

ЭМПАГЛИФЛОЗИН – НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ – ПОВОРОТНЫЙ МОМЕНТ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

В современной клинической практике терапия сахарного диабета 2-го типа должна быть направлена не только на достижение контроля гликемии, но и на воздействие на другие модифицированные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включающие в себя артериальную гипертензию, избыточную массу тела, частые гипогликемии и т. д. [4]. Эмпаглифлозин является первым сахароснижающим препаратом, для которого одобрено новое показание использования как средства, уменьшающего риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые осложнения, эмпаглифлозин.

M.V. AMOSOVA, V.V. FADEEV, MD, Prof., Corresponding Member of the RAS
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

A NEW INDICATION FOR EMPAGLIFLOZIN: TURNING POINT IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

In today's clinical practice, the treatment of type 2 diabetes mellitus should be targeted not only at achieving glycemic control, but should also affect other modified risk factors for cardiovascular disease including hypertension, overweight, frequent hypoglycemia, etc. [4] Empagliflozin is the first antidiabetic drug with the new approved indication allowing it to be used for the reduction of cardiovascular mortality risks in patients with type 2 diabetes and comorbid cardiovascular diseases.

Keywords: type 2 diabetes, cardiovascular diseases, empagliflozin.

Известен тот факт, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений, а также рассматривается в качестве эквивалента наличия у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). По результатам эпидемиологического исследования NATION, проведенного ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ в период с 2013 по 2015 г., выявлено, что истинная численность больных СД в России приблизительно в 2 раза больше официально зарегистрированной и достигает 7 млн человек, что составляет около 5,4% населения [1]. В 60–75% случаев причиной летальных исходов у пациентов с СД2 являются ССЗ [2, 3], что говорит о необходимости уделять этой проблеме особое внимание.

В современной клинической практике терапия СД2 должна быть направлена не только на достижение контроля гликемии, но и на воздействие на другие модифицированные факторы риска развития ССЗ, включающие в себя артериальную гипертензию, избыточную массу тела, частые гипогликемии и т. д. [4].

Не секрет, что многие сахароснижающие препараты обладают высоким потенциалом в отношении снижения уровня HbA1c. С учетом сложных патофизиологических связей между СД2, ожирением, артериальной гипертензией и атеросклерозом особое значение для всех имеющих в практике и появляющихся новых сахароснижающих средств приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на факторы СС-риска у больных СД2 [5–7].

Повышенная реабсорбция глюкозы в почках является важным патогенетическим механизмом, поддерживающим хроническую гипергликемию при СД2.

Около 90% глюкозы реабсорбируется в проксимальном почечном канальце натрий-глюкозными транспортерами 2-го типа (НГЛТ-2/SGLT-2), а оставшиеся 10% – посредством транспортеров глюкозы 1-го типа (НГЛТ-1/SGLT-1), расположенных дистальнее. При СД2 увеличивается активность натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, возрастает емкость почечного транспорта глюкозы, и, вследствие этого, повышается почечный порог глюкозы [8–10].

В современной клинической практике терапия СД2 должна быть направлена не только на достижение контроля гликемии, но и на воздействие на другие модифицированные факторы риска развития ССЗ, включающие в себя артериальную гипертензию, избыточную массу тела, частые гипогликемии и т. д.

Глифлозины ингибируют SGLT-2, что вызывает уменьшение реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца и приводит к развитию глюкозурии (рис. 1). В результате с мочой экскретируется около 60–90 г глюкозы за сутки, что создает энергодефицит около 300 ккал. Сопутствующая потеря воды при этом, по данным клинических исследований, составляет около 375 мл (соответствует приблизительно 1,5 дополнительного мочеиспускания в сутки).

Предшественником всех препаратов группы иНГЛТ-2 типа был флоризин, полученный французскими химиками в 1835 г. из коры корней яблоневых деревьев. Еще в 1886 г. Von Mering показал, что его введение человеку вызывает глюкозурию, но всплеск научного интереса к флоризину произошел только в XX в. Было установлено, что флоризин является ингибитором как SGLT-2, так и SGLT-1. У животных с СД применение флоризина приводило к развитию глюкозурии и нормализации гликемии, что послужило основой для предположения, что фармакологически-индуцированная глюкозурия может стать эффективной стратегией лечения больных СД. Несмотря на сахароснижающую эффективность флоризина, низкая биодоступность и недостаточная селективность SGLT-2/SGLT-1, сопровождающиеся выраженными гастроинтестинальными побочными эффектами, не позволили использовать его в клинической практике, так же как и его производные, относящиеся к О-гликозидам (серглифлозин, Т-1095). Молекулы-кандидаты, относящиеся к С-гликозидам, напротив, прошли стадии программных клинических исследований и одобрения для применения у больных СД2. К этой группе и относится эмпаглифлозин.

