

Trzy twarze flozyn: metaboliczna, kardiologiczna i nefrologiczna

Iwona Kazimierska

Inhibitory SGLT2, czyli flozyny, to leki o olbrzymim potencjale, prezentujące wiele możliwości. Powoli przestają być uznawane za leki wyłącznie przeciwcukrzycowe. Zostało udowodnione, że przynoszą istotne korzyści chorym z niewydolnością serca, u których cukrzyca nie rozpoznawano.

Właśnie mija 5 lat od publikacji wyników badania EMPA-REG OUTCOME, które zmieniło paradygmat leczenia cukrzycy typu 2. Zostało ono przeprowadzone w celu oceny śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej u chorych na cukrzycę typu 2 z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym po zastosowaniu empagliflozyny, czyli jednego z inhibitorów transportera sodowo-glukozowego 2 (sodium-glucose linked transporter 2 – SGLT2). Jego wyniki zostały zaprezentowane na Zjeździe Europejskiego Stowarzyszenia do Badań nad Cukrzycą we wrześniu 2015 r. i równocześnie opublikowane.

Warto wiedzieć, że od kilku lat Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA), dopuszczająca w USA produkty medyczne na rynek, oraz jej odpowiednik w Europie – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA), wymagają, by wprowadzane leki przeciwcukrzycowe były badane pod kątem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Istotna redukcja ryzyka zgonu obserwowana bardzo wcześnie

Do badania EMPA-REG OUTCOME włączono 7 tys. pacjentów chorych na cukrzycę z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Połowa z nich była po zawale, 3/4 miała chorobę wieńcową. Wykazano, że dołączenie empagliflozyny do standardowej terapii zmniejsza o 14 proc. ryzyko pierwotnego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, udar i zawał niezakończony zgonem).

– Redukcja MACE, czyli poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych, o 14 proc. może się wydawać nieduża, ale wcześniej nie było leków, które by je ograniczały tak istotnie. Gdy spojrzymy na zgony z przyczyn kardiologicznych, to zmniejszenie ryzyka sięgało już 40 proc., a śmiertelności całkowitej 30 proc. Bardzo istotne jest również to, że zmniejszenie ryzyka obserwowano bardzo wcześnie, w zasadzie w pierwszych tygodniach stosowania leku – mówi dr hab. n. med. Leszek Czupryniak, kierownik Kliniki Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wartość NNT (number needed to treat), czyli parametr oznaczający liczbę pacjentów, których należy poddać danej procedurze leczniczej przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy

względem leczenia kontrolnego, dla empagliflozyny jest bardzo dobra – 39 osób w ciągu 3 lat. Po kolejnych badaniach wiadomo, że redukcja liczby zgonów jest związana przede wszystkim ze zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Pół roku po ogłoszeniu EMPA-REG OUTCOME na zjeździe nefrologów amerykańskich ujawniono wyniki części tego badania dotyczącej wpływu empagliflozyny na czynność nerek. Okazało się, że hamuje ona postęp nefropatii cukrzycowej, a więc działa nefroprotekcją. – Mamy zatem do czynienia z grupą leków działających zapobiegawczo, jeśli chodzi o rozwój powikłań makro- i mikronaczyniowych. Teraz tak kardiolog, jak i nefrolog są zainteresowani flozynami – dodaje dr hab. Leszek Czupryniak.

Detronizacja metforminy

Jak podkreśla dr hab. Leszek Czupryniak, w zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę przygotowanych przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w 2019 r. inhibitory SGLT2 są najczęściej wymienianą grupą leków – w algorytmie pojawiają się aż pięciokrotnie, od początku leczenia.

