

NOVI PRISTOPI PREPREČEVANJA SRČNO-ŽILNIH ZAPLETOV PRI BOLNIKIH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2

NOVEL APPROACHES TO CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

AVTORJI / AUTHORS:

Rok Herman^{1,2}

prof. dr. Andrej Janež, dr. med.^{1,2}

izr. prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.^{1,2}

¹ UKC Ljubljana, Klinični oddelek za endokrinologijo,
diabetes in bolezni presnove,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrej.janez@kclj.si

POVZETEK

Sladkorna bolezen tipa 2 predstavlja visoko tveganje za bolezni srca in ožilja. Ustrezen izbor antihiperglikemične terapije lahko ugodno vpliva na srčno-žilne izhode. Ker so bili dokazi zadnjih velikih raziskav z novejšimi skupinami zdravil za uravnavanje glikemije za zaščitno delovanje na srčno-žilni sistem enoznačni, so bile predlagane posodobitve smernic farmakološkega zdravljenja bolnikov. Pri bolnikih z znanimi boleznimi srca in ožilja ali prisotnimi več dejavniki srčno-žilnega tveganja so predlagana zdravila izbora agonisti glukagonu podobnih receptorjev (GLP-1RA) in zaviralci natrijevih glukoznih koprenasalcev 2 (SGLT2).

KLJUČNE BESEDE:

sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, zmanjševanje tveganja za bolezni srca in ožilja

ABSTRACT

Type 2 diabetes is nowadays one of the major public health concerns. The most frequent cause of complications and deaths in this population are the accompanying cardiovascular diseases. Their prevention is becoming an important factor in the treatment choice. In recent years studies have analysed the effect of the interventions on the onset and complications of cardiovascular diseases in detail. Due to the positive outcomes, incretin mimetics and inhibitors of sodium-glucose cotransport protein 2 (SGLT2) are gaining importance in the treatment of patients with type 2 diabetes. The latest guidelines recommend add-on therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) or SGLT2 inhibitors in patients with the risk of atherosclerotic complications. On the other hand, in patients with congestive heart failure, inhibitors of SGLT-2 should be considered.

KEY WORDS:

cardiovascular diseases, diabetes, prevention

1 UVOD

Prisotnost sladkorne bolezni dva- do trikrat poveča tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja (1), te pa so prepoznane



kot vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov s sladkorno boleznijo. Zaradi povezav med hiperglikemijo in pojavnostjo bolezni srca in ožilja so v preteklosti potekali intenzivni poskusi glukocentričnega zdravljenja, z namenom zmanjševanja zapletov bolezni srca in ožilja (2, 3). Izsledki teh raziskav so pokazali, da izboljšanje glikemičnega nadzora ni prepričljivo zmanjšalo povečanega tveganja za umrljivost zaradi srčno-žilnih dogodkov (4).

Novejše raziskave o učinkovitosti antihiperglikemičnih zdravil so poleg vpliva na urejenost glikemije dosledno spremljale tudi vpliv na srčno-žilne izhode (*cardiovascular outcomes trials* ali analize CVOT) (5). Dokazi za zaščitno delovanje sodobnih antihiperglikemičnih zdravil na srčno-žilni sistem so bili tako enoznačni, da so bile predlagane posodobitve smernic za obravnavo bolnikov s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in znano boleznijo srca in ožilja ali več dejavniki srčno-žilnega tveganja so postala zdravila izbora agonisti glukagonu podobnih receptorjev (GLP-1RA) in zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2). Celostna, posamezniku prilagojena obravnava lahko torej z ustreznim izborom zdravil poleg boljše urejenosti glikemije bolnikom ponudi tudi zmanjševanje tveganja za srčno-žilne dogodke.

