

Sú niektoré antidiabetiká aj liekmi na srdcové zlyhávanie?

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Slovenská republika

Súhrn

Výskyt ochorenia diabetes mellitus 2. typu prudko rastie. Diabetikov 2. typu zaťažuje prevažne kardiovaskulárna morbidita a mortalita, ktorá je dôsledkom tohto ochorenia. Sem patrí i vznik srdcového zlyhávania u diabetikov, jeho vývoj i progresia stavu. Nedávne zverejnenie výsledkov štúdie EMPA-REG OUTCOME zamerané na empagliflozín naznačuje možnosť liečby srdcového zlyhávania týmto preparátom. Autor rozoberá vplyv antidiabetík na rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení, osobitne na srdcové zlyhávanie. Je to vlastne cesta prevencie kardiovaskulárnych ochorení u diabetu. V druhej časti sa sústreďuje na vplyv antidiabetík na prejavy srdcového zlyhávania. Niektoré antidiabetiká sú tu neutrálne, niektoré pravdepodobne rizikové a v prípade empagliflozínu ide o priaznivé liečivo. Keďže srdcové zlyhávanie je dnes veľkým problémom v klinickej praxi a diabetes je silným rizikovým faktorom jeho vzniku, hľadajú sa cesty k prevencii a k liečbe srdcového zlyhávania i s pomocou antidiabetík.

Kľúčové slová: antidiabetiká – diabetes mellitus 2. typu – empagliflozín – srdcové zlyhávanie

Are some antidiabetic drugs also drugs useful for heart failure treatment?

Summary

The prevalence of diabetes mellitus type 2 is rapidly growing. It is the cardiovascular mortality and morbidity why these patients suffer. Also heart failure becomes very frequent in diabetics, as it is a strong risk factor for development of heart failure and for its progression. Recently published data of EMPA-REG OUTCOME trial with empagliflozin hint to the possibility of heart failure treatment with this drug. The author presents data about the influence of antidiabetic drugs on cardiovascular risk factors, specifically on heart failure. This can be a way how to prevent heart failure in diabetic patients. Later he presents data about the influence of antidiabetics on symptoms and signs of heart failure. Some of these drugs are neutral, some are risky for patients and in the case of empagliflozin there is a beneficial influence. As heart failure is a great problem of clinical practice and diabetes is a strong risk factor of heart failure, we are looking also for prevention of heart failure and for its treatment also by using antidiabetic drug.

Key words: antidiabetic drugs – diabetes mellitus type 2 – empagliflozin – heart failure

Úvod

Diabetes mellitus (DM), hlavne tzv. typ 2 tohto ochorenia (DM2T), mnohí vnímajú ako endokrinné či metabolické ochorenie. Avšak v posledných asi desiatich rokoch sa pohľad na DM2T významne zmenil. Čoraz viac kardiologických časopisov a čoraz viac internistov, praktikov, kardiológov, či aj iných špecialistov sa tomuto ochoreniu venuje. Nielen zo zvýšeného osobného záujmu o ochorenie, ale predovšetkým pre rastúci výskyt ochorenia, pre jeho viacerozmerný a zložitý nepriaznivý vplyv na kardiovaskulárne (KV), na renálne či na iné ochorenia u diabetikov, ale tiež pre príchod nových antidiabetických liekov. Osobitným ochorením

u diabetikov sa stáva chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ). Obvykle ide o „diastolické“ zlyhávanie, pri ktorom viazne plnenie komory a pri ktorom býva normálna ejekčná frakcia (EF), t. j. $\geq 50\%$. A preto sa dnes zaužíval aj termín srdcové zlyhávanie (SZ) s normálnou systolickou funkciou – SZ-NSF. Ale niekedy majú aj diabetici prítomné systolické SZ. Postihnutí zvyknú trpieť súčasne aj ťažšou hypertenziou a poruchou renálnych funkcií. Títo chorí majú preto vysokú mortalitu a morbiditu (hlavne pri častých akútnych zhoršeníach stavu s akútnym srdcovým zlyhávaním), majú vysokú rehospitalizáciu a zlú kvalitu života [1]. A v pozadí týchto problémov práve stojí spomínaný diabetes.

Otázkou dňa sa preto stáva nielen uplatňovanie „štandardnej liečby“ pre CHSZ, ale dôležitý je i prístup k prevencii srdcového zlyhávania, hlavne u diabetikov. Teda aká je v tejto oblasti situácia dnes?