Повышенная реабсорбция глюкозы в почках является важным патогенетическим механизмом, поддерживающим хроническую гипергликемию. При СД2 увеличивается активность натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, возрастает емкость почечного транспорта глюкозы, и, вследствие этого, повышается почечный порог глюкозы

Действие иНГЛТ-2 не зависит от выраженности дисфункции В-клеток, инсулинорезистентности и длительности СД. Ингибиторы НГЛТ-2 способствуют значительному снижению показателей ГПН, а также постпрандиальной гликемии.

Обобщенное среднее снижение HbA1c по сравнению с плацебо составляет -0,7%, однако сахароснижающий потенциал возрастает при выраженной декомпенсации. Действие иНГЛТ-2 сохраняется в течение длительного времени, тогда как эффект ускользания является серьезной проблемой для многих сахароснижающих препаратов. Помимо сахароснижающего эффекта иНГЛТ-2 улучшают функцию В-клеток (наиболее вероятно, в результате снижения глюкозотоксичности) и чувствительность мышечной ткани к инсулину. Так как иНГЛТ-2 не подавляют эндогенную продукцию глюкозы, а также не стимулируют секрецию инсулина, то в целом этот класс характеризуется низким риском гипогликемий. Особые фармакологические свойства его молекулы

обуславливают хороший клинический эффект у пациентов с СД2; в частности, даже небольшая концентрация, равная 1,3 нмоль, достаточна для ингибирования 50%-ной активности фермента SGLT2 (IC50), причем селективность эмпаглифлозина по отношению SGLT2 в 5000 раз превышает селективность SGLT1, ответственного за абсорбцию глюкозы в кишечнике. Ингибирование котранспортеров SGLT1 может нарушать абсорбцию глюкозы в кишечнике (основной путь поступления экзогенной глюкозы в кровь), а также может вызывать у отдельных пациентов желудочно-кишечные побочные эффекты (диарею) [11].

Эмпаглифлозин отличается пролонгированным периодом полувыведения (10–19 ч); прием пищи не влияет на фармакокинетику. Существенным обстоятельством, обеспечивающим приверженность пациентов терапии эмпаглифлозином, является возможность однократного применения препарата (1 р/сут) в дозе 10 или 25 мг независимо от приема пищи. В ходе клинических исследований (КИ) было установлено, что у пациентов с СД2 выведение глюкозы почками увеличивалось сразу же после применения первой дозы эмпаглифлозина, причем такой эффект продолжался на протяжении 24 ч. Эмпаглифлозин может использоваться в комбинации с любым сахароснижающим лекарственным средством (комбинация с агонистами рецепторов ГПП-1 не изучена), включая инсулин [12].

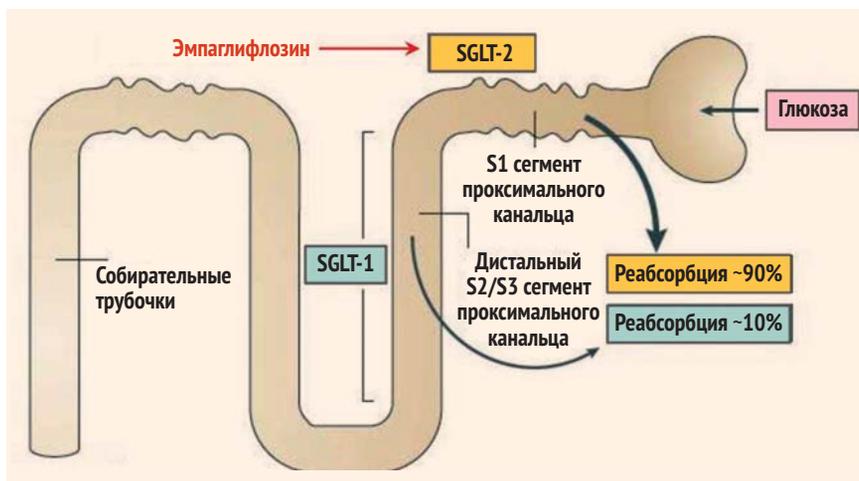
Потенциал эмпаглифлозина не ограничивается только рамками гомеостаза глюкозы и элиминации из кровотока некоторого его количества.

