proLékaře.cz | 25.4.2024

ANTIDIABETIKA A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO – DŘÍVE A NYNÍ

M. Haluzík, M. Urbanová, P. Trachta

Souhrn

Hlavní příčinou morbidity i mortality pacientů s diabetes mellitus 2. typu jsou kardiovaskulární komplikace, a proto je zásadním cílem komplexní léčby těchto pacientů snížit jejich celkové kardiovaskulární riziko. Z tohoto pohledu jsou v posledních letech stále více hodnoceny i účinky jednotlivých antidiabetik. Dlouhodobé studie naznačují, že snížení kardiovaskulárního rizika je možné dosáhnout těsnou kompenzací diabetu co nejdříve po diagnóze. Podstatně méně je však známo o účincích jednotlivých antidiabetik na kardiovaskulární komplikace. Z portfolia klasických antidiabetik má potvrzené kardioprotektivní účinky metformin a částečně také pioglitazon. Z nových léčebných přístupů má podle provedených experimentálních studií a předběžných výsledků studií klinických velmi dobrý potenciál k ochraně proti kardiovaskulárním komplikacím tzv. inkretinová léčba, tedy podávání gliptinů či agonistů glukagon-like peptidu 1. Vliv na kardiovaskulární komplikace, který je prakticky u všech nových antidiabetik nyní zkoumán v rámci dlouhodobých studií, bude v blízké budoucnosti nepochybně jedním z rozhodujících faktorů při volbě antidiabetické léčby.

Klíčová slova

diabetes mellitus 2. typu – antidiabetická léčba – kardiovaskulární komplikace – kompenzace diabetu

Abstract

Antidiabetic drugs and cardiovascular risk – before and now. Cardiovascular complications are the major cause of morbidity and mortality of patients with type 2 diabetes mellitus. This is why the major aim of the complex treatment of these patients is to decrease their total cardiovascular risk. This view point plays an important role in assessing the effects of antidiabetic drugs in recent years. Long term studies have suggested that tight diabetes compensation early after diagnosis can decrease cardiovascular risk. Much less is known about the effects of respective antidiabetic drugs on cardiovascular complications. From the classical antidiabetic drugs portfolio only metformin and in part pioglitazone has confirmed cardioprotective effects. Out of recently introduced antidiabetic therapies experimental and smaller clinical studies suggest a very good potential for incretin-based therapies i.e. gliptins or glucagon-like peptide 1 agonists. The effect of novel antidiabetic therapies on cardiovascular complications which is now being intensively explored within long-term studies will in near future undoubtedly become one of the leading decisive factors in the selection of antidiabetic treatment.

Keywords

type 2 diabetes mellitus – antidiabetic treatment – cardiovascular complications – diabetes compensation

Diabetes a kardiovaskulární riziko

Diabetes mellitus 2. typu několikanásobně zvyšuje kardiovaskulární riziko, což je pouze zčásti dáno negativními metabolickými vlivy chronické hyperglykemie. U typického diabetika 2. typu se přítomnost diabetu kombinuje s obezitou, poruchami metabolizmu lipidů, arteriální hypertenzí, prokoagulačním stavem a s řadou dalších odchylek, které společně označujeme jako **metabolický syndrom či syndrom inzulinové rezistence** [1,2]. Přítomnost všech složek metabolického syndromu pak přispívá ke zvýšení kardiovaskulárního rizika. Kardiovaskulární riziko diabetiků 2. typu je natolik vysoké, že je považováno za podobné tomu u pacienta bez diabetu, který již prodělal kardiovaskulární příhodu [3].

I pohled na léčbu diabetika 2. typu a přístup diabetologů prošel v posledních letech významnou změnou. Hlavní důraz je nyní kladen na komplexní přístup ovlivňující co nejintenzivněji všechny kardiovaskulární rizikové faktory, nikoli „pouze" vlastní hyperglykemii. Samozřejmostí je tak při léčbě diabetika 2. typu normalizace hladin lipidů (obvykle je nutná léčba statiny, mnohdy v kombinaci s fibrátem), léčba arteriální hypertenze (primárně léky blokujícími systém renin-angiotenzin-aldosteron – ACE inhibitory či sartany), redukce hmotnosti v kombinaci se zvýšením fyzické aktivity a zanechání kouření. Je zjevné, že **optimální antidiabetikum by z tohoto pohledu mělo příznivě ovlivňovat i další složky metabolického syndromu a zejména v dlouhodobém horizontu snižovat kardiovaskulární riziko a výskyt kardiovaskulárních komplikací.**

Jak může antidiabetická léčba ovlivňovat kardiovaskulární riziko?

