

# Význam moderních antidiabetik pro kardiologa a diabetologa

Alena Šmahelová

III. interní gerontometabolická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Inhibitory SGLT2 (SGLT2 i) – glifloziny – jsou novou skupinou antidiabetik, jejichž účinek není závislý na sekreci inzulinu z beta buněk pankreatu. Kromě ovlivnění hyperglykemie bez rizika hypoglykemie přispívají ke snížení hmotnosti a hypertenze. Velké randomizované klinické studie s těmito antidiabetiky u nich potvrdily nejen kardioresnální bezpečnost, ale prokázaly i jejich další významné benefity. U diabetiků 2. typu, kteří mají častěji problém s kardioresnálním syndromem, aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním, renálním postižením a zvýšeným rizikem srdečního selhání (zde i u nediabetiků), působí tyto léky protektivně. V současnosti je oceňován jejich význam nejen v sekundární, ale i v primární prevenci kardioresnálního postižení a jsou spolu s analogy GLP1 doporučovány jako léky vhodné pro intenzifikaci antidiabetické léčby hned po metforminu a jako jediné možné perorální antidiabetikum k intenzivní inzulinové léčbě diabetu 1. typu.

**Klíčová slova:** diabetes 2. typu, diabetes 1. typu, kardioresnální syndrom, kardiovaskulární komplikace, chronické onemocnění ledvin, prevence, glifloziny.

## Importance of modern antidiabetic drugs for the cardiologist and diabetologist

SGLT2 inhibitors – gliflozins – are a novel group of antidiabetic drugs whose action is independent of insulin secretion from pancreatic beta cells. In addition to affecting hyperglycaemia without a risk of hypoglycaemia, they contribute to reducing weight and hypertension. Large randomized clinical trials of these antidiabetic drugs have not only confirmed their cardioresnáln safety, but also have shown other major benefits. In type 2 diabetic patients who more often present with cardioresnáln syndrome, atherosclerotic cardiovascular disease, renal involvement, and increased risk of heart failure (also seen in non-diabetics), these drugs have a protective effect. Currently, their importance is appreciated not only in secondary, but also in primary prevention of cardioresnáln involvement, and, along with GLP-1 analogues, they are recommended as drugs suitable for intensification of antidiabetic therapy second only to metformin and as the only possible oral antidiabetic agent for intensive insulin therapy of type 1 diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes, type 1 diabetes, cardioresnáln syndrome, cardiovascular complications, chronic kidney disease, prevention, gliflozins.

## Úvod

Vliv hyperglykemie na mikrovaskulární komplikace diabetu je již několik desetiletí dobře známý a rovněž je mnoho důkazů o velmi přesvědčivém efektu dlouhodobé normoglykemie v boji proti nim. Vztah hyperglykemie a kardiovaskulárních (KV) komplikací už tak jasný není. KV komplikace jsou přitom u diabetiků pořád častější (32 %), stále jim významně zkracují ži-

vot (srdeční infarkt, mozková mrtvice, srdeční a ledvinové selhání) a jsou příčinou úmrtí každého druhého diabetika (1). Tato fakta jsou dnes nezpochybnitelná, jiná věc je, jak moc si tuto skutečnost uvědomujeme přímo v klinické praxi.

Známé, ale klinicky stále nikoli vždy dostatečně vnímané a adekvátně posuzované, diagnostikované a léčené, je propojení kardioresnálního a renálního systému – kardioresnální syndrom (2).

Akutní i chronické změny v jednom orgánu indukují změny v orgánu druhém. Předpokládá se, že dysfunkce endotelu může vést k současnému poškození renálního a kardioresnálního. Etiologie je multifaktoriální (hemodynamické změny, humorální a metabolické faktory, oxidativní stres). Progresivní skleróza či fibróza a proteinurie je u diabetu spíše důsledkem zvýšené aktivity transformovaného růstového faktoru beta systému a cévních

