

Efekt antidiabetickej liečby na incidenciu cievnych mozgových príhod u pacientov s diabetom 2. typu

Effect of antidiabetic treatment on incidence of stroke in patients with type 2. diabetes

Ivan Tkáč

IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP Košice, Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY)

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | ivan.tkac@upjs.sk | www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim/

Doručené do redakcie 6. 8. 2021

Prijaté po recenzii 25. 8. 2021

Abstrakt

Cievne mozgovÉ príhody (CMP) sa vyskytujú u diabetikov viac ako 2-krát častejšie ako v nediabetickej populácii rovnakého veku. Diabetes mellitus je silným rizikovým faktorom hlavne pre ischemické CMP, ktoré predstavujú približne 90 % všetkých CMP. Incidencia CMP je priaznivo ovplyvnená liečbou znižujúcou hladinu LDL-cholesterolu, ako aj antihypertenzívnou liečbou, obzvlášť inhibítormi systému renín-angiotenzín. Štúdie zamerané na dosiahnutie čo najlepšej glykemickej kompenzácie nedokázali prínos lepšej kompenzácie diabetu na prevenciu rozvoja CMP. Z jednotlivých skupín novších antidiabetík nebol dokázaný prínos inhibítormi DPP4, inhibítormi SGLT2 ani inzulínových analógov v prevencii rozvoja CMP. Metaanalýza štúdií s glitazónmi ukázala priaznivý efekt tejto skupiny liekov na prevenciu rozvoja CMP, ale ich závažné vedľajšie účinky viedli k ich obmedzenému užívaniu v poslednom desaťročí. Agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) v štúdiách so semaglutidom a dulaglutidom ako prídavnou liečbou preukázali schopnosť signifikantne znížiť incidenciu CMP v porovnaní s placebom. Podobne aj metaanalýza 8 doteraz publikovaných štúdií s GLP1-RA ukázala signifikantné zníženie incidencie CMP o 17%. Protektívny efekt GLP1-RA voči CMP je sprostredkovaný viacerými mechanizmami. Jednak GLP1-RA majú vo všetkých artériových riečiskách antiaterogénny účinok sprostredkovaný interakciami s procesom aterosklerozy na úrovni endotelu, médiu, agregácie trombocytov a iných tkanív. Okrem toho sa zdá, že GLP1-RA majú protektívny účinok aj priamo v mozgu, čo sa okrem preventívneho účinku voči rozvoju CMP prejavuje aj zmenšením ložiska ischemie pri liečbe GLP1-RA.

Kľúčové slová: agonisty GLP1-receptorov – ateroskleróza – cievna mozgová príhoda – preventívny efekt

Abstract

Stroke occurs more than twice as often in patients with diabetes compared to the non-diabetic population of the same age. Diabetes mellitus is a strong risk factor, especially for ischemic strokes, which account for approximately 90% of all strokes. The incidence of stroke is favourably influenced by LDL-cholesterol-lowering therapy as well as anti-hypertensive therapy, especially renin-angiotensin system inhibitors. Studies which aimed at achieving the best possible glycemic control have failed to demonstrate the benefit of better diabetic control in preventing the development of stroke. Among the different groups of newer antidiabetic drugs, the benefit of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, or insulin analogues in preventing the development of stroke has not been demonstrated. A meta-analysis of studies with glitazones showed a beneficial effect of this group of drugs in preventing the development of stroke, but their serious side effects have led to their limited use in the last decade. GLP-1 receptor agonists (GLP1-RA) as adjunctive therapy in trials with semaglutide and dulaglutide have demonstrated the ability to reduce the incidence of stroke significantly compared with placebo. Similarly, a meta-analysis of eight trials published to date with GLP1-RA showed a significant 17% reduction in the incidence of stroke. The protective effect of GLP1-RA against stroke is mediated by multiple mechanisms. GLP1-RA exert an antiatherogenic effect in all arterial beds mediated by the interactions with the process of atherosclerosis at the level of endothelium, media, platelet aggregation, and other tissues. In addition, GLP1-RA also appear to have a protective effect directly in the brain, which, in addition to a preventive effect against the development of stroke, is manifested by a reduction in the ischemic loci with GLP1-RA treatment.

