

Kardiovaskulární riziko u diabetiků a diabetiček

MUDr. Petr Žák, prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Kardiovaskulární (KV) onemocnění, zejména infarkt myokardu a akutní cévní mozková příhoda, jsou celosvětově hlavní příčinou mortality. Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) každý rok na KV onemocnění umírá přibližně 17 milionů obyvatel. Výsledky populačních studií u nemocných s diabetem nám ukazují asymetrii rizika KV onemocnění u žen v porovnání s muži, žena s onemocněním diabetem ztrácí svůj dosud příznivý KV profil. Mechanismy spojující prediabetes a diabetes s KV onemocněními byly v minulosti podrobně zkoumány. Inzulinová rezistence a postprandiální glykemie (PPG) jsou primárně zodpovědné za akceleraci aterosklerózy u pacientů s diabetem 2. typu. Inkretinová antidiabetika jsou novou skupinou antidiabetik – zahrnují agonisty GLP-1 receptoru (GLP-1 RA) a inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (i-DPP4). Léčba inkretiny obnovuje narušený „inkretinový efekt“ u diabetu 2. typu. Léčba novým prandiálním agonistou GLP-1 receptoru (lixisenatidem) s nízkým rizikem hypoglykemie a těsnou kontrolou postprandiální glykemie (PPG) by mohla být spojovacím článkem mezi efektivní léčbou diabetu 2. typu a redukcí rizika vzniku KV onemocnění.

Klíčová slova: KV onemocnění, asymetrie KV rizika vázaná na pohlaví, inzulinová rezistence, PPG, agonisté GLP-1 receptoru.

Cardiovascular risk in diabetics

Cardiovascular disease (CVD), particularly myocardial infarction and acute stroke, is the leading cause of death worldwide. According to Health Organisation (WHO) CVD is every year responsible for some 17 millions of deaths. Diabetic women are at particularly high risk of CVD; diabetes eliminates the usual female advantage for coronary disease mortality. Mechanisms linking pre-diabetes and type 2 diabetes with CVD has been extensively reviewed. Insulin resistance and postprandial glycemia (PPG) are likely to explain a major part of enhanced atherothrombosis in diabetes type 2. Incretins, recently approved class of therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes, GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i), exert their actions through potentiation of incretin receptor signaling and recovery “incretin effect”. New prandiál GLP-1 RA (lixisenatide) therapy is characterized with low risk of hypoglycemia and improved control of PPG, both effects could be a mechanism linking effective treatment of type 2 diabetes and reduction of cardiovascular risk.

Key words: CVD, gender differences in cardiovascular risk, insulin resistance, PPG, GLP-1 receptor agonists.

Med. praxi 2015; 12(1): 22–26

Disproporce kardiovaskulárního rizika při diabetu vázaná na pohlaví

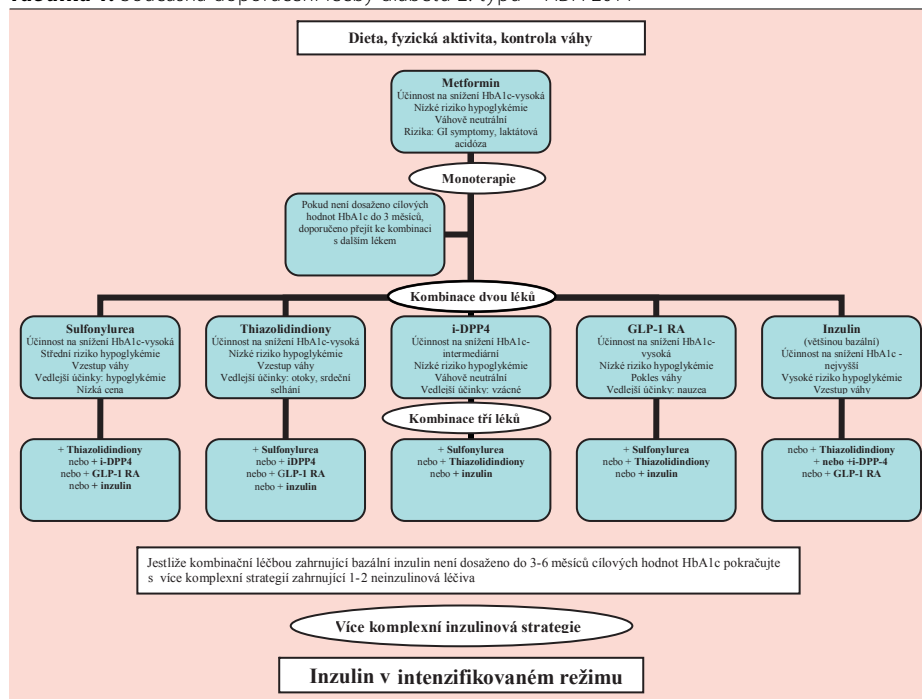
Kardiovaskulární (KV) onemocnění, zejména infarkt myokardu a akutní cévně mozková příhoda, jsou celosvětově hlavní příčinou mortality (1). Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) každý rok umírá na KV onemocnění přibližně 17 milionů obyvatel. V roce 2030 se očekává úmrtí na KV onemocnění až u 25 milionů obyvatel (2). V obecné populaci je riziko KV onemocnění u mužů 2–5x vyšší než u žen (3, 4). Výsledky populačních studií u nemocných s diabetem nám ukazují asymetrii rizika KV onemocnění u žen v porovnání s muži. Hyperglykemie, resp. diabetes více zvyšují riziko KV onemocnění u žen než u mužů (5). Uvedenou hypotézu podporují i výsledky studie Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE) – po provedené multivariační adjustaci u 14 evropských kohort bylo relativní riziko (RR) KV onemocnění u nemocných diabetem u žen 3,29 vs. 1,40 pro muže (6). Stejná zjištění poskytla i studie Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC), kde RR KV onemocnění u žen bylo více než dvojnásobné v porovnání

