

a mortality, které se dále prohlubují u pacientů s neuspokojivou kompenzací DM 2. typu (4).

Současná léčba DM 2. typu dokáže u řady pacientů kompenzaci významně zlepšit. Klasická antidiabetika (inzulin, deriváty sulfonylurey, glinidy, pioglitazon) vedou často ke zvyšování hmotnosti a také k postupnému zhoršování funkce  $\beta$ -buněk (5). Léčba deriváty sulfonylurey a inzulinem navíc zvyšuje riziko hypoglykemie, která může mít řadu závažných důsledků včetně prohloubení kardiovaskulárního rizika (6).

Inkretinová léčba zahrnuje přístup založený na zvýšení endogenních hladin antidiabeticky působícího glukagon-like peptidu-1 (GLP-1) pomocí zablokování jeho štěpení dipeptidyl-peptidázou 4 (DPP-4) – DPP-4 inhibitory neboli gliptiny – nebo podávání GLP-1 agonistů, které mají díky modifikované struktuře podstatně delší poločas než endogenní GLP-1 a působí po vazbě na receptor pro GLP-1 (7). Tato léčba byla také od svého uvedení na trh spojována s velkými nadějemi, jak pokud jde o snížení kardiovaskulárního rizika, tak i možnou ochranu beta-buněk. Zpomalení progresivního úbytku beta-buněk zatím v klinických studiích u inkretinové léčby potvrzeno nebylo. Zatímco u gliptinů byl prokázán neutrální vliv na kardiovaskulární komplikace jednoznačně potvrzeno nebylo, řada GLP-1 agonistů v kardiovaskulárních studiích snížila výskyt kardiovaskulárních komplikací a některé z nich i celkovou a kardiovaskulární mortalitu (8).

## Antidiabetická léčba a kardiovaskulární komplikace

Antidiabetická léčba byla tradičně hodnocena na základě účinnosti při zlepšení kompenzace diabetu posuzované jako snížení glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) v kombinaci se sledováním bezpečnosti a nežádoucích účinků (vzestup hmotnosti, výskyt hypoglykemií atp.). Studie nutné k registraci nových antidiabetik nemusely být dlouhodobé (obvykle trvaly 6 měsíců, výjimečně 1 rok) a nebyl v nich systematicky sledován vliv na kardiovaskulární komplikace. Teprve v devadesátých

letech a především v prvním desetiletí 21. století byly více prováděny studie primárně zaměřené na otázku, zda zlepšení kompenzace diabetu intenzivní antidiabetickou léčbou povede také ke snížení rizika kardiovaskulárních komplikací. Na základě jasné korelace mezi neuspokojivou kompenzací diabetu a zvýšením rizika kardiovaskulárních komplikací bylo předpokládáno, že strategie intenzivnější léčby diabetu vedoucí ke zlepšení kompenzace bude mít za následek i snížení četnosti kardiovaskulárních komplikací.

Zásadní informace o vlivu antidiabetik na kardiovaskulární komplikace (před zavedením inkretinové léčby a glifozinů) tak pocházejí především z britské studie UKPDS a jejího prodloužení a ze studií ADVANCE, ACCORD a VADT. Studie UKPDS byla prováděna u pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 2. typu dosud bez kardiovaskulárních komplikací (9). Tato studie prokázala, že časná intenzivní léčba diabetu vede ve srovnání s léčbou méně intenzivní ke snížení kardiovaskulární mortality i morbidity, a to již po deseti letech v případě metforminu, respektive po ještě delším časovém období (zjištěno až při prodlouženém sledování) v případě derivátů sulfonylurey či inzulinu. Do studie však bylo z dnešního pohledu zařazeno relativně málo pacientů, a tak její výsledky nejsou zejména v kardiologických kruzích považovány za dostatečně přesvědčivé.

Studie ADVANCE, ACCORD a VADT byly provedeny naopak u pacientů s delším trváním neuspokojivě kompenzovaného diabetu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem (10–12). Tyto studie neprokázaly, že by intenzivní antidiabetická léčba pozitivně ovlivnila kardiovaskulární komplikace či mortalitu. Naopak výskyt mikrovaskulárních komplikací (zejména diabetické nefropatie) při intenzivnější léčbě významně poklesl. Diabetická větev studie ACCORD byla dokonce předčasně ukončena pro neočekávané zjištění zvýšené mortality u intenzivně léčených pacientů (13). Přesný důvod zvýšené mortality u intenzivně léčených pacientů nebyl dosud objasněn. Lze nicméně předpokládat, že se jednalo o zvýšení rizika hypoglykemie. Intenzivní léčba v těchto

**Tab. 1.** Kardiovaskulární studie s GLP-1 agonisty

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER 6
testovaný lék	<i>lixisenatid</i>	<i>liraglutid</i>	<i>semaglutid s.c.</i>	<i>exenatid</i>	<i>Albiglutid</i>	<i>dulaglutid</i>	<i>semaglutid p.o</i>
počet pacientů	6068	9340	3297	14752	9463	9901	3183
+ KVO	100 %	72,4 %	72,2 %	73,1 %	100 %	31,5 %	84,7 %
medián sledování	25 měsíců	45,6 měsíců	25,2 měsíců	38,4 měsíců	19,2 měsíců	64,8 měsíců	15,9 měsíců
MACE-3 endpoint	13,4 % vs. 13,2 %	13,0 % vs. 14,9 % HR 0,87	6,6 % vs. 8,9 % HR 0,74	11,4 % vs. 12,2 %	7 % vs. 9 % HR 0,78	12,0 % vs. 13,4 % HR 0,88	3,8 % vs. 4,8 %
nefatální IM	8,9 % vs. 8,6 %	6,0 % vs. 6,8 %	2,9 % vs. 3,9 %	6,2 % vs. 6,4 %	2,43 vs. 3,26 HR 0,75	4,1 % vs. 4,3 %	2,3 % vs. 1,9 %
nefatální CMP	2,2 % vs. 2,0 %	3,4 % vs. 3,8 %	1,6 % vs. 2,7 % HR 0,61	2,1 % vs. 2,4 %	1,25 % vs. 1,45 %	2,7 % vs. 3,5 % HR 0,76	0,8 % vs. 1,0 %
úmrť z KV příčin	5,1 % vs. 5,2 %	4,7 % vs. 6,0 % HR 0,78	2,7 % vs. 2,8 %	4,6 % vs. 5,2 %	3 % vs. 3 %	6,4 % vs. 7,0 %	0,9 % vs. 1,9 % HR 0,49
hospitalizace pro srdeční selhání	4,0 % vs. 4,2 %	4,7 % vs. 5,3 %	3,6 % vs. 3,3 %	3,0 % vs. 3,1 %	samostatně neuvedeno	4,3 % vs. 4,6 %	1,3 % vs. 1,2 %
celková mortalita	7,0 % vs. 7,4 %	8,2 % vs. 9,6 % HR 0,85	3,8 % vs. 3,6 %	6,9 % vs. 7,9 % HR 0,86	2,44 vs. 2,56	10,8 % vs. 12,0 %	1,4 % vs. 2,8 % HR 0,51

+ KVO – podíl nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, MACE-3 endpoint – výskyt KV úmrtí, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda.

Tučně jsou (spolu s HR – hazard ratio) zvýrazněny výsledky, kdy byly rozdíly v četnosti příhod mezi skupinou s testovaným lékem a placebem statisticky významné v případě studie, respektive horní limit 95 % intervalu spolehlivosti (CI) byl nižší než 1 (studie PIONEER 6)