Diabetes a rizikové faktory KV ochorenia, osobitne rizikové faktory vývoja CHSZ

Prvým praktickým problémom u DM2T je rozpoznať prítomnosť KV ochorenia, hlavne prítomnosť SZ. Ak už má pacient klinické ťažkosti a prejavy ochorenia, tak je SZ už rozvinuté. A my dnes chceme rozpoznať asymptomatické SZ a zabrániť jeho progresii. Niektorí kardiológovia pri rozpoznávaní SZ siahajú po echokardiografickom či po inom zobrazovacom prístupe (zobrazenie magnetickou rezonanciou, nukleárne kardiologické vyšetrenie) a sústreďujú sa nielen na zhodnotenie ejekčnej frakcie ľavej komory, ale aj na rozpoznanie „diastolickej“ ľavokomorovej dysfunkcie [2]. Praktickejšim prístupom a tiež pohodlnejším a menej namáhavým je vyšetrenie kardiovaskulárnych biomarkerov, osobitne natriuretických peptidov v sére (BNP, NTproBNP), ale vhodné je to doplniť i vyšetrením vysoko-senzitívneho troponínu (u nás je to najčastejšie typu T) [3,4]. Zvýšené biomarkery v sére signalizujú prítomnosť SZ.

Potom nasleduje liečba asymptomatického SZ s cieľom zabrániť (aspoň spomaliť) progresii ochorenia. A tu obvykle začíname detekciou rizikových faktorov a následne ich intenzívnou liečbou „tzv. liečbou na dosiahnutie želaniteľnej cieľovej hodnoty“ krvného tlaku, sérových lipidov, odstránením fajčenia. Využívame k tomu antihypertenzíva, hypolipidemickú liečbu (hlavne statíny), úpravu

diéty a fyzickej aktivity (pre úpravu nadváhy/obezity a pre zvýšenie fyzickej aktivity), edukujeme chorého o potrebe ukončiť fajčenie [2]. Tým redukuje záťaž ľavej komory nižším tlakom, tiež spomaľujeme aterosogénu. Štúdia STENO-2 už v roku 2003 preukázala, že multifaktoriálna liečebná stratégia u DM2T vedie v dlhom časovom sledovaní k redukcii morbidita i mortality [5].

Tu sa však chceme venovať novým antidiabetikám z pohľadu KV prevencie/liečby, a teda aj prevencie SZ. Aké tu máme údaje, ponúka tab.

Diabetes a chronické srdcové zlyhávanie – dá sa srdcové zlyhávanie liečiť antidiabetikami?

Epidemiologické údaje preukázali asociáciu medzi glykémiou a incidenciou SZ u diabetikov i prediabetikov [6a]. Nedávna metaanalýza [6b] 14 klinických štúdií s > 95 500 diabetikmi 2. typu a s priemerným trvaním sledovania chorých 4,3 rokov (u 3 907 diabetikov, t. j. u 4 % z nich sa vyvinulo SZ) preukázala, že liečebná stratégia s redukcii glykémie zvyšuje významne (oproti stratégii štandardnej liečby) výskyt novoobjaveného SZ o 14 % (RR je 1,14; s p = 0,041). Riziko je najvyššie u thiazolidindiónov (RR je 1,42; 6 štúdií), intermediárne je u DPP4 inhibítorov (RR je 1,25; 2 štúdie) a neutrálne je pri liečbe inzulínom (glargin, u ktorého je RR 0,90; 1 štúdia). Na druhej strane redukcia glykémie znižuje riziko výskytu infarktu myokardu. Takže v praxi musíme rozlišovať, o redukcii ktorých KV príhod nám ide viac – o redukcii ischemických príhod, alebo o redukcii hemodynamických príhod, t. j. SZ. Dľa toho volíme (intenzívnejšiu) liečebnú stratégiu.

