

An approach to the management of cardiovascular risk in diabetic patients – where are we in 2016?

Prístup k liečbe kardiovaskulárneho rizika u diabetikov – kde sa nachádzame v roku 2016?

Murín J¹, Mikla F¹, Wawruch M², Kiňová S¹

¹I. interná klinika LFUK a Univerzitná nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Mikla F, Wawruch M, Kinova S. **An approach to the management of cardiovascular risk in diabetic patients – where are we in 2016?** Cardiology Lett. 2016;25(5):384–388

Abstract. Type 2 diabetic patients have about a two times higher cardiovascular risk than non-diabetic persons. The UKPDS study showed us that strict glycaemic control in diabetic persons only reduces microvascular events during the 10 years of treatment, but during the next 10 years of treatment there is also a reduction in macrovascular events. Other studies have shown similar results, but statistically non-significant (ADVANCE, VADT), though the ACCORD study showed more cardiovascular events in diabetics under strict glycaemic control. Also in the rosiglitazone study there was an increase of heart failure events in the rosiglitazone arm of treatment.

Therefore the regulatory bodies in Europe (EMA) and in the USA (FDA), regarding the admission of new pharmaceutical products to these markets, have for some years now asked, for a new antidiabetic drug, with the existence of a clinical study showing us that this drug is cardiovascularly safe (non-inferior to a standard antidiabetic treatment). In the last two years two studies have showed us unexpectedly excellent results: the empagliflozine (EMPA-REG OUTCOMES study) reduced heart failure events (influencing hemodynamics), and the liraglutide (LEADER study) reduced cardiovascular events (by reduction of atherogenesis).

Diabetic patients, who are also at high cardiovascular risk, now have better drugs for their treatment. Tab. 2, Ref. 22, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: diabetes mellitus type 2 – cardiovascular diseases – antidiabetic drugs – empagliflozine – liraglutide

Murín J, Mikla F, Wawruch M, Kiňová S. **Prístup k liečbe kardiovaskulárneho rizika u diabetikov – kde sa nachádzame v roku 2016?** Cardiology Lett. 2016;25(5):384–388

Abstrakt. Diabetici 2. typu majú asi dvojnásobne vyššie kardiovaskulárne riziko ako nediabetici. Štúdia UKPDS preukázala, že prísna kontrola glykémie u diabetikov vedie v priebehu 10 rokov sledovania len k redukcii mikrovaskulárnych príhod, ale v ďalších 10 rokoch sledovania týchto chorých sa ukázala aj redukcia makrovaskulárnych príhod. Iné klinické štúdie zistili podobné výsledky, len štatisticky nevýznamné (ADVANCE, VADT), ale štúdia ACCORD preukázala, že v podskupine prísnej kontroly glykémie bolo naopak viac kardiovaskulárnych príhod. Aj v štúdiu s rosiglitazónom bol vyšší výskyt prípadov srdcového zlyhávania u diabetikov.

Práve preto regulačné orgány pre vstup liekov na trh v Európe (EMA) a v USA (FDA) vyžadujú niekoľko rokov pri nových antidiabetikách potvrdenie ich kardiovaskulárnej bezpečnosti v klinických štúdiách (teda ich non-inferioritu v porovnaní so štandardnou antidiabetickou liečbou). Ale v posledných dvoch sa v týchto štúdiách dosiahli neuveriteľne dobré výsledky s empagliflozínom (tzv. superiórne štúdie) (štúdia EMPA-REG OUTCOMES), ktorý významne priaznivo ovplyvnil výskyt srdcového zlyhávania (a pôsobí zjavne ovplyvnením

¹Z I. internej kliniky LFUK a UN Bratislava a ²Ústavu farmakológie a klinickej farmakológie LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 5. augusta 2016; prijaté dňa 9. augusta 2016

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UN Staré mesto, Bratislava, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@gmail.com

hemodynamiky cirkulácie), ale aj liraglutidom (štúdia LEADER) s priaznivým ovplyvnením výskytu kardiovaskulárnych príhod (a pôsobí spomalením progresie aterosklerózy).

