

# NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU Z ZAVIRALCI SGLT2 IN AGONISTI RECEPTORJEV GLP-1

## NOVELTIES IN THE TREATMENT OF SGLT2 INHIBITORS AND GLP-1 RECEPTOR AGONISTS

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Boštjan Martinc, mag. farm., spec.

*Javni Zavod Lekarna Ljubljana,  
Komenskega 11, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: bostjan.martinc@lekarna-lj.si

## 1 UVOD

Pojavnost sladkorne bolezni (SB) je v porastu. Leta 2021 je bilo po ocenah Mednarodne zveze za sladkorno bolezen (IDF, *International Diabetes Federation*) na svetu približno 537 milijonov bolnikov s SB v starostni skupini med 20 in 79 let. Ocena za leto 2045 znaša 783 milijonov. Stopnja prevalence SB za leto 2021 je znašala 10,5 %. Po ocenah

### POVZETEK

Sladkorna bolezen tipa 2 je ena izmed najpogostejših kroničnih nenalezljivih bolezni. Zaradi svoje pogostosti, zahtevne in kompleksne obravnave ter težkih posledic predstavlja velik zdravstveni, socialni in ekonomski problem. Poglavitni vzrok obolevnosti in visoke umrljivosti bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 predstavljajo srčno-žilne bolezni, na katere poleg klasičnih dejavnikov tveganja, kot so arterijska hipertenzija, debelost, dislipidemija, albuminurija in kajenje, neodvisno vplivata tudi s sladkorno boleznijo povezano srčno popuščanje in diabetična ledvična bolezen. Z multifaktorskim pristopom zdravljenja ter vpeljavo novih učinkovin iz razredov receptorskih agonistov GLP-1 ter zaviralcev SGLT2 se je obravnava sladkorne bolezni pomembno izboljšala. Posledično sta se znatno zmanjšali srčno-žilna obolevnost in umrljivost, hkrati pa se je izboljšala z zdravjem povezana kakovost življenja. Uvedba receptorskih agonistov GLP-1 in zaviralcev SGLT2 predstavlja nov mejnik, ne samo pri obvladovanju sladkorne bolezni, temveč tudi v zmanjšanju pojavnosti hospitalizacij zaradi poslabšanja srčnega popuščanja ter preprečevanju razvoja in napredovanja kronične ledvične bolezni.

### KLJUČNE BESEDE:

agonisti receptorjev za GLP-1, ledvični izidi, sladkorna bolezen tipa 2, srčno-žilni izidi, zaviralci SGLT2

### ABSTRACT

Type 2 diabetes is one of the most common chronic non-communicable diseases. Due to its frequency, demanding and complex treatment and severe consequences, it represents a major health, social and economic problem. The main causes of morbidity and mortality in type 2 diabetic patients are cardiovascular diseases, which, in addition to classic risk factors such as hypertension, obesity, dyslipidemia, albuminuria and smoking, are also independently affected by diabetes related heart failure and diabetic kidney disease. With the multifactorial approach to treatment and the introduction of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors, the treatment of diabetes has improved significantly. As a result, cardiovascular morbidity and mortality have been significantly reduced, thus also improving the



health-related quality of life of diabetic patients. The introduction of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors represents a new milestone, not only in the management of diabetes, but also in reducing the incidence and hospitalization due to the worsening of heart failure and preventing the development and progression of chronic kidney disease.

#### KEY WORDS:

GLP-1 receptor agonists, renal outcomes, type 2 diabetes, cardiovascular outcomes, SGLT2 inhibitors,

IDF naj bi se število oseb s SB vsako leto povečalo za 1,9 % (1). Poglavitni vzrok obolevnosti in visoke umrljivosti bolnikov s SB predstavljajo predvsem makrovaskularni zapleti, pri čemer so v ospredju srčno-žilne bolezni, na katere poleg klasičnih dejavnikov tveganja (SB, arterijska hipertenzija, debelost, dislipidemija, albuminurija in kajenje) neodvisno vplivata tudi s SB povezano srčno popuščanje in diabetična ledvična bolezen (2, 3).

## 2 SRČNO-ŽILNA OBOLEVNOST IN UMRLJIVOST OSEB S SLADKORNO BOLEZNIJO TIP 2

Srčno-žilne bolezni prizadenejo > 32 % oseb s SB (3). Sistematični pregled raziskav kaže, da so srčno-žilni dogodki neposredni razlog smrti kar v 50 % vseh primerov smrti bolnikov s SB (3, 4). Osebe s SB imajo približno dvakrat večje tveganje za smrt iz katerega koli razloga v primerjavi z osebami, ki nimajo SB (3, 5).

Dolgo ni bilo povsem jasnega stališča o ustreznosti zdravljenja SB2 zgolj z ozko usmerjenostjo k striktni urejenosti glikemije. Zadnjih 20 let vemo, da je za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov nujno sočasno multifaktorsko zdravljenje različnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke (hiperglikemija, arterijska hipertenzija, debelost, dislipidemija, albuminurija in kajenje). Z upoštevanjem multifaktorskega pristopa se je zdravljenje SB2 in obvladovanje njenih zapletov pomembno izboljšalo (2, 6). Zgolj intenzivno zdravljenje glikemije pri bolnikih s SB2 zmanjša tveganje za pomembne srčno-žilne dogodke le za 9 % (7), medtem ko multifaktorsko zdravljenje zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke za 25 do 60 % (6, 8).

Dodaten dejavnik tveganja, ki prispeva k visoki srčno-žilni obolevnosti in umrljivosti bolnikov s SB2 je srčno popuš-

čanje (SP), na katerega zgolj z optimalno urejenostjo zgoraj omenjenih dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke ne moremo vplivati. Podatki raziskav namreč kažejo, da je pri bolnikih s SB2 kljub optimalni urejenosti dejavnikov tveganja, tveganje za hospitalizacijo zaradi SP še vedno za 31 do 45 % večje (7).

Poleg SB na slabo prognozo srčno-žilne obolevnosti neodvisno vpliva še kronična ledvična bolezen. Pri bolnikih s SB2 je najpogostejša oblika kronične ledvične bolezni diabetična ledvična bolezen (DLB). Prevalenca DLB je regijsko pogojena in odvisna od vrste SB. Pri bolnikih s SB2 se njena prevalenca giblje med 28 in 64 % (3, 9). Temelj preprečevanja pojava DLB in upočasnitev njenega napredovanja predstavlja strikten nadzor nad urejenostjo krvnega tlaka z uporabo učinkovin, ki zavirajo renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, in strikten nadzor nad urejenostjo glikemije. Kljub optimalnem nadzoru omenjenih dveh dejavnikov tveganja še vedno veliko bolnikov s SB2 razvije DLB (7). Vzrok oz. mehanizem za to ni poznan, lahko pa je to posledica t. i. metabolnega spomina, do katerega pride zaradi izpostavljenosti nekontrolirani glikemiji v preteklosti (oksidativni stres, epigenetske spremembe, celično staranje, kronično nizko intenzivno vnetje ...) (5, 10).