s muži 2,59 vs. 1,89 (7). Sattar et al. ve své práci obhajuje hypotézu, že žena s onemocněním diabetem ztrácí svůj dosud příznivý KV profil. Jinými slovy KV rizikové faktory se při přechodu z nediabetického období do diabetu více mění u žen než u mužů (8). U žen při manifestaci diabetu je přítomna větší inzulinová rezistence a větší vzestup v adipozitě v porovnání s muži. Souhrnem lze tedy konstatovat, že k onemocnění diabetem 2. typu u žen je třeba větší závažnost metabolické poruchy v porovnání s muži (9). V souladu s uvedenými závěry jsou i výsledky Logue et al., kde ženy musely dosáhnout statisticky významně vyšší hodnoty BMI k manifestaci diabetu 2. typu v porovnání s muži (10). Výrazně vyšší KV riziko u žen je přítomno i u diabetu 1. typu – studie High Risk of Cardiovascular Disease in patients With Type 1 Diabetes in the UK prokázala na studiové populaci s diabetem 1. typu ($n = 7\,479$) a kontrolní skupině bez diabetu ($n = 38\,116$) spárované dle pohlaví a věku nárůst RR pro ženy s diabetem oproti kontrolní skupině bez diabetu na 7,7 (5,5–10,7) ve srovnání s hodnotou RR pro muže 3,6 (95 % CI 2,9–4,5). Rozdíl v RR vázaný na pohlaví byl jednoznačně statisticky významný ($p = 0,0007$) (11).

Efekt intenzivní kontroly jednotlivých rizikových faktorů na kardiovaskulární riziko

Evropská odborná doporučení hodnotí 10leté riziko rozvoje fatální kardiovaskulární příhody $\geq 5\%$ jako vysoké. Pacienti s diabetem 1. typu dosahují takového rizika přibližně ve věku 50 let, tedy zhruba o 10–15 let dříve než nediabetická populace. V červnu 2005 na výročním zasedání American Diabetes Association (ADA) byly prezentovány výsledky 17letého následného sledování účastníků studie The Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (DCCT/EDIC). U intenzivně léčené skupiny byla přítomna jasně signifikantní 57% redukce rizika sdruženého KV cíle (nefatální infarkt myokardu, akutní cévně mozková příhoda nebo smrt z KV příčin) $p = 0,018$. Tak významná redukce RR KV onemocnění intenzivně léčené skupiny byla přítomna i přes konvergenci kompenzace diabetu obou skupin posuzovaných dle hodnoty HbA1c od ukončení aktivní fáze DCCT v roce 1993 (12).

Dnes je známo více jak 300 rizikových faktorů KV onemocnění, jako klíčové můžeme označit

Tabulka 1. Současná doporučení léčby diabetu 2. typu – ADA 2014

Zpracováno dle ADA doi: 10.2337/dc14-S014 Diabetes Care January 2014 vol. 37 no. Supp. S14-S80

hypertenzi, dyslipoproteinemii a diabetes, neovlivnitelná část rizika je dána věkem a pohlavím. V posledních dekádách se úsilí cílené na snížení KV rizika zaměřilo zejména na snížení hladiny LDL cholesterolu. Léčba statiny prokazatelně snižovala riziko KV onemocnění a byl prokazatelný efekt závislý na dávce. Post hoc analýza studie West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) poukázala na další možný benefit léčby statiny – snížení rizika vzniku diabetu (13). Nesporným zůstává efekt snížení hladiny LDL cholesterolu na pokles rizika vzniku kardiovaskulárního onemocnění. Pokles hladiny LDL cholesterolu o 1 mmol/l je spojen se snížením rizika kardiovaskulárního onemocnění o 23 % (14). V některých klinických studiích byl prokázán ještě významnější přínos hypolipidemické terapie – ve studii JUPITER byla léčba statiny spojena s 39% redukcí primárního cíle (nefatální infarkt myokardu, cévně mozková příhoda, úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění) (15, 16). Vysoce riziková je současná přítomnost diabetu a hypertenze, ve Framinghamské studii z let 1952–1974 byl prokázán nárůst RR KV onemocnění pro pacienty s diabetem na 3,0. Po adjustaci na demografické parametry byla přítomnost hypertenze u pacientů s diabetem spojena se 72% nárůstem celkové mortality a 57% nárůstem rizika vzniku KV onemocnění (17). Vzhledem k tak výraznému nárůstu relativního rizika u diabetiků s hypertenzí bylo doporučováno dosáhnout farmakoterapií hodnot krevního tlaku pod 130/80 mm Hg. Jak ale ukázaly pozdější práce, pokud jsou cílové hodnoty krevního tlaku nastaveny příliš nízké, riziko kardiovaskulárních onemoc-

