

Jasna Klen<sup>1</sup>

## Novejše terapevtske skupine za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2

### *Newer Therapeutic Groups for the Treatment of Diabetes Type 2*

#### **IZVLEČEK**

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 2, zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2, zaviralci encima dipeptidil peptidaze 4, agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1, srčno-žilna varnost

Sladkorna bolezen tipa 2 je kronična in napredujoča bolezen. V zadnjem desetletju so v klinično rabo prišle tri nove skupine antihyperglikemičnih zdravil, in sicer agonisti glukagonu podobnega peptida 1, zaviralci encima dipeptidil peptidaze 4 in zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2. Približno polovica bolnikov s sladorno boleznijo tipa 2 umre zaradi srčno-žilnih zapletov, zato je pomembna srčno-žilna varnost in dobrobit nove terapije.

#### **ABSTRACT**

KEY WORDS: type 2 diabetes, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular safety

Type 2 diabetes is a chronic and progressive disease. In the last decade, three new groups of antihyperglycaemic drugs, namely glucagon-like peptide-1 agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors have been clinically administered. Approximately half of patients with type 2 diabetes die from cardiovascular complications, therefore, cardiovascular safety and the benefit of new therapy are important.

<sup>1</sup> Asist. dr. Jasna Klen, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univezitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Diabetološka ambulanta, Zdravstveni dom Kočevje, Roška cesta 18, 1330 Kočevje; jasna.klen@gmail.com

## UVOD

Sladkorna bolezen tipa 2 (SBT2) je kronična in napredujoča bolezen. Ko pri bolnikih samo z nefarmakološkimi ukrepi ne dosežemo več ciljev zdravljenja, uvedemo farmakološko terapijo. Cilj je dober glikemični nadzor, ki ga moramo doseči brez velikih nihanj koncentracije glukoze v krvi. Na ta način dolgoročno preprečimo oz. odložimo predvsem makrovaskularne zaplete, trenutno pa imamo manj podatkov glede mikrovaskularnih zapletov.

Zdravljenje SBT2 je stopenjsko, metformin pa je še vedno temeljno zdravilo. Iz klinične prakse vemo, da to zdravljenje dolgoročno ni uspešno, tako da večina bolnikov sorazmerno hitro potrebuje dodatni peroralni antihiperглиkemik. Pri izboru zdravila v dvo- ali trojitnem zdravljenju se odločamo izrazito individualno, upoštevajoč tveganje za hipoglikemije, bolnikovo izhodno telesno težo in pridružene bolezni. Vsekakor pa pri izboru ostajata ključna vpliv na dober glikemični nadzor in bolnikova varnost.

V zadnjem desetletju so v klinično rabo prišle tri nove skupine antihiperглиkemikih zdravil, ki temeljijo na novih farmakoloških pristopih, in sicer zdravila z delovanjem na inkretinski sistem ter zdravila z delovanjem na pojav glukozurije. Prva so agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*,

GLP-1), ki spodbudijo sproščanje inzulina iz trebušne slinavke preko vezave na receptor GLP-1. Sproščanje inzulina preko signalne poti GLP-1 spodbudijo tudi zaviralci encima dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), ki upočasnijo razgradnjo inkretinov in s tem podaljšajo njihov čas delovanja. Drugi so zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (angl. *sodium-glucose co-transporter-2*, SGLT-2), ki zavirajo reabsorpcijo glukoze v proksimalnih tubulih in s tem preko ledvic vplivajo na homeostazo glukoze (1). Ti so prikazani v tabeli 1.

## ZAVIRALCI ENCI MA DIPEPTIDIL PEPTIDAZE 4

DPP-4 je aminopeptidaza, ki se nahaja v ledvicah, pljučih, jetrih, limfocitih ter endoteljskih celicah (2). Proteolitični zaviralci encima DPP-4 preprečujejo hiter upad GLP-1 v plazmi po hranjenju, zato jih lahko imenujemo tudi ojačevalci inkretinov. V 80 % znižajo aktivnost DPP-4, kar vodi v dvakratno zvišanje biološke aktivnosti GLP-1. Zaradi omenjenega mehanizma pride do povečanega izločanja inzulina in zmanjšanega izločanja glukagona, posledično se znižajo vrednosti krvnega sladkorja tako na tešče kot tudi po hranjenju.

Plato znižanja glikiranega hemoglobina (HbA1c) dosežemo, ko je doseženo maksimalno zaviranje DPP-4, kar je pri vseh zaviralcih enako (3). Spol, starost, rasa in indeks

**Tabela 1.** Skupine novjših antihiperглиkemikov. GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*), DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4, SGLT-2 – natrijev glukozni koprenašalec 2 (angl. *sodium-glucose co-transporter-2*).

Skupine antihiperглиkemikov	Agonisti receptorjev GLP-1	Zaviralci encima DPP-4	Zaviralci SGLT-2
Predstavniki antihiperглиkemikov	Eksenatid in Eksenatid LAR	Sitagliptin	Dapagliflozin
	Liksisenatid	Vildagliptin	Empagliflozin
	Liraglutid	Saksagliptin	Kanagliflozin
	Dulaglutid	Linagliptin	Ertugliflozin
	Semaglutid		

telesne mase ne vplivajo na farmakokinetiko in ta je enaka tako pri zdravih osebah kot tudi pri bolnikih s SBT2 (4).

Trenutno aktualni zaviralci v Sloveniji so sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin in linagliptin.

### **Sitagliptin: farmakokinetika in farmakodinamika**

Sitagliptin je prvi potentni peroralni zaviralec s hitrim začetkom in dolgim delovanjem (5, 6). Zaradi dolge razpolovne dobe se odmerja le enkrat dnevno. Le 38 % sitagliptina je reverzibilno vezanega na plazemske beljakovine, zato tudi ni klinično pomembnih medsebojnih delovanj zdravilo – zdravilo (7, 8).

79 % sitagliptina se v nespremenjeni obliki z aktivno tubulno sekrecijo in glomerulno filtracijo primarno izloči skozi ledvice v seč. Pri zmerni okvari ledvičnega delovanja je treba znižati odmerek sitagliptina na 50 mg, pri hudi okvari pa na 25 mg. V 54 tednov trajajoči raziskavi so ugotovili, da je ta prilagoditev odmerka ustrezna za dober glikemični nadzor in je primerna tudi za bolnike na hemodializi (9). V raziskavi TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) so bolniki, tudi tisti z znižanim odmerkom sitagliptina na 50 mg, zaradi ocenjene glomerulne filtracije (oGF)  $\geq 30$  in  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tega dobro prenašali, prav tako ni bilo razlik glede varnosti (10).

Približno 16 % sitagliptina se presnovi v jetrih, zato pri blagi in zmerni okvari jeter ni treba prilagajati odmerka (11). Po 12 ali 24 tednih v primerjavi s placebom sitagliptin ni pomembno zmanjšal stopnje zamaščenosti jeter ali fibroze (12–14). Pri prekomerno težkih japonskih bolnikih s SBT2 je sitagliptin zmanjšal vsebnost maščob v jetrih (15). Pri kitajski populaciji bolnikov s SBT2, ki so imeli nealkoholno zamaščenost jeter, pa se je v 52 tednih trajajoči raziskavi izkazalo, da sitagliptin ne vpliva na porast aminotransferaz (16).

V skupini 122 bolnikov s SBT2, ki so imeli kronično okvaro jeter, med drugim tudi cirozo, je sitagliptin pokazal občutno znižanje HbA1c in jetrnih encimov (17).

Pri starejši populaciji s SBT2 so dokazali, da je sitagliptin varen, ker nima vpliva na nastanek srčno-žilnih dogodkov, prav tako se je izboljšal HbA1c in ni bilo več hipoglikemij (18, 19).