#### ALI STE VEDELI?

- Za posledicami sladkorne bolezni je v lanskem letu umrlo 6,7 milijona ljudi. To pomeni, da kar vsakih pet sekund v svetu nekdo umre za posledicami sladkorne bolezni.
- Empagliflozin je kot prvi zaviralec SGLT2 februarja letos s strani ameriške Agencije za hrano in zdravila (FDA) pridobil indikacijo tudi za zdravljenje srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem (EF > 40 %).
- Povod za izvajanje vrednotenja srčno-žilne varnosti pri načrtovanju novih antihiperglikemičnih zdravil je bila metaanaliza randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav rosiglitazona, ki je leta 2007, ob njegovem prihodu na tržišče pokazala, da obstaja povečano tveganje za miokardni infarkt in smrt pri posameznikih, ki so prejeli rosiglitazon.
- Dapa- in empagliflozin sta registrirana tudi za zdravljenje srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem (HFrEF) v odsotnosti sladkorne bolezni in sta od lanskega leta umeščena kot dodatno zdravilo k standardni terapiji zdravljenja HFrEF.

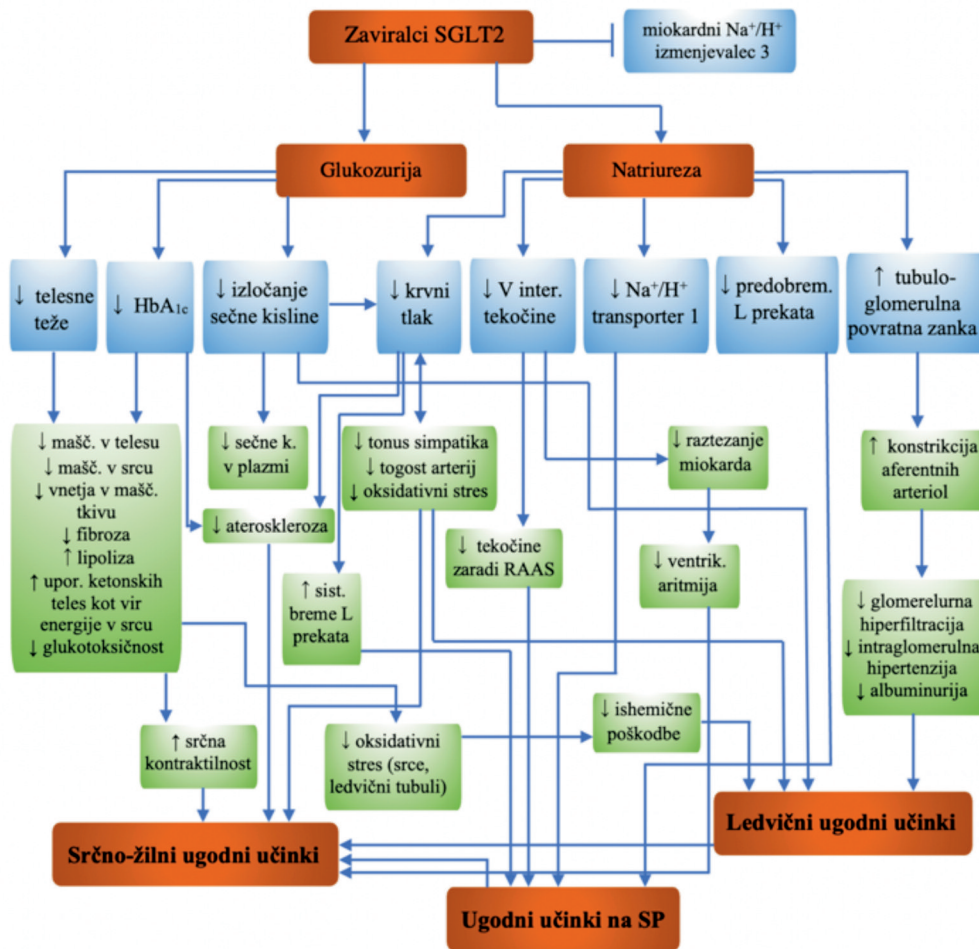
Zaradi potrebe po zmanjšanju visoke srčno-žilne obolenosti in umrljivosti pri bolnikih s SB2, povezane tudi z visoko prevalenco SP in DLB, je bila nujna vpeljava spremljanja srčno-žilnih izidov ter kasneje še vpliva na SP in DLB pri načrtovanju novih učinkovin za zdravljenje SB2 (5, 11). Pri spremljanju srčno-žilnih izidov so odkrili številne ugodne učinke predvsem posameznih predstavnikov dveh novejših skupin učinkovin, in sicer receptorskih agonistov glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1, *glucagone like peptid 1*) in zaviralcev natrij-glukoznega koprenašalca 2 (SGLT2, *sodium glucose cotransporter 2*). Njihovi opaženi ugodni učinki na srčno-žilne izide v t. i. raziskavah srčno-žilnih izidov (CVOT, *cardiovascular outcome trials*) daleč presegajo učinke, ki so posledica le zniževanja glikemije. Omenjene učinkovine izkazujejo ugodne učinke ne samo na srčno-žilne izide, temveč tudi na zmanjšanje pojavnosti SP in ho-

spitalizacije zaradi poslabšanja SP in nenazadnje tudi zmanjšanje pojavnosti in napredovanja DLB (2, 3, 10–12).

## 3 UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2 Z UGODNIM VPLIVOM NA SRČNO-ŽILNE IZIDE

### 3.1 ZAVIRALCI SGLT2

Zaviralci SGLT2 delujejo v prvem delu proksimalnih ledvičnih tubulov, kjer so najmočneje izraženi natrij-glukozni kopre-



Slika 1: Predpostavljene mehanizmi delovanja zaviralcev SGLT-2; prirejeno po (13).

Figure 1: Presumed mechanisms of action of SGLT-2 inhibitors; adapted from (13).



našalci 2. Le-ti so normalno odgovorni za približno 90 % reabsorpcije glukoze. Pri bolnikih s SB2 se reabsorpcijska sposobnost za glukozo še poveča. Zaviralci SGLT2 preko zaviranja reabsorpcije glukoze znižajo prag za izločanje glukoze z urinom. Z glukozurijo se posledično zniža krvna koncentracija glukoze in HbA<sub>1c</sub> (0,6–1,0 %) (12). Sočasno z glukozo se z urinom izloča tudi natrij. Posledično se zmanjšata telesna masa (1,5–3 kg) in krvni tlak (sistolčni za 3–4 mm Hg, diastolični za 1–2 mm Hg) (12).

Kljub opisanim mehanizmom zaviralcev SGLT2 pa njihovi ugodni učinki na srčno-žilne in ledvične izide ter SP prese-gajo učinke le-teh, zato predvidevajo vpletenost dodatnih mehanizmov delovanja. Omenjajo možen mehanizem preko povečanja oksidacije maščobnih kislin, lipolize in ketogeneze, vpliv na tubuloglomerularno povratno zanko, preko katere povzročajo konstrikcijo aferentne glomerulne arteriole in nižajo intersticijski del zunajcelične tekočine ter tako razbremenijo srčno mišico in znižujejo krvni tlak ter ohranjajo ledvično funkcijo. Poleg tega omenjajo tudi možen mehanizem delovanja preko natrij-vodikovega izme-njevalca 3 na membrani kardiomiocitov, kar ugodno deluje na izboljšanje strukture in funkcije srca in tako izkazuje ugodne učinke pri SP (slika 1) (12).

