

ONKRAJ UREJENE GLIKEMIJE: ZMANJŠANJE SRČNO- ŽILNIH ZAPLETOV PRI BOLNIKIH S SLADKORNO BOLEZNIJO

BEYOND GLYCAEMIA CONTROL: REDUCTION OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

AVTOR / AUTHOR:

Asist. dr. Mojca Lunder, dr. med.¹

Asist. dr. Miodrag Janić, dr. med.²

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo,
diabetes in presnovne bolezni,
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za žilne bolezni,
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mojca.lunder@kclj.si

POVZETEK

Sladkorna bolezen poveča tveganje za srčno-žilne bolezni za dva do trikrat. Dosedanje raziskave so pokazale, da z izboljšanjem njene urejenosti znižamo pojavnost mikrovaskularnih zapletov, na srčno-žilne dogodke (makrovaskularne zaplete) pa imamo le majhen vpliv. Za nekatere antidiabetike so ugotovili, da poleg znižanja ravni krvnega sladkorja delujejo zaščitno tudi pred pojavom srčno-žilnih dogodkov. Mednje prištevamo metformin in nekatere predstavnike skupin zaviralcev SGLT-2 ter agonistov receptorjev GLP-1. Glede na te izsledke najnovejši dogovor svetovnih diabetoloških združenj predlaga izbiro antidiabetične učinkovine pri posameznem bolniku s sladkorno boleznijo tipa 2 na osnovi njegovega srčno-žilnega tveganja in pridruženih bolezni. Pri tistih, ki so srčno-žilni dogodek že utrpeli ali imajo visoko tveganje zanj, se priporoča antidiabetična učinkovina z dokazanim zaščitnim delovanjem na srčno-žilni sistem. Prispevek opisuje problematiko srčno-žilnih bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo, povzema skupine antidiabetičnih učinkovin z zaščitnim delovanjem na srčno-žilni sistem ter razpravlja glede možnosti uveljavitve novega pristopa tudi v Sloveniji.

KLJUČNE BESEDE:

agonisti GLP-1, metformin, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, zaviralci SGLT-2

ABSTRACT

Diabetes increases cardiovascular risk by two to three times. Improved glycaemic control leads to decreased incidence of microvascular complications, whereas it has only a small impact on the incidence of cardiovascular events (macrovascular complications). In addition to blood glucose lowering, some antidiabetic drugs have protective cardiovascular profile, thus reducing the incidence of cardiovascular events. Among them are metformin, particular SGLT-2 inhibitors and particular GLP-1 receptor agonists. Recent consensus on treatment of type 2 diabetes, reached by American and European diabetes associations, suggests the individually based prescription of an antidiabetic drug, based on patient's cardiovascular risk and concomitant diseases. In those with either prior cardio-



vascular event or increased cardiovascular risk, antidiabetic drug with proven cardiovascular protection is recommended. We describe the problematics of cardiovascular diseases in patients with diabetes, summarize antidiabetic drugs with known cardiovascular protection, and discuss the possibility of introduction of this new approach in Slovenia.

KEY WORDS:

cardiovascular diseases, diabetes mellitus, GLP-1 agonists, metformin, SGLT-2 inhibitors

1 UVOD

Sladkorna bolezen je kronična bolezen, ki je posledica pomanjkanja inzulina in/ali neodzivnosti tarčnih tkiv nanj. Vodi v stanje kronične hiperglikemije, ki botruje poškodbam številnih organov oz. kroničnim zapletom sladkorne bolezni (1). Prevalenca sladkorne bolezni v Evropi je leta 2017 znašala 58 milijonov bolnikov, epidemiološka predvidevanja pa kažejo, da bo do leta 2045 porasla na 67 milijonov. V Sloveniji je bilo leta 2017 v populaciji, stari med 20 in 79 let, približno 10,4 % (162 na 1000 prebivalcev) bolnikov s sladkorno boleznijo. Leta 2045 naj bi ta številka porasla na 12,2 % (170 na 1000 prebivalcev) (2).

