

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ: МОЖНО ЛИ УЛУЧШИТЬ ПРОГНОЗ НАЗНАЧЕНИЕМ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ?

Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К.

Несмотря на то, что с сахарным диабетом (СД) 2 типа связан высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в т.ч. сердечной недостаточности (СН), применение большинства сахароснижающих препаратов (ССП) не только не улучшает прогноз жизни этих пациентов, но может повысить риск развития СН. Ингибиторы SGLT2 (глифлозины), новая группа ССП с уникальным неинсулинзависимым механизмом действия, в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) выдержали не только обязательный тест на сердечно-сосудистую безопасность, но и продемонстрировали способность существенно снижать риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты) и вероятность госпитализации по поводу СН. Выводы РКИ убедительно подтверждены реальной клинической практикой лечения больных с СД 2 типа, проанализированной в крупнейших многоцентровых исследованиях CVD-REAL и CVD-REAL-2. В них впервые назначенные ингибиторы SGLT2 (в Европе в подавляющем большинстве случаев дапаглифлозин) имели достоверные преимущества перед впервые назначенными ССП других классов по отношению рисков госпитализации по поводу СН и смерти от любой причины. Однако, совокупный период применения глифлозинов является непродолжительным, поэтому ответ на вопрос о стабильности их эффектов в более глубокой перспективе ожидается получить по завершении продолжающихся РКИ как у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, так и у больных с СН, в т.ч. не имеющих СД.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):79–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-79-91>

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, сердечная недостаточность, сахароснижающие препараты, ингибиторы SGLT2 (глифлозины).

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика Моисеева В. С., зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Киякбаев Г. К.* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика Моисеева В. С., ORCID: 0000-0002-8882-6143.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 gayratk@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, ДИ — доверительный интервал, ДПП-4 — дипептидил-пептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, SGLT2 — sodium-glucose cotransporter 2.

Рукопись получена 09.07.2018

Рецензия получена 13.07.2018

Принята к публикации 16.07.2018

TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS: IS IT POSSIBLE TO IMPROVE PROGNOSIS BY GLUCOSE LOWERING THERAPY?

Kobalava Zh. D., Kiyakbaev G. K.

Regardless the fact that type 2 diabetes (DM2) is related to higher risk of cardiovascular diseases (CVD) development and complications, incl. heart failure (HF), usage of the most of glucose lowering drugs (GLD) does not only improve life prognosis, but might increase the risk of HF. Inhibitors of SGLT2 (gliflozines), a novel group of GLD with a unique non-insulin dependent mechanism of action, in a range of large randomized trials passed not only the obligatory test on cardiovascular safety, but have demonstrated ability to decrease the risk of combination endpoint development (cardiovascular mortality, non-fatal MI and strokes) and possibility for HF hospitalization. The conclusions of randomized trials are confirmed by real clinical practice of DM2 patients management, analyzed in large multicenter trials CVD-REAL, CVD-REAL-2. In these trials, first time prescribed SGLT2 inhibitors (in Europe, in most cases dapagliflozin) showed significant benefits for other classes of firstly prescribed GLD in a matter of hospitalization risks for HF or all-cause mortality. However, the total period of the gliflozines usage is not that long, so an

answer to the question on stability of their effects in broader perspective is expected by the end of ongoing trials in patients with high cardiovascular risk and in HF patients, including those with no DM2.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):79–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-79-91>

Key words: diabetes type 2, cardiovascular complications, heart failure, glucose lowering therapy, SGLT2 inhibitor (gliflozin).

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Kiyakbaev G. K. ORCID: 0000-0002-8882-6143.

Сахарный диабет (СД) несмотря на успехи в лечении остается основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности [1-6]. Как минимум 68% пациентов с СД старше 65 лет умирают от заболеваний сердца, а 16% —

от инсультов [7, 8]. Сердечная недостаточность (СН) является особенно распространенным осложнением СД 2 типа, ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой 5-летней выживаемостью (<25%) [9-12]. Согласно недавно опубликованным данным

международного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), включившего 45227 пациентов с установленным атеросклерозом или факторами риска его развития, СД в течение 4 лет наблюдения повышал риск госпитализации по поводу СН на 33% (9,4 против 5,9% у больных без СД, $p < 0,001$). Наличие СН у пациентов с СД на момент включения в регистр имело независимую связь с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти (нормализованное отношение рисков (ОР) 2,45, $p < 0,001$) и госпитализации по поводу СН (нормализованное ОР 4,72, $p < 0,001$). Причем такой избыточный риск имел место как у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, так и у лиц с факторами риска его развития, из чего вытекает предположение о том, что в основе ассоциации между СН и СД могут лежать специфические для последнего механизмы, а не только последствия атеросклероза [9].

В рамках Европейского регистра амбулаторных пациентов с СН, получающих современное лечение, у 3440 (36,5%) из которых имелся СД, также показано, что с ним было связано независимое от других факторов повышение кумулятивной годичной общей смертности (нормализованное ОР 1,28, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности (нормализованное ОР 1,28, $p = 0,017$) и госпитализации по поводу СН (нормализованное ОР 1,37, $p < 0,001$) [13].

Такое неблагоприятное клиничко-прогностическое значение СД определяет актуальность совершенствования не только методов улучшения гликемического контроля, но и снижения риска ССЗ, в т.ч. и СН.

Особенности патогенеза СН при СД

Центральные патогенетические звенья СД-инсулинорезистентность и гипергликемия формируют специфический фенотип миокардиального субстрата для развития СН. В качестве основных промежуточных звеньев этой цепи выделяют липотоксичность и глюкозотоксичность. Развитие липотоксичности связано с нарушением окисления свободных жирных кислот (СЖК) — основного энергетического субстрата в аэробных условиях, сопряженного с нарушением адаптивного в условиях ишемии переключения на менее затратное окисление глюкозы вследствие дефекта ее транспорта внутрь клетки со снижением эффективности внутриклеточной энергетики. Системный избыток СЖК в сочетании клеточной дисрегуляцией липидного обмена при СД способствует накоплению в миокарде и эпикардиальной ткани триглицеридов (миокардиальный стеатоз), недоокисленных метаболитов (диацилглицерин, церамиды), что сопровождается сократительной дисфункцией, гипертрофией миокарда, активацией апоптоза, воспалительных цитокинов, окислительного стресса с усугублением инсулинорезистентности [14–18].

В ряде исследований была установлена прямая связь между накоплением триглицеридов и выраженностью диастолической дисфункции у пациентов с СД 2 типа, вне зависимости от их возраста, индекса массы тела, артериального давления (АД), давности СД и уровня глюкозы [19, 20].

С гипергликемией связано избыточное накопление конечных продуктов гликирования, в т.ч. макромолекул, неферментативно модифицированных глюкозой, во внеклеточном матриксе, что изменяет свойства матричного коллагена и отрицательно влияет как на систолическую, так и на диастолическую функцию миокарда [16].

Кроме того, накопление конечных продуктов гликирования приводит к микрососудистому ремоделированию с утолщением мембраны капиллярного основания и образованием микроаневризм. Эти структурные изменения сопровождаются функциональной модификацией в виде эндотелиальной дисфункции, снижением плотности сосудов и повышением их проницаемости [15].