Keywords: atherosclerosis- GLP-1 receptor agonists – preventive effect – stroke

Cievna mozgová príhoda u pacientov diabetom 2. typu

Cievna mozgová príhoda (CMP) je závažnou vaskulárnou príhodou u pacientov s diabetom 2. typu vedúcou často k invalidizácii až k úmrtiu. Vyskytuje sa približne viac ako 2-krát častejšie u diabetikov ako u rovnako starých jedincov bez diabetu [1]. CMP býva štandardnou súčasťou primárneho kompozitného výsledku v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a prevencie. Na rozdiel od infarktu myokardu, ktorého hlavnou príčinou je trombóza aterosklerotických koronárnych artérií, existuje viac typov CMP a spájanie všetkých typov do jedného kardiovaskulárneho výsledku môže niekedy viesť k pozorovaniu falošne negatívnych výsledkov klinických randomizovaných štúdií.

Asi 10 % všetkých CMP predstavujú hemoragické CMP spôsobené buď intraparenchýmovou, alebo subarachnoidálnou hemorágiou. Primárne modifikovateľné rizikové faktory pre hemoragické CMP sú hypertenzia, fajčenie, nadmerný príjem alkoholu, nízke hladiny LDL-cholesterolu, antikoagulačná a antiagregačná liečba a užívanie sympatomimetických drog ako kokaín, amfetamín alebo efedrín [2]. Diabetes nepatrí medzi modifikovateľné rizikové faktory hemoragických CMP, a tak spoločné vyhodnocovanie efektu kompenzácie diabetu alebo efektov antidiabetík nesúvisiacich s glykémiou vedie k pozorovaniu „oslabenia“ ich efektu na incidenciu CMP [3].

Približne 90 % CMP teda predstavujú ischemické CMP. Z nich asi štvrtinu predstavujú lakunárne CMP spôsobené postihnutím arteriol. Multilakulárny stav vedie pravidelne k rozvoju demencie. Väčšie nelakunárne CMP predstavujú 75 % ischemických CMP. Aj toto je dosť heterogénna skupina, čo sa týka jej patogenézy. Približne jedna šestina nelakunárnych CMP je spôsobená uzáverom veľkých extrakraniálnych alebo intrakraniálnych artérií. Pri jednej tretine nelakunárnych CMP je dokázaný kardioembolický pôvod. Zdrojom kardiálnych embolov je najčastejšie ľavá predsieň pri fibrilácii predsiení asociovanej z chronickým ľavostranným zlyhávaním srdca. Ďalej to môže byť nástenný trombus pri akútnom infarkte myokardu, paradoxná embolizácia pri otvorení foramen ovale a embolizácia z poškodených alebo nahradených chlopní ľavého srdca. Zdrojom vaskulárnych embolov sú aterosklerotické pláty vo veľkých artériách [3].

Napriek použitiu echokardiografie, arteriálnych zobrazovacích metód a holterovského monitoringu EKG, až u polovice nelakunárnych CMP nie je možné zistiť zdroj embolu, teda sa označujú za kryptogénne. Z nich sa u mnohých predpokladá embolický pôvod, ktorý však nie je možné dokázať rutinnými vyšetrovacími metódami [3].

Preto sa v súvislosti s diabetom budeme zaoberať dátami, ktoré referujú o efekte rozličných typov liečby na ischemické CMP aterosklerotického a embolického pôvodu, i keď vo viacerých štúdiách bol uvádzaný iba výskyt všetkých cievnych mozgových príhod, vrátane hemoragických.

Prevenia ischemických CMP

Najdôležitejšie modifikovateľné rizikové faktory ischemických CMP sú artérová hypertenzia, diabetes mellitus, vysoká hladina LDL-cholesterolu, fajčenie, ateroskleróza karotických artérií a fibrilácia predsiení. Analýza Švédskeho národného registra diabetikov sa zamerala na efekt kontroly 5 rizikových faktorov na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu diabetikov 2. typu. Pri analýze boli sledované nasledovné faktory a stanovené kritériá ich kontroly: $HbA_{1c} < 7\%$, systolický tlak krvi < 140 mm Hg alebo diastolický tlak < 80 mm Hg, hodnota LDL-cholesterolu $< 2,5$ mmol/l, abstinencia fajčenia a absencia mikroalbuminúrie, resp. makroalbuminúrie. Diabetici, ktorí mali všetkých 5 rizikových faktorov v rámci cieľových hodnôt, nemali zvýšené riziko rozvoja CMP v porovnaní s kontrolami (pomer rizík – HR 0,95; 95% interval spoľahlivosti – CI 0,84–1,07). Ako bolo uvedené vyššie, výskyt CMP u diabetikov je viac ako 2-násobne vyšší ako u nediabetikov, teda len malá časť diabetikov má kontrolovaných všetkých 5 sledovaných rizikových faktorov. Údaje zo Švédskeho registra poukazujú na zaujímavý fakt, že pri kontrole rovnakého počtu rizikových faktorov boli na tom najhoršie najmladší diabetici mladší ako 55 rokov. V prípade, že iba 1 rizikový faktor nebol pod kontrolou, ich riziko CMP bolo zvýšené (HR 1,55; 95% CI 1,23–1,95). Ak neboli dosiahnuté ciele u všetkých 5 uvedených rizikových faktorov u pacientov mladších ako 55 rokov, ich riziko rozvoja CMP bolo extrémne zvýšené (HR 6,23; 95% CI 3,22–12,05). To znamená, že potreba včasných agresívnych multifaktoriálnych intervencií je najväčšia u diabetikov 2. typu s diagnózou stanovenou pred 55 rokom veku [4].

