

Cardio-renal benefit of GLP-1 receptor agonists

Kardio-renálny benefit GLP-1 receptorových agonistov

Murín J

I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Murín J. **Cardio-renal benefit of GLP-1 receptor agonists.** Cardiology Lett. 2021;30(5–6):260–266

Abstract. Diabetes mellitus type 2 (DMt2) is a systemic disease with many comorbidities (hypertension, dyslipidemia, obesity) and serious micro- and macro-vascular complications (rehospitalization, invalidization, bad quality of life, increased morbidity and mortality) which are present very soon after discovery of the disease. This paper presents clinical aspects of GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA): reduction of glycaemia with low incidence of hypoglycaemic events, improvement of insulin sensitivity, slowdown of gastric emptying, potentiation of satiety in the central nervous system and increased proliferation of beta-cells in the pancreas. New data: increased production of NO in endothelium, support for vasoregulation, inhibition of atherosclerosis, improvement of heart function, neuroprotection, reduction of vascular inflammation, reduction of platelet activation.

Presented are important clinical trials with cardiovascular (CV) benefit: reduction of major CV events of 12% – 26%, reduction of stroke events of 24% – 39%; and in the PIONEER-6 trial there was a CV and all-cause mortality reduction of 50%, which stimulated the start of the SOUL trial with peroral semaglutide. Tab. 2, Ref. 71, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

GLP-1 RA have a correct place in the treatment of DMt2; this treatment improves prognosis of patients and should be started in the early stages of the disease. The treatment is safe. Tab. 2, Ref. 71, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: diabetes mellitus type 2 – GLP-1 receptor agonist – cardiovascular benefit of GLP-1 receptor agonists

Murín J. **Kardio-renálny benefit GLP-1 receptorových agonistov.** Cardiology Lett. 2021;30(5–6):260–266

Abstrakt. Diabetes mellitus 2. typu (DM2t) je systémové ochorenie s mnohými komorbiditami (hypertenzia, dyslipidémia, obezita) a závažnými mikro- a makrovaskulárnymi komplikáciami (rehospitalizácie, invalidizácia, zlá kvalita života, zvýšená morbidita i mortalita), vznikajúce zväčša od vzniku ochorenia.

Práca sa venuje klinickým aspektom GLP-1 receptorových agonistov (GLP-1 RA): úprava glykémie s nízkou incidenciou hypoglykemických epizód, zvýšenie inzulínovej senzitivity, spomalenie vyprázdňovania žalúdka, potencovanie sýtosti v centrálnom nervovom systéme, zvýšenie proliferácie betabuniek pankreasu. Novšie údaje: zvyšujú produkciu NO endotelom, podporujú vazorelaxáciu, inhibujú aterosklerózu, zlepšujú funkciu srdca, sú neuroprotektívne, redukujú vaskulárnu inflamáciu a potláčajú trombocytárnu aktiváciu.

Prezentované sú hlavné klinické štúdie s ich kardiovaskulárnym (KV) benefitom: redukcia veľkých KV príhod o 12 % – 26 %, redukcia výskytu cievnych mozgových príhod o 24 % – 39 % a v štúdií PIONEER-6 bola prítomná redukcia KV a celkovej mortality o 50 %, čo stimulovalo spustenie štúdie SOUL s perorálnym semaglutidom. GLP-1 RA majú už dnes pevné miesto pri liečbe DM2t, zlepšujú prognózu chorých a je vhodné ich indikovať už v skorých štádiách ochorenia. Liečba býva bezpečná. Tab. 2, Lit. 71, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – GLP-1 receptorové agonisty – kardiovaskulárny benefit GLP-1 receptorových agonistov

Prevalencia chorých s diabetes mellitus typ 2 (DM2t) nadmieru v posledných dekádach stúpa (1). V pozadí stojí genetická náchylnosť, starnutie a obezita s metabolickým syndrómom, ktoré tento vývoj podporujú (2). DM2t je zapríčinený kombináciou pôsobenia inzulínovej rezistencie, funkčnej poruchy pankreatických betabuniek a excesívnej či neprimeranej sekrécie glukagónu (3). Diabetes je systémovým ochorením s dysfunkciou viacerých orgánov a tkanív, ktoré prispievajú k vývoju hyperglykémie (4).