– Algorytm postępowania zakłada, że pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi powinni otrzymać albo inhibitor SGLT2, albo agonistę receptora GLP1 niezależnie od wartości hemoglobiny glikowanej zarówno wyjściowej, jak i docelowej. To oznacza, że te dwie grupy leków przestały być wyłącznie lekami na cukrzycę. Chory z uszkodzonym układem krążenia powinien je przyjmować. A jeżeli bierze za dużo leków albo obawiamy się, że mu za bardzo obniżymy cukier, to trzeba zmodyfikować terapię, pozostawiając albo inhibitor SGLT2, albo agonistę receptora GLP1. To są absolutnie radykalne zmiany w zaleceniach – komentuje ekspert.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (European Association for the Study of Diabetes – EASD) z 2019 r. dotyczących cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi pojawił się zapis, który początkowo zbulwersował diabetologów. – Jeśli chory ma cukrzycę, do tego

przewlekły zespół wieńcowy czy należy do grupy wysokiego ryzyka i nie przyjmuje żadnych leków przeciwcukrzycowych, jako pierwszy lek w monoterapii ma otrzymać flozynę albo agonistę receptora GLP1. To jest detronizacja metforminy. Nie byliśmy na to przygotowani, ale ja odebrałem tę propozycję pozytywnie. W praktyce najprawdopodobniej będzie tak, że będziemy przepisywać jednocześnie metforminę i flozynę – mówi dr hab. Leszek Czupryniak.

Od listopada 2019 r. inhibitory SGLT2 są refundowane w następującym wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} równą i powyżej 8 proc. oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, 3) obecność trzech bądź więcej głównych czynników ryzyka spośród następujących: wiek 55 lat i więcej dla mężczyzny, 60 lat i więcej dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. – Bardzo byśmy chcieli, żeby flozyny były stosowane jak najwcześniej. Osobiście nie mam problemu z tym, żeby to były leki zalecane nawet przed metforminą, choć metforminę warto dodać i zacząć leczenie od dwóch leków. Terapia złożona od zainicjowania leczenia świetnie funkcjonuje np. w hipertensjologii. Niech te leki wykorzystują także w swojej praktyce kardiolog, nefrolog, a pacjenci niech je otrzymują jak najszybciej – podsumowuje dr hab. Leszek Czupryniak.

Inhibitory SGLT2 to nie tylko leki diabetologiczne

– Szacuje się, że 10–30 proc. chorych na cukrzycę będzie miało niewydolność serca (heart failure – HF). Cukrzyca to czynnik ryzyka HF, to progresja niewydolności serca, ale i regresja, bowiem dobre leczenie niewydolności serca + dobre leczenie cukrzycy = regresja niewydolności – mówi dr hab. n. med. Przemysław Leszek, prof. NIKard, z Kliniki Niewydolności Serca i Transplantologii Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie, przewodniczący Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. – „Odmetkujemy” flozyny, bo to nie są wyłącznie leki diabetologiczne. Jako kardiolog mogę powiedzieć, że są to leki dla pacjenta z niewydolnością serca, również dla tych 80 proc. chorych na HF, którzy nie mają cukrzycy – dodaje. Kotransportery glukozowo-sodowe SGLT2 i SGLT1 to dwa wymienniki, które można zablokować. Kotransporter SGLT1 jest układem transportującym glukozę i galaktozę o wysokim powinowactwie i małej



Fot. Marek Lapis

prof. Piotr Ponikowski: Nie mam wątpliwości, że inhibitory SGLT2 będą niedługo standardem

farmakoterapii chorych na niewydolność serca z upośledzoną frakcją wyrzutową

wydajności. Zlokalizowany jest głównie w komórkach rąbka szczoteczkiowego jelita cienkiego i odpowiada za wchłanianie glukozy i galaktozy spożywanej w diecie. Nośnik ten można też znaleźć w segmencie S3 kanalików bliższych nefronu, w mózgu, mięśniach szkieletowych i sercowym, wątrobie oraz płucach. Kotransporter SGLT2 jest nośnikiem o niskim powinowactwie do glukozy i dużej wydajności, zlokalizowanym prawie wyłącznie w komórkach epitelium kanalików bliższych nefronu.

