

# Postavenie inhibítorov SGLT2 v aktuálnych terapeutických odporúčaníach pre liečbu diabetes mellitus 2. typu EASD/ADA 2022 a ich využívanie v praxi: kazuistiky a komentár

## The status of SGLT2 inhibitors in the current EASD/ADA 2022 therapeutic recommendations for the treatment of type 2 diabetes mellitus and their use in practice: case reports and commentary

Emil Martinka<sup>1</sup>, Viera Šuličová<sup>2</sup>, Gabriela Švrčková<sup>3</sup>, Martina Barátová<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

<sup>2</sup>Nemocnica AGEL Handlová s.r.o.

<sup>3</sup>DIAMEDICAL, s.r.o., Skalica

<sup>4</sup>Nemocničná a.s., Malacky

✉ **doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.** | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 4. 11. 2022

Prijaté po recenzii 11. 11. 2022

### Abstrakt

V práci komentujeme postavenie inhibítorov SGLT2 kotransportu (SGLT2i) v aktuálnom terapeutickom odporúčaní EASD/ADA 2022 pre liečbu diabetes mellitus 2. typu. Súčasne ich porovnáваме s aktuálnymi možnosťami liečby pomocou SGLT2i na Slovensku. Komentujeme tiež používanie SGLT2i v praxi analýzou a komentárom 3 kazuistík z ambulantnej praxe.

**Kľúčové slová:** kazuistiky – odporúčania EASD/ADA 2022 – SGLT2-inhibítory

### Abstract

In this work, we comment on the position of SGLT2 cotransport inhibitors (SGLT2i) in the current EASD/ADA 2022 therapeutic recommendation for the treatment of type 2 diabetes mellitus. At the same time, we compare them with current treatment options using SGLT2i in Slovakia. We also comment on the use of SGLT2i in practice by analyzing and commenting on 3 case reports from outpatient practice.

**Keywords:** case reports – EASD/ADA 2022 recommendations – SGLT2-inhibitors

### SGLT2-inhibítory – benefity potvrdené výsledkami nedávnych štúdií

Inhibítory SGLT2 kotransportu (SGLT2-inhibítory/SGLT2i) sú podľa referenčných medzinárodných odporúčaní pre liečbu diabetes mellitus EASD/ADA 2022 [1], ale aj podľa odporúčaní SDiA/SDS 2021 [2] preferovanou voľbou výberu, a to už od najčastejších štádií ochorenia. Preferencia vyplynula z komplexného metabolického účinku týchto farmák, najmä však z výsledkov randomizovaných (Randomized Controlled Trial – RCT) kardiovaskulárnych (CardioVascular Outcome Trial – CVOT) štúdií,

v ktorých SGLT2i preukázali významnú kardiovaskulárnu (KV) a renálnu protektivitu [3–5]. Tá je nezávislá od účinku na glykémiu, krvný tlak či krvné tuky, a prispieva tak k významnej redukcii reziduálneho KV-rizika, ktoré pretrvávalo napriek intenzívnej liečbe statínmi a ACEi, resp. santonmi. Kardiovaskulárny benefit SGLT2i bol prvýkrát preukázaný pri empagliflozine (postupne aj pri ďalších SGLT2i) a súvisel najmä z redukciou hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ) u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu (DM2T), a to bez ohľadu na predtým prítomné/nepřítomné SZ [3–5]. V prípade em-

pagliflozínu sa liečba spájala aj s redukciami mortality pre KV-príčiny a celkovej mortality a redukciami opakovaných koronárnych príhod [3]. Neskôr sa priaznivý efekt SGLT2i na SZ preukázal aj u pacientov bez diabetu so známym SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (EF) a v prípade empagliflozínu aj so zachovanou EF [6,7]. Pre tieto zistenia bola pôvodná indikácia empagliflozínu pre liečbu hyperglykémie u pacientov s DM2T rozšírená aj o indikáciu pre chronické srdcové zlyhávanie nezávisle od hodnoty ejekčnej frakcie ani od prítomnosti diabetu [8]. Ďalším dôležitým benefitom, ktorý SGLT2i poskytujú univerzálne, je nefroprotektívny efekt, ktorý sa prejavuje redukciami rizika vzniku, ako aj progresie rozvoja chronickej choroby obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD). Aj tento priaznivý účinok bol pozorovaný najskôr pri empagliflozíne v rámci štúdií RCT-CVOT, neskôr bol potvrdený aj v štúdiách s inými zástupcami SGLT2i, ktorých primárne endpointy boli zamerané priamo na renálne ukazovatele u pacientov s jestvujúcou CKD, a to opäť tak u pacientov s DM2T, ako aj bez neho [9–11]. Okrem toho, sa v posledných rokoch poukazuje aj na možný priaznivý účinok SGLT2i na nealkoholovú tukovú chorobu pečene (NonAlcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) [12].