2 NOVEJŠE SKUPINE ZDRAVIL ZA URAVNAVANJE GLIKEMIJE S PREVENTIVNIM DELOVANJEM NA SRČNO-ŽILNI SISTEM

GLP-1RA so agonisti receptorja za inkretin, glukagonu podoben peptid 1 (GLP-1). Ta je polipeptidni hormon, ki se po obroku izloča iz endokrinih celic L distalnega ileuma. V odvisnosti od koncentracije glukoze spodbuja izločanja inzulina in zavira izločanje glukagona. Poleg tega zavira jetrno glukoneogenezo, upočasni gastrointestinalno mobilnost in spodbuja sitost. S tem niža tako bazalne kot tudi postprandialne vrednosti glukoze. Zdravila iz te skupine so zelo učinkovita pri nadzoru glikemije, saj je pričakovano znižanje HbA1c med 1 in 2 % (6). Pomembno je, da ob hipoglikemiji nimajo zaviralnega učinka na izločanje glukagona iz celic alfa, hkrati pa tudi ne motijo delovanja ostalih hormonov. Poleg nadzora glikemije raziskave opazajo več drugih, od ravni glukoze neodvisnih učinkov. Najbolj pomembni so zaščitni učinki na srčno-žilni sistem in napredovanje kronične ledvične bolezni (5). Pri zdravljenju se pojavi tudi bistveno znižanje telesne mase, po navadi med 1 in 5 kg v prvem letu. Hkrati pride do znižanja sistoličnega krvnega

tlaka, izboljšanja lipidnega profila, nekoliko pa je opazen dvig srčne frekvence. Po trenutno še ne natančno definiranih mehanizmi naj bi GLP-1RA tudi varovali srčno funkcijo, preprečevali ishemijo in fibrozo srca, delovali protivnetno in zmanjševali količino epikardialnega maščobnega tkiva. Receptorje za GLP-1 so dokazali tudi na endotelnih celicah in kardiomiocitih. Njihova aktivacija verjetno izboljša učinkovitost porabe glukoze kardiomiocitov, poveča izločanje atrijskega natriuretičnega peptida in preko vazodilatacije izboljša koronarni pretok (5). Odmerjamo jih enkrat dnevno (kratko delujoči) ali enkrat tedensko (dolgo delujoči) subkutano. Najpogostejši neželeni učinek so gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, driska), ki pa so običajno prehodne. Redkeje se pojavijo ob uporabi oblik s podaljšanim sproščanjem (7, 8).

SGLT2 so močno izraženi v prvem delu proksimalnih ledvičnih tubulov in so odgovorni za približno 90 % reabsorpcije glukoze. Pri sladkorni bolezni tipa 2 je reabsorpcijska sposobnost za glukozo še dodatno povečana. Zaviralci SGLT2 jo zmanjšajo in s tem znižajo prag za izločanje glukoze z urinom, serumsko koncentracijo glukoze in HbA1c (okvirno za 1 %) (5). Njihova učinkovitost presega pozitivne učinke doseženega znižanja HbA1c, zato predvidevajo še vpletenost drugih mehanizmov delovanja. Povečajo npr. oksidacijo maščobnih kislin, lipolizo in ketogenezo. Povečana uporaba maščobnih virov energije in izločanje glukoze z urinom prispevata k bistvenemu znižanju telesne mase, po navadi med 3 in 5 kg v prvem letu zdravljenja (5). Sprememba metabolizma je opazna tudi v kardiomiocitih, ki povečajo oksidacijo ketonskih teles, s tem pa je njihovo delovanje učinkovitejše. Prav tako s svojim vplivom na tubuloglomerulno povratno zanko povzročajo konstrikcijo aferentne glomerulne arteriole in uspešno nižajo intersticijski del zunajcelične tekočine ter tako obremenjenost srčne mišice. S tem delovanjem ohranjajo ledvično funkcijo in nižajo vrednosti krvnega tlaka. Dokazali so tudi afiniteto zaviralcev SGLT2 na natrij-vodikov transporter na membrani kardiomiocitov, kar predstavlja možen mehanizem njihovega učinka pri srčnem popuščanju (5, 9). Podobno kot pri GLP-1RA se pri zdravljenju z njimi zniža delež epikardialnega maščobnega tkiva. Na hepatocitih raziskave kažejo upočasnjeno napredovanje nealkoholne maščobne jetrne bolezni in znižanje prisotnega vnetja (9). Tudi zdravila iz te skupine imajo nizko verjetnost za pojav hipoglikemij. Pri zdravljenju se dva- do štirikrat poveča tveganje za genitalne glivične okužbe, še posebej pri starejših ženskah. Nekoliko se poveča tudi tveganje za okužbe sečil, zato se jih je potrebno izogibati pri bolnikih s ponavljajočimi se okužbami (10).