Tretjina bolnikov s sladkorno boleznijo doživi srčno-žilne zaplete, ki predstavljajo pomemben vzrok umrljivosti pri tej populaciji. Sladkorna bolezen je pomemben dejavnik tveganja za razvoj z aterosklerozo povezanih srčno-žilnih zapletov, in sicer angine pektoris, miokardnega infarkta, srčnega popuščanja, možganske kapi ter periferne arterijske bolezni. Tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap je pri bolnikih s sladkorno boleznijo dva do trikrat večje kot pri vrstnikih brez sladkorne bolezni (1, 3). Bolniki s sladkorno boleznijo imajo enako tveganje za srčno-žilno smrt ali neusodni aterotrombotični dogodek kot bolniki brez nje, ki so že utrpeli miokardni infarkt. Posledično lahko sladkorna bolezen obravnavamo kot »ekvivalent srčno-žilne bolezni« (4). Glede na srčno-žilno ogroženost bolnikov raste potreba po učinkovitem in varnem zdravljenju sladkorne bolezni, ki bi poleg uravnavanja glikemije zmanjšalo tudi njihovo ogroženost oz. pojavnost srčno-žilnih zapletov.

2 SPREMEMBA PRISTOPA K ZDRAVLJENJU SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

Cilj zdravljenja sladkorne bolezni je preprečevanje in obvladovanje njenih kroničnih zapletov ter vzdrževanje ustrezne kakovosti bolnikovega življenja. Pri zdravljenju bolnika s sladkorno boleznijo je poleg uravnavanja glikemije potrebna tudi celostna obravnava, ki vključuje čim boljši nadzor nad vsemi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (5). Pojavnost mikrovaskularnih zapletov (diabetične retinopatije, nefropatije in nevropatije) je neposredno odvisna od urejenosti glikemije, medtem ko stopnja makrovaskularnih zapletov (srčno-žilni dogodki) z urejenostjo glikemije neposredno ne korelira, ob boljše urejeni glikemiji se nakazuje le manjši upad njihove pojavnosti (1).

Pri zdravljenju sladkorne bolezni sprva svetujemo spremembo življenjskega sloga, to je nefarmakološke ukrepe. Bolnike in njihove svojce vključimo v izobraževanje o sladkorni bolezni. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki z nefarmakološkimi ukrepi niso dosegli zadovoljive urejenosti glikemije, je po slovenskih in tujih smernicah učinkovina prvega izbora metformin. Če ob tem glikemija ni zadovoljivo urejena, je glede na slovenske smernice učinkovina drugega izbora sulfonilsečnina oziroma repaglinid, na tretjem mestu je zaviralec kotransporterja natrijevih ionov in glukoze 2 (SGLT-2, *sodium/glucose cotransporter 2*) ali zaviralec dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), nato pa se odločamo o uvedbi injektabilnih učinkovin, to je agonist receptorjev za glukagonu podoben peptid 1 (GLP-1) ali inzulin (6). Za razliko od slovenskih smernic so priporočila Ameriškega združenja za diabetes (ADA, *American Diabetes Association*) in Evropskega združenja za proučevanje diabetesa (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) do lanskega leta poleg nefarmakoloških ukrepov kot prvo učinkovino priporočala metformin, v primeru nedoseganja ciljnih vrednosti glikemije pa so priporočili uvedbo katerega koli drugega peroralnega ali injektabilnega antidiabetika. Odločitev o vrsti zdravljenja je potekala individualno in je temeljila na oceni učinkovitosti, tveganju za hipoglikemijo, tveganju za porast telesne mase, možnih neželenih učinkih in ceni zdravila (5).

