proLékaře.cz | 1.6.2024

Prínos SGLT2-inhibítorov u diabetikov 2. typu

Benefit of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus type 2

Ján Murín[1], Jozef Bulas[1], Martin Wavruch[2], František Mikla[1], Soňa Kiňová[1]

[1] I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava
[2] Ústav klinickej farmakológie LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Ján Murín CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.unb.sk

Kľúčové slová
kardiovaskulárne príhody
metaanalýza štúdií s SGLT2-inhibítormi
mortalita
SGLT2-inhibítory

Key words
cardiovascular events
meta-analysis of SGLT2 inhibitors studies
mortality
SGLT2 inhibitors

Doručené do redakcie/ Received 4. 8. 2017
Prijaté po recenzii/ Accepted 5. 9. 2017

Abstrakt

Nátriovo-glukózový kotransportér 2 (SGLT2) inhibítor je novou skupinou antidiabetík, ktorý podporuje glukozúriu. V klinickej štúdii EMPA-REG OUTCOME empagliflozín, SGLT2-inhibítor, preukázal ohromný benefit u diabetikov 2. typu: pri liečbe nastala redukcia celkovej i kardiovaskulárnej mortality, neutrálny efekt bol v oblasti incidencie infarktov myokardu a cievnych mozgových príhod. Efekt bol veľmi rýchly, len pár mesiacov od spustenia liečby, pri redukcii mortality.

Okrem spomínaného SGLT2-inhibítora máme viaceré ďalšie podobné látky a sú testované v ďalších štúdiách. Istá metaanalýza preukázala/potvrdila mortalitný benefit tejto skupiny antidiabetík, preukázala i redukciu výskytu infarktov myokardu a neutrálny efekt tejto skupiny antidabetík na výskyt rizika mozgových príhod.

Abstract

Sodium – glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors are a new group of antidiabetic drugs, which supports glucosuria. In EMPA-REG OUTCOME clinical study empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, presented a great benefit in type 2 diabetic patients: reduction of all-cause and cardiovascular mortalities, neutral effect in the incidence of myocardial infarctions and a non-significant increase of strokes. The effects of treatment were presented rather early in the study, just some few months for mortality reduction from the beginning of the study.

There exists also other SGLT2 inhibitors and these are tested in other studies. A meta-analysis showed a mortality benefit for this group of antidiabetic drugs, showed a reduction of the incidence of myocardial infarctions and a neutral effect for incidence of strokes.

Úvod

Štúdia EMPA-REG OUTCOME nedávno preukázala významnú redukciu veľkých kardiovaskulárnych (KV) príhod u diabetikov 2. typu liečených SGLT2-inhibítorom empagliflozínom v porovnaní s liečbou placebom [1]. Výsledok bol nad očakávanie dobrý pre klinikov, nakoľko štúdiu úvodne dizajnovali ako „bezpečnostnú" (noninferiority trial), keďže predošlé štúdie u diabetikov 2. typu s podobným dizajnom nepreukázali výraznejší KV-benefit „novotestovaných antidiabetík" a boli spokojné s KV-bezpečnosťou liečby [2–5]. Hlavným a pozoruhodným výsledkom spomínanej štúdie bola však významná redukcia celkovej i KV-mortality, pričom tento benefit nastal už v priebehu niekoľkých týždňov od spustenia liečby [1]. A možno predpokladať, že výsledok štúdie zmení prístup k liečbe diabetikov 2. typu.

Mechanizmy benefitu SGLT2-inhibítorov

Štúdia EMPA-REG OUTCOME sa snažila nahliadnuť aj do mechanizmov KV-benefitu liečby empagliflozínom, ale nevedela dostatočne vysvetliť redukciu KV-mortality „len" redukciou incidencie veľkých KV-príhod, nakoľko tieto boli nižšie ako redukcia KV-mortality. A tak boli k vysvetleniu benefitu formulované ďalšie hypotézy [6,7,8]. Zdá sa však, že ani dnes ešte nevieme povedať, či redukcia KV-mortality bola spôsobená len inhibíciou SGLT2 alebo bola spôsobená iným (zatiaľ nezisteným) efektom. A preto nevieme dobre predikovať, či je benefit empagliflozínu (redukcia KV-mortality) tzv. „efektom triedy inhibítorov SGLT2" alebo je „špecifickým efektom" len molekuly empagliflozínu.