Помимо этих специфических механизмов на вероятность развития и характер течения СН оказывают влияние такие универсальные, но более выраженные при СД избыточные нейрогуморальная активность, симпатовагальный дисбаланс, автономная нейропатия, протромботический потенциал и почечная дисфункция. И, наконец, этот перечень обоснованно дополняют более высокая распространенность при СД и более тяжелое течение ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [15, 21–23].

Описанные уникальные механизмы формирования СН при СД представляют особый интерес в связи с пониманием неоднородности патогенеза различных фенотипов СН — со сниженной (СНнФВ) и сохранной фракцией выброса (СНсФВ). Так СНнФВ рассматривается как следствие прямого повреждения миокарда (некроз, апоптоз) в результате ишемии и других факторов, вероятность развития которых и их негативные последствия на фоне СД становятся более выраженными. Представления о патогенезе СНсФВ менее очевидные, но постоянно эволюционируют и все в большей степени смещают парадигму от “болезни диастолической функции” к “системному заболеванию”, характеризующемуся воспалением, микрососудистой и эндотелиальной дисфункцией с неблагоприятными последствиями в отношении многих органов, а не только сердца. И здесь диабетический фенотип формирования СН наиболее полно соответствует данной концепции. Значимость же понимания сути СНсФВ чрезвычайно высока, т.к. до настоящего времени нет доказанных методов ее лечения, улучшающих прогноз жизни пациентов [24].

Таким образом, гипергликемия и инсулинорезистентность обоснованно рассматривались и рассмат-

риваются по настоящее время как важные цели лечения больных с СД и профилактики связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. СН.

Контроль гликемии, риск развития СН и сердечно-сосудистый прогноз

Несмотря на, казалось бы, очевидную связь между СД и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом большинство исследований эффективности различных режимов контроля гликемии оказались безуспешными в аспекте уменьшения риска макро-сосудистых осложнений и развития СН [25, 26].

Более того, стремление уменьшить уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до 6,5% и ниже в исследовании ACCORD ассоциировалось с достоверным увеличением смертности больных СД с другими факторами риска и/или имеющих признаки атеросклеротического поражения крупных сосудов [27, 28]. Причем такая связь не могла быть объяснена только более высокой частотой тяжелой гипогликемии, которая оказалась закономерно выше в группе интенсивного контроля гликемии [29, 20]. В исследовании RECORD [30] розиглитазон — агонист PPAR γ , уменьшающий инсулинорезистентность без существенного повышения риска развития гипогликемии, не только не улучшил сердечно-сосудистый прогноз пациентов с СД, но увеличил риск развития СН. Так сложилась непростая ситуация, когда несмотря на крайне неблагоприятное влияние СД на сердечно-сосудистый прогноз, в т.ч. на вероятность развития СН, ни одно гипогликемическое средство этот прогноз не улучшало, а некоторые препараты его даже ухудшали. Причины этого феномена до конца не понятны. Обсуждаются помимо гипогликемии, недостаточные длительность лечения и устойчивость гипогликемического действия, увеличение веса, свойственное секретологам и инсулину, а также задержка жидкости, ассоциированная с приемом некоторых сахароснижающих препаратов (ССП) [31, 32].

В связи с этим в 2008г FDA (Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами), а затем и Европейское медицинское агентство ввели требование обязательной оценки безопасности всех СПП с проверкой нулевой гипотезы об отсутствии увеличения риска сердечно-сосудистых исходов на фоне нового препарата по сравнению с плацебо (*non-inferiority*) [33, 34].

Важность и своевременность такого шага подчеркивают результаты современных исследований по СН, согласно которым те или иные нарушения углеводного обмена имеют место практически в 2/3 случаев, а значит подавляющее большинство пациентов с СН рано или поздно вынуждены будут принимать СПП [35]. В связи с этим соблюдение требований к сердечно-сосудистой безопасности гипогликемической терапии становится еще более значимым.

Первыми в фарватере новых требований оказались исследования эффективности и безопасности селективных ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4, ДПП-4) с низким потенциалом развития гипогликемии и нейтральным влиянием на массу тела. Препараты не увеличивали и не уменьшали риск комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или ишемического инсульта) у пациентов с СД 2 типа и высоким риском ССЗ, а влияние их на частоту госпитализаций по поводу СН оказалось в целом нейтральным, но все же неоднозначным [36, 37].

Переломный же момент в истории сердечно-сосудистой безопасности СПП наметился в связи с опубликованием результатов исследований эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и препаратов принципиально нового класса- ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы (натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2).

В настоящее время известны результаты четырех основных плацебо-контролируемых клинических исследований 3 фазы по изучению сердечно-сосудистой безопасности аналогов ГПП-1 и агонистов рецепторов ГПП-1-ликсисенатида [38], лираглутида [39], семаглутида [40] и эксенатида [41].

Одним из важных доводов в пользу переключения внимания на препараты этой группы является то, что они напрямую реализуют инсулинрегулирующую функцию и лишены некоторых системных эффектов, свойственных ингибиторам ДПП-4, гемодинамическая значимость которых остается неопределенной [42].

Во всех четырех исследованиях изучаемые препараты не уступали по безопасности плацебо, при этом лираглутид (у пациентов с СД 2 и ССЗ или факторами риска ССЗ) и семаглутид (у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском) соответственно даже имели статистически значимое преимущество перед плацебо по влиянию на первичную комбинированную точку (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и инсульт).

Недавно опубликованные результаты сетевого мета-анализа [43], включившего 236 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 176310 пациентов с СД 2 типа, показали, что лечение агонистами ГПП-1 было связано с достоверным снижением риска смерти от любых причин на 12% (ОР 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81-0,94) по сравнению с контрольной группой (плацебо, отсутствие лечения) и на 14 % (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,96) по сравнению с эффектами лечения ингибиторами ДПП-4. При этом ингибиторы ДПП-4 не имели никаких преимуществ перед контрольной группой. В то же время лечение агонистами ГПП-1 ассоциировалось с более высоким риском развития

Таблица 1

Мета-анализ исследований дапаглифлозина по сердечно-сосудистой безопасности

Мета-анализ DAPA*					Преимущество DAPA ← ● → Контроль	DAPA ОР по сравнению с контролем (95% ДИ)
n/N	DAPA	Частота события/ 100 п-л	Контроль	Частота события/ 100 п-л		
МАСЕ плюс НС	95/5699	1,46	81/3240	2,15		0,79 (0,58, 1,1)
МАСЕ	72/5418	1,15	62/3101	1,69		0,77 (0,54, 1,1)
Смерть от СС причины	20/3825	0,37	18/2200	0,59		0,70 (0,36, 1,36)
ИМ	30/5244	0,48	33/3014	0,91		0,57 (0,34, 0,95)
Инсульт	25/4227	0,45	18/2412	0,57		1,00 (0,54, 1,86)
Госпитализация по поводу СН	10/2576	0,15	16/1780	0,41		0,36 (0,16, 0,84)

Примечание: * — DAPA — дапаглифлозин. Адаптировано из [58].

Сокращения: MACE — major adverse cardiovascular events (крупные тяжелые сердечно-сосудистые события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт), НС — нестабильная стенокардия, СН — сердечная недостаточность.

побочных эффектов, приводящих к выходу из исследования, чем в группе ингибиторов ДПП-4 (ОР 1,93; 95% ДИ 1,59-2,35).