Antidiabetická léčba může kardiovaskulární riziko teoreticky snižovat, mít vliv neutrální a případně i negativní, pokud by nežádoucí účinky daného antidiabetika převážily nad pozitivním vlivem dlouhodobého snížení chronické hyperglykemie. Hyperglykemie přispívá řadou mechanizmů k akceleraci aterosklerózy, rovněž přítomnost některých mikrovaskulárních komplikací (zejména autonomní neuropatie, diabetické nefropatie atd.) vede komplexními mechanizmy k dalšímu zvýšení kardiovaskulárního rizika. Dalo by se tedy předpokládat, že prakticky každé antidiabetikum by mělo potenciálně kardiovaskulární riziko snižovat. V praxi tomu tak však často není, protože řada nežádoucích účinků některých antidiabetik, především výskyt hypoglykemie, vzestup hmotnosti, retence tekutin, negativní ovlivnění sérových lipidů a řada dalších, může kardiovaskulární riziko ovlivňovat negativně.

Léčba diabetu 2. typu a kardiovaskulární komplikace

Antidiabetika včetně inzulinu byla tradičně hodnocena především podle dlouhodobé účinnosti na snížení hyperglykemie obvykle vyjadřované jako zlepšení kompenzace dia-

proLékaře.cz | 25.4.2024

betu měřené poklesem glykovaného hemoglobinu. Zaznamenávány byly pochopitelně též nežádoucí účinky zejména typu hypoglykemie či vzestupu hmotnosti. Studie primárně zaměřené na vliv antidiabetické léčby na kardiovaskulární komplikace a kardiovaskulární mortalitu byly však až na několik výjimek ve větší míře prováděny až v posledním desetiletí. Současné znalosti o vlivu antidiabetik na kardiovaskulární komplikace pocházejí především z britské studie UKPDS a jejího prodloužení a ze studií ADVANCE, ACCORD a VADT. Studie UKPDS 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, případně po ještě delším časovém období (zjištěno až při prodlouženém sledování) v případě derivátů sulfonylurey či inzulinu [4,5]. Naopak nověji provedené studie ADVANCE, ACCORD a VADT neprokázaly, že by intenzivní antidiabetická léčba předtím dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných diabetiků pozitivně ovlivnila kardiovaskulární komplikace či mortalitu, přestože výskyt mikrovaskulárních komplikací (zejména diabetické nefropatie) se významně snížil [6]. Diabetická větev studie ACCORD byla dokonce předčasně ukončena pro překvapivé zjištění zvýšené mortality u intenzivně léčených pacientů [7]. Příčina zvýšené mortality u intenzivně léčených diabetiků nebyla objasněna, lze však předpokládat, že svůj podíl na tom mohl mít zvýšený výskyt hypoglykemie (byť to nebylo žádnou ze sekundárních analýz přímo prokázáno). Byla tak formulována hypotéza o tzv. glykemické paměti, tedy dlouhodobém ovlivnění kardiovaskulárních komplikací kvalitou kompenzace dosaženou těsně po diagnóze diabetu [8].

Při hodnocení celkové účinnosti antidiabetik začal nicméně jejich vliv na kardiovaskulární komplikace hrát zcela zásadní roli, mimo jiné i z důvodu kontroverzní debaty ohledně možných negativních kardiovaskulárních účinků inzulinového senzitizéru rosiglitazonu. Tento lék byl před dvěma lety prakticky stažen z trhu na základě výsledků metaanalýzy naznačující možné zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací při jeho podávání, přestože žádná z jednotlivých studií toto riziko jednoznačně nepotvrdila [9]. Na základě intenzivní debaty o kardiovaskulárních efektech rosiglitazonu přijal americký FDA (Ústav pro kontrolu léčiv) opatření, ukládající všem výrobcům nově zaváděných antidiabetik provedení studie potvrzující jejich kardiovaskulární bezpečnost nebo doložení dostatečné kardiovaskulární bezpečnosti z dat studií provedených ještě před definitivním uvedením na trh.

