

Koexistencia inhibítorov SGLT2 a receptorových agonistov GLP1 v liečbe pacienta s diabetes mellitus 2. typu

Coexistence of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of a patient with type 2 diabetes mellitus

Piotr Waszczuk

Diabetologická ambulancia UNsP Milosrdní bratia, spol. s r.o., Bratislava

Súhrn

V odporúčaniach ADA/EASD narastá význam použitia receptorových agonistov GLP1 (GLP1-RA) a inhibítorov SGLT2 (SGLT2i) v liečbe diabetes mellitus 2. typu (DM2T). U pacientov už liečených GLP1-RA je potrebné zvážiť prídanie SGLT2i s preukázaným kardiovaskulárnym (KV) prínosom, alebo naopak. Na význam koexistencie SGLT2i a GLP1-RA a na ich potenciál a aditívne účinky v liečbe poukazujú viaceré štúdie a venujú sa tomu viacerí autori vo svojich príspevkoch. Štúdia SUSTAIN 9 a štúdia ADWARD 10 – obe randomizované, dvojito zaslepené a placebom kontrolované multicentrické a medzinárodné štúdie poukazujú na významné metabolické účinky kombinácie GLP1-RA a SGLT2i a ich význam v liečbe DM2T. Koexistencia SGLT2i a GLP1-RA a komplementárne mechanizmy účinku SGLT2i a GLP1-RA prinášajú kardio-renálno-metabolické účinky v liečbe pacienta s DM2T. Aktuálne platné indikačné obmedzenia rozširujú možnosti použitia GLP1-RA a SGLT2i v liečebných postupoch. Koexistencia SGLT2i a GLP1-RA pre ambulantnú prax je schematicky znázornená a v časovom slede popísaná v obrazovej prílohe krok po kroku. Kombinácia SGLT2i a GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom prináša možnosť ovplyvnenia patofyziologických mechanizmov tzv. zlovestného oktetu.

Kľúčové slová: AWARD 10 – bazálny inzulín – fixná kombinácia – kardio-renálno-metabolické účinky – koexistencia SGLT2i a GLP1-RA – SUSTAIN 9

Summary

The ADA/EASD recommendations are increasing the importance of the use of GLP-1 receptor agonists (GLP1-RA) and SGLT2 inhibitors (SGLT2i) in the treatment of type 2 diabetes mellitus. In patients already treated with GLP1-RA, the addition of SGLT2i with a proven cardiovascular benefit should be considered, or vice versa. The importance of the coexistence of SGLT2i and GLP1-RA, and their potential and additive effects in treatment has been pointed out by several studies, and addressed by several authors in their papers. The SUSTAIN 9 study and the ADWARD 10 study, both randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre and international trials, point to the significant metabolic effects of the combination of GLP1-RA and an SGLT2i and their importance in the treatment of type 2 diabetes mellitus. The coexistence of SGLT2 and GLP1-RA, and the complementary mechanisms of action of SGLT2i and GLP1-RA, yield cardio-renal-metabolic effects in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. The current indication limitations expand the possibilities for the use of GLP1-RA and SGLT2i in therapeutic modalities. The coexistence of SGLT2i and GLP1-RA for outpatient practice is schematically illustrated and described in a step-by-step time sequence in the pictorial appendix. The combination of SGLT2i and GLP1-RA in fixed combination with basal insulin provides the possibility of influencing the pathophysiological mechanisms of the so-called "ominous octet".

Key words: ADWARD 10 – basal insulin – cardio-renal-metabolic effects – coexistence of SGLT2i and GLP-1 RA – fixed combination – SUSTAIN 9

✉ **MUDr. Piotr Waszczuk** | waszczuk01@gmail.com | www.milosrdni.eu

Doručené do redakcie | Received 12. 3. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 4. 4. 2024