Gre za relativno varno skupino učinkovin z malo neželenimi učinki. Najpogostejši so glivične genitalne okužbe (dva- do štirikrat pogostejše), še posebej pri starejših ženskah. Običajno se pojavljajo ob uvajanju terapije, vendar so v večini primerov enostavno obvladljive z uporabo lokalnih antimiko-tikov. Nekoliko se poveča tudi tveganje za bakterijske okužbe sečil, zato se je zaviralcev SGLT2 potrebno izogibati pri bol-nikih s ponavljajočimi se okužbami. Zaviralci SGLT2 lahko v redkih primerih povzročajo evglíkemično ketoacidozo. Bolnika je zato ob uvedbi potrebno poučiti o znakih ketoacidoze, o povečanem tveganju za ketoacidozo ob sočasnih akutnih boleznih, ki lahko vodijo v dehidracijo (prehlad, slabost, bruhanje, driska ...), o potrebi po prekinitvi zdravljenja z zaviralci SGLT2 pred operacijskimi posegi ter nujnosti izogibanja keto dietam (14, 15). Prisotni so še nekateri drugi neželeni učinki, njihova pogostost, resnost in potrebni ukrepi za njihovo pre-prečitev/ublažitev so prikazani v preglednici 1.

### 3.2 AGONISTI RECEPTORJEV GLP-1

Agonisti receptorjev GLP-1 so agonisti receptorjev za in-kretin, glukagonu podoben peptid 1. Razdelimo jih na in-kretinske mimetike (analogi eksendina-4 – eksenatid, liksi-zenatid) in humane agoniste receptorjev GLP-1 (albiglutid, liraglutid, dulaglutid, semaglutid). Eliminacija analogov ek-sendina-4 je odvisna od glomerularne filtracije, zato se v

telesu začno kopičiti v primeru ledvične okvare. Analogi eksendina-4 tudi niso pokazali ugodnih učinkov na srčno-žilne izide v raziskavah CVOT, medtem ko so humani ago-nisti receptorjev GLP-1 pokazali številne ugodne učinke na srčno-žilne izide, poleg tega pa so varni za uporabo tudi pri kronični ledvični bolezni. Raziskave CVOT so dol-goročne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (16). Agonisti receptorjev GLP-1 v odvisnosti od koncentracije glukoze spodbujajo izločanje inzulina, zavirajo izločanje glukagona, zavirajo jetrno glukoneogenezo, upočasnijo ga-strointestinalno mobilnost in spodbujajo občutek sitosti (17). Učinkovito vplivajo na znižanje tako bazalne kot po-strandialne glikemije in v povprečju znižajo HbA1c za 1–2 % (16). V primeru hipoglikemije ne zavirajo izločanja glu-kagona in ne delujejo negativno na ostale kompenzatorne hormonske odzive in zato tako kot zaviralci SGLT2 ne pov-zročajo hipoglikemije. Poleg tega ugodno delujejo tudi na znižanje telesne mase, v povprečju za 1 do 5 kg, znižanje krvnega tlaka (sistolčnega za 2–5 mm Hg, diastoličnega za 1–2 mm Hg) (18) in izboljšanje lipidnega profila (16).

Kljub opisanim mehanizmom pa njihovi ugodni učinki na srčno-žilne in ledvične izide presegajo učinke le-teh, zato tudi pri agonistih receptorjev GLP-1 predvidevajo vpletenost dodatnih mehanizmov delovanja, shematsko prikazanih na sliki 2. Agonisti receptorjev GLP-1 naj bi tako dodatno varovali srčno funkcijo, preprečevali ishemijo in fibrozo srca, zmanjševali količino epikardialnega maščobnega tkiva in delovali protivnetno. Agonisti receptorjev GLP-1 naj bi de-lovali tudi na endotelnih celicah in kardiomiocitih, kjer naj bi izboljšali učinkovitost porabe glukoze in preko povečanja izločanja atrijskega natriuretičnega peptida vazodilatacijo in posledično izboljššan koronarni pretok (16, 19).

Najpogostejši neželeni učinki so gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, driska), ki pa so običajno prehodne na-rave. Redkeje se pojavljajo pri oblikah s podaljšanim sproš-čanjem, ki se odmerjajo enkrat tedensko (15). Prisotni so še nekateri drugi neželeni učinki, njihova pogostost, resnost in potrebni ukrepi za njihovo preprečitev/ublažitev so prika-zani v preglednici 1.

## 4 REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV CVOT

Leta 2007 so v metaanalizi randomiziranih kontroliranih kli-ničnih raziskav rosiglitazona ugotovili, da obstaja povečano tveganje za miokardni infarkt (MI) in smrt pri posameznikih,

Preglednica 1: Prikaz ukrepov za preprečitev/ublažitev neželenih učinkov zaviralcev SGLT2 in agonistov receptorjev GLP-1 (14, 15).

Table 1: Demonstration of measures to prevent/mitigate SGLT2 and GLP-1 RA side effects (14, 15).

Neželeni učinek	Pogostost	Resnost	Ukrepi
<b>Zaviralci SGLT2</b>			
Genitalne glivične okužbe	a	majhna	Skrbimo za redno higieno. Področje genitalij naj bo suho in čisto. Profilaktično lokalno antimikotično zdravljenje pri bolnikih z visokim tveganjem.
↓ volumen telesnih tekočin	a	majhna	Zmanjšanje odmerka diuretikov pri bolnikih z euvolemijo. Prekiniti z jemanjem zaviralcev SGLT2, če se pri bolniku pojavi slabost, bruhanje ali driska.
Bakterijske okužbe sečil	b	majhna	Previdna uporaba. Zaviralcem SGLT2 se izogibamo pri bolnikih z velikim tveganjem za ponavljajoče se okužbe sečil.
Diabetična ketoacidoza	c	visoka	Edukacija bolnikov o zgodnjem prepoznavanju DKA in ustreznem ukrepanju (prenehanje jemanja zaviralcev SGLT2, spremljanje koncentracije ketonov, vzdrževanje vnosa tekočine in ogljikovih hidratov ter uporaba vzdrževalnega in dodatnega insulina).
Amputacije spodnjih okončin	b	visoka	Spodbujanje samopregledovanja nog. Pregled stopal s strani zdravstvenega delavca ob obiskih pri zdravniku. Začasno prekiniti z uporabo zaviralca SGLT2 v primeru prisotnosti odprte rane ali okužbe stopala.
Zlom kosti	b	visoka	Previdnost pri bolnikih z večjim tveganjem za padce. Potrebno spremljanje PTH in vitamina D.
<b>Agonisti receptorjev GLP-1</b>			
Slabost/bruhanje/diareja	a	majhna	Edukacija bolnikov o prepoznavanju simptomov. Svetuje se pričetek z majhnim odmerkom, ki se nato postopoma titrira v 2 do 4 tednih.
Holelitiaza in holecistitis	b	visoka	Edukacija bolnikov o zgodnjem prepoznavanju simptomov.
Akutni pankreatitis	d	visoka	Edukacija bolnikov o zgodnjem prepoznavanju simptomov. Previdnost pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa.