nění paradoxně roste (efekt J křivky). Dané zjištění otevřelo otázku potřeby nového stanovení cílových hodnot krevního tlaku diabetiků s hypertenzí (18). Data získaná ze studie UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ukázala jednoznačný negativní vliv nekorigované hypertenze. U intenzivně léčené skupiny s kontrolou hypertenze (TK < 150/85 mm Hg) byl patrný jednoznačný pokles mortality – 32 % ($p = 0,019$) i rizika nově vzniklé cévně mozkové příhody – 44 % ($p = 0,013$) (19). V metaanalýzách klinických hodnocení u pacientů s diabetem nebo poruchou glukózové tolerance bylo akceptovatelné dosažení hodnot systolického krevního tlaku 130–135 mm Hg, s více agresivním cílem hodnot systolického krevního tlaku (< 130 mm Hg), docházelo sice k poklesu rizika cévně mozkových příhod, ale riziko dalších makro a mikrovaskulárních komplikací již dále neklesalo (20). V různých studiích u pacientů s diabetem 2. typu byly hodnoty krevního tlaku dosažené léčbou velmi rozdílné, proto nelze jednoznačně určit cílovou hodnotu krevního tlaku. Česká společnost pro hypertenzi doporučuje cílovou hodnotu krevního tlaku u pacienta s diabetem 2. typu kolem 130/80 mm Hg (21). Evropská společnost pro hypertenzi ve svých doporučeních z roku 2013 doporučuje u pacientů s diabetem jako cíl léčby hodnotu krevního tlaku pod 140/90 mm Hg (22).

Těsná kompenzace diabetu a kardiovaskulární mortalita

Přes významné pokroky v léčbě diabetu zůstávají kardiovaskulární onemocnění hlav-

ní příčinou morbiditu a mortality u diabetiků. Pacienti s diabetem 1. typu jasně profitují z intenzivní terapie cílené na těsnou kontrolu glykemií jak po stránce redukce mikrovaskulárních komplikací, tak i signifikantní redukcí KV rizika – jak prokázalo 30leté sledování ve studii DCCT/EDIC (12). U diabetu 2. typu vede těsná kompenzace také k jasné redukcí rizika u mikrovaskulárních komplikací, ale v oblasti redukci KV rizika je situace výrazně složitější. Klinické studie zaměřené na těsnou kompenzaci diabetu neprokázaly jasnou souvislost mezi zlepšením kompenzace diabetu a redukcí kardiovaskulárního rizika. Ve studii Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD trial) došlo sice k nesignifikantnímu poklesu v primárním cíli (nefatální infarkt myokardu a cévně mozková příhoda), ale pro výrazný nárůst mortality u intenzivně léčené skupiny byla studie po 3,5 letech ukončena (23). Chybějící efekt těsné kompenzace diabetu na redukcí kardiovaskulárního rizika byl také pozorován ve studiích Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) (24) a Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes (VADT) (25). Ve studii UKPDS byla prokázána redukce KV rizika u intenzivně léčené skupiny o 33 % – což výrazně kontrastuje se vzestupem celkové mortality ve studii ACCORD incidence rate ratio (IRR) 1,27, 95 % CI 1,05–1,53. V následně publikované metaanalýze výsledků čtyř randomizovaných klinických studií (UKPDS, ACCORD, ADVANCE a VACSMD) intenzivní kontrola glykemií nevedla ke statisticky signifikantnímu rozdílu v celkové mortalitě – IRR 1,01, 95 % CI (0,86–1,18), nefatální cévně mozkové příhodě IRR 1,02, 95 % CI (0,88–1,20), byl ale prokázán signifikantní rozdíl v redukcí rizika nefatálního infarktu myokardu u intenzivně léčené skupiny 0,86 (0,77–0,97) $p = 0,015$ (26).