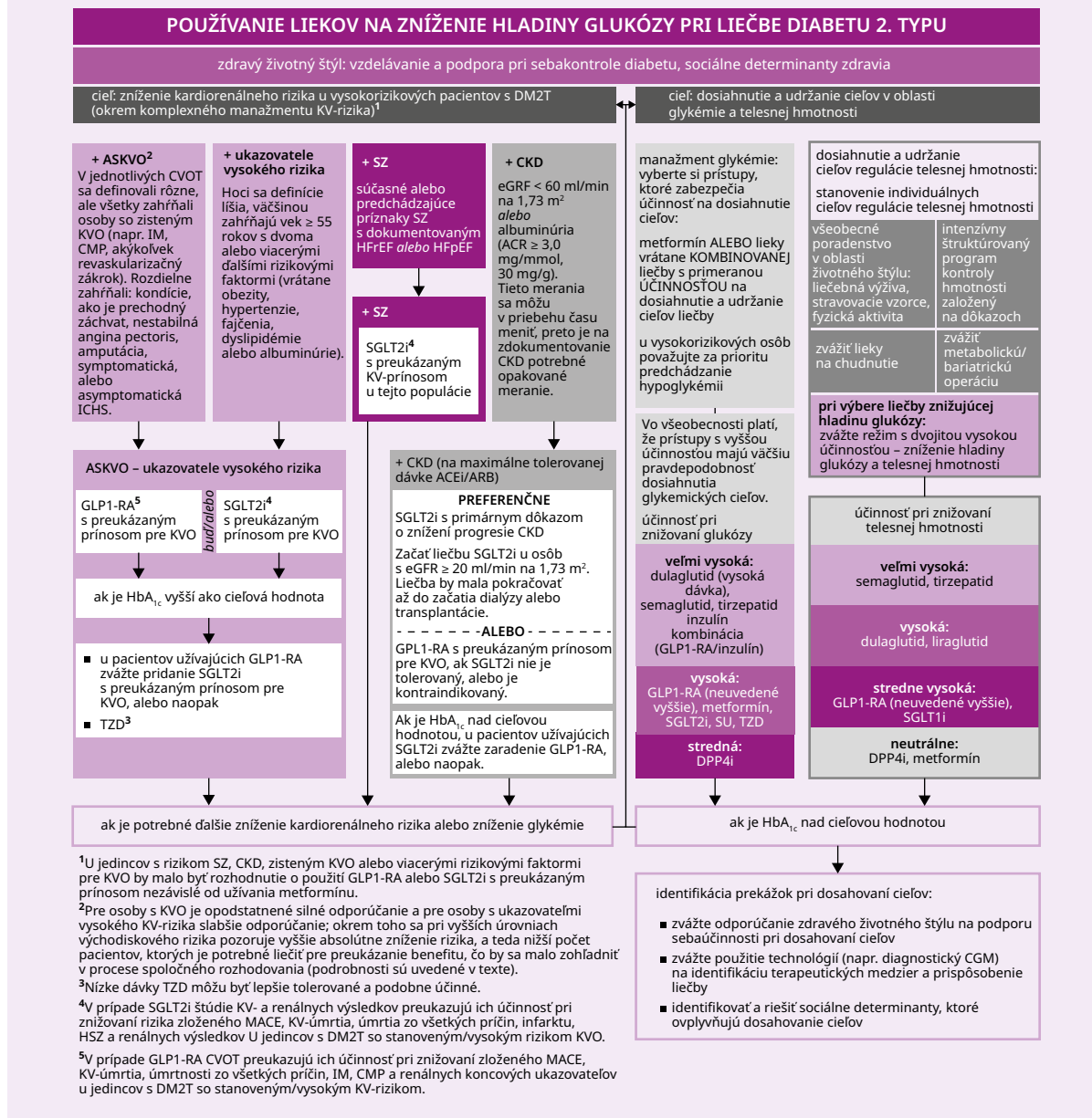
Úvod

Podľa posledných odporúčaní ADA/EASD (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes) narastá význam použitia receptorových agonistov GLP1 (GLP1-RA) a inhibítorov SGLT2 (SGLT2i)

v liečbe diabetes mellitus 2. typu (DM2T) [1] a aj platné indikačné obmedzenia rozširujú možnosti použitia GLP1-RA a SGLT2i v liečebných postupoch [2].

Aktuálne indikačné obmedzenia pre liečbu GLP1-RA a SGLT2i umožňujú liečbu DM2T s použitím GLP1-RA

Schéma 1 | Odporúčania ADA 2023 publikované v Diabetes Care. Upravené podľa [1]



¹U jedincov s rizikom SZ, CKD, zisteným KVO alebo viacerými rizikovými faktormi pre KVO by malo byť rozhodnutie o použití GLP1-RA alebo SGLT2i s preukázaným prínosom nezávislé od užívania metformínu.

²Pre osoby s KVO je opodstatnené silné odporúčanie a pre osoby s ukazovateľmi vysokého KV-rizika slabšie odporúčanie; okrem toho sa pri vyšších úrovniach východiskového rizika pozoruje vyššie absolútne zníženie rizika, a teda nižší počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť pre preukázanie benefitu, čo by sa malo zohľadniť v procese spoločného rozhodovania (podrobnosti sú uvedené v texte).

³Nízke dávky TZD môžu byť lepšie tolerované a podobne účinné.

⁴V prípade SGLT2i štúdie KV- a renálnych výsledkov preukazujú ich účinnosť pri znižovaní rizika zloženého MACE, KV-úmrtia, úmrtia zo všetkých príčin, infarktu, HSZ a renálnych výsledkov U jedincov s DM2T so stanoveným/vysokým rizikom KVO.

⁵V prípade GLP1-RA CVOT preukazujú ich účinnosť pri znižovaní zloženého MACE, KV-úmrtia, úmrtia zo všetkých príčin, IM, CMP a renálnych koncových ukazovateľov u jedincov s DM2T so stanoveným/vysokým KV-rizikom.

ACEi – ACE-inhibítory ARB – blokátory receptora pre angiotenzín ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie CGM – kontinuálne monitorovanie hladiny glukózy/Continuous Glucose Monitoring CMP – cievna mozgová príhoda CKD – chronická obličková choroba/Chronic Kidney Disease CVOT – kardiovaskulárne štúdie/CardioVascular Outcome Trial DM2T – diabetes mellitus 2. typu DPP4i – DPP4-inhibítory eGFR – odhadovaná hodnota glomerulárnej filtrácie/estimated Glomerular Filtration Rate GLP1-RA – GLP1-receptorový agonista HFREF – srdcové zlyhanie s redukovanou ejekčnou frakciou/Heart Failure with reduced ejection fraction HFpEF – srdcové zlyhanie so zachovanou ejekčnou frakciou/ Heart Failure with preserved ejection fraction HSZ – hospitalizácie pre srdcové zlyhanie ICHS – ischemická choroba srdca IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárny KVO – kardiovaskulárne ochorenie MACE – veľká kardiovaskulárna príhoda/Major Adverse Cardiovascular Event SGLT2i – SGLT2-inhibítory SU – sulfonylurea SZ – srdcové zlyhanie TZD – tiazolidindión

a SGLT2i bez obmedzení spojených s telesnou hmotnosťou – definovanou hodnotou indexu telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index), ako aj bez časového obmedzenia bez nutnosti znížiť HbA_{1c} o 0,5 % podľa DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) v priebehu polročného obdobia. Platným kritériom ostáva dlhodobá kompenzácia diabetu zastúpená hodnotou HbA_{1c} > 7 % podľa DCCT a použitie minimálne kombinácie s metformínom pri GLP1-RA. Pri SGLT2i je to HbA_{1c} ≥ 7 % podľa DCCT a použitie aj v monoterapii pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu [2].

Odporúčania ADA a EASD

Liečba prvej línie zahŕňa metformín a komplexnú úpravu životného štýlu. GLP1-RA a SGLT2i s metformínom alebo bez neho, sú vhodnou úvodnou liečbou pre jedincov s DM2T s vysokým rizikom aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (ASKVO), srdcového zlyhania (SZ) alebo chronickej obličkovej choroby (CKD – Chronic Kidney Disease). Nové údaje naznačujú, že použitie oboch tried liekov poskytne ďalšie kardiovaskulárne (KV) a renálne prínosy, možno teda zväziť kombinovanú terapiu SGLT2i a GLP1-RA, ktorá poskytne komplementárne výsledky spojené s týmito skupinami liekov (schéma 1) [1].

