proLékaře.cz | 20.4.2024

Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění

J. Vítovec[1], J. Špinar[2], L. Špinarová[1]

[1] *I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně*
[2] *Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno*

Souhrn

Inhibitory SGLT2 – gliflozíny – byly do klinické praxe uvedeny jako perorální antidiabetika, která působí mechanizmem zvýšeného vylučování glukózy močí pomocí blokády kotransportéru SGLT2, čímž je zabráněno zpětnému vstřebání glukózy v ledvinách. První velká ukončená klinická studie EMPA-REG OUTCOME prokázala nejen efekt na diabetes mellitus, ale i efekt na snížení kardiovaskulárních příhod, především na snížení hospitalizací a mortality pro srdeční selhání. Současně se objevují informace, že inhibitory SGLT2 vedou i k redukci hmotnosti o 2–3 kg a snížení systolického krevního tlaku o 3–5 mm Hg. V roce 2017 prezentované studie CANVAS tyto informace potvrzují jak v prevenci hospitalizací pro srdeční selhání, tak pro snížení kardiovaskulárních příhod. Data z reálného života – tzv. CVD REAL průzkum u více než 300 000 nemocných z celého světa – potvrzují pozitivní výsledky z klinických studií s gliflozíny.

Klíčová slova

SGLT2 – diabetes mellitus – srdeční selhání – dapagliflozin – empagliflozin

Diabetes mellitus and cardiovascular disease

Abstract

SGLT2 inhibitors – gliflozins were introduced into clinical practice as oral antidiabetics, acting by increased glucose excretion by urine using the blockade of SGLT2 co-transporter, which leads to the blocking of glucose reabsorption in the kidneys. The first big clinical trial EMPA-REG OUTCOME has shown not only their effect on diabetes mellitus but also the effect of decreasing cardiovascular events, especially heart failure mortality and hospitalisations. The results also suggest that SGLT2 inhibitors have led to a decrease in body weight by 2–3 kg and to a decrease of systolic blood pressure by 3–5 mm Hg. The CANVAS trials presented in 2017 confirmed this beneficial effect on the decrease of hospitalization from heart failure and reduction of CV events. Real life data – obtained in the CVD REAL research on more than 300,000 patients from all over the world – confirm the positive results obtained in clinical trials.

Key words

SGLT2 – diabetes mellitus – heart failure – dapagliflozin - empagliflozin

Podle epidemiologických údajů ÚZIS bylo v ČR k 31. 12. 2013 hlášeno téměř 900 000 diabetiků, z nichž více než 800 000 je klasifikováno jako diabetes mellitus 2. typu (DM2). Znamená to, že DM2 se rozhodujícím způsobem podílí i na problémech spojených s komplikacemi provázejícími toto onemocnění. Podle statistických údajů došlo v průběhu posledních 30–35 let ke ztrojnásobení počtu registrovaných diabetiků v ČR. Absolutní počet nemocných s DM2 narůstá a s ním se zvyšuje i počet cévních komplikací zahrnujících jak mikro-, tak i makroangiopatii [1,2].