– SGLT2 to wymiennik SGLT1, który resorbuje zwrotnie cukier, głównie w nerce (90 proc.). W związku z tym mocz nie zawiera glukozy. Gdy ten wymiennik zostanie zablokowany, do moczu zaczyna przechodzić glukoza. Ten mechanizm jest domeną diabetologów. Kardiologów interesuje natomiast to, że do moczu przechodzi również sód – jon, z którym walczymy, bo powoduje zatrzymywanie wody, jest usuwany razem z glukozą. Oprócz typowego wspomnianego powyżej działania diuretycznego, odciążającego uszkodzone serce, istnieje również wiele innych postulowanych korzystnych działań flozyn – mówi dr hab. Przemysław Leszek.

Eliminacja glukozy i sodu

Flozyny są lekami zmieniającymi energetykę. Zdrowy mięsień sercowy zużywa trochę glukozy, trochę kwasów tłuszczowych, trochę ketonów. Serce niewydolne albo serce chorego na cukrzycę staje się leniwe – ma dużo glukozy we krwi, więc zmienia metabolizm i zaczyna wykorzystywać tę glukozę. – To jest dla niego wygodne, ale w długim okresie skutek jest taki, że serce energetycznie nie jest dobrze zbilansowane. Gdy zmniejszymy stężenie glukozy we krwi, otrzymamy korzystny efekt – serce zaczyna wprowadzać do swojego „menu” kwasy tłuszczowe, ketony i zmniejsza poziom glukozy. To jest dobre dla jego metabolizmu – wyjaśnia dr hab. Przemysław Leszek. – Działanie metaboliczne jest korzystne, ponieważ cukrzyca zaczyna się stabilizować, a nadmiar cukru jest wydalany – mamy słodki mocz, ale i zdrowego pacjenta, wyrównanego glikemicznie, z odciążonym i poprawionym metabolicznie sercem – dodaje kardiolog.

Sód jest głównym jodem decydującym o wolemii. Zatrzymuje wodę w organizmie. Ile sodu zostanie przyjęte z pożywieniem, tyle zostanie wchłonięte. U osób z prawi- ▶

▶ dłową funkcją nerek i GFR przez nerki filtrowane jest ponad 500 mg sodu. Jeżeli ktoś ma nieprawidłowy GFR, czyli 12,5 ml/min, to nerki filtrują ok. 150 mg sodu na dobę, co jest i tak dużą ilością. Razem z sodem w organizmie gromadzi się woda. Dochodzi wtedy do obrzęków i przesiąków, pogarsza się funkcja serca i nerek.

– Oczywiście zatem jest, że staramy się eliminować sód z organizmu. Do tej pory wykorzystywaliśmy do tego diuretyki, które usuwają sód z całego organizmu, głównie z przestrzeni naczyniowej, ale również pozanaczyniowej. Eliminacja sodu z przestrzeni naczyniowej nie jest w pełni korzystna, ponieważ chory ma niższe ciśnienie tętnicze, gorzej wypełnione naczynia, dlatego odczuwa zawroty głowy, gorzej toleruje leczenie odcinające, w tym ACE-I. Tak więc klasyczne diuretyki nie są za bardzo lubiane przez kardiologów. Fozyny – inteligentne diuretyki – usuwają nadmiar sodu i wody bardziej z tkanek, a mniej z przestrzeni naczyniowej. W związku z tym ich działanie moczopędne jest skuteczne, ale w inny sposób niż diuretyków. I co ważne, fozyny są tak samo skuteczne u pacjentów z cukrzycą i bez niej – mówi dr hab. Przemysław Leszek.