Všechna nová doporučení pro léčbu diabetu 2. typu (DM2T) se nyní shodují na několika základních bodech. Lékem první volby je jednoznačně metformin, mimo jiné právě z důvodu nejlépe prokázané kardiovaskulární bezpečnosti. Jaký je další optimální lék do kombinace, není zcela jasné, je však pravděpodobné, že půjde o různé typy léků pro různé typy pacientů. Jednoznačné však je **doporučení léčit diabetes intenzivně co nejdříve po diagnóze, což může v dlouhodobém horizontu předejít kardiovaskulárním i mikrovaskulárním komplikacím.** Velký důraz je kladen na minimalizaci nežádoucích účinků – především neutrální vliv na tělesnou hmotnost a minimální výskyt hypoglykemie [10]. Z tohoto pohledu se v současné době jeví jako nejvýhodnější právě inkretinová léčba, jejímž kardiovaskulárním účinkům se níže budeme věnovat pozorněji.

Současné možnosti léčby DM2T

Základem léčby DM2T je vždy důkladná edukace pacienta se zdůrazněním nutnosti pečlivého dodržování dietního režimu (obvykle redukční dieta s omezením rychle uvolnitelných sacharidů) a zvýšením fyzické aktivity především aerobního typu (alespoň čtyřikrát 30–40 min aerobní fyzické aktivity týdně). Nezbytné je rovněž zanechání kouření.

Z hlediska farmakoterapie DM2T používáme metformin, deriváty sulfonylurey, event. glinidy, pioglitazon, inhibitory alfa-glukozidázy, GLP-1 mimetika, gliptiny a inzulinoterapii v různých režimech, často též v kombinaci s perorálními antidiabetiky. Všechna současná doporučení se shodují na nutnosti intenzivní léčby diabetu již po diagnóze onemocnění (odpadá tedy dříve doporučovaná léčba diabetu dietou), přičemž jednoznačným lékem první volby je metformin, pokud není kontraindikován. V případě neuspokojivé kompenzace při léčbě metforminem je možné metformin kombinovat prakticky s jakýmkoli jiným perorálním antidiabetikem, případně GLP-1 mimetikem či inzulinem. Zatím nejsou jasné doklady o tom, že by některá dvojkombinace byla z hlediska ovlivnění kardiovaskulárních komplikací jednoznačně výhodnější než jiná. Všechna doporučení se však shodují na nutnosti individuálního přístupu a léčbě co nejvíce vyhovující pacientovi pochopitelně při zachování její bezpečnosti a účinnosti.

Vliv jednotlivých antidiabetik na kardiovaskulární komplikace

Metformin je možné označit za jediné perorální antidiabetikum s prokázaným pozitivním vlivem na snížení kardiovaskulárních komplikací. Tyto poznatky vycházejí především z výsledků prospektivní studie UKPDS, kde léčba metforminem vedla k signifikantnímu snížení celkové mortality i kardiovaskulárních komplikací [5]. Metformin je navíc z pohledu kardiovaskulárního rizika výhodný také proto, že snižuje inzulinovou rezistenci, nezvyšuje hmotnost a nevyvolává hypoglykemie. Navíc se zdá, že léčba metforminem je spojena se snížením výskytu některých zhoubných nádorů a má zřejmě i řadu dalších pozitivních vlivů. Z hlediska ovlivnění kardiovaskulárních komplikací je proto metformin v současné době jednoznačně antidiabetikem s nejlépe ověřenými kardioprotektivními účinky.

Deriváty sulfonylurey patří více než padesát let k základním lékům používaným u diabetiků 2. typu. Již od ukončení studie UGDP, která popsala zvýšení kardiovaskulární mortality u pacientů léčených dnes již nepoužívaným tolbutamidem, probíhá debata o možných negativních kardiovaskulárních účincích derivátů sulfonylurey [11]. Tato debata byla ještě posílena faktem, že sulfonylureové receptory typu 2 (SUR 2) se vyskytují také na buňkách myokardu a hladké svaloviny cévní stěny a v experimentu ovlivňuje podání starších derivátů sulfonylurey negativně ischemický preconditioning. Moderní a v současné době používané deriváty sulfonylurey (glimepirid, gliklazid) mají výrazně převažující afinitu k pankreatickým SUR 1 a rovněž podle většiny provedených metaanalýz se zdají být kardiovaskulárně poměrně bezpečné. Nicméně možnost vyvolání hypoglykemie (byť u moderních preparátů menší než u starších látek typu glibenklamidu) a tendence ke vzestupu hmotnosti mohou jistě kardiovaskulární riziko ovlivnit mírně negativně. Celkově tedy u moderních derivátů sulfonylurey zatím převažuje přínos jejich dobré antidiabetické účinnosti a také relativně nízké ceny nad možnými nežádoucími účinky a pro zvýšení kardiovaskulárního rizika většina provedených metaanalýz nesvědčí. To však pochopitelně platí při zachování všech kontraindikací