### SGLT2-inhibítory – miesto v aktuálnej terapeutickú schéme EASD/ADA pre DM2T

Kým v odporúčaní EASD/ADA z roku 2018/2019 boli SGLT2i podobne ako agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) odporúčané ako preferovaný výber do kombinácie k iniciálnej liečbe metformínom najmä u pacientov s už prítomným kardiovaskulárnym ochorením (KVO), alebo CKD, alebo s vysokým rizikom KVO, najnovšie odporúčania zo septembra 2022 už zdôvodňujú použitie SGLT2i, resp. GLP1-RA u všetkých pacientov s DM2T so zdôraznením aj súčasného účinku na telesnú hmotnosť a ďalšie kardiometabolické rizikové faktory. Úprava telesnej hmotnosti sa stala v aktuálnych odporúčaníach jedným z kľúčových cieľov terapeutickú intervencie [1]. Vo svojich dôsledkoch totiž predstavuje kľúčový patogénny faktor nielen v rozvoji DM2T ale aj progresie aterosklerózy, a teda aj aterosklerózou (AS) podmienených KVO (ASKVO). V slovenskej populácii má pritom nadváhu alebo je obeznych > 90 % pacientov s DM2T. Oproti predošlým, najnovšie odporúčania EASD/ADA už nevyžadujú ani začatie liečby metformínom. U pacientov s už prítomným ASKVO, vysokým rizikom, srdcovým zlyhávaním alebo chronickou chorobou obličiek sa SGLT2i, resp. GLP1-RA (GLP1-RA však nie pri srdcovom zlyhávaní) odporúčajú už ako iniciálny výber liečby a pri nedostatočnom efekte na glykemickú kontrolu ich vzájomná kombinácia. A podobne, preferencia SGLT2i a GLP1-RA sa ako najefektívnejšia a najkomplexnejšia terapeutická voľba uvádza aj u pacientov bez vysokého KV-rizika, SZ či CKD ako optimálny prístup k úprave hyperglykémie a telesnej hmotnosti. GLP1-RA a tiež SGLT2i sa tu uvádzajú na pozíciách s najvyšším efektom [1].

Napokon, obe skupiny liečiv sa odporúča iniciovať a v liečbe ponechať nezávisle od efektu na glykemickú

kompenzáciu, a to aj po pridaní inzulínu, aby boli naďalej využívané ich extraglykemické benefity. Inými slovami, hoci SGLT2i boli pôvodne vyvinuté ako antidiabetiká, podľa aktuálnych názorov spočíva ich hlavná medicínska hodnota vo významnom kardioprotektívnom a nefroprotektívnom účinku, ktorý je nezávislý od úpravy glykémie. Vzhľadom k uvedenému SGLT2i získali indikáciu aj pre kardiologické a nefrologické ochorenia, konkrétne srdcové zlyhávanie (SZ) a chronickú chorobu obličiek (CKD) nezávisle od prítomnosti DM2T [14,15]. U pacientov s DM2T sú tieto ochorenia cca 2–4-krát častejšie a majú aj závažnejší priebeh. Podľa slovenského prieskumu NEFRITI až 37 % pacientov s DM2T má už prítomné KVO, väčšina má vysoké alebo veľmi vysoké KV-riziko a zostatok pacientov s DM2T má prinajmenšom stredne vysoké KV-riziko a 38 % má CKD. Postavenie ostatných skupín perorálnych antidiabetík (sulfonylurea, inhibítory DPP4), ktoré takýto efekt neposkytujú, ale spájajú sa skôr s rizikom bolo odsunuté skôr na pozíciu „doplňkových“ než preferovaných farmák [1].