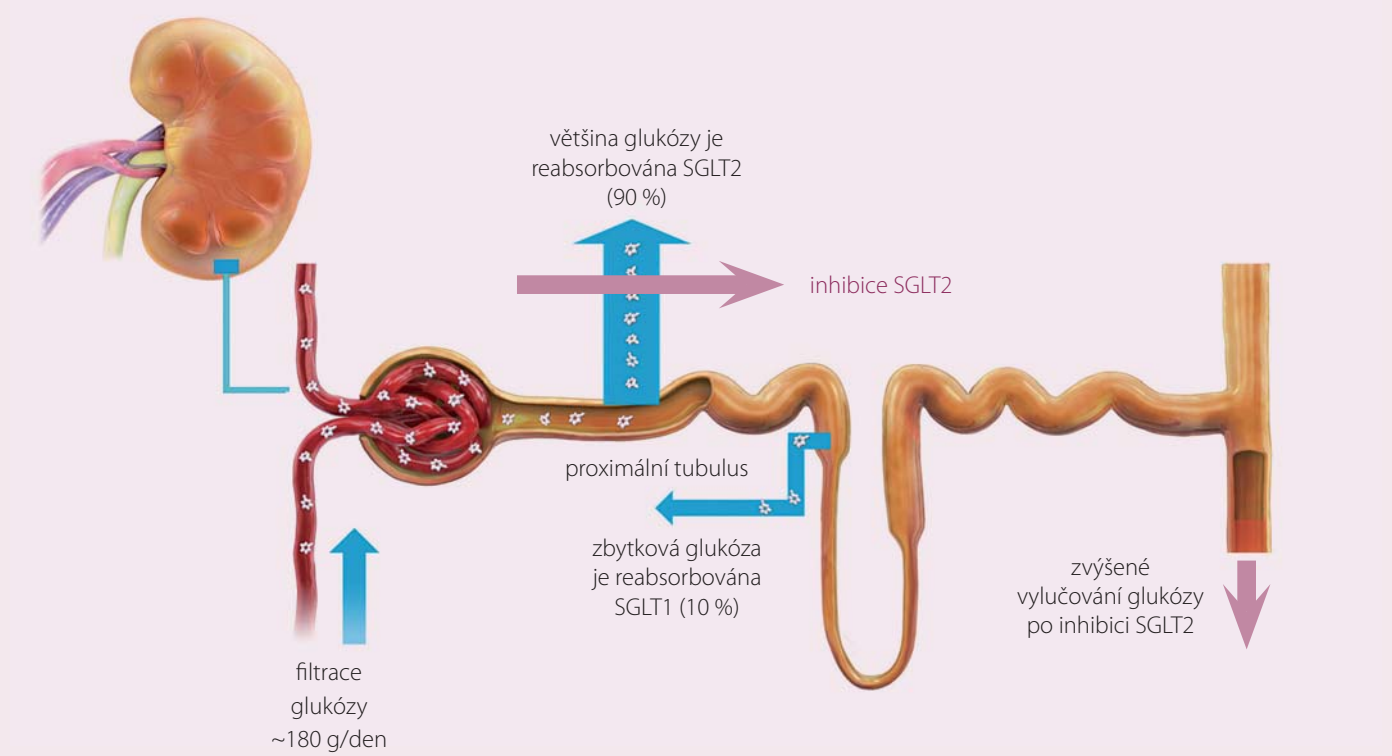
Za moderní přístup k léčbě diabetu určitě musíme považovat terapii, která bude účinná – zlepší hodnoty glykemie (hladiny krevního cukru), hodnoty glykovaného hemoglobinu (ukazatel kompenzace, který informuje o tom, jak je diabetes léčen), dále bude bezpečná (nezpůsobuje hypoglykemie, přibývání na váze a jiné problémy) a rovněž bude dobře tolerována pacientem.

Gliflozíny přinesly do léčby diabetes mellitus převratný mechanizmus účinku, dlouho se totiž vůbec nevědělo, že by bylo možné snižovat hladinu cukru v krvi cestou vylučování cukru močí.

Mechanizmus účinku gliflozinů je jednoduchý. Glukóza se jako cenný zdroj energie kompletně vstřebává zpět do organizmu [3,4]. V ledvinách je za toto zpětné vstřebávání zodpovědný tzv. kotransportér SGLT2, který „posílá" zpět do oběhu 90 % glukózy. O vstřebání zbývajícího množství se stará kotransportér SGLT1, který je přítomen i v jiných částech těla, především ve střevech (obr. 1). Gliflozíny jsou molekuly, které umí zablokovat účinek klíčového SGLT2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem. Při léčbě se pak kromě glykemie snižuje i hmotnost pacienta, kdy pacient nadbytečný cukr vyloučí močí.

Gliflozíny představují léčbu, která funguje zcela nezávisle na inzulinu nebo jeho receptorech, což je důležité v klinické praxi [5]. Z dosavadních zkušeností víme, že tyto léky snižují glykovaný hemoglobin průměrně o 6–8 mmol/mol (nebo 0,6–0,8 %), to znamená přibližně stejně jako ostatní moderní typy léků. Gliflozíny snižují zvýšenou hladinu cukrů v krvi (hyperglykemii), a druhotně tak příznivě ovlivňují betabuňky ve slinivce břišní, které produkují inzulin nezbytný ke zpracování cukrů v těle. Rovněž zprostředkovaně příznivě ovlivňují citlivost na inzulin a produkci cukrů játry. Tento účinek byl pozorován jak

proLékaře.cz | 20.4.2024

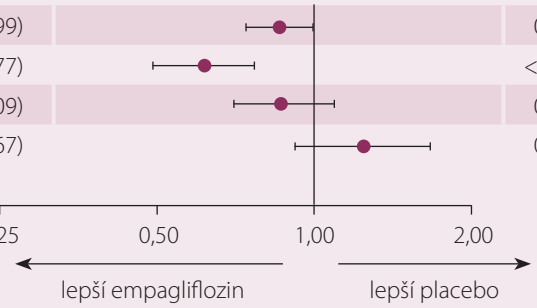


Obr. 1. Mechanizmus účinku gliflozinů – inhibitorů SGLT2.