### **Vildagliptin: farmakokinetika in farmakodinamika**

Vildagliptin ni encimski substrat, induktor ali zaviralec citokroma P450, zato ne vstopa v medsebojno delovanje z ostalimi zdravili (20). Krajša razpolovna doba vildagliptina zahteva odmerjanje dvakrat na dan. S sečem se ga izloči 85 %, preostanek pa z blatom.

Spol ali pa indeks telesne mase ne vplivata na farmakokinetiko, prav tako ni treba prilagajati odmerka. Enako velja za starostnike (21).

Sistemska izpostavljenost vildagliptinu je pri bolnikih z vsemi stopnjami ledvične odpovedi v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic povečana (22). Vildagliptin so dobro prenašali bolniki z blago ali zmerno okvaro delovanja ledvic (23). Randomizirane nadzirane raziskave z vildagliptinom so pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično odpovedjo pokazale dober klinični profil glede učinkovitosti in varnosti. Še več, pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično odpovedjo in prilagojenim odmerkom zdravila so ugotavljali klinično pomembno znižanje HbA1c, brez nevarnosti porasta števila hipoglikemij (24).

Pri bolnikih z blago, zmerno ali pa hudo okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka vildagliptina. Vendar je uporaba vildagliptina pri bolnikih z že znano jetrno okvaro ali pa dvainpolkrat povišanimi vrednostmi transaminaz odsvetovana (25).

## **Saksagliptin: farmakokinetika in farmakodinamika**

Saksagliptin je močan kompetitiven zaviralec encima DPP-4. Zaradi prisotnosti aktivnega presnovka BMS-510849 je primeren za enkratno odmerjanje. Primarno poteka presnova preko citokroma P450 3A4/5, zato velja posebna previdnost pri zaviralcih in induktorjih tega sistema. V takem primeru uporabimo le polovičen odmerek zdravila. Znano pa je, da odmerka glede na starost in spol ni treba prilagajati.

Saksagliptin se v 12–29 % izloča z ledvicami. Glede na priporočila proizvajalca je treba pred uvedbo zdravila periodično preverjati delovanje ledvic. Bolniki z zmerno in hudo okvaro delovanja ledvic ne smejo prejemati več kot 2,5 mg na dan, hemodializni bolniki pa vzamejo zdravilo po hemodializi.

Raziskava, ki je vključila bolnike z vsemi stopnjami okvare jeter po Child-Pughovi klasifikaciji, je dokazala varno uporabo zdravila, vendar proizvajalec opozarja na previdno uporabo pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri bolnikih s hudo okvaro pa uporabo odsvetuje (26).

## **Linagliptin: farmakokinetika in farmakodinamika**

Za razliko od ostalih zaviralcev ima linagliptin edinstvene farmakološke lastnosti. Kemijsko je to metilksantin z daljšo razpolovno dobo (131 ur) in se odmerja enkrat na dan. Hrana ne vpliva na absorpcijo. Primarno se izloča preko jeter in biliarnega sistema, v 80 % v nespremenjeni obliki (8). V primeru blage, zmerne in hude ledvične odpovedi oz. pri končni odpovedi ledvic ni treba prilagajati odmerka (27).

Iz randomiziranih placebo nadziranih raziskav je razvidno, da je linagliptin uspešen zaviralec in ga bolniki s SBT2 in obolenji jeter dobro prenašajo (28). Vseeno pa moramo biti pozorni pri bolnikih z napredovalo cirozo jeter (29).

## **Klinična učinkovitost zaviralcev encima dipeptidil peptidaze 4**

Znano je, da zaviralci encima DPP-4 manj učinkovito znižajo glukozo od sulfonilsečnin, metformina ali pa agonistov receptorja GLP-1. Če jih uporabimo v monoterapiji ali kombinaciji z ostalimi antihiperglukemiki, znižajo delež HbA1c v povprečju za 0,30 do 0,71 odstotnih točk. V kombinaciji z metforminom znižajo krvni sladkor po obroku v povprečju do 3 mmol/l. Učinek na znižanje deleža HbA1c doseže plato, ko je zavrt > 80 % DPP-4. Zdravila nimajo učinka na telesno težo, v kombinaciji z metforminom pa so opažali njeno blago znižanje (4).

## **Varnost zaviralcev encima dipeptidil peptidaze 4**

Pri vseh omenjenih zaviralcih moramo biti pozorni tudi na morebitne neželene učinke, ki pa so redki. Več hipoglikemij so opazili v primeru, ko so zaviralce encima DPP-4 dodali k sulfonilsečninam. Zaradi mehanizma delovanja je pri zaviralcih encima DPP-4 desetkrat manjša možnost nastanka hipoglikemij kot pri sulfonilsečninah (26, 30). V raziskavi SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) je bilo število hipoglikemij višje v saksagliptinski skupini, navkljub temu pa je bila glikemija izboljšana (31). Pojavnost hipoglikemij je bila v raziskavi EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) enaka tako v alogliptinski skupini kot v placebo skupini (32). Enake rezultate so dobili tudi v raziskavi CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin). V skupini z linagliptinom se je hipoglikemija pojavila pri 29,7 % bolnikov (33). Pri kombinaciji zaviralca encima DPP-4 in inzulina v primerjavi s samim inzulinom so zadnje metaanalize randomiziranih ra-

ziskav pokazale dober glikemični nadzor brez povečanega števila hipoglikemij (34). Pri starejših in krhkih ter tistih s posebnimi poklici, kot so vozniki, je izboljšanje glikemije brez hipoglikemij zelo pomembno, zato so omenjeni zaviralci encima DPP-4 dobra terapevtska izbira (35).

Skupno so opravili 165 randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so vključile bolnike s SBT2, ki so prejeli alogliptin, linaagliptin, saksagliptin, sitagliptin ali pa vildagliptin ter bolnike, ki so prejeli placebo. Te raziskave niso pokazale zvišane pojavnosti neželenih učinkov na prebavo (36). Dejavniki tveganja za nastanek akutnega pankreatitisa so povišana koncentracija trigliceridov v krvi, žolčni kamni, z alkoholom povezane bolezni in že obstoječe bolezni trebušne slinavke (37). Zadnji izsledki raziskav SAVOR-TIMI 53 (saksagliptin), EXAMINE (alogliptin) in TECOS (sitagliptin) so pokazali, da je pojavnost akutnih pankreatitisov pomembno zvišana v primerjavi s placebom, saj so jih spremljali še dve do tri leta po zaključku raziskave. Vendar pa je treba poudariti, da je bila razlika absolutnega tveganja majhna (38). Pri analizi podatkov danske populacije niso našli večjega tveganja za nastanek akutnega pankreatitisa v primerjavi s tistimi, ki so bili na dieti oz. ki so prejeli drugo antihyperglikemično zdravilo (39). Nenazadnje pa je internacionalna, multicentrična raziskava treh držav (Kanada, ZDA, Združeno kraljestvo Velike Britanije in Severne Irske) dokončno potrdila, da v primeru uporabe zaviralcev ni večjega tveganja za nastanek akutnega pankreatitisa, četudi prejemo zdravilo daljše obdobje (40). Zaviralci encima DPP-4 nimajo vpliva na tveganje za razvoj malignoma trebušne slinavke. Razmerje ogroženosti (angl. *hazard ratio*, HR) je 0,55, 95 % interval zaupanja (IZ) pa je 0,29–1,02 (41). Angioedem se je izkazal za redek neželeni učinek (42).