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je komplexné metabolicko-kardiovaskulárne ochorenie s viacerými patofyziologickými abnormalitami. Inzulínová rezistencia a deštrukcia B-buniek pankreasu predstavuje základný defekt. Hyperglykémia v organizme vzniká ako dôsledok poruchy sekrécie inzulínu v pankrease, zvý-

Schéma 3 | Účinok GLP1-RA (stĺpec 1) a SGLT2i (stĺpec 2) na metabolické, kardiovaskulárne a renálne parametre. Koexistencia SGLT2i a GLP1-RA (stĺpec 3) má v liečbe aditívny účinok. Upravené podľa [5]

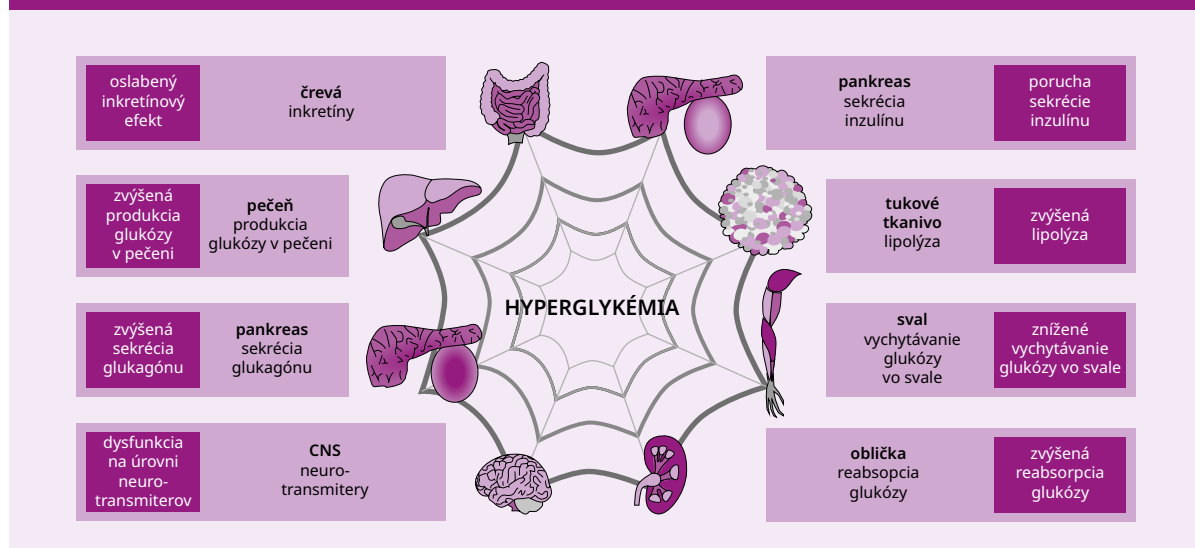
	GLP1-RA	SGLT2i	GLP1-RA/SGLT2i
MACE	↓↓	↓↓	↓↓↓
aterogenéza	↓	↓	↓↓
hemodynamický prínos	↑	↑↑	↑↑↑
glykemická kontrola (HbA _{1c})	↓↓	↓↓	↓↓↓
inzulínová senzitivita	↑	↑	↑↑
funkcia betabuniek	↑↑↑	↑↑	↑↑↑↑
krvný tlak	↓	↓	↓↓
lipidové spektrum	↑	—	↑
telesná hmotnosť	↓↓	↓	↓↓↓
viscerálny tuk	↓	↓	↓↓
nealkoholová tuková choroba pečene/steatohepatitída	↓	↓	↓↓
zápal	↓	↓	↓↓
funkcia endotelu	↑	↑	↑↑
natriuréza	↑	↑↑	↑↑↑
diabetická nefropatia	↓	↓↓	↓↓↓
diabetická retinopatia	↑?	—	↑?

počet šípok predstavuje relatívnu účinnosť: 1 – mierna, 2 – silná 3 – veľmi silná

vodorovná čiara označuje neutralitu

MACE – veľké kardiovaskulárne príhody/Major Adverse Cardiovascular Events

Schéma 2 | Patofyziologické defekty prítomné pri DM2T. Upravené podľa [3]



CNS – centrálny nervový systém

šenej lipolýzy v tukovom tkanive, zníženého vychytávania glukózy vo svalových bunkách, zvýšenej resorpcie glukózy v obličkách, dysfunkcie na úrovni neurotransmiterov, zvýšenej sekrécie glukagónu v pankrease, zvýšenej produkcie glukózy v pečeni a oslabeného inkretínového efektu v črevách, schéma 2, [3,4].

Koexistencia GLP1-RA a SGLT2i a ich komplementárne pôsobenie na patofyziologické mechanizmy má vplyv na 7 z 8 defektov orgánových systémov, ktoré tvoria „zlodestný oktet“ [5]. Koexistenciu SGLT2i a GLP1-RA a potenciál jej aditívnych účinkov v liečbe ukazuje schéma 3, [5].

Kardio-renálne-metabolické účinky pôsobenia koexistencie SGLT2i a GLP1-RA v liečbe pacienta s DM2T

Spoločné účinky agonistov receptora glukagónu podobného peptidu 1 (GLP1-RA) a inhibítorov sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu znázorňuje schéma 4, [6].

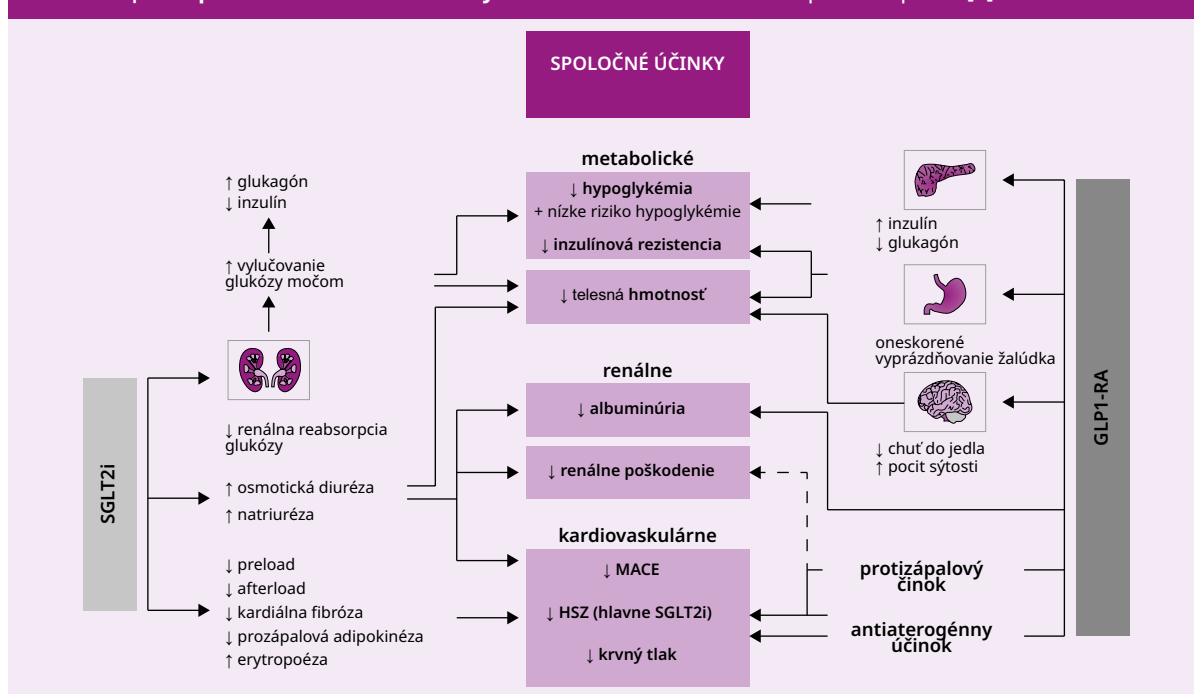
Odôvodnenie koexistencie SGLT2i a GLP1-RA v liečbe pacienta s diabetes mellitus 2. typu

