proLékaře.cz | 22.11.2026

Nové antidiabetiká a ich vplyv na kardiovaskulárne riziko

Effect of novel anti-diabetic medication on cardiovascular risk

Katarína Rašlová[1,2]

[1]Metabolické centrum MUDr. Kataríny Rašlovej s.r.o., Bratislava
[2]Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, SZU v Bratislave

✉ **doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.** | raslova.katarina@gmail.com | www.szu.sk

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 1. 3. 2019
Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii/Accepted 31. 3. 2019

Abstrakt
Komplexné informácie o vysokej kardiovaskulárnej (KV) mortalite a morbidite u ochorenia diabetes mellitus 2. typu (DM2T) boli príčinou toho, že U.S. Food and Drug Administration (FDA) od r. 2008 žiada potvrdenie KV-bezpečnosti pre nové antidiabetiká. Od roku 2015 boli publikované výsledky klinických štúdií s antidiabetikami zo skupiny inhibítorov sodium-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) a receptorových agonistov GLP1 (GLP1Ra), ktoré ukázali ich priaznivý na KV-parametre bez hypoglykémie a s poklesom alebo neutrálnym efektom na hmotnosť. Tieto poznatky zásadne ovplyvnili rozhodovanie pri výbere liečby pacienta s DM2T. Koncom roku 2018 American Diabetes Association (ADA) a European Association for the Study of Diabetes (EASD) uverejnili spoločný konsenzus, v ktorom sa dáva špeciálny dôraz pri výbere antidiabetickej liečby práve na zníženie KV-rizika, pokles hmotnosti, nízke riziko hypoglykémie, ale aj na ovplyvnenie progresie obličkových komplikácií. Postavenie metforminu ako prvolínovej liečby sa nezmenilo. Avšak práve dve najmladšie skupiny antidiabetík – GLP1Ra a SGLT2 považujú autori konsenzu za liečbu, ktorá by mala byť pridaná k metformínu v druhej línií. Prehľadný článok sa venuje práve týmto dvom novým skupinám antidiabetík.

Kľúčové slová: agonisti receptora glucagon-like peptide 1 – diabetes mellitus 2. typu – inhibítory sodium-glukózového kotransportéra 2

Abstract
Complex data on very high risk of cardiovascular morbidity and mortality in tape 2 diabetes were the reason why the Food and Drug Administration issued a guidance for industries requiring proof of cardiovascular safety for anti-diabetic medications. Since 2015, comprehensive results from clinical trials of two novel anti-diabetic classes SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists were published. The out-come trials showed not only low risk of hypoglycemia, potential to decrease body weight but this treatment was associated with lower risk of major cardiovascular endpoints as well as protection from progression of renal disease. These data had significant affect on decisons of treatment in type 2 diabetes subjects. In 2018, a consensus of ADA/EASD on management of hyperglycaemia was published. The consensus suggests that after metformin as the first line therapy, as the second line treatment should be added SGLT2 inhibitor or GLP1 receptor agonist because of their safety and data on lowering of cardiovascular and renal disease risk. This review article focuses on the two novel classes of anti-diabetic medication.

Keywords: glucagon-like peptide 1 receptor agonist – sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Epidémia diabetes mellitus 2. typu (DM2T) narastá celosvetovo a súvisí predovšetkým so stúpajúcim výskytom obezity. Nedostatočne kompenzovaný DM2T je spojený s rizikom mikrovaskulárnych komplikácií a závažný zdravotnícky problém predstavujú predovšetkým komplikácie makrovaskulárne. Prospektívne populačné štúdie z rôznych krajín sveta presvedčivo ukázali, že DM2T možno považovať za ekvivalent koronárnej choroby srdca (KChS). Počas 5-ročného sledovania viac ako 91 tisíc mužov lekárov v USA mali diabetici bez potvrdenej

proLékaře.cz | 22.11.2026

KChS na začiatku štúdie rovnaké riziko úmrtia z kardiovaskulárnych (KV) príčin ako tí muži, ktorí diabetes nemali a prekonali infarkt myokardu [1]. Rovnaké výsledky ukázali štúdie z Fínska, Dánska a Škótska [2–4]. Komplexné informácie o vysokej KV-mortalite a morbidite u DM2T boli príčinou toho, že U. S. Food and Drug Administration (FDA) od r. 2008 žiada potvrdenie KV-bezpečnosti pre novo registrované antidiabetiká. Z toho dôvodu je povinnosťou farmaceutického priemyslu robiť morbiditno-mortalitné štúdie. V súčasnosti sú dostupné výsledky pre mnohé registrované lieky patriace do skupiny nových antidiabetík: inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4i) a agonisti receptora glucagon-like peptide 1 (GLP1Ra) a inhibítory sodium-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i). Tento literárny prehľad sa bude venovať dvom skupinám antidiabetík: GLP1 Ra a SGLT2i.