Diabetes podporuje vývoj mikrovaskulárnych komplikácií (nefropatiu, retinopatiu a neuropatiu) a tiež makrovaskulárnych aterosklerotických komplikácií (cerebrovaskulárnych, karotických, koronárnych a periférne vaskulárnych), ktoré veľmi zvyšujú (najmä kardiovaskulárnu ale i renálnu) morbiditu a mortalitu postihnutých (4, 5). Poruchy sérových hladín glykémii, zapríčinené inzulínovou rezistenciou (pri obezite) alebo redukovanou inzulínovou sekréciou (z pankreasu), podporujú vývoj dysfunkcie endotelových buniek a aj hladkosvalových vaskulárnych buniek (6, 7). U väčšiny pacientov s DM2t sa obvykle vyvinú vaskulárne komplikácie pomerne závažne od vzniku ochorenia, a tieto už sú prítomné v čase zistenia prítomnosti diabetu. Komorbidity (obezita, hypertenzia, dyslipidémia) sú dôležitými faktormi vývoja kardiovaskulárnych (KV) ochorení u diabetikov 2. typu (8). V dôsledku progresívneho charakteru makrovaskulárneho a myokardiálneho ochorenia je pri DM2t zvýšené riziko KV mortality alebo rizika výskytu nefatálnych aterosklerotických príhod a blíži sa k riziku týchto príhod u pacientov po prekonanom myokardiálnom infarkte (9). V ostatných dvoch dekádach preukázali viaceré štúdie redukcii KV rizika a zlej prognózy, vrátane mortality, ak u diabetikov 2. typu upravíme (dlhodobu) glykémiu, krvný tlak a dyslipidémiu (liečbou statínmi) (10 – 12). Ale dnes je to najmä makrovaskulárne ochorenie pri DM2t, ktoré výrazne zvyšuje mortalitu (13), a novoprichádzajúce antidiabetiká nám tu dokážu významne pomôcť.

V tejto súvislosti treba pripomenúť tzv. „inkretínový efekt“ (INtestine seCRETion of INsulin). Ide pri ňom o zvýšenú stimuláciu inzulínovej sekrécie z pankreasu pomocou orálneho podania glukózy v porovnaní s intravenóznym podaním podobného množstva glukózy. Tento efekt je spôsobený uvoľnením „črevných hormónov (gut hormones)“ GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) a tiež GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1). Sú to tzv. inkretíny, schopné stimulovať sekréciu inzulínu z pankreatických betabuniek (14). Avšak inkretíny regulujú aj koncentrácie glukózy v sére, motilitu čreva, metabolizmus lipidov, imunitnú funkciu, apetít a telesnú hmotnosť (15). Preukázanie skutočnosti, že účinky GLP-1 sú u diabetikov 2. typu redukované (pre pokles expresie GLP-1 receptorov a teda preto pre GLP-1 rezistenciu) viedlo k vývoju liečby diabetu pomocou inkretínov (vrátane GLP-1 receptorových agonistov a dipeptidyl-peptidázových 4 inhibítorov, t. j.

DPP-4 inhibítorov). DPP-4 inhibítory (podávané perorálne raz denne) blokujú degradáciu GLP-1 a GIP, čím zvyšujú ich inzulínotropný vplyv a zabezpečujú tzv. fyziologický vzostup GLP-1 (16, 17). GLP-1 receptorové agonisty (GLP-1 RA, podávané obvykle subkutánne, lebo ide o peptidy, len semaglutid je už aj v perorálnej forme) zabezpečujú farmakologický (t. j. suprafyziologický) vzostup GLP-1 a bývajú preto v efekte na redukcii HbA1c účinnejšie (18).

Bariatrická chirurgia redukuje hladinu sérovej glykémie a podobne pôsobí aj GLP-1 receptorový agonista pri DM2t. To potvrdzuje význam čreva v udržiavaní nervovej i humorálnej homeostázy pri liečbe DM2t (19).

V tomto článku sa kladie dôraz na klinické aspekty GLP-1 receptorových agonistov. Aký je ich vplyv na KV prognózu (úmrtie, nefatálny infarkt či cievna mozgová príhoda, hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris či pre srdcové zlyhávanie) a uvedené príhody sú veľkými KV príhodami. Jestvujú už aj isté údaje o nefroprotekcii GLP-1 RA a aj im sa venuje istá pozornosť.