Konec leta 2018 sta zgoraj omenjeni združenji izdali nova, spremenjena priporočila za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Slednja temeljijo na rezultatih raziskav na področju srčno-žilne varnosti, ki jih od leta 2008 za antidiabetike zahteva ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA, *Food and Drug Administration*). Učinkovina prvega

izbora ostaja metformin. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in aterosklerotično srčno-žilno boleznijo, srčnim popuščanjem ali kronično ledvično boleznijo sedaj kot učinkovino drugega izbora priporočajo uvedbo zaviralca SGLT-2 ali agonista receptorjev GLP-1, ki ima dokazano srčno-žilno korist, ob tem tudi upočasnjuje napredovanje srčnega popuščanja in/ali kronične ledvične bolezni (mehanizmi so opisani v nadaljevanju). Priporočila tudi poudarjajo, da na prvem mestu ostaja na bolnika osredotočeno vodenje glikemije. Pri izbiri antidiabetika je namreč potrebno presoditi, ali je pri bolniku smiselno zmanjšanje telesne mase, oceniti tveganje za hipoglikemijo, upoštevati ceno zdravljenja in tudi morebitne bolnikove želje ter individualne lastnosti (3, 5).

3 ANTIDIABETIČNE UČINKOVINE Z ZNANIM ZAŠČITNIM DELOVANJEM NA SRČNO-ŽILNI SISTEM

3.1 METFORMIN

Metformin je učinkovina prvega izbora pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. Učinkovito zniža raven glikiranega hemoglobina (HbA1c) za 1,0–1,5 %. Deluje preko zmanjšanja proizvodnje glukoze v jetih (zavora glukoneogeneze in glikogenolize), povečuje občutljivost jeter in skeletnih mišic za inzulin (zmanjša inzulinsko odpornost), s čimer povečuje privzem glukoze v ta tkiva, ter zmanjša absorpcijo glukoze iz prebavil. Ne povečuje tveganja za hipoglikemijo, ima ugoden učinek na zmanjšanje telesne mase in je poceni. Kombiniramo ga lahko z vsemi drugimi antidiabetiki ter inzulinom. Metformin ima poleg osnovnih učinkov tudi dodatne ugodne, t. i. pleiotropne učinke, ki se izražajo predvsem na srčno-žilnem sistemu (prikazani na sliki 1), pa tudi drugih organih. Neželeni učinki ob zdravljenju z metforminom so redki. Večinoma se pojavljajo ob uvedbi zdravila v obliki prebavnih težav (slabost, driska, bolečine v trebuhu). Ob dolgotrajnem zdravljenju lahko pride do pomanjkanja vitamina B12. Najbolj nevaren neželeni učinek je z metforminom povezana laktacidoza, ki je redka. Do njenega nastanka pride predvsem pri bolnikih, ki imajo napredovalo ledvično ali jetrno bolezen ter pri bolnikih z akutnim srčnim popuščanjem ali pri nekaterih drugih akutnih boleznih. Pri redkih stanjih je kontraindiciran (preobčutljivost, stanje kritično bolnega, napredovale bolezni srca, ledvic in jeter) (7, 8).

Dostopni podatki kažejo, da ima metformin ugodne srčno-žilne učinke pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Temeljna raziskava na tem področju je *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), kjer so primerjali vpliv prehrane ali metformina na urejenost glikemije pri podskupini čezmerno prehranjenih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (preglednica 1). Pri zdravljenih z metforminom so beležili znižanje s sladkorno boleznijo povezane umrljivosti (za 42 %) in celokupne umrljivosti (za 36 %), manjša je bila tudi pojavnost miokardnega infarkta (za 39 %). Kljub majhnemu številu vključenih bolnikov so zaščitne učinke metformina beležili tudi po 10 letih. Ob zaključku raziskave, ko pomembnega učinka na urejenost glikemije ni bilo več, je vztrajalo zmanjšanje tveganja za miokardni infarkt (za 33 %) ter celokupno umrljivost (za 27 %) (9, 10). V manjši prospektivni randomizirani raziskavi so proučevali vpliv dodatka metformina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih z inzulinom. Po 4,3 letih spremljanja niso dosegli zmanjšanja primarnega izida (skupno zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi mikrovaskularnih in makrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni), beležili pa so pomembno zmanjšanje pojavnosti makrovaskularnih dogodkov (za 39 %; sekundarni izid). Poleg tega so v skupini, zdravljeni z metforminom, opazili večje zmanjšanje telesne mase, boljše urejeno glikemijo in manjšo potrebo po inzulinu (11). Metaanalize ostalih kliničnih raziskav z metforminom so si na opisanem področju nasprotujoče. Nekatere kažejo jasno zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov, srčno-žilne umrljivosti in celokupne umrljivosti, druge tega niso pokazale (12).

