proLékaře.cz | 12.11.2026

Kardiorenálne benefity agonistov GLP1-receptorov v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Cardiorenal benefits of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Ingrid Dravecká
I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

Súhrn
Chronické komplikácie diabetes mellitus (DM) vrátane kardiovaskulárnych ochorení (KVO) a chronického ochorenia obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease) sú asociované so zvýšenou mortalitou pacientov. Odporúčania ADA (American Diabetes Association) a EASD (European Association for the Study of Diabetes) z roku 2020 navrhujú u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym (KV) rizikom preferovať liečbu agonistami GLP1 (Glucagon-Like Peptide 1) receptorov (GLP1-RA) alebo inhibítormi sodíkovo-glukózových transportérov 2 (SGLT2i). GLP1-RA by sa mali zvážiť aj u pacientov bez potvrdeného KVO, ale s prítomnými indikátormi vysokého rizika. Metaanalýza KV-publikácií a štúdií s GLP1-RA potvrdila redukciu MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie, úmrtie z KV-príčin, progresia CKD) o 12 %. Štúdia REWIND zahŕňajúca diabetikov s len 31,5 % prevalenciou predchádzajúceho KVO potvrdila, že dulaglutid redukoval riziko KV-udalostí v porovnaní s placebom už počas prvého roka, pričom zníženie HbA_{1c} mohlo prispieť k redukcii MACE o 36 % a 64 % benefitu nesúviselo s redukciou HbA_{1c}. Diabetická choroba obličiek je silným prediktorom morbidity a predčasnej mortality diabetikov. Najspoľahlivejšie dôkazy pozitívnych renálnych účinkov GLP1-RA pochádzajú z KV-štúdií. Na základe ich metaanalýzy redukovala liečba GLP1-RA širší kompozitný cieľ (rozvoj makroalbuminúrie, zhoršenie funkcie obličiek, terminálne zlyhanie obličiek a smrť z renálnej príčiny) o 17 % hlavne vďaka zníženiu albuminúrie. Analýza štúdie REWIND v rámci sekundárneho cieľa potvrdila 15 % redukciu renálneho komponentu zloženého mikrovaskulárneho výsledku. Najvýraznejší efekt bol na novú makroalbuminúriu a trvalý pokles odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGF – Estimate Glomerular filtration). Protektívny účinok dulaglutidu na renálne výsledky je zhodný s inými štúdiami s GLP1-RA, pričom jedine dulaglutid preukázal priaznivý účinok na zníženie eGF. Včasným využitím benefitov GLP1-RA nad rámec zlepšenia kompenzácie DM by sa mohlo predísť KV- a renálnym komplikáciám, a znížiť tak morbiditu a mortalitu pacientov s DM2T.

Kľúčové slová: agonisty GLP1-receptorov – chronické ochorenie obličiek – diabetes mellitus – glomerulárna filtrácia – kardiovaskulárne ochorenie – makroalbuminúria

Summary
Chronic complications of diabetes mellitus (DM), including cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD), are associated with increased patient mortality. The 2020 American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) recommendations suggest treatment with GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonists (GLP-1 RAs) or sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors should be preferred in patients at high CV risk. GLP-1 RAs should also be considered in patients without confirmed CVD but with high risk indicators present. A meta-analysis of CV publications and trials with GLP-1 RAs confirmed a 12% reduction in MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – hospitalization for heart failure, CV death, CKD progression). The REWIND study including diabetic patients with only 31.5% prevalence of previous CVD confirmed that dulaglutide reduced the risk of CV events compared to placebo in the first year, with a 36% reduction in HbA_{1c} able to contribute to the reduction in MACE and 64% of the benefit was unrelated to HbA_{1c} reduction. Diabetic kidney disease is a strong predictor of morbidity and premature mortality in diabetic patients. The

proLékaře.cz | 12.11.2026

most reliable evidence of positive renal effects of GLP-1 RAs comes from CV studies. Based on their meta-analysis, GLP-1 RAs treatment reduced the broader composite endpoint (development of macroalbuminuria, worsening renal function, end-stage renal failure, and death from renal causes) by 17%, mainly due to a reduction in albuminuria. Analysis of the REWIND trial under the secondary objective confirmed a 15% reduction in the renal component of the composite microvascular outcome. The most striking effect was on new macroalbuminuria and a sustained decrease in eGF. The protective effect of dulaglutide on renal outcomes is consistent with other studies with GLP-1 RAs, with only dulaglutide demonstrating a beneficial effect on eGF reduction. Early utilization of the benefits of GLP-1 RAs, beyond improving DM compensation, could prevent CV and renal complications and thus reduce morbidity and mortality in patients with T2DM.