Увеличение экскреции глюкозы и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов, в т. ч. моделирующих СС-факторы риска: снижение АД, уменьшение массы тела преимущественно за счет жировой ткани, уменьшение альбуминурии, снижение уровня мочевой кислоты, уменьшение риска гипогликемии, улучшение чувствительности мышечной ткани к инсулину и др.

Среди возможных механизмов гипотензивного эффекта глифлозинов рассматриваются следующие:

- 1) осмотический диурез;
- 2) снижение массы тела;

Рисунок 1. Механизм действия ингибиторов SGLT-2





МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

- 3) увеличение концентрации натрия в просвете канальца в области macula densa, что может быть воспринято как сигнал к снижению продукции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата;
- 4) возможен не прямой эффект оксида азота, высвобождаемого в ответ на уменьшение оксидативного стресса при улучшении гликемического контроля.

Снижение в большей степени характерно для систолического (-3–5 мм рт. ст.), чем для диастолического (-2 мм рт. ст.) АД и более выражено у лиц с высокими показателями АД. Недавнее исследование [13] продемонстрировало, что эмпаглифлозин не только понижал АД, но и оказывал благотворное воздействие на маркеры артериальной ригидности и сосудистого сопротивления. Наблюдение влияния эмпаглифлозина на сосудистую систему без повышения частоты сердечных сокращений представляет интерес в СС-аспекте и может быть интерпретировано как относительное снижение тонуса симпатической нервной системы. Вероятно, что благотворное воздействие эмпаглифлозина на снижение СС-риска и СН

Помимо сахароснижающего эффекта иНГЛТ-2 улучшают функцию В-клеток (наиболее вероятно, в результате снижения глюкозотоксичности) и чувствительность мышечной ткани к инсулину

имеет отношение к гемодинамическому/СС-действию препарата для снижения АД и внутрисосудистого объема, в результате чего отмечается сочетание снижения пост- и преднагрузки.

Для иНГЛТ-2 в общем и для эмпаглифлозина в частности характерно снижение уровня мочевого кислоты (в среднем на 5,9–17,8%), зависящее от выраженности глюкозурии. Один из предполагаемых механизмов связан с изменением транспорта мочевого кислоты посредством изоформы 2 GLUT-9 (SLC2A9b). Эта изоформа обеспечивает пассивный разнонаправленный транспорт D-глюкозы и мочевого кислоты и в условиях увеличения глюкозурии может усиливать выведение мочевого кислоты в просвет канальца. Доказано, что урикозурический эффект глифлозинов не ассоциирован с учащением случаев нефролитиаза.

Уменьшение альбуминурии и снижение соотношения альбумин/креатинин в моче свойственны для всех иНГЛТ-2. В клинических исследованиях применения глифлозинов значительно уменьшалось число пациентов с прогрессирующим ухудшением класса альбуминурии по сравнению с плацебо. В отношении почечной функции обсуждаются потенциальные прямые эффекты иНГЛТ-2: уменьшение гиперфильтрации и снижение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшение тубулотоксичности глюкозы и тубулярной гипертрофии, влияние на изменение баланса тонуса приносящей и выносящей артериол клубочка. Однако требуется проведение дальнейших исследований в этой области.

Важной отличительной чертой ингибиторов SGLT2 является их способность снижать массу тела. Считается,

что ингибирование котранспортеров SGLT2 приводит к потере 60–80 г/сут глюкозы с мочой, в результате создается отрицательный энергетический баланс за счет ежедневной потери 240–320 ккал [14, 15]. Согласно результатам КИ, применение эмпаглифлозина приводит к достоверному снижению массы тела пациентов уже через 24 нед. лечения. Причем диапазон потери массы тела составляет от 1,4 до 2,9 кг в зависимости от продолжительности КИ и фоновой сахароснижающей фармакотерапии; в частности, при более длительной терапии снижение массы тела достигает 3,1–3,6 кг [16]. Следует отметить, что похудение, связанное с применением эмпаглифлозина, подерживается на протяжении периода до 104 нед.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГЛТ-2

