proLékaře.cz | 24.7.2025

Vplyv inhibítorov SGLT2 na aterosklerózu a reálna prax

Impact of SGLT2 inhibitors and real clinical practice

Branislav Vohnout[1,2,3], Jana Lisičanová[3], Andrea Havranová[4]

[1]Ústav výživy, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií a Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave
[2]Ústav epidemiológie LF UK, Bratislava
[3]Diabetologická ambulancia Diabeda, Bratislava
[4]Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD.** | bvohnout@yahoo.com| www.szu.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 20. 9. 2020
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 29. 9. 2020

Abstrakt
Aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou úmrtia u pacientov s ochorením diabetes mellitus. Inhibítory SGLT2 sú relatívne novou skupinou antidiabetík, ktoré okrem glukózy znižujúceho efektu preukázali v klinických štúdiách aj zníženie výskytu kardiovaskulárnych príhod, či dokonca celkovej mortality. Výsledky klinických štúdií boli potvrdené aj dátami z tzv. Real World Evidence (RWE) štúdií, ktoré odrážajú bežnú klinickú prax a prinášajú ďalšie dlhodobé informácie z liečby. Článok diskutuje aj možné mechanizmy tohto kardioprotektívneho efektu inhibítorov SGLT2.

Kľúčové slová: inhibítor SGLT2 – kardiovaskulárne ochorenie – štúdie z reálnej klinickej praxe

Abstract
Atherosclerotic cardiovascular disease is the primary cause of death in diabetes patients. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are a newly identified class of drugs that in addition to glucose lowering effect have shown cardiovascular protective effects and even reduction of all-cause mortality. RWE studies that reflect common clinical practice have confirmed the effect from clinical trials. Possible mechanism of the cardioprotective effect are discussed.

Key words: cardiovascular disease – real-world evidence – SGLT2 inhibitor

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu patrí celosvetovo medzi najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia [1], pričom na jeho vzniku sa okrem nepomeru medzi zvýšenou inzulínovou rezistenciou a produkciou inzulínu podieľajú aj viaceré iné patomechanizmy, vrátane intestinálnych hormónov a renálnej absorpcie glukózy [2]. Chronická hyperglykémia vedie k rozvoju mikrovaskulárnych komplikácií, ale je taktiež kardiovaskulárnym (KV) rizikovým faktorom [3]. Artériová hypertenzia, dyslipidémia, abdominálna obezita a NAFLD sú časté komorbidity u pacientov s DM 2. typu (DM2T), ktoré zvyšujú u týchto pacientov KV-riziko, a toto riziko je vyššie u tých, ktorí majú prítomnosť viacerých rizikových faktorov [4]. Prítomnosť DM vo všeobecnosti predstavuje viac ako 2-násobné riziko KV-príhod (ischemická choroba srdca – ICHS, ischemická cievna mozgová príhoda – CMP a KV-úmrtia), nezávisle od iných rizikových faktorov [3,5]. Veľké klinické štúdie sledujúce efekt znižovania hladiny glykémie na KV-riziko prinášali konfliktné výsledky (benefit v UKPDS a ACCORD, neutrálny efekt v VADT a zvýšenú KV-mortalitu v ADVANCE) a na základe štúdií s novšími antidiabetikami sa zdá, že znižovanie glykémie nemusí byť najdôležitejším faktorom pri prevencii KV-ochorení u pacientov s DM. Súčasné odborné odporúčania okrem odporúčania znižovania glykémie pre prevenciu mikrovaskulárnych komplikácií podporujú individualizované posudzovanie KV-ochorení a KV-rizikových faktorov, ako je krvný tlak, lipidy a ďalšie faktory [3,4]. Napriek liečbe týchto rizikových faktorov však ostáva KV-riziko u pacientov s DM stále významne zvýšené, čo prináša potrebu hľadania nových liečebných postupov, ktoré efektívne ovplyvňujú KV-ochorenia u diabetických pacientov.