3 REZULTATI RAZISKAV

EMPA-REG OUTCOME je bila prva analiza CVOT, ki je pokazala značilen zaščitni učinek zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni na srčno-žilni sistem. Skupina, zdravljena z zaviralcem SGLT2 empagliflozinom, je imela za 35 % manj hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, za 38 % manj smrti zaradi bolezni srca in ožilja in za 32 % manj vseh smrti v primerjavi s placebom (11). Kljub veliki klinični teži teh ugotovitev sam mehanizem učinka še vedno ni povsem jasen (2, 12). Do danes so zaključili že več analiz CVOT za različne učinkovine iz skupine zaviralcev SGLT2, GLP-1RA in zaviralcev dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Med njimi so zmanjšanje pojavnosti in zapletov bolezni srca in ožilja ugotovili pri vseh zaviralcih SGLT2 in nekaterih GLP-1RA (3).

Trenutno je za skupino zdravil GLP-1RA zaključenih sedem analiz CVOT. V preglednici 1 so prikazane njihove glavne značilnosti in rezultati. Liraglutid (4), semaglutid (13), dulaglutid (14) in albiglutid (15) so zmanjšali pojavnost zapletov bolezni srca in ožilja, kadar so bili dodani standardni terapiji

bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečanim tveganjem za bolezni srca in ožilja. Vseh sedem raziskav je v skupni primarni cilj (*primary endpoint*) združilo smrt zaradi zapletov bolezni srca in ožilja, možganske in srčne infarkte. Raziskave EXSCEL (16), LEADER (4), SUSTAIN-6 (13) in REWIND (14) so vključile bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 s predhodnimi zapleti bolezni srca in ožilja in brez le-teh, tako da ponujajo tudi podatke za primarno preventivo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Metaanaliza, ki je vključila štiri od omenjenih sedmih analiz CVOT, je pokazala 10-odstotno zmanjšanje tveganja za skupni primarni cilj pri zdravljenju z GLP-1RA v primerjavi s placebom (17). Za 13 % je bila nižja smrtnost zaradi bolezni srca in ožilja, medtem ko niso zaznali značilnih povezav pri pojavnosti možganskih in srčnih infarktov ter hospitalizacij zaradi nestabilne angine pectoris in srčnega popuščanja (17).

V preglednici 2 so prikazane glavne značilnosti in rezultati analiz CVOT za skupino zaviralcev SGLT2. V primerjavi s placebom so raziskave za vse učinkovine iz te skupine ugotovile zmanjšanje pogostosti hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, medtem ko so zmanjšanje pojavnosti smrti zaradi bolezni srca in ožilja zaenkrat dokazali le za empagliflozin (18–20). Rezultati obstoječih analiz CVOT se dopolnjujejo z raziskavami, ki analizirajo podatke iz vsa-

Tabela 1: Povzetek glavnih značilnosti in rezultatov analiz CVOT za učinkovine iz skupine GLP-1RA.

Table 1: Summary of the main characteristics and results of CVOTs for GLP-1RA.