Ovplyvnenie hypertenzie a dyslipidémie v prevencii rozvoja CMP

Vzhľadom na veľký počet štúdií zameraných na ovplyvnenie hladín LDL-cholesterolu a tlaku krvi uvedieme iba výsledky ich metaanalýz. Hypertenzia je jeden z faktorov, ktoré sú najtesnejšie späté s rizikom rozvoja CMP. Metaanalýza Emdina et al zahrňujúca 19 štúdií liečby hypertenzie u diabetikov demonštrovala, že zníženie systolického tlaku krvi o 10 mm Hg bolo asociované s 27 % znížením relatívneho rizika (RR) rozvoja CMP (RR 0,73; 95% CI 0,64–0,83) [5].

Niektoré antihypertenzíva ako inhibítory ACE majú väčší efekt na prevenciu CMP, než by zodpovedalo ich efektu na krvný tlak. V štúdií MICRO-HOPE pridanie ramiprilu k liečbe viedlo v porovnaní s placebom k zníženiu RR o 23 % (RR 0,77; 95% CI 0,50–0,90), pričom pokles tlaku krvi bol v skupine liečenej ramiprilom na konci štúdie iba o 2/2 mm Hg vyšší ako v kontrolnej skupine [6].

Ďalšou dôležitou intervenciou v prevencii CMP u diabetikov je zníženie hladiny LDL-cholesterolu. Metaanalýza pracovnej skupiny Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration ukázala už v roku 2008, že liečba statínmi vedúca k redukcii LDL-cholesterolu o 1 mmol/l znižuje RR rozvoja CMP o 21% (RR 0,79; 95% CI 0,67–0,93) [7].

Nové hypolipidemiká zo skupiny inhibítorov PCSK9 mali prídavný efekt ako na zníženie hladiny LDL-cholesterolu, tak aj na incidenciu CMP. V štúdiu FOURIER viedlo prídanie evolokumabu k predchádzajúcej liečbe statínmi k redukcii ischemických CMP o 25 % v porovnaní s placebom (HR 0,75; 95% CI 0,62–0,92). Do tejto štúdie bolo zaradených 40 % diabetikov [8]. Podobné výsledky boli pozorované v štúdiu ODYSSEY OUTCOMES s alirokumabom, do ktorej bolo zaradených 30 % diabetikov. Prídavná liečba alirokumabom viedla v porovnaní s placebom k redukcii incidencie fatálnej alebo nefatálnej ischemickej CMP o 27% (HR 0,73; 0,57–0,93) [9].

Antidiabetická liečba v prevencii CMP

Porovnanie intenzívnej a konvenčnej liečby diabetu

Od 60. rokov minulého storočia až do roku 2008 sa klinické štúdie zameriavali na sledovanie kardiovaskulárnych výsledkov v závislosti od kompenzácie diabetu. Vychádzalo to z pozorovaní epidemiologických štúdií, z ktorých vyplynulo, že existuje korelácia medzi glykemickou kompenzáciou a incidenciou kardiovaskulárnych výsledkov, i keď táto korelácia bola slabšia ako korelácia medzi glykemickou kompenzáciou a výskytom mikrovaskulárnych komplikácií. Pri hodnotení výsledkov štúdií antidiabetickej liečby vo vzťahu k incidencii CMP je potrebné zobrať do úvahy aj fakt, že CMP (nefatálne aj fatálne) boli zvyčajne súčasťou primárneho kompozitného výsledku, ktorým bola vo väčšine štúdií z posledného desaťročia incidencia úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna CMP. Samotná incidencia CMP bola zvyčajne vyhodnocovaná ako sekundárny výsledok štúdie, preto väčšina štúdií nemala dostatočnú štatistickú silu zachytiť trend na zníženie, či zvýšenie incidencie CMP ako signifikantný.