Po podatkih iz francoske farmakovigilance je bolj zaskrbljujoč pojav buloznega

pemfigoida, ki ga najbolj povezujejo z vildagliptinom (43). Nekaj novejših kliničnih primerov je pokazalo možno povezavo z nastankom bolečin v sklepih oz. sklepnih vnetij. Metaanaliza 69 raziskav je pokazala, da je vildagliptin tisti, ki je najbolj povezan s pojavom bolečin v sklepih. Mehanizem naj bi temeljil na citokinsko sproženem vnetju (44, 45). Na drugi strani pa so v Ameriki našli celo znižano pojavnost revmatoidnega artritisa in avtoimunskih bolezni (46). Metaanalize in opazovalne raziskave niso pokazale pomembne povezave med zlomi in uporabo zaviralcev encima DPP-4 (47). Nasprotno, zdravila naj bi celo pomagala pri izgradnji kosti in zmanjšanju resorpcije kostnine (48).

Izkazalo se je, da imajo uporabniki zaviralcev encima DPP-4 znižano tveganje za nastanek periferne arterijske okluzivne bolezni (PAOB) in posledično tudi manj amputacij (49).

## AGONISTI GLUKAGONU PODOBNEGA PEPTIDA 1

Inkretini so del endokrinega sistema in sodelujejo pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Na tešče se izločajo majhne količine GLP-1 in se povečajo takoj po vnosu hrane. Znano pa je, da imajo lahko sladkorni bolniki znižane vrednosti aktivnega GLP-1. GLP-1 in gastrični inhibitorni polipeptid, ki se izločata iz L- in K-celic tankega črevesja, povečata sintezo in sproščanje inzulina iz  $\beta$ -celic trebušne slinavke. Med drugim GLP-1 tudi zmanjšuje izločanje glukagona iz  $\alpha$ -celic trebušne slinavke. S tem se zmanjša tvorba glukoze v jetrih, kar se odraža z nižjimi vrednostmi glukoze v krvi. Le 10–15 % ga vstopa v sistemski krvni obtok. Razgradnja GLP-1 in gastričnega inhibitornega polipeptida poteka s pomočjo encima DPP-4 v portalni veni in jetrih. GLP-1 lahko dodatno učinkuje preko aktivacije visceralnih aferentnih nevronov. Po drugi strani pa centralno uravnava vnos hrane, potrošnjo energije, delovanje

prebavnega sistema, torej upočasni praznjenje želodca in zmanjša izločanje kisline, posledično se zmanjšata apetit in telesna teža. Poleg vsega zgoraj naštetega pa tudi zniža lipoproteine v krvi, vnetje ter sistolični krvni tlak. Glukoregulatorni učinek GLP-1 je primarno posredovan z aktivacijo transmembranskih receptorjev GLP-1, ki se nahajajo na površini  $\beta$ -celic trebušne slinavke. GLP-1 uravnava tudi izražanje genov  $\beta$ -celic trebušne slinavke, zavira apoptozo  $\beta$ -celic, jih ščiti pred glukolipotoksičnostjo in izboljšuje njihovo delovanje (50).

Agonisti receptorjev GLP-1 so polipeptidi, zato jih podobno kot inzulin injiciramo podkožno. Glede na strukturo jih delimo na eksendinu in človeškemu GLP-1 podobne. Glede na čas aktivacije receptorjev pa jih delimo v dve skupini, kratkodelujoče spojine, ki zagotavljajo kratkotrajno aktivacijo receptorja GLP-1, torej v nekaj urah dosežejo vrh koncentracije, po šestih do desetih urah pa se koncentracije zelo znižajo ali pa celo dosežejo vrednost nič, in dolgodelujoče spojine, ki aktivirajo receptor nepretrgoma, dlje časa in se lahko dajejo enkrat dnevno ali pa enkrat tedensko (51).

V Sloveniji so na voljo naslednji agonisti receptorjev GLP-1: eksenatid in eksenatid s podaljšanim sproščanjem, liksisenatid, liraglutid ter dulaglutid in semaglutid.

### **Kratkodelujoči agonisti: farmakokinetika in farmakodinamika**

Kratkodelujoča agonista sta: eksenatid (Byetta®), ki je bil najdlje proučevan in prvi odobren za klinično uporabo, in liksisenatid (Lyxumia®).

Eksenatid ima približno 50 % aminokislin enakih kot človeški GLP-1 in podobno afiniteto za receptorje GLP-1. Zgodnje raziskave so pokazale, da po 30 tednih zdravljenja dvakrat na dan omenjeno zdravilo vpliva na vrednost glukoze na tešče in tudi na vrednost po obroku. Izloča se skozi ledvice.

Liksisenatid se vnaša enkrat na dan in je zasnovan kot C-terminalna modifikacija s šestimi ostanki lizina in odsotnostjo enega prolina, kar omogoča fiziološko razgradnjo s pomočjo DPP-4. Zdravilo se izrazito močno veže na receptor. Absorpcija je hitra. V 55 % se veže na beljakovine. Liksisenatid se izloča z glomerulno filtracijo, nato tubulno reabsorpcijo.

### **Dolgodelujoči agonisti: farmakokinetika in farmakodinamika**

Dolgodelujoči agonist liraglutid (Victoza®) je modificirana oblika GLP-1 z zamenjavo aminokisline serin z argininom ter stransko verigo C16 palmitoil maščobne kisline na lizinu, ki dovoljuje vezavo na serumski albumin in tako poveča odpornost na razgradnjo z DPP-4. Po podkožni injekciji liraglutida enkrat na dan je plazemska koncentracija stabilna do 13 ur, dosežemo pa tudi 24-urni nadzor krvnega sladkorja. Več kot 98 % liraglutida je vezanega na beljakovine v plazmi. Liraglutid se presnavlja enako kot velike beljakovine in tako noben organ ne velja za glavno pot izločanja.

Ostali trije dolgodelujoči analogi GLP-1 dostopni v Sloveniji, ki se dajejo enkrat tedensko, so eksenatid s podaljšanim sproščanjem/LAR (Bydureon®) in dulaglutid (Trulicity®) ter semaglutid (Ozempic®).

Eksenatid LAR se sprošča bifazno iz mikrodolcev. Hitro doseže vrh, nato je sproščanje počasnejše. Dajemo ga neodvisno od hrane, kadar koli v dnevu. Terapevtski odmerek dosežemo v dveh tednih.

Dulaglutid je sestavljen iz dveh enakih analognih peptidnih verig GLP-1 (približno 90 % homolognih z nativnim človeškim GLP-1), povezanih s težko verigo imunoglobulina G4 (IgG4). Dodatek IgG4 poveča velikost peptida, kar pomaga zmanjšati hitrost ledvičnega očistka, medtem ko Fc-fragment (angl. *fragment crystallizable region*) IgG4 preprečuje nastajanje protiteles za nadaljnje zmanjšanje potenciala za imunološ-

ko citotoksičnost. Najvišje koncentracije v plazmi doseže v 48 urah. Razgrajuje se preko splošnih poti razgradnje beljakovin v aminokislino (51).

Semaglutid ima 94 % aminokislinskih enačb kot nativni GLP-1, prav tako tristrukturno modifikacijo, ki mu omogoča manjšo dovzetnost za razgradnjo. Na ta način se mu razpolovna doba podaljša na en teden, torej ga uporabljamo enkrat tedensko, saj vemo, da se več kot 99 % semaglutida veže na plazemske albumine, zato je sistemsko odstranjevanje počasnejše in absorpcija odložena. Presnovki se primarno izločajo s sečem in blatom (52).