Agonisti receptora glucagon-like peptide 1

GLP1Ra majú mechanizmus účinku, ktorý sa zakladá na poznaní funkcie inkretínových hormónov GLP1, a inzulínotropného polypeptidu závislý od glukózy (Glucose dependent Insulinotropic Peptide – GIP) . Tieto hormóny sa vylučujú z tenkého čreva ako odpoveď na príjem potravy a veľmi komplexne ovplyvňujú metabolizmus glukózy [5]:

- stimulujú sekréciu a syntézu inzulínu z B-buniek pankreasu v závislosti od perorálne prijatej glukózy
- spomaľujú vyprázdňovania žalúdka
- silne inhibujú sekréciu glukagónu
- znižujú množstvo prijatej potravy cestou ovplyvnenia GLP1 v mozgu
- ovplyvňujú pokles telesnej hmotnosti
- majú významný vplyv na rast B-buniek a ich prežívanie
- stimulujú natriurézu, čím prispievajú k normalizácii tubuloglomerulárnej spätnej väzby, čo má za následok spomalenie progresie nefropatie (renálne účinky)

Prirodzený GLP1 má veľmi krátke trvanie účinku (asi 2 minúty), lebo je enzymaticky rozkladaný pomocou enzýmu dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4) . Možné predĺženie alebo ovplyvnenie účinku je cez DPP4-inhibítory, ktoré bránia enzymatickému rozkladu prirodzeného GLP1 alebo cez GLP1Ra, ktoré napodobňujú prirodzený GLP1 s cieľom obnoviť aktivitu GLP1 a sú odolné voči DPP4 enzymatickému rozkladu [6].

Inhibítory sodium-glukózového kotransportéra 2

Obličky majú kľúčovú úlohu v zabezpečení homeostázy glukózy. Produkujú glukózu v procese glukoneogenézy, využívajú glukózu ako zdroj energie a v proximálnom tubule obličky dochádza k jej spätnej reabsorpcii. Obličky filtrujú približne 180 g glukózy denne a takmer celé toto množstvo sa u zdravého človeka spätne reabsorbuje pomocou sodium-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2). Okrem úlohy v regulácii metabolizmu glukózy sa SGLT2 podieľa až v 90 % na spätnej reabsorpcii sodíka. SGLT2i znižujú hladinu glukózy tým, že zvyšujú jej exkréciu močom. Účinok SGLT2i závisí na koncentrácii glukózy v krvi a glomerulárnej filtrácii. Pri tejto liečbe dochádza súčasne s poklesom hladiny glukózy aj ku poklesu jej vylučovania močom. Mohlo by sa tiež povedať, že SGLT2i majú samoregulujúci efekt na hladinu glukózy v krvi, čím sa vysvetľuje, prečo majú tieto lieky nízke riziko hypoglykémie [7].

Klinické štúdie sledujúce vplyv liečby SGLT2i a GLP1Ra na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu

V roku 2015 boli publikované výsledky významnej štúdie EMPA-REG OUTCOME, ktorá porovnávala efekt SGLT2i empagliflozínu s placebom u pacientov s DM2T v sekundárnej prevencií [8].

Primárnym cieľom bolo hodnotenie vplyvu liečby na KV-mortalitu, nefatálny srdcový infarkt a nefatálnu mozgovú cievnu príhodu (3P MACE), pričom empagliflozín znížil toto riziko o 14 %.

Empagliflozín v porovnaní s placebom významne znížil KV-mortalitu o 38 %, ako aj počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania o 35 %. Celková mortalita v skupine pacientov liečených empagliflozínom klesla o 32 %. Táto liečba mala priaznivý efekt na pokles hmotnosti, krvného tlaku a nebola spojená s rizikom hypoglykémií. Kardiovaskulárne benefity boli potvrdené tiež s kanagliflozínom (SGLT2i) v programe CANVAS [9].

