

Empagliflozin (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) – the hope for type 2 diabetes mellitus

Empagliflozín (inhibitor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2) – nádej pre diabetikov 2. typu

Murín J

I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Murín J. **Empagliflozin (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) – the hope for type 2 diabetes mellitus.** Cardiology Lett. 2016;25(1):45–58

Abstract. During the current epidemic of diabetes mellitus there is a great search for new antidiabetic drugs. Clinical studies in recent years have usually been satisfied with the cardiovascular safety of new antidiabetic drugs and have not found a reduction of cardiovascular morbidity and mortality. Some new antidiabetic drugs contributed to the development of heart failure and this was considered an adverse event. Empagliflozin is in a new class of antidiabetic drugs (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in kidney) which can improve diabetic compensation by increasing glucosuria. This drug in the clinical trial EMPA-REG OUTCOME has shown us an unbelievably great benefit for type 2 diabetic patients. For the first time in history an antidiabetic drug is able to reduce cardiovascular morbidity and mortality. Treatment in the trial was safe. It is expected that these results will improve our search for better diabetes treatments. Ref. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: diabetes mellitus – cardiovascular events in diabetic patients – sodium-glucose co-transporter inhibitor in the kidney

Murín J. **Empagliflozín (inhibitor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2) – nádej pre diabetikov 2. typu.** Cardiology Lett. 2016;25(1):45–58

Abstrakt. Pri súčasnom obrovskom výskyte i epidémii diabetu sa hľadajú nové antidiabetiká. Klinické štúdie v ostatných rokoch sa uspokojujú s výsledkom kardiovaskulárnej bezpečnosti nových antidiabetík a obvykle nepriniesli benefit v redukcii kardiovaskulárnej morbiditu a mortality. Pri mnohých nových antidiabetikách sa však ako nežiaduci účinok prejavila podpora vývoja srdcového zlyhávania.

Empagliflozín je zástupcom novej triedy antidiabetík (inhibitor natrio-glukózového kotransportéra 2 v obličke), ktoré zlepšujú kompenzáciu diabetu podporou vylučovania glukózy močom. A tento liek v klinickej štúdii EMPA-REG OUTCOME preukázal neočakávane veľký benefit diabetikom 2. typu. Stalo sa tak prvý raz, že antidiabetikum priaznivo ovplyvňuje kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu a výsledky sú prekvapivo dobré. Liečba bola bezpečná. Výsledok štúdie podporí hľadanie nových spôsobov liečby diabetu. Lit. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: diabetes mellitus – kardiovaskulárne príhody u diabetikov – inhibitory natrio-glukózového kotransportéra 2 v obličke – empagliflozín

Žijeme v období explózie výskytu diabetu vo svete, v Európe i na Slovensku. Viac ako 95 % diabetikov je tzv. 2. typu (DM2), v pozadí ktorého je inzulínová rezistencia a jej hlavné

patofyziologické súčasti – nadhmotnosť a obezita. Významnou súčasťou výskytu DM2 je i rodinná záťaž ochorením – ide o zdedenú náchylnosť k ochoreniu, ale v istom zmysle sa

„dedí“ aj spôsob stravovania a životný štýl rodiny (kde je málo telesného pohybu a nadmerný príjem jedla) (1).

DM2 významne súvisí s komorbiditami, ktoré podporujú rozvoj a exacerbáciu kardiovaskulárnych (KV) ochorení (s nadhmotnosťou/obezitou, hypertenziou, aterogénnou dyslipidémiou s nízkym HDL-Ch a vysokými triacylglycerolmi, s redukciou telesnej aktivity) a DM2 je i súčasťou epidémie výskytu „metabolického syndrómu“ (1). Riziko KV ochorenia je u diabetikov 2. typu zvýšené asi 2 – 4-násobne u dospelých (viac u žien), a to i pri zohľadnení prítomnosti iných (konvenčných) KV rizikových faktorov: vyšší vek, fajčenie, obezita, systolický krvný tlak (TK), dyslipidémia (2). Stratégiami pre redukciu KV rizika u DM2 je normalizovať sérovú glykémiu, sérové lipidy globálne (nielen cholesterolémiu), kontrolovať úroveň TK, odstrániť fajčenie a redukovať nadhmotnosť/obezitu (1, 2).