Key words: GLP-1 receptor agonists – chronic kidney disease – diabetes mellitus – glomerular filtration rate – cardiovascular disease – macroalbuminuria

✉ **doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.** | ingrid.dravecka@upjs.sk | www.upjs.sk
Doručené do redakcie | Received 28. 3. 2022
Prijaté po recenzii | Accepted 4. 4. 2022

Úvod

Napriek možnostiam a dostupnosti kardioprotektívnej liečby v priebehu ostatných 20 rokov, diabetes stále 1,5- až 2-násobne zvyšuje riziko smrti a kardiovaskulárnych (KV) udalostí [1]. Diabetici majú zvýšené riziko chronických komplikácií vrátane chronického ochorenia obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease) a kardiovaskulárnych ochorení (KVO), ktoré sú asociované so zvýšenou mortalitou [2]. Odporúčania ADA (American Diabetes Association) a EASD (European Association for the Study of Diabetes) z roku 2020 pre manažment hyperglykémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), aktualizované na základe výsledkov veľkých KV-štúdií z roku 2019, navrhujú u pacientov s **vysokým KV-rizikom** preferovať liečbu agonistami GLP1 (glucagon-like peptide 1) receptorov (GLP1-RA) alebo inhibítormi sodíkovo-glukózových transportérov 2 (SGLT2i) s cieľom redukovať veľké kardiovaskulárne príhody (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events – hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie, KV-smrť, progresia CKD) nezávisle od hladiny HbA_{1c}. GLP1-RA by sa mali zvážiť aj u pacientov bez potvrdeného KVO, ale s prítomnými indikátormi vysokého rizika [3].

Liečba KVO agonistami GLP1-receptorov u pacientov s DM2T

Metaanalýza 27 publikácií a 7 KV-placebom kontrolovaných štúdií s GLP1-RA, zahŕňajúca štúdie **ELIXA** (lixisenatid), **LEADER** (liraglutid), **SUSTAIN-6** (semaglutid), **EXSCEL** (exenatid), **HARMONY OUTCOME** (albiglutid), **REWIND** (dulaglutid) a **PIONEER 6** (perorálny semaglutid), porovnávala v populácii celkovo 56 004 participantov efekt na rôzne KV-výsledky v rôznych podskupinách pacientov ako aj KV- a renálne benefity a bezpečnosť liekov. Celkovo, v porovnaní s placebom, liečba GLP1-RA znížila MACE (smrť z akejkoľvek príčiny, hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie, renálne výsledky a bezpečnosť) o 12 % [4]. Štúdia **REWIND** sa zamerala na efekt dulaglutidu v populácii pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) v strednom veku a starších s/bez predchádzajúceho KVO a rôznou glykemickou kontrolou. Primárnym cieľom bolo objavenie sa prvého kompozitného výsledku – nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda, smrť z KV- alebo neznámej príčiny. Sekundárnym cieľom bol zložený mikrovaskulárny výsledok zahŕňajúci diabetickú retinopatiu alebo obličkové ochorenie, hospitalizáciu pre nestabilnú anginu pectoris, ktorýkoľvek komponent primárneho cieľa, smrť a hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie. Počas medián sledovania 5,4 roka sa primárny kompozitný cieľ objavil u 12 % participantov a u 13,4 % v placebovej skupine. Incidencia zloženého mikrovaskulárneho výsledku bola nižšia u jedincov užívajúcich dulaglutid v porovnaní s placebom. Štúdia zahŕňajúca diabetikov s len 31,5 % prevalenciou predchádzajúceho KVO potvrdila, že dulaglutid v dávke 1,5 mg týždenne redukoval riziko KV-udalostí v porovnaní s placebom už počas prvého roka. Pri sledovaní primárneho kompozitného cieľa bol najväčší rozdiel v počte nefatálnych cievnych mozgových príhod [1]. Post-hoc analýza štúdie REWIND potvrdila, že zníženie HbA_{1c} mohlo prispieť k redukcii MACE o 36 %, pričom hmotnosť a zníženie krvného tlaku neprispeli v tejto analýze signifikantným podielom k redukcii MACE. Takže 64 % benefitu dulaglutidu na MACE nesúviselo s redukciou HbA_{1c} [5].

DM2T je hlavnou príčinou CKD a terminálneho zlyhania obličiek. Najmenej u polovice diabetikov 2. typu sa vyvinie **diabetická choroba obličiek**, ktorá je diagnostikovaná na základe poklesu eGF < 90 ml/min alebo pomeru albumínu ku kreatinínu v moči (UACR – Urine Albumin-Creatinine Ratio) > 30 mg/g. Diabetická cho-

proLékaře.cz | 12.11.2026

roba obličiek je silným prediktorom morbidity a predčasnej mortality diabetikov. Už aj mierny vzostup albuminúrie alebo pokles eGF je asociovaný so značne zvýšeným rizikom KVO a KV-smrti. Preto je ochrana obličiek kľúčovým cieľom manažmentu DM2T [6]. Na základe odporúčaní ADA, EASD a KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) z roku 2021 pre liečbu CKD u diabetikov 2. typu sú SGLT2i alebo GLP1-RA efektívnou a bezpečnou liečbou pri kontrole glykémie u pacientov s vysokým rizikom/potvrdeným CKD nezávisle od užívania metformínu. V prípade, že sa pri liečbe SGLT2i nedosiahne glykemický cieľ, alebo nie sú tolerované alebo sú kontraindikované, odporúčajú sa GLP1-RA [2].