proLékaře.cz | 25.4.2024

a léčbě rozumnou dávkou (používáme maximálně střední dávky těchto preparátů), která pokud možno výrazněji nezvyšuje riziko hypoglykemie. V případě glinidů působících podobným mechanizmem jako deriváty sulfonylurey je dokladů o vlivu na kardiovaskulární komplikace méně, předpokládá se však, že jejich vliv bude podobný jako u moderních derivátů sulfonylurey.

Poněkud rozporuplnou skupinou z hlediska kardiovaskulárního rizika jsou **agonisté PPAR-γ receptorů neboli glitazony**. První látka z uvedené skupiny, troglitazon, byla brzy stažena z trhu pro hepatotoxické účinky. U další látky, rosiglitazonu, byly rozsáhlou meta-analýzou prokázány účinky na zvýšení výskytu infarktu myokardu u diabetiků [9]. Rosiglitazon byl proto zcela stažen z evropského trhu a jeho podávání na trhu americkém bylo výrazně omezeno. Jedinou látkou z této skupiny, která má podle některých meta-analýz pozitivní vliv na snížení kardiovaskulárních komplikací, je pioglitazon. Tato látka má na rozdíl od rosiglitazonu pozitivní vliv na lipidogram a i v intervenčních studiích bylo prokázáno, že snižuje progresi koronární aterosklerózy [12]. Také v případě pioglitazonu však mezi nežádoucí účinky patří vzestup hmotnosti v důsledku nárůstu podkožní tukové tkáně a retence tekutin, a jeho podávání je tak absolutně kontraindikováno u pacientů s anamnézou srdečního selhání.

Z hlediska pozitivního ovlivnění kardiovaskulárních komplikací se tak v současné době jako nejnadějnější jeví **inkretinová léčba** [13]. Jedná se buď o přístup zvyšující hladiny endogenního glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) inhibicí enzymu dipeptidyl-peptidázy 4 (tzv. **DPP-4 inhibitory neboli gliptiny**), nebo o podávání látek s upravenou strukturou rezistentní k rozštěpení DPP-4, tzv. **GLP-1 mimetika**. Část potenciálu inkretinové léčby pro snížení kardiovaskulárních komplikací spočívá v přímých kardioprotektivních efektech zvýšených hladin endogenního GLP-1 či stimulace GLP-1 receptoru. Inkretinová léčba je navíc hmotnostně neutrální (gliptiny) nebo hmotnost přímo snižuje (GLP-1 mimetika) a nevede k vyvolání hypoglykemie. V řadě menších studií s inkretinovými léky byl prokázán pozitivní vliv na lipidogram, endoteliální dysfunkci a mírné snížení krevního tlaku. Rozsáhlé studie s inkretinovými léky zaměřené na ovlivnění kardiovaskulárních komplikací v současné době probíhají a jejich výsledky by měly být k dispozici během 3–5 let. Již na základě dosavadních poznatků však můžeme říci, že tato léčba je kardiovaskulárně bezpečná a může být použita i u kardiovaskulárně vysoce rizikových pacientů.

Na rozdíl například od inkretinové léčby byla **inzulinoterapie** tradičně (a poněkud nespravedlivě) spojována se vzestupem hmotnosti a zvýšeným rizikem hypoglykemií a obecně nebývala příliš zmiňována v souvislosti s kardioprotektivními účinky. Z patofyziologického pohledu má ovšem inzulinoterapie značný kardioprotektivní potenciál. Inzulin má mimo jiné významný antioxidační účinek, vede ke snížení hladin volných mastných kyselin, LDL-cholesterolu a triglyceridů a vzestupu HDL-cholesterolu a je také nejúčinnější intervencí vedoucí ke snížení hyperglykemie. Inzulin vykazuje také přímé kardioprotektivní účinky v myokardu díky zlepšení metabolizmu glukózy a antiapoptotickým efektům, vede k potlačení subklinického zánětu a endoteliální dysfunkce. Použití inzulinových analog je navíc potenciálně výhodnější pro vetší flexibilitu použití a celkově nižší výskyt hypoglykemií při dosažení srovnatelné kompenzace.