Inzulínová rezistence, endoteliální dysfunkce a KV riziko

Pokud ale zlepšení kompenzace diabetu vyjádřené poklesem glykovaného hemoglobinu (HbA1c) zřejmě není hledanou cestou k redukcí kardiovaskulárního rizika, kterým směrem bychom měli obrátit svou pozornost? Jak prediabetes (zvýšená glykemie na lačno a porucha glukózové tolerance), tak i diabetes 2. typu jsou charakterizovány přítomností inzulínové rezistence. Patofyziologie vzniku a rozvoje inzulínové rezistence je komplexní, zahrnuje obezitu, zánět, mitochondriální dysfunkci, hyperinzulinemii, lipotoxicitu/hyperlipidemii, genetické pozadí, stárnutí, oxidační stres, hypoxii, lipodystrofii

Tabulka 2. Změna HbA1c a BMI při léčbě GLP-1 RA vs. ostatní skupiny**Změna HbA1c a BMI při léčbě GLP-1 RA vs. ostatní skupiny antidiabetik**

	Placebo	SU	IDPP-4	Pioglitazon	Inzulín	Celkově
HbA1c						
Počet studií v délce 24 týdnů	(14)	(6)	(4)	(2)	(10)	(31)
	-0.86 [-1.01; -0.72]**	-0.16 [-0.36; -0.04]	-0.46 [-0.56; -0.37]**	-0.04 [-0.33; -0.25]	-0.03 [-0.19; -0.14]	-0.40 [-0.54; -0.26]**
Počet studií v délce 52 týdnů	(2)	(5)	(2)	--	(3)	(12)
	-0.98 [-1.62; -0.34]**	-0.16 [-0.40; -0.08]	-0.40 [-0.79; -0.07]*		-0.03 [-0.23; -0.16]	-0.27 [-0.46; -0.18]*
BMI (kg/m²)						
Počet studií v délce 24 týdnů	(13)	(5)	(3)	(2)	(9)	(27)
	-0.58 [-0.89; -0.26]**	-1.25 [-1.56; -0.95]**	-0.58 [-1.15; -0.02]*	-1.30 [-2.18; -0.42]**	-1.12 [-1.45; -0.79]**	-0.91 [-1.13; -0.70]**
Počet studií v délce 52 týdnů	(4)	(4)	--	--	(3)	(10)
	-0.03 [-1.23; -1.22]	-1.92 [-3.50; -0.34]*			-1.42 [-1.96; -0.88]**	-1.06 [-2.09; -0.04]*

*p<0.05, **p<0.001

Upraveno zdroj Diabetes, Obesity and Metabolism 2014;16: 38–47

nebo těhotenství. Při rostoucí inzulínové rezistenci tuková tkáň ztrácí svou citlivost na inzulín a dochází ke zvýšení hladiny volných mastných kyselin (FFA) a triacylglycerolů (TG) v plazmě. Inzulínová rezistence roste s věkem, tento fakt bývá spojován s nárůstem centrální obezity u stárnující populace (27). Ruige et al. provedl metaanalýzu publikovaných studií a poukázal na pouze slabou asociaci mezi přítomností hyperinzulinémie a kardiovaskulárními onemocněními. Vzhledem k provázanosti inzulínové rezistence a výše uvedených dalších složek metabolického syndromu statistické modely zřejmě podhodnocují skutečný význam inzulínové rezistence (28). Pokud ale použijeme matematický model (Archimedes model) k porovnání studiové populace s modelovanou populací s normální hodnotou inzulínové rezistence, můžeme izolovat provázanost sledovaného parametru s ostatními proměnnými a posoudit tak jeho vliv. Autorský kolektiv vedený Eddy D. využil data ze studie National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) k vytvoření simulované populace mladých dospělých a při normalizaci inzulínové rezistence model ukazoval dramatické snížení rizika infarktu myokardu o 42%! Inzulínová rezistence by poté mohla být více významným rizikovým faktorem pro riziko infarktu myokardu než systolický krevní tlak (36%) nebo HDL cholesterol (31%) či LDL cholesterol (16%) (29). Na souvislost inzulínové rezistence a rizika KV onemocnění ukazují

ale i výsledky dalších studií. Ve studii potomků pacientů zařazených do Framinghamské studie (Framingham Offspring Study) byly vysoké hladiny von Willebrandova faktoru (vWF) – biomarkeru endoteliálního poškození – asociovány během 11letého následného sledování se zvýšením rizika vzniku nového kardiovaskulárního onemocnění (30). V Hoornově studii byly markery endoteliální dysfunkce a subklinického zánětu spojeny s 43% nárůstem rizika kardiovaskulární mortality u pacientů s DM 2 (31), na druhé straně zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů (hs-CRP, IL-6 a TNF alfa) predikují vznik diabetu 2. typu (32).

Postprandiální glykemie a KV riziko

Klíčová role PPG jako dalšího rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění byla potvrzena v mnoha klinických studiích. Studie The Diabetes Intervention Study (NIDDM) během 11letého následného sledování prokázala PPG, nikoliv lačnou glykemii, jako rizikový faktor rozvoje infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality (33). Role PPG po hlavním denním jídle jako rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění byla potvrzena v práci Cavalot et al., během 5letého sledování výskytu nově vzniklých kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s diabetem 2. typu (34). V době, kdy počet nově diagnostikovaných onemocnění diabetem již splňuje kritéria pro epidemii, tedy naléhavě hledáme nové skupiny antidiabetik, které nebudou

pouze zlepšovat kompenzaci diabetu, ale i redukovat riziko vzniku KV onemocnění. Vzhledem k výše uvedeným nálezům z klinických studií by nová antidiabetika měla dobře kontrolovat PPG a příznivě ovlivňovat inzulínovou rezistenci.