Diabetikom, ťažko chorým osobám aj z kardiovaskulárneho pohľadu „svitá na lepšie časy“. Tab. 2, Lit. 22, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – kardiovaskulárne ochorenia – antidiabetiká – empagliflozín – liraglutid

Vzájomná súvislosť medzi hyperglykémiou a kardiovaskulárnymi (KV) ochoreniami je známa mnoho rokov (1). Diabetici 2. typu (DM2t) majú zvýšené riziko pre vznik veľkých KV príhod a ich KV riziko je oproti nediabetikom asi dvakrát vyššie (2, 3). Isté skúsenosti z klinických štúdií i z klinických sledovaní preukazujú, že ovládnutie, t. j. úprava KV rizikových faktorov s pomocou zmeny životného štýlu v kombinácii s hypolipidemickou a antihypertenzívnou liečbou je dôležitejšie ako je sama úprava či kontrola glykémie (4, 5).

Čo zistili klinické štúdie u diabetikov?

Štúdia UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), publikovaná v roku 1998, prešetrovala účinnosť prísnej kontroly glykémie v priebehu 10 rokov u novoizistených diabetikov 2. typu (6). Preukázala 25 % významnú redukciu mikrovaskulárnych komplikácií, ale redukcia makrovaskulárnych príhod bola oveľa menšia a nedosiahla štatistickú významnosť – len 16 % redukcia relatívneho rizika výskytu infarktov myokardu s významnosťou $p = 0,052$ (t. j. štatisticky nevýznamne) (6, 7). Ale ďalšie 10-ročné sledovanie pacientov v tejto štúdii preukázalo ďalšie zaujímavé výsledky. Hoci rozdiely v glykémii medzi podskupinou chorých s prísnou glykemickou kontrolou versus podskupinou s voľnou glykemickou kontrolou sa zmenšili, pretrvávala 25 % významná redukcia výskytu mikrovaskulárnych komplikácií diabetu, ale pridala sa už i redukcia rizika pre výskyt infarktov myokardu (o 15 %, ale bola už významná v tomto období) a tiež sa preukázala redukcia rizika mortality (o 13 %, tiež štatisticky významná) (7). Paralelne s touto štúdiou zasa iné štúdie u diabetikov preukázali iné výsledky. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) štúdia bola zastavená bezpečnostným telesom štúdie pre vzostup mortality u diabetikov v ramene liečby s prísnou kontrolou glykémii. Predpokladal sa tu vplyv sprievodných hypoglykemických epizód pri intenzívnej antidiabetickej liečbe, ktorý prispel k vzostupu KV príhod (8). Štúdie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN – MR Controlled Evaluation) a VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) preukázali pokles rizika mikrovaskulárnych komplikácií (štatisticky významný), preukázali tiež pokles makrovaskulárnych komplikácií, ale tento pokles bol štatisticky nevýznamný (9, 10). Metaanalýza piatich klinických štúdií,

vrátane štúdií UKPDS a PROACTIVE (PROactive prospective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events), preukázala pokles výskytu infarktov myokardu (významný), ale len trend v poklese mortality – všetko v ramene intenzívnej kontroly glykémii (5).

Možným vysvetlením diskrepancií oproti výsledkom štúdie UKPDS sú v neskorších štúdiách nasledovné možnosti: 1. Nižší vek účastníkov v štúdií UKPDS. 2. Väčšie užívanie statínov v neskoršom období (teda v ďalších štúdiách). 3. Ale aj lepšia antihypertenzívna liečba v neskorších štúdiách. Avšak sa potvrdilo, že hoci majú diabetici 2. typu dobrú kontrolu glykémie, dobrú kontrolu sérových lipidov i krvného tlaku, aj tak je ich KV riziko stále zvýšené. Zistilo sa, že hyperglykemické epizódy vedú aj k progresii mikrovaskulárnych komplikácií diabetu, vrátane obličkového ochorenia a retinopatie (2, 4). Ak je však hyperglykémia u diabetikov 2. typu trvalá, zhoršuje napokon i makrovaskulárne komplikácie diabetu.