Tab. Antidiabetiká – kardiovaskulárna prevencia

antidiabetiká	potenciálne mechanizmy KV protekcie
metformín	glykemická kontrola, ↓ hladiny metylglyoxalov, ↓ sekrécie VLDL, ↓ triacylglycerolov v sére, ↓ postprandiálnej lipémie, zlepšenie endotelovej funkcie, ↓ sérového PAI-1, ↓ váhy (2–3 kg) [7–13]
sulfonylureové látky	↑ sekrécia inzulínu, akcelerácia zlyhania B-buniek (in vitro štúdie), ↑ váhy, časté hypoglykémie [14–17]
thiazolidindióny	inzulínové senzitizery, ↑ sekrécie inzulínu, ochraňujú B-bunky, aktivácia PPARγ (peroxisome proliferator activated receptor)
pioglitazón	↑ HDL-C v plazme, ↓ triacylglycerolov a voľných mastných kyselín, konverzia malých denzných LDL-C častíc na veľké a menej denzné, ↓ TK, zlepšenie endotelovej funkcie, ↓ IR, ↓ viscerálneho tuku, ↑ adiponektín, ↓ PAI1, ↓ CRP, ↓ TNFα, zvyšujú reabsorpciu sodíka a vody v obličke [18–25]
gliptíny/meglitinidy	KV rizikové faktory neovplyvňujú, ↓ sérového Lp(a) [26,27]
alfa-glukozidázové inhibitory	inhibujú rozklad komplexných cukrov v GI trakte: ↓ absorpcie cukrov, ↓ postprandiálnej hyperglykémie, ↑ GLP1 v sére, ovplyvňujú GI mikrobióm, ↓ HbA _{1c} , ↓ postprandiálnej triacylglycerolémie [28,29]
GLP1 agonisty	stimulujú sekréciu inzulínu, inhibujú sekréciu glukagónu, ↓ endogénnu produkciu glukózy, ↓ chuť do jedla, ↑ citlivosť na inzulín, ↓ vyprázdňovanie žalúdka, ↓ postprandiálnej hyperglykémie, ↓ váhy, ↓ podkožného tuku, ↓ TK, ↓ exkrécia sodíka močom, zlepšenie endotelovej funkcie, ↓ postprandiálnej lipémie, ↓ voľných mastných kyselín v sére, ↓ CRP, ↓ TNFα, ↓ PAI1, ↑ adiponektínu [30–40]
DPP4 inhibitory (gliptíny)	↓ HbA _{1c} (mierne), ↓ sérového cholesterolu (mierne), ↓ postprandiálnej lipémie [41–45]
SGLT2 inhibitory/ glifloziny	↓ glykémie (↑ prestup glukózy do moču v obličkových tubuloch), zlepšená funkcia B-buniek, ↓ IR, ↓ HbA _{1c} , mierna intravaskulárna volumová deplécia, ↓ TK, ↓ váhy, ↓ viscerálnej obezity, ↓ albuminurie, ↓ arteriálnej tuhosti, ↓ sérových triacylglycerolov, ↓ urikémie [46–50]

GI – gastrointestinálny IR – inzulínová rezistencia aktivácia PPARγ – peroxisome proliferator activated receptor SGLT2 – sodium glucose co-transporter 2 TK – tlak krvi

Metformín

Metformín v štúdií 118 diabetikov 2. typu vo viac ako 3-ročnom sledovaní viedol k miernemu, ale významnému poklesu intimo-mediálneho zhrubnutia v porovnaní s liečbou placebovou [51]. Ale mnohé retrospektívne analýzy a veľké databázové súbory preukázali, že metformín redukuje incidencia KV príhod [52–54]. V klinickej štúdií UKPDS metformín významne redukoval výskyt infarktov myokardu (o 39 %), koronárne úmrtia (o 50 %) a celkovú mortalitu (o 36 %), pričom aj v ďalšom sledovanom období (t. j. po 10 rokoch) sa tieto KV benefity potvrdzovali [7,8]. Priaznivý efekt metformínu sa tu dotýka hlavne prevencie vývoja ischemickej choroby srdca (IChS) a jej komplikácií, a tak sprostredkovane aj prevencie/liečby CHSZ.

Sulfonylureové antidiabetiká

Okolo ich KV bezpečnosti sú rozporuplné informácie a niektoré dlhodobé štúdie, napr. CAROLINA (linagliptin vs glimepirid), čo je hlavne „bezpečnostná štúdia“, ešte prebiehajú [55].

Thiazolidindióny

Vo veľkej prospektívnej klinickej štúdií (PROactive) so súborom 5 238 diabetikov 2. typu s predošlým KV ochorením či s prítomnosťou viacerých KV rizikových faktorov sa preukázala zvýšená incidencia vážnych prípadov srdcového zlyhávania, hoci nebol u zaradených pacientov zaznamenaný vzostup celkovej mortality [56]. V štúdií sa preukázala redukcia „KV mortality – infarktov myokardu – cievnych mozgových príhod“ o 16 % [57], čo nasvedčuje tomu, že pioglitazón spomaľuje progresiu aterosklerózy a redukuje preto aj výskyt KV príhod [58]. Opäť ide skôr o priaznivý ovplyvnenie vývoja IChS.