GLP1-RA a SGLT2i ovplyvňujú metabolizmus glukózy odlišne (schéma 4) [6]. GLP1-RA zosilňuje sekréciu in-

zulínu a inhibuje uvoľňovanie glukagónu pankreasom, čo vedie k zníženiu plazmatickej glukózy. Znamená to, že GLP1-RA kontroluje postprandiálne hladiny glukózy prostredníctvom inhibície produkcie glukózy v pečeni a oneskoreného vyprázdňovania žalúdka [7]. SGLT2i znižuje hladiny glukózy v plazme prostredníctvom inhibície renálnej reabsorpcie glukózy v proximálnom tubule, čo vedie k zvýšenému vylučovaniu glukózy obličkami. Takéto zníženie plazmatickej koncentrácie glukózy vedie k zlepšeniu citlivosti na inzulín a zlepšeniu funkcie B-buniek [7]. Koexistencia GLP1-RA a SGLT2i v liečbe pôsobí prostredníctvom mechanizmu závislého od glukózy, z čoho vyplýva nízke riziko vzniku hypoglykémii [8].

Koexistencia GLP1-RA a SGLT2i v liečbe spôsobí trvalý úbytok hmotnosti prostredníctvom rôznych mechanizmov. GLP1-RA účinkuje na centrálny nervový systém, cez pocit sýtosti potláča chuť do jedla, taktiež spôsobuje oneskorenie vyprázdňovania žalúdka, a tým má vplyv na redukciu telesnej hmotnosti [7,9]. SGLT2i účinkuje na stratu telesnej hmotnosti cestou zníženia telesnej vody v dôsledku osmotickej diurézy a zvýšením vylučovania kalórií močom [9]. KV-ochrana poskytovaná SGLT2i je výsledkom priaznivých hemodynamických účinkov, vrátane zlepšenia komorového preloadu (sekundárne po natriuréze a osmotickej di-

Schéma 4 | Komplementárne mechanizmy účinku SGLT2i a GLP1-RA. Upravené podľa [6]



SGLT2i zlepšuje sekréciu inzulínu bez zvýšenia hladín inzulínu. Čierna čiarkovaná čiara naznačuje, že neexistujú dostatočné klinické dôkazy na podporu priaznivých účinkov GLP1-RA na poškodenie obličiek.

HSZ – hospitalizácia pre srdcové zlyhanie MACE – závažné nežiadúce KV-príhody/Major Adverse Cardiovascular Events

uráže) a afterloadu (prostredníctvom zníženia krvného tlaku), ale aj zlepšenia srdcového metabolizmu (prostredníctvom prechodu z využitia glukózy na ketóny), inhibície myokardiálneho Na⁺/H⁺ výmenníka, redukcie srdcovej fibrózy a nekrózy, redukcie prozápalových adipokínov odvodených z epikardiálneho a perivaskulárneho tuku a stimulácie erytropoézy (ktorá môže uľahčiť uvoľňovanie kyslíka do ischemických tkanív) a zníženia zápalu [10–16]. GLP1-RA poskytujú rôzne mechanické účinky vrátane antioxidantných, protizápalových a antiaterosklerotických vlastností [7,9,11,12,17]. Práve preto, že niektoré KV-prínosy SGLT2i súvisia s ich hemodynamickými účinkami, zatiaľ čo účinky GLP1-RA súvisia hlavne s ich antiaterogénnymi/protizápalovými účinkami: tieto dve skupiny liekov môžu produkovať aditívny KV-prínos [9].

Štúdia SUSTAIN 9 podporuje kombináciu GLP1-RA semaglutidu a inhibítora SGLT2i

SUSTAIN 9 bola 30-týždňová štúdia v fáze 3b, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami, realizovaná v 61 centrách v 6 krajinách (Rakúsko, Kanada, Japonsko, Nórsko, Rusko a USA). V štúdiu boli zahrnutí 302 pacienti s DM2T, nedostatočne kompenzovaní na liečbe SGLT2i s met-

formínom alebo bez neho alebo so sulfonyleureou. Pacienti boli randomizovaní do 2 skupín: skupina s pridaním 1 mg semaglutidu raz týždenne alebo skupina s pridaním placeba. Štúdia splnila svoj primárny koncový cieľ so štatisticky významným a podstatne lepším znížením HbA_{1c} o 1,5 % v skupine liečenej kombináciou GLP1-RA a SGLT2i, v porovnaní s 0,1 % poklesom HbA_{1c} v skupine liečenej kombináciou placeba a SGLT2i. Analýza sekundárnych koncových cieľov odhalila štatisticky významný a lepší pokles telesnej hmotnosti o 4,7 kg vs 0,9 kg v skupine s placebom [18,19].