proLékaře.cz | 24.7.2025

SGLT2i a aterosklerotické KV-riziko vo svetle klinických štúdií

Relatívne novou skupinou antidiabetík sú inhibítory nátriovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), ktoré inhibíciou SGLT2 redukujú renálnu reabsorpciu glukózy a zvyšujú vylučovanie glukózy močom [6]. Prvá veľká publikovaná klinická štúdia práve s jedným s predstaviteľov tejto skupiny empagliflozínom priniesla po dlhej dobe konfliktných alebo len neutrálnych výsledkov pri ovplyvňovaní KV-rizika u diabetikov rôznymi skupinami antidiabetík prvé pozitívne údaje o vplyve tejto liečby na KV-riziko. Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) sledovala efekt liečby SGLT2i empagliflozínom u 7 020 diabetikov s koronárnym, cerebrovaskulárnym alebo periférnym artériovým ochorením na KV-riziko [7]. Výsledok tejto prelomovej štúdie ukázal významné zníženie primárneho koncového ukazovateľa (kombinované riziko KV-úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody) o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,74–0,99), signifikantné impresívne zníženie mortality zo všetkých príčin o 32 % (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,82) a pozoruhodné signifikantné zníženie výskytu KV-úmrtia o 38 % (HR 0,62; 95% CI 0,49–0,77) a rizika hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania (SZ) o 35 % (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,85) a taktiež zníženie vzniku alebo zhoršenia nefropatie (HR 0,61; 95% CI 0,53–0,70) [8].

Následne štúdie aj s inými SGLT2i, aj keď s určitými rozdielmi, potvrdili kardioprotektívny efekt inhibície SLGLT2. Štúdia CANVAS s kanagliflozínom podobne ukázala redukciu primárneho koncového ukazovateľa veľkých KV-príhod (KV-úmrtie, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda, HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97), redukciu srdcového zlyhávania (HR 0,67; 95% CI 0,52–0,87) a renálnych príhod (HR 0,60; 95% CI 0,47–0,77 pre kompozit renálnych ukazovateľov), nepotvrdila však podobný štatisticky významný vplyv na KV-mortalitu a na celkovú mortalitu [9]. Rameno s kanagliflozínom tiež vykazovalo 2-násobne vyšší výskyt periférnych amputácií na dolných končatinách a tiež vyšší výskyt zlomenín a volumovej deplécie. Približne tretinu pacientov štúdie CANVAS tvorili pacienti v primárnej prevencii bez prekonania KV-príhody na začiatku liečby. Proporcia takýchto pacientov (66 %) bola ešte vyššia v štúdii DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozínom, ktorá nepreukázala signifikantný pokles veľkých KV-príhod (KV-úmrtie, infarkt myokardu a mozgová príhoda, HR 0,93; 95% CI 0,84–1,03) ani celkovej mortality, ale potvrdila redukciu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (0,73; 95% CI 0,61–0,88) a renálnu protektivitu (HR 0,76; 95% CI 0,67–0,87) [10]. Nedávno publikovaná metaanalýza ukázala obdobný efekt SGLT2i a agonistov receptora GLP1 (Glucagon-Like Peptide 1 – GLP1 RA) na redukciu veľkých aterosklerotických KV-príhod (HR 0,88; 95% CI 0,84–0,94 pre GLP1 RA a HR 0,89; 95% CI 0,83–0,96 pre SGLT2i) u diabetikov s aterosklerotickým KV-ochorením, SGLT2i na rozdiel od GLP1 RA znižujú aj nutnosť hospitalizácie pre srdcové zlyhanie [11].

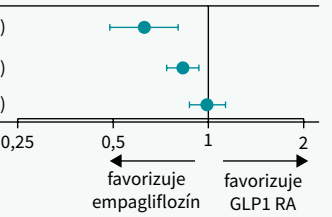
SGLT2i a aterosklerotické KV-riziko – údaje z reálnej praxe

Aj keď, ako je uvedené vyššie, klinické štúdie s SGLT2i ukázali klinický prínos v redukcii KV-rizika, tieto štúdie zahŕňali selektovaných pacientov, ktorí boli sledovaní podľa striktných klinických protokolov, čo nemusí odpovedať bežným praktikám a výberu pacientov pre danú liečbe v každodennej klinickej praxi. Výsledky klinických štúdií je preto vhodné konfrontovať aj s dátami z bežnej klinickej praxe, ktorá zahŕňa pacientov s rôznym KV-rizikom (vrátane pacientov v primárnej prevencii). Takzvané RWE (Real-World Evidence) štúdie pomáhajú vyplniť medzeru v evidencii medzi randomizovanými klinickým štúdiami a bežnou praxou v zmysle sledovania veľkého počtu pacientov z klinickej praxe, potvrdenia klinických benefitov, identifikácie možných nežiadúcich účinkov a zhodnotenia ekonomických nákladov liečby.