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D., smahelov@lfhk.cuni.cz

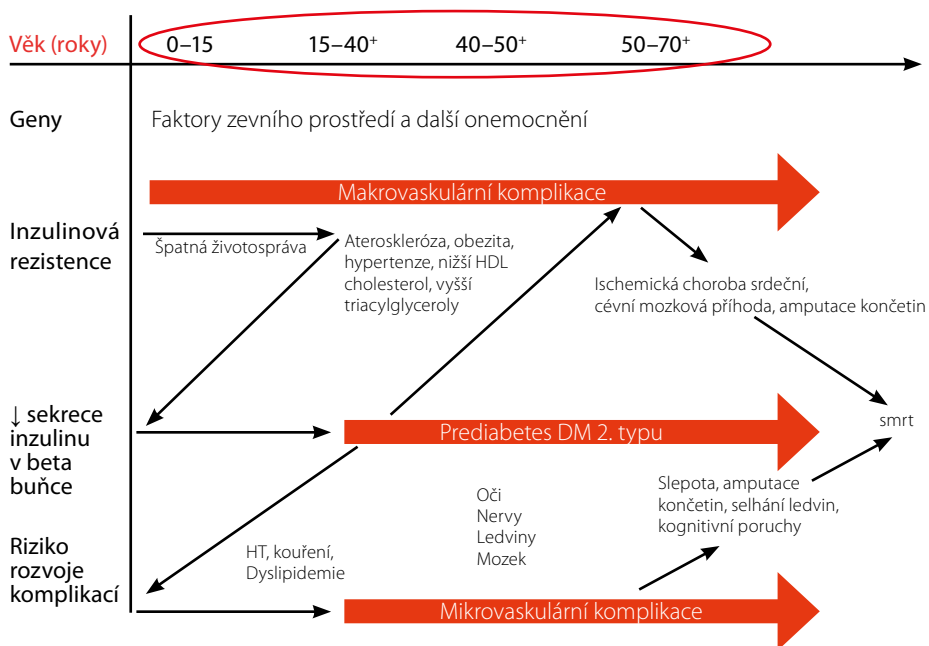
III. interní gerontometabolická klinika FN a LF UK Hradec Králové, Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2020; 19(2): 97–100

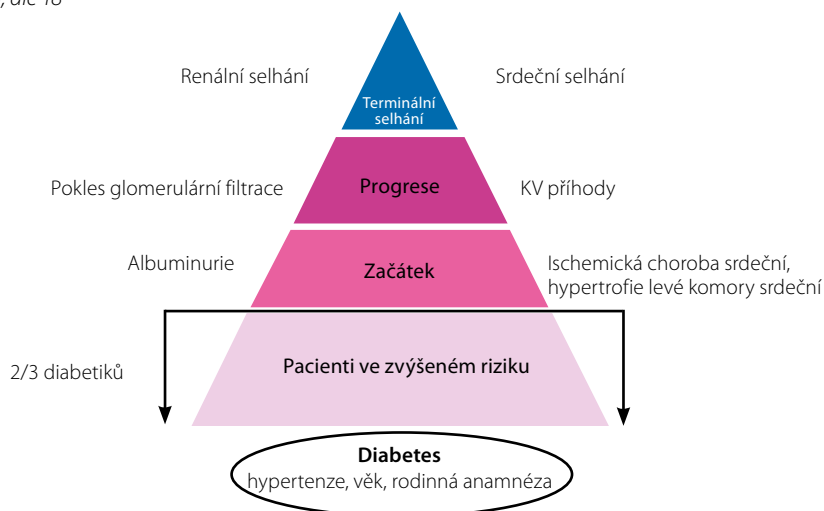
**Tab. 1.** Analýza efektu dapagliflozinu na zhoršení srdečního selhání dle věku (primární cíl studie DAPA-HF zahrnující většinu nediabetiků)

	% diabetiků	Hazard ratio pro prim. cíl
Věk < 55 y (n = 636)	33,8	0,87 (95 % CI, 0,60–1,28)
Věk 55–64 y (n = 1 242)	45,4	0,71 (95 % CI, 0,55–0,93)
Věk 65–74 y (n = 1 717)	44,1	0,76 (95 % CI, 0,61–0,95)
Věk ≥ 75 y (n = 1 149)	38,8	0,68 (95 % CI, 0,53–0,88)
P pro trend	0,50	0,76

**Obr. 1.** Progrese inzulinové rezistence během života



**Obr. 2.** Diabetes mellitus potencuje rozvoj KV onemocnění a chronického onemocnění ledvin u diabetiků; dle 18



endoteliálních růstových faktorů. Chronické změny srdeční funkce vedou k poškození ledvinové funkce a obráceně. Nejčastější příčinou smrti u diabetiků s terminálním selháním funkce ledvin je smrt z kardiiovaskulárních příčin (3).