### Klinična učinkovitost

Zaradi razlik v trajanju delovanja agonistov receptorjev GLP-1 obstajajo razlike v uravnavanju koncentracije glukoze v krvi. Odloženo praznjenje želodca je močnejše povezano s kratkodelujočimi agonisti receptorjev GLP-1, kar ima za posledico večje učinke na koncentracijo glukoze v krvi po obroku. Po drugi strani pa daljša razpolovna doba dolgoročnih agonistov receptorjev GLP-1 omogoči boljše uravnavanje koncentracije glukoze, vključno s plazemsko glukozo na tešče. Lahko jih uporabljamo kot monoterapijo in znižajo delež HbA1c za 0,7–1,51 ali pa v kombinaciji z ostalimi peroralnimi antihyperglukemiki ali kot del trojitne terapije in na ta način še dodatno znižajo delež HbA1c za 0,4–1,9. Telesna teža pa se zniža v povprečju za 0,2–4 kg. Še posebej učinkoviti pa so pri bolnikih z indeksom telesne mase nad 30 kg/m<sup>2</sup> (51).

### Varnost agonistov receptorjev glukagonu podobnega peptida 1

Glede na dosedanje raziskave so najpogostejši neželeni učinki, ki pa se največkrat pojavijo takoj ob uvedbi terapije: slabost (8–44 %), bruhanje (4–18 %) in driska (6–20 %). Za zdaj še ni popolnoma jasno, ali nastanejo omenjeni neželeni učinki zaradi vpliva na prebavno funkcijo ali pa zaradi ne-

posrednega vpliva na osrednji živčni sistem, bodisi z dostopom do možganov preko področij brez krvno-možganske pregrade ali pa posredno preko receptorjev na vejah aferentnih parasimpatičnih živcev. Slabost in bruhanje sta manj pogosta ob uporabi oblik s podaljšanim sproščanjem. Četudi spadajo v isto skupino, je pojavnost neželenih učinkov odvisna tudi od sestave, odmerka zdravila in osnovne antihyperglukemične terapije (metformin) (53).

Agonisti receptorjev GLP-1 so povezani z zelo nizkim tveganjem za hipoglikemije, previdnost pa velja, ko jih uporabljamo v kombinaciji z ostalimi antihyperglukemiki, kot je npr. sulfonilsečnina (54).

Sladkorni bolniki tipa 2 so trikrat bolj ogroženi za nastanek akutnega pankreatitisa kot zdrave osebe, vendar za zdaj mehanizmi še niso pojasnjeni. V raziskavi ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) se je izkazalo, da je število akutnih pankreatitisov v skupini z liksisenatidom manjše (55). V postmarketinških raziskavah pa se je pri posameznih uporabnikih eksanatida pojavil akutni pankreatitis. Malignom trebušne slinavke se je v raziskavi z eksenatidom pojavil v obeh skupinah v enakem številu. Bolniki s povečanim tveganjem za medularni adenom ali adenokarcinom ščitnice in pa s sindromom multiple endokrine neoplazije 2 ne smejo biti zdravljeni z agonisti receptorjev GLP-1 (56). Zanimivo pa je, da je bilo v skupini s semaglutidom prisotnih pomembno več krvavitev v steklovino, slepote ali pa stanj, ki so zahtevala npr. fotokoagulacijo ( $p = 0,2$ ) (52).

### ZAVIRALCI NATRIJEVIH GLUKOZNIH KOPRENAŠALCEV 2

Dnevno se skozi ledvice prefiltrira okrog 180 g glukoze. Največja kapaciteta ledvične reabsorpcije glukoze je 375 mg/min. Pri osebah z normalno glukozno toleranco je ledvični prag za glukozo nižji od te vrednosti, tako da se vsa glukozna reabsorbira in glukozurija ni prisotna. Pri zdravih osebah

se izloča glukoza v seč, ko plazemska koncentracija glukoze preseže vrednost 10 mmol/l. Vsa glukoza, ki se v glomerulih filtrira v primarni seč, se v proksimalnih tubulih reabsorbira nazaj v kri preko natrij glukoznih prenašalcev (SGLT-2: 80–90 % in SGLT-1: 10–20 %), ki se nahajajo na apikalni membrani proksimalnih zavrtih tubulov. SGLT-2 je koprenašalec z visoko kapaciteto in slabo afiniteto in se nahaja v prvem segmentu tubula. Koprenašalci SGLT-1 pa imajo nizko kapaciteto in visoko afiniteto in se nahajajo tudi v prebavnem sistemu, kjer sodelujejo pri absorpciji glukoze iz prebavil. Učinkovitost ni odvisna od ohranjenosti delovanja  $\beta$ -celic trebušne slinavke, torej od izločanja in delovanja inzulina. Hiperglikemijo zmanjšujejo z zmanjšanjem reabsorpcije glukoze v proksimalnih zavrtih ledvičnih tubulih. Na ta način znižajo ledvični prag za izločanje glukoze in posledično povzročijo glukozurijo. Količina izločene glukoze v seč je odvisna od nivoja hiperglikemije in glomerulne filtracije in znaša približno 80 g/dan (57).

V Sloveniji imamo na voljo dva zaviralca SGLT-2, in sicer dapagliflozin in empagliflozin, pričakujemo pa še ertugliflozin.

### **Dapagliflozin, empagliflozin in kanagliflozin: farmakokinetika in farmakodinamika**

Biorazpoložljivost dapagliflozina je 78 % in je ne spremeni hrana z visoko vsebnostjo maščob, tako da se zdravilo lahko vzame neodvisno od hrane. Zelo hitro se absorbira, najvišje koncentracije v plazmi doseže uro do uro in pol po zaužitju. Na beljakovine se ga veže 78 %, razpolovna doba je 13 ur, zato ga odmerjamo enkrat na dan. Medsebojno delovanje z drugimi antihiperglikemiki ni znano. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro moramo odmerek znižati na 5 mg.

Empagliflozin je najbolj selektiven za SGLT-2. Vzame se ga enkrat na dan, neodvisno od hrane, največji dnevni odmerek je 25 mg na dan. V 40 % se izloči z blatom in

v 55 % s sečem. Vsi zaviralci SGLT-2 imajo podaljšano jetrno presnovo pretežno z glukoronidacijo v neaktivne presnovke.

Kanagliflozin, ki ga ni v Sloveniji, se običajno priporoča pred prvim obrokom v odmerku 100 mg (starostniki) in se titrira do 300 mg. Biorazpoložljivost je 65 %. V 99 % se veže na beljakovine. Najvišje koncentracije v plazmi doseže po eni do dveh urah. Pri odmerku 300 mg je razpolovna doba 13 ur. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni znano. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se uporaba ne priporoča (58).

### **Klinična učinkovitost zaviralcev natrijevih glukoznih koprenašalcev 2**

Znižujejo telesno težo (za 1,4–3,5 kg), vrednosti holesterola ter sečne kisline. Zaradi diuretičnega učinka znižujejo tudi krvni tlak (za 3–6 mm Hg) (58). Številne raziskave so pokazale, da v monoterapiji znižajo delež HbA1c za 0,80–1,03, v kombinaciji z drugimi antihiperglikemiki pa za 0,71–0,93 (59).

### **Varnost zaviralcev natrijevih glukoznih koprenašalcev 2**

Zaviralci SGLT-2 ne povečujejo tveganja za hipoglikemijo. Od neželenih učinkov se najpogosteje pojavljajo glivične okužbe, ki so posledica glukozurije ( $\geq 6,4$  % pri ženskah in 3–4 % pri moških). Običajno zadostuje lokalno antimikotično zdravljenje, po prenehanju težav ni treba ukinjati zdravila. Pri dapagliflozinu se lahko pogosteje pojavlja nazofaringitis.