V roku 2015 publikovali ADA (Americká diabetologická asociácia) a EASD (Európska Asociácia Štúdií Diabetu) doplnok (tzv. update) konsenzu o manažmente hyperglykémii u diabetikov 2. typu – odporúčajú tzv. personalizovanú liečbu s dobrou kontrolou glykémii ($HbA_{1c} < 53 \text{ mmol/mol}$, t. j. $< 7,0 \%$ podľa predchádzajúcej klasifikácie), a to použitím antidiabetík s nízkou incidenciou hypoglykemických epizód (4).

Čo sa dnes očakáva od klinickej štúdie u diabetikov?

Kontroverzná metaanalýza o KV bezpečnosti rosiglitazónu ešte v roku 2007 (preukázala významné zvýšenie rizika výskytu infarktov myokardu a mortality u diabetikov na tejto liečbe) viedla FDA (USA) k záveru, že nové antidiabetiká, prv než sa začnú využívať v klinickej praxi, musia preukázať svoju KV bezpečnosť (11, 12). Tieto štúdie sú preto dizajnované na noninferitu (kde horná hranica konfidenčného intervalu relatívneho rizika je stanovená na hodnotu $< 1,3$) oproti štandardnej liečbe diabetu (a superiorita novej liečby býva v týchto štúdiách sekundárnym cieľom) (3).

Účinky nových antidiabetík na KV rizikové faktory ponúka **tabuľka 1** (voľne podľa 3 a 12). Výsledky viacerých veľkých KV štúdií u diabetikov 2. typu boli publikované a hlavné výsledky sú v **tabuľke 2** (voľne podľa 3 a 12). Štúdie s inzulínom glargín (štúdia ORIGIN: Outcome Reduction with Initial Glargine

Tabuľka 1 Účinky nových antidiabetík na kardiovaskulárne rizikové faktory (voľne podľa 3 a 12)*Table 1 Effect of new antidiabetic drugs on cardiovascular risk factors (modified according to 3 and 12)*

Rizikový faktor (Risk factor)	Bazálny inzulín (Basal insulin)	DPP-4 inhibítor (DPP-4 inhibitor)	Krátkoúčinkujúce GLP-1RA (Short-lasting GLP-1RA)	Dlhoúčinkujúce GLP-1RA (Long-lasting GLP-1RA)	SGLT 2 inhibítor (SGLT 2 inhibitor)
Hypoglykémia (Hypoglycemia)	bežná (common)	nízka (mild)	nízka (mild)	nízka (mild)	nízka (mild)
Glykémia nalačno (Fasting glycaemia)	↓ silne (severe)	↓ stredne (moderate)	↓ stredne (moderate)	↓ silne (severe)	↓ stredne (moderate)
Postprandiálna glykémia (Postprandial glycaemia)	↓ stredne (moderate)	↓ stredne (moderate)	↓ silne (severe)	↓ stredne (moderate)	↓ stredne (moderate)
Hmotnosť (Weight)	vzostup (increase)	neutrálne (neutral)	↓ 1 – 2 kg	↓ 2 – 5 kg	↓ 2 – 5 kg
Tlak krvi (Blood pressure)	neutrálne (neutral)	neutrálne (neutral)	↓	↓	↓
Srdcová frekvencia úderů/min (Heart rate bpm)	neutrálne (neutral)	neutrálne (neutral)	malý (mild)/žiadnen efekt (no effect)	↑ 2 – 5 bpm	neutrálny (neutral)
Lipidy (Lipids)	neutrálne (neutral)	neutrálne (neutral)	benefit: ↑ malý HDL (↑ small HDL)	stredný benefit (moderate benefit)	↑ malý (small) LDL