Гораздо более однородными выглядят результаты исследований ингибиторов SGLT2 (глифлозинов) — ССП, гипогликемический эффект которых обусловлен уменьшением реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца с развитием постоянной глюкозурии и умеренного осмотического диуреза. Механизм сахароснижающего действия препаратов этой группы, в отличие от других гипогликемических средств, является инсулиннезависимым, реализуется вне зависимости от функции бета-клеток, выраженности инсулинорезистентности и длительности СД. Для ингибиторов SGLT2 характерны влияние на базальный и постпрандиальный уровни гликемии, низкий риск гипогликемии, длительный период действия, зависимость от сохранности почечной функции, ассоциация со снижением массы тела и АД [44, 45]. Сахароснижающий эффект глифлозинов ослабевает по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [46-48].

Ингибиторы SGLT2 и перспективы лечения больных с хронической СН

В настоящее время в РФ зарегистрировано три препарата этой группы — дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин, сходные по строению молекулы, но отличающиеся по профилю селективности в отношении SGLT2 и SGLT1. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин обладают высокой, а канаглифлозин — низкой селективностью. С блокадой SGLT1, регулирующих кишечную абсорбцию глюкозы, теоретически могут быть связаны желудочно-кишечные

побочные эффекты, а также дополнительные возможности по снижению постпрандиальной гипергликемии [49].

В ряде крупных клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность глифлозинов в контроле гликемии как при монотерапии, так и в комбинации с большинством других ССП, в т.ч. при совместном использовании с инсулином [50-57].

Более того, данные мета-анализа (табл. 1) результатов 21 исследования фазы 2b/3 с дапаглифлозином (дапаглифлозин n=5936; контроль n=3403), характеризующих сердечно-сосудистую безопасность, показали, что препарат не только не ухудшал сердечно-сосудистый прогноз, но даже уменьшал вероятность развития ИМ (на 43%) и госпитализации по поводу СН (на 64%) [58].

Обозначенные тенденции нашли убедительное подтверждение в проспективном плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), в котором изучалась эффективность эмпаглифлозина у больных СД 2 типа с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Эмпаглифлозин не только оказался безопасным, но и снизил по сравнению с плацебо частоту наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальные ИМ и инсульты) на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74-0,99, p=0,04 для анализа “superiority”). Различия между группами было достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49-0,77, p<0,0001) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% (0,65; 95% ДИ 0,50-0,85, p=0,002), которое отмечалось уже в первый год лечения. В то же время частота нефатальных

тальных ИМ ($p=0,22$) и инсультов ($p=0,16$) не отличалась между группами. Кроме того, эмпаглифлозин достоверно снизил риск смерти от любой причины 32% (0,68; 95% ДИ 0,57-0,82, $p<0,0001$) и по этому показателю он превосходил лираглутид в исследовании LEADER при даже несколько меньшей продолжительности наблюдения (3,1 против 3,8 лет) [59].

Правда, здесь уместно отметить то, что анализ влияния препарата на вторичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, смерть от любых причин, госпитализация по поводу СН) проводился без иерархического тестирования (анализ “*superiority*” только после положительного результата анализа “*non-inferiority*”), которое, в соответствии с требованиями FDA [60], использовалось при оценке влияния на первичную конечную точку. Поэтому результаты такого анализа, несмотря на то, что обозначенные вторичные точки были предусмотрены протоколом исследования, рассматриваются как поисковые. Тем не менее, уверенности в результатах EMPA-REG OUTCOME придает проведенный более строгий байесовский анализ, который подтвердил позитивное влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность, смертность от любых причин и риск госпитализации по поводу СН [61].

Убедительность результатов исследования EMPA-REG OUTCOME позволила экспертами Европейского общества кардиологов включить эмпаглифлозин в перечень препаратов для лечения больных с СД 2 типа с целью профилактики возникновения и прогрессирования СН, а также увеличения продолжительности их жизни [62].

В аспекте обсуждаемой проблемы представляют интерес недавно опубликованные результаты вторичного анализа этого исследования, в который включено 6314 больных без СН, имеющих средне-низкий (менее 10%), высокий (10-20%) и очень высокий (более 20%) 5-летний риск ее развития согласно шкале Health ABC HF Risk score [63]. Средне-низкий риск развития СН имели 76,2%, высокий — 24,2% и очень высокий риск — 5,1% пациентов. Эффекты эмпаглифлозина, выявленные в общей популяции, воспроизводились во всех трех категориях пациентов в виде снижения риска развития сердечно-сосудистой смерти и СН (ОР 0,71, 0,52 и 0,55, соответственно, в группах со средне-низким, высоким и очень высоким риском развития СН, все $p<0,05$) [64].

В то же время в группе пациентов, имевших исходно СН (10% от общей популяции), влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы было аналогичным, но не достигало статистической значимости [65].

Важными, с точки зрения оценки сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT2 как проявления классовых свойств, явились результаты научной программы CANVAS и исследования CVD-REAL.

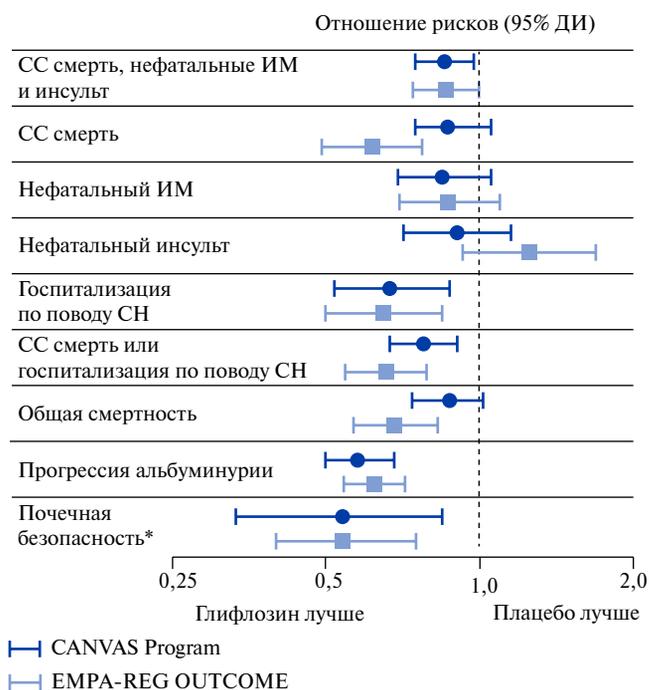


Рис. 1. Влияние канаглифлозина и эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Примечание: адаптировано из [http://www.georgeinstitute.org/sites/default/files/canvas-study-results-ada-2017.pdf]. * — снижение СКФ на 40%, трансплантация почки, или смерть, связанная с поражением почек.

Сокращения: СС — сердечно-сосудистая, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ДИ — доверительный интервал.

Программа CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), объединившая результаты исследований собственно CANVAS и CANVAS-Renal, ставившая целью оценить влияние канаглифлозина (в дозах 300 и 100 мг) на сердечно-сосудистые и почечные осложнения, включила 10142 пациента с СД 2 типа ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$ до $\leq 10,5\%$) с СКФ не менее 30 мл/мин/1,73 м² и высоким сердечно-сосудистым риском, у 6656 (65,6%) из которых имелись доказанные ССЗ. Средний возраст больных составил 63 года, средняя продолжительность наблюдения — 188 недель.

Вектор влияния канаглифлозина на показатели сердечно-сосудистой и почечной безопасности в основном совпал с таковым у эмпаглифлозина (рис. 1).