### Empagliflozín – preskripčné a indikačné obmedzenia a znenie SPC

Preskripčné obmedzenie stanovuje, kto môže indikovať a predpisovať príslušný liek a indikačné obmedzenie uvádza limity, pri splnení ktorých je liečba hrazená so zdravotného poistenia. Pri SGLT2i – empagliflozíne je táto možnosť viazaná na špecializáciu diabetológ, kardiológ, internista a geriatér. Primárnou indikáciou pre diabetológa je ochorenie DM2T. Indikačné obmedzenie vyžaduje okrem diagnózy DM2T aj hodnotu HbA<sub>1c</sub> > 7 % [13]. Limitáciou podľa SPC pri indikácii pre DM2T je hodnota glomerulárnej filtrácie (eGF), ktorá by pri dávke 25 mg nemala byť nižšia než 60 mg a pri dávke 10 mg by nemala byť nižšia než 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [14]. Keďže je známe, že empagliflozín, ako aj ostatné SGLT2i oddŕľujú začiatok a spomaľujú progresiu CKD, táto požiadavka vyznieva na prvý pohľad nelogicky. Je to však dané spektrom pacientov, ktorí boli zaradení v prvých štúdiách. Len pred pár dňami pri písaní tohto článku boli publikované výsledky štúdie EMPA-KIDNEY, v ktorej boli cieľovými ukazovateľmi práve renálne parametre a v ktorej boli zaradení aj pacienti s eGF < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> a okrem diabetikov aj nediabetici s prítomným CKD. Podľa očakávania štúdia potvrdila priaznivé výsledky, ktoré ukázali, že u pacientov so širokým spektrom CKD s rizikom progresie viedla liečba empagliflozínom v porovnaní s placebom k spomaleniu progresie CKD alebo úmrtí pre KV-príčinu [16].

Na tomto mieste je potrebné ešte zdôrazniť, že okrem indikácie pre DM2T môže diabetológ u diabetika empagliflozín indikovať aj z indikácie srdcového zlyhávanie (SZ) s redukovanou ejekčnou frakciou. Túto diagnózu však musí predtým stanoviť a dokumentovať pomocou 2D-echokardiografického vyšetrenia kardiológ. V prípade indikácie empagliflozínu u pacienta s DM2T pre srdcové zlyhávanie je teda možné liečbu empagliflozínom v dávke 10 mg indikovať až do eGF 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aj

pri hodnote  $HbA_{1c} < 7\%$  a bez ohľadu na pridruženú anti-diabetickú liečbu [13].

Okrem rozšírenia indikačných diagnóz a preskripčného obmedzenia pre empagliflozín, došlo s platnosťou od októbra 2021 aj k uvoľneniu podmienok pre liečbu empagliflozínom hradenú zo zdravotného poistenia. Empagliflozín, podobne ako iné SGLT2i, je možné použiť ako pridanú liečbu už do dvojkombinácie s metformínom, do trojkombinácie s metformínom a prípravkom sulfonylurey a tiež do kombinácie s inzulínom a metformínom alebo samotným inzulínom. Navyše, pri intolerancii alebo kontraindikácii metformínu je empagliflozín možné použiť aj v monoterapii alebo v dvojkombinácii so sulfonylureou. Trvajúcou podmienkou pre pokračovanie hradenej liečby pri indikácii pre DM2T je pokles  $HbA_{1c}$  po 6 mesiacoch liečby aspoň o 0,5 % oproti východiskovej hodnote [13]. Pri indikácii pre SZ sa tieto požiadavky neuplatňujú. Je preto potrebná spolupráca diabetológa s kardiológom, aby sa liečba stala dostupnou pre čo najviac indikovaných pacientov, ktorým môže pomôcť.

## Súbor kazuistík – skúsenosti s empagliflozínom v praxi

Využívanie SGLT2i na Slovensku sa po prvých rokoch váhania a stagnácie postupne dostáva na novú úroveň, ktorá lepšie zodpovedá ich hodnote.

Niektoré skúsenosti našich lekárov zachytávajú aj nasledujúce kazuistiky.

### Kazuistika 1

#### Liečba pacienta s DM2T vo svetle nových možností Viera Šuličová

V tejto kazuistike sa venujeme 69-ročnej pacientke, ktorá aj napriek dôchodkovému veku pracuje ako zdravotná sestra. Je fyzicky stále aktívna, preferuje prechádzky a aktívny životný štýl. Dáva si pozor aj na stravovanie, 3-krát denne s dojedaním malej desiaty a olovrantu po podanom inzulínovom analógu. Žije v domácnosti spolu s manželom. Jej rodinná anamnéza ukazuje vyššiu rizikovosť vo viacerých oblastiach. Jej mama mala DM2T, karcinóm prsníka a prekonala rovnako ako otec pacientky náhlu cievnu mozgovú príhodu. Pacientka má v anamnéze chronickú ischemickú chorobu srdca so syndrómom anginy pectoris, CCS II, prekonala infarkt myokardu, je po PCI RIA a RD2 s implantáciou DES (2008), po re-SKG (2012), má koncentrickú hypertrofiu stien ľavej komory, mitrálnu regurgitáciu 2. stupňa s hranične dilatovanou ľavou predsieňou. Okrem toho má v anamnéze arteriálnu hypertenziu, dyslipidémiu spojenú s intoleranciou viacerých hypolipidemík pre myalgie, diabetickú polyneuropatiu dolných končatín, chronickú autoimunitnú tyreoiditídu (liečenú substitučne) a absolvovala cholecystektómiu.