DPP-4 – dipeptidyl peptidáza-4 inhibítor (*Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor*), SGLT 2 – sodium glukózový kotransportér 2 (*Sodium-glucose cotransporter 2*), ↓ pokles (*Decrease*), ↑ vzostup (*Increase*), HDL – High density lipoprotein cholesterol, LDL – Low density lipoprotein cholesterol, RA – receptorový agonista (*Receptor agonist*), GLP-1 – Glukagon-like-peptid-1

Tabuľka 2 Výsledky kardiovaskulárnych dlhodobých (prípadových) štúdií s antidiabetikami u diabetikov 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (voľne podľa 3 a 12)*Table 2 Results of long-lasting cardiovascular (events) studies with antidiabetic drugs in type 2 diabetics with high cardiovascular risk (modified according to 3 and 12)*

Štúdia (Study)	Liečivo/komparátor (Drug/Comparator)	Počet pacientov (Number of patients)	Primárny end-point (Primary end-point)	Trvanie štúdie (Study duration)	HbA1c na konci štúdie (HbA1c at the end of study)	Primárny výsledok, RR (Primary results, HR)
ORIGIN	inzulín glargine (<i>insulin glargine</i>) / štandardná starostlivosť (<i>standard treatment</i>)	12 537	KV morta-nefatálny IM a CMP (<i>CV morta-nonfatal MI and stroke</i>)	6,2 r (ys)	inzulín (<i>insulin</i>): 6,2 % kontrola (<i>control</i>): 6,5 %	RR (HR): 1,02 (NS)
SAVOR-TIMI 53	saxagliptin/placebo	16 492	KV morta-nefatálny IM a CMP (<i>CV morta-nonfatal MI and stroke</i>)	24 mes. (<i>mon</i>)	saxagliptin: 7,7 % placebo: 7,9 %	RR (HR): 1,00 (NS)
EXAMINE	alogliptin/placebo	5 380	KV morta-nefatálny IM a CMP (<i>CV morta-nonfatal MI and stroke</i>)	18 mes. (<i>mon</i>)	alogliptin: 7,7 % placebo: 8,0 %	RR (HR): 0,96 (NS)
TECOS	sitagliptin/placebo	14 671	KV morta-nefatálny IM a CMP (hospit. pre NAP) (<i>CV morta-nonfatal MI and stroke – hospit. for UAP</i>)	36 mes. (<i>mon</i>)	sitagliptin: 7,1 % placebo: 7,4 %	RR (HR): 0,98 (NS)
ELIXA	lixisenatid/placebo	6 068	KV morta-nefatálny IM a CMP (hospit. pre NAP) (<i>CV morta-nonfatal MI and stroke – hospit. for UAP</i>)	25 mes. (<i>mon</i>)	lixisenatid: 7,4 % placebo: 7,6 %	RR (HR): 1,02 (NS)
EMPA-REG OUTCOME	empagliflozin/placebo	7 020	KV morta-nefatálny IM a CMP (<i>CV morta-nonfatal MI and stroke</i>)	37 mes. (<i>mon</i>)	empagliflozin: 7,8 % placebo: 8,2 %	RR (HR): 0,86 (S, významný rozdiel) (<i>S, significant difference</i>)

KV – kardiovaskulárny (*CV – cardiovascular*), morta – mortalita (*mortality*), IM – infarkt myokardu (*MI – myocardial infarction*), CMP – cievna mozgová príhoda (*UAP – unstable angina pectoris*), HbA1c – glykovaný hemoglobín (v %) (*Glycated hemoglobin in %*), RR – relatívne riziko (*HR – Hazard ratio*), NS – nevýznamné štatisticky (*Non significant*), S – významné štatisticky (*Significant*)