Zlepšenie kontroly glykémie, najmä dlhodobo, asocjuje s redukciou mikrovaskulárnych príhod pri DM2, a zdá sa, že i s redukciou makrovaskulárnych príhod (avšak dôkazov zatiaľ nemáme veľa a táto redukcia si vyžaduje ešte dlhšiu časovú úpravu dysglycidémie, ale asi i úpravu ďalších parametrov DM2, najlepšie viacerých súčasne) (3 – 6). Okrem toho regulátory vstupu liekov na trh v USA (FDA) a v Európe (EMA) vyžadujú pri nových antidiabetikách dlhodobé, počtom chorých veľké, klinické randomizované (najlepšie i dvojito zaslepené) štúdie, najmä o (KV) bezpečnosti týchto liekov (aby sme sa vyhli „prípady tiazolidín-diónov“) (7, 8). Ale iste výrobca nových antidiabetík „veľmi túži“, aby jeho liek v takejto veľkej štúdii zaznamenal nielen (KV a inú) bezpečnosť liečby diabetikov, ale aj KV protektivitú, t. j. redukciu KV príhod, úpravu glykémie a sprievodné účinky na iné KV rizikové faktory.

Empagliflozín a jeho efekt v klinickej štúdii

K najnovším liekom na zlepšenie metabolického stavu diabetikov patria inhibítory SGLT2 (sodíkovno-glukózového kotransportéra 2). Sem patrí aj empagliflozín. V placebom kontrolovanej klinickej štúdii (fáza III) u diabetikov 2. typu, ktorá sa nedávno ukončila a ktorej výsledky sa zverejnili na Výročnom stretnutí Európskej spoločnosti pre skúmanie diabetu (EASD) v Stockholme len nedávno (september 2015), bol použitý buď v monoterapii, alebo ako prídavný liek do kombinačnej liečby diabetikov 2. typu s kardiovaskulárnym ochorením. Vieme z iných sledovaní, že zlepšuje HbA1c asi o 0,7 % – 1,0 % (v závislosti od vstupnej hodnoty HbA1c a od hodnoty renálnej funkcie) pri nízkom výskyte hypoglykemických epizód; ďalej dokáže redukovať telesnú hmotnosť aj hodnoty TK (bez zvýšenia srdcovej frekvencie). Málo ovplyvňuje sérové lipidy. Avšak malé štúdie preukázali i ďalšie benefity liečby pri jeho použití – zlepšuje arteriálnu tuhosť a redukuje aj glomerulárnu hyperfiltráciu (u diabeti-

kov 1. typu) (9, 10). Preukázalo sa, že redukuje aj viscerálny tuk a tiež proteinúriu (11 – 13). A tu môžeme už hovoriť o pleiotropnom efekte empagliflozínu – a nie je to krok ku kardiovaskulárnemu benefitu?