V rokoch 1998–2008 boli publikované výsledky vykonané 4 veľkých štúdií, ktoré sledovali efekt lepšej glykemickej kompenzácie na výskyt kardiovaskulárnych výsledkov – UKPDS, ACCORD, ADVANCE a VADT. Ani v jednej z týchto štúdií nebol pozorovaný efekt lepšej

kompenzácie diabetu na incidenciu CMP, kardiovaskulárnu alebo celkovú mortalitu. Metaanalýza týchto štúdií ukázala, že napriek lepšej glykemickej kompenzáci (HbA_{1c} v priemere nižšie o 0,9 % v intenzívne liečenej skupine), nebolo pozorované signifikantné zníženie incidencie CMP (HR 0,96; 95% CI 0,83–1,10). Lepšia glykemická kompenzácia síce signifikantne znížila výskyt infarktu myokardu o 15% (HR 0,85; 95% CI 0,76–0,94), ale nevedla k signifikantnému ovplyvneniu kardiovaskulárnej a celkovej mortality [10]. Vo všetkých vyššie uvedených štúdiách mortalita korelovala s výskytom závažných hypoglykémii. Preto sa vývoj nových liekových skupín zameril na lieky, ktoré by nevedli k rozvoju hypoglykémie a súčasne by mohli priaznivo ovplyvniť kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu.

Glitazóny

Kým vo vyššie uvedených štúdiách bol sledovaný efekt lepšej glykemickej kompenzácie dosiahnutej ľubovoľnou liečbou, od roku 2005 boli publikované štúdie, ktoré sledovali efekt novozavedených antidiabetík do klinickej praxe ako prídavnej liečby v porovnaní s placebom. Prvou skupinou nových antidiabetík zavedených do praxe v 21. storočí boli glitazóny, ktoré znižujú inzulínovú rezistenciu mechanizmom odlišným od metformínu. Štúdie s glitazónmi sa pomerne výrazne líšili svojim dizajnom a rizikovosťou zaradených pacientov. Ich výsledky vrátane metaanalýzy sú uvedené v tab. 1.

Do štúdie PROactive boli zaradení vysoko rizikoví pacienti s preexistujúcim makrovaskulárnym ochorením. Pioglitazón bol prídavaný k predchádzajúcej antidiabetickej liečbe a porovnávaný s placebom. Rizikovosť zaradenej študijnej populácie reflektuje aj incidencia CMP v placebovej skupine, ktorá bola 15,7/1 000 pacientorokov (PR) [11]. V štúdiu RECORD bola kombinácia rosiglitazónu pridanému k metformínu alebo derivátu sulfonylurey porovnávaná s kombináciou metformínu a sulfonylurey [12]. Incidencia CMP v kontrolnej skupine bola 5,2/1 000 PR. Podobne aj do štúdie TOSCA.IT boli zaradení výrazne menej rizikoví pacienti (incidencia CMP v kontrolnej skupine 3/1 000 PR), ktorým bol po predchádzajúcej liečbe metformínom pridaný ako

Tab. 1 | Efekt glitazónov na incidenciu CMP v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity

| ŠTÚDIA aktívna látka | glitazóny incidencia na 1 000 PR | kontroly incidencia na 1 000 PR | zmena AR/1 000 PR | HR (95% CI) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------|
| PROactive pioglitazón [11] | 12,3 | 15,7 | -3,4 | 0,78 (0,60–1,02) |
| RECORD rosiglitazón [12] | 3,8 | 5,2 | -1,4 | 0,72 (0,49–1,06) |
| TOSCA.IT pioglitazón [13] | 2,0 | 3,0 | -1,0 | 0,79 (0,41–1,53) |
| METAANALÝZA štúdií s glitazónmi* | | | | 0,76 (0,62–0,94) |

CMP – cievná mozgová príhoda PR – pacientoroky AR – absolútne riziko HR – Hazard Ratio/pomer rizik CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti

*metaanalýza vykonaná autorom článku s použitím softvéru Comprehensive Meta-Analysis V2

Poznámka: V štúdiách PROactive a RECORD sú uvedené incidencie nefatálnych a fatálnych CMP, v štúdiu TOSCA.IT incidencia nefatálnych CMP.

