

# Priaznivý vplyv gliflozínov aj na aterosklerózu?

## Benefit of gliflozines on atherosclerosis?

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin** | mokanmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 30. 6. 2021

Prijaté po recenzii 12. 7. 2021

### Abstrakt

Gliflozíny, resp. inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) sú najnovšou skupinou antidiabetických liekov indikovaných na liečbu diabetes mellitus 2. typu. Okrem dobrej glykemickej kontroly a nízkeho rizika hypoglykémie vykazujú signifikantný kardiovaskulárny (KV) benefit. Významne znižujú riziko srdcového zlyhávania, ako ukázali štúdie EMPA-REG OUTCOME s empagliflozínom, CANVAS s kanagliflozínom a DECLARE-TIMI-58 s dapagliflozínom v podskupine pacientov s vysokým KV-rizikom. V štúdiu EMPRISE sa v porovnaní s agonistami receptorov pre glukagón podobný peptid 1 potvrdil benefit empagliflozínu nielen na zníženie hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, ale porovnateľný vplyv aj na zníženú incidenciu aterosklerotických KV-príhod. V sekundárnej analýze štúdie EMPA-REG OUTCOME pri hodnotení všetkých opakovaných príhod sa liečba empagliflozínom spájala s redukciami incidencie infarktu myokardu o 21 %, hlavných koronárnych príhod (infarkt myokardu, alebo koronárna revascularizácia) o 20 %, KV-mortality o 38 % a celkovej mortality z akejkoľvek príčiny o 31 %. Klinické a experimentálne štúdie poukazujú na skutočnosť, že liečba gliflozínmi sa okrem redukcii srdcového zlyhávania spája aj s dlhodobým priaznivým pôsobením na aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia.

**Kľúčové slová:** ateroskleróza – diabetes mellitus 2. typu – gliflozíny – inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) – kardiovaskulárny benefit

### Abstract

Gliflozins or sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, are the newest class of diabetic medications indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Apart from glycaemic control and low risk of hypoglycaemia, gliflozins have been shown to provide significant cardiovascular benefit. They significantly reduce risk of heart failure, as it was shown in studies EMPA-REG OUTCOME with empagliflozin, CANVAS with canagliflozin and DECLARE-TIMI-58 with dapagliflozin in subgroup of patients with high cardiovascular risk. In the study EMPRISE there were confirmed the benefit of empagliflozin not only in reduced hospitalization for heart failure but also comparable effect on reduced incidence of atherosclerotic cardiovascular events. In secondary analysis of EMPA-REG OUTCOME study with evaluation of first plus every recurrent event there were confirmed that treatment by empagliflozin is associated with reduction of incidence of myocardial infarction by 21 %, main coronary events (myocardial infarction or coronary revascularization) by 20 %, cardiovascular mortality by 38% and total mortality from every reasons by 31 %. Clinical and experimental studies suggest, that gliflozin treatment is associated with not only reduction of heart failure, but also with long term benefit an atherosclerotic cardiovascular diseases.

**Key words:** atherosclerosis – cardiovascular benefit – diabetes mellitus – gliflozins– sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors type 2

### Úvod

Gliflozíny, resp. inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) ako najnovšia skupina antidiabetík, sa stali v súčasnosti pevnou súčasťou algoritmov liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) vo svete aj na Slovensku [1,2]. Antidiabetický účinok dosahujú bloko-

vaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2 kotransportu. Mechanizmus ich účinku nie je závislý od funkcie B-buniek a účinku inzulínu, a to prispieva k nízkemu riziku hypoglykémie celej skupiny gliflozínov. Ich významným priaznivým účinkom je aj pokles telesnej hmotnosti spo-

jenej s redukcíou viscerálneho tuku dôsledkom energetickej deprivácie pri stratách glukózy močom [3,4].

Zásadný význam gliflozínov však priniesli výsledky vyžadovaných klinických štúdií na posúdenie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti, ktoré potvrdili ich kardioprotektívny a nefroprotektívny účinok. Z hľadiska KV-benefitu sa takéto výsledky okrem gliflozínov potvrdili iba pri viacerých predstaviteľoch skupiny agonistov recepto-rov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA), u ktorých sa vzhľadom na pomalší nástup účinku uvažuje najmä o ich priaznivom vplyve na proces aterosklerózy, kým v prípade rýchleho efektu gliflozínov hlavne na funkciu myokardu a srdcové zlyhávanie. V poslednej dobe sa však ukazuje, že gliflozíny by mohli mať aj dlhodobu priaznivý antiklerotický účinok.