Štúdia ADWARD 10 prináša významné metabolické účinky kombinácie GLP1-RA dulaglutidu a SGLT2i

ADWARD 10 bola 24-týždňová štúdia v fáze 3b, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná s paralelným ramenom, ktorá sa uskutočnila na 40 klinických pracoviskách v Rakúsku, Českej republike, Nemecku, Maďarsku, Izraeli, Mexiku, Španielsku a USA. Do štúdie bolo zahrnutých 424 pacientov s DM2T nedostatočne kompenzovaných na liečbe SGLT2i s metformínom alebo bez neho. Pacienti pokračovali v liečbe SGLT2i a v pomere 1 : 1 : 1 boli náhodne priradení do 3 skupín so subkutánnou aplikáciou injekcií (dulaglutid 1,5 mg

Tab. | Súhrnné metabolické výsledky metaanalýzy kombinovanej terapie s GLP1-RA a SGLT2i.
Upravené podľa [22]

výsledky	počet štúdií (pacientov)	SMD	celkom spolu I ² (%)	p
HbA _{1c}	8 (1871)	-0,77 (-1,03, -0,50)	94,0	0,000
telesná hmotnosť	7 (1778)	-0,36 (-0,50, -0,21)	79,8	0,000
plazmatická glykémia nalačno (FPG)	8 (1884)	-0,66 (-0,84, -0,47)	87,4	0,000
systolický krvný tlak	6 (1431)	-0,33 (-0,49, -0,17)	80,4	0,000
diastolický krvný tlak	2 (398)	-0,86 (-2,19, 0,48)	96,4	0,209
2-H postprandiálna glykémia	3 (781)	-0,33 (-0,47, -0,20)	68,7	0,000
BMI	4 (731)	-0,96 (-1,69, -0,23)	94,2	0,010
obvod pása	3 (428)	-1,03 (-2,36, 0,29)	95,8	0,127
TG	3 (428)	-0,89 (-2,36, 0,58)	96,5	0,236
T-C	2 (398)	-1,27 (-2,59, 0,05)	95,8	0,060
HDL-C	3 (428)	-2,97 (-6,35, 0,41)	98,7	0,085
LDL-C	3 (428)	-23,41 (-33,74, -13,08)	99,7	0,000

BMI – index telesnej hmotnosti/Body Mass Index FPG – plazmatická glykémia nalačno/Fasting Postprandial Glycemia HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol SMD – štandardizovaná odchyľka/Standardized Mean Difference T-C – celkový cholesterol/Total Cholesterol TG – triglyceridy 2-H – 2-hodinová

alebo dulaglutid 0,75 mg alebo placebo) 1-krát týždenne počas 24 týždňov. V skupine s dulaglutidom 1,5 mg v kombinácii s liečbou SGLT2i po 24 týždňoch bolo preukázané štatisticky významné zníženie hodnôt HbA_{1c} o 1,33 % v porovnaní so skupinou s placebom a SGLT2i. Dulaglutid ako prídavná liečba k inhibítorom SGLT2 (s metformínom alebo bez neho) viedol k významnému a klinicky relevantnému zlepšeniu kontroly glykémie s prijateľnou znášanlivosťou, ktorá je konzistentná so stanoveným bezpečnostným profilom dulaglutidu [20,21].

Metaanalýza sledujúca účinnosť a bezpečnosť kombinovanej terapie s agonistami receptora GLP1-RA a SGLT2i pri liečbe DM2T

K metaanalýze bolo využitých 7 elektronických databáz ako PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase, CNKI, SinoMed a Wanfang Data – boli prehľadované od ich vzniku do júna 2021 bez jazykových obmedzení. Nepublikované klinické štúdie boli tiež identifikované vyhľadávaním na stránke ClinicalTrials.gov. Celkovo bolo pri primárnom vyhľadávaní z databáz identifikovaných 479 článkov a 8 ďalších štúdií bolo identifikovaných prostredníctvom iných zdrojov (publikovaná metaanalýza a prehľad).

Do metaanalýzy bolo celkovo zahrnutých iba 8 článkov, ktoré spĺňali stanovené kritériá. Metaanalýza združuje údaje získané od 1 895 pacientov s DM2T. V porovnaní s monoterapiou, kombinovaná liečba GLP1-RA a SGLT2i preukázala vynikajúce účinky na zníženie glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}), telesnej hmotnosti, plazmatickej glykémie nalačno (FPG – Fasting Postprandial Glycemia), 2-hodinovej postprandiálnej glykémie, systolického krvného tlaku (STK), indexu telesnej hmotnosti (BMI) a tiež na cholesterol – lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL-C), tab. 1, [22].

Metaanalýza skúmala výskyt niekoľkých bezpečnostných rizík, vrátane celkových nežiaducich udalostí, závažných nežiaducich udalostí, nežiaducich udalostí vedúcich k prerušeniu liečby, infekcie močových ciest, úmrtí, hypoglykémie, hnačkám, nauzey, udalostí súvisiacich s miestom vpichu, udalostí súvisiacich s objemom podávanej látky, výskytom pankreatických príhod, skúmala akútne renálne poruchy, genitálne infekcie, výskyt KV-príhod, infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy, vracania a ketoacidózy. Záverečné konštatovanie metaanalýzy bolo, že hoci kombinovaná liečba GLP1-RA a SGLT2i je spojená s vyšším rizikom niektorých nežiaducich udalostí, ako je hypoglykémia a možné lokálne reakcie súvisiace s miestom vpichu, ale v metaanalýze neboli zistené žiadne závažné nežiaduce udalosti.

Ako realizovať v ambulatnej praxi koexistenciu SGLT2i a GLP1-RA?

Liečba sa uskutočňuje podľa odporúčaní ADA a EASD v súlade s platnými indikačnými obmedzeniami ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky uvedenými v zozname kategorizovaných liekov [2].

Spoločná časť **indikačných obmedzení pre SGLT2i** – empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín [2,25–27] uvádza, že:

- hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou (HbA_{1c} ≥ 7 % podľa štandardu DCCT):
 - **v kombinácii s metformínom** (t. j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t. j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu alebo metformínu a sulfonylurey
 - **v kombinácii s inzulínom** (t. j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s **inzulínom a metformínom** (t. j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie
 - pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu **v monoterapii** alebo **v kombinácii so sulfonylureou** (t. j. 2-kombinačná liečba) u pacientov nedostatočne glykemickou kompenzáciou

Spoločná časť **indikačných obmedzení pre GLP1-RA** – dulaglutid a semaglutid [2,19,21] uvádza, že:

- hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s DM2T v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou alebo v kombinácii s inzulínom (± metformín a/alebo sulfonylurea), ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami perorálnych antidiabetík alebo inzulínu nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzáci (HbA_{1c} > 7 % podľa štandardu DCCT); hradené je maximálne 1 balenie lieku na 1 mesiac liečby

Spoločná časť indikačných obmedzení pre **GLP1-RA vo fixnej kombinácii s inzulínom** (inzulín glargín a lixisenatid, inzulín degludek a liraglutid [2]) uvádza, že:

- hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s nedostatočne kompenzovaným DM2T (HbA_{1c} > 7 %), ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín alebo GLP1-RA

Ak je v liečbe DM2T prítomné perorálne antidiabetikum (PAD) **metformín** – je to jednoduché **pridanie SGLT2i** [2].