Program EMPRISE (The EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty programme of studies) má za cieľ zhodnotiť efektívnosť, bezpečnosť a vplyv na zdravotnú starostlivosť liečby empagliflozínom v reálnej klinickej praxi využitím dát z dvoch komerčných a jednej federálnej (Medicare) zdra-

Graf | EMPRISE: Empagliflozín vs GLP1 RA a riziko KV-príhod a srdcového zlyhávania. Upravené podľa [16]

	empagliflozín (n = 55,860)		GLP1 RA (n = 55,860)		
	n príhod	IR/ 1 000 OR	n príhod	IR/ 1 000 OR	HR (95% CI)
hSZ-špecific*	113	3,49	160	5,70	0,63 (0,49; 0,80)
hSZ-široké†	510	15,79	557	19,92	0,83 (0,74; 0,93)
aterosklerot. KV-príhody‡	458	14,19	413	14,76	0,99 (0,87; 1,13)



hSZ – hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie **IR** – incidencia **OR** – osobo-roky

proLékaře.cz | 24.7.2025

votníckej databázy pacientov v USA [12]. V prvom publikovanom výstupe za 3-ročné obdobie tohto projektu autori porovnali, aký bol vplyv liečby empagliflozínom (počet pacientov n = 16 443) v porovnaní s DPP4 inhibítorom sitagliptínom (n = 16 443) na riziko srdcového zlyhávania [13]. V porovnaní so sitagliptínom viedla liečba empagliflozínom v bežnej klinickej praxi k zníženiu rizika srdcového zlyhania o 50% (HR 0,50; 95% CI 0,28–0,91), pričom v zmysle časového efektu a veľkosti redukcie rizika boli výsledky v súlade s výsledkami štúdie EMPA-REG OUTCOME. Tento výsledok bol konzistentný bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť KV-ochorenia u pacientov na začiatku liečby a tiež pre obe používané dávky 10 a 25 mg empagliflozínu. V porovnaní rozšírenom aj na iné inhibítory DPP4 (39 169 porovnaných párov pacientov) liečba empagliflozínom v porovnaní s gliptínmi významne znižuje riziko hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie ako hlavnej diagnózy o 58 % (HR 0,42; 95% CI 0,31–0,58), celkovú mortalitu o 48 % (HR 0,52; 95% CI 0,36–0,76) a akútne poškodenie obličiek o 36 % (HR 0,64; 95% CI 0,53–0,77) [14].

V ďalšom súbore dát z tejto RWE štúdie boli porovnávaní pacienti liečení empagliflozínom (55 860 pacientov) vs GLP1 RA (55 860 podobných pacientov) a aj táto štúdia v súhlase s vyššie uvedenou metaanalýzou Zelnikera et al [11] ukázala obdobný efekt empagliflozínu a GLP1 RA na redukciu veľkých aterosklerotických KV-príhod (HR 0,99; 95% CI 0,87–1,13) a zníženie rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhanie ako hlavnej diagnózy o 37 % (HR 0,63; 95% CI 0,49–0,80) empagliflozínom (graf) [15,16]. Obdobné závery potvrdili aj ďalšie RWE štúdie sledujúce liečbu SGLT2i v bežnej klinickej praxi [17,18].

V podskupine pacientov starších ako 65 rokov, s priemerným vekom 72 rokov, liečba empagliflozínom preukázala redukciu MACE o 37% (HR 0,63; 95% CI 0,50–0,79, srdcového zlyhávania ako hlavnej diagnózy o 57 % (HR 0,43; 95% CI 0,30–0,63) a celkovú mortalitu o 48 % (HR 0,52; 95% CI 0,36–0,76) v porovnaní s gliptínmi. V porovnaní s GLP1 RA sa aj u tejto staršej populácie spájal empagliflozín s redukciou hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie ako hlavnej diagnózy o 33 % (HR 0,67; 95% CI 0,50–0,91) pri porovnateľnom vplyve na veľké KV-príhody [19].