a – pogosto opaženo v številnih velikih kliničnih raziskavah

b – povečano tveganje opaženo v eni sami veliki klinični raziskavi

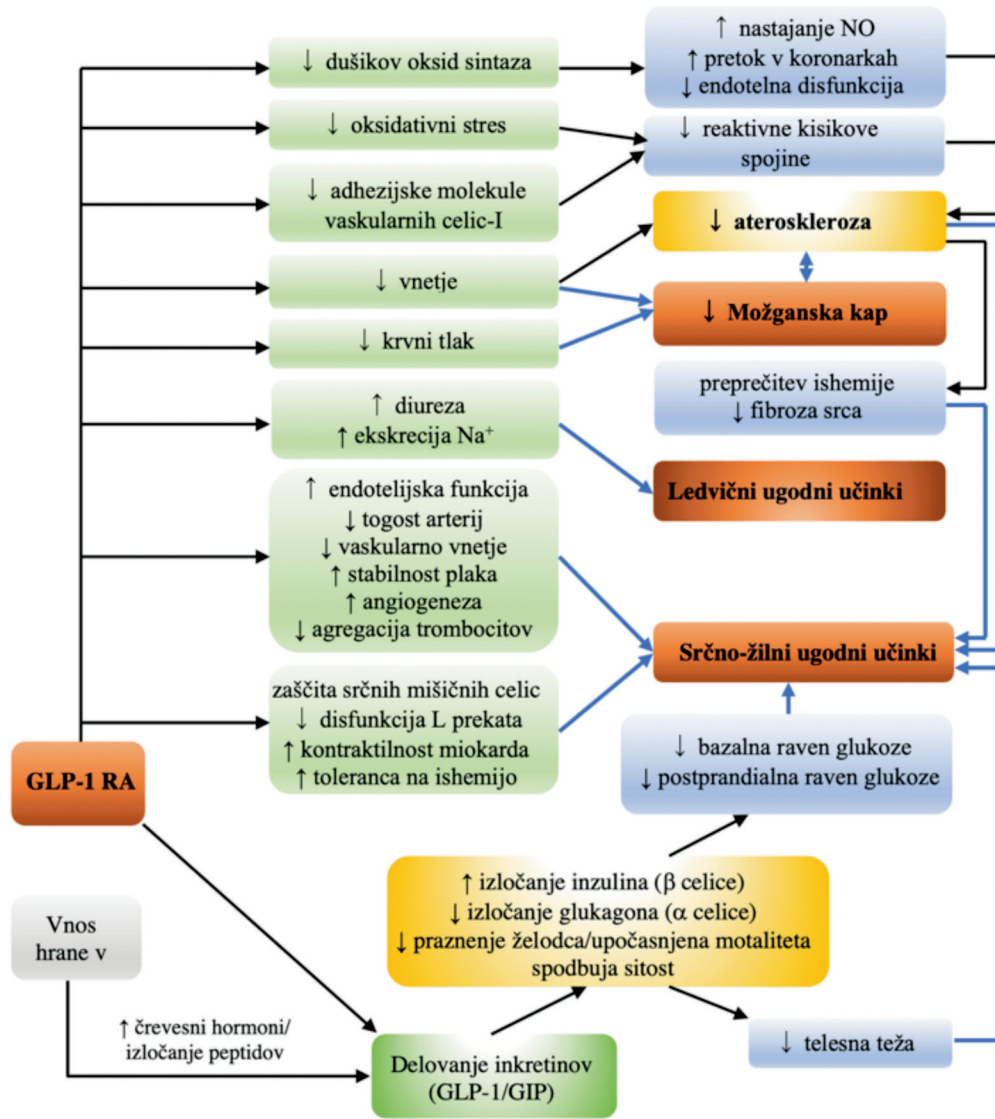
c – povečano tveganje opaženo v metaanalizi kliničnih raziskav

d – opaženo v majhnih kliničnih raziskavah oz. posameznih študijah primerov

DKA – diabetična ketoacidoza, GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1, PTH – paratiroidni hormon, SGLT2 – natrij-glukozni koprenašalec 2







Slika 2: Predpostavljene mehanizmi delovanja agonistov receptorjev GLP-1 (16, 17).

Figure 2: Presumed mechanisms of action of GLP-1 RA (16, 17).

ki so prejeli rosiglitazon (20). To je sprožilo vrsto razprav o potrebi po oceni srčno-žilne varnosti novih antihiperlipidemičnih zdravil. Decembra 2008 je FDA tako izdala smernice za industrijo, v katerih je navedla pomembnost vrednotenja srčno-žilne varnosti pri načrtovanju novih antihiperlipidemičnih zdravil (21). Posledično so opravili veliko število raziskav CVOT, kjer so kot primarno opazovani dogodek spremljali tveganje za t. i. tritočkovni MACE (*major adverse cardiovascular events*), pomembne neželene srčno-žilne dogodke: smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, MI in možganska kap. Kot sekundarne opazovane dogodke so raziskave vključile

vale še vpliv na celokupno umrljivost, hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja in ledvične izide (22–41).

#### 4.1 ZAVIRALCI SGLT2

V preglednici 2 so prikazani rezultati kliničnih raziskav CVOT za skupino zaviralcev SGLT2. Raziskave so pokazale statistično značilno zmanjšanje tveganja za hospitalizacije zaradi SP pri vseh učinkovinah iz skupine SGLT2, razen ertugliflozinu (24), medtem ko so zmanjšanje pojavnosti smrti zaradi bolezni srca in ožilja dokazali le pri empagliflozinu

**Preglednica 2:** Povzetek rezultatov raziskav, ki so proučevale srčno-žilne in ledvične izide zaviralcev SGLT2 ter njihov vpliv na srčno popuščanje (22–24, 27, 33, 35, 36, 38, 40–42).

**Table 2:** Summary of cardiovascular outcomes, heart failure and renal trials published on SGLT2i drugs (22–24, 27, 33, 35, 36, 38, 40–42).