Препарат идентично эмпаглифлозину достоверно уменьшил риск развития конечной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97, $p=0,02$ для анализа “*superiority*”). Однако влияние канаглифлозина на риск смерти от любых причин (ОР 0,87; 95% ДИ 0,74-1,01) в отличие от эмпаглифлозина, было менее выраженным (снижение на 13%)

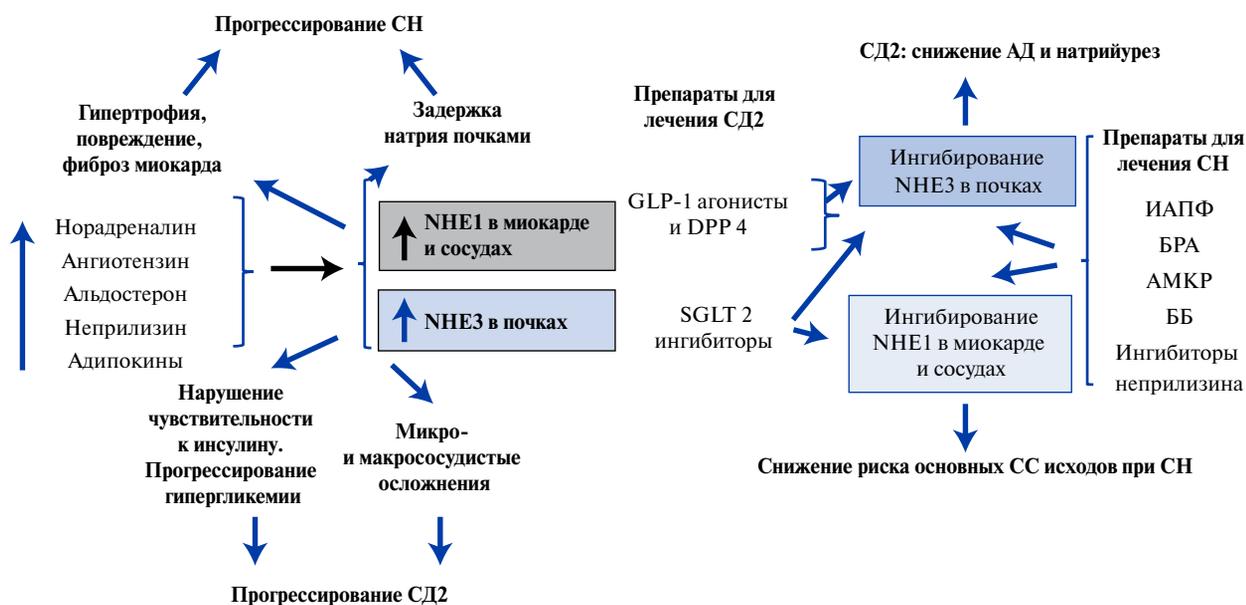


Рис. 2. Активация и ингибирование натрий-протонного обменника как связующий механизм патофизиологии и лечения СД 2 типа и СН.

Примечание: адаптировано из [67].

Сокращения: NHE — sodium-hydrogen exchanger, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ББ — бета-блокатор, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СС — сердечно-сосудистый.

и не достигало уровня статистической значимости. Обозначенные отличия эффектов двух глифлозинов объясняются, в частности, тем, что в программе CANVAS приняло участие меньшее количество пациентов, исходно имевших ССЗ, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME (66,5 против 99%, соответственно), среди которых накопление “жестких” конечных точек происходит быстрее. И у этой категории пациентов существует больше поводов для полной реализации двухфазного профиля предполагаемого механизма профилактического действия ингибиторов SGLT2 — гемодинамических (осмотический диурез, снижение АД, снижение артериальной жесткости) и более долгосрочных метаболических (антиатеросклеротическое действие, предупреждение метаболического ремоделирования) эффектов. Для пациентов же с СД 2 типа без ССЗ, скорее более значимыми являются долгосрочные метаболические эффекты. Об этом косвенно свидетельствует то, что дивергенция кривых накопления первичной конечной точки в группах глифлозина и плацебо в программе CANVAS наблюдалась гораздо позже, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME (соответственно, через 1 год и 3 месяца).

Кроме того, между двумя этими исследованиями имелись различия как в этническом составе пациентов, так и в эффектах активных препаратов в разных этнических группах, вероятно, связанных среди прочих причин с расовой вариабельностью экспрессии SGLT2 в почках. При этом эмпаглифлозин у европеоидов и азиатов оказался более эффективным, чем у чернокожих, тогда как канаглифлозин

имел преимущества у европеоидов и чернокожих пациентов.

Ну и наконец, в отличие от исследования EMPA-REG OUTCOME в программе CANVAS выявлено хотя и редкое, но достоверное увеличение частоты ампутации конечностей (в основном на уровне пальца и плюсневой кости), связанное с приемом канаглифлозина — 6,3 против 3,4 на 1000 человеко-лет (ОР 1,97; 95% ДИ 1,41-2,75) [66]. Вопрос о причинах этого феномена, так же, как и вопрос о его ассоциации с классовыми свойствами ингибиторов SGLT2, остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

При оценке вторичных конечных точек (вне иерархического анализа) также установлено статистически значимое снижение риска госпитализации по поводу СН на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,87), прогрессии альбуминурии на 27% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,67-0,79) и комбинированного показателя почечной безопасности (снижение СКФ на 40%, трансплантация почки или смерть, связанная с поражением почек) на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47-0,77).

В уже упомянутом выше сетевом мета-анализе РКИ [43] лечение ингибиторами SGLT2 больных с СД 2 типа было связано с достоверным снижением риска общей смертности в сравнении как с контрольной группой на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,89), так и с группой ингибиторов ДПП-4 на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,81-0,94). И здесь, при схожих с ингибиторами SGLT2 ассоциациях с динамикой смертности от всех причин, на фоне лечения агонистами ГПП-1 достоверно чаще наблюдались побочные действия, приводящие к выходу из исследования (ОР 1,80; 95%

ДИ 1,44-2,25). Помимо того, в отличие от других групп ССП на фоне ингибиторов SGLT2 достоверно реже, чем в контрольной группе наблюдалось развитие СН (ОР 0,62; 95% ДИ 0,54-0,72) и ИМ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,97).

Таким образом, РКИ, проведенные в строгом соответствии с новыми требованиями FDA, позволили установить, как минимум, три принципиальных факта, связанных с глифлозинами. Во-первых, ингибиторы SGLT2 оказались не хуже плацебо в аспекте сердечно-сосудистой безопасности, во-вторых, они достоверно уменьшают кумулятивный риск основных сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты) и, в-третьих, в отличие от всех других ССП глифлозины способны снизить вероятность развития и прогрессирования СН. Одним из ключевых объяснений последнего факта может оказаться установленное подавляющее влияние ингибиторов SGLT2 на экспрессию двух изоформ натрий-протонного обменника (NHE1 в миокарде и сосудах, NHE3 в почках), рассматриваемую в настоящее время как связующий механизм патогенеза СД 2 типа и СН (рис. 2) [67].

Однако, как известно, при отборе пациентов для РКИ проводится достаточно строгая селекция по определенному набору клинических проявлений и особенностям проводимого лечения, что ограничивает возможность прямого переноса их результатов в гораздо более разнообразную реальную клиническую практику. Так, например, практически во всех последних РКИ участвовали пациенты с преимущественно высоким сердечно-сосудистым риском и поэтому оставался открытым вопрос о применимости результатов этих исследований для популяции с более широким профилем такого риска. Кроме того, оставалось непонятным насколько выявленные эффекты при изучении отдельных препаратов можно распространять на весь класс ингибиторов SGLT2.