Glinidy/Meglitinidy

V klinickom 30-dňovom sledovaní 740 diabetikov 2. typu s hospitalizáciou pre ischemickú chorobu srdca sa (oproti ramenu liečby 5 543 diabetikov glibenklamidom či gliklazidom) liečbou repaglinidom nezistil vzostup KV mortality [59].

GLP1 agonisty

Aj táto skupina nových antidiabetík sa uchádza o miesto medzi KV protektívami u diabetikov 2. typu. Štúdie v tejto oblasti prebiehajú, sú často realizované ako bezpečnostné, t. j. s non-inferioritou voči štandardnej (vlastne „placebovej“) liečbe. Na výsledky si preto treba ešte trochu počkať.

V experimentoch na zvieratách (prasa, pes, potkan) u SZ GLP1 agonisty zlepšovali utilizáciu glukózy a zvyšovali kontraktilitu ľavej komory (ĽK), vývrhový objem ĽK a srdcový výdaj [60,61], redukovali aj veľkosť infarktového ložiska. Udiali sa i počtom malé klinické štúdie u (ne)diabetikov so SZ, v ktorých sa preukázalo, že GLP1 agonisty zlepšili ejekčnú frakciu ĽK, maximálnu ventilačnú spotrebu kyslíka a predĺžili vzdialenosť chôdzou po dobu 6 min [62]. U pacientov s akútnym infarktom myokardu 3-dňová infúzia GLP1 agonistu zvýšila ejekčnú frakciu ĽK a zlepšila asynergiu v infarktovej zóne ĽK [63].

Viaceré štúdie (často s veľkým počtom diabetikov) stále prebiehajú. Ide o štúdie LEADER, EXSCAL, SUSTAIN 6 a REWIND. V júni roku 2015 boli publikované výsledky klinickej štúdie ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute coronary syndrome). Do nej bolo zaradených 6 068 pacientov diabetikov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), randomizovali ich do lixisenatidového ramena liečby a do placebového ramena liečby, v ktorých boli všetci zaradení pacienti liečení podľa štandardov liečby diabetikov a pacientov s AKS. Medián sledovania chorých bol 25 mesiacov. Výskyt KV príhod, t. j. prípadov KV mortality, nefatálneho infarktu myokardu a cievnych mozgových príhod, hospitalizácií pre nestabilnú angínu pectoris bol podobný v oboch ramenách liečby (406 pacientov, 13,4 % v lixisenatidovom ramene vs 399 pacientov, 13,2 %, v placebovom ramene liečby) s RR 1,02, štatisticky nevýznamne – a teda bola potvrdená KV non-inferiorita, čiže bezpečnosť liečby diabetikov pomocou lixisenatidu [64].

Na nedávnom americkom kardiologickom kongrese prezentovali prvú štúdiu s GLP agonistom (liraglutid) u osôb s chronickým SZ, tzv. štúdiu FIGHT (Functional Impact of GLP1 for Heart failure Treatment), do ktorej bolo zaradených 300 diabetikov aj nediabetikov s CHSZ a s AKS, prebehla mesačná liečba 3 dávkami liraglutidu, t. j. 0,6 a 1,2 a 1,8 mg denne, všetci s dobrými výsledkami liečby SZ [65] – primárny cieľ štúdie (doba do úmrtia, rehospitalizácie pre SZ) nebol významne rozdielny (11 % rameno liraglutidové vs 12 % placebové), podobne obstáli aj rehospitalizácie (28 % vs 34 %), liečba bola bezpečná a autori uvažujú o veľkej štúdií.

A tak sa dostávame aj k multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdií LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results), ktorá u diabetikov 2. typu s vysokým KV rizikom (chorí ≥ 50 rokov a po prekonanej vážnej KV príhode, po arteriálnej revascularizácii, so SZ v NYHA triede II a III, či s glomerulárnou filtráciou ≤ 60 ml/min, alebo vo veku ≥ 60 rokov a s ďalšími ≥ 1 KV rizikovými faktormi) dlhodobu liečbu liraglutidom (1,2 a 1,8 mg denne) pri inej štandardnej liečbe preukázala redukciiu primárneho end-pointu. Do štúdie zaradili 9 340 diabetikov a sledovali ich 3,5–5,0 rokov. Redukcia primárneho end-pointu (KV mortalita, výskyt infarktov myokardu a cievnych mozgových príhod) sa dotýkala všetkých jednotlivých príhod end-pointu [65a].