Alebo: ak je v liečbe DM2T je prítomné PAD **metformín** – je to jednoduché prídanie **GLP1-RA**. [2].

V ďalšom kroku, podľa odporúčaní ADA a EASD, keď už je pacient liečený GLP1-RA, je potrebné zvážiť prídanie SGLT2i s preukázaným KV-prínosom, alebo naopak, keď je pacient už liečený SGLT2i, je potrebné zvážiť prídanie GLP1-RA [1].

Ak sú v liečbe DM2T prítomné PAD **metformín**, **SGLT2i** alebo **GLP1-RA**, ale podľa indikačných obmedzení pre SGLT2i a GLP1-RA nie je možný priamo odporúčaný ADA a EASD postup, „keď pacient už je liečený SGLT2i, je potrebné zvážiť prídanie GLP1-RA alebo vice versa“ [1,2].

Východisko pre prax ako ďalej na koexistenciu SGLT2i a GLP1-RA vedie jedine cez prídanie bazálneho inzulínu k liečbe DM2T, keď už je prítomné PAD – metformín a SGLT2i, alebo cez prídanie SGLT2i k liečbe DM2T, keď už je prítomné PAD – metformín a bazálny inzulín [2].

K liečbe SGLT2i (s PAD – metformín a bazálny inzulín) je možné prídanie liečby GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom, obrátený postup nie je možný [2].

Koexistencia SGLT2i a GLP1-RA vo fixnej kombinácii s inzulínom vďaka komplementárnemu pôsobeniu

GLP1-RA, SGLT2i a bazálneho inzulínu ovplyvní patofyziologické mechanizmy u 8 z 8 orgánových systémov, ktoré tvoria „zlovestný oktet“, schéma 2, schéma 5 [3].

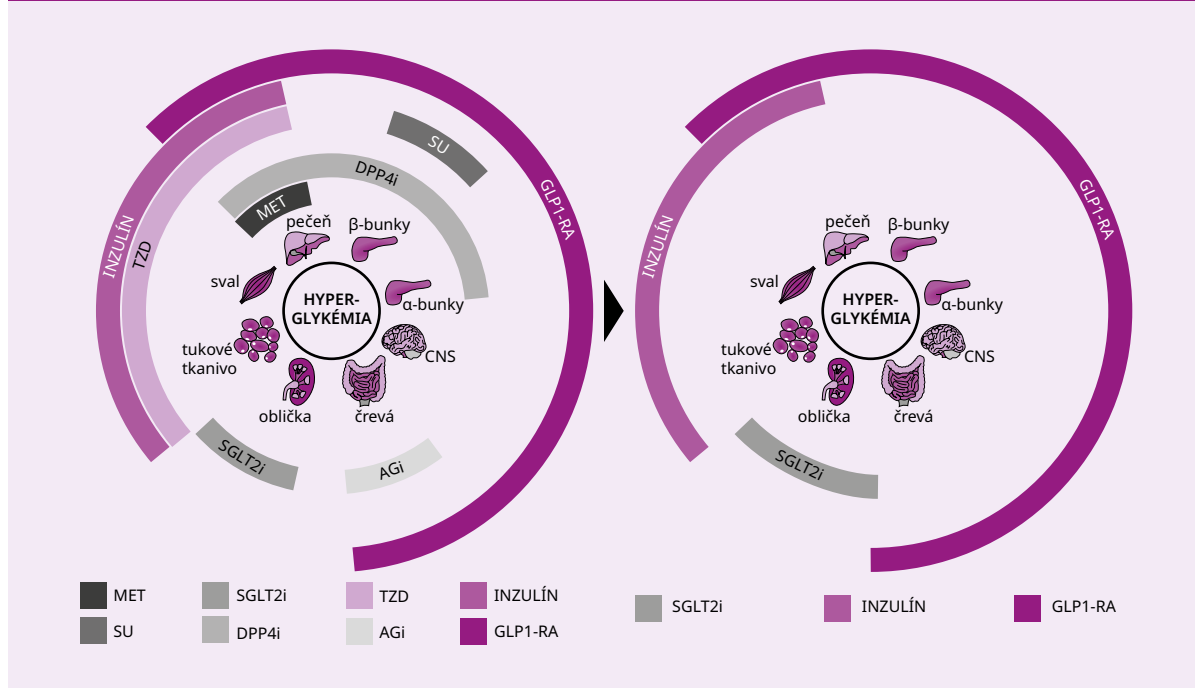
Intenzifikácia alebo deintenzifikácia liečby a koexistencia SGLT2i a GLP1-RA

Pri intenzifikácii liečby inzulínom je v liečbe DM2T prítomné PAD metformín, inzulín bazálny a 3 bolusy (IIT – intenzifikovaná inzulínová terapia) – tu je jednoduché prídanie SGLT2i [2].

Následný krok ku koexistencii SGLT2i a GLP1-RA: v liečbe DM2T sú prítomné PAD metformín, inzulín bazálny a 3 bolusy (IIT) a SGLT2i. Nasleduje prídanie GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom a vynechanie bazálneho inzulínu [2].

Možnosť koexistencie SGLT2i a GLP1-RA, pri ktorej v liečbe DM2T sú prítomné PAD metformín, GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom. Priame prídanie SGLT2i nie je možné [2]. Nasleduje prechodné vynechanie GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom a prídanie bazálneho inzulínu a SGLT2i. Pri zvýšení alebo pretrvávajúci zvýšených hodnôt HbA_{1c} > 7 % je možné v ďalšom kroku prídanie GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom a vynechanie bazálneho inzulínu [2].