Pripomeňme si tu výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME: významná redukcia trojice veľkých KV-príhod (tzv. 3P-MACE),

proLékaře.cz | 1.6.2024

t. j. výskytu KV-úmrtia, nefatálneho myokardiálneho infarktu a nefatálnej mozgovej príhody, ale aj hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, celkovej a aj KV-mortality. V prípade výskytu myokardiálneho infarktu sa preukázal trend k redukcii. Incidencia mozgových cievnych príhod bola tiež podrobne analyzovaná a zaznamenala trend k redukcii výskytu fatálnych príhod, tiež tranzitórnych mozgových príhod a invalidizujúcich príhod, zatiaľ čo bol trend k nárastu výskytu klinicky miernych prípadov týchto príhod [1]. Takže bezpečnosť inhibítorov SGLT2 treba z hľadiska výskytu cievnych mozgových príhod ďalej sledovať, ale javí sa byť klinicky únosná.

Čo sledujú iné klinické štúdie s SGLT2-inhibítormi

Prebiehajú štúdie aj s inými inhibítormi SGLT2 (kanagliflozínom CANVAS, nedávno ukončená a zverejnená; dapagliflozínom DECLARE–TIMI 58; ertugliflozínom MK 8835–004) [9,10,11]. CANVAS štúdia napriek podobnému efektu na spomínanú trojicu veľkých KV-príhod (tzv. 3P-MACE), na srdcové zlyhávanie a na renálne príhody však nepotvrdila podobný vplyv na KV-mortalitu a na celkovú mortalitu, tiež preukázala 2-násobne vyšší výskyt periférnych amputácií na dolných končatinách v ramene liečby kanagliflozínom a tiež vyšší výskyt zlomenín, čo v štúdii EMPA-REG OUTCOME štúdii nebolo [12]. Na výsledky ďalších štúdii si treba ešte počkať. Monani et al [13] nedávno (2017) vykonali metaanalýzu. Analyzovali MEDLINE údaje o SGLT2-inhibítoroch: dapagliflozíne, empagliflozíne, kanagliflozíne, ipragliflozíne, ertugliflozíne, luseogliflozíne, išlo o randomizované klinické štúdie do novembra 2015 aspoň 12-týždňového trvania u diabetikov 2. typu. Údaje mali z publikácií alebo vypýtané od regulačných úradov: FDA v USA, EMA v Európe – išlo tu o charakteristiky pacientov, o endpointy, o vstupné kritériá; zhodnocovali tiež kvalitu štúdií. V metaanalýze sa zamerali na celkovú a KV-mortalitu, ale aj na incidenciu infarktov myokardu a mozgových cievnych príhod. K analýze povolali zdatných štatistikov. Podarilo sa im selektovať 71 klinických štúdií, ktorých kvalita bola dobrá: 31 199 diabetikov bolo liečených SGLT2-inhibítormi, pričom priemerné trvanie liečby chorých bolo 40 týždňov.