Isté metaanalýzy (post-hoc analýzy štúdií s liraglutidom vo fázach II a III) preukázali benefit v redukcii veľkých KV príhod s relatívnym rizikom RR 0,70, teda s redukciiou okolo 30 % [66]. A podobné výsledky boli publikované v metaanalýzach aj pre exenatid: asi 40 000 diabetikov 2. typu liečených exenatidom vs vyše 380 000 diabetikov liečených iným antidiabetikom zaznamenalo 19% redukciiu (RR 0,81) výskytu KV príhod a hospitalizácií v prospech liečby exenatidom [50].

DPP4 (dipeptidyl peptidázy 4) inhibitory

Predklinické informácie naznačujú, že tieto antidiabetiká by mali mať priaznivý vplyv na progresiu ĽK remodelácie,

a potom by mali spomaliť vývoj symptomatického SZ [67]: potláčajú aktiváciu prozápalových cytokínov, zvyšujú sérové hladiny SDF1 α (soluble-derived factor 1 α) – stimulujú kostnú dreň k produkcii erytroidných prekursorových buniek (asi prispievajú k zlepšeniu vaskulárnej a srdcovej funkcie), tiež zvyšujú v sére hladiny BNP [68].

Isté metaanalýzy preukázali, že inhibítory DPP4 významne redukovávajú KV príhody [69]. V nedávnom období boli publikované veľké klinické štúdie, ktoré dovoľujú analyzovať vplyv týchto antidiabetík na vznik a progresiu SZ.

Prvá z nich, štúdia SAVOR TIMI randomizovala viac ako 16 400 diabetikov 2. typu s vysokým KV rizikom k liečbe saxagliptínom vs placebo, pričom všetci mali štandardnú liečbu diabetu i KV ochorenia. Priemerné sledovanie pacientov v štúdiu bolo 2,1 rokov a štúdia síce preukázala KV non-inferioritu (s RR 1,0 pri ovplyvnení „KV mortality – výskytu infarktů myokardu – cievnych mozgových príhod“) saxagliptínu, ale našla zvýšený výskyt hospitalizácií pre SZ v ramene aktívnej liečby (3,5 % v ramene saxagliptínovom vs len 2,8 % v placebovom ramene liečby), t. j. bol tu zistený 27% nárast (RR 1,27, rozdiel významný) výskytu prípadov SZ a stalo sa tak pomerne závažne po randomizácii k liečbe. Dobrou správou je, že sa to zaobišlo bez vzostupu mortality chorých [70]. Avšak táto štúdia netrvala natoľko dlho aby zistila KV prognózu v dlhšom časovom intervale.

Druhou bola štúdia EXAMINE [71], ktorá randomizovala viac ako 5 300 diabetikov 2. typu s AKS (prekonaným 15–90 dní pred randomizáciou) k liečbe alogliptínom vs placebo (čo bola štandardná liečba diabetu i AKS). Trvanie liečby bolo 18 mesiacov a táto štúdia tiež potvrdila KV non-inferioritu (s RR 0,96 pri ovplyvnení „KV mortality – výskytu infarktů myokardu – cievnych mozgových príhod“) alogliptínu. Aj tu bol výskyt SZ vyšší v ramene liečby alogliptínom (3,9 % vs len 3,3 % v placebovom ramene liečby, ale tento rozdiel s RR 1,19 nebol štatisticky významný).

Ešte boli zverejnené údaje (len na Európskom kardiologickom kongrese, [72] nebola publikovaná) o VIVID štúdiu s vildagliptínom [72]. Išlo opäť o diabetikov 2. typu so súčasným SZ systolického typu s ejekčnou frakciou pod 35 %, a liečba zaradených trvala 1 rok. Aj v tejto štúdiu nebol rozdiel vo výskyte príhod so SZ (rameno liečby vildagliptínom s výskytom príhod 18 % vs v placebovom ramene s výskytom 17,6 %), nebol rozdiel v ovplyvnení ejekčnej frakcie, v oboch ramenách liečby poklesli sérové hladiny biomarkeru BNP, ale objemy LK sa zväčšili v ramene liečby vildagliptínom.