liek druhej voľby pioglitazón, alebo derivát sulfonylurey [13]. Vo všetkých 3 štúdiách bol síce pozorovaný pomer rizík < 1,0 pre glitazón v porovnaní s kontrolnou skupinou, ale v žiadnej z týchto štúdií nebola redukcia incidencie CMP signifikantná, pravdepodobne pre nízky počet CMP v jednotlivých štúdiách. S použitím softvéru Comprehensive Meta-analysis sme vykonali metaanalýzu 3 uvedených štúdií, ktorá ukázala signifikantný efekt liečby glitazónmi na incidencia CMP (HR 0,76; 95% CI 0,62–0,94). Liečba glitazónmi je však asociovaná aj so signifikantným zvýšením hospitalizácií pre zlyhávanie srdca ako aj s nárastom telesnej hmotnosti, a preto sa od liečby týmito preparátmi v posledných rokoch ustupuje.

Inhibítory DPP4 (gliptíny)

Ďalšou skupinou perorálnych antidiabetík zavedenou do liečby diabetu 2. typu boli gliptíny, ktoré účinkujú ako inkretínové mimetiká. Podobne ako ďalšie skupiny novozavedených antidiabetík podliehali aj gliptíny povinnosti vykonať postregistračné štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti. Výsledky štúdií s gliptínmi sú uvedené v tab 2.

Úvodom je potrebné poznamenať, že v žiadnej z uvedených štúdií nebola incidencia primárneho kompozitného výsledku (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna CMP) nižšia ako v kontrolnej skupine, v ktorej bolo podávané placebo s výnimkou štúdie CAROLINA, v ktorej slúžili ako kontrola pacienti liečení glimepiridom. Incidencia CMP v kontrolnej skupine bola v rozmedzí 8,0–11,6/1000 PR svedčiaca o veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku [14–18].

V žiadnej z publikovaných štúdií s gliptínmi ani v ich metaanalýze nebol zistený protektívny vplyv týchto

derivátov špecificky voči CMP (HR 0,97; 95% CI 0,86–1,09) ani voči iným kardiovaskulárnym výsledkom.

Agonisty GLP1-receptorov

Kým liečba gliptínmi vedie k zvýšeniu GLP1 vo fyziologickom rozmedzí, pri podávaní agonistov receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA) dochádza k ich väčšej aktivácii suprafyziologickou stimuláciou, čo pomáha prekonať rezistenciu voči GLP1, ktorý je zodpovedný až za 80 % inkretínového efektu. Kým väčšina štúdií s GLP1-RA bola dizajnovaná ako štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti, v 5 štúdiách z 8 doteraz publikovaných bolo pozorované signifikantné zníženie primárneho kompozitného kardiovaskulárneho výsledku [20,21,23,24,26]. V ďalších 2 štúdiách, v ktorých nebol pozorovaný signifikantný efekt liečby GLP1-RA na zníženie incidencie primárneho výsledku, bolo pozorované signifikantné zníženie celkovej mortality [22,25].

Výsledky štúdií s GLP1-RA vo vzťahu k prevencii CMP sú uvedené v tab. 3. Okrem štúdie s lixisenatidom vo všetkých ostatných štúdiách bol pomer rizík pod hodnotou 1,0. V štúdií SUSTAIN-6 so subkutánne podávaným semaglutidom [21] a v štúdií REWIND s dulaglutidom [24] bola redukcia incidencie CMP štatisticky významná. Najväčšie zníženie absolútneho rizika CMP (5,1/1 000 PR) bolo pozorované v štúdií SUSTAIN-6 so semaglutidom. Podobne aj metaanalýza všetkých 8 štúdií ukázala signifikantný efekt na zníženie incidencie CMP u diabetikov liečených GLP1-RA v porovnaní s placebom o 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,76–0,92).

Inhibítory SGLT2 (gliflozíny)

Inhibítory sodíkglukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), označované aj ako gliflozíny, boli poslednou skupinou

Tab. 2 | Efekt prídavnej liečby gliptínmi (DPP4-inhibítormi) na incidencia CMP v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity

| ŠTÚDIA aktívna látka | gliptíny incidencia na 1 000 PR | placebo incidencia na 1 000 PR | zmena AR/1 000 PR | HR (95% CI) |
|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|
| SAVOR-TIMI 53 saxagliptín | 9,0 | 8,2 | +0,8 | 1,11 (0,89–1,39) |
| EXAMINE alogliptín | 7,2 | 8,0 | -0,8 | 0,91 (0,55–1,50) |
| TECOS sitagliptín | 8,3 | 8,7 | -0,4 | 0,97 (0,79–1,19) |
| CARMELINA linagliptín | 10,6 | 11,6 | -1,0 | 0,91 (0,67–1,23) |
| CAROLINA linagliptín* | 6,0 | 7,0 | -1,0 | 0,86 (0,66–1,12) |
| METAANALÝZA štúdií s gliptínmi# | | | | 0,97 (0,86–1,09) |

DPP4i – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 CMP – cievna mozgová príhoda PR – pacientoroky, AR – absolútne riziko HR – Hazard Ratio/pomer rizík CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti

*V štúdií CAROLINA boli kontrolnou skupinou pacienti liečení glimepiridom.