To jsou jasné důvody pro to, aby bylo kardiální a ledvinové onemocnění u diabetiků sledováno a léčeno společně. Diabetolog řeší od

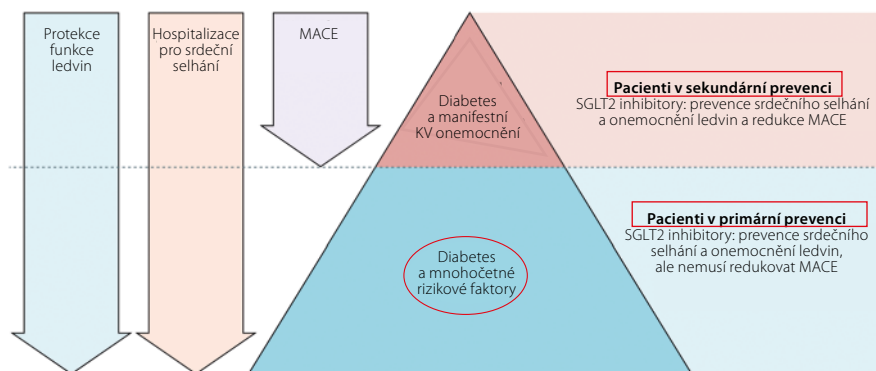
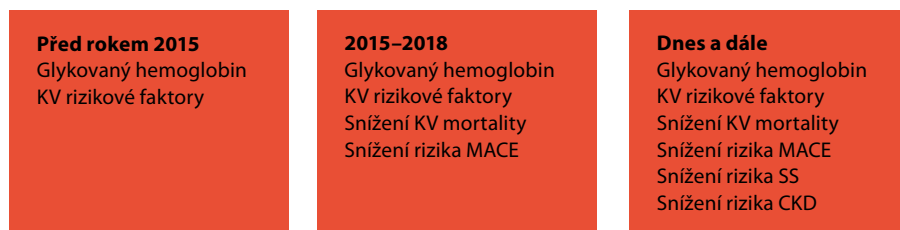
diagnózy diabetu prioritně hyperglykémii a tím, že ji včas a dostatečně koriguje k normálním hodnotám, provádí současně prevenci kardiálního i renálního postižení. Dále má ve své péči i diabetiky s chronickým srdečním a/nebo renálním selháním, u kterých pečuje o kompenzaci diabetu a kontroluje také korekci ostatních rizikových kardiorenálních faktorů. Zde už dlouhodo-

bá normoglykémie není vždy výhodná a v řadě situací může pacienta dokonce spíše ohrozit. Proto je přístup diabetologa k péči o diabetika komplexní, a to v primární i sekundární prevenci. Dnes už to neplatí pouze pro diabetes 2. typu, ale rovněž i pro diabetiky 1. typu, u kterých se v průběhu života rovněž zvyšuje kardiorenální riziko (double diabetes) (obrázek 1). Vývoj antidiabetické medicíny skýtá možnost bezpečného ovlivnění glykémie z hlediska rizika hypoglykémie i nárůstu hmotnosti a některá antidiabetika mají i některé „protirizikové“ kardiorenální účinky.

Kardiolog a nefrolog jsou specialisté, kteří léčí již stávající komplikace diabetu. I tyto skupiny specialistů mají nyní zájem na co nejčasnějším a nejširším zařazení nových antidiabetik do schématu antidiabetické léčby. Do této skupiny patří analogy receptoru GLP1 (zatím jen v injekční formě) a inhibitory SGLT2 – glifloziny (v perorální formě). Tyto léky jsou nyní v řadě guidelines posunuty na první místa pro intenzifikaci monoterapie metforminem. Důvodem je snaha o nejen sekundární, ale i primární prevenci kardiorenálního syndromu. Kromě antihyperglykemického efektu (snižují hyperglykémii bez rizika hypoglykémie) snižují tyto léky i hmotnost, hypertenzi, příznivě ovlivňují lipidové spektrum.