V nekaj kliničnih raziskavah z dapagliflozinom so opažali povečano tveganje za pojav raka mehurja, dojke in prostate, vendar vzročne povezave za zdaj niso uspeli dokazati.

Pri bolnikih s SBT2 se redko razvije življenjsko ogrožajoča diabetična ketoacidoza, vendar pa moramo biti zelo previdni pri bolnikih, ki imajo značilne simptome, tudi če nimajo visokih vrednosti krvnega sladkorja.

Posebno opozorilo za uporabo pa velja pri hipotenzivnih bolnikih, bolnikih z ledvičnimi obolenji in tistih na diuretikih (predvsem diuretiki zanke) ter starostnikih. V tem primeru je priporočljivo spremljanje prostornine telesnih tekočin in koncentracije elektrolitov (59).

V literaturi je opisanih nekaj primerov bolnikov, ki so ob jemanju zaviralcev SGLT-2 razvili Fourniejevo gangreno. V nekaterih primerih so imeli bolniki dejavnike tveganja za omenjeno gangreno, drugi le okužbe spolovil. Vsekakor je treba pred uvedbo terapije pomisliti na omenjeno stanje (60).

## **PREGLED NAJPOMEMBNEJŠIH RAZISKAV S Poudarkom NA SRČNO-ŽILNI VARNOSTI, PA TUDI NOVEJŠA DOGNANJA GLEDE LEDVIČNEGA IZHODA**

Bolniki s SBT2 so dvakrat do štirikrat bolj ogroženi za razvoj bolezni srca in žilja. Te so glavni vzrok za prezgodnjo smrt. Približno polovica jih zaradi omenjenega tudi umre. Ateroskleroza je pospešena. Biološka uporabnost dušikovega oksida se zniža zaradi hiperglikemije in odpornosti na inzulin. Omenjeni stanji povzročata kopičenje prostih radikalov, kar vodi v endotelijsko disfunkcijo, posledično se povešajo vrednosti vnetnih citokinov. Pomembno vlogo pa igra tudi protrombotično okolje. Pri SBT2 je okrnjena sinteza kolagena in stabilizacija plaka zaradi zmanjšane migracije gladkih mišičnih celic. Žilno preoblikovanje je moteno, kar poveča tveganje za ishemijo in ulkuse pri bolnikih s PAOB. Poleg znanih neodvisnih dejavnikov za razvoj bolezni srca pa je prisotna tudi povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema. Hiperglikemija in odpornost na inzulin pa sta povezani tudi z nevrohumoralnimi nenormalnostmi. Kot vemo, dobra urejenost glikemije zniža tveganja za mikrovaskularne zaplete, ni pa trdnih dokazov, kakšen vpliv ima na makrovaskularne zaplete. Pri bolnikih s SBT2 z boleznijo srca in žilja ter tistih, ki imajo

visoko tveganje za njegov razvoj, imajo vse tri nove skupine antihiperglikemikov spodbuden srčno-žilni zaščitni učinek (61).

## **Zaviralci encima dipeptidil peptidaze 4**

SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS so bile multicentrične, randomizirane, dvojno slepe s placebom nadzorovane raziskave, ki so vključile 5.380–16.492 bolnikov s SBT2, ki so imeli tveganje za ali pa že znano bolezen srca in žilja. Vse tri raziskave so imele enake primarne opazovane dogodke, in sicer srčno-žilno smrt, neusodni miokardni infarkt ali pa neusodno ishemično kap.

V raziskavi SAVOR-TIMI 3 je bilo po dveh letih v skupini s saksagliptinom 7,3% primarnih opazovanih dogodkov, v skupini s placebom 7,2%. Glede na Kaplan-Meierjevo krivuljo so se v skupini, ki je prejela saksagliptin, pojavili srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, kap, bolnišnično zdravljenje zaradi nestabilne angine pectoris, koronarna revaskularizacija ali srčno popuščanje v 12,8%, v skupini s placebom pa v 12,4% ( $p = 0,66$ ). Pri bolnikih, ki so prejeli saksagliptin, je bilo statistično pomembno več hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja ( $p = 0,007$ ). Izkazalo pa se je, da je tudi manj zmernih ali pa visokih zvišanih albuminurije (31).

Za razliko od raziskave SAVOR-TIMI 3 so v EXAMINE vključili bolnike, ki so bili 15–90 dni pred vključitvijo bolnišnično zdravljeni zaradi akutnega miokardnega infarkta ali pa nestabilne angine pectoris. V omenjeni raziskavi se je v skupini z alogliptinom zgodilo 11,3% primarnih opazovanih dogodkov in v placebo 11,8% ( $p = 0,32$  za superiornost,  $p < 0,001$  za neinferiornost). V obeh skupinah so začeli s hemodializami v enakem časovnem obdobju (32).

Po številu vključenih bolnikov je bila raziskava TECOS največja. Primarni opazovani dogodek se je v skupini s sitagliptinom pojavil v 11,4%, v skupini s placebom v 11,6%.

Zaključili so, da je sitagliptin neinferioren napram placebo ( $p < 0,001$ ). Prav tako ni bilo med skupinama razlik glede bolnišničnega zdravljenja zaradi srčnega popuščanja ( $p = 0,98$ ) (62).

Na osnovi vseh treh raziskav lahko zaključimo, da je pri bolnikih, ki že imajo bolezen srca in žilja, načeloma varno uporabiti vse tri zaviralce encima DPP-4, vsekakor pa nimajo protektivnega učinka. Izkazalo se je, da ni bilo več srčno-žilne in splošne umrljivosti. Na drugi strani pa je bilo pri bolnikih, ki so prejeli saksagliptin, več bolnišnično zdravljenih zaradi srčnega popuščanja.

Nekoliko drugačna pa je bila raziskava CARMELINA, ki je trajala 2,2 leti in je bilo vanjo vključenih 6.979 bolnikov s SBT2 s tveganjem ali že po prebolelem srčno-žilnem dogodku. 74 % bolnikov je imelo že ugotovljeno zmerno ali visoko zvišanje albuminurije ali pa oGF pod 75 ml/min z visokim zvišanjem albuminurije ali pa kronično levično odpoved z oGF pod 45 ml/min. Tudi tukaj so primerjali učinkovino linagliptin s placebo. Primarni opazovani dogodek je bil opredeljen kot v zgoraj omenjenih raziskavah. 12,4 % je bilo srčno-žilnih dogodkov v skupini, ki je prejela linagliptin in 12,1 % v placebo skupini ( $p < 0,001$  za neinferiornost). Dokazali so, da linagliptin ni inferioren v primerjavi s placebo pri bolnikih, ki so že preboleli srčno-žilni dogodek oz. imajo visoko tveganje zanj ter so ogroženi za kronično oz. končno odpoved ledvic (33).

Dosedanje raziskave so v glavnem primerjale aktivno učinkovino s placebo, raziskava CAROLINA (Cardiovascular Outcome study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes) pa je primerjala dve učinkovini: linagliptin in glimepirid. Tudi v tej raziskavi so dokazali neinferiornost linagliptina v primerjavi z glimepiridom, čeprav se moramo zavedati, da je bila vključena populacija s kratkim trajanjem bolezni (63).

## **Agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1**

Tudi na področju uporabe agonistov receptorjev GLP-1 je bilo narejenih nekaj obsežnih raziskav: ELIXA, EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering), LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) in REWIND (Reseaching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes). V glavnem so bile multicentrične, randomizirane, dvojno slepe s placebo nadzorovane raziskave, ki so vključile 6.068–14.752 bolnikov in so trajale od dveh do petih let.