První prospektivní studií specificky zaměřenou na možný vliv časné inzulinoterapie na výskyt kardiovaskulárních komplikací byla nedávno ukončená **studie ORIGIN**. V rámci této studie byl srovnáván vliv léčby inzulinem glargin vs standardní péče, resp. podávání omega-3 mastných kyselin vs placeba na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality u vysoce rizikové populace se zvýšenou glykemií nalačno, s porušenou glukózovou tolerancí nebo v časném stadiu DM2T. Do studie bylo zařazeno více než 11 000 pacientů a její výsledky byly prezentovány na letošním kongresu Americké diabetologické asociace ve Philadelphii [14]. V této studii se časná léčba glarginem jevila z pohledu ovlivnění kardiovaskulárních komplikací jako neutrální. Bylo však dosaženo velmi těsné kompenzace diabetu při relativně malém hmotnostním přírůstku a výskytu hypoglykemií, což potvrdilo bezpečnost a účinnost tohoto léčebného přístupu také u pacientů v časném stadiu diabetu.

Antidiabetika a kardiovaskulární riziko – dříve a nyní

V současné době je kardiovaskulární riziko antidiabetické léčby zdokumentováno mnohem lépe než například v minulém desetiletí. Významné poznatky přinesly studie s intenzivní léčbou dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných diabetiků, studie ORIGIN a řada provedených meta-analýz s různými typy antidiabetické léčby. Kardioprotektivní účinky lze v současné době považovat za jednoznačně prokázané pouze pro metformin. Rozsáhlé studie zaměřené na ovlivnění výskytu kardiovaskulárních komplikací s inkretinovými léky v současné době probíhají. Z praktického hlediska je důležité, že každé z nově zaváděných antidiabetik musí mít podle doporučení amerického Úřadu pro kontrolu léčiv jasně prokázanou kardiovaskulární bezpečnost. Pokud by studie s jakýmkoli antidiabetickým lékem prokázaly přímo snížení kardiovaskulárního rizika, vedlo by to jednoznačně k posunu takového preparátu do časných stadií léčby diabetu 2. typu. Jakkoli se z tohoto pohledu podle předběžných výsledků jeví jako mimořádně nadějná inkretinová léčba, musíme i v tomto případě počkat na výsledky probíhajících intervenčních studií. Vzhledem k velmi komplexní patofyziologické podstatě vzniku diabetu 2. typu a jeho přidružených komplikací je nepochybně nutné preferovat léky, které celkové kardiovaskulární riziko pozitivně ovlivní. Stávající poznatky proto jednoznačně upřednostňují metformin jako lék první volby. Na jednoznačné důkazy v případě dalších léků si zatím musíme ještě několik let počkat.

Podporováno RVO-VFN64165/2012 a SVV264503.

Literatura

(kompletní seznam je k dispozici u autora):

1. Rosolova H, Blaha V, Ceska R et al. The effect of treatment with fenofibrate on the risk profile of patients with metabolic syndrome and mixed dyslipidemia treated on an outpatient basis. Vnitr Lek 2007; 53: 339–346.

2. Svačina S, Owen K. Syndrom inzulínové rezistence. Praha: Triton 2003.

3. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. Am J Cardiol 2003; 92: 18J–26J.

4. 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.

5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 854–865.

6. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. American DiabetesAssociation; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position sta-

proLékaře.cz | 25.4.2024

tement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 298–304.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. 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.
8. Control Group. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 2288–2298.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. New Engl J Med 2007; 356: 2457–2471.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. American Diabetes Association(ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364–1379.
11. Schwartz TB, Meinert CL. The UGDP controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. Perspect Bio Med 2004; 47: 564–574.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1561–1573.
13. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá Fronta 2010.
14. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367: 319–328.

Doručeno 9. 7. 2012
Přijato po recenzi 3. 8. 2012

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
mhalu@lf1.cuni.cz

www.ambitmedia.cz