### Klinické štúdie s gliflozínmi zamerané na kardiovaskulárny benefit

Priaznivý KV-benefit liečby gliflozínmi priniesli ako prvé výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom liečených empagliflozínom. V rámci preexistujúceho KV-ochorenia (KVO) mali plne vyťaženu liečbu rizikových KV-faktorov, pričom až 95 % užívalo antihypertenzívnu, 77 % hypolipidemickú a 83 % antitrombotickú liečbu s dokázaným priaznivým vplyvom na KV-mortalitu. Napriek tomu sa v prípade empagliflozínu dokázal priaznivý vplyv na ďalšiu 14 % redukcíu incidencie primárneho kompozitného cieľa, t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody v porovnaní s placebom. Z jednotlivých sledovaných cieľov sa na tom podieľala štatisticky významná redukcia KV-mortality o 38 %, zároveň sa redukovala aj celková mortalita o 32 %. Tento benefit liečby nastupoval pomerne rýchlo po zahájení liečby, nezávisel ani od zmien hladín HbA<sub>1c</sub>, ani od incidencie KVO a podľa sekundárnej analýzy výsledkov najviac súvisel s významnou redukcíou potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 35 %. Išlo tak o prvý dôkaz, že antidiabetický liek priaznivo pôsobí na srdcové zlyhávanie [5]. Nedávno bola publikovaná štúdia EMPEROR-Reduced, ktorá zahŕňala viac ako 3 700 pacientov liečených empagliflozínom 10 mg denne s diabetom, ale aj bez DM2T s prejavmi chronického srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou (EF ≤ 40 %). V tejto štúdii sa tiež potvrdilo, že liečba empagliflozínom sa spája s 25 % redukcíou primárneho kompozitu, zloženého s KV-úmrťou alebo hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, ktorých počet sa v porovnaní s placebom znížil o 30 %. Tento priaznivý účinok bol dosiahnutý nielen u chorých s DM2T, ale aj u nediabetických pacientov [5,6], a tým sa empagliflozín stáva aj liečbou chronického srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou, ako uvádza aktualizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku Jardiance z júna 2021.

Ďalší dôkaz KV-benefitu gliflozínov priniesla štúdia CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)

s kanagliflozínom. Zásadným rozdielom oproti štúdii EMPA-REG OUTCOME bol počet zahrnutých pacientov s vysokým KV-rizikom, pričom pri liečbe empagliflozínom ich bolo takmer 100 %, kým pri liečbe kanagliflozínom 66 %, čiže štúdia CANVAS zahŕňala aj väčšiu skupinu chorých s nižším KV-rizikom, ktorí mali a priori o 32 % nižšie KV-riziko. Liečba kanagliflozínom v porovnaní s placebom viedla k 14 % redukcii incidencie rovnakého primárneho kompozitného cieľa (HR 0,86), t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody, pričom pri jednotlivých komponentoch bol štatisticky nevýznamný trend k ich poklesu, vrátane incidencie cievnnych mozgových príhod. Vo vzťahu ku KV- a celkovej mortalite sa takisto potvrdil iba štatisticky nevýznamný trend k poklesu, ale tak ako v prípade empagliflozínu došlo k významnej redukcii potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 33 % [7].

V štúdii DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom, ktorá zahŕňala iba 40 % pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom, sa nepotvrdil štatisticky významný pokles primárneho kompozitného cieľa, ale KV-benefit bol pozorovaný v podskupine s vysokým KV-rizikom. Tak ako v predchádzajúcich štúdiách liečba dapagliflozínom sa spájala s významnou redukcíou hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie [8] a aktuálny súhrn charakteristických vlastností lieku Forxiga tiež uvádza ako indikáciu liečbu chronického srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou.

