proLékaře.cz | 29.3.2024

Novinky z kongresu American Heart Assotiation 2015 zamerané na diabetológiu

7.–11. novembra 2015, Orlando (FL), USA

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, nemocnica Staré mesto

Problematike **kontroly krvného tlaku u diabetikov** sa venoval **dr. R. Townsend z Pittsburgu v USA**. Spomenul v úvode, že už v r. 1982 dr. Parving z Dánska preskúmal klinické skúsenosti z liečby diabetikov a zistil, že úprava krvného tlaku u diabetika je spojená s ochranou jeho obličiek. Zabráni sa tým zhoršovaniu funkcie obličiek a tiež poklesne proteinúria. Nezáležalo pritom na tom, ako sa úprava TK udiala – či diuretikami, či betablokátormi, hydralazínom alebo inak.

V ďalšom sa už venoval SGLT2 inhibítorom, nakoľko nedávna štúdia (**EMPA-REG OUTCOMES**, s liekom empagliflozínom) preukázala, že aj liečba antidiabetická vie priaznivo ovplyvniť kardiovaskulárne end-pointy, ako mortalitu a morbiditu diabetikov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom.

Poznáme SGLT1 a SGLT2 inhibítory, pričom až 90 % filtrovanej glukózy v glomeruloch sa reabsorbuje z primárneho moču a u zdravého človeka nebýva glykozúria. Sú však isté familiárne prípady, v ktorých je glykozúria prítomná, a tieto osoby pritom nemajú symptómy, nemajú ani tubulárnu dysfunkciu. A teda tieto ojedinelé prípady pacientov naznačujú, že glykozúria nie je vždy len patologická a nie vždy „poškodzuje" obličku a chorého.

SGLT2 inhibítory redukujú krvný tlak, ale aj telesnú hmotnosť, glykémiu, ale i glomerulárnu filtráciu (zdá sa, že toto je akási „funkčná" či kompenzačná a nepatologická reakcia). Ako SGLT2 inhibítory redukujú TK? Jednak „diuretickým či nátriuretickým" pôsobením a tento efekt majú všetky gliflozíny. STENO-2 štúdia (2003) preukázala, že multifaktoriálna liečebná stratégia u diabetika s úpravou krvného tlaku, glykémie, sérových lipidov apod, vedie v dlhodobom liečebnom režime k úprave morbidity a mortality diabetikov. A teraz štúdia EMPA-REG OUTCOMES prvý raz preukázala, že liečba novým antidiabetikom priaznivo a významne redukuje aj kardiovaskulárne príhody, včítane mortality. Je to pozoruhodný a neočakávaný výsledok. Ale empagliflozín pôsobí na úpravu TK aj inými mechanizmami, a to redukciou váhy, úpravou renálnej remodelácie, redukciou albuminúrie, redukciou urikémie, potláča sympatikotoniu, redukuje glykémiu, redukuje inzulinémiu, redukuje oxidatívny stres, redukuje viscerálnu obezitu a tiež artériovú tuhosť. Efektov je teda veľa, a iste spoločne prispievajú k úprave TK, a tiež k ochrane kardiovaskulárneho systému.

Prebiehajú i ďalšie štúdie u diabetikov s gliflozínmi: **CANVAS**, **CREDENCE** a **DECLARE TIMI-58**. Čakáme na ich výsledky, ktoré prídu až o pár rokov. Až potom sa ukáže, či preukážu podobný kardiovaskulárny benefit.

Autor ešte spomenul aj vznik ketoacidózy pri liečbe gliflozínmi, táto nežiaduca príhoda však býva zriedkavá, a klinicky nevýznamná.

Čo dodať na záver? U diabetikov máme dnes k dispozícii aj SGLT2 inhibítory. Predstaviteľ tejto skupiny antidiabetík, empagliflozín, redukoval celkovú i kardiovaskulárnu mortalitu diabetikov 2. typu vo veľkej klinickej štúdii. Empagliflozín redukuje krvný tlak (aditívne k inej liečbe), nezvyšuje pritom srdcovú frekvenciu, zabezpečuje stratu 200–300 kalórií, a tým vedie k poklesu telesnej hmotnosti (dlhodobo), vedie ale aj k poklesu viscerálnej obezity, vedie k poklesu albuminúrie. Sú však i malé nevýhody tohto liečiva – je tu mierny nárast močovej infekcie, závrate, niekedy ortostatická hypotenzia a zriedka aj ketoacidóza.

Nuž – sme radi, že máme túto liečbu. Klinický a experimentálny výskum bude teraz skúmať, prečo to tak je. A klinickí lekári majú zase liečivo, ktoré u diabetikov veľa dokáže. A to je dobré i pre diabetikov.

V sekcii prelomové klinické štúdie prezentoval **dr. Inzucchi z New Haven v USA** štúdiu **EMPA-REG OUTCOME**. Ide tu o pozoruhodnú štúdiu, prezentovanú len nedávno (v polovici septembra 2015) na Európskom kongrese diabetológov v Stockholme.