Serce nie lubi nadmiaru sodu. W niewydolności serca dochodzi do wzrostu ekspresji wymiennika sodowo-protonowego. Wówczas sód wchodzi do komórki mięśniowej. Co gorsze, zwiększa się aktywność wymiennika sodowo-wapniowego. W efekcie w komórce mięśniowej jest więcej sodu i wapnia. To oznacza, że chory jest bardziej podatny na arytmie, szczególnie arytmie komorową, która grozi nagłym zgonem. Do tego produkcja energii przez mitochondrium jest istotnie upośledzona.

– Fozyny blokują ekspresję wymiennika sodowo-protonowego, a tym samym wchodzenie sodu do komórki. W efekcie obniżają zarówno stężenie sodu, jak i wapnia w komórce, co zmniejsza ryzyko arytmiczne i poprawia produkcję energii w mitochondrium. Do tego zmniejszają odczyn zapalny, redukują włóknienie. Działań fozyn korzystnych dla serca, udowodnionych w prowadzonych badaniach eksperymentalnych, jest bardzo dużo – przypomina dr hab. Przemysław Leszek.

Więcej sodu w moczu

To kolejny korzystny mechanizm dla leczenia HF. Spadek rzutu serca, spadek przepływu nerkowego to redukcja stężenia sodu w moczu. Plamka gęsta (*macula densa*) reaguje na stężenie jonów sodu. W sytuacji gdy dochodzi do spadku ładunku sodowego w moczu, plamka gęsta daje sygnał, że nerka jest źle ukrwiona. Prowadzi to do rozszerzenia tętniczki doprowadzającej i zwiększenia napływu krwi do kłębka nerkowego. – Niestety to powoduje wzrost ciśnienia w kłębku, jego stopniowe uszkodzenie, czego efektem jest albuminuria. Dodatkowo dochodzi do wzrostu wydzielania reniny. Te wszystkie mechanizmy są niekorzystne dla nerek w dłuższej perspektywie czasowej. Rozkurcz tętniczki doprowadzającej, wzrost ciśnienia w kłębku, co więcej skurcz tętniczki odprowadzającej, bo działa układ RAA. W efekcie obserwujemy niekorzystną modyfikację ciśnień w kłębku i postępujące uszkodzenie kłębków nerkowych oraz pogorszenie funkcji nerek – tłumaczy dr hab. Przemysław Leszek.

Inhibitory SGLT2 redukują wchłanianie sodu z moczu, co zwiększa jego stężenie

w moczu. Plamka gęsta odbiera sygnał, otrzymuje większe stężenie sodu, w związku z tym dochodzi do redukcji światła tętniczki doprowadzającej, co normalizuje ciśnienie w nerce. Dodatkowo zastosowanie leków blokujących układ RAA powoduje rozkurczenie tętniczki odprowadzającej. Takie leczenie pozwala oszczędzić nerkę i przyczynia się do poprawy jej funkcjonowania.

Progresja cukrzycy i niewydolności serca są bardzo ze sobą związane

– U osób z niewydolnością serca dochodzi do wzrostu stężenia angiotensyny, aldosteronu, nepryliny, noradrenaliny, adrenaliny, adipokiny, w związku z czym serce podlega przerostowi, włóknieniu i uszkodzeniu. Obserwujemy typową progresję niewydolności i przebudowę lewej komory serca. Co więcej, obserwujemy też oporność na insulinę, hiperglikemię i progresję cukrzycy. Jeżeli spojrzymy na wymienniki sodowo-protonowe w obrębie serca, naczyń, nerki, to niewydolność serca i cukrzyca powodują zwiększenie ich ekspresji. Te wymienniki zwiększają retencję sodu i wapnia w sercu (efekt arytmiczny i negatywny energetyczny) i wywołują również powikłania naczyniowe – mikro- i makroangiopatie – wyjaśnia dr hab. Przemysław Leszek.