Farmakoterapie diabetu 2. typu ve vztahu ke KV riziku

Metformin je současným základem farmakoterapie diabetu 2. typu, kardioprotektivní efekt metforminu byl prokázán již ve studii UKPDS (19) a znovu potvrzen v metaanalýze zpracované v roce 2011 zahrnující 35 klinických studií s celkovým počtem 7 171 pacientů léčených metforminem a 1 1301 pacientů v kontrolní skupině – signifikantní benefit terapie metforminem na sdružený KV cíl ($p = 0,031$) (35). Metformin má příznivější KV profil zejména při srovnání se sulfonyleureou. V rozsáhlém dánském registru bylo zahrnuto 107 806 pacientů s diabetem 2. typu léčených monoterapií sulfonyleureou (SU) – glimepirid, glibenclamid, glilipizid, tolbutamid nebo léčených metforminem. Monoterapie SU byla spjata v porovnání s metforminem s vyšším KV rizikem s výjimkou gliklazidu, kdy zvýšení KV rizika nedosáhlo hladiny statistické významnosti (36). Velké naděje byly vkládány do skupiny PPAR-gama agonistů-glitazonů, pro zvýšené riziko fraktur a zvýšení rizika infarktu myokardu byla FDA ukončena registrace rosiglitazonu a druhý zástupce z této skupiny pioglitazon byl podroben pečlivému sledování ve studii PROACTIVE. Studie PROACTIV naopak prokázala při léčbě pioglitazonem signifikantní 16% pokles KV rizika v oblasti sek. KV cíle (celková mortalita, nefatální infarkt myokardu, cévně mozková příhoda) ($p = 0,027$) (37).

Bazální inzulín je, dle současných doporučení American Diabetes Association (ADA) 2014 (tabulka 1), ke zvážení již v dalším kroku, pokud monoterapie metforminem nevedla do 3 měsíců k dosažení cílových hodnot HbA1c (38).

Terapie bazálním inzulínem je účinná i bezpečná, jak prokázala studie Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN trial). Ve studii ORIGIN bylo zařazeno 12 537 pacientů s diabetem, poruchou glukózové tolerance nebo zvýšenou glykemií na lačno a následně randomizováno do skupiny s přidáním bazálního inzulínu glarginu nebo do kontrolní skupiny se standardní léčbou dle platných odborných doporučení. U skupiny s přidáním bazálního inzulínu glarginu byla stanovena cílová hodnota lačné glykemie $\leq 5,3$ mmol/l. Střední doba sledování byla 6,2 roku (5,8–6,7) (39). Ve sdruženém kardiovaskulárním cíli (nefatální infarkt

Tabulka 3. Přehled studií s GLP-1RA s primárním KV cílem

Přehled studií GLP-1RA s primárním KV cílem						
Generický název, frekvence aplikace, jméno výrobce	Studie	Vstupní kritéria: DM2 a uvedené parametry	Primární endpoint	Datum zahájení	Odhad ukončení	Koordinující centra
Liraglutid (1xdenně) Novo Nordisk	LEADER NCT01179048	Věk více než 50 let, cerebrovaskulární, kardiovaskulární onemocnění, nebo srdeční selhání, selhání ledvin, HbA _{1c} ≥ 7%, léčba PAD v kombinaci 0-3, NPH inzulin, nebo dlouze působící inzulinový analog=9 341	KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální(CMP) Celková mortalita	Srpen 2010	Říjen 2015	North Carolina; PHRI
Lixisenatid (1xdenně) Sanofi	ELIXA NCT01147250	stav po akutním koronárním syndromu(STEMI,non-STEMI,NAP), HbA _{1c} 5,5–11% n=6 000	KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP nebo hospitalizace pro NAP	Červen 2010	Leden 2015	Není známo
Dulaglutid (1x týdně) Eli Lilly and Company	REWIND NCT01394952	Věk více než 50 let a potvrzené cévní onemocnění, nebo více než 55 let a subklinické cévní onemocnění, HbA _{1c} ≥ 9,5%, n = 9 622	KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální CMP	Červenec 2011	Duben 2019	PHRI
Exenatid (1x týdně) Bristol-Myers Squibb	EXSCEL NCT01144338	HbA _{1c} 6,5–10% a léčba kombinací PAD (0-3) nebo inzulinem v kombinaci s PAD (0-2)n=9 500	KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální CMP	Červen 2010	Duben 2018	Duke, Oxford