Okrem randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT – Randomized Controlled Trial) sa KV-benefit gliflozínov potvrdil aj v klinických štúdiách z reálnej klinickej praxe (RWE – Real-World Evidence), ako CVD REAL a EMPRISE, využívajúcich metódu PSM (Propensity Score Matching) v pomere 1 : 1. V štúdii CVD REAL, hodnotiacej viac ako 300 000 pacientov, sa liečba akýmkoľvek gliflozínom spájala s redukcíou srdcového zlyhávania o 28 % u diabetikov s KVO a o 39 % u diabetikov bez KVO. Takisto došlo k redukcii primárneho kompozitu, zahŕňajúceho okrem srdcového zlyhávania aj KV-mortalitu v týchto podskupinách o 37 %, resp. o 44 % [9].

Ďalší silný dôkaz o benefite liečby gliflozínmi v prevencii srdcového zlyhávania priniesla štúdia EMPRISE (Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety), ktorá metódou PSM zohľadnila viac ako 140 premenných. Prvé publikované výsledky interim analýzy zhodnotili okolo 35 tisíc spárovaných skupín pacientov s DM2T, u ktorých sa potvrdilo, že liečba empagliflozínom sa v porovnaní so sitagliptínom spájala s 50 % redukcíou relatívneho rizika srdcového zlyhávania ako hlavnej diagnózy a porovnateľnou 49 % redukcíou aj v prípade diagnózy srdcového zlyhávania v ktoromkoľvek poradí. Tento benefit sa prejavil už počas 5,3-mesačného sledovania v súlade s predchádzajúcimi informáciami o rýchlom nástupe kardiálneho benefitu gliflozínov. Priaznivý účinok empagliflozínu na srdcové zlyhávanie sa prejavil u pacientov s prítomným, alebo neprítomným KVO, alebo srdcovým zlyhávaním v predchorobí, bol prítomný pri dávkovaní empagliflozínu 10 mg aj 25 mg denne, ako aj

pri použití akéhokoľvek gliptínu, nielen sitagliptínu ako komparátora [10–13].

Z týchto výsledkov vyplynuli závery, že gliflozíny majú významný vplyv na prevenciu progresie srdcového zlyhávania ako ich hlavný KV-benefit, kým pomalší nástup kardioprotektívneho účinku GLP1-RA sa spája s prevenciou progresie aterosklerózy. Ďalšie výsledky klinických štúdií spolu s experimentálnym výskumom však priniesli dôkazy o komplexnejšom KV-benefite gliflozínov.

### **Pôsobia gliflozíny priaznivo iba na srdcové zlyhávania, alebo aj na proces aterosklerózy?**

Rozsiahly súbor v stále prebiehajúcej štúdii EMPRISE priniesol materiál pre ďalšie, postupne prezentované a publikované subanalýzy. V jednej takejto subanalýze sa porovnávala liečba empagliflozínom s liečbou GLP1-RA v súbore približne 110 000 pacientov s DM2T. Liečba empagliflozínom sa spájala s významne nižším rizikom hospitalizácií pre srdcové zlyhávania o 36 % a preukázala však porovnateľný vplyv aj na incidenciu aterosklerotických KV-príhod [14,15].

V talianskej observačnej RWE-štúdii sa metódou PSM spárovalo takmer 8 600 pacientov s DM2T liečených gliflozínmi, alebo GLP1-RA v priemere 13 mesiacov. Išlo o pacientov priemerne 63-ročných s 18 % prevalenciou KVO. V tejto štúdii sa liečba gliflozínmi v porovnaní s GLP1-RA spájala nielen s poklesom hospitalizácií pre srdcové zlyhávania o 41 %, ale dokonca aj s nižšou incidenciou infarktu myokardu o 28 % a počtu hospitalizácií pre akúkoľvek KV-príčinu o 18 % [16].