V tomto hodnotení dospeli k nasledujúcim výsledkom [1]. **Celková mortalita** (6 štúdií spomedzi 71 štúdií neuvádzalo tento end-point, 33 štúdií nemalo túto príhodu, a tak analyzovali tento end-point len v priebehu 32 štúdií): 26 856 pacientov bolo v liečbe SGLT2-inhibítormi a 14 090 pacientov v liečbe inými antidabetikami, trvanie štúdií bolo 41 týždňov v priemere) sa dotkla 324 úmrtí pacientov v ramene liečby SGLT2-inhibítormi a 293 úmrtí v ramenej inej antidiabetickej liečby. Teda SGLT2-inhibítorová liečba signifantne redukovala tento end-point s relatívnym rizikom 0,70, t. j. o 30 %, $p < 0{,}001$ [2]. **Cievne mozgové príhody** (63 štúdií ale v 29 z nich neboli tieto príhody, analyzovaných tu bolo 34 štúdií s príhodami) – rozdiel vo výskyte tohto end-pointu nebol štatisticky významný medzi podskupinou liečených SGLT2-inhibítormi a podskupinou inak liečených, s relatívnym rizikom (RR) 1,09 ($p = 0{,}50$) (v prípadoch jednotlivých SGLT2-inhibítorov tu bolo u kanagliflozínu RR 1,36; u dapagliflozínu RR 0,68 a u empagliflozínu RR 1,13).

Opäť aj tu treba zdôrazniť, že redukcia KV-mortality pozorovaná v štúdii EMPA-REG OUTCOME bola oveľa výraznejšia než redukcia veľkých KV-príhod a dostavila sa už po pár týždňoch liečby. Takýto výsledok nemožno pričítať prevencii aterosklerózy, skôr svedčí o iných (alternatívnych) mechanizmoch protekcie [6,7,8]. Práve nedostatok informácií o mechanizmoch redukcie mortality nedovoľuje zatiaľ predikovať tento efekt ako tzv. class efekt – mohlo by ísť o efekt molekuly empagliflozínu. Okrem toho sa tu potvrdila i redukcia rizika vzniku myokardiálneho infarktu, čo je klinicky veľmi dôležité. V oblasti výskytu cievnej mozgovej príhody táto metaanalýza nepreukázala významný negatívny vplyv (ale výskyt príhod v štúdiách nebol veľký).

Čo povedať preto záverom ?

Podľa nedávnej (2017) metaanalýzy sa zdá, že benefit empagliflozínu pri ovplyvnení celkovej i KV-mortality by mohol byť unikátnym efektom empagliflozínu, nakoľko druhá publikovaná veľká klinická štúdia s SGLT2-inhibítorom (CANVAS s kanagliflozínom) tento benefit (hlavne na mortalitu) nemala.

Domnievame sa, že liečba empagliflozínom má byť indikovaná diabetikom 2. typu, hlavne a prednostne tým, ktorí majú vyššie KV-riziko. Liečba práve im prináša totiž ohromný KV-benefit.

*Práca bola podporená grantom **VEGA 1/0112/17.***

Literatúra

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, 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>.

2. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>.

3. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>.

4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>. Erratum in Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. [N Engl J Med. 2015].

5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. (2015) Lixisenatide in patients with type 2. diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23): 2247–2257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>.

6. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E et al. Understanding EMPA-REG OUTCOME. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3(12): 929–930. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(15)00426-X>. Erratum in Lancet Diabetes Endocrinol. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(2): e2.

7. Gilbert RE, Connelly KA. Understanding EMPA-REG OUTCOME. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3(12): 930–931. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(15)00427–1>.

proLékaře.cz | 1.6.2024

8. Muskiet MH, van Raalte DH, van Bommel E et al. Understanding EMPA-REG OUTCOME. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3(1): 928–929. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(15)00424–6>.

9. CANVAS – CANagliflozin cardioVascular Assessment Study. Dostupné z WWW: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629>. [25 Jan 2016].

10. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE--TIMI58). Dostupné z WWW: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>. [25 Jan 2016].

11. Cardiovascular outcomes following treatment with ertugliflozin in participants with type 2 diabetes mellitus and established vascular disease (MK-8835–004). [25 Jan 2016]. Dostupné z WWW: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.

12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. 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>.

13. Monami M, Dicembrini I, Mannuci E. Effects of SGLT2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol 2017; 54(1): 19–36. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592–016–0892–7>. Erratum: Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. [Acta Diabetol. 2017].