

než u stejně starého muže bez diabetu, a pokud má zároveň známé kardiovaskulární onemocnění, očekávané dožití se zkracuje o 12 let, což lze přičíst zejména 58% vzestupu rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin (1–3).

Přítomnost diabetu 2. typu navíc zvyšuje riziko rozvoje srdečního selhání 2–5násobně a u pacientů se srdečním selháním zvyšuje o 60–80 % pravděpodobnost úmrtí z kardiovaskulárních příčin (4, 5). Další významnou komorbiditou je u pacientů s diabetem 2. typu chronické onemocnění ledvin. Renální insuficience se rozvine až u 40 % pacientů s diabetem 2. typu a stejně jako přítomnost kardiovaskulárních komplikací je u nich chronické onemocnění ledvin silným prediktorem mortality. Pokles odhadované míry glomerulární filtrace a vysoký poměr albuminu ke kreatininu jsou nezávislými prediktory kardiovaskulární mortality (6, 7).

Kardiovaskulárně zaměřené studie v diabetologii (CardioVascular Outcome Trials – CVOTs)

V posledních několika letech byla v diabetologii publikována celá řada kardiovaskulárně zaměřených studií. Jako první byly publikovány studie s gliptiny, a ačkoliv byly jejich výsledky neutrální, poskytovaly vítaný důkaz kardiovaskulární neutrality, respektive bezpečnosti DPP-4 inhibitorů. Zcela překvapivě však další studie s moderními antidiabetiky ze třídy inhibitorů SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) a agonistů receptorů pro GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) prokázaly nejen kardiovaskulární neutralitu, ale i kardioprotektivitu.

S narůstajícím počtem kardiovaskulárně zaměřených studií s publikovanými výsledky narůstá i množství informací, které je nutno brát v úvahu při volbě antidiabetické léčby u konkrétního pacienta. Je to důležité zejména v situaci, kdy je možné volit mezi léčbou kardiovaskulárně neutrální a léčbou, která prokazatelně snižuje kardiovaskulární riziko. Prvním takovým lékem je empagliflozin, SGLT-2 inhibitor, u něhož byla pozitivní kardiovaskulární data publikována v roce 2015 ve studii EMPA-REG Outcome (8). Protože byly výsledky studie EMPA-REG Outcome dostatečně robustní, začaly brzy ovlivňovat klinickou praxi. S postupem času se ukázalo, že snížení rizika srdečního selhání a nefroprotektivita jsou u SGLT2 inhibitorů společným efektem třídy (class-effect). V jiných ohledech však studie s léky ze třídy SGLT-2 inhibitorů a také GLP-1 receptorových agonistů poskytují v určitých parametrech nekonzistentní nebo smíšené výsledky, které lze jen obtížně interpretovat. Některé rozdíly lze jistě přisoudit zaměřením na rozdílné cílové populace pacientů s odlišnými dominujícími komorbiditami, případně použitím specifické metodiky. Některé jiné výsledky (např. neprokázaná redukce MACE v populaci pacientů v sekundární prevenci u dapagliflozinu) a rizikové signály (amputace a fraktury u dapagliflozinu) však těmito odlišnostmi jednoduše vysvětlit nelze.

Glykemické účinky SGLT2i

Od roku 2013 jsou FDA schváleny čtyři inhibitory SGLT2: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin a ertugliflozin (posledně jmenovaný zatím není v ČR používán). Jejich efekt na pokles HbA_{1c} po 24–26 týdnech podávání je uveden v Tabulce 1. K dispozici jsou také kombinovaná léčiva pro pacienty s diabetem 2. typu. Jako druhé aktivní

léčivo zahrnují buď metformin, nebo inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Inhibitory SGLT2 jsou v glukocentrickém pohledu na léčbu diabetu 2. typu vnímány jako lék druhé nebo třetí linie. Mohou být také použity jako monoterapie, pokud je metformin kontraindikován. Ve studii EMPA-REG MONO snižoval empagliflozin 10 a 25 mg v monoterapii HbA_{1c} průměrně o -0,74 % až -0,85 % za 24 týdnů. V následně rozšířené studii bylo zjištěno, že antihyperglykemický účinek přetrvával po dobu 72 týdnů a účastníci studie empagliflozin dobře tolerovali. Metaanalýza 15 randomizovaných kontrolovaných studií porovnávala monoterapii metforminem v porovnání se zahájením kombinované terapie inhibitorem SGLT2. Přidání inhibitoru SGLT2 vedlo k dalšímu snížení HbA_{1c} o -0,43 %.

Kardiovaskulárně zaměřené studie s inhibitory SGLT2 u pacientů s diabetem

V současné době jsou k dispozici výsledky CVOT u empagliflozinu ze studie EMPA-REG OUTCOME (8), canagliflozinu z programu CANVAS (9) a dapagliflozinu ze studie DECLARE-TIMI 58 (10) (Tab. 2). Výsledky CVOT s ertugliflozinem ve studii VERTIS-CV (11) dosud nebyly publikovány a ertugliflozin není v ČR aktuálně dostupný.

Společným mechanismem působení glifozinů je navození terapeutické glykosurie, doprovázené osmotickou diurézou. Glykosurie vede k poklesu glykemie, mechanismus neglykemických efektů glifozinů není zatím objasněn: v oblasti kardioprotektivity se uvažuje o změnách v utilizaci různých energetických substrátů myokardem nebo častěji o hemodynamických změnách v důsledku osmotické diurézy, nefroprotektivita je přičítána pozitivnímu ovlivnění tubuloglomerulární zpětné vazby v nefronu.

Studie EMPA-REG OUTCOME

Ve studii EMPA-REG OUTCOME (8) byl testován empagliflozin navíc ke standardní péči v populaci 7 200 dospělých pacientů s DM 2. typu a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním při vstupu do studie (definováno jako splnění jednoho nebo více z následujících kritérií: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo nestabilní angina pectoris; aterosklerotické postižení více koronárních tepen; aterosklerotické postižení jedné koronární tepny s pozitivitou zátěžového testu nebo s recentní hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris; ischemická choroba dolních končetin). Empagliflozin nebo placebo bylo přidáno ke standardní léčbě, pacienti ve všech studijních ramenech byli dobře léčeni pro dyslipidemii a hypertenzi. Ačkoli byla studie EMPA-REG

Tab. 1. Efekt jednotlivých glifozinů v různých dávkách na pokles glykovaného hemoglobinu

Glifozin a dávka	pokles HbA _{1c} (% DCCT)
canagliflozin 100 mg	-0,77
canagliflozin 300 mg	-1,03
empagliflozin 5 mg	-0,66
empagliflozin 10 mg	-0,78
dapagliflozin 5 mg	-0,82
dapagliflozin 10 mg	-0,89
ertugliflozin 5 mg	-0,99
ertugliflozin 15 mg	-1,16