Obr. 2. Primární cíl ve studii EMPA-REG OUTCOME.

Pacienti s příhodou

	empagliflozin	placebo	HR	(95% CI)	p
3-point MACE	490/4 687	282/2 333	0,86	(0,74; 0,99)	0,0382
KV úmrtí	172/4 687	137/2 333	0,62	(0,49; 0,77)	< 0,0001
nefatální IM	213/4 687	121/2 333	0,87	(0,70; 1,09)	0,2189
nefatální CMP	150/4 687	60/2 333	1,24	(0,92; 1,67)	0,1638



KV – kardiovaskulární, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda

při léčbě samotným gliflozinem, tak i v kombinaci s jinými léky na cukrovku (antidiabetiky). Jejich obrovskou výhodou je možnost ovlivnění diabetu u pacientů s delším trváním diabetu, u nichž je v průběhu let stále náročnější dosáhnout žádané kompenzace cukrovky a kontroly glykemie. Kromě snížení glykemie nalačno, glykemie po jídle a snížení glykovaného hemoglobinu dosahují gliflozíny též snížení hmotnosti pacientů, a to o 2–3 kg. Důležité je, že se jedná skutečně o úbytek tukové tkáně a nikoli tekutin a úbytek hmotnosti přetrvává dlouhodobě. Doložen byl také vliv gliflozinů na krevní tlak, dapagliflozin snižuje systolický krevní tlak o 3–5 mm Hg, diastolický pak o něco méně. Velmi důležitá je i bezpečnost, především riziko hypoglykemie, kdy u gliflozinů je toto riziko velmi nízké.

Nežádoucí účinky gliflozinů jsou předmětem diskuzí a především velkých klinických studií. Jde především o riziko močových a urogenitálních infekcí. Uroinfekce však nejsou významně častější ve srovnání s placebem, více se vyskytují u žen, hlavně v počátku léčby, nicméně dobře reagují na léčbu. Některé práce naznačují, že riziko infekcí snižuje pravidelná a dostatečná hygiena.

Při léčbě gliflozíny je třeba pamatovat na možnost atypického obrazu diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza je závažnou komplikací diabetu, která je způsobena nízkou hladinou inzulinu v krvi a bývá obvykle provázena vysokou hladinou cukru v krvi. Vzácné případy tohoto stavu, vč. život ohrožujících, se objevily i u pacientů užívajících SGLT2 k léčbě DM2. Některé z popsaných případů probíhaly atypicky – hladina cukru byla zvýšena jen mírně.

Studie EMPA-REG OUTCOME byla prezentována na podzim 2015 a vyvolala nejen kladné ohlasy, ale i řadu diskuzí [2,6–8]. Studie se zúčastnilo více než 7 000 pacientů ze 42 zemí světa s DM2 s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem. Medián doby sledování činil 3,1 roku. Pacienti užívali v kombinaci se standardní terapií 1× denně perorálně buď 10 mg, nebo 25 mg empagliflozinu, nebo placebo. Standardní terapie zahrnovala kromě léčiv snižu-

