

Jolanta Sarek-Mazur

Leki przeciwcukrzycowe a ich działanie kardioprotekcyjne

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji: Bartosz Łukasik

Kielce 2021

Spis treści

1. Wstęp
2. Przewlekłe powikłania cukrzycy
3. Nowe leki w cukrzycy typu 2.
 - 3.1 Tiazolidynediony
 - 3.2 Analogi glukagonopodobnego typu 1.
 - 3.3 Inhibitory dipeptydylopeptydazy
 - 3.4 Inhibitory transportera sodowo- glukozyowego typu 2.
4. Podsumowanie
5. Piśmiennictwo

1. Wstęp

Cukrzyca jest jedną z chorób przewlekłych, która stanowi problem zdrowotny i ekonomiczny na całym świecie. Rozwój gospodarczy i urbanizacja są jednym z czynników prowadzących do zmiany stylu życia, nieprawidłowej diety oraz zmniejszonej aktywności fizycznej. Skutkiem jest nadmierna masa ciała, co zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy. Nadwagę lub otyłość stwierdza się u około 90% chorych na cukrzycę typu II. Statystyki nie opiewają optymizmem. Liczba osób chorych na cukrzycę rośnie w zastraszającym tempie, w 1980 roku 108 mln do 422 mln w 2014 roku. Cukrzyca była bezpośrednią przyczyną 1,6 mln zgonów w 2015 roku. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) prognozuje, iż cukrzyca do 2030 roku będzie siódmą z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie.

W „walce” z tą niezakaźną epidemią mamy do dyspozycji coraz więcej leków, które wykazują działanie przeciwcukrzycowe, a ponadto kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne.

2. Przewlekłe powikłania cukrzycy

U osób chorych na cukrzycę, przewlekła hiperglikemia może spowodować powikłania mikroangiopatyczne oraz makroangiopatyczne.

Do powikłań mikroangiopatycznych należą:

- retinopatia
- nefropatia
- neuropatia

Do powikłań makroangiopatycznych zalicza się:

- choroba niedokrwienna serca
- udar mózgu
- niedokrwienie kończyn dolnych
- nadciśnienie tętnicze
- zaburzenia lipidowe

Ponadto cukrzyca przyczynia się do:

- zmian skórnych, m.in.:
- zmiany zanikowe skóry

- pęcherzyca cukrzycowa
 - rumieniec cukrzycowy
 - plamica cukrzycowa
 - zakażenia skóry
 - złogi lipidowe
 - rogowacenie ciemne
- zmian stawowych
 - zespół ograniczone ruchomości stawów
 - zespół cieśni nadgarstka
 - zmian kostnych
 - zaburzeń psychologicznych i psychicznych

W obliczu tak wielu powikłań, jakie niesie cukrzyca typu II, podstawą właściwego postępowania jest optymalizacja ciśnienia tętniczego, glikemii, lipemii oraz modyfikacja stylu życia.

3. Leki

3.1 Tiazolidynediony (glitazony, TZD)

Preparaty

Pioglitazon

Pioglitazon+ metformina

Pioglitazon + Alogliptyna

Pioglitazon + Glimepiryd

Mechanizm działania

Pioglitazon jest aktywny wobec receptora PPAR- L i PPAR- y. Receptory te występują w mięśniach, tkance tłuszczowej oraz w wątrobie. Wpływają na ekspresję genów biorących udział w metabolizmie glukozy, lipidów, transdukcję pobudzenia receptorów insulinowych. Ponadto wpływają na różnicowanie adipocytów i innych tkanek. Pioglitazon metabolizowany jest przez układ CYP2C8 i CYP3A4 do aktywnych metabolitów.

Przeciwwskazania

- ciąża i karmienie
- u kobiet w okresie rozrodczym
- ostry zespół wieńcowy
- choroby nerek
- rak pęcherza
- zaburzenia czynności wątroby
- ostre powikłania cukrzycy

Działania niepożądane

- bóle brzucha, wzdęcia
- pogorszenie ostrości widzenia
- wzrost masy ciała
- hepatotoksyczność (wycofanie troglitazonu)
- wzrost ryzyka niewydolności serca
- wzrost ryzyka zawału
- wzrost infekcji dróg oddechowych

Badanie RECORD

W badaniu wzięło udział 4500 chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, u których włączono rozyglitazon. Obserwacja trwała 5,5 roku.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) nie odnotowano różnic. Ponadto nie wykazano różnic w drugorzędowych punktach końcowych (śmiertelność ogólna, zgon sercowo-naczyniowy, częstość występowania udaru czy zawału mięśnia sercowego). W grupie leczonej

rozyglitazonem zaobserwowano lepsze wyrównanie cukrzycy niż w grupie kontrolnej, ale zastosowanie rozyglitazonu wiązało się z wyższą częstotliwością występowania niewydolności sercowej oraz częstszymi złamaniami kości.