3.2 ZAVIRALCI KOTRANSPORTERJA NATRIJEVIH IONOV IN GLUKOZE 2 (SGLT-2)

Zaviralci SGLT-2 so najnovejša skupina peroralnih učinkovin za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Delujejo v proksimalnih tubulih ledvic, kjer zmanjšajo reabsorpcijo glukoze in povečajo njeno izločanje z urinom. Slednje vodi v upad koncentracije glukoze v krvi. Učinek je odvisen od izhodiščne koncentracije glukoze – pri višjih koncentracijah je količina z urinom izločene glukoze večja. Ko se koncentracija glukoze v krvi približuje normalni, njihov učinek postopoma izzveneva, zato ne povečajo tveganja za hipoglikemijo. Izkazali so se kot učinkoviti pri zniževanju ravnih krvnega sladkorja in telesne mase. V povprečju znižajo HbA1c za 0,69 % in telesno maso za 1–5 kg. Poleg opisanih imajo tudi druge ugodne presnovne učinke, kot so: znižanje concen-



tracije sečne kisline, znižanje koncentracije trigliceridov, povišanje koncentracije HDL ter znižanje sistolnega in diastolnega krvnega tlaka brez sočasnega porasta srčne frekvence. V številnih raziskavah so pokazali tudi zaščitno delovanje na ledvice (13-15). Najpogostejši neželeni učinki pri zdravljenju z zaviralci SGLT-2 so okužbe urogenitalnega trakta (vulvitis, vulvovaginitis, balanitis in balonopostitis), ki pa jih je možno preprečevati z dobro higieno (16). Povečano pojavnost genitalnih okužb pripisujejo povečanju količine glukoze v urinu, kar spodbuja razrast gliv in omogoča množenje bakterij (17). Zaradi osmotske diureze lahko privedejo tudi do ortostatske hipotenzije, ki je ob dobri hidraciji redka (16, 17). Povečujejo koncentracijo LDL, do 10 %, medtem ko zaradi sočasnega vpliva na koncentracijo HDL ostaja razmerje med LDL in HDL nespremenjeno (14, 18). Ob zdravljenju s kanagliflozinom so opazili povečano pojavnost nizkoenergetskih zlomov (do 23 %) ter do dvakrat povečano tveganje za amputacijo spodnjih okončin (19). V literaturi so opisani tudi primeri pojava evglukemične diabetične ketoacidoze. Slednja je bila najpogosteje opisana pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ob pridruženem sprožilnem dejavniku (akutna bolezen, okužbe, zmanjšan vnos hrane in tekočin, izpuščen odmerek inzulina, kirurški posegi, uživanje alkohola itn.) (17, 20). V namen preprečevanja njenega nastanka je potrebno zaviralec SGLT2 ukiniti 24 ur pred operativnim ali invazivnim posegom, pred večjo telesno aktivnostjo in v primeru akutnega bolezenskega stanja (21). Priporočeno je, da jih ne uvajamo pri bolnikih s karcinomom mehurja (17). Pri bolnikih, zdravljenjih z zaviralci SGLT-2, so se pojavili zelo redki primeri nekrotizirajočega fasciitisa (Fournierjeva gangrena) (22, 23). Med letoma 2013 in 2018 so zabeležili le 12 tovrstnih primerov, vendar glede na to, da gre za življenje ogrožujoče stanje, FDA svetuje previdnost. Zaviralci SGLT-2 so kontraindicirani pri kronični ledvični bolezni z oGF pod 60 mL/min, medtem ko jih je pri oGF pod 45 mL/min potrebno ukiniti (13).