proLékaře.cz | 20.4.2024

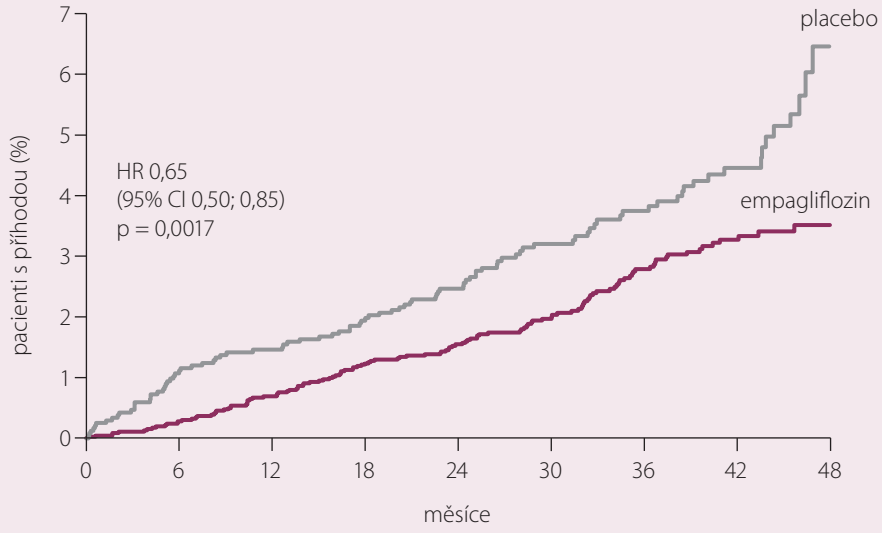
jících glykemii i antihypertenziva a hypolipidemika. Primárním sledovaným cílem byl výskyt úmrtí v důsledku KV onemocnění (KVO) a dále výskyt nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (CMP). Z celkového počtu zúčastněných dokončilo studii více než 97 % pacientů.

Empagliflozin v kombinaci se standardní terapií snížil výskyt úmrtí v důsledku KVO a výskyt nefatálního IM nebo nefatální CMP o 14 %. Během terapie došlo ke snížení mortality na KV choroby o 38 % (obr. 2). Užívání empagliflozinu také vedlo ke snížení celkové mortality o 32 % a k redukci hospitalizací pro srdeční selhání (SS) o 35 % (graf 1). Celkový bezpečnostní profil léku byl v souladu s předchozími studiemi. Nebyl pozorován rozdíl mezi placebem a empagliflozinem v incidenci diabetické ketoacidózy a zlomenin. Empagliflozin prokázal signifikantní snížení KV rizika a mortality u diabetiků 2. typu s vysokým KV rizikem.

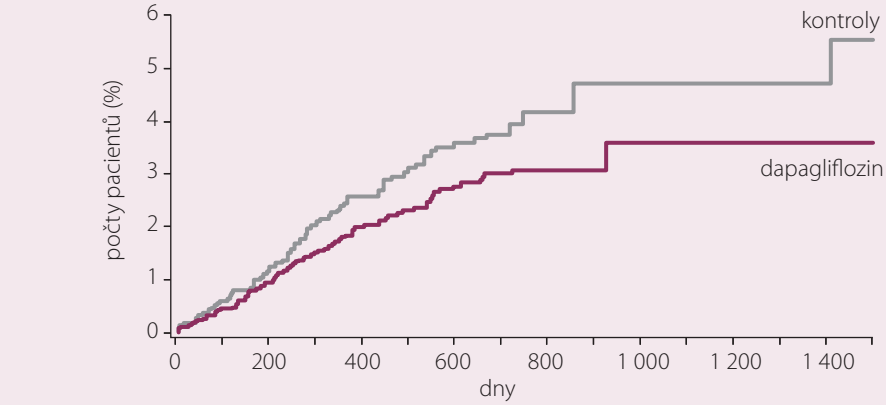
Z obecného hlediska je na základě výsledků studie EMPA-REG OUTCOME možné uvažovat i o tom, že velké množství diabetiků má nepoznanou kongesci a že při včasném odvodnění, bez ohledu na hypoglykemický efekt, je možné očekávat prospěšný účinek na snížení výskytu SS i celkové KV mortality [9].

Dapagliflozin je další vysoce selektivní inhibitor SGLT2, který snižuje hyperglykemii zvýšením glykosurie [10,11]. Účinkuje tedy nezávisle na funkci β-buněk a doplňuje mechanizmy účinku antidiabetik závislé na inzulinu s minimálním rizikem hypoglykemie [12,13]. V klinických studiích, ve kterých byl dapagliflozin hodnocen jak v monoterapii, tak v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey, pioglitazonem či inzulinem, bylo prokázáno, že účinně snižuje nejen hodnotu glykovaného hemoglobinu, ale také tělesnou hmotnost a krevní tlak. Riziko hypoglykemií bylo ve většině studií podobné jako u placeba; mírně častěji byly zaznamenány močové infekce a infekce genitálu, popřípadě bolesti zad, polyurie či mírné zhoršení dyslipidemie. Dapagliflozin je nové, perspektivní antidiabetikum s komplexním působením a malým rizikem nežádoucích účinků, jež nepochybně významně zvýší kvalitu antidiabetické léčby.