DM2T jej bol diagnostikovaný v roku 2006. Pre intoleranciu klasickej aj retardovanej formy metformínu bola prevedená na liečbu sitagliptínom, ale pre neuspoko-

živú metabolickú kompenzáciu bola napokon prevedená na intenzifikovaný inzulínový režim v kombinácii so sitagliptínom.

Ostatné diagnózy si tiež vyžadovali liečbu: užívala perindopril/indapamid, bisoprolol, kyselinu acetylsalicylovú, levocetirizín, levotyroxín, kyselinu tioktovú. Do terapie sme pridali kompromisnú dávku rosuvastatínu 10 mg 2-krát v týždni, keďže pacientka v minulosti netolerovala viaceré hypolipidemiká.

Na kontrole 10/2021 mala laboratórne výsledky nasledovné:  $HbA_{1c}$  7,9 % (DCCT), C-peptid nalačno 7,57 ng/ml, urea 6,8 mmol/l, kreatinín 76,4  $\mu$ mol/l, kyselina močová 356,7  $\mu$ mol/l, celkový bilirubín 9  $\mu$ mol/l, AST 0,38  $\mu$ kat/l, ALT 0,40  $\mu$ kat/l, GMT 0,58  $\mu$ kat/l, ALP 1,1  $\mu$ kat/l, SK 3,53  $\mu$ kat/l, celkový cholesterol 7,5 mmol/l, HDL-cholesterol 1,09 mmol/l, TAG 7,50 mmol/l, Na 139 mmol/l, K 4,4 mmol/l, CL 106 mmol/l.

Z objektívnych meraní: BMI 29,74/m<sup>2</sup>, obvod pása: 111 cm, TK: 130/80 mm Hg.

Rozhodla som sa pre zmenu terapie u tejto pacientky, pretože je vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku a vďaka novým indikačným obmedzeniam, ktoré platia od 10/2021 bolo možné namiesto DPP4-inhibítora pridať do terapie empagliflozín k inzulínu s cieľom redukcie rizika KV-mortality aj celkovej mortality, opakovanej KV-príhody, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie a redukcie vzniku chronickej choroby obličiek. Výsledná liečba bola: empagliflozín 10 mg 1-0-0, inzulín glulizín 16-10-9 j. s.c., inzulín glargín 100 10-0-0-25 j. s.c.

V rámci kontrolného vyšetrenia po 6 mesačnej liečbe došlo k požadovanému poklesu  $HbA_{1c}$  od nasadenia empagliflozínu v rámci indikačného obmedzenia zo strany zdravotnej poisťovne, čo umožňuje pokračovanie v zahájenej liečbe, keďže pacientka toleruje liek veľmi dobre. Sú zjavné aj iné pozitívne účinky liečby, a to mierna redukcia telesnej hmotnosti (-2 kg), redukcia dávok inzulínu (preventívne boli mierne znížené dávky inzulínu už úvodne pri zmene liečby a nasadení empagliflozínu do terapie) a zaznamenaný bol aj mierny pokles hladiny kyseliny močovej či mierne zlepšenie lipidogramu aj v kombinácii s kompromisnou dávkou statínu. Zmena terapie bol efektívny krok, pacientka je sama motivovaná lepšími výsledkami, liečba je pohodlná a dobre znášaná aj samotnou pacientkou, bez zaznamenania vedľajších nežiaducich účinkov.

Pridanie empagliflozínu k predošlej liečbe prináša významný kardiovaskulárny morbiditno-mortalitný benefit, významne redukuje KV-mortalitu, významne redukuje potrebu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a má dokázaný nefroprotektívny benefit. Liečba SGLT2-inhibítormi by mala byť preferovaným výberom liečby nielen u pacientov s už prítomným KVO alebo s vysokým rizikom takéhoto ochorenia, ale aj dočasnej liečby všetkých pacientov s DM2T, nakoľko každý pacient s DM2T má prinajmenšom stredne zvýšené KV-riziko.

V rámci liečby empagliflozínom existuje možnosť navýšenia dávky z 10 mg na 25 mg, čo dáva ďalšiu šancu

na zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu nielen lekárovi, ale aj pacientovi, pri nezmenenej frekvencii užívania.