Co można zrobić w tej sytuacji? Zastosować inhibitory SGLT2 i leki działające na układ RAA. Efektem będzie zahamowanie nadmiernej ekspresji wymiennika sodowo-protonowego w nerce (NHE3), co skutkuje redukcją wolemii, zmniejszeniem ilości sodu, ciśnienia tętniczego, poprawą natriurezy, diurezy, a przy okazji usunięciem glukozy. Z drugiej strony zahamowany zostaje wymiennik w sercu i naczyniach (NHE1). Efektem jest zatrzymanie przebudowy mięśnia sercowego i tym samym zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, liczby hospitalizacji i zgonów.

– Inhibitory SGLT2 to leki o olbrzymim potencjale, mające wiele możliwości. Co ważne dla kardiologów, nie interferują niekorzystnie z lekami kardiologicznymi, przeciwnie – można je śmiało stosować z każdym lekiem kardiologicznym – podsumowuje dr hab. Przemysław Leszek.

Dołączenie empagliflozyny do standardowej terapii w niewydolności serca poprawia rokowanie

Od czasu opublikowania w 2016 r. obowiązujących do tej pory zaleceń postępowania w niewydolności serca pojawiło się wiele badań, które w pewnym sensie wytyczyły kierunki postępowania u chorych z przewlekłą niewydolnością serca.



Fot. A. Pawlak

dr hab. Leszek Czupryniak: Bardzo byśmy chcieli, żeby fozyny były stosowane jak najwcześniej. Osobiście nie mam

problemu z tym, żeby to były leki zalecane nawet przed metforminą, choć metforminę warto dodać i zacząć leczenie od dwóch leków

– Świątujemy 5-lecie przełomowego – w moim przekonaniu jako kardiologa – badania EMPA-REG OUTCOME, które jednoznacznie pokazało, że u chorych na cukrzycę z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym dołączenie empagliflozyny do standardowej terapii poprawia rokowanie. O 35 proc. redukuje częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca – przypomina prof. dr hab. n. med. Piotr Ponikowski, kierownik Katedry i Kliniki Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Centrum Chorób Serca Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Profesor Piotr Ponikowski przytacza przegląd czterech dużych projektów klinicznych, w których diabetolodzy stosowali fozyny – empagliflozynę, kanagliflozynę, dapagliflozynę i ertugliflozynę (Cardiovascular Outcome Trials, 2020). Kardiologów zainteresowało, czy leczenie poprawia rokowanie, a jeśli poprawia, to czy dotyczy to zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie wszystkie wyniki są spójne, jeśli chodzi o korzyści w zakresie głównego punktu końcowego – z reguły był to zgon, zawał i udar. Jednak wszystkie te badania pokazały jednoznacznie, że fozyny redukują ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca – poziom redukcji sięga 30–35 proc.

– Kardiolodzy, opierając się na tej analizie, mogą spokojnie stosować fozyny u chorych z niewydolnością serca. Chcę zwrócić uwagę na jedną fundamentalną rzecz: te badania nie były poświęcone pacjentom z niewydolnością serca. Były to badania prewencyjne. Pacjenci biorący w nich udział mieli niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową. W związku z tym oczywiście jest, że muszą być prowadzone badania z chorymi na niewydolność serca z upośledzoną frakcją wyrzutową, ale też zachowaną, z udziałem dobrze scharakteryzowanej populacji, z punktami końcowymi specyficznymi dla badań z niewydolnością serca – ocenia prof. Piotr Ponikowski.

Zaprezentowane rok temu na kongresie ESC badanie DAPA-HF pokazało, że dołączenie dapagliflozyny do standardowego, optymalnego leczenia niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową w sposób absolutnie przekonujący redukuje ryzyko zgonu, hospitalizacji i ambulatoryjnych wizyt z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

– Na tegorocznym kongresie ESC ogłoszono wyniki badania EMPEROR-REDUCED. Chciałbym zwrócić uwagę na kilka różnic między tym badaniem a DAPA-HF. W tym drugim wykazano, że dołączenie dapagliflozyny do standardowej terapii poprawia rokowanie, ale badanie EMPEROR-REDUCED obejmowało nieco inną populację chorych na niewydolność serca – z wyższym poziomem NT-proBNP i bardziej upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory – mówi prof. Piotr Ponikowski.