	KRATKO DELUJOČI GLP-1RA				DOLGO DELUJOČI GLP-1RA		
IME RAZISKAVE	ELIXA (25)	LEADER (4)	SUSTAIN-6 (13)	PIONEER-6 (26)	EXSCEL (16)	HARMONY (15)	REWIND (14)
UČINKOVINA	Liksisenatid	Liraglutid	Semaglutid	Per os semaglutid	Eksenatid	Albiglutid	Dulaglutid
POPULACIJA	6068 bolnikov s SB2, ki so znotraj 180 dni pred vključitvijo doživeli akutni koronarni dogodek	9340 bolnikov s SB2, HbA1c $\geq 7\%$ in visokim tveganjem za zaplete BSŽ	3297 bolnikov s SB2, HbA1c $\geq 7\%$ in že diagnosticirano BSŽ ali KLB	3183 bolnikov s SB2 in visokim tveganjem za zaplete BSŽ	14.752 bolnikov s SB2 in HbA1c 6.5–10,0 %	9463 bolnikov s SB2 z že diagnosticiranimi žilnimi zapleti in HbA1c $\geq 7\%$	9901 bolnikov s SB2 in HbA1c $\leq 9,5\%$
INTERVENCIJA	Enkrat dnevno subkutana injekcija 10 ali 20 μ g liksisenatida (N = 3034)	Enkrat dnevno subkutana injekcija 1,8 mg liraglutida (N = 4668)	Enkrat tedensko subkutana injekcija 0,5 mg ali 1,0 mg semaglutida (N = 1648)	Enkrat dnevno semaglutid 14 mg per os (N = 1591)	Enkrat tedensko subkutana injekcija 2 mg eksenatida (N = 7356)	Enkrat tedensko subkutana injekcija 30 ali 50 mg albiglutida (N = 4731)	Enkrat tedensko subkutana injekcija 1,5 mg dulaglutida (N = 4949)



KONTROLA	Placebo (N = 3034)	Placebo (N = 4672)	Placebo (N = 1649)	Placebo (N = 1592)	Placebo (N = 7396)	Placebo (N = 4732)	Placebo (N = 4952)
ZAKLJUČKI	Intervencija ni znižala pojavnosti primarno opazovanega dogodka* (13,4 % vs. 13,2 %; HR 1,02) in ostalih sekundarnih dogodkov.	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (13,0 % vs. 14,9 %; HR 0,87), od sekundarnih dogodkov pa je znižala skupno umrljivost (8,2 % vs. 9,6 %; HR 0,85) in umrljivost zaradi BSŽ (4,7 % vs 6.0 %; HR 0,78). Znižala se je tudi pojavnosti dogodkov, povezanih z nefropatijo (5,7 % vs. 7,2 %, HR 0,78).	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (6,6 % vs. 8,9 %; HR 0,74), od sekundarnih dogodkov pa je znižala pojavnost možganske kapi (1,6 % vs. 2,7 %; HR 0,61). Znižala se je tudi pojavnosti dogodkov, povezanih z nefropatijo (3,8 % vs. 6,1 %; HR 0,64).	Intervencija glede na pojavnost primarno opazovanega dogodka* (3,8 % vs. 4,8 %; HR 0,79) ni bila inferiorna standardnemu zdravljenju, ampak tudi ni značilnih dokazov za protektiven učinek pri primarno opazovanem dogodku ali katerem od sekundarnih dogodkov.	Intervencija glede na pojavnost primarno opazovanega dogodka* (11,4 % vs. 12,2 %; HR 0,91) ni bila inferiorna standardnemu zdravljenju, ampak tudi ni značilnih dokazov za protektiven učinek pri primarno opazovanem dogodku* ali katerem od sekundarnih dogodkov.	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (7,1 % vs. 9,0 %; HR 0,78) in ni imela vpliva na druge sekundarne dogodke.	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (12,0 % vs. 13,4 %; HR 0,88), od sekundarnih dogodkov pa je znižala pojavnost možganske kapi (2,7 % vs. 3,5 %; HR 0,76). Znižala se je tudi pojavnosti dogodkov, povezanih z nefropatijo (17,1 % vs. 19,6 %, HR 0,85).

*Primarni opazovani dogodek obsega smrt zaradi bolezni srca in ožilja (BSŽ), srčni infarkt in možgansko kap. SB2, sladkorna bolezen tipa 2.

kdanje prakse (*real-world evidence* ali analize RWE). Njihovo zbiranje omogoča vpogled, kako se podatki analiz CVOT obnesejo v realnih okoliščinah in na širokem naboru različnih pacientov. Primer potekajoče in obsežne analize RWE je EMPRISE. Cilj raziskave je v obdobju petih let vključiti 200.000 pacientov iz vsakdanje klinične prakse in primerjati učinek empagliflozina z zaviralci DPP-4 (3). Vmesni rezultati potrjujejo zaključke raziskave EMPA-REG OUT-COME, saj je v skupini, zdravljeni z empagliflozinom, za 50 % manjša pogostost hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (21). Takšne analize RWE bodo pripomogle k odločitvam o načinu zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, kjer se pogosto odločamo med zaviralci SGLT2 in DPP-4 (22).

