhod bude nízky. A vtedy siahame po metaanalýze randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s SGLT2 inhibítormi u diabetikov, ktoré publikujú údaje o KV príhodách (v tomto prípade je to do obdobia 24. september 2018, a to na základe databáz v PubMed a Embase).

V tomto prípade ide o údaje z troch veľkých klinických štúdií (EMPA-REG OUTCOME: neboli tu zaradení chorí s KV rizikovými faktormi, CANVAS 34 % pacientov a DECLARE-TIMI 58 56 % pacientov len s KV rizikovými faktormi) a spolu v nich bolo zaradených 34 322 diabetikov (47). Priemerný vek bol 63,5 rokov, 35,1 % zaradených boli ženy, 60 % diabetikov trpelo aj KV ochorením a 40 % z nich mali len prítomné viaceré KV rizikové faktory (nie však prítomné KV ochorenie), asi 11,3 % zaradených malo hneď pri zaradení prítomné srdcové zlyhávanie. Výskyt redukovanej renálnej funkcie s eGF < 60 ml/min bol nasledovný: 26 % v štúdiu EMPA-REG OUTCOME, 20 % v štúdiu CANVAS a 7,4 % v štúdiu DECLARE-TIMI 58. Vzorka 3 342 pacientov (9,7 %) v štúdiách postupne zaznamenala výskyt veľkých KV príhod (77,4 % z nich v podskupine chorých s prítomným KV ochorením). Teda tieto tri štúdie sa charakteristikami odlišovali. Ponúka nám to aj riešenia niektorých klinických prístupov. Čo nám táto metaanalýza ukázala:

1. Výskyt veľkých KV príhod (KV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgovā príhoda) klesol o 11 % liečbou SGLT2 inhibítormi (RR: 0,89 s CI: 0,83 – 0,96, $p = 0,0014$), pričom efekt sa preukázal len v podskupine chorých s prítomným KV ochorením (RR: 0,86 s CI: 0,80 – 0,93) a efekt nebol prítomný u chorých s prítomnými len KV rizikovými faktormi.
2. Podobne to bolo aj u pacientov s výskytom infarktu myokardu v štúdiách (u 1 604 chorých, t. j. porovnávanie u 4,7 % chorých a až 80,5 % prípadov výskytu infarktu sa udialo u chorých s prítomným KV ochorením), výskytom mozgovej porážky (u 1 060 chorých, t. j. u 3,1 % chorých a 73,1 % prípadov to tak bolo opäť u pacientov s KV ochorením), u 1 256 pacientov (3,7 %) nastalo KV úmrtie (78,6 % prípadov opäť u chorých s KV ochorením), teda SGLT2 inhibítory redukovali riziko výskytu infarktu o 11 % (RR: 0,89 s CI: 0,80 – 0,98, $p = 0,0177$), riziko KV úmrtia o 16 % (RR: 0,84 s CI: 0,75 – 0,94, $p = 0,0023$), ale nezaznamenal sa ich liečebný vplyv na výskyt mozgovej príhody (RR: 0,97 s CI: 0,86 – 1,10, $p = 0,64$).

SGLT2 inhibítory redukovali výskyt infarktov myokardu (RR: 0,85 s CI: 0,76 – 0,95) a výskyt KV úmrtí (RR: 0,80 s CI 0,71 – 0,91) výraznejšie len u diabetikov s už prítomným KV ochorením. Zníženie KV úmrtia bolo štatisticky významne znížené len v štúdií EMPA-REG OUTCOME, aj keby sme ju porovnávali s podobnou populáciou (teda pacientov s KV ochorením) s ďalšími dvoma štúdiami (CANVAS a DECLARE-TIMI 58) (5, 8, 13).