V ELIXO so vključili bolnike s SBT2, ki so predhodno utrpeli akutni miokardni infarkt ali pa so bili 180 dni pred vključitvijo bolnišnično zdravljeni zaradi nestabilne angine pektoris. Poleg standardne terapije so prejeli liksisenatid ali pa placebo. Primarni opazovani dogodek je bil enak kot pri vseh prej omenjenih raziskavah. V skupini z liksisenatidom so se glavni neželeni srčno-žilni dogodki (angl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) zgodili v 13,4 %. Vsekakor niso dokazali superiornosti liksisenatida napram placebo ( $p = 0,81$ ). Med skupinama ni bilo razlik v številu bolnišnično zdravljenih zaradi srčnega popuščanja ali v številu smrti (relativno tveganje (angl. *relative risk*, RR) je 0,94; 95 % IZ = 0,78–1,13). Prav tako je ugodno vplival na znižanje proteinurije, kar ni bilo odvisno od izhodne vrednosti HbA1c (64, 65).

V raziskavi EXSCEL v skupini s placebo je bilo nekoliko več MACE. Poleg tega je bil glede varnosti dolgodelujoči eksenatid neinferioren napram placebo ( $p < 0,001$ ) in prav tako ni bil superioren glede učinkovitosti ( $p = 0,06$ ). Med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik glede srčno-žilne umrljivosti, usodnega in neusodnega miokardnega infarkta, neusodne ali usodne kapi, bolnišničnega zdravljenja zaradi srčnega popuščanja in akutnega koronarnega dogodka (66).

V skupini z liraglutidom je bilo pomembno manj srčno-žilnih dogodkov, in sicer 13,0% ( $p < 0,001$  za neinferiornost,  $p = 0,01$  za superiornost). Prav tako jih je manj umrlo zaradi srčno-žilnega ( $p = 0,007$ ) ali kakršnega koli drugega vzroka ( $p = 0,02$ ). Statistično nepomembno manj je bilo neusodnih miokardnih infarktov, kapi in bolnišničnega zdravljenja zaradi srčnega popuščanja. Število mikrovaskularnih zapletov (nefropatij, retinopatij) je bilo manjše v skupini z liraglutidom (RR = 0,84; 95% IZ = 0,73–0,97;  $p = 0,02$ ) (67).

V do sedaj najdaljšo raziskavo REWIND je bilo vključenih le 31% bolnikov, ki so imeli znano bolezen srca in žilja. K obstoječi standardni terapiji so dodali dulaglutid ali placebo. Primarni opazovani dogodek je bil ponovno prvi pojav MACE, medtem ko je sekundarni opazovani dogodek poleg vseh komponent primarnega vseboval še pojav nefropatije ali retinopatije, bolnišnično zdravljenje zaradi nestabilne angine pektoris, srčnega popuščanja in smrt zaradi vseh vzrokov. Preeliminarni rezultati so pokazali, da se v skupini, ki je prejela dulaglutid tako pri bolnikih, ki so ali pa niso imeli že znane bolezni srca in žilja, dokazano zmanjša število srčno-žilnih dogodkov (68).

V juniju 2019 je na naše tržišče prišel tudi semaglutid. V raziskavo SUSTAIN-6 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) so vključili 3.297 bolnikov s SBT2, od tega je imelo 83% že znano bolezen srca in žilja, kronično ledvično odpoved ali pa oboje. 104 tedne so poleg ustaljene terapije prejeli semaglutid enkrat tedensko ali pa placebo. Tritočkovni MACE so se pojavili pri 6,6% bolnikov, ki so prejeli semaglutid ( $p < 0,001$  za neinferiornost). Pri obeh skupinah so bolniki utrpeli miokardni infarkt in smrt zaradi srčno-žilnega vzroka v približno enakem odstotku ( $p = 0,12$ ). V skupini s placebom je več (2,7%) bolnikov utrpelo možgansko kap ( $p = 0,04$ ) in manj je bilo akutnih ledvičnih odpovedi oz. akutnih poslabšanj kronične ledvične odpovedi (52).

Številne raziskave so tako potrdile, da je pri bolnikih s SBT2 in boleznimi srca in žilja uporaba agonistov receptorjev GLP-1 varna.

## Zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2

V raziskavo EMPA-REG (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess Glucose) je bilo vključenih 7.020 bolnikov s SBT2 z znano boleznijo srca in žilja ter oGF več kot 30 ml/min, ki so poleg standardne terapije prejeli še empagliflozin ali placebo. V skupini, ki je prejela empagliflozin, je bilo 10,5% primarnih opazovanih dogodkov (RR v skupini z empagliflozinom = 0,86; 95% IZ = 0,74–0,99;  $p = 0,04$  za superiornost). V omenjeni raziskavi se je izkazalo, da je v skupini z empagliflozinom statistično pomembno nižja umrljivost zaradi srčno-žilnih dogodkov (38% relativno zmanjšanje tveganja), manj bolnišnično zdravljenih zaradi srčnega popuščanja (35% relativno zmanjšanje tveganja) in smrti zaradi katerega koli vzroka (32% relativno zmanjšanje tveganja). Pri bolnikih po koronarnih obvodih, ki so prejeli empagliflozin, so opazili izrazito znižanje srčno-žilne umrljivosti ali umrljivosti zaradi vseh vzrokov, zdravljenja v bolnišnici zaradi srčnega popuščanja in nastanka ali poslabšanja ledvične odpovedi. S temi podatki so dokazali pomen sekundarne preventive srčno-žilnih dogodkov po koronarnih obvodih pri omenjeni skupini bolnikov (69–71).

PAOB je eden najpogostejših makrovaskularnih zapletov in je napovednik srčno-žilne umrljivosti. V podskupino EMPA-REG so bili vključeni bolniki, ki so imeli narejeno angioplastiko, stentiranje, obvodno operacijo, amputacijo spodnje okončine ali pa pomembno stenozo v enem ali več udih in gleženjski indeks  $< 0,9$  in  $\geq 1$ . Primarni opazovani dogodek je bil enak kot v predhodnih raziskavah. Pri bolnikih,

ki so prejeli empagliflozin, se je srčno-žilna umrljivost znižala za 43 %, smrt zaradi vseh vzrokov pa za 38 %. Prav tako je bilo manj tri- in štiritočkovnih MACE (16 %, 7%). V visokem odstotku (44 %) je bilo manj tudi bolnišničnega zdravljenja zaradi srčnega popuščanja. Za 46 % pa je bilo manj akutnih ledvičnih odpovedi ali pa poslabšanj kroničnih ledvičnih odpovedi. V placebo skupini je bilo 3,3 % velikih amputacij spodnjih okončin. Več je bilo manjših amputacij v skupini z empagliflozinom. Na drugi strani pa je bilo pri bolnikih brez PAOB, ki so prejeli empagliflozin, amputacij spodnje okončine le 0,9 % (RR = 1,30; 95 % IZ = 0,69–2,46). Število velikih amputacij je bilo v obeh skupinah enako. Manjših amputacij v skupini z empagliflozinom pa je bilo 0,8 % (72).

V raziskavo EMPA-REG so bili vključeni tudi bolniki z napredovalo ledvično boleznijo, in sicer oGF 30 ml/min ali več. Empagliflozin je upočasnil napredovanje ledvične odpovedi, prav tako je bilo v tej skupini manj klinično pomembnih ledvičnih dogodkov (73).