В связи с этим, представляют особый интерес результаты уникального проекта CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors), представляющего собой первое крупное, многонациональное ретроспективное наблюдательное постмаркетинговое исследование влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа в реальной клинической практике [68]. Исследование проведено на базах данных 6 стран: США, Великобритании, Германии, Швеции, Норвегии и Дании. Началом периода исследования являлась дата выпуска на рынок первого ингибитора SGLT2 в каждой стране (ноябрь 2012г в скандинавских странах, Германии и Великобритании, и март 2013г в США). Впервые получающими ингибитор SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин или эмпаглифлозин) или другой

ССП, включая фиксированные комбинации (в качестве основного или дополнительного препарата) считались пациенты не моложе 18 лет с доказанным диагнозом СД 2 типа, которым выписывали соответствующие препараты впервые или после минимум годичного (в Германии 6-месячного) перерыва.

Основной целью являлось сравнение риска госпитализации по поводу СН (ГСН) у пациентов с СД 2 типа, впервые начавших терапию ингибиторами SGLT2, и пациентов, которым впервые назначены другие ССП (дрССП). Вторичными конечными точками были смерть от любой причины (без базы данных Германии) и составная конечная точка (ГСН и смерть от любой причины).

Для преодоления возможных ограничений в оценке объективности результатов, свойственных наблюдательным и ретроспективным исследованиям, авторами использована сложная многоуровневая система подходов к формированию групп сравнения, статистического анализа и анализа чувствительности. Так, для уравнивания гипотетических шансов пациента попасть в ту или иную группу проводилась так называемая “псевдорандомизация” с использованием метода отбора подобного по коэффициенту склонности к началу терапии ингибитором SGLT2, рассчитанный с учетом всех показателей, потенциально способных повлиять на распределение в группы [69].

Подобный подход обеспечивает сопоставимое распределение характеристик в сравниваемых группах и имитирует рандомизацию пациентов, имеющую место в РКИ. Однако, в отличие от истинной рандомизации, коэффициент склонности позволяет уравновесить группы только по определенным, нежели по всем возможным факторам.

Для проверки стабильности результатов проводили многократные анализы чувствительности. Так, рассчитывали ОР для каждой конечной точки в каждой стране после дополнительной поправки для множественных ковариантов, которые объединяли и включали в мета-анализ. Кроме того, анализ для каждой конечной точки повторили в анализе по намерению лечиться (ИТТ — intent-to-treat). Далее анализы первичной конечной точки (ГСН) повторяли после поэтапного удаления препаратов из группы активного сравнения для оценки вероятности диспропорционального влияния отдельных классов ССП на полученные результаты, после удаления уже из обеих групп агонистов ГПП-1. Наконец, для оценки потенциальных географических различий, в США и Европе повторяли анализы для всех трех конечных точек без поправок. При этом, статистически значимые различия между странами выявлены не были, несмотря на использование различных ингибиторов SGLT2.

Из 1392254 больных с СД 2 типа, соответствующих критериям, которым впервые были назначены инги-

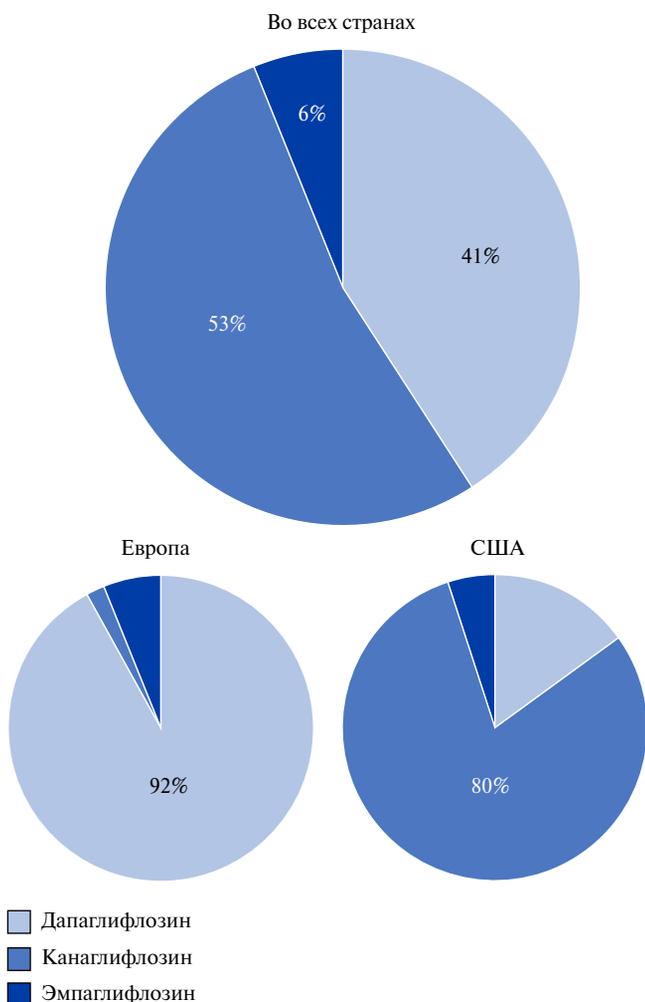


Рис. 3. Частота назначения различных ингибиторов SGLT2. **Примечание:** адаптировано из [68].

биторы SGLT2 или дрССП, в окончательный анализ в результате “псевдорандомизации” в обе группы сравнения включено по 154528 пациента с сопоставимыми клинико-демографическими характеристиками и спектром гипогликемической терапии.

Как и предполагалось, в отличие от РКИ, данное исследование включило более широкий круг пациентов с СД 2 типа, лишь у 13% из которых в анамнезе имелись указания на ССЗ. Большинство пациентов получало гипотензивную терапию и метформин.

Всего канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин были назначены в 52,7, 41,3 и 5,5% случаев, соответственно (рис. 3).

В европейских странах в подавляющем большинстве случаев применялся дапаглифлозин, в США — канаглифлозин.

Период наблюдения составил 190164 человеко-лет (в среднем 239 дней в группе глифлозинов и 211 дней в группе дрССП), в течение которого зарегистрирован 961 случай ГСН. В общей сложности, начало терапии именно ингибитором SGLT2 по сравнению с любым дрССП ассоциировалось со значимо меньшим риском госпитализации по поводу СН (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51-0,73, $p < 0,001$) (рис. 4). При этом ингибиторы SGLT2 имели преимущество перед дрССП во всех 6 странах (P для гетерогенности 0,17).

Кроме того, с началом терапии любым глифлозином по сравнению с дрССП был связан достоверно меньший риск развития как смерти от любой причины (ОР 0,49; 95% ДИ 0,41-0,57, $p < 0,001$), так и составной конечной точки (ОР 0,54; 95% ДИ 0,48-0,60, $p < 0,001$).