Zaviralci SGLT2 (CVOT študije) (št. bolnikov; leto objave)	MACE <sup>a</sup> (HR, 95 % IZ)	SŽ smrt ali hSP (HR, 95 % IZ)	SŽ smrt (HR, 95 % IZ)	MI (HR, 95 % IZ)	Možganska kap (HR, 95 % IZ)	hSP (HR, 95 % IZ)	Celok. umrljivost (HR 95 % IZ)	Celokupni ledvični izid (HR, 95 % IZ)	Napred. v KLO (HR, 95 % IZ)
Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME (41)) (n = 7020; 2015)	↓ 0,86 (0,74–0,99)	↓ 0,66 (0,55–0,79)	↓ 0,62 (0,49–0,77)	↔ 0,87 (0,70–1,09)	↔ 1,18 (0,89–1,56)	↓ 0,65 (0,50–0,85)	↓ 0,68 (0,57–0,82)	↓ 0,54 (0,40–0,75)	↓ 0,45 (0,21–0,97)
Kanagliflozin (CANVAS (35)) (n = 10142; 2017)	↓ 0,86 (0,75–0,97)	↓ 0,78 (0,67–0,91)	↔ 0,87 (0,72–1,06)	↔ 0,89 (0,73–1,09)	↔ 0,87 (0,69–1,09)	↓ 0,67 (0,52–0,87)	↔ 0,87 (0,74–1,01)	↔ 0,60 (0,47–0,77)	-
Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58 (40)) (n = 17160; 2018)	↔ 0,93 (0,84–1,03)	↓ 0,83 (0,73–0,95)	↔ 0,98 (0,82–1,17)	↔ 0,89 (0,77–1,01)	↔ 1,01 (0,84–1,17)	↓ 0,73 (0,61–0,88)	↔ 0,93 (0,82–1,04)	↓ 0,53 (0,43–0,66)	-
Kanagliflozin (CREDENCE (36)) (n = 4401; 2019)	↓ 0,80 (0,67–0,95)	↓ 0,69 (0,57–0,83)	↔ 0,78 (0,61–1,00)	-	-	↓ 0,61 (0,47–0,80)	↔ 0,83 (0,68–1,02)	↓ 0,70 (0,59–0,82)	↓ 0,68 (0,54–0,86)
Dapagliflozin (DAPA-HF (33)) (n = 4744; 2019)	-	↓ 0,74 (0,65–0,85) <sup>b</sup>	↓ 0,82 (0,69–0,98)	-	-	↓ 0,70 (0,59–0,83)	↓ 0,83 (0,71–0,97)	↔ 0,71 (0,44–1,16)	-
Dapagliflozin (DAPA-CKD <sup>c</sup> (27)) (n = 4304; 2020)	-	↓ 0,71 (0,55–0,92)	-	-	-	-	↓ 0,69 (0,53–0,88)	↓ 0,61 (0,51–0,72)	↓ 0,64 (0,50–0,82)
Empagliflozin (EMPEROR-Reduced (42)) (n = 3730; 2020)	-	↓ 0,75 (0,65–0,86)	↔ 0,92 (0,75–1,12)	-	-	↓ 0,69 (0,59–0,81)	↔ 0,92 (0,77–1,10)	↓ 0,50 (0,32–0,77)	-
Ertugliflozin (VERTIS CV (24)) (n = 8246; 2020)	↔ 0,97 (0,85–1,11)	↔ 0,88 (0,75–1,03)	↔ 0,92 (0,77–1,11)	↔ 1,04 (0,86–1,26)	↔ 1,06 (0,82–1,37)	0,70 (0,54–0,90)	↔ 0,93 (0,80–1,08)	↔ 0,81 (0,63–1,04)	-
Sotagliflozin (SCORED <sup>d</sup> (38)) (n = 10584; 2020)	↓ 0,86 (0,75–0,97)	↓ 0,74 (0,63–0,88) <sup>b</sup>	↔ 0,90 (0,73–1,12)	↓ 0,68 (0,52–0,89)	↓ 0,66 (0,48–0,91)	↓ 0,67 (0,55–0,82) <sup>b</sup>	↔ 0,99 (0,83–1,18)	↔ 0,71 (0,46–1,08)	-
Sotagliflozin (SOLOIST-WHF <sup>d</sup> (23)) (n = 1222; 2020)	-	↓ 0,67 (0,52–0,85) <sup>b</sup>	↔ 0,84 (0,58–1,22)	-	-	↓ 0,64 (0,49–0,83) <sup>b</sup>	↔ 0,82 (0,59–1,14)	-	-
Empagliflozin (EMPEROR-Preserved (22)) (n = 5988; 2021)	↓ 0,79 (0,69–0,90)	-	↔ 0,91 (0,76–1,09)	-	-	↓ 0,71 (0,60–0,83)	↔ 1,00 (0,87–1,15)	1,36 (1,06–1,66)	-

- Izid v raziskavi ni bil vrednoten/proučevan

a – Tritočkovni MACE (sestavljen iz smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, MI in možganske kapi).

b – Hospitalizacija zaradi SP ali nujni obisk zdravnika zaradi zdravljenja SP.

c – DAPA-CKD vključene osebe s kronično ledvično boleznijo, z ali brez SB.

d – Predčasno zaključena raziskava zaradi pomanjkanja financiranja (SCORED, SOLOIST-WHF). Upoštevani izidi do zaključka raziskave.

HR – razmerje ogroženosti (hazard ratio) v primerjavi s placebom; hSP – hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja, IZ – interval zaupanja, KLO – končna ledvična odpoved, MACE – pomembni neželeni srčno-žilni dogodki; MI – miokardni infarkt; SGLT2 – natrij-glukozni koprenašalec 2, SP – srčno popuščanje, SŽ smrt – smrt zaradi srčno-žilnega dogodka.



(33, 41). Empa-, dapa- in kanagliflozin ugodno vplivajo tudi na izboljšanje ledvičnih izidov (27, 35, 36, 41, 42).

Študiji CVOT EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) (41) in CANVAS (kanagliflozin) (35) sta pokazali ugoden učinek na zmanjšanje pojavnosti pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (tritočkovni MACE: smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, MI in možganska kap) ter v primeru EMPA-REG OUTCOME tudi zmanjšanje celokupne umrljivosti (tj. umrljivost zaradi katerega koli vzroka) (41). Raziskave CVOT so potrdile ugodne srčno-žilne učinke vseh učinkovin iz skupine SGLT2, razen ertugliflozina (24) (preglednica 2).

Z nadaljnjimi analizami podskupin bolnikov v raziskavah CVOT so opazili, da so bili ugodni učinki zaviralcev SGLT2 še bolj očitni pri bolnikih z anamnezo SP. Vse raziskave CVOT, z izjemo VERTIS CV, so pokazale statistično značilno zmanjšanje tveganja za hospitalizacijo zaradi SP. Predpostavljajo, da zaviralci SGLT2, za razliko od klasičnih diuretikov, inducirajo selektivno zmanjšanje volumna intersticijske tekočine ter tako dolgoročno zmanjšajo intravaskularni volumen in preprečujejo zadrževanje tekočine s strani sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Zaviralci SGLT2 zavirajo tudi miokardni  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  izmenjevalec 1, za katerega domnevajo, da povzroča hipertrofijo srca in razvoj SP. Poleg tega zmanjšajo venski priliv v srce in periferni upor (*»preload«* in *»afterload«* srca). Venski priliv se zmanjša preko natriureze ter dodatno preko zaviranja  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  izmenjevalca 3 v proksimalnih ledvičnih tubulih. Periferni upor pa se zmanjša preko zmanjšanja simpatičnega tonusa in posledično krvnega tlaka. Zaviralci SGLT2 so zato še posebej koristni pri bolnikih s SB in SP. V literaturi omenjajo tudi druge pozitivne učinke zaviralcev SGLT2, med drugim naj bi zmanjšali oksidativni stres in posledično izboljšali endotelijsko funkcijo ter zmanjšali togost arterij. Poleg vpliva na krvni tlak zaviralci SGLT2 povzročijo izgubo telesne mase in zvišanje ravni HDL. Prav tako povečajo lipolizo in zmanjšajo vnetje v maščobnem tkivu. Preklop z uporabe glukoze kot vira energije na ketone naj bi bil koristen predvsem za metabolizem srca. Vsi ti mehanizmi so prikazani na sliki 1 in lahko pomagajo razložiti opažene koristi zaviralcev SGLT2 na srčno-žilni sistem (13).