V nedávno publikovanej sekundárnej analýze štúdie EMPA-REG OUTCOME sa vyhodnocoval vplyv empagliflozínu nielen na výskyt prvej epizódy sledovaných KV-ukazovateľov, ale aj na všetky epizódy u pacientov s DM2T. Počet celkových analyzovaných udalostí bol tak až dvojnásobne vyšší ako počet prvých udalostí analyzovaných v primárnej analýze, čo umožnilo zlepšiť presnosť odhadu celkovej efektivity a dlhodobého benefitu liečby pre pacienta. Liečba empagliflozínom v porovnaní s placebom mala výraznejší vplyv na opakované príhody a spájala sa s redukciami primárneho KV-kompozitu o 14 % pri prvej príhode a o 22 % pri všetkých príhodách. Očakávaným výsledkom bol priaznivý vplyv na zníženie počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhávania o 35 % pri prvej príhode a o 42 % pri všetkých príhodách, ako aj zvýraznenie redukčného vplyvu liečby na kompozitný ukazovateľ zahŕňajúci okrem hospitalizácií pre srdcové zlyhávania aj KV-mortalitu z 34 % na 44 %. Zároveň sa však pri zhodnotení vplyvu liečby empagliflozínom na celkový výskyt príhod potvrdilo, že sa spája aj so štatisticky významnou redukciami incidencie infarktu myokardu o 21 %, hlavných koronárnych príhod (infarkt myokardu, alebo koronárna revaskularizácia) o 20 % a rozšírených koronárnych príhod (infarkt myokardu, koronárna revaskularizácia alebo nestabilná angina pectoris) o 17 %. Došlo k zníženiu KV-mortality o 38 % a počtu úmrtí z akejkoľvek príčiny o 31 %, ako aj

hospitalizácií z akejkoľvek príčiny o 27 %, ktoré zahŕňali okrem KVO aj infekcie a ochorenia nervového systému. Dôležitým výsledkom bolo, že z prepočítaného množstva 50,4 zabránených udalostí na 1 000 pacientorokov, vyžadujúcich hospitalizáciu, súviselo so srdcovým zlyháváním iba 9,7 udalostí na 1 000 pacientorokov, čo zodpovedá približne iba 20 %. Výsledky tejto štúdie naznačujú dlhodobý priaznivý účinok chronickej liečby empagliflozínom, ktorý pravdepodobne pretrváva aj po prvej KV-udalosti. Súčasne upozorňujú na skutočnosť, že KV-benefit nespočíva iba v priaznivom a rýchlom ovplyvnení srdcového zlyhávania, ale aj v možnom dlhodobom vplyve na zníženie výskytu aterosklerotických KVO [17].

Kým ešte donedávna sa pri individualizácii antidiabetickej liečby uvažovalo o preferencii gliflozínov najmä u chorých so srdcovým zlyháváním, najnovšie výsledky klinických štúdií poukazujú na ich protektívny benefit u chorých s aterosklerotickým cievnym postihnutím.

### **Mechanizmus antisklerotického účinku gliflozínov**

Už prvé štúdie v rámci klinického skúšania potvrdili priaznivý vplyv liečby gliflozínmi na viaceré KV-rizikové faktory. Okrem poklesu hyperglykémie a redukcie telesnej hmotnosti so zlepšením inzulínovej rezistencie (IR) sa liečba gliflozínmi spája s poklesom tlaku krvi bez vzostupu frekvencie srdca, poklesom hladiny triacylglycerolov (TAG) a vzostupom HDL-cholesterolu, ako aj poklesom hladiny kyseliny močovej, a potvrdil sa aj pokles tuhosti ciev.

### **Vplyv na tlak krvi**

Podobne ako v prípade priaznivého účinku gliflozínov na progresiu srdcového zlyhávania, tak aj v prípade ich antisklerotického pôsobenia majú význam hemodynamické zmeny v zmysle redukcie tlaku krvi s poklesom intravaskulárneho objemu a redukciami after-load, vrátane vyvolania osmotickej diurézy. Ich diuretický potenciál však nie je hlavným vysvetľujúcim mechanizmom, pretože liečba diuretikami s väčším znížením intravaskulárneho objemu a sodíkovej nálože sa nespája s redukciami KV-mortality. Liečba gliflozínmi na rozdiel od kľúčkových a tiazidových diuretík viac redukuje intersticiálnu tekutinu ako intravaskulárnu a nespája sa s reflexnou aktiváciou sympatického systému a zvýšením srdcovej frekvencie. V kombinácii s betablokátormi a antagonistami vápnika gliflozíny viac redukujú tlak krvi ako diuretiká.