Schéma 5 | Patofyziologické defekty prítomné pri DM2T pri koexistencii SGLT2i a GLP1-RA vo fixnej kombinácii s inzulínom v liečbe DM2T. Upravené podľa [3]



AGI – inhibítor alfa-glukozidázy CNS – centrálny nervový systém DPP4i – DPP4-inhibítory MET – metformín GLP1-RA – agonista receptoru glukagónu podobného peptidu-1 SGLT2i – inhibítor spoločného kotransportéru pre sodík a glukózu 2 SU – sulfonylurea TZD – tiazolidindióny

Deintenzifikácia liečby inzulínom

Pri intenzifikácii liečby s IIT s pridaním SGLT2i a následným pridaním GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom ponechávame prandiálne inzulíny. Titráciou GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom na vyššie účinné dávky – až na maximálne povolené dávky (40, 50, alebo 60 UI podľa druhu fixnej kombinácie) – v praxi je nutná postupná redukcia prandiálneho inzulínu z 3 na 1 dennú dávku až úplné vynechanie prandiálneho inzulínu [21,22].

Intenzifikácia liečby: prechod z PAD metformín a GLP1-RA na kombináciu PAD metformín, GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom a SGLT2i

Ak je v liečbe DM2T prítomné PAD metformín v kombinácii s GLP1-RA, je možné pri zvýšených hodnotách $HbA_{1c} > 7\%$ v ďalšom kroku pridať bazálneho inzulínu a pri pretrvávaní hodnôt $HbA_{1c} \geq 7\%$ pridať SGLT2i s vynechaním GLP1-RA a následný prechod na liečbu GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom a vynechanie bazálneho inzulínu [2].

Koexistencia SGLT2i a GLP1-RA pomocou kombinácie PAD metformín, GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom a SGLT2i je novodobou zmenou paradigmy o intenzifikovanej liečbe DM2T [1,3,6,8,18].

Ďalšie lege artis liečebné režimy

Pri intenzifikácii liečby s využitím koexistencie SGLT2i s GLP1-RA vo fixnej kombinácii s inzulínom sa vzďaľuje potreba použitia IIT 1–3 prandiálnych dávok inzulínu.

Pri deintenzifikácii liečby s využitím koexistencie SGLT2i s GLP1-RA vo fixnej kombinácii s inzulínom dochádza k redukcii počtu vpichov a potreby použitia prandiálnych dávok inzulínu.

Pri ďalšej nutnosti intenzifikácie liečby koexistencie SGLT2i s GLP1-RA vo fixnej kombinácii s inzulínom je možnosť použitia prandiálnych dávok inzulínu v režime 1–3 prandiálnych dávok inzulínu IIT. V praxi pozorujeme, že k tomu dochádza v menšej miere.

Pri deintenzifikácii liečby s využitím koexistencie SGLT2i s GLP1-RA vo fixnej kombinácii s inzulínom u náročných pacientov s celkovou dávkou inzulínu ≥ 150 UI dochádza k redukcii celkového množstva inzulínu a pri dobrej spolupráci a angažovanosti pacienta k redukcii počtu vpichov až k prípadnému vynechaniu prandiálnych dávok inzulínu.

Pre úplnosť pohľadu, koexistencia SGLT2i a GLP1-RA je možná aj podľa indikačných obmedzení pre SGLT2i, podľa ktorých k už existujúcej liečbe GLP1-RA je následne pridaná liečba SGLT2i z kardiologickej alebo nefrologickej indikácie:

- v indikačnom obmedzení spolu pre **empagliflozín a dapagliflozín – kardiologická indikácia**: u dospělých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním pri splnení nasledujúcich kritérií [2,25,27]:
 - ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 40\%$ a zároveň
 - napriek liečbe pretrváva symptomatické srdcové zlyhávanie funkčnej triedy NYHA II–IV
- v indikačnom obmedzení zvlášť pre **empagliflozín – kardiologická indikácia** [2,25]:
 - u dospelých pacientov so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy NYHA II–IV a s ejekčnou frakciou ľavej komory $> 40\%$, (srdcové zlyhávanie so stredne zníženou funkciou ĽK a zachovanou funkciou ĽK, diagnostikované podľa platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti)
- v indikačnom obmedzení zvlášť pre **dapagliflozín – nefrologická indikácia** [2,27]:
 - liečba je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s $eGFR \geq 25$ až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a albuminúriou (UACR ≥ 200 a $\leq 5\,000$ mg/g) podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA vaskulitídou alebo DM1T, liečených stabilnou dávkou RAAS inhibítora alebo pri kontraindikácii liečby RAAS inhibítormi

Záver

Význam použitia GLP1-RA a SGLT2i v liečbe DM2T narastá. Odporúčania ADA/EASD u pacientov už liečených GLP1-RA poukazujú na pridať SGLT2i s preukázaným KV-prínosom, alebo naopak. Koexistencia SGLT2i a GLP1-RA a komplementárne mechanizmy účinku SGLT2i a GLP1-RA prinášajú kardio-renálo-metabolické účinky v liečbe pacienta s DM2T.

Štúdia **SUSTAIN 9** a štúdia **ADWARD 10** sú randomizované, dvojito zaslepené a placebom kontrolované multicentrické a medzinárodné štúdie, ktoré poukazujú na významné metabolické účinky kombinácie GLP1-RA a SGLT2i a ich význam v liečbe DM2T. V oboch štúdiách došlo ku štatisticky významnému zníženiu HbA_{1c} v skupinách liečených kombináciou GLP1-RA a SGLT2i. Analýza sekundárnych koncových cieľov odhalila štatisticky významný a lepší pokles telesnej hmotnosti a priaznivý vplyv na sledované metabolické parametre oproti skupine s placebom.

Metaanalýza kombinovanej terapie GLP1-RA a SGLT2i u 1 895 pacientov s DM2T preukázala vynikajúce účinky na sledované metabolické parametre, ako sú zníženie HbA_{1c} , telesnej hmotnosti, plazmatickej glykémie nalačno (FPG), 2-hodinovej postprandiálnej glykémie,

STK, BMI a na zníženie hladiny cholesterolu (LDL-C). Neboli zistené žiadne závažné nežiadúce udalosti v porovnaní s monoterapiou u pacientov s DM2T.

Aktuálne platné indikačné obmedzenia uvedené v zozname kategorizovaných liekov rozširujú možnosti použitia GLP1-RA a SGLT2i v liečebných postupoch. Podľa indikačných obmedzení pre SGLT2i a GLP1-RA nie je možný priamo odporúčaný ADA a EASD postup, t. j. „keď pacient už je liečený SGLT2i, je potrebné zvážiť prídanie GLP1-RA, alebo vice versa“. Liečba DM2T pomocou koexistencie SGLT2i a GLP1-RA v súlade s platnými indikačnými obmedzeniami neumožňuje priame prídanie SGLT2i ku GLP1-RA, ale ani GLP1-RA ku SGLT2i.