V Sloveniji imamo na voljo dva zaviralca SGLT-2: empagliflozin in dapagliflozin. Ugodno delovanje na srčno-žilni sistem sta v dosedanjih raziskavah pokazala empagliflozin in kanagliflozin (preglednica 1). Tako empagliflozin kot tudi kanagliflozin sta v raziskavah srčno-žilne varnosti statistično značilno znižala pojavnost primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega iz srčno-žilne smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi (oba za 14 %). Zmanjšala sta delež hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (empagliflozin za 35 % in kanagliflozin za 33 %). Empagliflozin je izkazal tudi zmanjšanje srčno-žilne umrljivosti in umrljivosti iz katerega koli vzroka

(za 32 %) (24, 25). V nedavno objavljeni raziskavi je dapagliflozin pokazal nevtralen učinek na primarni opazovani dogodek, znižal pa je število srčno-žilnih smrti in hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (26). Mehanizmi zaščitnega delovanja zaviralcev SGLT2 na srčno-žilni sistem še niso natančno raziskani, možni pa so hemodinamski učinki (znižanje krvnega tlaka, diuretični učinek – zmanjšanje predobremenitve srca), izboljšanje delovanja endotelija, zmanjšanje togosti arterijske stene, sprememba goriv za srčno mišico (poraba ketonskih teles), zmanjšanje oksidativnega stresa ali kombinacija različnih mehanizmov (slika 1) (17, 19, 27).

3.3 AGONISTI RECEPTORJEV ZA GLUKAGONU PODOBEN PEPTID 1 (GLP-1)

Agonisti receptorjev GLP-1 delujejo preko inkretinskega sistema. Inkretinski učinek nastane v nekaj minutah po zaužitju hranil, ko se v prebavilih sproščajo prebavni hormoni, od katerih sta najpomembnejša od glukoze odvisni inzulinotropni peptid (GIP) in glukagonu podoben peptid 1 (GLP-1). Oba spodbujata izločanje inzulina iz beta-celic trebušne slinavke, dokler je koncentracija krvnega sladkorja nad 4 mmol/L; pri nižjih vrednostih krvnega sladkorja njihov učinek preneha. Iz slednjega je razvidno, da ne povečujejo tveganja za hipoglikemijo. Endogeni GLP-1 se v nekaj minutah razgradi z encimom dipeptidil-peptidazo 4 (DPP-4) (4, 28, 29). Agonisti receptorjev GLP-1 aktivirajo GLP-1 receptorje in so odporni na razgradnjo z encimom DPP-4, kar jim omogoča podaljšano delovanje (4). Preko vpliva na trebušno slinavko izboljšajo urejenost glikemije zaradi povečanja izločanja inzulina in zmanjšanja izločanja glukagona. V povprečju znižajo raven HbA1c za 0,5–1,5 % (29). Receptorji GLP-1 so izraženi tudi v drugih tkivih, med katerimi so najpomembnejša prebavila in osrednje živčevje (29). Agonisti GLP-1 upočasnijo praznjenje želodca in preko vpliva na osrednje živčevje povečajo občutek sitosti. Slednje vodi v zmanjšanje vnosa hranil in posledično znižanje telesne mase, v povprečju za 1–4 kg v nekaj mesecih zdravljenja (4, 29). Poleg ugodnega vpliva na urejenost glikemije imajo tudi druge ugodne učinke: zaščitno delujejo na ledvice in srčno-žilni sistem, imajo zaviralni učinek na aterosklerozo, nekateri predstavniki delujejo zaščitno na centralni živčni sistem, npr. pri možganski kapi (29-31). Med neželenimi učinki lahko v začetnem obdobju zdravljenja povzročijo slabost in bruhanje (4). Agonisti receptorjev GLP-1 povzročajo zmerno povišanje srčne frekvence (v povprečju