Štúdia EMPA-REG OUTCOME bola koncipovaná na preukázanie dlhodobej KV bezpečnosti empagliflozínu u diabetikov 2. typu (14). Súčasne však testovala i (možné) KV priaznivé účinky liečiva na mikro- i makrovaskulárne príhody. Zahrnula viac ako 7 000 diabetikov 2. typu spomedzi 42 krajín: ≥ 18 rokov, bez antidiabetickej liečby (≥ 12 týždňov pred randomizáciou), s HbA1c ($\geq 7\%$ a $\leq 9\%$) alebo v kombinácii s iným antidiabetikom (HbA1c $\geq 7\%$ a $\leq 10\%$). Osoby museli mať vyššie KV riziko, a preto museli mať ≥ 1 prekonanú príhodu: 1. Prekonaný infarkt myokardu (> 2 mesiace pred podpisom informovaného súhlasu). 2. Dôkaz multivaskulárneho koronárneho ochorenia (≥ 2 veľké artérie alebo kmeň ľavej koronárnej artérie) dokladovaného: a) významnou koronárnou stenózou ($\geq 50\%$ luminálneho zúženia pri koronárnej angiografii či pomocou CT vyšetrenia), b) predchádzajúcou revaskularizáciou (PCI so stentom či CABG, > 2 mesiace od podpísania informovaného súhlasu), c) kombináciou revaskularizácie jednej koronárnej artérie a prítomnosti významnej stenózy ($\geq 50\%$ luminálneho zúženia) v inej artérii. 3. Preukázanie jednocievneho koronárneho ochorenia ($\geq 50\%$ luminálneho zúženia pri koronárnej angiografii/CT vyšetrení bez revaskularizácie, ale aspoň s jednou ďalšou skutočnosťou: a) pozitívny neinvazívny ergometrický test, b) prepustenie z nemocnice pre nestabilnú angínu pectoris (≤ 12 mesiacov pred podpisom súhlasu so štúdiou). 4. Nestabilná angína pectoris (> 2 mesiace pred podpísaním informovaného súhlasu s evidenciou jednocievneho či viacievneho koronárneho postihnutia). 5. Anamnéza náhlej cievnej mozgovej príhody (ischemickej či hemoragickej) (> 2 mesiace pred podpisom informovaného súhlasu). 6. Okluzívne ochorenie periférnej artérie dokladované nasledovne: a) angioplastika končatinovej artérie, stentovanie artérie či by-passový chirurgický zákrok, b) amputácia distálnej či aj proximálnej dolnej končatiny pre cirkulačnú insuficienciu, c) prítomná signifikantná stenóza periférnej artérie ($> 50\%$ pri angiografickom vyšetrení, alebo $> 50\%$ či hemodynamicky významná pri neinvazívnom vyšetrení) v jednej končatine, d) index ABI $< 0,9$ pri ≥ 1 členku.

Štúdia tiež vyžadovala, aby základná antidiabetická liečba nebola menená ≥ 12 týždňov pred randomizáciou, a v prípade inzulínu sa nemenila viac ako 10 % od dávky v čase randomizácie (aspoň 12 týždňové trvanie).

V priebehu štúdie bol v úvode dvojtýždňový otvorený, placebom vyplnený interval liečby. Cieľom bolo otestovať choreho v adherencii k dlhodobej liečbe. Následne boli pacienti randomizovaní do troch liečebných ramien: a) empagliflozín 10 mg/d, b) empagliflozín 25 mg/d alebo c) placebo raz denne popri ostatnej štandardnej liečbe. Pacienti boli stratifikovaní podľa hodnôt HbA1c pri skriningu ($< 8,5\%$, $\geq 8,5\%$), podľa

BMI v čase randomizácie ($< 30 \text{ kg/m}^2$ a $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), podľa regiónu (kontinenty) a podľa renálnej funkcie (eGF vypočítaná podľa rovnice MDRD v čase skríningu: $\geq 90 \text{ ml/min}$, $60 - 89 \text{ ml/min}$ a $30 - 59 \text{ ml/min}$).

Aké boli ciele štúdie: 1. Primárnym cieľom bola doba do prvého výskytu KV úmrtia/nefatálneho infarktu myokardu/nefatálnej NCMP. 2. Hlavným sekundárnym cieľom bola doba do prvého výskytu hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris. Ale boli i ďalšie ciele: výskyt srdcového zlyhávania s hospitalizáciou, celková mortalita, výskyt TIA a výskyt koronárnej revaskularizácie, ďalej novoobjavená albuminúria (urinárny albumín/kreatinín $\geq 30 \text{ mg/g}$) a makroalbuminúria ($\geq 300 \text{ mg/g}$), kompozitný mikrovaskulárny end-point (laser-terapia retinopatie, hemorágia sklovca, slepota, nový výskyt či zhoršenie nefropatie).

V štúdii ešte sledovali (do 12 týždňov, do jedného roka a dlhodobo počas rokov štúdie) vplyv testovaného antidiabetika na HbA1c, glykémiu nalačno, telesnú hmotnosť, obvod pásu a na TK.