Преимущества глифлозинов перед дрССП сохранились и после всех обозначенных выше вариантах

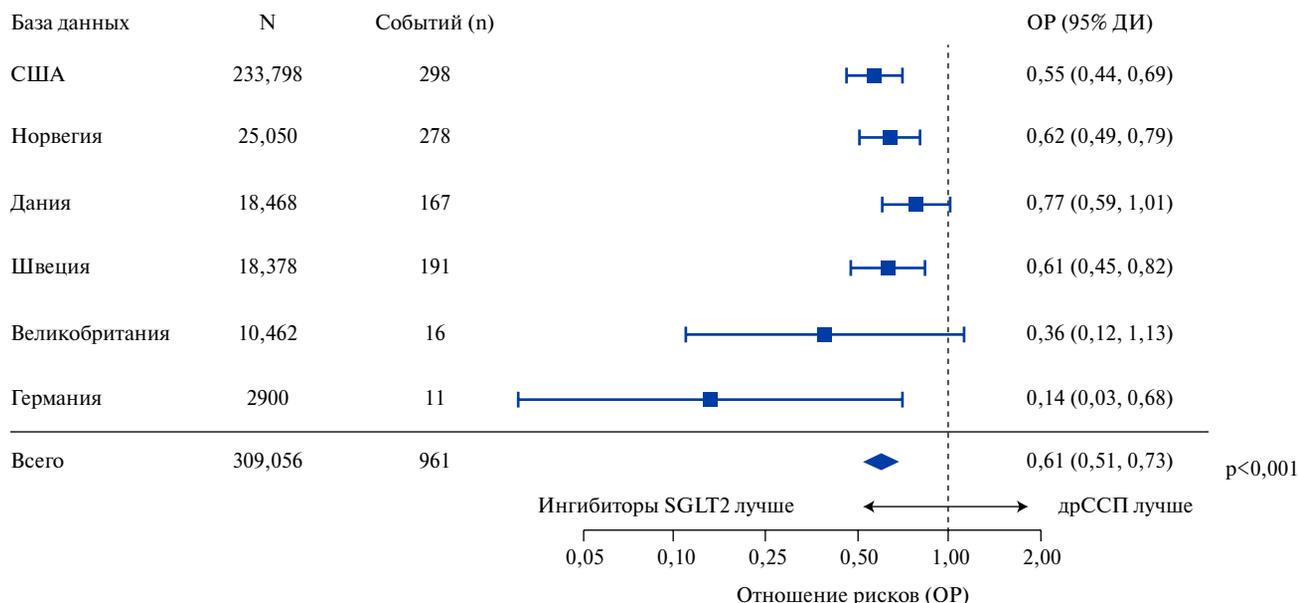


Рис. 4. Ингибиторы SGLT2 и дрССП — риск госпитализации по поводу СН (без поправок). **Примечание:** P — значение гетерогенности: 0,17. Адаптировано из [68].

тестирования на чувствительность, в т.ч. поправок на ряд клиничко-демографических характеристик, характер сопутствующей терапии, а также при анализе по намерению лечиться, в моделях с последовательным удалением из анализа дрССП, в частности ГПП-1, при анализе результатов, полученных в Европе и США.

В аспекте обсуждения значимости глифлозинов для профилактики и прогрессирования СН представляется важным обратить особое внимание на практически идентичное связанное с ними снижение риска госпитализации по поводу СН у больных с наличием и отсутствием СН на момент индексной даты (рис. 5).

Таким образом, исследование CVD-REAL установило, что в условиях масштабной реальной клинической практики начало терапии ингибитором SGLT2 сопровождается уменьшением риска ГСН и смерти от любой причины на 39% и 51%, соответственно, по сравнению с пациентами, впервые получающими терапию другими ССП.

При этом важно также отметить, что частота ГСН в США была почти в 10 раз меньше, чем в странах Европы. Основная причина такого различия кро-

ется в отличиях используемых баз данных. Так, если в США это были данные страховых компаний, что косвенно может свидетельствовать о более строгом контроле лечения пациентов и их более высоком социальном статусе, то в Европе использовалась в основном информация общенациональных регистров (кроме Великобритании и Германии, где учитывались данные медицинских центров).

Потому представляют особый интерес результаты подисследования CVD-REAL NORDIC (табл. 2),

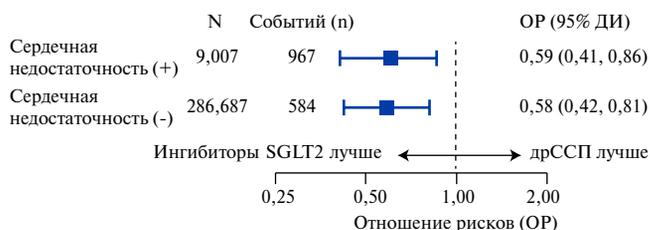


Рис. 5. Ингибиторы SGLT2 и дрССП — риск госпитализации по поводу СН у больных, имеющих и не имеющих ее на момент включения в исследование.

Примечание: адаптировано из Kosiborod M, et al. Paper presented at: 66th Annual Scientific Session & Expo, American College of Cardiology; March 17–19, 2017; Washington, DC.

Таблица 2

Эффективность ингибиторов SGLT2 и дрССП в подисследовании CVD-REAL NORDIC

	Ингибитор SGLT2		ДрССП		Отношение рисков		
	События (n)	Частота/100 п-л	События (n)	Частота/100 п-л	ОР	95% ДИ	P
СС смерть	56	0,27	340	0,53	0,53	0,40-0,71	<0,001
Смерть от любой причины	289	1,05	1768	2,09	0,51	0,45-0,58	<0,001
ГСН	224	0,98	984	1,40	0,70	0,61-0,81	<0,001
MACE	339	1,64	1349	2,12	0,78	0,69-0,87	<0,001
Инсульт	144	0,70	514	0,80	0,86	0,72-1,04	0,113
Инфаркт миокарда	161	0,78	574	0,90	0,87	0,73-1,03	0,112
Тяжелая гипогликемия	181	0,79	736	1,05	0,76	0,65-0,90	0,001

Примечание: адаптировано из [70].

Сокращения: ДрССП — другое сахароснижающее средство, п-л — пациенто-лет, ДИ — доверительный интервал, СС — сердечно-сосудистая, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, MACE — major adverse cardiovascular events (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт).

Таблица 3

Эффективность ингибиторов SGLT2 и ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 в подисследовании CVD-REAL NORDIC

	Дапаглифлозин N=8582		Ингибитор ДПП-4 N=25,746		Отношение рисков		
	События (n)	Частота/100 п-л	События (n)	Частота/100 п-л	ОР	95% ДИ	P
ГСН	77	0,95	375	1,47	0,63	0,50-0,81	<0,001
MACE	83	1,83	372	2,57	0,71	0,56-0,90	0,004
Нефатальный инфаркт миокарда	40	0,88	170	1,17	0,75	0,53-1,06	0,102
Нефатальный инсульт	37	0,81	147	1,01	0,80	0,56-1,15	0,222
СС смерть	18	0,39	77	0,53	0,74	0,44-1,23	0,241
Смерть от любой причины	106	1,04	471	1,45	0,73	0,59-0,90	0,003
Болезнь почек	52	0,64	417	1,64	0,38	0,29-0,51	<0,001

Примечание: адаптировано из [71].

Сокращения: ДрССП — другое сахароснижающее средство, п-л — пациенто-лет, ДИ — доверительный интервал, СС — сердечно-сосудистая, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, MACE — major adverse cardiovascular events (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт).

основанного на схожих базах данных общенациональных регистров Норвегии, Дании и Швеции, в наибольшей степени отражающих широкую реальную практику. В рамках этого проекта, осуществленного по методологии основного исследования, проанализированы данные 22830 пациентов группы ингибиторов SGLT2 (в 94% случаев дапаглифлозин) и 68490 пациентов группы дрССП (рандомизация 1:3, табл. 3) [70].