Obstaja kar nekaj teorij o mehanizmih srčno-žilne zaščite empagliflozina. Vsekakor nekaj prispeva pomembno znižanje sistoličnega krvnega tlaka. Na ta način se zniža sistolična obremenitev (angl. *afterload*) in se zmanjša poraba kisika v miokardu. Empagliflozin poveča izločanje natrija in s tem zmanjša znotrajžilno prostornino. Lahko vpliva na nevrohormonalno pot, kot je npr. zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. K izboljšanju delovanja srca pripomore blaga hiperketonemija, ki je razlog za povečano absorpcijo in oksidacijo  $\beta$ -hidroksibutirata. Vsi ti mehanizmi pomembno vplivajo na manjše tveganje za pojav srčnega popuščanja.

Številni celični in molekularni mehanizmi so pri srčno-žilnih in ledvičnih obolenjih podobni. Natrijev klorid povzroči, da *macula densa* aktivira tubuloglomerularno povratno zvezo in vodi do vazokonstrikcije

aferentne arteriole, zmanjšanja glomerulne hiperfiltracije in normalizacije znotrajglomerulnega pritiska. Znano je, da zdravljenje z zaviralci SGLT-2 prehodno zniža oGF, vendar kasneje zaradi ugodnih vplivov na ledvično-žilne učinke upočasnjuje napredovanje kronične ledvične bolezni in njenih zapletov (61).

Program Canvas je bil sestavljen iz dveh raziskav, in sicer CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) in CANVAS R (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study-Renal) in je trajal v povprečju 188,2 tedna. Tudi tukaj so proučevali srčno-žilno, ledvično in splošno varnost. Vključenih je bilo 10.142 bolnikov s SBT2 in visokim tveganjem za srčno-žilne dogodke (65,6 %). V skupini s kanagliflozinom je bilo manj primarnih opazovanih dogodkov (RR = 0,86; 95 % IZ = 0,75–0,97;  $p < 0,001$  za neinferiornost;  $p = 0,02$  za superiornost), poslabšanj kronične in končne ledvične odpovedi ali pa smrti (RR = 0,53; 95 % IZ = 0,33–0,84). Raziskava CANVAS je pokazala povečano tveganje za amputacije, primarno na nivoju prstov ali stopalnic, mehanizem pa še ni popolnoma jasen (RR = 1,97; 95 % IZ = 1,41–2,75) (74).

Na drugi strani pa je bila raziskava CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) zasnovana nekoliko drugače, saj je proučevala predvsem ledvični izhod pri bolnikih s SBT2 in že znanim kroničnim ledvičnim obolenjem (oGF  $\geq 30$  do  $< 90$  ml/min in albuminurijo; razmerje albumin/kreatinin  $> 300$  do  $\leq 5000$  mg/g). Bolniki, ki so prejeli zaviralec angiotenzinske konvertaze ali pa zaviralec angiotenzina II, so bili razdeljeni v skupino s placebo ali pa canagliflozinom. Zaradi ponovno ugodnih rezultatov je bila raziskava predčasno končana. Tudi tukaj je bilo tveganje za ledvično odpoved in srčno-žilne dogodke manjše v skupini s kanagliflozinom (75).

Raziskava DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, faza 3)

je bila multinacionalna, randomizirana, dvojno slepa in nadzorovana s placebom. Vključenih je bilo 17.160 bolnikov s SBT2, od tega je bilo 10.186 bolnikov brez aterosklerotične srčno-žilne bolezni. Izkazalo se je, da dapagliflozin ni inferioren napram placebo glede na MACE, vendar pa ni zmanjšal števila MACE (RR = 0,93; 95 % IZ = 0,84–1,03; p = 0,17). Vsekakor pa je statistično pomembno znižal srčno-žilno umrljivost ali bolnišnično zdravljenje zaradi srčnega popuščanja (RR = 0,83; 95 % IZ = 0,73–0,95; p = 0,005). Prav tako ima ugoden vpliv na delovanje ledvic (76).

Navedene raziskave kažejo, da je sitagliptin glede vpliva na srčno-žilni sistem popolnoma nevtralen. Vsekakor pa velja razmislek pri predpisovanju saksagliptina, saj se je izkazalo, da je bilo v raziskavi SAVOR-TIMI 3 27 % več nepričakovanega bolnišničnega zdravljenja zaradi srčnega popuščanja. Pri bolnikih s SBT2 in srčnim popuščanjem z oslabiljeno sistolično funkcijo levega prekata, ki prejemo vildagliptin, so našli povečanje končnega sisto-

ličnega in diastoličnega volumna levega prekata. Sistolična funkcija levega prekata pa se ni dodatno znižala. Agonisti receptorjev GLP-1 so vsekakor varna in dobra skupina novejših antihiperlipemikov, še prav posebno težo pa imata liraglutid in semaglutid, saj sta pokazala statistično pomembno znižanje dogodkov tako v primarnem kot sekundarnem izhodu glede na placebo. Medtem ko sta empagliflozin in canagliflozin pokazala znižanje MACE, je imel dapagliflozin nevtralni učinek. Vsi trije zaviralci SGLT-2 pa so pomembno znižali število bolnišničnih zdravljen zaradi srčnega popuščanja. Zgoraj navedene raziskave so prikazane še v tabeli 2.

## ZAKLJUČEK

V Sloveniji je število bolnikov s SBT2 v porastu, 75–80 % jih umre zaradi bolezni srca in žilja. Zato je poleg nefarmakoloških ukrepov zelo pomembna ustrezna izbira zdravljenja, saj lahko na ta način zmanjšamo tveganje za invalidnost in smrt. Sedaj so dosegljive tri nove skupine zdravil, ki

**Tabela 2.** Preglednica najnovejših raziskav s področja srčno-žilne in ledvične varnosti. GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagone like peptide-1*), SGLT-2 – natrijev glukozni koprenašalec 2 (angl. *sodium-glucose co-transporter-2*).

Agonisti receptorjev GLP-1	Raziskava	Mediano spremljanje (leta)	Primarni opazovalni dogodek	Možganska kap	Umrlijivost			Ledvična okvara
					Srčno-žilna	Splošna	Srčno popuščanje	
liraglutid/placebo	LEADER	3,8	zniža	nevtravno	zniža	zniža	nevtravno	zniža
liksisenatid/placebo	ELIXA	2,1	nevtravno	nevtravno	nevtravno	nevtravno	nevtravno	vpliv na makroalbuminurijo
eksenatide-LAR/placebo	EXSCEL	3,2	zniža	nevtravno	nevtravno	zniža	nevtravno	
dulaglutid/placebo	REWIND	5	zniža	zniža	nevtravno	nevtravno	nevtravno	zniža
semaglutid/placebo	SUSTAIN-6	2,1	zniža	zniža	nevtravno	nevtravno	nevtravno	zniža
<b>SGLT - 2</b>								
empagliflozin/placebo	EMPA-REG	3,1	zniža	nevtravno	zniža	zniža	zniža	zniža
dapagliflozin/placebo	DECLARE-TIMI 58	4,2	nevtravno	nevtravno	nevtravno	zniža	zniža	zniža

imajo ugoden vpliv na glikemijo in povzročajo malo neželenih učinkov. Zdravila so varna za srčno-žilni sistem oz. prinašajo tudi dobrobit. Pri inkretinski terapiji imamo zelo raznolik farmakodinamski in farmakokinetični profil tako med agonisti receptorjev GLP-1 in zaviralci encima DPP-4 kot tudi znotraj iste skupine zdravil, tako da lahko terapijo prilagodimo glede na bolnikove želje in potrebe. Hkrati lahko z omenjeno terapijo rešimo tudi težave, kot so npr. debelost ali ledvična okvara. Tako kot agonisti GLP-1 imajo tudi zaviralci SGLT-2 pleotropne učinke, ki so med drugim pomembni pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Z novo terapijo je tudi sodelovanje bolnika pri zdravljenju veliko boljše.