W 2010 roku Nissen i Wolski opublikowali uaktualnioną metaanalizę badań. Przeanalizowano łącznie 56 prób klinicznych (9500 osób było leczonych rozyglitazonem, a 16000 innymi lekami przeciw cukrzycowymi). Stwierdzono, iż zastosowanie rozyglitazonu wiąże się z 28% wzrostem ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Nie potwierdzono, aby rozyglitazon zwiększał ryzyko zgonu sercowo- naczyniowego albo zgonu niezależnie od przyczyny. Rozyglitazon wpływa na podwyższenie stężenia cholesterolu frakcję LDL oraz aktywację genu metaloproteinazy 3 (enzym związany z pękaniem blaszek miażdżycowych).

3.2 Analogi glukagonopodobnego peptydu typu 1. (analogi GLP- 1, GLP- 1 mimetyki)

Preparaty

Abiglutyd

Eksenatyd

Liksysenatyd

Liksysenatyd +insulina glarginowa

Liraglutyd (*Victoza, Saxenda*)

Liraglutyd + insulina degludec

Semaglutyd (*Ozempic*)

Dulaglutyd (*Trulicity*)

Teduglutyd

Mechanizm działania

GLP-1 to hormon, który jest uwalniany w odpowiedzi na bodziec pokarmowy przez komórki jelita cienkiego. Pobudza wydzielanie insuliny przez wyspy trzustkowe komórki β . U osób chorych na cukrzycę typu 2 wydzielanie GLP jest zmniejszone oraz odpowiedź wysp trzustkowych jest zmniejszona na ten hormon. Inkretomimetyki wpływają na wydzielanie glukagonu, co doprowadza do zmniejszenia procesów glikolizy oraz glukoneogenezy.

Ich zaletą jest niskie ryzyko hipoglikemii oraz redukcja masy ciała. Natomiast wadą jest spowalnianie motoryki żołądka, co objawia się nudnościami i wymiotami.

Leki mogą być stosowane w monoterapii oraz w politerapii w połączeniu z insuliną, metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika oraz pochodnymi tiazolidynodionu.

Działania niepożądane

- Bóle brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty
- Ból głowy, zawroty głowy
- Obniżenia ciśnienia tętniczego
- Osłabienie
- Ostre zapalenie trzustki
- Nadmierne pocenie się

Badanie FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment)

W badaniu wzięło udział 300 chorych po zdarzeniu ostrej niewydolności sercowej. U 60% chorych występowała cukrzyca typu 2., zaawansowana niewydolność sercowa (klasa III wg NYHA), średnia frakcja wyrzutowa 26%. Badanie trwało 6 miesięcy, gdzie oceniano wpływ liraglutylu.

Wnioski:

- zgon 12% pacjentów w grupie leczonej liraglutylidem, natomiast w grupie placebo 11%

- hospitalizacja konieczna u 34% chorych w grupie leczonej, grupie placebo 28%

Wnioski zostały przedstawione w 2015 roku na kongresie American Heart Association (AHA).

Badanie LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results. A long Term Evaluation)

W badaniu wzięło udział 9340 chorych na cukrzycę typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym, w wieku 50 lat i powyżej, z współistniejącą chorobą naczyniową mózgu lub chorobą wieńcową, lub chorobą naczyń obwodowych, lub niewydolnością sercową (klasa II / III według NYHA), lub przewlekłą choroba nerek w stadium co najmniej III. Ponadto wzięli udział chorzy w wieku 60 lat i powyżej, u których wystąpił jeden dodatkowy czynnik ryzyka: proteinuria, albuminuria, nadciśnienie tętnicze z przerostem mięśnia lewej komory, dysfunkcja skurczowa lub rozkurczowa lewej komory, nieprawidłowy wskaźnik kostka-ramię. Badanie trwało średnio 3,8 roku.