SGLT2i a potencionálne mechanizmy kardioprotektívneho efektu

Vzhľadom na kardioprotektívny efekt liečby SGLT2i v klinických štúdiách logicky púta pozornosť pochopenie mechanizmu, akým SGLT2i toto riziko ovplyvňujú. Okrem svojho vplyvu na zníženie glykémie vykazujú SGLT2i tiež diuretický a nátriuretický efekt, podporujú redukciu telesnej hmotnosti a znižujú systolický tlak krvi [20]. Zdá sa však, že tradičné rizikové faktory, ako je HbA_{1c} alebo lipidy, nezohrávajú kľúčovú úlohu vysvetľujúcu redukciu KV-rizika pomocou SGLT2i a uvažuje sa o viacerých mechanizmoch vrátane redukcie pre- a afterloadu pri diuréze, alterácii myokardiálneho metabolizmu a prevencii myokardiálnej fibrózy, efekte na adipokíny a cytokíny, kyselinu močovú a ovplyvnení zápalových faktorov (tab) [21–23].

Záver

Aterosklerotické KV-chorenia sú hlavnou príčinou úmrtia u pacientov s DM. SGLT2i sú relatívne novou skupinou antidiabetík, ktoré okrem glukózy znižujúceho efektu preukázali v klinických štúdiách aj zníženie výskytu KV-príhod či dokonca celkovej mortality. Výsledky klinických štúdií boli potvrdené aj dátami z tzv. RWE štúdií, ktoré odrážajú bežnú klinickú prax a prinášajú ďalšie dlhodobé informácie z liečby.

Literatúra

1. Informace dostupné z WWW: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58(4): 773–795. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-9028>.

Tab. | Potenciálne mechanizmy efektu SGLT2i na KV-riziko. Upravené podľa [23]

metabolický efekt	nemetabolický efekt
↓ glukóza	↓ fibróza
↑ HDL-cholesterol	↓ tlak krvi
↓ triglyceridy	↓ zápal
↓ telesná hmotnosť	↓ oxidatívny stres
↓ viscerálny tuk	↔ frekvencia srdca
↓ kyselina močová	↓ aktivita sympatiku
↑ glukagón	↓ arteriálna tuhosť
↑ ketóny	↓ objem plazmy
↓ intracelulárne Na^+	↓ albuminúria
↓ metabolická flexibilita	↑ funkcia obličiek
↓ mitochondriálna biogenéza	
↑ bunečná inaktivita	

proLékaře.cz | 24.7.2025

3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020 J; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.

4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019; 290: 140–205. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>.

5. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org(10.1016/S0140–6736(10)60484–9>.

6. Ghezzi C, Lo o DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. Diabetologia 2018; 61(10): 2087–2097. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–018–4656–5>.

7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.

8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.

9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.

10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.

11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation 2019; 139(17): 2022–2031. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>.

12. Patorno E, Najafzadeh M, Pawar A et al. The EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty (EMPRISE) study programme: Design and exposure accrual for an evaluation of empagliflozin in routine clinical care. Endocrinol Diabetes Metab 2019; 3(1): e00103. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/edm2.103>.

13. Patorno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. Circulation 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>.

14. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty (EMPRISE) study. Diabetes 2020; 69(Suppl 1): 134-LB. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/db20–134-LB>.

15. Schneeweis S, Pawar A, Franklin JM et al. The risk of heart failure hospitalisation among routine care patients initiating empagliflozin vs glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a substudy from EMPRISE. EASD 2019; Abstract 687.

16. Patorno E, Pawar A, Franklin J et al. Cardiovascular Effectiveness of Empagliflozin Compared to DPP4 Inhibitors and to GLP1 Receptor Agonists: Interim Analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) Study. AHA 2019 Scientific Session. Oral presentation. Circulation 2019; 140(Suppl 1): A11928.

17. Patorno E, Goldfine AB, Schneeweiss S et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. BMJ 2018; 360: k119. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k119>.

18. Pasternak B, Ueda P, Eliasson B et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. BMJ 2019; 366: l4772. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4772>.

19. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. Cardiovascular outcomes in older adults initiating Empagliflozin vs. DPP4 inhibitors and GLP1 receptor agonists: a subgroup analysis from the EMPRISE study. Diabetes 2020; 69(Suppl 1): 133-LB. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/db20–133-LB>.

20. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. Diabetologia 2017; 60(2): 215–225. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–016–4157–3>.

21. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the art review. Diabetologia 2018; 61(10): 2108–2117. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–018–4670–7>.

22. Das SR, Everett BM, Birtcher KK et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2020; 76(9): 1117–1145. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>.

23. Dardano A, Miccoli R, Bianchi C et al. Invited review. Series: Implications of the recent CVOTs in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2020; 162: 108112. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108112>.