## Komentár

Aj keď SGLT2i (gliflozíny) sú relatívne mladou skupinou perorálnych antidiabetík, sú zásadným prínosom pre medicínsku prax, ako aj pre vývoj vedeckých poznatkov. Pokles glykémie sa dosahuje blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2-kotransportu. Tento účinok na úpravu glykémie je nezávislý od sekrécie inzulínu aj od citlivosti tkanív na inzulín. Gliflozíny tak poskytujú významný a spoľahlivý účinok na kontrolu glykémie nielen pri monoterapii, ale aj aditívny efekt pri všetkých kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Cennou vlastnosťou je tiež skutočnosť, že úprava glykémii sa dosahuje pri minimálnom riziku hypoglykémie, a navyše dochádza k redukcii zvýšenej telesnej hmotnosti s redukciou viscerálneho tuku s úpravou rovnováhy adipokínov. Liečba gliflozínmi tiež vedie k poklesu krvného tlaku, gliflozíny prejavujú diuretický účinok vedúci k redukcii extracelulárneho objemu, vedú k redukcii „preloadu“ aj „afterloadu“ bez vzostupu frekvencie srdca. Vedú tiež k poklesu triacylglycerolov, k vzostupu hladiny HDL-cholesterolu, poklesu hladiny kyseliny močovej, zníženiu tuhosti ciev, plazmatických hladín PAI-1 a prejavujú aj priaznivý účinok na remodeláciu srdca a viacero ďalších patofyziologických aspektov [2].

Kazuistika zdôrazňuje hneď niekoľko aspektov.

Prvým je významné zlepšenie kontroly glykémie aj u pacientky už liečenej inzulínom v režime bazálny inzulín + prandiálne bolusy, spolu s perorálnym antidiabetikom sitagliptínom, nahradeným empagliflozínom. Empagliflozín je aktuálne možné pridať do kombinácie s inzulínom aj bez metformínu, čo je dôležitý posun, nakoľko predtým, pacienti, ktorí metformín netolerovali, mali, paradoxne, zneprístupnenú aj modernú liečbu SGLT2-inhibítormi. Tento nedostatok sa prejavoval nielen v limitácii indikácie SGLT2i ako antidiabetickej liečby, ale aj v limitácii možností využitia extraglykemických účinkov empagliflozínu.

Druhým aspektom je potenciál redukcie kardiovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality pridaním SGLT2i do terapeutickú schému pacienta. Pacientka prezentovaná v kazuistike je pacientom s veľmi vysokým rizikom, s už prítomným AS podmieneným KVO, ktorým je chronická ischemická choroba srdca so syndrómom anginy pectoris, CCS II, prekonala infarkt myokardu, je po PCI RIA a RD2 s implantáciou DES (2008) a po re-SKG. Táto pacientka je v riziku nielen zopakovania sa ďalšej koronárnej príhody, ale aj (najmä) v riziku rozvoja srdcového zlyhávania. Empagliflozín podobne ako aj ďalšie SGLT2i sú aktuálne súčasťou aj terapeutickú schému srdcového zlyhávania, a to nielen u pacientov s DM2T ale aj u pacientov bez diabetu. Empagliflozín je tak aktuálne možné do liečby pridať nielen pre indikáciu diabetes mellitus, ale aj pre diagnózu srdcového zlyhá-

nia. Ako už bolo uvedené, táto indikácia je u pacienta s DM2T nezávislá od HbA<sub>1c</sub> a ústretovejší je aj limit použitia podľa eGF, keď kým pri indikácii pre diabetes je limitom hodnota eGF 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pri indikácii pre SZ je to 20 ml/min. Pri hodnotách eGF < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> je však možné použiť iba dávku 10 mg.

Ukazuje sa, že tieto účinky zrejme súvisia s komplexným účinkom SGLT2i na viaceré patofyziologické dráhy, ako sú chronický adipogénny subklinický zápal a endokrinná dysfunkcia tukového tkaniva, súvisiace s viscerálnou obezitou, inzulínová rezistencia a oxidačný stres. Tie stoja v pozadí kardio-nefro-hepato-endokrinnometabolického syndrómu a vytvárajú akési „podhubie“, z ktorého „vyrastajú“ chorobné jednotky ako sú DM2T, dyslipidémia, artériová hypertenzia, dysfunkcia endotelu, zmeny cievej reaktivity, zvýšená proagregačná a prokoagulačná aktivita a ďalšie, ktoré sa zúčastňujú aj na urýchlení procesu AS, poškodení obličiek, rozvoji NAFLD, poruchách kognitívnych funkcií, rozvoji neurodegeneratívnych ochorení mozgu a ďalších ochorení. Spoločné patogénne dráhy („podhubie“) tak vysvetľujú aj časté združovanie sa uvedených ochorení a ich prepojenosť, ktorá je najvýraznejšia práve pri DM2T. Diabetológia, ktorej náplňou je aj kardio-nefro-hepato-endokrinnometabolický syndróm sa tak svojou náplňou a možnosťami stáva integrujúcim medicínskym odborom, ktorý významne vplyva aj na kardiovaskulárnu, renálnu a hepatálnu morbiditu a mortalitu.