Raziskavi DAPA-HF (33) in EMPEROR-Reduced (42) sta pokazali statistično značilen vpliv dapa- in empagliflozina na zmanjšanje tveganja za hospitalizacijo zaradi SP, ne glede na to, ali je bolnik imel SB v anamnezi. Kardioprotektivni mehanizmi, ki niso odvisni od zniževanje glukoze, še vedno niso popolnoma poznani. Rezultati raziskav, ki so še vedno v teku, EMPA-KIDNEY, DELIVER, SMARTEST, pa tudi nedavno zaključenih SCORED in SOLOIST-WHF bodo nadalje razjasnili kardioprotektivne učinke in identifi-

cirali bolnike, ki imajo največ koristi od zdravljenja z zaviralci SGLT2.

V študijah EMPA-REG OUTCOME (41), CREDENCE (36) in DAPA-CKD (27) so zaviralci SGLT2 pokazali jasne koristi na delovanje ledvic. Natriureza, ki jo povzročajo zaviralci SGLT2, stimulira tubuloglomerularno povratno informacijo in vazokonstrikcijo v aferentnih arteriolah, s čimer se zmanjšata glomerularna hiperfiltracija in albuminurija. Poročajo, da ima sočasna uporaba zaviralcev RAAS sinergistične učinke na ledvične tubule, kar upočasnjuje napredovanje kronične ledvične bolezni. Preklop z uporabe glukoze kot vira energije na ketone naj bi, kot smo že omenili, zaviral oksidativni stres in ishemične poškodbe, in sicer ne samo v miokardu, temveč tudi v ledvičnih tubulih. Znižanje krvnega tlaka in telesne mase ter povečanje izločanja sečne kisline dodatno pripomore k renoprotektivnem delovanju (13).

## 4.2 AGONISTI RECEPTORJEV GLP-1

Rezultati raziskav CVOT kažejo na ugodne srčno-žilne varnostne profile agonistov receptorjev GLP-1, zlasti pri dogodkih MACE in neusodni možganski kapi (25, 26, 28, 31, 32). Raziskave potrjujejo tudi ugodno delovanje agonistov receptorjev GLP-1 na ledvične izide (25, 26, 31, 32). Poleg uravnavanja glikemije agonisti receptorjev GLP-1 delujejo protivnetno in upočasnijo proces ateroskleroze. Predvidevajo, da delovanje agonistov receptorjev GLP-1 na srčne receptorje izboljša ishemijo miokarda in zaščiti srčne matične celice (43). Agonisti receptorjev GLP-1 izražajo tudi protektivne učinke, ki niso posredovani preko receptorjev GLP-1. Raziskave z liraglutidom so npr. pokazale, da le-ta inducira endotelijsko sintezo dušikovega oksida. Dušikov oksid izboljša pretok koronarnih arterij in endotelijsko funkcijo. Poleg tega agonisti receptorjev GLP-1 zavirajo mitohondrijske oksidativne poškodbe in zmanjšajo proizvodnjo reaktivnih kisikovih spojin. Pokazalo se je tudi, da liraglutid zavira ekspresijo adhezivske molekule-1 žilnih celic v endoteliju. Prav tako zmanjša togost arterij in izboljša funkcijo levega ventrikla, hkrati pa zmanjša raven NT-proBNP, biomarkerja za disfunkcijo levega ventrikla. Vazodilatacijsko in antioksidativno delovanje bi lahko bilo odgovorno za antiaterogene učinke agonistov receptorjev GLP-1 (43). Ugodno delovanje na zmanjšanje tveganja za neusodno možgansko kap naj bilo posledica antioksidativnega delovanja agonistov receptorjev GLP-1 in njihove sposobnosti prehajanja hematoencefalne bariere. Agonisti receptorjev GLP-1 zmanjšujejo oksidativni stres in proizvodnjo reaktivnih kisikovih spojin (2, 3, 16, 19, 43).



**Preglednica 3:** Povzetek rezultatov raziskav, ki so proučevale srčno-žilne in ledvične izide agonistov receptorjev GLP-1 ter njihov vpliv na srčno popuščanje (25, 26, 28–32, 37).

**Table 3:** Summary of cardiovascular outcomes, heart failure and renal trials published on GLP-1 RA (25, 26, 28–32, 37).

GLP-1 RA (CVOT študija) (št. bolnikov; leto objave)	MACE <sup>a</sup> (HR, 95 % IZ)	SŽ smrt (HR, 95 % IZ)	MI <sup>b</sup> (HR, 95 % IZ)	Možganska kap <sup>b</sup> (HR, 95 % IZ)	hSP (HR, 95 % IZ)	Celokupni ledvični izid <sup>c</sup> (HR, 95 % IZ)
Liksizenatid (ELIXA (37)) (n = 6068; 2015)	↔ 1,02 (0,89–1,17)	↔ 0,98 (0,78–1,22)	↔ 1,03 (0,87–1,22)	↔ 1,12 (0,79–1,58)	↔ 0,96 (0,75–1,23)	↔ 0,84 (0,68–1,02)
Liraglutid (LEADER (32)) (n = 9340; 2016)	↓ 0,87 <b>(0,78–0,97)</b>	↓ 0,78 <b>(0,66–0,93)</b>	↔ 0,86 (0,73–1,00)	↔ 0,86 (0,71–1,06)	↔ 0,87 (0,73–1,05)	↓ 0,78 <b>(0,67–0,92)</b>
Semaglutid subkutano (SUSTAIN-6 (31)) (n = 3297; 2016)	↓ 0,74 <b>(0,58–0,95)</b>	↔ 0,98 (0,65–1,48)	↔ 0,74 (0,51–1,08)	↓ 0,61 <b>(0,38–0,99)</b>	↔ 1,11 (0,77–1,61)	↓ 0,64 <b>(0,46–0,88)</b>
Eksenatid (EXSCEL (29)) (n = 14752; 2017)	↔ 0,91 (0,83–1,00)	↔ 0,88 (0,76–1,02)	↔ 0,97 (0,85–1,10)	↔ 0,85 (0,70–1,03)	↔ 0,94 (0,78–1,13)	↔ 0,88 (0,76–1,01)
Albiglutid (HARMONY (28)) (n = 9463; 2018)	↓ 0,78 <b>(0,68–0,90)</b>	↔ 0,93 (0,73–1,19)	↓ 0,75 <b>(0,61–0,90)</b>	↔ 0,86 (0,66–1,14)	–	↔ 0,87 (0,75–1,02)
Dulaglutid (REWIND (25)) (n = 9901; 2019)	↓ 0,88 <b>(0,79–0,99)</b>	↔ 0,91 (0,78–1,06)	↔ 0,96 (0,79–1,15)	↓ 0,76 <b>(0,62–0,94)</b>	↔ 0,93 (0,77–1,12) <sup>d</sup>	↓ 0,85 <b>(0,77–0,93)</b>
Semaglutid per-os (PIONEER-6 (30)) (n = 3183; 2019)	↔ 0,79 (0,57–1,11)	↓ 0,49 <b>(0,27–0,92)</b>	↔ 1,18 (0,73–1,90)	↔ 0,74 (0,35–1,57)	↔ 0,86 (0,48–1,55)	–
Epfeglenatide (AMPLITUDE-O) (n = 4076; 2021 (26))	↓ 0,73 <b>(0,58–0,92)</b>	↓ 0,73 <b>(0,59–0,91)</b>	↔ 0,78 (0,55–1,10)	↔ 0,80 (0,48–1,31)	↓ 0,61 <b>(0,38–0,98)</b>	↓ 0,68 <b>(0,57–0,79)</b>