Diabetes mellitus, hlavne typ 2, je vážne ochorenie a jeho výskyt prudko stúpa. Asi 1 z 5 diabetikov vo veku ≥ 65 rokov trpí aj srdcovým zlyhávaním. A kombinácia srdcového zlyhávania s DM2T máva veľmi zlú prognózu v priebehu 4-ročného sledovania týchto chorých. Viaceré preventívne i liečebné prístupy, ako sú diéta, liečba hyperglykémie, liečba hypertenzie a dyslipidémie a ďalšie prístupy sa snažia zlepšiť prognózu diabetikov. Len v štúdii **STENO-2** (multifaktoriálny intenzívny prístup, 8-ročné sledovanie) sa efekt prejavil. V oblasti antidiabetickej liečby nebol doteraz prelom – až teraz.

proLékaře.cz | 29.3.2024

Čo sú to SGLT2 inhibítory? Najprv pár slov o SGLT2 transportére. Nachádza sa hlavne v proximálnom tubule obličky a vstrebáva tu 90 % glukózy, ktorá sem prichádza z glomerulov. Zbytok sa resorbuje v distálnom tubule. Ak blokujeme tento transportér (SGLT2), tak vlastne zvyšujeme odpad glukózy močom. A takto pôsobí aj empagliflozín, selektívny SGLT2 inhibítor. Empagliflozín redukuje sérovú hladinu HbA_{1c}, redukuje váhu, krvný tlak, a to bez zvýšenia srdcovej frekvencie.

Štúdia EMPA-REG OUTCOME randomizovala > 7 000 diabetikov (skríningom prešlo 11 531 diabetikov) v 3 ramenách liečby: placebovom, empagliflozínovom v dávke 10 mg/denne a empagliflozínovom v dávke 25 mg/denne. Všetci randomizovaní mali štandardnú liečbu svojich ochorení, t.j. diabetu a aj kardiovaskulárnych ochorení. BMI muselo byť < 45 a HbA_{1c} v rozmedzí 7–10 %, glomerulárna filtrácia ≥ 30 ml/min.

Výsledky sú prevratné. Primárnym cieľom bol výskyt veľkých kardiovaskulárnych príhod (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna náhla cievna mozgová príhoda). Tento cieľ empagliflozín významne ovplyvnil s relatívnym rizikom (RR) 0,86 (t.j. s 14% redukciou príhod v porovnaní s liečbou placebom). Efekt bol hlavne v potlačení kardiovaskulárnej mortality s RR 0,62 (t.j. s 38% redukciou, významne). Výskyt infarktu myokardu a výskyt náhlych cievnych mozgových príhod liečbou ovplyvnené neboli. Druhotným cieľom bol výskyt prípadov srdcového zlyhávania alebo kardiovaskulárnej mortality s významnou redukciou o 34 % (RR 0,66; S). Dávka empagliflozínu 10 mg denne bola úspešná s RR 0,66 a dávka 25 mg denne s RR 0,65 (teda dávka empagliflozinov neovplyvnila výsledný efekt liečby).

V podskupinách sa tieto účinky zachovali podľa veku, podľa prítomnosti renálnej insuficiencie či podľa typu liečby a pod. Teda efekt empagliflozínu bol všade zachovalý. Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie a mortalita v súvise so srdcovým zlyhávaním tiež významne poklesli o 39 % (RR 0,61). Aj celková mortalita poklesla s RR 0,89, to je významne (teda nebol nárast non-kardiovaskulárnej mortality).

Asi 10 % zaradených diabetikov malo pri vstupe do štúdie prítomné srdcové zlyhávanie. Efekt empagliflozínu bol zachovalý aj u týchto chorých. Bol však rozdiel v proporciách pacientov s výskytom príhod. V podskupine chorých bez srdcového zlyhávania bol výskyt primárneho endpointu 3,1 % v placebovom ramene vs 1,8 % v empagliflozínovom ramene s RR 0,59 (významné). V podskupine (10 % osôb) so srdcovým zlyhávaním to bolo 12,3 % prípadov vs 10,4 % prípadov s RR 0,75 (významný rozdiel). V prípade sekundárneho endpointu hospitalizácia pre srdcové zlyhávania/kardiovaskulárna mortalita to bolo nasledovné – osoby bez srdcového zlyhávania na začiatku štúdie – 7,1 % vs 4,5 % s RR 0,63 (významný rozdiel) a u osôb so srdcovým zlyhávaním to bolo 20,1 % vs 16,2 % s RR 0,72 (významný rozdiel).

Nežiaduce účinky boli častejšie v podskupine osôb so srdcovým zlyhávaním.

Záverom pripomenul, že emapgliflozín významne u diabetikov 2. typu s ďalším kardiovaskulárnym zvýšeným rizikom významne ovplyvnil kardiovaskulárnu mortalitu, a to aj v podskupine chorých so srdcovým zlyhávaním pri vstupe do štúdie, ktorých bolo asi 10 % osôb. Prešetruje sa, prečo štúdia takto dobre dopadla. Je to ale dobrá zvesť pre našich diabetikov.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
✉ **jan.murin@sm.unb.sk**

I. interná klinika LFUK a UN, Bratislava
www.sm.unb.sk

Doručené do redakcie 20. 12. 2015