Vplyv empagliflozínu na renálny biomarker cystatin C a na KV biomarkery (hs CRP a hs TnT) hodnotili podštúdie. Bezpečnosť liečby sa hodnotila výskytom nežiaducich účinkov, stavom laboratórnych údajov, klinickým stavom diabetikov, 12-zvodovým EKG vyšetrením a prídavnou (novou, potrebnou) liečbou. Sústredili sa na tieto nežiaduce účinky: hypoglykemické epizódy ($< 3,9 \text{ mmol/l}$), potrebu doplniť voľum tekutín, fraktúry, zmeny pečeneových testov, elektrolytov, malignity, diabetickú ketoacidózu, infekcie močového traktu a genitálne infekcie.

A aké boli výsledky štúdie?

Efekt empagliflozínu

Sú ďalej uvedené (15).

- A) Randomizovaných bolo 7 020 diabetikov, kde 4 687 bolo v ramene liečby empagliflozínom a 2 333 v ramene liečby placebom, ale všetci mali štandardnú ostatnú liečbu. Až 97 % chorých sledovanie v štúdii ukončilo a 25,4 % chorých liečbu predčasne ukončilo.
- B) Charakteristiky zaradených v oboch podskupinách liečby (empagliflozín/placebo) boli podobné vzhľadom na vek, pohlavie, BMI, HbA1c, hodnoty krvného tlaku, hodnoty renálnych funkcií, hodnoty albuminúrie a charakteristiky prítomnosti KV rizikových faktorov. Všetci mali dobrú a podobnú antidiabetickú alebo i KV liečbu (statíny, antiagreganciá, antihypertenzíva, blokátory RAAS i betablokátory, diuretiká). Medián trvania liečby v štúdii bol 2,6 roka, ale medián pozorovania/sledovania chorých bol 3,1 roka.
- C) Kardiovaskulárne príhody (end-pointy, EP) v štúdii: 1. Primárny EP (KV mortalita/nefatálny infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) bol významne menej častý

u pacientov v ramene liečby empagliflozínom (490 osôb spomedzi 4 687 zaradených, t. j. 10,5 %) než v ramene liečby placebom (282 osôb spomedzi 2 333 zaradených, 12,1 %), a preto miera rizika (HR) bola: 0,86 ($p < 0,001$) pre noninferioritu, ale bolo s $p = 0,04$ i pre superioritu, čo je významný efekt (a prekvapivý !). 2. Hlavný druhotný EP (podobný primárnemu EP s pridaním hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris): 599 osôb spomedzi 4 687 zaradených (12,8 %) v ramene aktívnej liečby versus 333 osôb (spomedzi 2 333 zaradených, 14,3 %) v ramene placeba – s HR: 0,89 ($p < 0,001$ pre noninferioritu a s $p = 0,08$ pre superioritu). 3. Iné výsledky dopadli pre empagliflozín tiež vynikajúco: kardiovaskulárna mortalita s HR: 0,62 (S), celková mortalita s HR: 0,68 (S) a hospitalizácie pre srdcové zlyhávania s HR: 0,65 (S). 4. Ďalšie výsledky: nevyskytli sa významné rozdiely (medzi oboma liečebnými podskupinami) vo výskyte infarktov myokardu (4,8 % vs 5,4 %) a vo výskyte mozgových cievnych príhod (3,5 % vs 3,0 %). 5. Výskyt primárneho EP (cieľa) a druhotného EP (cieľa) bol podobný či pacientov liečili 10 mg dávkou alebo 25 mg dávkou. 6. Benefit empagliflozínu (vs placebo) bol prítomný vo všetkých podskupinách diabetikov (podľa veku, pohlavia, hodnôt BMI, krvného tlaku, glomerulárnej filtrácie, KV rizika i pri zohľadnení antidiabetickej a KV liečby), viac vyjadrený pre KV mortalitu než pre primárny cieľ štúdie.