za 3–8 utripov/min) (31). V nekaterih raziskavah so beležili povečanje pojavnosti akutnega pankreatitisa in karcinoma trebušne slinavke, česar pa nato v nedavni metaanalizi niso potrdili (29, 32). Zdravljenje z agonisti receptorjev GLP-1 je bilo v nekliničnih raziskavah povezano z večjo pojavnostjo karcinoma ščitnice. Opisali so tudi več zapletov z žolčnimi kamni (29). Pri zdravljenju s semaglutidom je bila večja verjetnost zapletov retinopatije (33).

Klinično je v uporabi šest agonistov receptorjev GLP-1, vse v obliki injektabilnega zdravljenja. Ugoden vpliv na srčno-žilni sistem sta v dosedanjih raziskavah pokazala liraglutid in semaglutid (preglednica 1); eksenatid in liksisenatid pa v primerjavi s placebom nista pokazala razlik v vplivu na srčno-žilne dogodke (4, 29). V raziskavah srčno-žilne varnosti z liraglutidom in semaglutidom je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz srčno-žilne

smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi (33, 34). Oba sta povzročila statistično značilno znižanje pojavnosti primarnega opazovanega dogodka (liraglutid za 13 %, semaglutid za 26 %), pri čemer se je za liraglutid pokazalo tudi zmanjšanje srčno-žilne umrljivosti (za 22 %) in umrljivosti iz katerega koli vzroka (za 15 %) (34); pri semaglutidu pa zmanjšanje pojavnosti možganske kapi (za 39 %) (33). V Sloveniji je trenutno na voljo le liraglutid, semaglutid pa bo verjetno na voljo letos. Mehanizmi zaščitnega delovanja agonistov receptorjev GLP-1 na srčno-žilni sistem še niso natančno raziskani, razlagajo pa jih z več mehanizmi: z izboljšanjem delovanja endotelija, z znižanjem krvnega tlaka, s povečanjem viabilnosti kardiomiocitov in krčljivosti levega prekata ter z zaviralnim učinkom na aterosklerozo (slika 1) (4, 30, 35-37).

Preglednica 1: Pregled raziskav, ki so proučevale srčno-žilne izide ob zdravljenju z metforminom, zaviralci SGLT-2 ali agonisti receptorjev GLP-1. Povzeto po (9, 10, 24, 25, 33, 34).

Table 1: An overview of cardiovascular outcome trials with metformin, SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists. Adapted from (9, 10, 24, 25, 33, 34).

Skupina	Bigvanid	Zaviralec SGLT-2		Agonist receptorjev GLP-1	
	Metformin	Empagliflozin	Kanagliflozin	Liraglutid	Semaglutid
Raziskava	UKPDS – UKPDS80 (9, 10)	EMPA-REG OUTCOME (24)	CANVAS (25)	LEADER (34)	SUSTAIN-6 (33)
Število vključenih bolnikov	1704	7020	10142	9340	3297
Čas spremljanja (let)	6,6	3,1	3,6	3,8	2,1
Primarni opazovani dogodek	- 32 %	- 14%	- 14%	- 13%	- 26%
Srčno-žilna umrljivost	/	- 38%	NS	- 22%	NS
Umrljivost iz kateregakoli vzroka	- 36 %	- 32%	NS	- 15%	NS
Miokardni infarkt	- 39 %	NS	NS	NS	NS
Možganska kap	/	NS	NS	NS	- 39%
Hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	/	- 35%	- 33%	NS	NS

Razlaga kratic: NS – statistično neznačilna razlika; UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study; UKPDS80 – 10-letno spremljanje bolnikov iz UKPDS, EMPA-REG Outcome – Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose; CANVAS – Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; LEADER – Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of CV Outcome Results; SUSTAIN-6 – Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, / – ni bilo proučevano.