– Izid v raziskavi ni bil vrednoten/proučevan

a – Tritočkovni MACE (smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, MI ali možganska kap), razen za študijo ELIXA (liksizenatid), ki je uporabila 4-točkovni MACE (smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, MI, možganska kap, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pektoris).

b – Razmerja ogroženosti in 95 % intervali zaupanja za ELIXA, SUSTAIN-6, PIONEER 6 in AMPLITUDE-O so za neusodni MI (izključitev usodnega MI) ali neusodno možgansko kap (izključitev usodne možganske kapi).

c – Celokupni ledvični izid, vključno z makroalbuminurijo (sestavljen iz razvoja makroalbuminurije, podvojitve serumske koncentracije kreatinina ali ≥ 40 % zmanjšanje oGFR, razvoja končne ledvične odpovedi ali smrti zaradi bolezni ledvic; za EXSCEL so podatki samo za novonastalo makroalbuminurijo).

d – Nujni obisk ali sprejem v bolnišnico zaradi SP.

IZ – interval zaupanja; GLP-1 RA – agonist receptorja glukagonu podobnega peptida-1; HR – razmerje ogroženosti (hazard ratio) v primerjavi s placebom; hSP – hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja; MACE – pomembni neželeni srčno-žilni dogodki; MI – miokardni infarkt; oGFR – ocenjena stopnja glomerularne filtracije; SP – srčno popuščanje; SŽ – srčno-žilni.

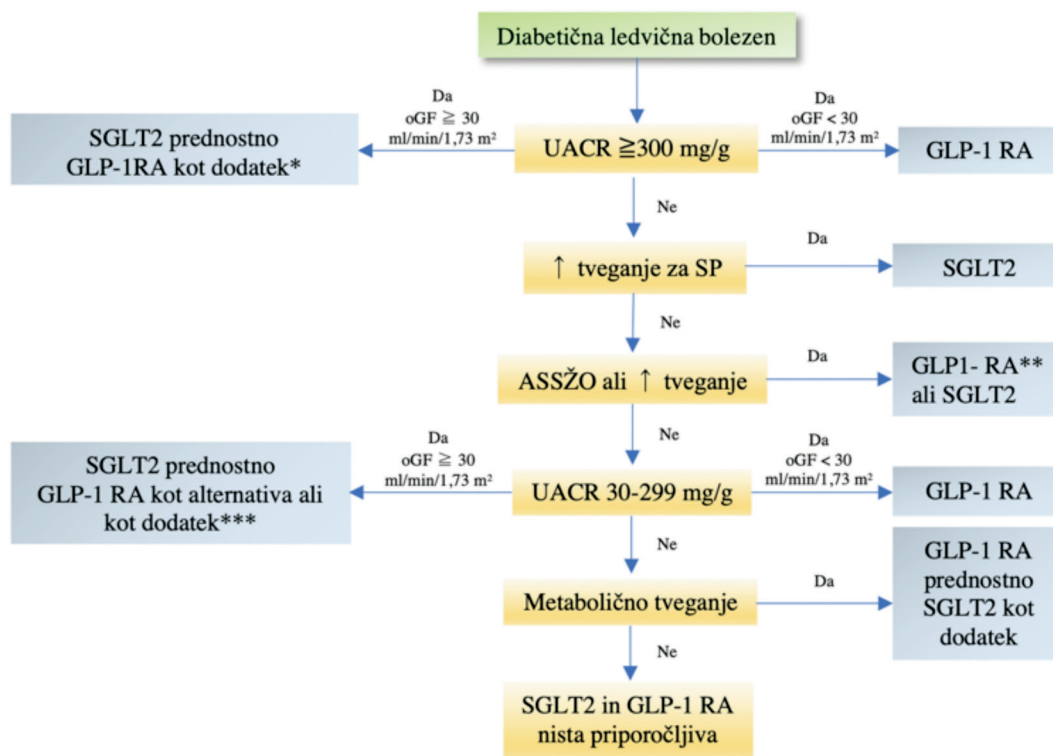


## 5 PRIMERJAVA AGONISTOV RECEPTORJEV GLP-1 IN ZAVIRALCEV SGLT2

Zaviralci SGLT2 pomembno zmanjšajo srčno-žilno obolenost in umrljivost bolnikov s SB2. Prednostno jih uporabljamo pri bolnikih s SB2 ter sočasnim SP in/ali kronično ledvično boleznijo (5, 7, 12, 13, 35, 42). Zelo so učinkoviti pri preprečevanju hospitalizacije zaradi SP z zmanjšanim iztisnim deležem (HF<sub>r</sub>EF; iztisni delež (EF) ≤ 40 %), in sicer ne glede na urejenost glikemije oziroma prisotnost SB (33, 34). Dapa- in empagliflozin sta tako registrirana tudi za zdravljenje HF<sub>r</sub>EF v odsotnosti SB in sta od lanskega leta

umeščena kot dodatno zdravilo k standardni terapiji zdravljenja HF<sub>r</sub>EF (44).

Nedavno zaključena raziskava EMPEROR-Preserved je pokazala tudi učinkovitost empagliflozina pri bolnikih s SP z ohranjenim iztisnim deležem (HF<sub>p</sub>EF), kjer je EF > 40 % (22). Od februarja 2022 ima tako empagliflozin s strani FDA odobreno novo indikacijo, in sicer kot podporna terapija pri zdravljenju HF<sub>p</sub>EF (46). Tveganje za hospitalizacijo zaradi SP se je v primeru jemanja empagliflozina pri bolnikih s HF<sub>p</sub>EF, zmanjšalo za 29 % (22). Raziskava DELIVER, ki proučuje vpliv dapagliflozina na HF<sub>p</sub>EF, je v teku, rezultati bodo znani v kratkem (39). Empagliflozin je tako trenutno edina učinkovina z dokazanim ugodnim delovanjem pri HF<sub>p</sub>EF.



\* – GLP-1 RA dodamo v primeru neustrezno obvladovanih metabolnih dejavnikov, \*\* – GLP-1 RA se uporablja prednostno v primeru sočasno prisotnega metabolnega tveganja, \*\*\* – kot alternativa v primeru, da so zaviralci SGLT2 kontraindicirani oziroma kot dodatek v primeru prisotnosti metabolnih dejavnikov tveganja.

ASSŽO – aterosklerotično srčno-žilno obolenje, GLP-1 RA – receptorski agonisti glukagonu podobnega peptida 1, oGF – ocenjena glomerularna filtracija, SGLT2 – natrij glukozni koprenašalec 2, SP – srčno popuščanje, UACR – razmerje med albuminom in kreatininom v urinu (urine albumin-creatinine ratio).

Slika 3: Algoritem predpisovanja zaviralcev SGLT2 in GLP-1 RA z namenom optimizacije zaščite srca in ledvic pri bolnikih z diabetično ledvično boleznijo; prirejeno po (45).

Figure 3: Decision algorithm for prescribing SGLT2i and GLP-1 RA optimizes heart and kidney protection in patients with diabetic kidney disease; adapted from (45).