Урогенитальные инфекции. Наличие глюкозы в моче создает благоприятные условия для размножения условно-патогенной микрофлоры и повышает риск развития генитальных микотических инфекций (на 11% у женщин и на 4% у мужчин по сравнению с плацебо) и в меньшей степени – инфекций мочевыводящих путей. Инфекции в большинстве случаев легкой и средней степени тяжести, хорошо поддаются стандартному лечению, случаи прекращения приема препаратов по этой причине очень редки. В большинстве случаев имел место только один эпизод.

В первые 1–3 нед. применения глифлозинов возможно транзисторное снижение СКФ с последующим ее восстановлением и долгосрочной стабилизацией. Однако у больных со сниженной функцией почек риск повышения уровня креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона, гиповолемии и артериальной гипотонии возрастает. У лиц со скоростью фильтрации <60 мл/мин может возрастать частота переломов. Воздействие на костный метаболизм у пожилых пациентов продолжает изучаться.

В большинстве исследований отмечалось очень небольшое, но статистически значимое увеличение уровня ЛПВП и ЛПНП.

Увеличение экскреции глюкозы и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов, в т. ч. моделирующих СС-факторы риска: снижение АД, уменьшение массы тела, уменьшение риска гипогликемии, улучшение чувствительности мышечной ткани к инсулину и др.

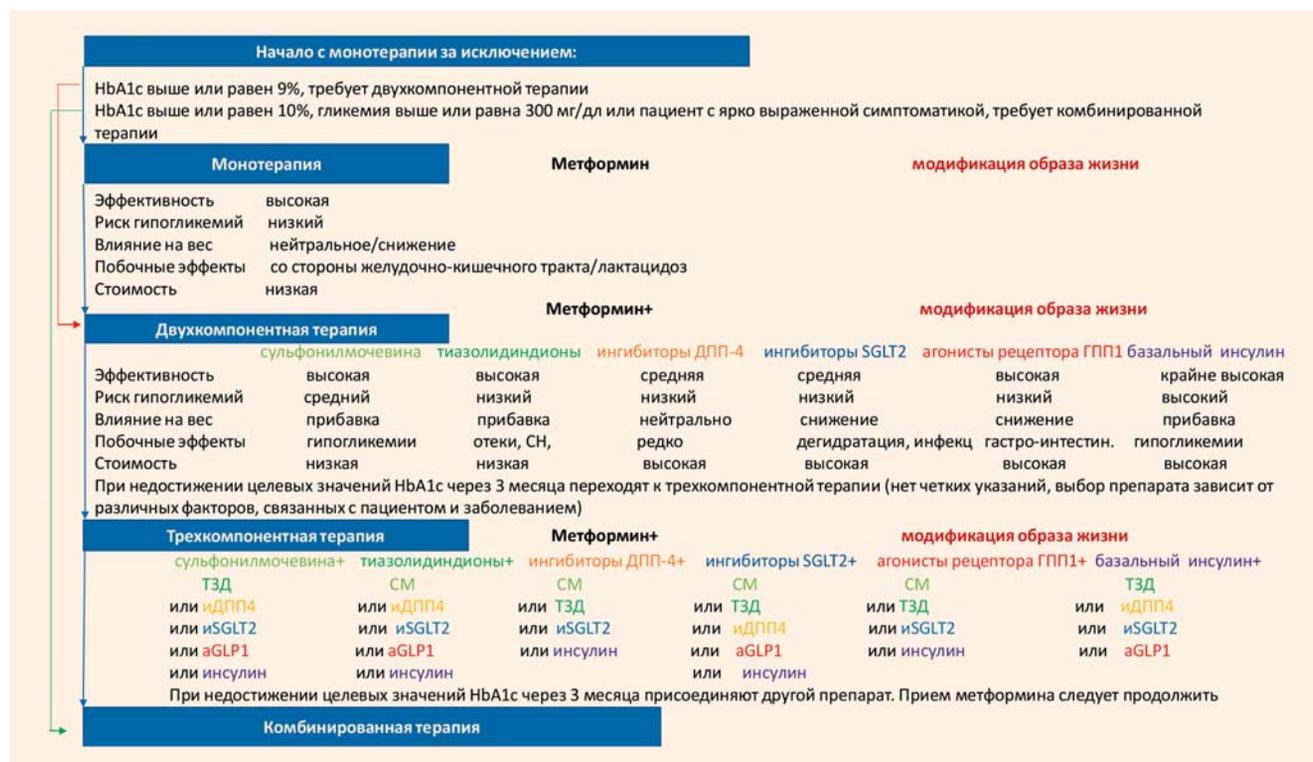
В рамках активного постмаркетингового наблюдения лиц, принимающих препараты из группы ИНГЛТ-2, к настоящему времени в мире зафиксирован 101 случай развития кетоацидоза. Причинно-следственная связь между кетоацидозом и приемом глифлозинов не установлена. Достаточно часто выявлялись сопутствующие факторы, способствующие развитию кетоацидоза: инфекции, травмы, уросепсис, ограничение пищи и воды, снижение доз инсулина или прием алкоголя. Встречались случаи приема ИНГЛТ-2 лицами с СД1 и в отсутствие СД. Особенностью кетоацидоза на фоне ИНГЛТ-2 является его развитие при относительно низких значениях гликемии. На настоящий момент у больных, принимающих ИНГЛТ-2 и предъявляющих жалобы на одышку, тошноту, рвоту, боль в животе, усталость и сонливость, целесообразно определить уровень кетонов и в случае подтверждения кетоацидоза отменить препарат.