#metaanalýza vykonaná autorom článku s použitím softvéru Comprehensive Meta-Analysis V2

Poznámka: V štúdií so saxagliptínom je uvedená incidencia nefatálnych CMP, v štúdií alogliptínom incidencia ischemických CMP a v štúdiách so sitagliptínom a linagliptínom celková incidencia fatálnych a nefatálnych CMP.

nových antidiabetík uvedených do klinickej praxe. Účinkujú prostredníctvom zvýšenia glukozúrie a nátriúrie. Hneď prvá publikovaná štúdia s empagliflozínom ukázala významnú redukciu kardiovaskulárnej a celkovej mortality u vysoko rizikových diabetikov 2. typu [27]. Ako ukázali aj ďalšie štúdie, priaznivý efekt gliflozínov je sprostredkovaný prevažne cez priaznivé účinky na srdcové zlyhávajúce a chronickú obličkovú chorobu [27–30].

Výsledky metaanalýzy štúdií zameraných na kardiovaskulárny prínos gliflozínov uvedené v tab. 4 ukázali, že v žiadnej z týchto štúdií ani v ich metaanalýze nebol pozorovaný priaznivý efekt na incidenciu CMP. Fyziolo-

gická interpretácia chýbania účinku na redukciiu CMP spočíva pravdepodobne v zvýšení hematokritu vedúcemu k zhoršeniu reológie v cerebrálnych a periférnych cievach, ktoré bolo pozorované pri liečbe týmito diuretickými pôsobiacimi antidiabetikami. Takúto interpretáciu podporuje aj pozorovanie zvýšeného počtu amputácií v štúdiách s kanagliflozínom [28].

Inzulínové analógy

V posledných dvoch desaťročiach liečba inzulínovými analógmi postupne nahrádza liečbu rekombinovanými ľudskými inzulínmi. V 2 štúdiách bol sledovaný efekt

Tab. 3 | Efekt GLP1-RA na incidenciu CMP v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity

| ŠTÚDIA aktívna látka | GLP1-RA incidencia na 1 000 PR | placebo incidencia na 1 000 PR | zmena AR/1 000 PR | HR (95% CI) |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| ELIXA lixisenatid | 10,0 | 9,0 | +1,0 | 1,12 (0,79–1,58) |
| LEADER liraglutid | 10,0 | 11,0 | -1,0 | 0,86 (0,71–1,06) |
| SUSTAIN-6 semaglutid s.c. | 8,0 | 13,1 | -5,1 | 0,61 (0,38–0,99) |
| EXSCEL exenatid | 8,0 | 9,0 | -1,0 | 0,85 (0,70–1,30) |
| HARMONY albiglutid | 12,5 | 14,5 | -2,0 | 0,86 (0,66–1,14) |
| REWIND dulaglutid | 6,1 | 8,1 | -2,0 | 0,76 (0,62–0,94) |
| PIONEER 6 semaglutid p.o. | 6,0 | 8,0 | -2,0 | 0,74 (0,35–1,57) |
| AMPLITUDE-O efpeglenatid | 10,0 | 13,0 | -3,0 | 0,74 (0,47–1,17) |
| METAANALÝZA štúdií s GLP1-RA* | | | | 0,83 (0,76–0,92) |

GLP1-RA – agonista receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 CMP – cievna mozgová príhoda PR – pacientoroky AR – absolútne riziko HR – Hazard Ratio/pomer rizík CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti

*metaanalýza vykonaná autorom článku s použitím softvéru Comprehensive Meta-Analysis V2

Poznámka: V štúdiách so subkutánnym a perorálnym semaglutidom sú uvedené incidencie nefatálnych CMP, v ostatných štúdiách celkové incidencie fatálnych a nefatálnych CMP.