Prednostno zaviralce SGLT2 uporabljamo tudi v primeru prisotnosti kronične ledvične bolezni, in sicer ponovno neodvisno od urejenosti glikemije in/ali prisotnosti SB (10). V primeru kontraindikacije za uporabo zaviralcev SGLT2 seveda v obeh primerih kot alternativo uporabljamo agoniste receptorjev GLP-1 (3, 10). Kronična ledvična bolezen, ne glede na etiologijo, je opredeljena kot zmanjšanje delovanja ledvic in/ali prisotnost poškodb ledvic. Na splošno je zmanjšanje delovanja ledvic definirano z oceno glomerulne filtracije (oGF) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Poškodbe ledvic, zlasti pri glomerularnih boleznih, kot je DLB, pa se odražajo v povečanem izločanju albumina z urinom. Za oceno stopnje ledvičnih poškodb uporabljamo parameter, ki predstavlja razmerje med albuminom in kreatininom v urinu (UACR, *urine albumin-creatinine ratio*). 30 mg izločenega albumina/g kreatinina je zgornja meja normalno izločene količine albumina v urinu. Pri izločanju albumina > 30 mg in < 300 mg/g kreatinina gre za mikroalbuminurijo. V primeru izločanja > 300 mg albumina/g kreatinina pa le-to opredeljuje makroalbuminurijo. Algoritem predpisovanja zaviralcev SGLT2 in GLP-1 z namenom optimizacije zaščite srca in ledvic pri bolnikih z diabetično ledvično boleznijo je prikazan na sliki 3 (45).

Agoniste receptorjev GLP-1 prednostno uporabljamo, kadar je prisotno povečano metabolno oz. srčno-žilno tveganje (tveganje za pomembne srčno-žilne neželene dogodke) (16, 19, 45). Za agoniste receptorjev GLP-1 je značilno, da v primerjavi z zaviralci SGLT2 dosežejo pomembno večje znižanje telesne mase in boljše urejenost glikemije. Vpliv obeh skupin učinkovin na krvni tlak pa je primerljiv (3).

Za skupino zaviralcev SGLT2 je več dokazov za celokupno zmanjšanje umrljivosti bolnikov s SB2 ne glede vzrok smrti, kot pri agonistih receptorjev GLP-1 (47), med posameznimi učinkovinami pa je največ dokazov za zmanjšanje celokupne umrljivosti med zaviralci SGLT2 pri empagliflozinu (41) in agonistih receptorjev GLP-1 pri liraglutidu (32).

Za agoniste receptorjev GLP-1 so poleg ugodnih učinkov na metabolne dejavnike tveganje dokazali tudi ugodno delovanje na zmanjšanje povišanih vrednosti jetrnih encimov pri nealkoholni zamaščenosti jeter (nealkoholna jetrna steatoza) (48).

## 6 SKLEP

Zaviralci SGLT2 in agonisti receptorjev GLP-1 predstavljajo novi skupini učinkovin za zdravljenje SB2, ki se zaradi nju-

nega izjemno ugodnega srčno-žilnega profila pomikata v ospredje zdravljenja SB2. Vse več je podatkov o smiselnosti uporabe kombinacije učinkovin iz obeh skupin, saj na ta način dosežemo dodatno izboljšanje srčno-žilnih in ledvičnih izidov pri zdravljenju bolnikov s SB2. Ker predstavniki obeh skupin poleg samega delovanja na urejenost glikemije izkazujejo številne druge ugodne učinke, se njihova uporaba vse bolj širi tudi na nova indikacijska področja, izven SB. Trenutno je v teku še vedno ogromno raziskav, ki proučujejo učinke in mehanizem delovanja obeh skupin zdravil, saj le-tega še ne poznamo dobro. Kljub številnim pozitivnim učinkom obeh skupin učinkovin pa ne smemo pozabiti na njihove poznane neželene učinke in posledične omejitve oziroma previdnosti pri predpisovanju. Rezultati odvijajočih raziskav nam bodo nedvomno postregli z novimi spoznanji in s tem upamo, da tudi predvsem olajšali nabor indikacijskih področij oziroma bolnikov, ki bodo imeli največ koristi od njihove uporabe.

## 7 LITERATURA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
2. Rojano Toimil A, Ciudad A. *GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Physiology to Clinical Outcomes. J Clin Med.* 2021;10(17).
3. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Bellastella G, Esposito K. *GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off. Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):205.
4. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. *Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83.
5. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. *Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation.* 2022;145(9):e722-e59.
6. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. Diabetologia.* 2016;59(11):2298-307.
7. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. Diabetes Obes Metab.* 2021;23(7):1672-6.
8. Fan W, Song Y, Inzucchi SE, Sperling L, Cannon CP, Arnold SV, et al. *Composite cardiovascular risk factor target achievement*

- and its predictors in US adults with diabetes: The Diabetes Collaborative Registry. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1121-7.
9. Griffin PT, O'Shea MP, Smyth A, Islam NM, Wall D, Ferguson J, et al. Burden of chronic kidney disease and rapid decline in renal function among adults attending a hospital-based diabetes center in Northern Europe. *BMJ Open Diab Res Care.* 2021;9:1-13.
  10. Praticchizzo F, de Candia P, Ceriello A. Diabetes and kidney disease: emphasis on treatment with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Metabolism.* 2021;120:154799.
  11. Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med.* 2022;12(1):1-10.
  12. Xiang B, Zhao X, Zhou X. Cardiovascular benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetic and nondiabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):78.
  13. Dalama B, Mesa J. New Oral Hypoglycemic Agents and Cardiovascular Risk. *Crossing the Metabolic Border. Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(11):1088-97.
  14. Tsoutsouki J, Chowdhury TA. A year in diabetic nephropathy. *The British Journal of Diabetes.* 2021;21(1):100-9.
  15. Roder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):33-50.
  16. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
  17. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849-70.
  18. 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;110(1):26-37.
  19. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Cardiovascular and Renal Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists vs. Other Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Metabolites.* 2022;12(2).
  20. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.
  21. McGuire DK, Marx N, Johansen OE, Inzucchi SE, Rosenstock J, George JT. FDA guidance on antihyperglycemic therapies for type 2 diabetes: One decade later. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1073-8.
  22. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61.
  23. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28.
  24. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35.
  25. 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.
  26. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Epeglanatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(10):896-907.
  27. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
  28. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., 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):1519-29.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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;375(4):311-22.
  33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
  34. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2021;143(5):438-48.
  35. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099.
  36. 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.
  37. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-57.
  38. Powell DR, Zambrowicz B, Morrow L, Beysen C, Hompesch M, Turner S, et al. Sotagliflozin Decreases Postprandial Glucose and Insulin Concentrations by Delaying Intestinal Glucose Absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;105:1235-49.
  39. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7):1217-25.
  40. 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.
  41. 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.
  42. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.

43. Tommerdahl KL, Nadeau KJ, Bjornstad P. Mechanisms of Cardiorenal Protection of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28(4):337-46.
44. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
45. Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(11):1678-88.
46. <https://www.tctmd.com/news/fda-approves-empagliflozin-treatment-hfpef>, dostopano: 2.4.2022.
47. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021;372:m4573.
48. Dai Y, He H, Li S, Yang L, Wang X, Liu Z, et al. Comparison of the Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Metabolic Associated Fatty Liver Disease: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:622589.