Создание и внедрение в практику ингибиторов, подавляющих почечную реабсорбцию глюкозы, – поворотный момент в лечении СД2, что во многом обусловлено их влиянием на СС-риски.

Когда эмпаглифлозин был одобрен для лечения СД2 в 2014 г., Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) потребовало проведения дополнительного постмаркетингового исследования для оценки его СС-безопасности. Исследование EMPA-REG Outcome является международным проспективным плацебо-контролируемым клиническим исследованием СС-безопасности эмпаглифлозина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) у пациентов с СД2 и установленным СС3. Это первое исследование, в котором была продемонстрирована способность сахароснижающего препарата уменьшать количество СС-событий у пациентов с СД2. По итогам приема препарата эмпаглифлозин в течение 3 лет у 7 020 пациентов с СД2 и перенесенным СС3 было продемонстрировано снижение конечной точки MACE (смерть

Рисунок 2. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME® [17]



Рисунок 3. Рекомендации Американской диабетологической ассоциации (ADA) 2017 г.

от ССЗ, нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт) на 14% (OR = 0,86, p=0,04) и на 35% количество случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) (OR = 0,65; p = 0,002). Между тремя основными конечными точками MACE наблюдались значительные различия: в отношении смерти от ССЗ OR (0,62) понизился на 38% (p < 0/0001); для нелетального ИМ (0,87) снизился на 13% (p = 0,22), для нелетального инсульта (1,24) повысился на 24% (p = 0,22).

Снижение смертности проявилось на очень раннем этапе (<3 мес.) и наблюдалось во всех подгруппах исследования (рис. 2). Данное снижение смертности, вероятно, обусловлено не только комплексом незначительных изменений таких показателей, как гликированный гемоглобин, масса тела, окружность талии, артериальное давление, уровень мочевой кислоты в группе лечения эмпаглифлозином.

Данное исследование продемонстрировало СС-безопасность эмпаглифлозина. Отсутствовал рост случаев гипогликемии. Кроме того, частота случаев гипер- или нормогликемического кетоацидоза была очень низкой и не была выше у пациентов, получавших эмпаглифлозин (0,035%), по сравнению с плацебо (0,020%) [17].

При исследовании индивидуальных результатов во вторичном анализе эмпаглифлозин продемонстрировал значительное снижение риска развития СС-смерти на 38%. Однако сокращение рисков по остальным конечным точкам не было столь значимым. Тем не менее эксперты называют благоприятное влияние эмпаглифлозина на СС-систему кардинально меняющим клиническую проблему лечения пациентов с СД2 и ССЗ. Первые резуль-

таты исследования EMPA-REG OUTCOME были доложены в сентябре 2015 г. на EASD в Стокгольме (Швеция) и одновременно опубликованы в The New England Journal of Medicine. Данные результаты продемонстрировали, что впервые сахароснижающий препарат обладает благоприятным воздействием на СС-систему помимо снижения уровня глюкозы [17].