InterventioN) (13), s DPP-4 inhibítormi (saxagliptín, alogliptín a sitagliptín) (14, 15, 16) a s GLP-1 krátko účinkujúcim receptorovým agonistom (lixisenatid) (17) preukázali noninferioritu a tým aj bezpečnosť liečby. Avšak v týchto štúdiách nepreukázali významný KV benefit, t. j. nepreukázali pokles výskytu KV príhod a mortality (1, 3). Nežiaduce účinky sa preukázali v štúdiách so saxagliptínom (výskyt hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie 3,5 % versus len 2,8 % v placebovom

ramene liečby, t. j. pri štandardnej liečbe) (14) a s alogliptínom (výskyt srdcového zlyhávania 3,9 % versus 3,3 % v ramene liečby placebom) (15). A FDA nedávno pridala k týmto dvom liečivám upozornenie o riziku pre vznik srdcového zlyhávania, najmä u diabetikov s už prítomným srdcovým zlyhávaním alebo s chronickou obličkovou chorobou (18). V štúdií so sitagliptínom boli hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie podobné ako v placebovom ramene liečby (relatívne riziko 1,0) (15). V štúdií

ELIXA bola liečba krátkoúčinkujúcim GLP-1 receptorovým agonistom (lixisenatid) neutrálna oproti placebovej liečbe (nežiaduce účinky, veľké KV príhody boli v oboch ramenách liečby podobné) (17).

Štúdia EMPA-REG OUTCOME zaujala výsledkami, pridávajú sa ďalšie štúdie

V porovnaní s uvedenými štúdiami sa výsledky nedávno zverejnenej štúdie EMPA-REG OUTCOME ukázali veľmi prekvapivé (19). Liečba empagliflozínom (SGLT 2 inhibítor) viedla k významnej redukcii primárneho cieľa (KV mortalita/nefatálny infarkt myokardu/nefatálna cievna mozgová príhoda) o 14 % (RR: 0,84, štatisticky významne). Bola to teda tzv. superiórna štúdia. Priaznivé účinky empagliflozínu na mortalitu nastali v priebehu tejto štúdie veľmi rýchlo (takmer okamžite) a s jasným rozdielom oproti placebovej liečbe už po 15 týždňoch liečby. Akým mechanizmom to empagliflozín dosiahol? Úvah je tu viac. Úprava či redukcia krvného tlaku (a tým redukcia afterloadu pre ľavú komoru), „zahustenie krvi“ osmotickou diurézou (vzostup hematokritu) vedie zase k redukcii preloadu (iste oba mechanizmy prispeli k benefitu liečby) a antiaterotrombotické mechanizmy účinku empagliflozínu sú totiž veľmi nepravdepodobné, aby boli hlavnými mechanizmami KV benefitu (1, 3). Hladiny HbA1c v sére po troch rokoch liečby boli 7,8 % (empagliflozín) a 8,2 % (placebo), teda nie až tak rozdielne, aby benefit vysvetlili (3, 19). Významnejším dôvodom KV benefitu je redukcia preloadu a afterloadu srdca, a to v dôsledku osmotickej diurézy s exkréciou sodíka z tela (1, 3). Asi práve tento hemodynamický efekt je tu najdôležitejší. Nedávne údaje naznačujú významný efekt aj v nefroprotekcii tohto liečiva, a tým v spomalení progresie diabetickej nefropatie. Preukázal sa aj významný priaznivý efekt aj v ovplyvnení arteriálnej tuhosti (jej redukcii), a tým v ďalšom odľahčení afterloadu pre jeho pokles (19). Nedávno (2. august 2016, dr. E. Ferrannini et al) (20) experti diskutovali ďalšiu možnosť účinku empagliflozínu – glukozúria spôsobuje u diabetika isté metabolické zmeny, dotýkajúce sa využívania energetických substrátov (tzv. paliva) pre tvorbu ATP, osobitne pre srdce a pre obličky. Týmto palivovým substrátom sú asi ketóny (máme ketonémiu pri glukozúrii), ktoré umožňujú dodávať „diabetickému srdcu a obličkám“ tzv. superpalivo (beta-hydroxybutyrát). Prijímanie tohto superpaliva do buniek orgánov (najmä srdca a obličiek) je inzulín-independentné. A teda významným mechanizmom benefitu by mohlo byť zlepšenie metabolizmu orgánov. Pozoruhodný názor, vyžadujúci prešetrovanie.