Zdroj: <http://ClinicalTrials.gov> Srpen 18, 2014

myokardu, nefatální cévně mozková příhoda nebo smrt z kardiovaskulární příčiny) byla stejná míra rizika u skupiny léčené inzulinem glargin a u skupiny léčené standardní léčbou RR 1,02 95 % CI (0,94–1,11) $p = 0,63$. Pozoruhodné bylo 10% snížení rizika mikrovaskulárních komplikací při poklesu HbA_{1c} o 0,33 % – u pacientů s HbA_{1c} na počátku studie $\geq 6,4\%$ (46,4 mmol/mol) (40). Dané zjištění koreluje s daty získanými u diabetiků 2. typu ze studie UKPDS, kde 0,9% snížení hodnoty HbA_{1c} bylo asociováno s 25% redukcí mikrovaskulárních komplikací (41).

Velké naděje jsou vkládány do skupiny inkretinů – glukagon like peptid-1 (GLP-1) a gastrický inhibiční polypeptid (GIP) – jsou hormony tenkého střeva, které stimulují sekreci inzulinu závisle na glukóze. Plazmatický GLP-1 je následně rychle degradován dipeptidylpeptidázou-4 (DPP-4). U diabetiků 2. typu bylo prokázáno snížení postprandiálního vzestupu GLP-1- dochází k porušení „inkretinového efektu“. Inkretinová antidiabetika zahrnují inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (i-DPP4) a agonisty GLP-1 receptoru (GLP-1 RA) (42). Společnou vlastností i-DPP4 a GLP-1 RA je nízké riziko hypoglykemie. GLP-1RA snižují PPG třemi mechanismy – zvýšení sekrece inzulinu z beta buněk, suprese produkce glukagonu z alfa buněk a zpomalením vyprazdňování žaludku. Zahájení léčby GLP-1 RA v jednotlivých klinických studiích bylo provázeno signifikantním poklesem HbA_{1c} a váhy. Dané bylo potvrzeno i v analýze 37 klinických hodnocení s GLP-1 RA ve srovnání s ostatními skupinami antidiabetik. Při hodnocení změn lipidového profilu je léčba

GLP-1 RA provázena snížením hladiny celkového cholesterolu a HDL cholesterolu při srovnání s léčbou inzulinem – 0,07 [–0,11; –0,03] $p < 0,001$ a pioglitazonem – 0,10 [–0,16; –0,04] $p < 0,001$ (43). Přehled změn HbA_{1c} a BMI při léčbě GLP-1 RA uvádí tabulka 2.

V současné době přichází na trh nový prandiální GLP-1 RA- lixisenatid. Léčba lixisenatidem nesnižuje lačnou glykemii, ale PPG snižuje více než ostatní GLP-1RA. Snížení glykemických exkurzí při terapii lixisenatidem následně vede k poklesu glykemické variability (44). Glykemická variabilita zřejmě hraje klíčovou roli v rozvoji aterosklerózy a je nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění (45). Spojovacím článkem mezi glykemickou variabilitou a poklesem kardiovaskulárního rizika je zřejmě snížení oxidativního stresu (46). Terapie GLP-1RA agonisty je provázena zvýšením pocitu sytosti, což ve spojitosti se zpomaleným vyprazdňováním žaludku vede k redukcí energetického příjmu a poklesu váhy. V klinické studii GetGoal-X byla hodnocena non inferiorita zahájení léčby lixisenatidem ve srovnání krátce působícím exenatidem u pacientů s diabetem 2. typu neuspokojivě kontrolovaným na terapii metforminem. U léčby lixisenatidem ve srovnání s exenatidem byla nejenom lépe tolerována – nauzea 24,5% vs. 35,1%, zvracení 10% vs. 13%, ale také při léčbě lixisenatidem prodělalo symptomatickou hypoglykemii pouze 8 pacientů (2,5%) vs. 25 (79%) na léčbě exenatidem (47). Nízké riziko hypoglykemie v kombinaci s velmi dobrou kontrolou PPG při léčbě lixisenatidem by mohly ukazovat na příznivý KV profil. Definitivní data nám poskytne až probí-

hající studie ELIXA zaměřená na KV cíle (48). Přehled probíhajících studií zaměřených na KV cíle s dalšími GLP-1 RA uvádí tabulka 3.

Do skupiny inkretinů zařazujeme také inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (i-DPP4), u kterých inhibicí odbourávání GLP-1 a glukózo-dependentního inzulinotropního peptidu (GIP) dochází ke zvýšení sekrece inzulinu a snížení produkce glukagonu v alfa-buňkách pankreatu. Kombinací těchto dvou účinků se poté snižuje lačná i PPG (49). Při léčbě i-DPP4 vildagliptinem bylo prokázáno i zlepšení postprandiální lipemie (50). Léčba i-DPP4 je provázena nízkým rizikem hypoglykemie a je váhově neutrální, v případě léčby vildagliptinem byl prokázán i mírný pokles váhy (51). Data získaná z experimentů ukazují i na další účinky inhibice DPP-4. Substrátem pro DPP-4 jsou i peptidy s potenciálně kardioprotektivním účinkem, například stromal cell derived factor-1 alfa (SDF1), chemokin, který potencuje směřování progenitorových buněk do místa poškození a pozitivně stimuluje angiogenezi. V experimentu bylo u pacientů s diabetem 2. typu léčených i-DPP4 sitagliptinem prokázáno zvýšení hladiny cirkulujících endotelitálních buněk, progenitorových buněk a zmenšení velikosti infarktového ložiska (52).