- D) Glykemická kontrola v štúdii: 1. Po 12 týždňoch liečby boli sérové hodnoty HbA1c v priemere nižšie v podskupine liečených empagliflozínom – o 0,54 % (10 mg dávka) a o 0,60 % (25 mg dávka). 2. Po 94 týždňoch to bolo menej (možnosť upravovať antidiabetickú aj ostatnú liečbu) – len o 0,42 % a o 0,47 %, a po 206 týždňoch len o 0,24 % a o 0,36 %.
- E) Empagliflozín (oproti placebo) viedol k malej redukcii hmotnosti, obvodu pásu, urikémie a oboch krvných tlakov bez vplyvu na srdcovú frekvenciu, s malým zvýšením sérových hladín LDL-Ch a HDL-Ch. Viac pacientov v placebovom ramene liečby dostalo prídavnú antidiabetickú liečbu (sulfonylurea, inzulín), antihypertenzívnu liečbu (aj diuretiká), a aj antikoagulačnú liečbu.
- F) Proporcie pacientov, ktorí utrpeli v štúdii nežiaduce účinky, závažné nežiaduce účinky a účinky vedúce k prerušeniu liečby boli v oboch ramenách štúdie podobné. Len výskyt genitálnych infekcií bol o niečo vyšší v empagliflozínovom ramene liečby.

Čo priniesli výsledky?

Liečba empagliflozínom priniesla významný benefit diabetikom s prítomným (zrejmým) KV ochorením, napriek tomu, že títo chorí boli veľmi dobre KV liečení (antihypertenzívami, pre dyslipidémiu, blokátormi RAAS, aspirínom). Účinnosť

liečby empagliflozínom nastala pomerne rýchlo po jej začatí a udržala si svoju silu a trend.

V štúdií participovali vynikajúci odborníci (investigátori) a snažili sa upraviť hyperglykémiu. Ale i tak u mnohých sa to nepodarilo – taká je skutočnosť v klinickej praxi – a v 206. týždni liečby bol HbA1c až 7,81 % (empagliflozínové rameno) versus 8,16 % (placebové rameno). A to je pravdepodobne zanedbateľný činiteľ benefitu empagliflozínu.

Predpokladajú sa aj iné „patomechanizmy benefitu empagliflozínu“ a niektoré ďalšie sa skúmajú. Ide o ovplyvnenie arteriálnej tuhosti (stiffness), ovplyvnenie kardiálnej funkcie, ovplyvnenie potreby myokardiálneho kyslíka (pri absencii aktivácie sympatika), ovplyvnenie „kardio-renálnych vplyvov“, redukciu albuminúrie, redukciu urikémie, ovplyvnenie hmotnosti, viscerálnej obezity i krvného tlaku. Kto dnes rozumie mechanizmu benefitu empagliflozínu? – asi nikto, ale jeho poznanie je potrebné nielen pre porozumenie efektu liečby empagliflozínom, ale i pre poznanie, ako riešiť morbiditu a mortalitu u diabetikov. A tá je dnes prevažne kardiovaskulárna.

Dobrou správou je aj bezpečnosť liečby, kde treba sledovať výskyt uroinfekcií a dbať na ich prevenciu, respektíve včasnú liečbu.

Môj osobný názor – neočakával som v najbližších rokoch benefit (superioritu) antidiabetickej liečby v kardiovaskulárnej oblasti. A zrazu taká štúdia prišla. Je to však príjemné prekvapenie. Empagliflozín iste pomôže chorým s diabetom, ale výsledok štúdie významne stimuluje aj riešenie patofyziológie „kardio-diabetu“. A jeho vyriešenie pravdepodobne prinesie nový prístup k liečbe tohto (dnes epidemického) ochorenia.

Literatúra

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl.1):S11-S66.
2. Collaboration ERF, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222.
3. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11, CD008143.
4. Ninomiya T, Perkovic V, De Zeeuw D, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc. Nephrol* 2009;20:1813-1821.
5. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121:1244-1263.
6. Lee SJ, Leipzig RM. Incorporating lag time to benefit into prevention decisions for older adults. *JAMA* 2013;310:2609-2610.
7. Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research): Guidance for industry: Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular risk in New Antidiabetic Therapies to Treat type 2 Diabetes;2008 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>. (accessed November 15, 2013)
8. European Medicines Agency: Guideline on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment or Prevention of Diabetes Mellitus, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf. (accessed November 15, 2013)
9. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28-38.
10. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-597.
11. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-169.
12. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-950.
13. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:463-473.
14. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102-109.
15. Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17.