

Vplyv inhibítorov SGLT2 na aterosklerózu a reálna prax

Impact of SGLT2 inhibitors and real clinical practice

Branislav Vohnout^{1,2,3}, Jana Lisičanová³, Andrea Havranová⁴

¹Ústav výživy, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií a Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

²Ústav epidemiológie LF UK, Bratislava

³Diabetologická ambulancia Diabeda, Bratislava

⁴Ústav 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 recenzii | 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.

SGLT2i a aterosklerotické KV-riziko vo svetle klinických štúdií

Relatívne novou skupinou antidiabetík sú inhibítory nátriovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), ktoré inhibíciou SGLT2 redukovávajú renálnu reabsorpciu glukózy a zvyšujú vylučovanie glukózy močom [6]. Prvá veľká publikovaná klinická štúdia práve s jedným z 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, placebo 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-úmrtnia, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody) o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,74–0,99), významné impresívne zníženie mortality zo všetkých príčin o 32 % (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,82) a pozoruhodné významné zníženie výskytu KV-úmrtnia 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 SGLT2. Štúdia CANVAS s kanagliflozínom podobne ukázala redukcii primárneho koncového ukazovateľa veľkých KV-príhod (KV-úmrtnie, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda, HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97), redukcii 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

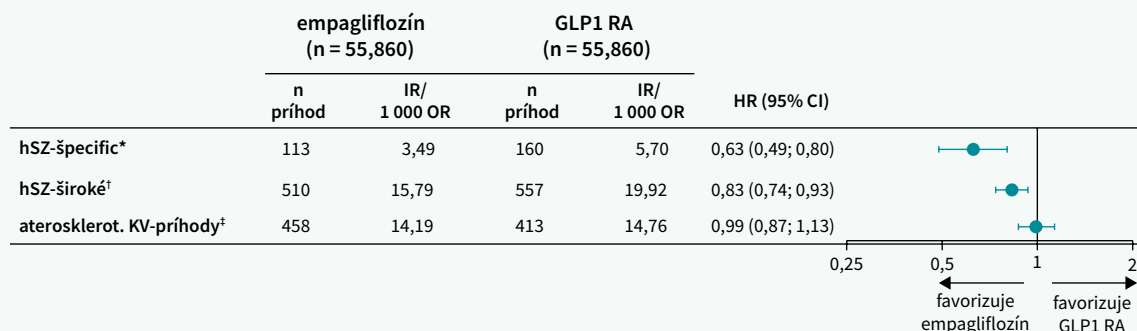
výskyt zlomenín a volumovej deplécie. Približne tretinu pacientov štúdie CANVAS tvorili pacienti v primárnej prevencii bez prekorenia KV-príhody na začiatku liečby. Proporcii takýchto pacientov (66 %) bola ešte vyššia v štúdiu DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozínom, ktorá nepreukázala významný pokles veľkých KV-príhod (KV-úmrtnie, infarkt myokardu a mozgová príhoda, HR 0,93; 95% CI 0,84–1,03) ani celkovej mortality, ale potvrdila redukcii hospitalizácií pre srdcové zlyhávania (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 redukcii 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 liečbu 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 klinickými 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]



hSZ – hospitalizácia pre srdcové zlyhávania IR – incidencia OR – osobo-roky

votnickej 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 zlyhávania 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 redukcii veľkých aterosklerotických KV-príhod (HR 0,99; 95% CI 0,87–1,13) a zníženie rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie 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 redukcii 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 spájali empagliflozín s redukcii 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 redukcii 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 redukcii 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-ochorenia sú hlavnou príčinou úmrtia u pacientov s DM. SGLT2i sú relatívne novou skupinou anti-diabetík, 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 sympatiky
↑ glukagón	↓ arteriálna tuhosť
↑ ketóny	↓ objem plazmy
↓ intracelulárne Na ⁺	↓ albuminúria
↓ metabolická flexibilita	↑ funkcia obličiek
↓ mitochondriálna biogenéza	
↑ bunečná inaktivita	

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; 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](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, Besette 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, Besette 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>>.