Výsledky klinických studií zaměřených na kardiovaskulární benefit terapie inkretiny

Vzhledem k nízkému riziku hypoglykemie a neutrálnímu efektu na váhu byly poměrně velká očekávání výsledků dlouhodobých studií s i-DPP4 zaměřených na KV cíle. Ve studii Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (SAVORTIMI-53) při léčbě saxagliptinem nedošlo k ovlivnění primárního cíle (mortalita na KV onemocnění, ischemický iktus, infarkt myokardu) (53). Ve studii Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs. Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE) byla prokázána pouze non inferiorita léčby alogliptinem na riziko KV onemocnění oproti placebo (54). Napjatě tedy budeme očekávat výsledky dalších v současné době probíhajících klinických studií zaměřených na kardiovaskulární benefit terapie i-DPP4 přidané k zavedené léčbě diabetu – studie Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes (CAROLINA) (55) a Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Vascular Risk (CARMELINA) (56)

Ze skupiny GLP-1 RA je dostupná analýza klinických studií zahrnující celkem 1071 pacientů s diabetem 2. typu léčených exenatidem a 2316 pacientů v kontrolních skupinách. Tato analýza zaměřená na KV cíle zahrnovala riziko vzniku cévně mozkové příhody, infarktu myokardu, mortalitu na KV příčiny a revaskularizaci. Kalkulace RR (0,7; 95 % CI 0,38, 1,31) s použitím Mantel-Haenszel metody neprokázala zvýšení KV rizika při terapii exenatidem v porovnání s kontrolními skupinami (57).

Závěr

Závěrem můžeme konstatovat, že inkretiny a zejména GLP-1RA splňují veškeré požadavky kladené na moderní léčbu diabetu: léčba inkretiny efektivně snižuje hladinu glykovaného hemoglobinu při nízkém riziku hypoglykemie, vede k redukci váhy a je dobře tolerována. Léčba prandiálními GLP-1 RA těsně kontroluje PPG, dochází k poklesu glykemické variability a tedy i ke snížení oxidativního stresu. Snížení oxidativního stresu by mohlo být jedním z klíčů ke snížení KV rizika. Doufáme, že výsledky v současné době probíhajících klinických hodnocení zaměřených na KV benefit léčby inkretiny nám přinesou důkazy nejenom o jejich non-inferioritě na KV morbiditu a mortalitu, ale i signifikantní snížení rizika vzniku KV onemocnění při léčbě touto nadějnou skupinou antidiabetik.