## Kazuistika 2

### Čo dokáže empagliflozín v liečbe ochorenia diabetes mellitus 2. typu

Gabriela Švrčková

V kazuistike sa pozrieme na prípad 65 ročnej ženy, pacientky s DM2T, ktorá je posledné 2 roky na dôchodku. Pred dôchodkom pracovala ako robotníčka pri stroji. V súčasnosti ma viac času na prácu v záhrade, občas sa bicykluje alebo chodí na dlhšie prechádzky. Spolu s DM2T, ktorý jej bol diagnostikovaný už v roku 1996, ju trápi aj steatohepatitída, dyslipoproteinémia, cholecystolitíza, artériová hypertenzia a nadváha pri BMI 26,81 kg/m<sup>2</sup>. Prvé roky s cukrovkou zvládala s režimovými opatreniami a až na 7. rok od diagnózy DM2T bolo potrebné pre zvládanie glykemickú kompenzácie pridať perorálne antidiabetiká. Zo začiatku to bol metformín 2-krát 1 000 mg s glipizidom s predĺžením uvoľňovaním 5 mg denne až sa postupne prepracovala k inzulínu, metformínu a dapagliflozínu v dávke 10 mg. Počas kontroly sme zhodnotili stav pacientky a zvažovali sme, či by sme zmenou liečby mohli pre pacientku dosiahnuť väčší prínos. Pacientka je vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku (s rizikovými faktormi: artériovou hypertenziou, dyslipoproteinémiou, dobou trvania DM2T viac ako 10 rokov, obezitou a už aj orgánovým poškodením) na terapii KIT + PAD je však neuspokojivo metabolicky kompenzovaná HbA<sub>1c</sub> 6,4 % IFCC t.j. 8,0 % DCCT. Sama pacientka odmieta aplikáciu inzulínu viac ako 2-krát denne, nechceli sme z liečby vysadiť SGLT2-inhibitor. Keďže pri



liečbe dapagliflozínom sa nedosiahli cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub>, zvolila som empagliflozín vo vyššej dávke 25 mg 1-krát denne. Navyše empagliflozín oproti dapagliflozínu znižuje riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnu a celkovú mortalitu. 6 mesiacov po zmene liečby, t.j. po pridaní empagliflozínu v dávke 25 mg prišlo k poklesu postpradiálnych glykémii (bez zmeny dávky inzulínu), poklesu HbA<sub>1c</sub> na hodnoty uspokojivej kompenzácie HbA<sub>1c</sub> 5,4 % IFCC, t.j. 7,1 % DCCT, poklesu hmotnosti o 2kg a aj poklesu hodnoty LDL-cholesterolu (bez úpravy dávky statínu). Pacientka liečbu dobre toleruje, nemá hypoglykémie, nemá žiadne vedľajšie nežiaduce účinky v zmysle urogenitálnych infekcií, i napriek vyššej dávke empagliflozínu. Dôležité u SGLT2i je, že efekt na pokles glykémie je nezávislý od sekrécie inzulínu a od citlivosti tkanív na inzulín. Preto očakávame efekt na glykémiu aj po 26 rokoch od diagnózy diabetu. Úprava glykémie sa dosahuje pri minimálnom riziku hypoglykémii a dochádza aj k poklesu hmotnosti. Výhodou konkrétne empagliflozínu je možnosť zvoliť si silu lieku 10 alebo 25 mg. Pri vyššej dávke dochádza k výraznejšej metabolickej kompenzácií diabetu bez zvýšenia výskytu vedľajších nežiaducich účinkov. Aj vyššia dávka 25 mg empagliflozínu je veľmi dobre tolerovaná. Pridanie empagliflozínu do liečby pacientky prispelo nielen k zlepšeniu glykémii a telesnej hmotnosti, ale aj k významnej redukcii morbiditno-mortalitného kardiovaskulárneho a renálneho rizika.

#### Komentár

Aj táto kazuistika veľmi pekne dokumentuje komplexný metabolický efekt empagliflozínu. Jednou z výhod empagliflozínu sú tiež 2 terapeutické sily lieku – 10 mg a 25 mg, čo umožňuje titráciu dávky liečiva. Vyššou dávkou je obvykle možné dosiahnuť silnejší efekt na úpravu glykémie. Táto výhoda sa využila aj v kazuistike, keď prechodom na empagliflozín v dávke 25mg sa dosiahol oproti predošlej liečbe pokles glykémii a HbA<sub>1c</sub> z 8,0 % na 7,1 % podľa štandardu DCCT. Dosiahol sa tiež pokles telesnej hmotnosti a pokles hodnoty LDL-cholesterolu, a to bez intenzifikácie hypolipidemickej liečby.