Nedávno boli publikované aj výsledky klinickej štúdie TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), do ktorej bolo zaradených 14 671 diabetikov 2. typu, medián liečby zaradených bol 3 roky a osoby boli randomizované k liečbe sitagliptínom vs k liečbe placebo (teda k štandardnej liečbe). Primárnym cieľom bolo zhodnotenie liečby na výskyt „KV mortality – infarktů myokardu – cievnych mozgových príhod – hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris“. Výskyt týchto príhod

bol podobný v oboch ramenách liečby (u 839 pacientov v sitagliptínovom ramene liečby, 11,4 %, vs u 851 pacientov v placebovom ramene liečby, 11,6 %) s RR 0,98, štatisticky nevýznamné – a potvrdila sa teda aj tu non-inferiorita sitagliptínu [73].

SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) inhibítory

Osobitne treba hovoriť o klinickej štúdiu EMPA-REG OUTCOMES [74,75]: bolo do nej zaradených > 7 000 diabetikov 2. typu a boli liečení v 3 ramenách (placebovom ramene a ramenách empagliflozínových s dávkou 10 mg denne a dávkou 25 mg denne), pričom všetci mali v súčasnosti štandardnú liečbu diabetu. Pri zaradení do štúdie trpeli i prítomnosťou KV ochorenia, teda boli to rizikovní pacienti. Výsledky štúdie boli ohromujúce redukciami primárneho cieľa (KV mortality – nefatálny infarkt myokardu i mozgová príhoda) i druhotného cieľa (srdcové zlyhávanie, celková mortality). Tu sa chceme sústrediť na SZ. Počet prípadov „výskytu SZ a KV mortality“ poklesol o 34 % (10 mg dávka) a o 35 % (25 mg dávka), hospitalizácie pre SZ poklesli o 39 %. Aj celková mortality poklesla o 11 %, a teda nebol tu nárast non-KV mortality. Spomínané redukcie KV príhod aj mortality boli vysoko štatisticky významné.

Asi 10 % zaradených diabetikov trpelo už pri vstupe do štúdie srdcovým zlyhávaním. Aj tu bol efekt liečby zachovalý s významnou redukciami výskytu primárneho cieľa o 25 % (výskyt príhod bol 12,3 % v placebovom ramene a 10,4 % v empagliflozínovom ramene). U ostatných chorých bola redukcia „primárneho cieľa“ až o 41 % (výskyt príhod bol 3,1 % v placebovom a 1,8 % v empagliflozínovom ramene). V prípade sekundárnych cieľov (hospitalizácie pre SZ a KV mortality) to bolo nasledovné: u osôb bez SZ pri vstupe do štúdie bol spomínaný výskyt 7,1 % v placebovom a 4,5 % v empagliflozínovom ramene s RR 0,63, štatisticky významné, a u osôb so SZ pri vstupe do štúdie bol výskyt 20,1 % v placebovom a 16,2 % v empagliflozínovom ramene s RR 0,72, štatisticky významné. I nežiaduce účinky boli častejšie u chorých so SZ.

Metaanalýza (21 klinických štúdií, vo fázach IIb a III s dapagliflozínom v dávkach 2,5–10 mg denne, celkom > 9 300 osôb) výskytu KV príhod u diabetikov 2. typu s rôznym vstupným KV rizikom (anamnéza hypertenzie, ischemickej choroby srdca, SZ, trvanie diabetu 7–13,5 rokov v priemere) preukázala, že dapagliflozín nezvyšuje KV riziko, ba naopak má potenciál redukovávať KV riziko asi o 20–23 %. Osobitnú zmienku si zasluhuje skutočnosť, že redukuje hospitalizácie pre SZ [76].

Teda, dominantným nálezom tejto štúdie je redukcia výskytu SZ, i jeho dôsledkov, t. j. hospitalizácií a mortality v súvisi so SZ. Treba však podotknúť, že išlo o diabetikov s dlhším trvaním ochorenia (57 % diabetikov malo ochorenie viac ako 10 rokov), o staršie osoby (priemerný vek 63 rokov) a všetci pred zaradením prekonali KV príhodu. A tak môžeme kľudne konštatovať, že empagliflozín je skvelým liekom pre liečbu srdcového zlyhávania, toho času s dôkazmi len u diabetikov 2. typu.

Ale práve diabetes 2. typu patrí k silným rizikovým faktorom vývoja srdcového zlyhávaní. Nevieme však, či diabetici s inými klinickými charakteristikami by podobne z liečby profitovali.

Čo povedať na záver?