Literatura

- Adel El Etriby, Peter Bramlage B, Amany El, Nashar, et al. A report on the prevalence of lipid abnormalities in Egyptian patients on chronic statin treatment The Egyptian Heart Journal 2013; 65: 223–232.
- WHO Cardiovascular diseases (CVDs) 2012; Fact sheet no. 317.
- Chambless L, Higgins M, Kuulasmaa K, et al. WHO Monica Project, and ARIC Study sex difference in ischaemic heart disease mortality and risk factors in 46 communities: an ecological analysis. Cardiovasc Risk Factors 1997; 7: 43–54.
- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. Circulation 1999; 99: 1165–117.
- Wilson PWF, Cupples LA, Kannel WB. Is hyperglycaemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. Am Heart J 1991; 121: 586–590.
- Qing Qiao MD. PhD DECODE Study Group Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of the fasting and the 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001; 161: 397–404.
- Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 75: 2215–2222.
- Sattar. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease Diabetologia 2013; 56: 686–695.
- Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. Diabetologia 2012; 55: 80–87.
- Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? Diabetologia 2011; 54: 3003–3006.
- Sabita S, Soedamah-Muthu, Fuller H, Henrietta E, et al. High Risk of Cardiovascular Disease in patients With Type 1 Diabetes in the U.K Diabetes Care 2006; 29: 798–804.
- The Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group N Engl J Med. 2005; 353: 2643–2653.
- Influence of Pravastatin and Plasma Lipids on Clinical Events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) Circulation 1998; 97: 1440–1445.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375: 735–742.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195–2207.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012; 380: 565–571.
- Chen G., Mc Alister FA, Walker RL, et al. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. Hypertension 2011; 57: 891–897.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y., Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010; 304: 61–68.
- Fujiyama K1, Suzuki H, Sato A, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine, Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) and Maximum Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Coronary Artery Stenosis in Patients with Asymptomatic Type 2 Diabetes. J Atheroscler Thromb. 2014 Apr 8. [Epub ahead of print].
- Ele Ferranini, William C, Cushman. Diabetes and hypertension: the bad companions. Lancet 2012; 380: 601–610.
- Filipovský J. Widimský jr J, Ceral, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).
- Henry N, Ginsberg MD. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid Trial What we learn from subgroup analyses. Diabetes Care May 34 no. 2011; Supplement 2: 107–108.
- Woodward M, Patel A, Zoungas S, et al. Does Glycemic Control Offer Similar Benefits Among Patients With Diabetes in Different Regions of the World? Results from the ADVANCE trial Diabetes Care 2011; 34: 2491–2495.
- C. Duckworth W, McCarren M, Abraira C. Glucose Control and Cardiovascular Complications: The VA Diabetes Trial Diabetes Care 2001; 24: 942–945.
- Steven S, Kennedy F, House J. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes and Vascular Disease Research 2010; 7: 119.
- Jianping Ye. Mechanisms of insulin resistance in obesity, Front Med. 2013; 7: 14–24.
- Ruige JB., Assendelft WJ, Dekker JM, Konstense PJ, Heine RJ. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-bolism analysis. Circulation 1998; 97: 996–1001.
- Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, et al. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease a mathematical analysis. Diabetes Care 2009; 32: 361–366.
- Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, et al. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the Framingham Offspring Study. Circulation 2008; 118: 2533–2539.
- De Jager J, Dekker JM, Kooy A, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation explain much of the excess of cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Hoorn Study. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2006; 26: 1086–1093.
- Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K. Association Between Adiponectin and Mediators of Inflammation in Obese Women. Diabetes 2003; 52: 942–947.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. 1996 Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia 1996; 39: 1577–1583.
- Cavalot A, Petrelli M, Traversa, et al. Postprandial Blood Glucose Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events Than Fasting Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus, Particularly in Women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Postprandial Blood Glucose 2006; 91: 813–819.
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13: 221–228.
- Schramm TK, Gislason GH, Vaag A. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without previous myocardial infarction: a nationwide study Eur Heart J. 2011; 32: 1900–1908.
- Holmann RR, Retnakaran R, Farmer A. PROactive study. The Lancet 2006; 367: 25–26.
- American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2014, Diabetes Care January 2014; 37: 14–80.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, et al. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). Am Heart J 2008; 155: 26–32.
- Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia (the ORIGIN Trial Investigators). New Eng J Med 2012; 367: 319.
- Early insulin treatment in type 2 diabetes: ORIGIN trial or valuable choice as ORIGIN treatment? an open debate on the ORIGIN study results. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012; 22: 1007.
- Richard Shannon Incretin based therapies: can we achieve glycemic control and cardioprotection? J Endocrinol 2014; 221: 17–30.
- Monami M, Dicembrini I, Nardini C. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials, Diabetes, Obesity and Metabolism 2014; 16: 38–47.
- Dominique Xavier Brown, Emma Louise Butler, and Marc Evans Lixisenatide as add-on therapy to basal insulin, Drug Des Devel Ther. 2013; 8: 25–38.
- Hu Y, Liu W, Huang R, et al. Postchallenge plasma glucose excursions, carotid intima-media thickness, and risk factors for atherosclerosis in Chinese population with type 2 diabetes. Atherosclerosis 2010; 210: 302–306.
- Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2011; 10: 19.
- Rosenstock J, Raccach D, Korányi L. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). Diabetes Care. 2013; 36: 2945–2951.
- Evaluation of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndrome du-

ring treatment with AVE0010 (lixisenatide) (ELIXA) [Accessed April 15, 2013]. ClinicalTrials.gov Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01147250>.

49. Martin Haluzík. Využití vildagliptinu v léčbě diabetes mellitus 2. typu: nové indikace a perspektivy Interní Med. 2013; 15(3–4): 99–103.

50. Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2006; 49: 2049–2057.

51. Foley J, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: Mechanistic basis and clinical experience, Vasc Health Risk Manag. 2010; 6: 541–548.

52. Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha. Diabetes Care 2010; 33: 1607–1609.

53. Benjamin M, Scirica Deepak L, Bhatt M. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus N Engl J Med 2013; 369: 1317–1326.

54. Takeda EXAMINE Cardiovascular Safety Outcomes Trial of Alogliptin Met Primary Endpoint of Non-Inferiority Compared to Placebo in Addition to Standard of Care Showing No Increase in Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Patients at High-Risk for Cardiovascular Events Clinical Data Published in New England Journal of Medicine and Presented at the ESC Congress 2013.

55. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. Diab Vasc Dis Res. 2013; 10: 289–301.

56. Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Vascular Risk, CARMELINA, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01897532.

57. Ratner R, Han J, Nicewarner D, et al. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2011; 10: 22.

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2014
Článek přijat k publikaci: 27. 8. 2014

MUDr. Petr Žák

II. interní klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
petr.zak@fnusa.cz