В сравнении с дрССП прием ингибиторов SGLT2 (в подавляющем большинстве случаев дапаглифлозина) и среди этой популяции ассоциировался с достоверным снижением риска смерти от любой причины (на 49%), развития составной конечной точки (на 22%) и ГСП (на 30%), а также сердечно-сосудистой смерти (на 47%) и при значимо меньшей частоте тяжелой гипогликемии.

Ну и наконец, в рамках этого проекта впервые появилась возможность сравнить эффективность наиболее часто применяемого в Европе ингибитора SGLT2 дапаглифлозина не только с давно известными ССП, но и непосредственно с относительно новой группой препаратов ингибиторов ДПП-4, обладающих, как было показано выше, хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности [71].

Из более чем 600000 пациентов выделено 34328 больных с СД 2 типа, из которых 8582 впервые был назначен дапаглифлозин и 25746 — любой ингибитор ДПП-4. Обе группы были хорошо сбалансированы по основным клинико-демографическим показателям и сопутствующей терапии. Средний возраст пациентов составлял 61 год, около 40% из них были женщины, у 21% имели место ССЗ и у 1% — заболевания почек.

Результаты этого фрагмента подисследования CVD-REAL NORDIC представлены в таблице 3, из которой видно, что с первым назначением дапаглифлозина по сравнению с ингибиторами ДПП-4 была достоверно связана не только меньшая частота развития ГСН (на 37%), составной конечной точки (на 29%), смерти от любых причин (на 27%), но и новых случаев болезни почек (острой или хронической на 62%).

Таким образом, снижение частоты ГСН на фоне дапаглифлозина оказалось сопоставимым с эффектом эмпаглифлозина в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Кроме того, важным, с точки зрения оценки профиля безопасности ингибиторов SGLT2, было абсолютно нейтральное влияние дапаглифлозина, как отдельно, так и в сочетании с другими глифлозинами в основном проекте CVD-REAL на частоту развития нефатального инсульта, тенденция к увеличению которой отмечена в исследовании EMPA-REG OUTCOME [72].

Важными, с точки зрения ответа на вопрос о междурасовой сопоставимости эффектов ингибиторов SGLT2, явились результаты исследования CVD-

REAL-2, проведенного по схожему с CVD-REAL дизайну, но с анализом более широкого спектра сердечно-сосудистых показателей в 6 странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Южная Корея, Япония, Сингапур, Австралия), Ближнего Востока (Израиль) и Северной Америки (Канада). Из всех глифлозинов пациентам с СД 2 типа (у 27% имелось установленное ССЗ) в подавляющем большинстве случаев (75%) назначался дапаглифлозин. И в этих странах использование ингибиторов SGLT-2 в сравнении с дрССП также было связано с более низким риском смерти (ОР 0,51; 95% ДИ 0,37-0,70, $p < 0,001$), ГСН (ОР 0,64; 95% ДИ 0,50-0,82, $p = 0,001$), смерти или ГСН (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47-0,76, $p < 0,001$), ИМ (ОР 0,81; 95% ДИ 0,74-0,88, $p < 0,001$) и инсульта (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,84, $p < 0,001$). При этом результаты были сопоставимы как в разных странах, так и в различных подгруппах пациентов, в том числе с наличием и без ССЗ [73].

Вместе с тем, наблюдательный и ретроспективный характер проекта CVD-REAL Study, несмотря на проведенную “псевдорандомизацию”, многоуровневый анализ чувствительности, продемонстрировавший высокую степень стабильности и согласованности результатов в различных странах, не позволяет полностью исключить возможность остаточного, не выявленного их искажения. И что крайне немаловажно, подобные наблюдательные исследования не позволяют с уверенностью говорить о причинно-следственных отношениях. К ограничениям исследования можно также отнести отсутствие учета таких сердечно-сосудистых событий, как ИМ и сердечно-сосудистая смерть, отсутствие конечных точек безопасности. И, наконец, опыт применения ингибиторов SGLT2 в условиях реальной клинической практики все еще остается непродолжительным. Поэтому для подтверждения неизменности эффектов во времени необходимы исследования с более длительным периодом наблюдения.

С этой точки зрения, а также с учетом обозначенных выше различий в эффектах канаглифлозина и эмпаглифлозина на общую смертность в проектах CANVAS и EMPA-REG OUTCOME, важными представляются результаты продолжающегося в настоящее время многоцентрового, плацебо-контролируемого самого крупного (17276 пациентов) проспективного исследования DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events), завершение которого планируется в 2019г [74]. В нем изучается в качестве первичной цели влияние дапаглифлозина (в дозе 10 мг) на риск развития комбинированного показателя (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) у больных с СД 2 типа не моложе 40 лет и высоким сердечно-сосудистым риском при продолжительности наблюдения до 6 лет.

Кроме того, в настоящее время продолжается ряд проспективных РКИ с дапаглифлозином, целью которых является оценка их влияния на связанные с СН параметры, такие как натриуретические пептиды и функциональные показатели сердца, у пациентов с СД 2 типа/предиабетом и хронической СН [75-77]. Результаты этих исследований будут иметь важное значение для понимания причин столь впечатляющих последствий лечения ингибиторами SGLT2 в первичной и вторичной профилактике СН у больных с СД 2 типа.

И, наконец, накопленный опыт доклинических и клинических исследований, свидетельствующих о многоплановых благоприятных гемодинамических и метаболических эффектах глифлозинов на сердечно-сосудистую систему и функцию почек, связанных с диуретическим/натрийуретическим, глюкозурическим, гипогликемическим, гипоглюкозотоксическим действием [78-90], также результаты крупных РКИ явились поводом для проведения проспективных исследований дапаглифлозина и эмпаглифлозина при хронической СН и СНнФВ вне зависимости от наличия или отсутствия СД [91, 92]. Завершение этих исследований ожидается в 2019 и 2020 гг, соответственно.

Заключение

СД 2 типа — заболевание, с которым связан высокий риск развития ССЗ и их осложнений, в т.ч. сердечной недостаточности. При этом те или иные нарушения углеводного обмена имеют место почти у 2/3 пациентов с хронической СН. Несмотря на очевидное участие гипергликемии и инсулинорезистентности в формировании уникального фенотипа диабетического сердца и их негативного влияния на сердечно-сосудистый прогноз больных с СД 2 типа, большинство ССП не только не улучшают прогноз жизни этих пациентов, но могут повышать риск развития СН. В этой связи ужесточились требования к РКИ с новыми ССП, основным из которых является необходимость тестирования на сердечно-сосудистую