Uczestnicy EMPEROR-REDUCED byli randomizowani do grupy otrzymującej 10 mg empagliflozyny raz dziennie jako uzupełnienie standardowej optymalnej terapii farmakologicznej albo grupy placebo. Badanie objęło 3730 chorych z cukrzycą i bez cukrzycy, z przewlekłą niewydolnością serca, przede wszystkim w klasie II i III NYHA. Pierwotnym punktem końcowym był czas do hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczy-



Fot. Termedia

dr hab. Przemysław Leszek: Inhibitory SGLT2 to leki o olbrzymim potencjale, mające wiele

możliwości. Co ważne dla kardiologów, nie interferują niekorzystnie z lekami kardiologicznymi, przeciwnie – można je śmiało stosować z każdym lekiem kardiologicznym

niowego. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wszystkie hospitalizacje z powodu niewydolności serca, potencjalnie nefroprotektoryjne działanie empagliflozyny i analizę tego, jak zmienia się GFR w okresie obserwacji.

Wynik badania to 25-procentowa redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Przekłada się on na bardzo niską NNT – 19. Ryzyko pierwszej hospitalizacji dzięki zastosowaniu empagliflozyny zmniejsza się o ponad 30 proc., a ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego o 8 proc.

Zarówno pacjenci z cukrzycą, jak i bez niej korzystają praktycznie w ten sam sposób z leczenia empagliflozyną – redukcja ryzyka w obu grupach była identyczna. Podobnie jak u pacjentów z mniej i bardziej upośledzoną funkcją nerek.

– Badanie EMPEROR-REDUCED pokazało też, że leczenie inhibitorami SGLT2 ma dodatkowy korzystny efekt u optymalnie leczonych chorych, w tym stosujących ARNI (20 proc. uczestników). W ich przypadku redukcja ryzyka sformułowanego w punkcie końcowym wyniosła prawie 40 proc. – komentuje prof. Piotr Ponikowski.

Warto podkreślić, że stosowanie empagliflozyny w stosunkowo krótkim czasie zredukowało liczbę wszystkich hospitalizacji o 30 proc. Badanie wykazało również nefroprotektoryjne działanie tego leku.

Nowa koncepcja terapii oparta na pięciu filarach

– Autorzy analizy opublikowanej przed kilkoma miesiącami w „The Lancet” postanowili porównać efekty tzw. konwencjonalnej terapii stosowanej u chorych z niewydolnością serca i upośledzoną frakcją wyrzutową, czyli obejmującej β-blokera i ACE-I lub sartan, bo tak i tylko tak większość naszych pacjentów jest leczona, z czymś, co określili mianem najbardziej współczesnej terapii, czyli leczeniem składającym się z β-blokera, antagonisty receptora mineralokortykoidowego plus ARNI (sakubitril/walsartan) plus inhibitora SGLT2. Okazało się, że bez względu na to, czy zastosujemy tę nowoczesną terapię u chorego w wieku 55, 65, czy 70 lat, różnica w przeżyciu sięga od kilku do nawet 10 lat na jej korzyść – mówi prof. Piotr Ponikowski.

– Nie mam wątpliwości, że inhibitory SGLT2 będą niedługo standardem farmakoterapii chorych na niewydolność serca z upośledzoną frakcją wyrzutową. Podobnie jak koncepcja pięciu filarów HFrEF z 2020 r. (RAASi/ARNI plus BB plus MRA plus SGLT2i plus diuretyk), bez względu na to, czy chory ma cukrzycę czy nie. Istnieją przekonujące dane, żeby rekomendować te pięć grup leków jako pięć elementów terapii – podsumowuje prof. Piotr Ponikowski. ■