Wnioski

W grupie leczonej liraglutydem zauważono:

- 13% redukcja pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem)
- 22% redukcja zgonów sercowo- naczyniowych
- 15% redukcja śmiertelności całkowitej

Badanie SUSTAIN- 6

Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Longterm Outcomes Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes

W badaniu wzięło udział 3297 chorych z cukrzycą typu 2 trwającą około 14 lat, ze średnim stężeniem hemoglobiny glikowanej – 8,7 %, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (klasa II/ III według NYHA), z przewlekłą chorobą nerek (stadium III lub wyższe). Badanie trwało 2 lata, w którym oceniano kolejny analog GLP-1 – semaglutyd. Preparat podawano raz w tygodniu, ponieważ charakteryzuje się długim okresem działania.

Wnioski:

- zmniejszenie częstości występowania o 26% pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon sercowo- naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem)
- spadek o 26% rozszerzonego punktu końcowego (pierwszorzędowy punkt końcowy plus rewaskularyzacja wieńcowa lub obwodowa, hospitalizacja z powodu niewydolności sercowej, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej)
- zmniejszenie o 26% częstości zawału mięśnia sercowego- spadek o 39% liczby udarów, a o 35% zmniejszenie konieczności rewaskularyzacji
- zmniejszenie o 36% wystąpienia lub pogorszenia nefropatii
- o 76% wzrosła częstość retinopatii

3.3 Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (gliptyny)

Preparaty

Alogliptyna

Alogliptyna + Pioglitazon

Alogliptyna + Metformina

Linagliptyna (*Trajenta*)

Linagliptyna + Metformina

Linagliptyna + Empagliflozyna

Saksagliptyna

Saksagliptyna + Metformina

Saksagliptyna + Dapagliflozyna

Sitagliptyna (*Januvia, Ristaben, Sitagliptin Polpharma*)

Sitagliptyna + Metformina (*Janumet, Ristfor*)

Sitagliptyna + Ertugliflozyna (*Steglujan*)

Wildagliptyna (*Galvus*)

Wildagliptyna + Metformina

Mechanizm działania

Dipeptydylopeptydaza jest enzymem proteolitycznym rozkładającym hormony inkretynowe. Zablokowanie jej doprowadzi do wzrostu stężenia inkretyn, a w konsekwencji zwiększoną odpowiedź trzustki na bodziec pokarmowy. Powoduje wzrost sekrecji insuliny, a spadek sekrecji glukagonu.

Ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest niskie. Gliptyny nie powodują spowolnienia motoryki żołądka, nie wpływają także na masę ciała. Obniżają ciśnienie tętnicze poprzez hamowanie zwrotnego wchłaniania sodu w kanalikach bliższych nefronu.

Przeciwwskazania

- wiek poniżej 18 r. życia
- ciąża, karmienie
- ciężka niewydolność wątroby
- ciężka niewydolność nerek

Działania niepożądane

- ból głowy, zawroty głowy
- zakażenia błony śluzowej nosa, gardła, zatok
- zakażenia układu moczowego
- zakażenia górnych dróg oddechowych
- zakażenia układu moczowego

Badanie SAVOR- TIMI 53

W badaniu wzięło udział ok. 16500 chorych w wieku około 65 lat, z cukrzycą typu 2 trwającą średnio 10 lat, po przebytych zdarzeniu sercowo- naczyniowym lub z wysokim ryzykiem wystąpienia tego zdarzenia. Badanie trwało średnio 2,1 roku.

Wnioski:

- pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 7,3% leczonych saksagliptyna, a w grupie placebo 7,2%
- brak różnic pomiędzy grupami w częstości wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego
- zwiększenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności sercowej w grupie leczonej 3,5% a w grupie placebo 2,8%
- leczenie saksagliptyna doprowadzało do lepszego wyrównania glikemii oraz rzadszemu występowaniu mikroalbuminurii

Badanie EXAMINE

W badaniu wzięło udział 5830 chorych z cukrzycą typu 2 trwającą średnio 7,2 roku, po ostrym zawałe mięśnia sercowego lub epizodzie dusznicy bolesnej (15-90 dni przed randomizacją). Badanie trwało około 18 miesięcy. Na pierwszorzędowy punkt końcowy składały się: zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem. W badaniu nie wykazano różnic pomiędzy grupą kontrolną (11,8%) a grupą chorych leczoną alogliptyną (11,3%). Ponadto nie było różnic pomiędzy grupami w zakresie dodatkowych punktów końcowych (śmiertelność całkowita, zgon sercowo naczyniowy) oraz drugorzędowego punktu końcowego (składowe pierwszorzędowego punktu końcowego plus rewaskularyzacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej).