Gliflozíny majú potenciál priaznivo ovplyvniť viaceré mechanizmy, ktoré sa podieľajú na regulácii tlaku krvi a vplyvajú na KV-mortalitu. Na rozdiel od tiazidových diuretík zvyšujú nátriurézu pôsobením v proximálnom tubule a zvyšujú prísun sodíka a chloridu v juxtaglomerulárnom aparáte makula densa s vplyvom na ďalšie neurohumorálne systémy, ako je inhibícia lokálneho systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS). Gliflozíny pôsobia kardioprotektívne a aditívne k inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a sartanom svojim vply-

vom na neklasický systém RAAS. Dôsledkom stimulácie angiotenzín II receptora typu 2 a aktiváciou angiotenzínu 1–7 majú vazodilatačný, protizápalový a pozitívne inotropný účinok [18–20].

### Vplyv na krvné lipidy

Gliflozíny priaznivo ovplyvňujú aterogénnu dyslipidémiu. Ako ukázala metaanalýza doterajších 48 klinických štúdií, liečba SGLT2i sa spája s poklesom hladiny TAG a vzostupom HDL-cholesterolu [21]. Tieto zmeny súvisia so zlepšením IR a inzulínovej sekrécie, čím sa následne redukuje tvorba TAG v pečeni a zvyšuje katabolizmus lipoproteínov bohatých na TAG. V cirkulácii sa dôsledkom redukovanej aktivity proteínu transferujúceho cholesterolové estery (CETP) zvyšuje koncentrácia veľkých HDL<sub>2</sub> častíc a znižuje množstvo malých denzných sdLDL častíc [22,23].

Metaanalýza klinických štúdií potvrdila, že s liečbou gliflozínmi sa spája aj mierny vzostup celkového cholesterolu: spolu s nárastom HDL-cholesterolu sa zvyšuje aj hladina LDL-cholesterolu dôsledkom nátriúrúzy vyvolanej hemokoncentrácie a zníženej exprese LDL-receptorov v hepatocytoch. Na redukovanej expresii LDL-receptorov sa podieľa zvýšená aktivita HMG-CoA reductázy spolu so zvýšenou intracelulárnou produkciou cholesterolu. Čo je však dôležité aj pri miernom náraste hladiny LDL-cholesterolu dochádza k zníženiu množstva malých denzných sdLDL-častíc a podľa klinických štúdií priaznivý KV-benefit liečby gliflozínmi nie je týmto negatívne ovplyvnený [21–24].

### Vplyv na telesnú hmotnosť a remodeláciu tukového tkaniva

Priaznivým účinkom liečby gliflozínmi je aj pokles telesnej hmotnosti dôsledkom energetickej deprivácie pri stratách glukózy močom. Tým sa zlepšuje aj IR ako jeden z hlavných etiopatogenetických mechanizmov DM2T. Liečba gliflozínmi sa však spája nielen s poklesom telesnej hmotnosti, ale aj s priaznivou redistribúciou tukového tkaniva s redukciami abdominálneho viscerálneho tuku [3,4]. V experimentálnych štúdiách u hlodavcov podávanie SGLT2i redukuje aj množstvo hepatálneho tuku. U pacientov s DM2T a nealkoholovou steatohepatitídou sa liečba empagliflozínom 10 mg denne spája s redukciami hepatálneho tuku meraného metódou MRI-PDFF (Magnetic Resonance Imaging derived Proton-Density-Fat-Fraction) a poklesom hladiny transaminázy ALT [25,26]. Okrem toho podávanie empagliflozínu myšiam v experimentálnom modeli obezity indukovanej vysokotukovou diétou vedie k zvýšeniu množstva hnedého tukového tkaniva a zvýšenému hnednutiu bieleho tukového tkaniva s následným zvýšením termogenézy a výdaja energie, čo prispieva k poklesu telesnej hmotnosti. Zároveň sa zvyšuje utilizácia tukov v kostrovom svalstve dôsledkom aktivácie AMPK (5-adenozínmonofosfátom aktivovaná proteínová kináza) a zvýšenej produkcie fibroblastového rastového faktora FGF21 v pečeni [27,28].