Spomenúť ešte treba štúdiu LEADER (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results). V nej boli zaradení pacienti s diabetom 2. typu a súčasne s vysokým KV rizikom (ak bol vek diabetika > 50 rokov, súčasne musela mať táto osoba aspoň jedno KV ochorenie či chronickú obličkovú chorobu v štádiu ≥ 3 ,

respektíve musela mať srdcové zlyhávanie v NYHA triede II alebo III; ak bol vek diabetika > 60 rokov, osoba musela mať aspoň jeden KV rizikový faktor: mikroalbuminúriu/proteinúriu, hypertenziu s hypertrofiou ľavej komory, systolickú/diastolickú ľavokomorovú dysfunkciu či členkovo-brachiálny index ABI $\leq 0,9$). Porovnávala sa liečba liraglutidom versus placebo (všetci diabetici mali štandardnú liečbu) a štúdie sa zúčastnilo 9 340 pacientov s mediánom sledovania 3,8 roka (21). Primárny cieľ štúdie (výskyt KV mortality/nefatálneho infarktu a cievnej mozgovej príhody) bol priaznivo ovplyvnený liečbou liraglutidom (13 % pacientov) versus placebo (14,9 %) s relatívnym rizikom (RR) 0,87 ($p < 0,001$ pre noninferioritu a $p = 0,001$ pre superioritu) v prospech liraglutidu. KV mortalita bola 4,7 % (liraglutidové rameno) versus 6,0 % (placebové rameno liečby) a s RR: 0,78 ($p = 0,07$); celková mortalita bola 8,2 % (liraglutid) versus 9,6 % (placebo) s RR: 0,85 ($p = 0,02$). Výskyt nefatálneho infarktu, cievnej mozgovej príhody a hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie boli nevýznamne nižšie v liraglutidovom ramene liečby. Osobitne nás zaujímalo ovplyvnenie SZ, a je dobré, že došlo aj k redukcii hospitalizácií pre SZ (hoci to bolo v tomto prípade štatisticky nevýznamné, s RR: 0,87 a $p = 0,14$). Hlavnou príčinou prerušenia liečby liraglutidom boli gastro-intestinálne prejavy (žlčníkové, nauzea, zvracanie).

Kardiovaskulárny benefit bol teda tiež vynikajúci, ak zoberieme do úvahy KV riziko pacientov pri vstupe do štúdie. Taktiež v liraglutidovom ramene lekári pridávali menej liekov ku kontrole glykémii, tiež menej statínov aj diuretík. Podskupinová analýza naznačila vyšší benefit liečby liraglutidom u diabetikov s glomerulárnou filtráciou < 60 ml/min, čo nie je nezanedbateľné.

Istú zmienku si ešte zaslúži porovnanie benefitu tejto štúdie s benefitom štúdie EMPA-REG OUTCOME (empagliflozín, SGLT 2 inhibítor): 1. KV benefit liečby sa dosiahol oveľa skôr v štúdiu s empagliflozínom. 2. Benefit liečby empagliflozínom bol heterogénny, najmä vzhľadom na jeho veľkosť (vynikajúci v oblasti srdcového zlyhávania, ale nižší v oblasti ovplyvnenia infarktu myokardu či mozgových príhod). 3. Liraglutid ovplyvnil zasa významnejšie výskyt infarktov, cievnych mozgových príhod, ako aj KV mortalitu, hoci relatívna redukcia (v percentách) bola oveľa nižšia než v prípade redukcie relatívneho rizika pri SZ v prípade liečby empagliflozínom. Zdá sa teda, že empagliflozín „významne bodoval“ v oblasti ovplyvnenia hemodynamických zmien a liraglutid zasa priaznivo ovplyvnil progresiu aterosklerotického vaskulárneho ochorenia. Neprekvapilo by nás, ak sa v budúcnosti začne u diabetikov využívať kombináčna liečba týmito dvoma liekmi.