Badanie CAROLINA

Badanie CAROLINA[®] było prowadzone przez akademicki komitet koordynacyjny ds. badań klinicznych oraz firmy Boehringer Ingelheim i Eli Lilly and Company. W badaniu wzięło udział 6033 chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Celem obserwacji była

ocena wpływu linagliptyny w porównaniu do glimepirydu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe u osób chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W badaniu stwierdzono, iż stosowanie linagliptyny nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z glimepirydem (pierwszorzędowy punkt końcowy). Został osiągnięty również drugorzędowy punkt końcowy- trwała skuteczność leczenia w porównaniu do stosowania glimepirydu. Poziom hemoglobiny glikowanej był porównywalny dla dwóch grup, natomiast ryzyko hipoglikemii było niskie w grupie stosującej linagliptynę (10,6%) do grupy stosującej glimepiryd (37,7%). Ponadto linagliptyna powodowała nieznaczny spadek masy ciała.

Badanie CARMELINA

W badaniu wzięło udział 6979 chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju choroby serca i lub choroby nerek. Celem badania była ocena wpływu linagliptyny na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy. Linagliptyna wykazuje podobny profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego co placebo. Osiągnięto również drugorzędowy punkt końcowy i wykazano, iż linagliptyna posiada ogólny profil bezpieczeństwa nerkowego co placebo.

3.4 Inhibitory transportera sodowo-glukozowego typu 2 (flozyny)

Preparaty

Dapagliflozyna (*Forxiga*)

Dapagliflozyna + metformina (*Xigduo*)

Dapagliflozyna + Saksagliptyna

Empagliflozyna (*Jardiance*)

Empagliflozyna + metformina (*Synjardy*)

Empagliflozyna + Linagliptyna

Ertugliflozyna

Ertugliflozyna + Sitagliptyna (*Steglujan*)

Ertugliflozyna + metformina

Kanagliflozyna (*Invokana*)

Kanagliflozyna + metformina

Sotagliflozyna

Mechanizm działania

Gliflozyny są selektywnymi inhibitorami transportera sodowo-glukozowego typu 2 (iSGLT2- sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors), który jest odpowiedzialny za 90% transportu zwrotnego glukozy z moczem z powrotem do krwi. Z jednym kationem sodowym transportowana jest jedna cząsteczka glukozy ze światła kanalika bliższego. Zablockowanie tego procesu prowadzi do zmniejszenia wchłaniania zwrotnego glukozy z moczem, co skutkuje zmniejszeniem jej stężenia we krwi. Flozyny nie oddziałują na inne transportery (SGLT1 i SGLT3).Mechanizm działania jest dość selektywny, ponieważ SGLT2 występuje prawie wyłącznie w nerkach.

Gliflozyny powodują obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, poprzez zwiększenie objętości wydalanej moczu.

Leki te można włączyć do politerapii, ponieważ swój mechanizm działania wywierają niezależnie od insuliny.

Wydalanie glukozy z moczem prowadzi do zmniejszenia masy ciała, co stanowi dodatkowy pozytywny efekt.

Przeciwwskazania

- zaburzenia czynności nerek- podczas terapii flozynami należy przynajmniej raz do roku kontrolować prace nerek
- ciąża

Działania niepożądane

- ryzyko wystąpienia hipoglikemii
- niedociśnienie- szczególnie na początku leczenia
- ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa z powodu wzmożonej pracy nerek
występowanie zakażeń układu moczowo- płciowego z powodu usuwania cukru z moczem
- przewlekłe uczucie suchości w ustach
- zaparcia
- dyslipidemie

W dniu 21.01.2019r. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych wydał komunikat o wystąpieniu przypadków zgorzeli Fourniera podczas leczenia flozynami. Choroba występuje przede wszystkim u mężczyzn, ale odnotowano u kobiet leczonych flozynami.