4 POSODOBLJENE SMERNICE ZDRAVLJENJA

Rezultati analiz CVOT in RWE so pripomogli k spremembi smernic zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2. Na sliki 1 je prikazan posodobljen algoritem zdravljenja bolnikov s podarkom na preprečevanju bolezni srca in ožilja. K njegovevemu nastanku so prispevale posodobitve priporočil zdravljenja največjih mednarodnih strokovnih združenj (23, 24). Pri **European Association for the Study of Diabetes** (EASD) in **American Diabetes Association** (ADA) so objavili skupno priporočilo za zdravljenje hiperglikemije pri slad-



Tabela 2: Povzetek glavnih značilnosti in rezultatov analiz CVOT za učinkovine iz skupine zaviralcev SGLT2.

Table 2: Summary of the main characteristics and results of CVOTs for SGLT2 inhibitors.

IME RAZISKAVE	EMPA-REG (12)	CANVAS (19)	CREDENCE (27)	DECLARE-TIMI 58 (18)
UČINKOVINA	Empagliflozin	Kanagliflozin	Kanagliflozin	Dopagliflozin
POPULACIJA	7020 bolnikov s SB2 in BSŽ	10142 bolnikov s SB2 in BSŽ ali tveganjem za BSŽ	4401 bolnikov s SB2 in KLB	17160 bolnikov s SB2 in BSŽ ali tveganjem za BSŽ
INTERVENCIJA	Enkrat dnevno 10 ali 25 mg empagliflozina (N = 4687)	Enkrat dnevno 100 ali 300 mg kanagliflozina (N = 5795)	Enkrat dnevno 100 mg kanagliflozina (N = 2202)	Enkrat dnevno 10 mg dopagliflozina (N = 8582)
KONTROLA	Placebo (N = 2333)	Placebo (N = 4347)	Placebo (N = 2199)	Placebo (N = 8578)
ZAKLJUČKI	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (10,5 % vs. 12,1 %; HR 0,86), od sekundarnih dogodkov pa je znižala skupno umrljivost (5,7 % vs. 8,3 %; HR 0,68), umrljivost zaradi BSŽ (3,7 % vs. 5,9 %; HR 0,62) in število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (2,7 % vs. 4,1 %; HR 0,65).	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (9,7 % vs. 11,3 %; HR 0,86), od sekundarnih dogodkov pa je znižala število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (5,5 % vs. 8,7 %; HR 0,67). Napredovanje albuminurije je bilo redkejšo v interventni skupini (8,9 % vs. 12,9 %; HR 0,73).	Intervencija je znižala umrljivost zaradi BSŽ (5,0 % vs. 6,4 %; HR 0,78) in število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (4,0 % vs. 6,4 %; HR 0,61). Primarno opazovani dogodki pa so bili povezani z ledvičnimi zapleti in so bili redkejši v interventni skupini (11,1 % vs. 15,5 %; HR 0,70).	Intervencija ni značilno znižala pojavnosti primarno opazovanega dogodka* (8,8 % vs. 9,4 %; HR 0,93), od sekundarnih dogodkov pa je zmanjšala število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (2,5 % vs. 3,3 %; HR 0,73). Znižala se je tudi pojavnost dogodkov, povezanih z nefropatijo (4,3 % vs. 5,6 %; HR 0,76).

*Primarno opazovani dogodek obsega smrt zaradi bolezni srca in ožilja (BSŽ), srčni infarkt in možgansko kap. SB2, sladkorna bolezen tipa 2.