### Kazuistika 3

#### Zlepšenie adherencie pacientky k liečbe po pridaní empagliflozínu

Martina Barátová

V nasledujúcej kazuistike popíšeme prípad 58 ročnej ženy pracujúcej ako opatrovatelka v domove sociálnych služieb. Má limitovaný pohyb kvôli bolestiam chrbtice a problémom s kolenným kĺbom, z toho vyplýva aj jej nedostatočná fyzická aktivita. Medzi jej obľúbené aktivity patrí sledovanie televízie, ručné práce a varenie. I napriek tomu, že rada varí, má nevhodné stravovacie návyky, zajeda stres sladkosťami a pije sladké nápoje. Je vdovou a je bezdetná. V posledných 5 rokoch sa stará o svojho ťažko chorého, ležiaceho otca, ktorý má aj DM2T.

Zle znáša nepriaznivú sociálnu a zdravotnú situáciu rodičov, svoju sociálnu izoláciu v priebehu reštriktívnych opatrení v dobe pandémie COVID-19. Cíti sa pod tlakom, má úzkosti spojené aj s poruchami spánku. Pacientke bol DM2T diagnostikovaný r. 2014. Prechodne to zvládala na diétnymi opatreniami a po 5 rokoch bola liečená metformínom v strednej dávke v monoterapii. Z ďalších ochorení má obezitu stredne ťažkého stupňa pri BMI 35 kg/m<sup>2</sup>, arteriálnu hypertenziu II. st. ESH/ESC s vysokým pripočítateľným kardiovaskulárnym rizikom, kombinovanú poruchu lipidového metabolizmu pri intolerancii statínov, steatózu heparu s miernou aktivitou transamináz. Okrem toho má asymptomatickú cholelitiázu, polytopný VAS, dominantne CB chronický na intermitentnej analgetickej liečbe, v sledovaní neurológa, gonartrózu gr. III bilaterálne, je po hysterektómii a ovarektómii v minulosti. Pacientka napriek komplikovanému zdravotnému stavu lieky neužíva pravidelne a celkovo je jej compliance horšia. Kontrola v 11/2021 ukázala zlú metabolickú kompenzáciu: HbA<sub>1c</sub> 9,94 % DCCT, Glykémia na lačno 15,97 mmol/l, urea 5,68 mmol/l, kreatinín 60 μmol/l, GMT 1,58 μkat/l, ALP 1,99 μkat/l, cholesterol celkový 5,05 mmol/l, TGL 1,85 mmol/l, HDL-C 1,59 mmol/l, LDL-C 3,2 mmol/l, GF 1,62 ml/s.

Dlho očakávaná zmena indikačného obmedzenia dovoľuje už hradenú liečbu empagliflozínom indikovať dospelým pacientom s diabetes mellitus 2. typu aj vo včasnej kombinácii s metformínom. Pretože je to pacientka so stredne ťažkou obezitou, s limitovaným pohybom, veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom a s nie veľmi dobrou adherenciou k liečbe, pridávame do liečby 10 mg empagliflozínu 1-krát denne, s vyhládkou zlepšenia metabolických parametrov, hodnôt krvného tlaku, zníženia hmotnosti, a hlavne kardio-nefroprotektivity. U pacientky po 6 mesiacoch od pridaní empagliflozínu v dávke 10 mg k metformínu (1 700 mg) denne došlo k výraznému úbytku hmotnosti (o 7 kg), BMI klesol z 35,32 na 32,35 kg/m<sup>2</sup>. Došlo k výraznému zlepšeniu metabolickej kompenzácie cukrovky, pokles HbA<sub>1c</sub> takmer o 2 percentuálne body z 9,94 % na 8,05 %. Znamenali sme aj mierny pokles systolického tlaku krvi zo 144 na 133 mm Hg bez zmeny chronickej liečby hypertenzie. Výhodou bol aj pokles celkového a LDL-cholesterolu a triglyceridov, bez zmeny stravovacích návykov a režimových opatrení. Vzhľadom k výrazným pozitívnym metabolickým zmenám u pacientky došlo k zlepšeniu adherencie pacientky k liečbe. Motivoval ju hlavne významný úbytok telesnej hmotnosti v relatívne krátkom časovom období, zníženie glykémii a krvného tlaku, a to všetko vďaka pridaní 1 tabletky, empagliflozínu 10 mg. V tejto dobe pri liečbe diabetika sa nesústredíme len na liečbu glykémie, ale vďaka novým, moderným liekom v diabetológii môžeme vzhľadom k ich kardioprotektívite a nefroprotektívite zlepšiť prognózu pacientov.