Tab. 4. | Efekt SGLT2-inhibítorov na incidenciu CMP v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity

| ŠTÚDIA aktívna látka | SGLT2i incidencia na 1 000 PR | placebo incidencia na 1 000 PR | zmena AR/1 000 PR | HR (95% CI) |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|
| EMPA-REG OUTCOME empagliflozín | 12,3 | 10,5 | +1,8 | 1,18 (0,89–1,56) |
| CANVAS kanagliflozín | 7,9 | 9,6 | -1,7 | 0,87 (0,69–1,09) |
| DECLARE-TIMI 58 dapagliflozín | 6,9 | 6,8 | +0,1 | 1,01 (0,84–1,21) |
| VERTIS CV ertugliflozín | 10,0 | 9,0 | +1,0 | 1,06 (0,82–1,37) |
| METAANALÝZA štúdií s SGLT2i* | | | | 1,02 (0,93–1,12) |

SGLT2i – inhibítor sodíkglukózového kontransportéra 2 CMP – cievna mozgová príhoda PR – pacientoroky AR – absolútne riziko HR – Hazard Ratio/pomer rizík CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti

*metaanalýza vykonaná autorom článku s použitím softvéru Comprehensive Meta-Analysis V2

Poznámka: V štúdiách so dapagliflozínom je uvedená incidencia ischemických CMP, v ostatných štúdiách celková incidencia fatálnych a nefatálnych CMP.

týchto analógov na kardiovaskulárne výsledky u diabetikov 2. typu.

Do štúdie ORIGIN boli zaradení pacienti s diabetom 2. typu, ako aj jedinci s prediabetickými dysglykémiami (11%). Liečba inzulínom glargín nevedla k významnému ovplyvneniu incidence všetkých CMP v porovnaní so štandardnou liečbou orálnymi antidiabetikami (9,1 vs 8,8/1 000 PR; HR 1,03; 95% CI 0,89–1,21) [31].

Kým štúdia ORIGIN bola vykonaná u diabetikov s kratším trvaním diabetu, resp. u prediabetikov, štúdia DEVOTE sledovala diabetikov s priemerným trvaním diabetu 16 rokov. V tejto štúdií boli porovnávané 2 inzulínové analógy – inzulín degludek s inzulínom glargín. Bol pozorovaný numericky nižší počet nefatálnych CMP u chorých liečených degludekom (9,8 vs 11,6/1 000 PR), ale tento rozdiel nebol štatisticky významný (HR 0,90; 95% CI 0,65–1,23) [32].

Z vyššie uvedeného prehľadu štúdií vyplýva, že ani zlepšená glykemická kompenzácia, ani liečba väčšinou dostupných antidiabetík nevedla špecificky k prevencii CMP. Iba 2 skupiny liekov sa ukázali ako účinné v prevencii CMP, a to glitazóny a GLP1-RA. Vzhľadom na nepriaznivé vedľajšie účinky glitazónov, ako sú zvýšený výskyt zlyhávania srdca a nárast telesnej hmotnosti, GLP1-RA sa javia ako jediná skupina liekov vhodná v tejto indikácii u vysoko rizikových diabetikov 2. typu.

Mechanizmus priaznivého účinku agonistov GLP1-receptorov v prevencii CMP

Priaznivý účinok GLP1-RA je možné vysvetliť viacerými mechanizmami. Po prvé, GLP1-RA okrem efektu na glykémiu priaznivo ovplyvňujú ďalšie rizikové faktory aterosklerózy, ako sú obezita, hypertenzia a hypertriacylglycerémia. Samotný efekt na tieto rizikové faktory by nemohol dostatočne vysvetliť preventívny efekt GLP1-RA [33].

Ďalšou dôležitou zložkou účinku GLP1-RA je ich efekt na samotný proces rozvoja a progresie aterosklerózy, ktorý sa odohráva na viacerých úrovniach. Tieto účinky sú vynikajúco zhrnuté v prehľadovom článku Daniela Druckera, jedného z hlavných protagonistov výskumu inkretínov. GLP1 je secernovaný z endokrinných L-buniek tenkého čreva, pričom jeho sekrécia je modulovaná proinflamačnými stimulmi z bakteriálnej črevnej flóry a potravy. GLP1-receptory sú prítomné aj na intestinálnych intraepiteliálnych lymfocytoch, prostredníctvom ktorých GLP1 a GLP1-RA tlmia zápal v črevnej stene. Pravdepodobne GLP1-RA môžu redukovať aj subklinický zápal v jednotlivých orgánoch buď prostredníctvom cirkulujúcich buniek imunitného systému exprimujúcich GLP1-receptory alebo aj priamo v cieľových orgánoch, v ktorých sú exprimované GLP1-receptory. Štúdie na zvieracích modeloch a humánných jedincoch ukázali, že GLP1-RA môžu mať aj priamy efekt na artérie prostredníctvom vazodilatácie s následným zvýšením krvného prietoku a zvýšením stability aterosklerotického plátu prostredníctvom utlmenia proli-

ferácie hladkej svaloviny v cievnej stene. Ďalšie potenciálne antiaterogénne účinky sú zlepšenie endotelovej funkcie pri supresii subklinického zápalu, ako aj inhibícia agregácie trombocytov [33].