Výskyt DM2T aj CHSZ prudko a neustále rastie a možno predpokladať, že rásť aj bude. Príčiny sú iste viaceré, ale dve sú celkom jasné – predlžovanie veku v populáciách Európy, včítane Slovenska a potom lepšia liečba KV ochorení (farmakologická i chirurgická), takže mnohí chorí na tieto choroby nezomierajú a naplňujú rodinu chorých so SZ. Liečiť SZ je už neskoro, nakoľko toto ochorenie v plne rozvinutom stave má vysokú mortalitu, vysokú morbiditu, veľmi často sú chorí rehospitalizovaní, a to poukazuje na progresiu ochorenia, a ich kvalita života je veľmi zlá. Preto je lepšie a správnejšie SZ predísť, hlavne u DM2T, ktorí sú naň veľmi vnímaví.

Liečba systolického srdcového zlyhávaní je dnes jasná a riadime sa pri nej Odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti (posledné z roku 2012, v pláne sú nové Odporúčania v tomto roku).

Pozoruhodnou skutočnosťou však je, že v oblasti antidiabetík sa vo veľkej nedávnej klinickej štúdií preukázalo, že inhibítor SGLT2 (empagliflozín), upravuje nielen glykémiu, má nielen mnohé ďalšie priaznivé mechanizmy pôsobenia – ale hlavne preukázal schopnosť redukcie mortality, KV príhod a osobitne redukoval výskyt SZ. Iste bude žiadaný mnohými diabetikmi práve pre tieto benefity.

Zdá sa, že v oblasti manažmentu SZ sa neočakávané (?) ukázal nový liek. Je to antidiabetikum alebo nový liek pre liečbu srdcového zlyhávaní? Dotýka sa priaznivo oboch ochorení. Treba však pripomenúť, že väčšina pozitívneho benefitu empagliflozínu je spojená s indukciou osmotickej diurézy, a iste možno predpokladať, že táto liečba bude používaná hlavne u chorých s hyperglykémiou, a teda u diabetikov. Ale neprekvapilo by ma, možno aj iných kolegov, ak by sa skúšal v tejto indikácii aj u prediabetikov či u osôb s metabolickým syndrómom. Možno sa spustí (?) i klinická štúdia u srdcového zlyhávaní, do ktorej budú zaradení aj ne-diabetici. Či to tak bude, ukáže onedlho budúcnosť.

Táto práca vznikla v rámci plnenia grantovej úlohy VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14 Ministerstva školstva Slovenskej republiky.

Literatúra

- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1614–1619.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Aqner SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–1847. Erratum *Eur Heart J* 2013; 34(2): 158.
- Maisel A. The coming of age of natriuretic peptides – the emperor does have clothes! *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 61–64.
- Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(20): 2117–2126.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580–591.
- Iribarren C, Karter AJ, Go AS et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103(22): 2668–2673.
- Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(5): 356–366.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589.
- [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865. Erratum in *Lancet* 1998; 352(9139): 1558.
- Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM et al. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial / epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 39–43.
- Beisswenger PJ. Methylglyoxal in diabetes: link to treatment, glycaemic control and biomarkers of complications. *Biochem Soc Trans* 2014; 42(2): 450–456.
- Shepherd M, Kushwaha R. Effect of metformin on basal and postprandial lipid and carbohydrate metabolism in NIDDM subjects. *Diabetes* 1994; 43(Suppl 1):74A.
- Abbasi F, Chu JW, McLaughlin T et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2004; 53(2): 159–164.
- Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16(4): 621–629.
- DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795.
- Maedler K, Carr RD, Bosco D et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 501–506.
- Takahashi A, Nagashima K, Hamasaki A et al. Sulfonylurea and gli-nide reduce insulin content, functional expression of K(ATP) channels, and accelerate apoptotic beta-cell death in the chronic phase. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(3): 343–350.
- Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55(5 Suppl 1): S2–S27.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1106–1118.
- Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y et al. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(3): E871–E883.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K et al. Lowering the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the beneficial impact of pioglitazone on progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from the PERISCOPE study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(2): 153–159.
- Gastaldelli A, Casolaro A, Ciociaro D et al. Decreased whole body lipolysis as a mechanism of the lipid-lowering effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(1): E225–E230.
- Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels – a systematic review. *Blood Press* 2006; 15(3): 135–150.