Slika 1: Prikaz algoritma izbora antidiabetičnih učinkovin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s srčno-žilno ogroženostjo, ki so ga v zadnjih priporočilih predlagala svetovna diabetološka združenja. Prikazani so tudi možni mehanizmi zaščitnega delovanja na srčno-žilni sistem. Poudarjamo, da zgornji pristop v Sloveniji še ni v klinični uporabi. Povzeto po (4, 5, 16, 18, 24, 27, 32-34).

Figure 1: An overview of the treatment algorithm for the selection of antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes with cardiovascular risk, proposed by the American and European diabetes associations. Possible mechanisms of protective cardiovascular effects are also shown. It should be emphasized that the approach presented above has not yet been incorporated into clinical practice in Slovenia. Adapted from (4, 5, 16, 18, 24, 27, 32-34).

Ostale skupine antidiabetikov (sulfonilsečnine, glinidi, zaviralci encima DPP-4 in inzulin) niso pokazale zaščitnega delovanja na srčno-žilni sistem, temveč je bil njihov vpliv nevtralen. Slednje pomeni, da so varni in ne povečajo tveganja za srčno-žilne zaplete.

4 STANJE V SLOVENIJI

V Sloveniji novih priporočil svetovnih diabetoloških združenj še ne moremo upoštevati, saj smo pri predpisovanju

novejših antidiabetikov omejeni s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). Glede na pravila ZZZS lahko zaviralec SGLT-2 predpiše le diabetolog: a) v kombinaciji z metforminom ali pripravki sulfonilsečnine/repaglinidom oz. v primeru kontraindikacij zanje ali neželenih učinkov, b) kot tretji antidiabetik pri zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, ko obstaja zadržek za zdravljenje z inzulinom ali c) v kombinaciji z inzulinom in/ali metforminom (6). Agonist receptorjev GLP-1 lahko glede na pravila ZZZS predpišemo: a) bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 in indeksom telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, ob maksimalnih odmerkih dvotirne peroralne terapije ali b) bolnikom, ki

jim je potrebno zdravljenje z insulinom odložiti zaradi narave poklicnega dela.

5 SKLEP

Na tržišču je dostopnih veliko skupin antidiabetikov, vendar so le posamezni predstavniki iz treh skupin pokazali zaščitno delovanje pred srčno-žilnimi zapleti: poleg metformina, ki je že dolga leta steber antidiabetičnega zdravljenja, še empagliflozin in kanagliflozin iz skupine zaviralcev SGLT-2 ter liraglutid in semaglutid iz skupine agonistov receptorjev GLP-1. Na podlagi rezultatov raziskav srčno-žilne varnosti najnovejša priporočila tujih diabetoloških združenj (ADA in EASD) svetujejo, da zdravljenje sladkorne bolezni pri posameznem bolniku prilagodimo glede na njegovo tveganje za srčno-žilne zaplete. V primeru visoke srčno-žilne ogroženosti za metforminom svetujejo predpis enega od zgoraj naštetih antidiabetikov. Dobrobit takšnega zdravljenja, poleg ugodnega učinka na urejenost glikemije in srčno-žilni sistem, najverjetneje dolgoročno prinaša tudi prihranek na državnem nivoju, saj lahko pričakujemo manjšo potrebo po zdravljenju kroničnih zapletov sladkorne bolezni. Zato bi bilo smiselno, da bi se predlagana priporočila tujih diabetoloških združenj v prihodnosti uveljavila tudi v slovenskem prostoru.