GLP-1, jeho receptorové agonisty a účinky

GLP-1 je produktom glukagónového génu, zloženého z 30 aminokyselín (je to teda peptid), ktorý býva produkován v L bunkách tenkého čreva. V priebehu niekoľkých minút od príjmu potravy sa uvoľňuje do cirkulácie aktívna forma GLP-1 (je to GLP-1 [7-36] amid a jeho metabolity), ktorá hneď aktivuje špecifické, s G-proteínom asociované/prepojené receptory.

Účinky GLP-1 (receptorových agonistov) sú nasledovné: upravujú glykémiu (nalačno i postprandiálne) zvýšením hladiny inzulínu (jeho uvoľňovaním z pankreatických ostrovčekov) a znížením hladiny glukagónu. Majú nízku incidenciu hypoglykémie, redukujú hepatálnu glukoneogézu, zvyšujú inzulínovú senzitivitu, spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, potencujú pocit sýtosti v centrálnom nervovom systéme (CNS) a celkovo redukujú kalorický príjem (20). Okrem toho zvyšujú proliferáciu betabuniek pankreasu, majú anti-apoptotické účinky k betabunkám a indukujú biosyntézu inzulínu (21, 22).

Existujú aj nežiaduce účinky pri podávaní GLP-1 receptorových agonistov (GLP-1 RA): nauzea, vracanie či hnačka (22). Jednotlivé GLP-1 RA sa odlišujú navzájom tolerabilitou, účinnosťou pri redukcii hmotnosti a pri redukcii HbA1c a tiež pri imunogenicitě (23).

Liečba diabetu 2. typu a KV benefit liečbou GLP-1 RA

GLP-1 RA sú indikované na kontrolu glykémie pri DM2t. Bývajú dobre tolerované a podávajú sa subkutánne. Už bolo uvedené, že jedine semaglutid možno podávať už aj vo for-

me perorálnej, keďže to bolo schválené EMA v apríli 2020 (24). Vedia zlepšiť KV prognózu diabetikov (25). U potkana (experiment so srdcom) stimulácia GLP-1 receptora zvyšuje produkciu NO a zvyšuje koronárnu perfúziu i príjem glukózy do myocytov (26). Spôsobuje tiež vazorelaxáciu (27) a tým zlepšuje stav myokardiálnej ischémie. V inom experimente (myš s deficitom apoE) liraglutid inhiboval progresiu aterosklerózy (28). Liraglutid u diabetikov (18-mesačná liečba) v malej klinickej štúdii redukoval hrúbku intimo-mediálneho zhrubnutia na karotídach (29).

V experimentoch (pes, model srdcového zlyhávania) zlepšila stimulácia srdca pomocou aktivácie GLP-1 receptora srdcovú funkciu (30). U pacientov so systolickým srdcovým zlyháváním zlepšila liečba pomocou GLP-1 receptorového agonistu spotrebu kyslíka (31). Zhrnutie v **tabuľke 1**.

Stimulácia GLP-1 receptorov má aj neurotrofický a neuroprotektívny efekt: a) podanie exenatidu redukovalo poškodenie mozgu a zlepšilo funkciu zvierata (potkan) pri oklúzii strednej cerebrálnej artérie (s vývojom mozgového ischemického poškodenia) (32); b) podanie exenatidu potlačilo neuroinflamáciu po cerebrálnej ischémii u myši (33); c) u potkana liraglutid (podaný intraperitoneálne 2,5 h po vyvolaní cievnej mozgovej príhody) podporil neuroprotektívnu (upreguláciou VEGF, t. j. vascular endothelial growth factor, ale aj antioxidantným pôsobením) (34). Doposiaľ chýbajú výsledky klinických štúdií s GLP-1 receptorovými agonistami u diabetikov s mozgovou ischémiou. Ale isté údaje už máme: a) GLP-1 receptor je „expresovaný“ (vytváraný) aj v mozgu (35); b) u potkana so „zvýšením expzie“ GLP-1 receptorov v hipokampe (centrálny nervový systém) dochádza k zlepšeniu „učenia sa“ a „zlepšeniu pamäti“ (36) a c) randomizovaná klinická štúdia s liraglutidom a semaglutidom preukázala redukcii rizika vývoja demencie o 53 % (37).