безопасность. Ингибиторы SGLT2 (глифлозины), новая группа ССП с уникальным неинсулинзависимым механизмом действия, эффект которых не зависит от выраженности инсулинорезистентности и функции бета-клеток, выдержали не только тест на сердечно-сосудистую безопасность, но существенно снизили риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и ин-сульты) и вероятность госпитализации по поводу СН. Крайне важным является то, что выводы РКИ о способности глифлозинов улучшать сердечно-сосудистый прогноз больных с СД 2 типа подтверждены реаль-ной клинической практикой, проанализированной в крупнейших многоцентровых исследованиях CVD-REAL и CVD-REAL-2 с использованием баз данных 12 стран различных регионов мира. В них впервые назначенные ингибиторы SGLT2 (в Европе в подавляющем большинстве случаев дапаглифлозин) имели достоверные преимущества перед впервые назначенными ССП других классов по отношению рисков госпитализации по поводу СН и смерти от любой причины. И здесь особую ценность представляют результаты анализа данных общенациональных регистров скандинавских стран, наиболее полно отражающих широкую реальную клиническую практику, согласно которым дапаглифлозин по способности улучшать сердечно-сосудистый прогноз и снижать риск госпитализаций по поводу СН эффективнее других ССП, в т.ч. при прямом сравнении и ингибиторов ДПП-4. Вместе с тем, совокупный период применения глифлозинов является непродолжительным, поэтому вопрос о стабильности их эффектов в более глубокой перспективе остается открытым и ответ на него ожидается получить по завершении продолжающихся РКИ как у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, так и у больных с СН, в т.ч. не имеющих СД.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-8.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314:52-60. doi:10.1001/JAMA.2015.7008.
- IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF diabetes atlas: estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(3):461-5. doi:10.1016/j.diabres.2015.05.037.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387:1513-30. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-32. doi:10.1056/NEJMoa1504347.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics- 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
- Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132:691-718. doi:10.1161/CIR.0000000000000230.
- Cavender MA, Steg G, Smith SC, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death. Outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;132:923-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. 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;37:1526-34. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV728.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699-703.
- Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart

- Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017;40(5):671-8. doi:10.2337/DC16-2016.
14. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:207-58. doi:10.1152/PHYSREV.00015.2009.
 15. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3:136-45. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
 16. Drosatos K, Schulze PC. Cardiac lipotoxicity: molecular pathways and therapeutic implications. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:109-21. doi:10.1007/s11897-013-0133-0.
 17. Sharma S, Adroque JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*. 2004;18:1692-700. doi:10.1096/fj.04-2263com.
 18. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: Update on pathophysiological mechanisms. *Herz*. 2008;33:184. doi:10.1007/S00059-008-3115-3.
 19. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1793-9. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.062.
 20. Korosoglou G, Humpert PM, Ahrens J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus is associated with myocardial triglyceride content but not with impaired myocardial perfusion reserve. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35:804-11. doi:10.1002/JMRI.22879.
 21. Metra M, Cotter G, Gheorghide M, et al. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:2135-42. doi:10.1093/eurheartj/ehs205.
 22. Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2012;35:143-9. doi:10.2337/DC11-1380.
 23. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:61-7.
 24. Lindman B. R. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype Is It Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? *Circulation*. 2017;135:736-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025957.
 25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
 26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
 27. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59. doi:10.1056/NEJMoa0802743.
 28. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
 29. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-28. doi:10.1056/NEJMoa1006524.
 30. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
 31. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005;149:168-74.
 32. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:843-51. doi:10.1016/S2213-8587(14)70031-2.
 33. Food and Drug Administration: Guidance for industry: diabetes mellitus- evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
 34. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment or Prevention of Diabetes Mellitus. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
 35. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;Jan;9(1).pii: e002560. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
 36. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
 37. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(2):126-35. doi:10.1001/jamacardio.2016.0103.
 38. 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(23):2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225.
 39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
 40. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
 41. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
 42. Oyama J, Node K. Incretin therapy and heart failure. *Circ J*. 2014;78(4):819-24. doi:10.1253/circj.CJ-13-1561.
 43. 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. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1580-91. doi:10.1001/jama.2018.3024.
 44. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(4):515-31. doi:10.1210/er.2010-0029.
 45. Wilding JP, Blonde L, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA1c and known duration of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015;29(3):438-44. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.
 46. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2217-24. doi:10.2337/dc10-0612.
 47. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al.; investigators E-RRt. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-84. doi:10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
 48. Avogaro A, Giaccari A, Fioretto P, et al. A consensus statement for the clinical use of the renal sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(7):763-72. doi:10.1080/17512433.2017.1322507.
 49. Stein P, Berg JK, Morrow L, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism*. 2014;63(10):1296-303. doi:10.1016/j.metabol.2014.07.003.
 50. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-Week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(2):163-75. doi: 10.1185/03007995.2013.850066.
 51. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine*. 2013;11:43. doi:10.1186/1741-7015-11-43.
 52. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(3):353-62. doi:10.2337/dc15-1736.
 53. Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1111-20. doi:10.1111/dom.12327.
 54. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):581-90. doi:10.1111/dom.12459.
 55. Kovacs CS, Scsiah V, Swallow R, et al; EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):147-58. doi:10.1111/dom.12188.
 56. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al; EMPA-REG BASAL™ trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(10):936-48. doi:10.1111/dom.12503.
 57. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):124-36. doi:10.1111/dom.12187.
 58. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Feb 19;15:37. doi:10.1186/s12933-016-0356-y.
 59. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
 60. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials. FDA. Silver Spring, MD. 2010.

61. Kaul S. Is the mortality benefit with empagliflozin in type 2 diabetes mellitus too good to be true? *Circulation*. 2016;134:94-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022537.
62. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
63. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, et al. Incident heart failure prediction in the elderly: the health ABC heart failure score. *Circ Heart Fail*. 2008;1:125-33. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.768457.
64. 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;0:1-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx511.
65. Fitchett D, Zinman B, Wanner Ch, et al. the 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):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
66. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. on behalf of the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
67. Packer M. Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus With That of Heart Failure. *Circulation*. 2017;136(16):1548-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418.
68. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. and on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136:249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
69. Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci*. 2010;25:1-21. doi:10.1214/09-STS313.
70. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):709-17. doi:10.1016/S2213-8587(17)30258-9.
71. Norhammar A, Bodegard J, Nystrom Th, et al. Dapagliflozin is Associated With Lower Risk of Hospitalization for Heart Failure, Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Death Compared to DPP-4i in T2D Patients: CVD-REAL Nordic. *Canadian Journal of Diabetes*. 2017;41(5): Suppl, P51.
72. FDA Briefing Document Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting June 28, 2016. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM508422.pdf>.
73. Kosiborod M, Lam C, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2628-39. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.009.
74. DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
75. Singh JS, Fathi A, Vickneson K, et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:97. doi:10.1186/s12933-016-0419-0.
76. Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Diabetes Patients With Heart Failure (DEFINE-HF). NCT02653482. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653482>.
77. Dapagliflozin in Type 2 Diabetes or Pre-diabetes, and PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure (PRESERVED-HF). NCT03030235. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030235>.
78. Tanaka A, Node K. Emerging roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiology. *Journal of Cardiology*. 2017;69:501-7. doi:10.1016/j.jicc.2016.10.019.
79. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134:752-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
80. Rajasekaran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016;89:524-6. doi:10.1016/j.kint.2015.12.038.
81. 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;8:262-75.e9. doi:10.1016/j.jash.2014.01.007.
82. 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;17:1180-93. doi:10.1111/dom.12572.
83. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:16-24. doi:10.1053/j.ajkd.2014.02.010.
84. Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int*. 2014;86:693-700. doi:10.1038/ki.2013.451.
85. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129:587-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
86. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306:F194-204. doi:10.1152/ajprenal.00520.2013.
87. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59:1860-70. doi:10.1007/s00125-016-4008-2.
88. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
89. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:159-69. doi:10.1111/dom.12189.
90. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2016;13:119-26. doi:10.1177/1479164115616901.
91. Dapa-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03036124>.
92. EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcome trial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction). Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>.