#### Komentár

Znovu, kazuistika dokumentuje nielen veľmi dobrý efekt empagliflozínu na úpravu glykémii, s poklesom HbA<sub>1c</sub>

o takmer 2 %, ale zdôrazňuje aj extraglykemické benefity, ako sú významný pokles telesnej hmotnosti, systolického krvného tlaku, triglyceridov a celkového ako aj LDL-cholesterolu. Tieto sú u pacientky pripísateľné liečbe inhibítormi SGLT2, nakoľko hypolipidemická ani antihypertenzná liečba neboli upravované. Hmotnosť u pacientky už po 6 mesiacoch liečby poklesla o 7kg, čo je vzhľadom k vstupnej hodnote BMI 35,3 kg/m<sup>2</sup> pred pridaním liečby empagliflozínom s úpravou na 32,4 kg/m<sup>2</sup> zásadný benefit. Napokon, potreba úpravy telesnej hmotnosti ako jeden z kľúčových princípov a cieľov liečby u DM2T sa zdôrazňuje aj v aktuálnych odporúčaniach EASD/ADA 2022. Obezita, obzvlášť viscerálna obezita je totiž hlavným iniciátorom patogénneho „podhubia“ tvoreného chronickým adipogénnym subklinickým zápalom, endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva, inzulinovou rezistenciou a oxidačným stresom. SGLT2i tým, že okrem iného účinkujú aj na úrovni patogénnych mechanizmov tvoriacich „podhubie“ prejavujú aj komplexný kardio-nefro-hepato-endokrinnno-metabolický benefit. Tento benefit je dokumentovaný a oceňovaný aj v kazuistike. Autorka oceňuje možnosť pridať empagliflozín už v prvých krokoch liečby DM2T, t.j. pridanie ku metformínu do dvojkombinácie. Táto liečba je aktuálne umožnená aj ako liečba hrazená so zdravotného poistenia, čo umožňuje lepšie využitie. EASD a ADA v aktuálnych odporúčaniach pre liečbu DM2T však išla ešte ďalej. SGLT2i sú spolu s GLP1-RA považované nielen za optimálny výber liečby u všetkých pacientov s DM2T, ale dokonca už aj za prvú voľbu farmakoterapie. Na rozdiel od predošlých odporúčaní sa teda u týchto pacientov už nevyžaduje prvotná liečba metformínom. Napokon, autorka oceňuje aj lepšiu adhérenciu pacientky k liečbe, ktorú zrejme povzbudzuje presvedčivý efekt na všetky bežne sledované parametre.

## Záverom

V súhrne možno konštatovať, že posledných 7 rokov znamenalo pre diabetológiu a jej možnosti obrovský prínos, ktorý umožňuje významne zlepšiť prognózu našich pacientov ako aj naše porozumenie diabetes mellitus 2. typu.

## Literatúra

1. Davies MJ, Vanita R, Aroda et al. [ADA/EASD konsenzus 2022]. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753–2786. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dci22-0034>>.
2. Martinka E, Mokáň M, Tkáč I et al. Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2). Dostupné z WWW: <<https://www.forumdiabetologicum.sk/casopisy/forum-diabetologicum/archiv-cisel/2021-supplementum-2-2>>.

3. 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>>.
4. 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>>.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca, MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
6. Packer M, Anker SD, Butler J et al. [EMPEROR-Reduced Trial Investigators]. Cardiovascular and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
7. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med* 2021; 385(10): 1451–1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>>.
8. Jardiance®. Súhrn charakteristických vlastností lieku. ŠÚKL, marec 2022. Dostupné z WWW: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_sk.pdf)>.
9. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
11. Heerspink HJ, Stefánsson BV, CorreaRotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.
12. Chehrehgosha H, Sohrabi MR, Ismail-Beigi F et al. Empagliflozin Improves Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes Ther* 2021; 12(3): 843–861. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-021-01011-3>>.
13. MZSR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2022 – 31.12.2022 – INFORMATÍVNY MATERIÁL. Časť B. Indikačné obmedzenia. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202212>>.
14. Jardiance. Súhrn údajov o prípravku. EMA. Dostupné z WWW: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>>.
15. Forxiga. Súhrn údajov o prípravku. EMA. Dostupné z WWW: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>>.
16. Herrington WH, Staplin N, Wanner C et al. [EMPA-KIDNEY Collaborative Group]. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>>.
17. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
18. Paterno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation*. 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
19. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–39. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)>.