По данным рекомендаций ADA 2017 г., метформин остается препаратом первой линии терапии, а при недостижении целевого уровня HbA1c через 3 мес. целесообразно рассмотреть добавление одного из следующих препаратов: иДПП-4, аГПП-1, ПСМ, тиазолидиндионы, базальный инсулин или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2

Несмотря на это, эмпаглифлозин едва прошел одобрение FDA на слушании о его кардиопротективных показаниях – с перевесом всего в один голос (12/11). FDA 6 декабря 2016 г. одобрило новое показание к применению эмпаглифлозина – уменьшение риска СС-смерти у взрослых пациентов с СД2 и ССЗ. Основным спорным моментом было то, что EMPA-REG было исследованием СС-безопасности эмпаглифлозина, а не его эффективности, а также то, что СС-смерть не являлась предварительной конечной точкой. Хотя не было зарегистрировано значительных проблем, связанных с СС-безопасностью, применение эмпаглифлозина было ассоциировано с возникновением таких побочных эффектов, как гипотония,

инфекции мочевыводящих путей, генитальные инфекции, ухудшение почечной функции. Таким образом, эмпаглифлозин является первым сахароснижающим препаратом, для которого одобрено новое показание использования как средства, уменьшающего риск СС-смертности у пациентов с СД2 и сопутствующими ССЗ.

Создание и внедрение в практику ингибиторов, подавляющих почечную реабсорбцию глюкозы, – поворотный момент в лечении СД2, что во многом обусловлено их влиянием на СС-риски

Ингибиторы SGLT2 быстро заняли видное место в фармакотерапии СД2. Об их быстром признании свидетельствует тот факт, что в 2015 г. ингибиторы SGLT2 включены в Алгоритмы ААСЕ (The American Association of Clinical Endocrinologists) как предпочтительный класс для монотерапии, двойной и тройной терапии СД2 [18]. Класс ингибиторов SGLT2 в феврале 2015 г. вошел в Российские алгоритмы. По данным рекомендаций ADA 2017 г., мет-

формин остается препаратом первой линии терапии, а при недостижении целевого уровня HbA1c через 3 мес. целесообразно рассмотреть добавление одного из следующих препаратов: иДПП-4, аГПП-1, ПСМ, тиазолидиндионы, базальный инсулин или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) [19] (рис. 3).

Пациентам с СД2 при наличии ССЗ в принципе можно применять все препараты с подтвержденной безопасностью [20–24]. Однако для снижения количества СС-событий и смертей следует отдавать предпочтение препаратам с подтвержденными СС-преимуществами.

Следовательно, учитывая убедительные аргументы благоприятного влияния на СС-события, в т. ч. ХСН, селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, прежде всего эмпаглифлозина, следует рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов как первую линию, наряду с метформином, в лечении больных СД2 очень высокого СС-риска, в т. ч. при наличии ХСН, как было отмечено в новых Европейских рекомендациях по ХСН [25], а также в недавно опубликованных клинических рекомендациях Канадской ассоциации диабета [26].



ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 7-е изд. *Сахарный диабет*, 2015, 18(15): 1-112.
2. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 2008, 31(6): 1260-66.
3. Boucher JL, Hurrell DG. Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 2008, 21(3): 154-55.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348(5): 383-93.
5. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2015, 313: 603.
6. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371: 1392.
7. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, 338.
8. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabetic Medicine*, 2010, 27(2): 136-42.
9. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol. Rev.*, 2011, 91(2): 733-94.
10. Hummel CS, Lu C, Loo DDF, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2011, 300(1): 14-21.
11. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.*, 2012, 14(1): 650-57.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение ЛП-002735 от 2015.
13. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. 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.
14. Bailey CJ. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMI*, 2011, 342: d1996.
15. Aronne LJ, Segal RK. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes. Res.*, 2002, 10(1): 14-21.
16. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. 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.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(22): 2117-28.
18. Handelsman Y, DeFronzo RA, Grunberger G, Umpierrez GE. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 2017 January, 40(Supplement 1).
19. Trial Investigators ORIGIN, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 319-28.
20. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 1317-26.
21. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 1327-35.
22. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373: 232-42.
23. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373: 2247-57.
24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
25. 1499-2671 © 2016 Canadian Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcd.2016.02.006>