## Kardiovaskulární a renální účinky gliflozinů

Jejich preventivní a protektivní kardiorenální efekt byl ověřen v řadě mezinárodních prospektivních randomizovaných (včetně real-world) klinických studií. Skupina inhibitorů SGLT2 – gliflozinů (u nás dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin) je tak v centru zájmu diabetologů, kardiologů a nefrologů. Jako první byl již před několika lety zaveden do klinické praxe dapagliflozin, praktické zkušenosti s ním jsou tak nejdelší a je v celosvětovém kontextu dosud nejvíce používaným gliflozinem. Ten je i u nás již k dispozici do kombinace inzulinové léčby i pro některé diabetiky 1. typu. V této indikaci je lékovými agenturami schválen i nový gliflozin, duální inhibitor SGLT 2 i 1. Výsledky dlouhodobé KV studie s dapagliflozinem (DECLARE) byly sice zveřejněny jako poslední, ale po skutečně pěti letech sledování KV a renálních efektů. Od dříve uzavřených KV studií – EMPAREG-OUTCOME (empagliflozin) a CANVAS (kanagliflozin) se odlišila rovněž největším počtem zařazených pacientů (17 160 diabetiků 2. typu) a také je-

**Obr. 3.** Kardiorenální benefity gliflozinů u diabetiků 2. typu; dle 5**Obr. 4.** Vývoj cílů antidiabetické léčby**Tab. 2.** Změny v konsenzuálních doporučeních

Už dříve jsme doporučili, aby v kontextu diabetu 2. typu bylo prokázáno KVO závažnou indikací pro léčbu agonistou receptoru pro GLP-1 nebo inhibitorem SGLT2. Nyní navíc doporučujeme následující:	
<b>Obecné úvahy</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ U vhodných vysoce rizikových osob s prokázaným diabetem 2. typu by mělo být rozhodnutí léčit agonistou receptoru pro GLP-1 nebo inhibitorem SGLT2 za účelem snížení výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE), hospitalizace z důvodu srdečního selhání (hHF), KV úmrtí nebo progresu CKD zváženo nezávisle na výchozí hodnotě HbA1c nebo individualizované cílové hodnotě HbA1c.</li> <li>■ Poskytovatelé péče by se měli podílet na společném rozhodování ohledně počáteční kombinací léčby u nově vzniklých případů diabetu 2. typu.</li> </ul>	
<b>Doporučení stran agonistů receptoru pro GLP-1</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ V případě pacientů s diabetem 2. typu a prokázaným aterosklerotickým KVO (jako jsou osoby s předchozím infarktem myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodou, nestabilní anginou pectoris se změnami EKG, ischemií myokardu při zobrazovacím nebo zátěžovém vyšetření, nebo revaskularizací koronárních, karotických či periferních tepen), u nichž je nejvážnější hrozbou MACE, je úroveň důkazů pro prospěch z hlediska MACE nejvyšší u agonistů receptoru pro GLP-1.</li> <li>■ Za účelem snížení rizika MACE může být užití agonistů receptoru pro GLP-1 rovněž zváženo u pacientů s diabetem 2. typu bez prokázané KVO s ukazateli vysokého rizika, konkrétně u pacientů ve věku 55 let a starších, kteří mají stenózu koronární tepny, karotické tepny nebo tepny DK &gt; 50 %, hypertrofii levé komory, eGFR &lt; 60 ml min<sup>-1</sup> [1,73 m]<sup>-2</sup> nebo albuminurii.</li> </ul>	
<b>Doporučení stran inhibitorů SGLT2</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ V případě pacientů ať už s prokázaným nebo neprokázaným aterosklerotickým KVO, ale se SS se sníženou EF (EF &lt; 45 %) nebo CKD (eGFR 30 až ≤ 60 ml min<sup>-1</sup> [1,73 m]<sup>-2</sup> nebo UACR &gt; 300 mg/g, především UACR &gt; 300 mg/g) je úroveň důkazů pro prospěch nejvyšší u inhibitorů SGLT2.</li> <li>■ Inhibitory SGLT2 jsou doporučeny u pacientů s diabetem 2. typu a SS, především u pacientů se SS se sníženou EF, za účelem redukce hHF, MACE a KV úmrtí.</li> <li>■ Inhibitory SGLT2 jsou doporučeny k prevenci progresu CKD, hHF, MACE a KV úmrtí u pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají CKD.</li> <li>■ Pacienti s vředy na chodidlech nebo s vysokým rizikem amputace je třeba léčit pouze inhibitory SGLT2 po pečlivém společném posouzení míry rizika a prospěchu spojeném s komplexním poučením o tom, jak pečovat o chodidla a předcházet amputaci.</li> </ul>	
<p>KVO – kardiovaskulární onemocnění; GLP-1 – Glukagon-Like Peptid-1; MACE – Major Adverse Cardiovascular Events – velké kardiovaskulární příhody; CKD – Chronic Kidney Disease – chronické onemocnění ledvin; HbA1c – glykovaný hemoglobin; DK – dolní končetiny; eGFR – estimated glomerular filtration – odhadovaná glomerulární filtrace; SS – srdeční selhání; EF – ejekční frakce; UACR – Urine Albumin Creatinine Ratio – poměr albumin/kreatinin v moči; hHF – hospitalization for Heart Failure – hospitalizace pro srdeční selhání</p>	