3. SGLT2 inhibítory významne redukovali aj riziko vzniku kompozitného ukazovateľa „KV úmrtia/hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie“ o 23 % (RR: 0,77 s CI: 0,71 – 0,84, $p < 0,0001$) a samotné hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie až o 31 % (RR: 0,69 s CI: 0,61 – 0,79, $p < 0,0001$). U chorých s už prítomným KV ochorením bol spomenutý kompozitný endpoint redukovaný o 24 % (RR: 0,76 s CI: 0,69 – 0,84) a u pacientov s prítomnými KV rizikovými faktormi len o 16 % (RR: 0,84 s CI: 0,69 – 1,01 s p : 0,41, t. j. štatisticky nevýznamne). Efekt na redukcii hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie bol výrazný (pokles o 30 %) v oboch podskupinách chorých (teda aj u chorých len s KV rizikovými faktormi). Kompozitný ukazovateľ (KV mortalita/hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie) bol významne ovplyvnený u chorých, ktorí pri vstupe do štúdie mali prítomné srdcové zlyhávanie (RR: 0,71 s CI: 0,61 – 0,84), ale i u tých, ktorí ho nemali (RR: 0,79 s CI: 0,71 – 0,88).
4. SGLT 2 inhibítory významne redukovali riziko celkovej mortality o 15 % (RR: 0,85 s CI: 0,78 – 0,93 s $p = 0,0002$), ale u pacientov s KV ochorením to bolo až o 17 % (RR: 0,83 s CI: 0,75 – 0,92) a u chorých len s KV rizikovými faktormi to bolo len o 10 % (RR: 0,90 s CI: 0,77 – 1,05, teda štatisticky nevýznamne). Aj vplyv na celkovú mortalitu bol preukázaný len v štúdií EMPA-REG OUTCOME, aj keby sme zo štúdií CANVAS a DECLARE-TIMI 58 vybrali len pacientov s KV ochorením. U chorých s anamnézou srdcového zlyhania pri vstupe do štúdie bolo RR 0,80 s CI: 0,67 – 0,95, ale u diabetikov bez prítomnosti srdcového zlyhania vstupne to bolo len s RR 0,88 s CI: 0,80 – 0,97.
5. SGLT2 inhibítory boli renoprotektívne a redukovali kompozitný ukazovateľ „zhoršenie renálnych funkcií, vývoj terminálneho renálneho zlyhania alebo vznik renálneho úmrtia“ o 45 % (RR: 0,55 s CI: 0,48 – 0,64 s $p < 0,0001$). Tento efekt bol pritom výrazný v oboch podskupinách chorých: s KV ochorením (RR: 0,56 s CI: 0,47 – 0,67) i s KV rizikovými faktormi (RR: 0,54 s CI: 0,42 – 0,71). Redukcia kompozitného renálneho endpointu by mohla byť závislá od stavu prítomnej glomerulárnej filtrácie, pretože najlepší efekt bol u chorých s najlepšou renálnou funkciou. Naopak, redukcia hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie sa javila najvýraznejšia u chorých s najnižšou eGF.
6. V oblasti bezpečnosti preukázali SGLT2 inhibítory skôr heterogénne výsledky. Iba v štúdií CANVAS bola inci-

dencia amputácií zvýšená dvojnásobne. V ďalších dvoch štúdiách bol efekt neutrálny. V EMPA-REG OUTCOME nebol výskyt amputácií zvýšený ani u najrizikovejších pacientov s periférnym artériovým ochorením, diabetickou neuropatiou či diabetickou nohou (48). Aj zvýšenie fraktúr a objemovej deplécie bolo zvýšené len pri kanagliflozíne (8). Liečba SGLT2 inhibítormi môže zvyšovať riziko diabetickej ketoacidózy, ktorej výskyt je ale stále veľmi zriedkavý.

Aké je miesto kontroly stavu KV rizikových faktorov a ochorení v liečbe diabetikov 2. typu a pri ich prognóze?

KV rizikové faktory (fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia) prispievajú ku KV riziku diabetikov a treba ich vždy liečiť (podľa Odporúčaní, k cieľovým hodnotám) (2, 49). Ale ani vo veľkých klinických štúdiách sa tento princíp liečby dokonale neuplatňuje a asi 25 % – 30 % pacientov neužívalo statíny v už uvedených štúdiách (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6). Podskupinová analýza v týchto štúdiách preukázala, že aktívna antidiabetická liečba redukovala výskyt KV príhod u diabetikov bez zreteľa na to, či ich KV rizikové faktory boli či neboli dobre kontrolované (je to teda veľmi účinná liečba). Ale iste dobrou kontrolou KV rizikových faktorov zvyšujeme KV benefit tejto novej antidiabetickej liečby.

Možno aplikovať túto novú antidiabetickú liečbu aj na primárnu či sekundárnu KV prevenciu?

Významnou praktickou otázkou je, či redukcia výskytu KV príhod pri liečbe SGLT2 inhibítormi a GLP-1 RA u diabetikov 2. typu s prítomným KV ochorením sa podobne prejaví aj v tzv. primárnej KV prevencii u diabetikov, t. j. u tých diabetikov, ktorí nemajú KV ochorenie, ale trpia prítomnosťou početných KV rizikových faktorov. A tu nám odpoveď dáva štúdia DECLARE-TIMI 58 (s dapagliflozínom), v ktorej asi 60 % zaradených diabetikov bolo práve v primárnej prevencii KV príhod (47, 50). V tejto štúdií nedošlo k významnej redukcii veľkých KV príhod, ale došlo k významnej redukcii výskytu „KV mortality/hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie“ a tiež k významnej redukcii progresie nefropatie, nezávisle od toho, či pacienti boli zaradení s prítomným KV ochorením alebo len s KV rizikovými faktormi. Výsledok teda poukazuje na to, že SGLT2 inhibítory vedú zabezpečiť i prevenciu (nielen liečbu) srdcového zlyhania. Redukcia KV príhod však nebola veľká a realizovaná bola len v podskupine rizikovejších diabetikov s prítomným KV ochorením (nie u tých s KV rizikovými faktormi) (47). Dapagliflozín mortalitu (KV či celkovú) neovplyvnil (47).

Inou otázkou je využitie tejto liečby na úpravu glykémie (nezávisle od sekrécie inzulínu a senzitivity tkanív od

inzulínu) a pri prevencii vývoja diabetu u prediabetikov a obéznych osôb, ale súčasne i na redukcii výskytu KV príhod (39).