6 LITERATURA

1. Lunder M, Janič M, Šabovič M. Prevention of Vascular Complications in Diabetes Mellitus Patients: Focus on the Arterial Wall. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(1):6-15.
2. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. 2017 [10.12.2017]; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/#>.
3. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health*. 2018 Jul;21(7):881-90.
4. Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, Saraiva JFK. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec 13;17(1):157.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, 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 Dec;61(12):2461-98.
6. Zaletel J, Ravnik Oblak M, editors. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. 3 ed. Ljubljana: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika UKC Ljubljana in Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika Ljubljana; 2016.
7. Janič M, Volčanšek Š, Lunder M, Janež A. Metformin: od mehanizmov delovanja do napredne klinične uporabe. *Zdrav Vestn*. 2017 Apr;86(2):138-57.
8. Lunder M, Janič M, Volčanšek Š, Janež A. Metformin: 60 let učinkovite in varne klinične uporabe v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. *Med Razgl*. 2018 Dec;57(4):591-600.
9. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
11. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulflele MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):616-25.
12. Paneni F, Luscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *Am J Cardiol*. 2017 Jul 1;120(1S):S17-S27.
13. Lunder M, Janič M, Šabovič M, Janež A. Zaviralci SGLT-2: novost v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. *Zdrav Vestn*. 2018 Oct;87(9-10):493-505.
14. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grondahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166125.
15. Chen W, Zhou Y, Kong Z, Wang X, Lv W, Geng Z, et al. The Renoprotective Effects of SGLT2 Inhibitors versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes with or without Prevalent Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Dec 18.
16. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther*. 2014 Dec;5(2):355-66.
17. Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Oct - Dec;11(4):311-5.
18. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther*. 2017 Jul;34(7):1707-26.
19. Rastogi A, Bhansali A. SGLT2 Inhibitors Through the Windows of EMPA-REG and CANVAS Trials: A Review. *Diabetes Ther*. 2017 Dec;8(6):1245-51.
20. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1638-42.
21. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SglT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract*. 2016 Jun;22(6):753-62.



22. Onder CE, Gursoy K, Kuskonmaz SM, Kocer U, Culha C. Fournier's gangrene in a patient on dapagliflozin treatment for type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2019 Jan 2.
23. Kumar S, Costello AJ, Colman PG. Fournier's gangrene in a man on empagliflozin for treatment of Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2017 Nov;34(11):1646-8.
24. 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 Nov 26;373(22):2117-28.
25. 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 Aug 17;377(7):644-57.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2018 Nov 10.
27. Lioudaki E, Androulakis ES, Whyte M, Stylianou KG, Daphnis EK, Ganotakis ES. The Effect of Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibitors on Cardiometabolic Profile; Beyond the Hypoglycaemic Action. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 Apr;31(2):215-25.
28. Ferjan S, Janež A, Jensterle Sever M. Inkretinski sistem pri sindromu policističnih jajčnikov: novo izhodišče za zdravljenje določenih podskupin presnovno visoko ogroženih bolnic s sindromom policističnih jajčnikov. *Med Razgl*. 2017;56(3):373-84.
29. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Jul;14(7):390-403.
30. Jojima T, Uchida K, Akimoto K, Tomotsune T, Yanagi K, Iijima T, et al. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by enhancing AMP-activated protein kinase and cell cycle regulation, and delays atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2017 Jun;261:44-51.
31. Darsalia V, Nathanson D, Nystrom T, Klein T, Sjöholm A, Patrone C. GLP-1R activation for the treatment of stroke: updating and future perspectives. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Sep;15(3):233-42.
32. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsboll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jun;19(6):906-8.
33. 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 Nov 10;375(19):1834-44.
34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
35. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004 Mar 2;109(8):962-5.
36. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Raravikar K, Liu J, et al. Exenatide Protects Against Glucose- and Lipid-Induced Endothelial Dysfunction: Evidence for Direct Vasodilation Effect of GLP-1 Receptor Agonists in Humans. *Diabetes*. 2015 Jul;64(7):2624-35.
37. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Oct;110(1):26-37.