Badanie EMPA-REG OUTCOME

W badaniu wzięło udział 7020 chorych na cukrzycę typu 2 (trwająca 10 lat) z udokumentowaną chorobą sercowo- naczyniową (przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, przebyty udar, choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych), ze średnim stężeniem HbA1c wynoszącym 8,08%, średnim wskaźnikiem masy ciała – 30,7kg/m² (BMI – body mass index), średnim wiekiem 63 lata.

W czasie 12 tygodni poprzedzających randomizację stosowano u chorych niezmienną terapię hipoglikemizującą. Po okresie wstępnym badanych randomizowano na dwie grupy otrzymujące empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25mg oraz na grupę placebo w proporcji 1:1:1. Do dotychczasowej terapii hipoglikemizującej włączono empagliflozynę.

Mediana czasu leczenia wynosiła 2,6 roku, natomiast mediana czasu obserwacji- 3,1 roku.

W przeprowadzonym badaniu oceniano:

-pierwotny punkt końcowy- śmierć z przyczyn sercowo- naczyniowych, udaru niezakończonego zgonem, zawału serca niezakończonego zgonem

- wtórny punkt końcowy- hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej
- zmiany następujących parametrów: HbA1c, stosunek obwodu talii do obwodu bioder, masa ciała, ciśnienie tętnicze, tętno, stężenie cholesterolu.

Wyniki zostały ogłoszone w 2015 roku podczas kongresu naukowego European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Wnioski z przeprowadzonego badania:

- obniżenie o 14% ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego
- obniżenie o 38% ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego oraz o 32% zgonu niezależnie od przyczyny
- obniżenie o 35% ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności sercowej
- obniżenie ryzyka wystąpienia udaru i zawału mięśnia sercowego
- w grupie leczonej empagliflozyną nie stwierdzono uszkodzenia wątroby i nerek, zwiększonego ryzyka hipoglikemii
- obniżenie o 39% ryzyka wystąpienia nefropatii

4. Podsumowanie

Na rynku farmaceutycznym nastąpił postęp w zakresie leków przeciwcukrzycowych. Ich różnorodność w postaci drogi podania, częstotliwości dawkowania oraz mechanizmu działania pozwala na dopasowanie leku do danego pacjenta obciążonego innymi jednostkami chorobowymi prócz cukrzycy typu 2. Pozytywną rekomendację w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i współistniejącymi chorobami sercowo- naczyniowymi otrzymały flozyny i analogi GLP-1. U chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem zgonu sercowo- naczyniowego w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo- naczyniowych rekomendowane są inhibitory kontransportera sodowo-glukozowego (empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna) oraz analogi GLP- 1 (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd). W celu redukcji ryzyka zgonu zalecane są empagliflozyna lub liraglutyd. Ponadto flozyny są rekomendowane w celu zmniejszenia hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

5. Piśmiennictwo

- 1) <https://ncez.pzh.gov.pl/choroba-a-dieta/cukrzyca-w-liczbach-czy-powinnismy-sie-bac/>
- 2) <https://pacjent.gov.pl/artykul/cukrzyca-w-liczbach>
- 3) https://sdg.gov.pl/statistics_nat/3-1-e/
- 4) Grzegorz K. Jakubiak – Leki hipoglikemizujące z grupy gliflozyn i ich zastosowanie w farmakoterapii cukrzycy. *Med Rodz* 2016; 19(3): 146-151.
- 5) Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance
- 6) Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga
- 7) <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>
- 8) <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>
- 9) <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>
- 10) <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>
- 11) <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm>
- 12) <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm531517.htm>
- 13) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2019;5(1):1-99
- 14) Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care* DOI: 10.2337/dc16-0330 (opubl. 11.06.2016).
- 15) Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. i wsp; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2117–2128.
- 16) Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. i wsp; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2117–2128.
- 17) Mutschler E. i inni, 2018, *Farmakologia i toksykologia*, wydanie IV polskie poprawione i uzupełnione, Medpharm Polska, Wrocław

18) Praca zbiorowa, 2019: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Diabetol. Prakt. 5(1): 1-100, journals.viamedica.pl

19) <https://www.boehringer-ingenelheim.pl/strategia/innowacja/kardiologia-i-diabetologia>