V roce 2016 publikovali rozsáhlou metaanalýzu Sonesson et al [14]. Analýza byla provedena na údajích pacientů s DM2, a to jak v celkové populaci, tak i u pacientů s různým stupněm KV rizika, vč. KVO v anamnéze, věku a jiných KV rizikových faktorů. V další analýze



Graf 1. Hospitalizace pro srdeční selhání ve studii EMPA-REG OUTCOME.



počet pacientů v riziku

dapagliflozin	5 699	4 036	1 895	1 635	261	239	221	189
kontroly	3 240	2 227	1 003	833	136	124	111	90

Graf 2. Primární cíl v metaanalýze studiie s dapagliflozinem.

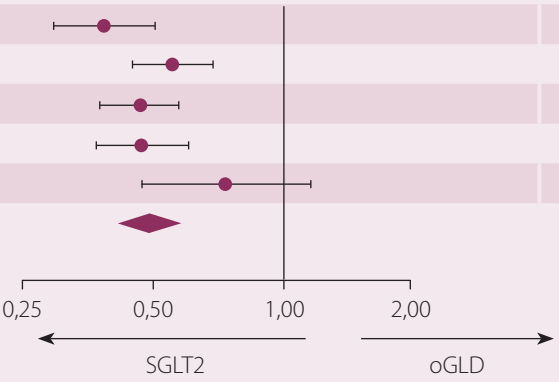
bylo porovnáváno KV riziko pacientů, u nichž se vyskytla epizoda hypoglykemie před hlavními srdečními příhodami (Major Adverse Cardiac Events – MACE), a pacientů bez těchto epizod. Při porovnání dapagliflozinu s kontrolní látkou vycházely analýzy z doby do první epizody a prováděly se pomocí Coxova modelu proporčních rizik stratifikovaných podle studie. Analýza byla provedena na údajích pacientů s DM2, a to jak v celkové populaci, tak i u pacientů s různým stupněm KV rizika, vč. KVO v anamnéze. V další analýze se porovnávalo KV riziko pacientů, u nichž se vyskytla epizoda hypoglykemie před MACE, a pacientů bez této epizody. Při porovnání dapagliflozinu s kontrolní látkou vycházely analýzy z doby do první epizody a prováděly se pomocí Coxova modelu proporčních rizik stratifikovaných podle studie.

Do uvedené metaanalýzy bylo zahrnuto celkem 9 339 pacientů; 5 936 užívalo dapagliflozin v dávkách 2,5–10 mg (6 668 pacientoroků) a 3 403 kontrolní látku (3 882 pacientoroků). Dapagliflozin není spojen se zvýšeným KV rizikem a výsledky dále naznačují možný příznivý účinek jak v celkové populaci (HR 0,77; 95% CI 0,54–1,10 pro MACE), tak u pacientů s KVO v anamnéze (HR 0,80; 95% CI 0,53–1,22) (graf 2). Tyto nálezy se shodně opakovaly u pacientů s různými stupni KV rizika, vč. věku, počtu a typu příhod spojených s KVO v anamnéze i podle počtu přítomných faktorů KV rizika. U pacientů, kteří prodělali epizodu hypoglykemie, nebylo rovněž prokázáno zvý-