Metaanalýza troch KV-štúdií (34 322 pacientov), ktorej cieľom bolo analyzovať, či rozdiely v základných charakteristikách týchto štúdií sú príčinou rozdielov v účinku na KV a obličkové ochorenia, ukázala zaujímavé výsledky [10]. SGLT2i znížili výskyt 3P MACE o 11 % (HR 0,89 [95% CI 0,83–0,96], p = 0,0014), pričom benefit bol zistený iba u tých diabetikov, ktorí už prekonali KV-príhodu. SGLT2i znížili riziko KV-mortality alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhanie o 23 % (0,77 [0,71–0,84], p < 0,0001) pričom profitovali rovnako pacienti s manifestným KV-ochorením alebo anamnézou srdcového zlyhania ako tí, ktorí tieto príhody neprekonali. SGLT2i významne znížili progresiu renálneho ochorenia o 45 % (0,55 [0,48–0,64], p < 0,0001) bez ohľadu na výskyt KV-ochorenia pri zaradení do štúdie.

V roku 2016 boli publikované dve KV-štúdie s GLP1Ra, ktoré potvrdili významný efekt na pokles glykémie, HbA_{1c}, bez rizika hypoglykémie, navyše spojený s významným poklesom telesnej hmotnosti.

Štúdia LEADER porovnávala efekt liečby liraglutidom voči placebu a mala primárny cieľ 3P MACE. Diabetici, ktorí dostali liečbu liraglutidom, mali o 13 % nižšie riziko úmrtia na KV-príhodu alebo prekonania nefatálnej srdcovej alebo mozgovej príhody, ako pacienti v placebovom ramene, a štatisticky významne o 22 % nižšie riziko KV-mortality [11].

Semaglutid predstavuje účinný GLP1Ra, ktorý v štúdií SUSTAIN-6 štatisticky významne znížil riziko 3P MACE o 26 % a riziko cievnej mozgovej príhody o 39 % v porovnaní s placebom [12].

Metaanalýza 170 štúdií (166 371 diabetikov), si stanovila za cieľ porovnať vplyv nových (DPP4i, GLP1Ra, SGLT2i) a tradičných skupín antidiabetík (inzulín, metformín, sulfonylurea,

proLékaře.cz | 22.11.2026

tiazolidíndiony) na KV-bezpečnosť. Potvrdili signifikantne vyššiu KV-bezpečnosť nových antidiabetík, pričom časť z toho efektu predstavovalo nízke riziko závažnej hypoglykémie [13].

Záver

Výsledky štúdií s novými antidiabetikami jasne ukázali priaznivý účinok na KV-parametre bez hypoglykémie a s poklesom alebo neutrálnym efektom na hmotnosť. Zásadne ovplyvnili rozhodovanie pri výbere liečby pacienta s DM2T. Koncom roku 2018 ADA a EASD uverejnili spoločný konsenzus [14], v ktorom sa dáva špeciálny dôraz pri výbere antidiabetickej liečby práve na hore uvedené parametre: zníženie KV-rizika, pokles hmotnosti a nízke riziko hypoglykémie, ale tiež na pokles progresie obličkových komplikácií. Postavenie metformínu ako prvolínovej liečby sa nezmenilo. Avšak práve dve najmladšie skupiny antidiabetík – GLP1Ra a SGLT2i považujú autori konsenzu za liečbu, ktorá by mala byť pridaná k metformínu v druhej línii, ak to umožňuje ekonomika zdravotníctva danej krajiny

Literatúra

1. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. Arch Intern Med 2001; 161(2): 242–247.

2. 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(12): 2901–2907.

3. Schramm TK, Gislason GH, Køber L et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. Circulation 2008; 117(15): 1945–1954. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720847>.

4. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. Diabetes Care 2005; 28(7): 1588–1593.

5. Sandoval D, Sisley SR. Brain GLP-1 and Insulin Sensitivity. Mol Cell Endocrinol 2015; 418(Pt 1) : 27–32. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.02.017>.

6. Smith EP, An Z, D'Alessio DA et al. The role of β cell glucagon-like peptide-1 signaling in glucose regulation and response to diabetes drugs. Cell Metab 2014; 19(6): 1050–1057. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.04.005>.

7. Norton I, Shannon CE, Fourcaudot M et al. sodium glucose transporter an d glucose transporter expression in the kidney. of type 2 diabetic subjects. Diabetes Obes Metab 2017; 19(9): 1322–1326. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13003>.

8. 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>.

9. 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>.

10. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393 (10166): 31–39. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(18)32590-X>.

11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardio-vascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.

12. 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>.

13. Zhuang XD, Xin H, Yang D et al. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol 2018; 17(1): 79. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933–018–0722-z>.

14. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dci18–0033>.