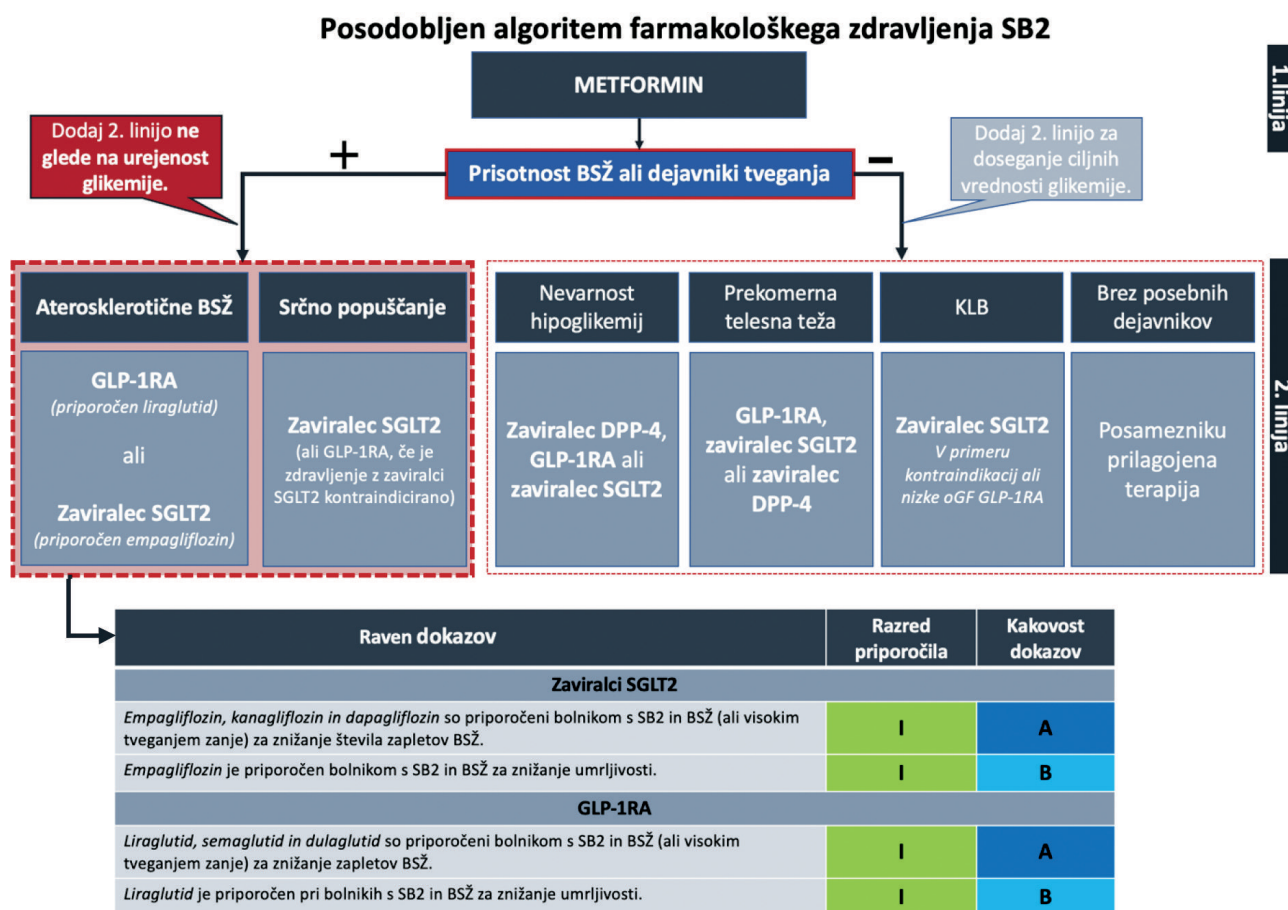
korni bolezni tipa 2. Bolnike s hkrati prisotnimi boleznimi srca in ožilja delijo v skupino s primarno potrjeno aterosklerozno boleznijo in skupino s prisotnim znanim srčnim popuščanjem. Prvi skupini kot dodatek k zdravljenju z metforminom priporočajo GLP-1RA (priporočen liraglutid) ali zaviralec SGLT2 (priporočen empagliflozin), pri drugi skupini pa kateri koli zaviralec SGLT2 (23). **European Society of Cardiology (ESC)** je izdala svoja priporočila za zmanjševanje zapletov bolezni srca in ožilja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Na podlagi rezultatov raziskav priporočajo zdravljenje z GLP-1RA ali zaviralci SGLT2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hkrati prisotnimi potrjenimi boleznimi srca in ožilja ali povečanim tveganjem zanje. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem v prvi vrsti priporočajo zaviralce SGLT2. Pri bolnikih, ki še niso zdravljeni, priporočajo v terapiji prvega izbora monoterapijo z GLP-1RA ali zaviralcem SGLT2, pri ostalih pa se terapija doda obstoječemu zdravljenju (24).