23. Natali A, Baldeweg S, Toschi E et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1349–1357.
24. Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): S162–S174.
25. Berneis K, Rizzo M, Stettler C et al. Comparative effects of rosiglitazone and pioglitazone on fasting and postprandial low-density lipoprotein size and subclasses in patients with Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(3): 343–349.
26. Domhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001; 358(9294): 1709–1716.
27. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther* 2003; 25(2): 472–484.
28. Bischoff H. The mechanism of alpha-glucosidase inhibition in the management of diabetes. *Clin Invest Med* 1995; 18(4): 303–311.
29. Kado S, Murakami T, Aoki A et al. Effect of acarbose on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41(1): 49–55.
30. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 24–32.
31. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. [LEAD-6 Study Group]. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374(9683): 39–47.
32. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR et al. [LEAD-2 and LEAD-3 Study Group]. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(12): 1163–1172.
33. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. [DURATION-1 Study Group]. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372(9645): 1240–1250.
34. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 3055–3061.
35. Pyke C, Heller RS, Kirk RK et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155(4): 1280–1290.
36. Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD. Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control? *Br J Pharmacol* 2009; 157(8): 1340–1351.
37. Meier JJ, Gethmann A, Gotze O et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia* 2006; 49(3): 452–458.
38. Kendall DM, Bhole D, Guan X et al. Exenatide treatment for 82 weeks reduced C-reactive protein, HbA1c, and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 475.
39. Courreges JP, Vilsboll T, Zdravkovic M et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25(9): 1129–1131.
40. Kim Chung le T, Hosaka T, Yoshida M et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(3): 613–618.
41. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012; 38(2): 89–101.
42. Jackson EK. Dipeptidyl peptidase IV inhibition alters the hemodynamic response to angiotensin-converting enzyme inhibition in humans with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2010; 56(4): 581–583.
43. Monami M, Lamann C, Desideri CM et al. DPP-4 inhibitors and lipids: systemic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012; 29(1): 14–25.
44. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF et al. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(4): 366–373.
45. Matheeußen V, Jungraithmayr W, De Meester I. Dipeptidyl peptidase 4 as a therapeutic target in ischemia/reperfusion injury. *Pharm Ther* 2012; 136(3): 267–282.
46. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S et al. Characterization of the kinetics of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(10): 3169–3176.
47. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 509–514.
48. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(8): 495–502.
49. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(4): 463–486.
50. Best JH, Hoogwerf BJ, Pelletier EM et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the Life-Link database. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 90–95.
51. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(11): 1906–1913.
52. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32(15): 1900–1908.
53. Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168(19): 2070–2080.
54. Jorgenson CH, Gislason GH, Anderson C et al. Effects of oral glucose lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-9-54>>.
55. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10(4): 289–301.
56. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG et al. [PROactive investigators]. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2773–2778.
57. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(17): 1772–1780.
58. Langenfeld MR, Forst T, Hohnberg C et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005; 111(19): 2525–2531.
59. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P et al. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications* 2015; 29(2): 196–202.
60. Poornima I, Brown SB, Bhashyam S et al. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circulation Heart Failure* 2008; 1(3): 153–160.

61. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110(8): 955–961.
62. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S et al. Glucagon-like peptide – 1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12(9): 694–699.
63. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109(8): 962–965.
64. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. [ELIXA Investigators]. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247–2257.
65. Margulies KB, Anstrom KJ, Redfield MM et al. A randomized trial of liraglutide for High-Risk Heart Failure patients with Reduced Ejection Fraction. Presented at the American Heart Association Scientific Sessions, November 7–11, 2015, Orlando, FL.
- 65a. Company announcement. 4 march 2016, Bagsvaerd, Denmark.
66. Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2:3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8(3): 237–240.
67. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33(2): 187–215.
68. Fadini GP, Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1. *Vascul Pharmacol* 2011; 55(1–3): 10–16.
69. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006739. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006739.pub2>>.
70. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. [SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators]. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326.
71. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. [EXAMINE Investigators]. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335.
72. Murín J. ESC congress, Amsterdam 2014, VIVIDD study, presented by JJV Mc Murray, Results, osobné zdelenie (zatiaľ nepublikovaná).
73. Green JB, Bethel A, Armstrong PW et al. [TECOS Study Group]. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242.
74. Murín J. Empagliflozín (inhibitor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2) – nádej pre diabetikov 2. typu. *Cardiol Lett* 2016; 25(1): 45–48.
75. Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.
76. Sonesson Ch, 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(1): 37.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Slovenská republika

www.unb.sk

Doručeno do redakce 8. 2. 2016

Přijato po recenzi 30. 3. 2016