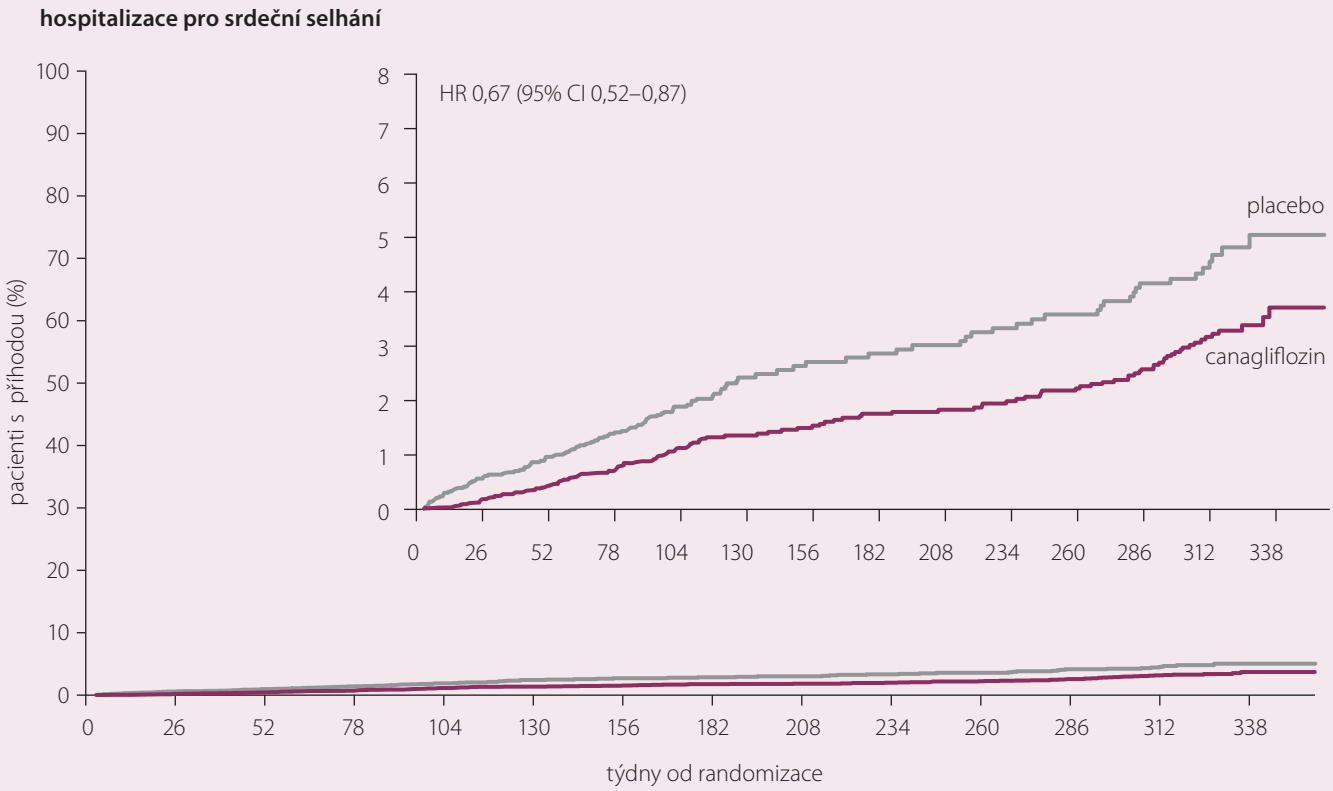
proLékaře.cz | 20.4.2024

Obr. 3. Celková mortalita v průzkumu CVD REAL.

Databáze	n	Počet případů	HR (95% CI)
USA	143 264	250	0,38 (0,29; 0,50)
Norsko	25 050	364	0,55 (0,44; 0,58)
Dánsko	18 468	323	0,46 (0,37; 0,57)
Švédsko	18 378	317	0,47 (0,37; 0,60)
Velká Británie	10 462	80	0,73 (0,47; 1,15)
celkem	215 622	1 334	0,49 (0,41; 0,57)



p hodnota pro SGLT2 inhibitory vs. jiná perorální antidiabetika < 0,001



Graf 3. Studie CANVAS – hospitalizace pro srdeční selhání.

šení rizika výskytu MACE oproti těm, u nichž nebyla taková epizoda zaznamenána.

Na základě výsledků lze předpokládat možnost příznivého účinku na KV systém, který odpovídá multifaktorovému příznivému ovlivnění KV rizikových faktorů, jež bylo popsáno v souvislosti s inhibitory SGLT2 [15].