Ďalšou otázkou je, či naši diabetici potrebujú metformín ako bazálnu liečbu a i táto otázka sa asi bude riešiť v dohľadnom čase.

Ponúka sa i otázka využitia kombinovanej liečby SGLT2 inhibítorom spolu s GLP-1 RA. Tento problém nedávno riešila štúdia DURATION-8 (51) (10 mg denne dapagliflozín a raz týždenne s. c. 2 mg exenatidu) u diabetikov s nedobre kontrolovanou glykémiou pri liečbe len metformínom a preukázala zlepšenie kontroly glykémie, väčšiu redukcii hmotnosti a krvného tlaku. Potrebujeme však údaje, ako táto liečebná kombinácia zredukuje výskyt KV príhod. Zatiaľ SGLT2 inhibítory vynikajúco redukujú celkovú a KV mortalitu (5), ale aj výskyt srdcového zlyhávania a nefropatie a výskyt infarktov myokardu (47) a GLP-1 RA veľmi dobre redukujú výskyt mozgových príhod (52, 53). Potrebujeme i štúdie tejto kombinácie antidiabetík u diabetikov s redukovanou renálnou funkciou a so srdcovým zlyháváním vstupne (a takéto štúdie tiež prebiehajú).

Iste sa tieto liečivá budú „tlačiť“ i do oblasti chorých s prediabetom či s metabolickým syndrómom (lebo pri „zrode“ diabetu sú pacienti už veľmi často významne KV chorí a teda liečiť by sa mali oveľa skôr pred definovaním prítomnosti diabetu). Osobitne cenná je informácia o bezpečnosti tejto liečby, napriek malému výskytu hypoglykémii.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17 a grantom VEGA1/0807/18.

Literatúra

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association Circulation 2014;129:e28-292.
- Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2017;70:883-893.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med 2014;370:1514-1523.
- Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010: N Engl J Med 2013;368:1613-1624.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-1844.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-657.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018; (published online Oct 2.).
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457-2471.
- Sattar N, Petrie MC, Zimman B, et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. J Am Coll Cardiol 2017;69:2646-2656.
- Hirshberg B, Katz A. Cardiovascular outcome studies with novel antidiabetes agents: scientific and operational considerations. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2):S253-S258.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
- Hirshberg B, Katz A. Cardiovascular outcome studies with novel antidiabetes agents: scientific and operational considerations. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2):S253-S258.
- Bethel MA, McMurray JJV. Class effect for sodium glucose-cotransporter-2 inhibitors in cardiovascular outcomes. Circulation 2018;137:1218-1220.
- Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. Diab Vasc Dis Res 2015;12:78-89.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 2005;54:3427-3434.
- Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. Circulation 2016;134:752-772.
- Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2017;9:78-88.
- Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care 2018;41:e4-5.
- Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. Biopharm Drug Dispos 2014;35:391-404.
- Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. J Hypertens 2015;33:1729-1741.
- Rodriguez V, Weiss MC, Weintraub H, et al. Cardiovascular disease leads to a new algorithm for diabetes treatment. J Clin Lipidol 2017;11:1126-1133.
- Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J 2017;39:363-370.
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality ? insights from a mediaton

- analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018;41:356–363.
26. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:262–275.e9.
27. Takeshige Y, Fujisawa Y, Rahman A, et al. A sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin prevents abnormality of circadian rhythm of blood pressure in salt-treated obese rats. *Hypertens Res* 2016;39:415–422.
28. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–1327.
29. Rajasekaran H, Lytvyn Y, Cherney DZI. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016;89:524–526.
30. Skrtic M, Cherney DZI, Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:96–103.
31. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239.
32. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.
33. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967;46:1954–62.
34. Deacon CF. Circulation and degradation of GIP And GLP-1. *Horm Metab Res* 2004;36:761–765.
35. Lim GE, Brubaker PL. Glucagon-like peptide 1 secretion by the L-cell: the view from within. *Diabetes* 2006;55:570–577.
36. MacDonald PE, El-Kholy W, Riedel MJ, et al. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 2002;51 (Suppl 3):S434–S442.
37. Smilowitz NR, Donnino R, Schwartzbard A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetes mellitus: a role in cardiovascular disease. *Circulation* 2014;129:2305–2312.
38. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 2):S279–S284.
39. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6:19–28.
40. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11–22.
41. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 2006;3:153–165.
42. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nature Medicine* 2013;19:567–575.
43. Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagonlike peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2015;37:225–241.e8.
44. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017;136:849–870.
45. Timmers L, Henriques JPS, de Kleijn DPV, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:501–510.
46. Dicembrini I, Nreu B, Scatena, A et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetologica* 2017;54:933–941.
47. Faillie J-L, Yu OH, Yin H, et al. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2016;176:1474–1481.
48. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019 Jan 5;393(10166):31–39.
49. Presented by Dr. Subodh Verma at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2018), Chicago, IL, November 11, 2018
50. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the STENO type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617–622.
51. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants’ baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018;32:515–527.
52. Frías JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004–1016.
53. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018;319:1580–1612.