Experimentálne štúdie však naznačujú, že SGLT2i nielen znižujú množstvo tukového tkaniva, ale prispievajú aj k jeho priaznivej remodelácii. Podávanie empagliflozínu obéznym myšiam zvyšuje množstvo protizápalových M2-makrofágov a redukuje množstvo zápalových M1-makrofágov a Th1-lymfocytov v tukovom tkanive, čím sa redukuje zápalová aktivita tukového tkaniva, znižuje stupeň systémovej subklinickej zápalovej reakcie a zlepšuje IR [27,28]. Zároveň dochádza k zvýšeniu hladín protizápalovo pôsobiaceho adiponektínu a redukujú sa hladiny leptínu a zápalových parametrov a cytokínov, ako sú C-reaktívny proteín (CRP), faktor nekrotizujúci nádory (TNF $\alpha$ ) a interleukín 6 (IL6) [29].

### Vplyv na cievny artériový systém

Podávanie gliflozínov vedie aj k zlepšeniu funkcie cievneho systému v zmysle úpravy dysfunkcie endotelu a podpory vazorelaxácie hladkej cievnej svaloviny, priamym pôsobením na iónové kanály vaskulatury. Zvyšujú množstvo cirkulujúcich progenitorových buniek s provaskulárnou funkciou a podporou protizápalovej M2-polarizácie makrofágov v perivaskulárnom tuku pôsobia protizápalovo. Liečba gliflozínmi sa spája aj so znížením oxidačného stresu v cievnom systéme, potvrdil sa aj pokles tuhosti ciev [13,18–20].

Viacere štúdie na experimentálnych zvieratách potvrdili antisklerotický účinok podávaných gliflozínov, vrátane dapagliflozínu, kanagliflozínu a empagliflozínu. Ich podávanie sa spája s poklesom systémoveho i lokálneho subklinického zápalu v artériách, inhibíciou makrofágovej infiltrácie a tvorby penových buniek v cievnej stene. Potláča sa tvorba TNF $\alpha$  a IL6, ako aj aktivácia NL-RP3-inflamazómu s následným potlačením sekrécie IL1. Znižuje sa aktivita indukovanej syntázy oxidu dusnatého (iNOS), stupeň oxidačného stresu a zlepšuje sa funkcia endotelu. V niektorých experimentálnych modeloch gliflozíny inhibujú aj proliferáciu buniek hladkej cievnej svaloviny podieľajúcich sa na včasných prejavoch aterosklerózy. Podávané gliflozíny blokujú progresiu aterosklerotického procesu, hodnotenú plochou aterosklerotickej lézie a veľkosťou aterosklerotických plátov, zároveň podporujú stabilitu aterosklerotického plátu zvýšením obsahu kolagénu [30–37].

### Záver

Podľa aktuálnych oficiálnych štandardov sú gliflozíny ideálnou voľbou dočasnej kombinácie s metformínom u všetkých pacientov s DM2T, pokiaľ nie sú kontrindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými perorálnymi antidiabetikami prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie aj úpravu HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie. Poskytujú priaznivý efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku, a väčšinu kardiometabolických rizikových faktorov. U pacientov so srdcovým zlyhávaním, už prítomným KVO s dominanciou rizika rozvoja srdcového zlyhávania alebo vysokým KV-rizikom, alebo chronickou obličkovou chorobou sú gliflozíny preferovanou a s dôrazom odporúčanou liečbou,

a to nezávisle od hladiny HbA<sub>1c</sub>, na akomkoľvek stupni liečby, s cieľom redukcie rizika KV- aj celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávajúce a redukcie novej alebo progresie existujúcej chronickej choroby obličiek. Gliflozíny sú výhodné aj u chorých s DM2T bez KVO s prioritou minimalizovať riziko hypoglykémie a minimalizovať hmotnostný prírastok, resp. dosiahnuť zníženie hmotnosti. V odporúčanej hierarchii zastávajú spolu s GLP1-RA prvú pozíciu výberu k metformínu [2,38].

Výsledky prvých klinických štúdií zameraných na KV-bezpečnosť poukazovali na skutočnosť, že hlavný kardioprotektívny význam gliflozínov spočíva v ich priaznivom a rýchlom účinku na progresiu srdcového zlyhávania a mortality. Experimentálne práce však potvrdili aj ich blokujúci vplyv na proces aterosklerózy a už prvé štúdie v rámci klinického skúšania potvrdili priaznivý vplyv liečby gliflozínmi na viaceré KV-rizikové faktory. Najnovšie analýzy klinických štúdií poukazujú na ich potenciálne dlhodobý preventívny účinok aj u chorých s aterosklerotickým KVO.