jich charakteristikou – většina pacientů byla ve stadiu primární KV prevence a odpovídala tak typickému diabetikovi 2. typu v běžné praxi (4) (obrázek 2).

Podobně jako předchozí studie s empagliflozinem a kanagliflozinem potvrdila KV bezpečnost dapagliflozinu. Sumární výskyt KV úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání

byl při léčbě dapagliflozinem významně nižší. Podle subanalýzy je tento efekt výrazný (včetně snížení MACE) zejména u diabetiků s infarktem myokardu (IM) v anamnéze a podobně to platí i pro srdeční selhání. Přestože dvě třetiny pacientů v DECLARE byly v primární prevenci, protektivní kardiorenální efekt včetně vlivu na srdeční funkci je markantní. KV a celková mortalita je při medikaci dapagliflozinem zřetelně nižší i u pacientů po prodělaném IM, srdečním selháním a nižší ejekční frakcí.

Všechny glifloziny snižují u diabetiků 2. typu celkové riziko chronického onemocnění ledvin bez ohledu na aktuální renální funkci. Tento efekt byl celkově zhodnocen Zelnickerem (5). Zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin a ztráty jejich funkce bylo prokázáno u empagliflozinu (6) a kanagliflozinu (7). Glomerulární filtrace 90 ml za minutu je běžně považována za normální. U diabetika 2. typu ale může již být tato hodnota časným projevem incipientní alterace renální funkce. Zde byl protektivní renální efekt jasně zjištěn již v KV studii DECLARE s dapagliflozinem (střední hodnota glomerulární filtrace 85 ml za minutu). Randomizovaná klinická studie CREDENCE, jejíž výsledky byly publikovány v loňském roce, byla zaměřena primárně na vliv kanagliflozinu na renální funkci a protektivní renální vliv kanagliflozinu je naprosto přesvědčivý: o třetinu poklesl výskyt selhání funkce ledvin. Rovněž riziko srdečního selhání bylo o třetinu nižší a o pětinu poklesl ukazatel MACE (8). Přestože jsou glifloziny důležité v sekundární prevenci u diabetiků s MACE a chronickým onemocněním ledvin, k uplatnění protektivního kardiorenálního efektu gliflozinů je nutné především jejich včasné zařazení do schématu antidiabetické léčby (obrázek 3).