GLP-1 receptorové agonisty pôsobia na viaceré orgánové systémy: kontrolou hyperglykémie u diabetikov zabrahujú (spomaľujú) vývoj mikrovaskulárnych komplikácií (reti-

noptie, neuropatie a nefropatie); úpravou (zlepšením stavu) tradičných KV rizikových faktorov (poklesom krvného tlaku, istou úpravou dyslipidémie a trombocytárnej reaktivity, endotelálnej dysfunkcie, zlepšením inzulínovej senzitivity a tiež redukcii vaskulárnej inflamácie) zabrahujú vývoj makrovaskulárnych komplikácií (38 – 40).

Klinické štúdie preukázali, že GLP-1 receptorové agonisty 1. redukujú krvný tlak (v priemere o 1 – 5 mmHg oproti placebo), efekt je krátko po ich podaní a teda nie je spôsobený redukcii hmotnosti (41, 42). 2. Redukujú postprandiálnu nadprodukcii chylomikrónov u diabetikov (redukcii črevnej absorpcie prijatých lipidov v strave a tiež zvýšenou oxidáciou mastných kyselín v pečeni) (43). 3. Redukujú trombocytárnu agregáciu (a trombózu) aktiváciou endotelálnej NO syntázy a tak NO produkciu (44, 45). 4. Zlepšujú funkciu endotelových buniek (priamymi i nepriamymi mechanizmami) a pritom nielen zvyšujú NO produkciu, ale redukujú aj protrombotický stav (poklesom produkcie ICAM-1 [intercelulárne adhezívne molekuly], tiež produkcie PAI-1 [plasminogen activator inhibitor type-1]) (46, 47). 5. Majú kardioprotektívny vplyv u pacientov so STEMI liečených pomocou PKI (perkutánna koronárna intervencia), a to redukcii ischemicko-reperfúzneho poškodenia myocytov (48, 49). Pôsobenie GLP-1 receptorových agonistov býva realizované aj ich degradačnými produktmi a tieto účinky sa môžu uplatňovať aj prostredníctvom aktivácie iných receptorov. A teda pôsobenie GLP-1 teda pôsobí viacerými (priamymi i nepriamymi) cestami, ale sumárne je prítomný KV, ale i cerebrovaskulárny benefit u liečených.

GLP-1 RA s KV benefitom v štúdiách (po roku 2016)

Údaje sú z nasledovných štúdií: a) LEADER štúdia s liraglutidom, podávaným s. c. raz denne, kde bola registrovaná významná redukcia primárneho cieľa: výskytu KV úmrtí, nefatálnych infarktov myokardu i cievnych mozgových príhod o 13 %, pri KV úmrtiach to bolo o 22 % a pri infarktoch myokardu o 14 % (50). b) SUSTAIN-6 štúdia so semaglutidom podávaným s. c. raz týždenne. Zistila sa významná redukcia podobného primárneho cieľa o 26 %, pri nefatálnych infarktoch myokardu bol výskyt nevýznamne redukovaný o 26 %, ale výskyt cievnych mozgových príhod bol významne redukovaný o 39 % (51). c) HARMONY štúdia s albiglutidom podávaným s. c. raz týždenne zaznamenala významnú redukciu primárneho cieľa o 22 % a významnú redukcii výskytu infarktov myokardu o 15 % (52). d) REWIND štúdia s dulaglutidom podávaným s. c. raz týždenne zaznamenala významnú redukciu primárneho cieľa o 12 % a významnú redukcii aj výskytu nefatálnych cievnych mozgových príhod o 24 % (53). e) PIONEER-6 štúdia s perorálnym semaglutidom podávaným raz denne nepreukázala významnú redukciu primárneho cieľa o 21 %.