V letošním roce byly publikovány výsledky studie CVD REAL [16]. Jednalo se o sběr dat z medicínských záznamů a národních registrů v 6 zemích světa – Spojené státy americké, Norsko, Dánsko, Švédsko, Německo a Velká Británie. Pro statistické zpracování bylo použito „propensity score". Jako primární cíl byly sledovány hospitalizace pro SS a mortalita (mortalita nebyla uvedena v datech z Německa). Celkově bylo zavzato 309 056 nemocných s novou léčbou DM2, z toho 154 528 na inhibitorech SGLT2 a stejný počet na jiných antidiabeticích. Základní charakteristika obou skupin se nelišila – průměrný věk 57 let, 68 % tvořily ženy, potvrzené KVO mělo 20 % nemocných, antihypertenzní léčbu mělo 80 % nemocných a 79 % mělo v kombinaci metformin, 38 % sulfonylureu, 32 % DPP4 inhibitory, kolem 30 % GLP1 agonisty a 29 % inzulin – tedy velmi intenzivní léčba hypertenze i diabetes mellitus. Celkově se vyskytlo 961 hospitalizací pro SS, 1 334 úmrtí a 1 983 úmrtí nebo hospitalizací za celkem 190 164 pacientoroků sledování (obr. 3).

Na 77. kongresu Americké diabetologické společnosti v San Diegu v červnu 2017 byly prezentovány výsledky studií CANVAS a CANVAS R [8]. Obě studie zahrnuly 10 142 pacientů s DM2, průměr-

proLékaře.cz | 20.4.2024

ného věku 63 let, průměrného trvání diabetu 13,5 roku s glykovaným hemoglobinem 58–91 mmol/mol. Jednalo se o méně KV rizikové pacienty než ve studii EMPA REG, pouze asi 2/3 prodělaly KV příhodu. Glykovaný hemoglobin poklesl ve skupině léčené kanagliflozinem o 0,58 %, hmotnost o 1,6 kg a systolický krevní tlak o 3,9 mm Hg. Canagliflozin snížil složený KV cíl (nefatální IM, nefatální CMP a KV úmrtí) o 14 % a ke snížení renální insuficience došlo o 40 %. Hospitalizace pro SS byly při léčbě canagliflozinem o 33 % sníženy (graf 3). Jako vedlejší nežádoucí výsledek byly amputace dolních končetin, které byly v placebové větvi 3,4 případů na 1 000 pacientoroků a v léčené větvi 6,3, tedy téměř 2násobné [16].

V běhu jsou další multicentrické studie s dapagliflozinem DECLARE a DAPA-HF a empagliflozinem EMPEROR, které sledují nemocné se SS a s diabetes mellitus i bez něj. Jejich výsledky můžeme očekávat v blízké budoucnosti [17,18].

Literatura

1. Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004; 141(6): 413–420.

2. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Empagliflozin a srdeční selhání. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2016; 5: 19–23.

3. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium-glucose contransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest 2014; 124(2): 499–508. doi: 10.1172/JCI72227.

4. Hummel CS, Lu C, Loo DD et al. Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. Am J Physiol Cell Physiol 2011; 300(1): C14–C21. doi: 10.1152/ajpcell.00388.2010.

5. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the HFA of the ESC. Eur J Heart Fail 2018; 20(5): 853–872. doi: 10.1002/ejhf.1170.

6. Kvapil M. EMPA REG OUTCOME. Důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění. Remedia 2016; 26: 67–72.

7. McGill JB. The SGLT2 inhibitor empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a bench to bedside review. Diabetes Ther 2014; 5(1): 43–63. doi: 10.1007/s13300-014-0063-1.

8. Zinman B, Wanner CH, Lachin JM et al. The EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

9. Sattar N, Petrie MC, Zinman B et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. J Am Coll Cardiol 2017; 69(21): 2646–2656. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.014.

10. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2015; 14: 142. doi: 10.1186/s12933-015-0297-x.

11. Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson EK et al. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in diabetic patients with renal impairment. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 1A. Abstr. TH-OR001.

12. Goto A, Arah OA, Goto M et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. BMJ 2013; 347: f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.

13. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F et al. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. Blood Press 2016; 25(2): 93–103. doi: 10.3109/08037051.2015.1116258.

14. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2016; 15: 37–49. doi: 10.1186/s12933-016-0356-y.

15. Fabiánová J. Kardiovaskulární účinky dapagliflozinu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a různou úrovní rizika. Farmakoterapie 2016; 12: 198–200.

16. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ. The CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. Circulation 2017; 136(3): 249–259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.

17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KV. The CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.

18. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. SGLT2 – gliflozíny – antidiabetika, antihypertenziva nebo léky na srdeční selhání. Kardiol Rev Int Med 2017; 19(3): 195–200.

Doručeno do redakce: 30. 5. 2018
Přijato po recenzi: 6. 6. 2018

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc, FESC
www.med.muni.cz
jvitovec @med.muni.cz