Své místo mají ale i na cestě ke snadnějšímu dosažení dlouhodobé normoglykémie u některých diabetiků 1. typu (snížení variability glykemií a současně i preventivní kardiorenální efekt u stárnoucích diabetiků 1. typu). Ve studii DAPA-HF s dapagliflozinem bylo významně sníženo riziko srdečního selhání a smrti z KV příčiny nejen u diabetiků 2. typu, ale i u nediabetiků (9). Nové analýzy ukazují, že využití gliflozinů je bezpečné a stejně efektivní i v nejvyšších věkových skupinách, včetně pacientů se srdečním selháním (10). Hlavní premisou léčby diabetu je dnes individuální přístup s individualizací cílových hodnot. Pokud je adekvátní antidiabetická léčba

zahájena včas, mohou být cíle přísné a s tím souvisí samozřejmě i lepší výsledky. Na Evropském kardiologickém kongresu (ESC) byla v roce 2019 prezentována nová doporučení pro léčbu diabetu z pohledu kardiologa. V té době se částečně lišila od společných doporučení diabetologických autorit (Americké asociace pro studium diabetu a Evropské diabetologické asociace) z roku 2018 (11). Podle kardiologických doporučení by měla být léčba glifloziny a inkretinovými analogy zahájena u diabetiků s KV onemocněním či KV rizikem ihned, ještě před nasazením metforminu. Pokud už pacient metformin užívá, měl by být přidán inkretinový analog či gliflozin. Pozice metforminu jako antidiabetika 1. volby u všech diabetiků 2. typu tak byla zpochybněna. Metformin je ale významný inzulinový senzitizer s potentním anti-

hyperglykemickým efektem a dalšími známými pozitivními účinky. V recentních diabetologických doporučeních ADA, publikovaných v lednu 2020 (12), však metformin zůstává nadále antidiabetikem 1. volby. Gliflozin či inkretinový analog je ale doporučeno přidat nezávisle na hodnotě glykovaného hemoglobinu u pacientů s postižením srdce nebo ledvin (13) (tabulka 2).

## Závěr

Na rozdíl od starších antidiabetik (metformin, pioglitazon) jsou pozitivní kardiální a renální efekty nových antidiabetik (glifloziny, inkretinová analoga) podpořeny robustními výsledky z prospektivních validních klinických studií s primárními kardiovaskulárními i renálními cíli. Nově publikovaná data s metforminem naznačují efektivitu metforminu

i u diabetiků s renálním kardiovaskulárním onemocněním (14, 15). To podporuje oprávněnost včasné kombinované antidiabetické medikace – a FDA v lednu 2020 schválila použití první fixní trojkombinace antidiabetik: metforminu, gliptinu a gliflozinu v jedné tabletě. V názvech recentních odborných publikací, hodnotících význam nových antidiabetik, najdeme výrazy druhá revoluce v kardiovaskulární prevenci (16) nebo významné vítězství v boji se srdečním selháním (17). Nová antidiabetika tak mění skutečně zásadním a bezpečným způsobem nejen moderní diabetologii, ale i kardiologii a nefrologii. Je však nutné zdůraznit, že v léčbě všech diabetiků 2. typu má i nadále zcela fixní a primární místo nefarmakologické opatření, tedy úprava dosavadního režimu (racionální strava a adekvátní pohybová aktivita) (obrázek 4).

## LITERATURA

1. Einarson TR, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *018*; 17: 83–102.
2. Ronco C, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527–1539.
3. Dalrymple L, et al. Chronic Kidney Disease and the Risk of End-Stage Renal Disease versus Death. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 379–385.
4. Raz I, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1102–1120.
5. Zelniker TA, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–9.
6. Wanner C, Inzucchi SC, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *NEJM*, 2016; 375: 323–334.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
8. Meg J. Jardine MJ, Kenneth MW, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol* 2017; 46: 462–472.
9. Murray J, Solomon S, Izcuchi S, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.
10. Martinez FA, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation* 2020; 141(2): 100–111.
11. Davies MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498.
12. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1): S98–S110.
13. Buse JB, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63(2): 221–228.
14. Lalau JD. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018; 41(3): 547–553.
15. Charytan DM. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(5): 1199–1208.
16. Chiang CE, et al. Second Revolution in Cardiovascular Prevention. *J Chin Med Assoc*. 2020: Epublikace.
17. Bhatt D, et al. The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure. *Cell Metab*. 2019; 30(5): 847–884.