V algoritmu farmakološkega zdravljenja, prikazanem na sliki 1, je v prvi liniji zdravljenja zdravilo izbora še vedno metformin. Ključno vprašanje pri nadaljnjem odločanju glede terapije pa je, ali ima bolnik bolezni srca in ožilja oz. ali so prisotni dejavniki tveganja zanje. Pri ogroženih bolnikih

po novih smernicah takoj dodamo zaviralec SGLT2 ali GLP1-RA. Zaviralci SGLT2 imajo prednost pri bolnikih s srčnim popuščanjem, pri bolnikih, ogroženih za aterosklerozne zaplete bolezni srca in ožilja, pa se lahko odločamo med zaviralci SGLT2 in GLP-1RA. Pri tistih, ki niso ogroženi za bolezni srca in ožilja, dodajamo drugo linijo zdravljenja v primeru potrebe po dodatni ureditvi glikemije, katero zdravilo izberemo, pa je odvisno od ostalih težav bolnika (npr. prekomerna telesna masa, nevarnost hipoglikemij, kronična ledvična bolezen).

5 SKLEP

Danes največ bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 umre zaradi srčnega infarkta ali drugih zapletov bolezni srca in ožilja. Že dolgo časa je predmet razprave in raziskav pravičen izbor antihiperglikemičnih zdravil za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so ogroženi za razvoj in zaplete



Slika 1: Posodobljen algoritem farmakološkega zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 z upoštevanimi priporočili največjih mednarodnih strokovnih združenj (ADA, EASD, ESC) (povzeto po referencah 23 in 24).

Figure 1: Updated treatment algorithm for type 2 diabetes with guidelines from ADA, EASD, and ESC (summarized from references 23 and 24)

Legenda: BSŽ – bolezni srca in ožilja, GLP-1RA – agonisti glukagonu podobnih receptorjev, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, SGLT2 – natrij glukozni koprenašalci 2, DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4, KLB – kronična ledvična bolezen, oGF – ocena glomerulne filtracije.

bolezni srca in ožilja. Rezultati številnih analiz CVOT in RWE ponujajo spodbudne podatke o učinkovitosti terapije z zaviralci SGLT2 in GLP-1RA. Posodobljene mednarodne smernice pri ogroženih bolnikih priporočajo čimprejšnjo dopolnitev zdravljenja z metforminom z zaviralci SGLT2 ali GLP-1RA.

6 LITERATURA

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 1979;241(19):2035–8.
2. Irace C, Casciaro F, Scavelli FB, Oliverio R, Cutruzzolà A, Cortese C, et al. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):52.
3. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia.* 2019;62(3):357–69.
4. Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.
5. Bertocchini L, Baroni MG. GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: New Insights and Opportunities for Cardiovascular Protection. *Adv Exp Med Biol.* 2020 Feb;
6. Htike ZZ, Zaccardi F, Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Glucagon like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy in management of type 2 diabetes: Choosing the right agent for individualised care. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2016;16:128–37.

7. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Differences and similarities. *Eur J Intern Med.* 2014;25(5):407–14.
8. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728–42.
9. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: A review of the evidence. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:161–74.
10. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1335–80.
11. Fitchett D, Butler J, Van De Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOMEVR trial. *Eur Heart J.* 2018;39(5):363–70.
12. Lahnwong S, Chattapakorn SC, Chattapakorn N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):101.
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–44.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–30.
15. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157).
16. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228–39.
17. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105–13.
18. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–57.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
21. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care: A First Analysis from the EMPRISE Study. *Circulation.* 2019;139(25):2822–30.
22. Schernthaner G, Karasik A, Abraitienė A, Ametov AS, Gaël Z, Gumprecht J, et al. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):115.
23. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, 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;
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
25. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;6(11):859–69.
26. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841–51.
27. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–306.