## Literatúra

- American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl1): S125-S150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S010>>.
- Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(2 Suppl1): 5–153.
- 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>>.
- Mokáň M, Galajda P. Perspektívy liečby diabetes mellitus inhibítorami sodíko-glukózového kotransportéra 2. *Diab Obez* 2018; 18(35): 43–50.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPAREG-OUTCOME Investigators]. Empagliflozine, 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>>.
- Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
- 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>>.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. 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>>.
- Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI et al. [CVD-REAL Investigators and Study Group]. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: An analysis of CVD-REAL. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(22): 2497–2506. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.085>>.
- Patorno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) Study. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
- Scherthaner G, Karasik A, Abraitienė A et al. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0920-3>>.
- Martinka E. Štúdia EMPRISE: empagliflozín redukuje počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávajúce. Potvrdenie z bežnej klinickej praxe. *Forum Diab* 2019; 8(3): 193–199.
- Mokáň M, Galajda P. Gliflozíny a srdce – analýzy štúdie EMPRISE. *Forum Diab* 2020; 9(2): 115–119.
- 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. Circulation* 2019; 140(Suppl 1): A11928.
- 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>>.
- Longato E, Di Camillo B, Sparacino G et al. Cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in real-life. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8(1): e001451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001451>>.
- McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12): 949–959. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)>.
- Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms. *Am J Cardiol* 2017; 120(15): S28–S36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.013>>.
- 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>>.
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5(6): 632–644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.02.004>>.
- Sanchez Garcia A, Simental-Mendia M, Millan-Alanis JM et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 160: 105068. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105068>>.
- Kern M, Klötting N, Mark M et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin. *Metabolism* 2016; 65(2): 114–123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.010>>.
- Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T et al. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14(11): 1113–1121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2018.1541348>>.
- Briand F, Mayoueux E, Brosseau E et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes* 2016; 65(7): 2032–2038. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db16-0049>>.
- Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1801–1808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0165>>.
- Scheen AJ. Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on liver fat in patients with type 2 diabetes: hepatic beyond cardiovascular and renal protection? *Ann Transl Med* 2018; 6(Suppl 1): S68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.10.39>>.
- Xu L, Nagata N, Nagashimada M et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine* 2017; 20: 137–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.028>>.

28. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte* 2018; 7(2): 121–128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/21623945.2017.1413516>>.
29. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* 2018; 44(6): 457–464. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>>.
30. Kang Y, Zhan F, He M et al. Anti-inflammatory effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2020; 133–134: 106779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2020.106779>>.
31. Terasaki M, Hiromura M, Mori Y et al. Amelioration of hyperglycemia with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor prevents macrophage-driven atherosclerosis through macrophage foam cell formation suppression in type 1 and type 2 diabetic mice. *PLoS One* 2015; 10(11): e143396. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143396>>.
32. Leng W, Ouyang X, Lei X et al. The SGLT-2 inhibitor Dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 6305735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6305735>>.
33. Nasiri-Ansari N, Dimitriadis G, Agriogannis G et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0749-1>>.
34. Han JH, Oh TJ, Lee G et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice fed a western diet. *Diabetologia* 2017; 60(2): 364–376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4158-2>>.
35. Dimitriadis GK, Nasiri-Ansari N, Agriogannis G et al. Empagliflozin improves primary haemodynamic parameters and attenuates the development of atherosclerosis in high fat diet fed APOE knockout mice. *Mol Cel Endocrinol* 2019; 494: 110487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2019.110487>>.
36. Kim SR, Lee SG, Kim SH et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun* 2020; 11(1): Dostupné z DOI: 2127. <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-15983-6>>.
37. Lee SG, Lee SJ, Lee JJ et al. Anti-inflammatory effect for atherosclerosis progression by sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor in a normoglycemic rabbit model. *Korean Circ J* 2020; 50(5): 443–457. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2019.0296>>.
38. Martinka E, Mokáň M, Rašlová K, Tkáč I, Schroner Z, Galajda P (eds) et al. Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2).