Nedávno zverejnili isté informácie aj o semaglutide, čo je analóg GLP-1 receptorového agonistu (22). Semaglutid sa podáva subkutánne a raz týždenne. Testoval sa na účinnosť aj bezpečnosť v klinických štúdiách SUSTAIN. V jednej z nich (SUSTAIN 6, čo bola dvojito-slepá a dlhodobá štúdia v trvaní dvoch rokov, s počtom viac ako 3 300 diabetikov 2. typu) sa potvrdil jej plánovaný primárny end-point (výskyt: KV úmr-

tí, nefatálnych infarktov a nefatálnych cievnych mozgových príhod), t. j. non-inferiorita vo výskyte veľkých KV príhod v porovnaní s placebovou liečbou. Navyše sa však preukázala aj superiorita pri redukcii KV rizika, štatisticky významná v prospech liečby semaglutidom, pričom sa v štúdií nahromadilo asi 250 spomínaných end-pointov. Bezpečnosť semaglutidu sa tiež potvrdila. Kompletne výsledky a publikácia sa očakávajú v jeseni 2016 na výročnej konferencii EASD.

Čo ešte treba dodať?

Diabetes a KV ochorenia sú dnes bezprostredne prepojené, veď Americká diabetologická spoločnosť asi preto pred 15 rokmi nazvala diabetes kardiovaskulárnym ochorením. Výskyt diabetu prudko v celom svete, aj u nás, stúpa. A kardiovaskulárne ochorenia zasa dominujú u nás v mortalite, morbidite, ale i v rehospitalizáciách.

Preto je potrebné a v posledných asi dvoch rokoch už i nádejné, mať pre liečbu diabetu 2. typu lepšie antidiabetiká. Chceme, aby okrem úpravy glykémie (dlhodobo, po celý deň) priaznivo ovplyvňovali i ďalšie KV rizikové faktory (hypertenziu, obezitu, dyslipidémiu). Ale v ostatných dvoch rokoch nás účinky antidiabetík príjemne prekvapili. Svitá snáď preto i na lepšie časy vo farmakoterapii i KV ochorení, veď mnohí kardiaci trpia súčasne i diabetom (zložitým ochorením, ale i najsilnejším rizikovým faktorom aterosklerózy súčasne). Dnes musí byť i kardiológ vzdelaný v diabetológii, ale platí to i opačne. Dokážeme to? Naši pacienti to iste potrebujú.

Práca bola podporená grantmi VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14.

Literatúra

- Ryden L, Shahim B, Mellbin L. Clinical implications of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: from DCCT to EMPA-REG. Clin Ther 2016;38:1279-1287.
- Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;372:2197-2206.
- Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? Diabetologia 2016;59:1333-1339.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. Diabetologia 2015;58:429-442.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009;373:1765-1772.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-1572.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. (VADT Investigators). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-139.
- US Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. U.S. department of Health and Human Services Food and Drug Administration center for Drug Evaluation and Research (CDER). December 2008. <http://fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>. Accessed May 24, 2016.
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-742.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. (SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators). Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. (EXAMINE Investigators). Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. (TECOS Study Group). Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2247-2257.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. (ELIXA Investigators). Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-2257.
- US Food and Drug Administration. Diabetes medications containing saxagliptin and alogliptin: drug safety communication – risk of heart failure. April 5, 2016. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/safetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494252.htm>. Accessed May 24, 2016.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. (EMPA-REG OUTCOME Investigators). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128.
- EMPA-REG (expert discussion) Does “super fuel” explain surprise effect? Medscape 2016, Aug 2.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Eng J Med 2016;375:311-322.
- Semaglutide significantly reduces the risk of major adverse cardiovascular events in the SUSTAIN 6 trial. Bagsvaerd, Denmark, 28 April 2016, Novo Nordisk announcement.