Najnovejše smernice ameriškega in evropskega diabetološkega združenja še vedno priporočajo v prvi liniji metformin. V primeru že znane aterosklerotične srčno-žilne bolezni uvedemo agoniste receptorjev GLP-1, pri bolnikih z oGF nad 60 ml/min pa zaviralec SGLT-2. Pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje, bi se prav tako odločili za uvedbo zaviralcev SGLT-2 (77). V smernicah evropskega kardiološkega združenja predlagajo pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo in z več dejavniki tveganja že v prvi liniji uvedbo zaviralcev SGLT-2 ali pa agonistov receptorja GLP-1, kar je vprašljivo, saj je znano, da so imeli bolniki pri večini do sedaj narejenih raziskav že primarno uveden metformin (78).

---

## LITERATURA

1. Zaletel J, Barlovič PD. Zdravljenje hiperglikemije z zdravili. In: Zaletel J, Bratina N., eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika Ljubljana; 2016. p. 23–47.
2. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368 (9548): 1696–705.
3. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18 (3): 203–16.
4. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13 (1): 7–18.
5. Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs*. 2007; 67 (4): 587–97.
6. Zerilli T, Pyon EY. Sitagliptin phosphate: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2007; 29 (12): 2614–34.
7. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49 (9): 573–88.
8. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12 (8): 648–58.
9. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10 (7): 545–55.
10. Engel SS, Suryawanshi S, Stevens SR, et al. Safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: outcomes from TECOS. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19 (11): 1587–93.
11. Vincent SH, Reed JR, Bergman AJ, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C]sitagliptin in humans. *Drug Metab Dispos*. 2007; 35 (4): 533–8.

12. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, et al. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016; 59 (12): 2588–93.
13. Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs. placebo for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016; 65 (2): 369–76.
14. Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2017; 23 (1): 141–50.
15. Kato H, Nagai Y, Ohta A, et al. Effect of sitagliptin on intrahepatic lipid content and body fat in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 109 (1): 199–205.
16. Deng XL, Ma R, Zhu HX, et al. Short article: a randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29 (3): 297–301.
17. Asakawa M, Mitsui H, Akihisa M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of diabetes mellitus complicated by chronic liver injury. *Springerplus*. 2015; 4: 346.
18. Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al. Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care*. 2017; 40 (4): 494–501.
19. Umezawa S, Kubota A, Maeda H, et al. Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of the ASSET-K study. *BMC Endocr Disord*. 2015; 15 (1): 34.
20. Hennessy S, Keam SJ. Vildagliptin. *Drugs*. 2006; 66 (15): 1989–2001.
21. Croxtall JD, Keam SJ. Vildagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2008; 68 (16): 2387–409.
22. He YL, Flannery B, Wang Y, et al. The influence of renal impairment on pharmacokinetics of vildagliptin (Abstract P111-86). *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81 (1): S113.
23. Thuren T, Byiers S, Mohideen P, et al. Vildagliptin is safe and well tolerated in patients with mild or moderate renal impairment. *Diabetologia*. 2008; 51 (1): S36.
24. Trevisan R. The role of Vildagliptin in the therapy of type 2 diabetic patients with renal dysfunction. *Diabetes Ther*. 2017; 8 (6): 1215–26.
25. He YL, Sabo R, Campestrini J, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63 (7): 677–86.
26. Scheen AJ. The safety of gliptins: updated data in 2018. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17 (4): 387–405.
27. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13 (10): 939–46.
28. Inagaki N, Sheu WH, Owens DR, et al. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes patients with self-reported hepatic disorders: a retrospective pooled analysis of 17 randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trials. *J Diabetes Complications*. 2016; 30 (8): 1622–30.
29. Scheen AJ. Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53 (9): 773–85.
30. Ceriello A, Sportiello L, Rafaniello C, et al. DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13 Suppl 1: S57–68.
31. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369 (14): 1317–26.
32. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369 (14): 1327–35.
33. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321 (1): 69–79.
34. Yang W, Cai X, Gao X, et al. Addition of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2017; 9 (4): 813–21.
35. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18 (4): 333–47.
36. Wu S, Chai S, Yang J, et al. Gastrointestinal adverse events of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2017; 39 (9): 1780–89.
37. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Association between incretin based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Internal Medicine*. 2016; 176 (10): 1464–73.
38. Tkac I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40 (2): 284–86

39. Chou HC, Chen WW, Hsiao FY. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a population-based nested case-control study. *Drug Saf.* 2014; 37 (7): 521–8.
40. Thomsen RW, Pedersen L, Moller N, et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based casecontrol study. *Diabetes Care.* 2015; 38 (6): 1089–98.
41. Zhang Z, Chen X, Lu P, et al. Incretin-based agents in type 2 diabetic patients at cardiovascular risk: compare the effect of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors on cardiovascular and pancreatic outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16 (1): 31.
42. Hahn J, Trainotti S, Hoffmann TK, et al. Drug-induced inhibition of angiotensin converting enzyme and dipeptidyl peptidase 4 results in nearly therapy resistant bradykinin induced angioedema: a case report. *Am J Case Rep.* 2017; 18: 576–9.
43. Bene J, Moulis G, Bennani I, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol.* 2016; 175 (2): 296–301.
44. Mascolo A, Rafaniello C, Sportiello L, et al. Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor-induced arthritis/arthralgia: a review of clinical cases. *Drug Saf.* 2016; 39 (5): 401–7.
45. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine.* 2016; 52 (3): 458–80.
46. Kim SC, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (11): 1968–75.
47. Mamza J, Marlin C, Wang C, et al. DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with Type 2 diabetes – A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 116: 288–98.
48. Yang Y, Zhao C, Liang J, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone metabolism and the possible underlying mechanisms. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 487.
49. Chang CC, Chen YT, Hsu CY, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, peripheral arterial disease, and lower extremity amputation risk in diabetic patients. *Am J Med.* 2017; 130 (3): 348–55.
50. Nauck MA, Vilsbøll T, Gallwitz B, et al. Incretin-Based Therapies. *Diabetes Care.* 2009; 32 Suppl 2: S223–31.
51. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18 (3): 203–16.
52. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (19): 1834–44.
53. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (3): 336–47.
54. Marso S, Daniels GH, Frandsen KB, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (4): 311–22.
55. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373 (23): 2247–57.
56. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377 (13): 1228–39.
57. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14 (12): 1287–1302.
58. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015; 75 (1): 33–59.
59. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9 (1): e022577.
60. Onder CE, Gursoy K, Kusonmaz SM, et al. Fournier's gangrene in a patient on dapagliflozin treatment for type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2019; 11 (5): 348–50.
61. Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int J Cardiol.* 2017; 241: 450–6.
62. Green JB, Bethel A, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (3): 232–42.
63. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE. Effect of Linagliptin vs Glimperide on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322 (12): 1155–66.

64. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373 (23): 2247–57.
65. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6 (11): 859–69.
66. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377 (13): 1228–39.
67. Marso S, Daniels GH, Frandsen KB, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (4): 311–22.
68. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20 (1): 42–9.
69. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2117–28.
70. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, et al. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease - an analysis of EMPA-REG OUTCOME. *Diabetologia.* 2018 ; 61 (7): 1522–7.
71. Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME randomised trial. *Diabetologia.* 2018; 61 (8): 1712–23.
72. Verma S, Mazer CD, Omran MA, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2017; 137 (4): 405–7.
73. 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): 323–34.
74. 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): 644–57.
75. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380 (24): 2295–306.
76. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380 (4): 347–57.
77. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care.* 2019; 42 Suppl 1: S1–2.
78. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41 (2): 255–323.

Prispelo 11. 7. 2019