Tabuľka 1 Kardioprotektívne účinky GLP-1 RA

Priame	Nepriame
Stimulácia GLP-1 receptora (ex)	Zlepšenie kontroly
produkcia NO	glykémie
↑ koronárna perfúzia	krvného tlaku
↑ srdcovej funkcie	obezity
	↑ inzulínovej senzitivity
	Postprandiálna redukcia produkcie glukagónu
Inhibícia aterosklerózy	Redukcia absorpcie lipidov v čreve
Redukcia IMT (karotídy)	↓ trombocytárnej reaktivity
Systolické SZ	↓ vaskulárnej inflamácie
zlepšenie spotreby kyslíka	

ex – experimentálna práca (zvíra); IMT – Intimo-Medial-Thickness; SZ – srdcové zlyhávanie; NO – nitric oxid
(Zdroje 26, 27, 28, 29, 30, 31, 38, 39, 40)

Išlo však o štúdiu na dokázanie kardiovaskulárnej bezpečnosti a nie na dokázanie superiority. Dosiahla sa však významná redukcia výskytu KV úmrtí o 51 % a celkovej mortality o 49 % (54). Tieto štúdie podrobnejšie nedávno publikoval Tkáč I (55). Klasické KV skúšanie pre perorálny semaglutid s názvom SOUL ešte prebieha a jeho výsledky vzhľadom na významnú redukciu smrti z KV príčin a celkovej mortality (potvrdené v skúšaní PIONEER-6) odborná verejnosť veľmi očakáva.

Husain et al. (56) nedávno analyzovali v tzv. „post-hoc spojenej analýze“, kde mali k dispozícii všetky údaje o jednotlivých zaradených pacientoch účinky semaglutidu v štúdiách SUSTAIN 6 (s. c. semaglutid) a PIONEER 6 (perorálny semaglutid). Sústredili sa na výskyt veľkých KV príhod (t. j. KV mortality, nefatálnych infarktů myokardu a nefatálnych cievnych mozgových príhod, ale aj na výskyt hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie), a to aj v podskupinách zaradených pacientov s rôznym KV rizikom. V štúdiách boli zaradené osoby s prítomným KV ochorením a/alebo s chronickou obličkovou chorobou, vrátane prekonaného infarktu myokardu či prekonanej cievnej mozgovej príhody alebo s prítomným srdcovým zlyhávaním. Výsledky kombinovanej spojenej analýzy boli nasledovné: a) výskyt veľkých KV príhod bol v semaglutidovom ramene liečby redukovaný (oproti placebovému ramenu liečby) významne o 24 % (a týkalo sa to semaglutidu s podaním s. c. či per os, tiež aj podskupín zaradených buď s KV ochorením, alebo bez neho, s chronickým obličkovým ochorením, alebo bez neho, alebo aj s prekonaniami jednotlivých KV ochorením, alebo bez nich). b) Najvyššia a významná redukcia sa týkala aj výskytu nefatálnych cievnych mozgových príhod s redukciami o 35 %.

V poslednej dekáde sa počas veľkých klinických štúdií testovala aj bezpečnosť liečby (viacerými) GLP-1 receptorovými agonistami a táto bola jasne potvrdená (57).

GLP-1 RA a nefroprotektia

DM2t je aj hlavnou príčinou vzniku/progresie chronickej obličkovej choroby (ChOCh) a terminálneho renálneho zlyhávania (58). Asi u polovice diabetikov sa vyvíja diabetická ChOCh, súčasťou ktorej je trvalá a zhoršujúca sa redukcia glomerulárnej filtrácie (GF) a/alebo zvýšená exkrécia albumínu/proteínov močom (59). ChOCh u diabetikov je aj silným prediktorom predčasnej morbidita a mortality, osobitne kardiovaskulárnej (60).

Inhibitory renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) sa podávajú diabetikom a dôvodom na ich podávanie je skutočnosť, že sú nefroprotektívne (61). Nové antidiabetiká (GLP-1 RA, SGLT2 inhibitory) sú ďalším krokom v nefroprotekcii (62) a údaje o renálnom benefite sú dnes lepšie popísané pri liečbe SGLT2 inhibítormi. GLP-1 RA dokážu

oddialiť vývoj albuminúrie a redukujú aj pokles GF, avšak mechanizmy tohto benefitu dokonale nepoznáme.