Okrem všeobecného efektu na prevenciu progresie aterosklerózy, ktorý bol dokázaný nielen v cerebrálnych, ale aj koronárnych cievach, majú GLP1-RA pravdepodobne aj špecifické neuroprotektívne účinky. Tieto sú zhrnuté v nedávno publikovanom systematickom prehľadnom článku Maskeryho et al, ktorý sa zameriaval hlavne na protekciu voči ischemickej CMP, pre rozvoj ktorej je prítomnosť diabetu najsilnejším rizikovým faktorom [34].

Podávanie GLP1-RA receptorov bolo asociované so znížením objemu CMP, znížením apoptózy buniek centrálného nervového systému, protizápalovým účinkom prostredníctvom zníženej aktivácie mikroglie, znížením oxidačného stresu ako aj zlepšením glukózového metabolizmu na okrajoch ischemického ložiska. Bolo tiež dokázané, že GLP1-RA zlepšujú cerebrálny krvný tok po ischemickej CMP pravdepodobne prostredníctvom stimulácie expresie vaskulárneho endotelového rastového faktoru (VEGF) [34]. Na druhej strane stimulácia expresie VEGF v retine môže mať aj nepriaznivé dôsledky, nakoľko niektoré štúdie s GLP1-RA ukázali zvýšenú progresiu diabetickej retinopatie [20,21,24]. Špecifický efekt GLP1-RA na mozog vedie k hypotézam, ktoré sú momentálne testované v klinických štúdiách, že táto skupina liekov bude schopná ovplyvniť v budúcnosti aj rozvoj demencie.

Záver

Odporúčania ESC/EASD preferujú podávanie GLP1-RA ako liekov druhej a niekedy aj prvej voľby u pacientov s diabetom 2. typu, u ktorých dominuje v klinickom obraze aterosklerotické kardiovaskulárne postihnutie [35]. Medzi takýchto pacientov patria pacienti po prekonanej CMP alebo tranzitórnom ischemickom ataku (TIA), prípadne chorí s vysokým rizikom rozvoja ischemickej CMP. Ďalšie detailnejšie vyšetrenia ako napr. dopplerovská ultrasonografia precerebrálnych a intracerebrálnych artérií môžu ešte presnejšie identifikovať pacientov, ktorí budú profitovať z liečby GLP1-RA.

Informácie o grantovej podpore a potenciálnom konflikte záujmov: Publikácia tohto článku bola podporená grantom VEGA 1/0183/20. I.T. obdržal honoráre za prednáškovú a konzultačnú činnosť od Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim a DZP.

Literatúra

1. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)>.
2. An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update. *J Stroke* 2017; 19(1): 3–10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5853/jos.2016.00864>>.

3. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364–e467. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>>.
4. Rawshani Ad, Rawshani Ar, Franzén S et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7): 633–644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>>.
5. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(6): 603–615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.18574>>.
6. [Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators]. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 358(9200): 253–259.
7. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators]. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117–125. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)>.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>>.
10. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2288–2298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>>. Erratum in *Diabetologia* 2009;52(1):2470. Control Group [added].
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)>.
12. Philip D, Home PD, Stuart J et al. [RECORD Study Team]. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373(9681): 2125–2135. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)>.
13. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(11): 887–897. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)>.
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
15. White WB, Cannon CC, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
16. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
17. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomised clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>>.
18. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322(12): 1155–1166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.13772>>.
19. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247–2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>>.
20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
21. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
22. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
23. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519–1529. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
24. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>>.
26. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J et al. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(10): 896–907. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>>.
27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
28. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
29. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
30. Cannon CP, Pretley R, Dogogo-Jack S et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–1435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>>.
31. C Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [ORIGIN Trial Investigators]. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.
32. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(8): 723–732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>>.
33. Drucker DJ. Mechanism of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27(4): 740–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>>.
34. Maskery MP, Holscher C, Jones SP et al. Glucagon like peptide-1 receptor agonists as neuroprotective agents for ischemic stroke: a systematic scoping review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021; 41(1): 14–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0271678X20952011>>.
35. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.