Cesta vedie od časom overeného metformínu ako lieku prvej voľby. Prídanie ako lieku druhej voľby, SGLT2i alebo GLP1-RA je jednoduchým krokom. V logickom časovom slede, ktorý vedie ku koexistencii SGLT2i a GLP1-RA, je potrebné prídanie liečby bazálnym inzulínom. Následne, keď je v liečbe metformín, SGLT2i a bazálny inzulín, je možný prechod z bazálneho inzulínu na fixnú kombináciu GLP1-RA s bazálnym inzulínom. Po celú dobu intenzifikácie liečby pri použití jednotlivých krokov je potrebné splnenie platného indikačného kritéria, ktorým je dlhodobá kompenzácia diabetu zastúpená výškou $HbA_{1c} > 7\%$ podľa DCCT. V druhom prípade, keď je v liečbe metformín, GLP1-RA a bazálny inzulín, je možný prechod na kombináciu v liečbe s SGLT2i, ale až po vynechaní GLP1-RA. Až následne, keď už je v liečbe metformín, SGLT2i a bazálny inzulín, je možný prechod z bazálneho inzulínu na fixnú kombináciu GLP1-RA s bazálnym inzulínom.

Pre úplnosť pohľadu, koexistencia SGLT2i a GLP1-RA je možná aj podľa aktuálne platných indikačných obmedzení pre SGLT2i, podľa ktorých k už existujúcej liečbe GLP1-RA je následne pridaná liečba SGLT2i z kardiologickej alebo nefrologickej indikácie.

Pri intenzifikácii liečby s využitím koexistencie SGLT2i a GLP1-RA vo fixnej kombinácii s inzulínom sa vzďaľuje potreba použitia prandiálnych dávok inzulínu. **Pri deintenzifikácii** liečby dochádza k redukcii počtu vpichov a potreby použitia prandiálnych dávok inzulínu. U náročných pacientov s celkovou dávkou inzulínu ≥ 150 UI pri deintenzifikácii liečby dochádza k redukcii celkového množstva inzulínu a pri dobrej spolupráci a angažovanosti pacienta k redukcii počtu vpichov až k prípadnému vynechaniu prandiálnych dávok inzulínu.

Kombinácia SGLT2i a GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom prináša možnosť ovplyvnenia 8 z 8 patofyziologických mechanizmov „zlovestného oktetu“. Zmena paradigmy intenzifikovanej liečby DM2T, s využitím koexistencie SGLT2i a GLP1-RA spočíva vo využití potenciálu liečby v kombinácii metformínu, GLP1-RA vo fixnej kombinácii s bazálnym in-

zulínom a SGLT2i a ich vplyvom na sledované kardio-renálne-metabolické účinky liečby.

Literatúra

1. ElSayed NA, Grazia Aleppo G, Vanita R, Aroda VR et al. [American Diabetes Association]. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1): S140–S157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.2337/dc23-S009>>.
2. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2024 – 31.3.2024, Časť B: Indikačné obmedzenia. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202403>>.
3. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M et al. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): S127–S138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dcS13-2011>>.
4. Waszczuk P. Fixná kombinácia inzulínu glargín a GLP-1 antagonistu lixisenatidu iGlarLixi – deintenzifikácia, titrácia a zlepšenie metabolickej kompenzácie pacienta s diabetes mellitus 2. typu. Dostupné z WWW: <<https://www.m-edu.sk/fixna-kombinacia-inzulínu-glargin-a-glp-1-antagonistu-lixisenatidu-iglarlix-deintenzifikacia-titracia-a-zlepsenie-metabolickej-kompenzacie-pacienta-s-diabetes-mellitus-2-typu/>>.
5. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1353–1362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12982>>.
6. Gourdy P, Darmon P, Dievart F et al. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1): 79. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12933-023-01798-4>>.
7. Anderson JE. Combining Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors to Target Multiple Organ Defects in Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr* 2020; 33(2): 165–174. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/ds19-0031>>.
8. Frías JP, Guja C, Elise Hardy E et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(12): 1004–1016. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)>.
9. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1353–1362. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/dom.12982>>.
10. Díaz-Trastoy O, Villar-Taibo R, Sifontes-Dubón M et al. GLP1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor combination: an effective approach in real-world clinical practice. *Clin Ther* 2020; 42(2): e1–e12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.012>>.
11. Goldenberg RM, Ahoorja V, Clemens KK et al. Practical considerations and rationale for glucagon-like peptide-1 receptor agonist plus sodium-dependent glucose cotransporter-2 inhibitor combination therapy in type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2021; 45(3): 291–302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2020.09.005>>.
12. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation* 2022; 146(18): 1383–1405. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732>>.
13. Bertocchini L, Baroni MG. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: new insights and opportunities for cardiovascular protection. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1307: 193–212. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/5584_2020_494>.

14. Lo CWH, Fei Y, Cheung BM. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes. *Card Fail Rev* 2021; 7: e04. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.15420/cfr.2020.19>>.
15. Koyani CN, Plastira I, Sourij H et al. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation. *Pharmacol Res* 2020; 158:104870. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.phrs.2020.104870>>.
16. Iannantuoni F, de Aranzazu MM, Diaz-Morales N et al. The SGLT2 inhibitor Empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. *J Clin Med* 2019; 8(11): 1814. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.3390/jcm8111814>>.
17. Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46: 101102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>>.
18. Zinman B, Bhosekar V, Busch R et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(5): 356–367. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)>.
19. SPC Ozempic. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_sk.pdf>.
20. Ludvik B, Friás JP, Tinahones FJ et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(5): 370–381. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30023-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30023-8)>.
21. SPC Trulicity. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_sk.pdf>.
22. Guo M, Gu J, Teng F et al. The efficacy and safety of combinations of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes or obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2020; 67(2): 294–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02175-6>>.
23. SPC Xultophy. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophy-epar-product-information_sk.pdf>.
24. SPC Suliqua. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suliqua-epar-product-information_sk.pdf>.
25. SPC Jardiance. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_sk.pdf>.
26. SPC Invokana. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/invokana-epar-product-information_sk.pdf>.
27. SPC Forxiga. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_sk.pdf>.