Aké sú dnes informácie o nefroprotekcii pri GLP-1 RA a o jej mechanizmoch: 1. Úprava klasických rizikových faktorov (glykémie, krvného tlaku, dyslipidémie, redukcia inzulinémie a hmotnosti) (63). 2. GLP-1 receptory (animálne experimenty) sú prítomné v glomerule a v iniciálnej časti proximálneho tubulu (64) a u ľudí boli navyše identifikované aj v preglomerulárnych hladkosvalových bunkách ciev (65). GLP-1 RA indukujú natriurézu a diurézu inhibíciou NHE3, t. j. sodíkovo-vodíkového výmenníka 3, lokalizovaného v bunkách proximálneho tubulu (66) a aktivujú aj tubulo-glomerulárnu spätnú väzbu (vyvolávajúcu vazokonstrikciu vas afferens a tým pokles intraglomerulárneho tlaku, čo je nefroprotektívne). 3. GLP-1 RA (v experimente) redukujú markery aktivácie RAAS, vrátane redukcie hladiny angiotenzínu II v glomeruloch (67). 4. GLP-1 RA zlepšujú renálnu hemodynamiku a inhibujú glomerulárnu hyperfiltráciu (68). 5. GLP-1 RA redukujú zápalové deje v obličke a cievach (69) a redukujú aj oxidačné poškodenie obličky z produkcie voľných kyslíkových radikálov – stimuláciou cAMP-PKA dráhy (t. j. cyklickej AMP proteín kinázy A) (70). 6. GLP-1 RA modulujú aj lipidový a energetický metabolizmus a bránia depozícii lipidov v obličke (68). 7. GLP-1 RA majú aj antiaterogénne účinky (71). Zhrnutie je v **tabuľke 2**.

Uvedené mechanizmy nefroprotektie však treba ešte preveriť v klinických štúdiách, venovaných nefroprotekcii pomocou GLP-1 RA. Ale dnes už máme dostatok údajov, že liečba GLP-1 RA redukuje vznik/progresiu albuminúrie. A týmto vplyvom redukuje nielen renálne riziko (príhody), ale i KV riziko.

Posolstvo

Využitie GLP-1 receptorových agonistov pri liečbe DM2t je dnes bežnou klinickou praxou. Tieto lieky upravujú nielen glykémiu, ale aj orgánové poškodenie (kardiovaskulárne,

Tabuľka 2 Nefroprotektívne účinky GLP-1 RA

Priame	Nepriame
Stimulácia proximálnej tubulárnej nátriurézy	pozri tabuľku 1
Modulácia cAMP/PKA signalizácie	
Inhibícia RAAS	
↓ renálna hypoxia	
↓ glomerulárna ateroskleróza	
Renálna (endotel-dependntná) vazodilatácia	
↑ tubulo-glomerulárnej spätnej väzby	
(↓ NHE3 aktivita)	

cAMP – cyklický adenosín monofosfát-proteín-kináza A; RAAS – renín-angiotenzín-aldosterónový systém; NHE – sodíkovo-vodíkový výmenník (exchanger) č. 3

(Zdroje 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71)

cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne, renálne i ďalšie). Majú teda významné miesto pri liečbe diabetikov 2. typu a zlepšujú ich prognózu, preto je vhodné ich indikovať v skorých štádiách ochorenia.

Publikovanie práce bolo podporené spoločnosťou Novonordisk Slovakia, s. r. o.

Literatúra

1. IDF Diabetes Atlas 8th edition, 2017. <https://www.idf.org/e-library/welcome.html>.
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–1053.
3. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014;383:1068–1083.
4. De Fronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773–795.
5. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013;34:2436–2443.
6. Naudi A, Jove M, Ayala V, et al. Cellular dysfunction in diabetes as maladaptive response to mitochondrial oxidative stress. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:696215.
7. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
8. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.
9. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901–2907.
10. 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.
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes: N Engl J Med 2008;359:1565–1576.
12. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
13. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407–1418.
14. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076–1082.
15. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013;17:819–837.
16. Nauck MA, Stockmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46–52.
17. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. Secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2013;36:3346–3352.
18. Brunton S. GLP-1 receptor agonists versus DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? *Int J Clin Pract* 2014;68:557–567.
19. Bauer PV, Duca FA. Targeting the gastrointestinal tract to treat type 2 diabetes. *J Endocrinol* 2016;230:R95–R113.
20. Tran KL, Park YI, Pandya S, et al. Overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Am Health Drug Benefits* 2017;10:178–188.
21. Nauck MA, Vilsbøll T, Gallwitz B, et al. Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S223–S231.
22. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728–742.
23. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:317–332.
24. EMA rozhodnutie: schválenie užívania semaglutidu perorálne, Apríl 2020.
25. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovas Diabetol* 2014;13:142–152.
26. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:1106–1113.
27. Green BD, Hand KV, Dougan JE, et al. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys* 2008;478:136–142.
28. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE^{-/-} mouse model. *Diabetes Vasc Dis Res* 2013;10:353–360.
29. Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:162–173.
30. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:955–961.
31. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, et al. Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic

- heart failure and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:559-566.
32. Li Y, Perry T, Kindy MS, et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:1285-1290.
 33. Chen F, Wang W, Ding H, et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 ameliorates warfarin-associated hemorrhagic transformation after cerebral ischemia. *J Neuroinflammation* 2016;13:204-212.
 34. Sato K, Kameda M, Yasuhara T, et al. Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. *Int J Mol Sci* 2013;14:21513-21524.
 35. Wang XC, Gusdon AM, Liu H, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation. *World J Gastroenterol.* 2014;20:14821-14830.
 36. During MJ, Cao L, Zuzga DS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med.* 2003;9:1173-1179.
 37. Ballard et al. Presented online at the Alzheimer's Association International Conference (AAIC), 27-31 July 2020
 38. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017;136:849-870.
 39. Vergès B, Charbonnel B. After the LEADER trial and SUSTAIN-6, how do we explain the cardiovascular benefits of some GLP-1 receptor agonists? *Diabetes Metab* 2017;43:3-12.
 40. Rosenstock J, Capehorn M, de Remigis A, et al. Semaglutide reduces high-sensitivity CRP levels across different treatment formulations: exploratory analyses of SUSTAIN 3 and PIONEER 1, 2 and 5 trials. *JACC* 2021;77:1607.
 41. Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:737-749.
 42. Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network metaanalysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:26-37.
 43. Farr S, Taher J, Adeli K. Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2014;14:126-136.
 44. Cameron-Vendrig A, Rehemani A, Siraj MA, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes* 2016;65:1714-1723.
 45. Jia G, Aroor AR, Sowers JR. Glucagon-like peptide 1 receptor activation and platelet function: beyond glycemic control. *Diabetes* 2016;65:1487-1489.
 46. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118:620-636.
 47. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Metab* 2004;287:E1209-E12015.
 48. Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbaek H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:1491-1499.
 49. Chen WR, Chen YD, Zhang Y, et al. Effects of liraglutide on reperfusion injury in patients with st-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005146.
 50. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
 51. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
 52. 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, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-1529.
 53. Gerstein HC, Calhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-130.
 54. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-851.
 55. Tkáč I. Agonisty GLP-1 receptorov: antidiabetiká s antiaterogénym účinkom. *AtheroRev* 2020;5:181-184.
 56. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:442-451.
 57. Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, et al. GLP-1 RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovascular Diabetology* 2018;17:157-176.
 58. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, et al. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med* 2017;34:887-901.
 59. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from AMD Annals initiative. *Medicine (Baltimore)* 2016;27:e4007-e4012.
 60. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-1821.
 61. Vejakama P, Ingsathit A, McKay GJ, et al. Treatment effects of renin-angiotensin aldosterone system blockade on kidney failure and mortality in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2017;18:342-353.
 62. Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, et al. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes: synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med* 2017;166:572-578.
 63. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, et al. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism and function. *Front Endocrinol* 2018;9:672-682.
 64. Crajoinas RA, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin

- hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F355-F363.
65. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014;155:1280-1290.
66. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3055-3061.
67. Roscioni SS, Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:77-87.
68. Greco EV, Russo G, Giandalia A, et al. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina* 2019;55:233-247.
69. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1- based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm* 2016;3094642.
70. Deb DK, Bao R, Li YC. Critical role of the cAMP-PKA pathway in hyperglycemia-induced epigenetic activation of fibrogenic program in the kidney. *FASEB J* 2017;31:2065-2075.
71. Vinue A, Navarro J, Herrero Cervera A, et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia* 2017;60:1801-1812.