Liečba CKD agonistami GLP1-receptorov u pacientov s DM2T

Primárne renálne benefity GLP1-RA zahŕňajú zníženie glomerulárnej ateroskleródy, inhibíciu renín-angiotenzínového systému, stimuláciu natriurézy v proximálnom tubule, redukciu fibrózy, zápalu a oxidačného stresu. GLP1-RA nepriamo znižujú renálne rizikové faktory redukciou hypertenzie, poklesom hmotnosti a úpravou glykemickej kontroly. Najspoľahlivejšie dôkazy pozitívnych renálnych výsledkov pochádzajú práve z KV-štúdií, ktoré však neboli primárne zamerané na tento špecifický parameter. Na základe metaanalýzy týchto štúdií redukovala liečba GLP1-RA širší kompozitný cieľ (rozvoj makroalbuminúrie, zhoršenie funkcie obličiek, terminálne zlyhanie obličiek a smrť z renálnej príčiny) o 17 % hlavne vďaka zníženiu albuminúrie [4]. V súčasnosti sú dulaglutid, semaglutid a liraglutid jediné GLP1-RA odporúčané EMA (European Medicines Agency) bez úpravy dávky u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek (eGF ≥ 15 ml/min) [2]. V rámci sekundárneho cieľa boli renálne benefity dulaglutidu sledované v KV-štúdiách REWIND a AWARD-7. Analýza štúdie **REWIND** v rámci sekundárneho cieľa potvrdila 15 % redukciu renálneho komponentu zloženého mikrovaskulárneho výsledku (prvý objav novej mikroalbuminúrie, trvalý pokles eGF o ≥ 30 % alebo chronická eliminačná liečba) [8,9]. Tento benefit bol podobný nezávisle od GF, albuminúrie a nefroprotektívnej liečby. Najvýraznejší efekt bol na novú makroalbuminúriu (pomer rizík/Hazard Ratio – HR 0,77), trvalý pokles eGF (HR 0,89) a chronickú renálnu substitučnú liečbu (HR 0,75) [8]. Je pozoruhodné, že pokles HbA_{1c} a krvného tlaku vysvetľovali len 26 %, resp. 15 % benefitu na obličky. To znamená, že nie všetky priaznivé účinky GLP1-RA sa dajú vysvetliť poklesom rizikových faktorov CKD [9]. Sekundárnym cieľom štúdie **AWARD-7** (dulaglutid vs inzulín glargín v kombinácii s inzulínom lispro) bolo u diabetikov 2. typu s miernym až závažným CKD (štádium 3–4) sledovanie eGF a UACR. V 26. aj 52. týždni bol pri oboch dávkach dulaglutidu (0,75 mg a 1,5 mg) v porovnaní s glargínom pozorovaný nižší pokles eGF a v 52. týždni bola eGF signifikantne vyššia. U jedincov s bazálnou makroglobulinémiou (UACR > 300 mg/g) bol pokles eGF signifikantne nižší pri dulaglutide v porovnaní s glargínom. U pacientov bez vstupnej makroglobulinémie bol v 26. týždni pokles eGF pri dulaglutide o 1,5 mg nižší než pri glargíne, avšak v 52. týždni rozdiel nebol signifikantný. Pokles oproti bazálnemu UACR bol v 52. týždni signifikantný pri oboch dávkach dulaglutidu [7].

Záver

Metaanalýza autorov Kristensen et al zahŕňajúca dáta pacientov v primárnej aj sekundárnej prevencii liečených GLP1-RA potvrdila efekt na zníženie relatívneho rizika smrti z KV-príčin o 12 %, cievnej mozgovej príhody o 16 % a infarktu myokardu o 9 % [4]. Hoci v štúdii REWIND len menej než jedna tretina participantov mala predchádzajúce KVO, pozorovaný KV-efekt bol podobný ako pri metaanalýze štúdií ostatných GLP1-RA v sekundárnej prevencii (HR 0,87) [1]. Priaznivý efekt GLP1-RA na KV-výsledky zahŕňa pokles HbA_{1c}, LDL-cholesterolu, krvného tlaku a hmotnosti. Tieto lieky môžu nezávisle upraviť endotelovú funkciu, odpoveď endotelových buniek na ischémiu, funkciu trombocytov a majú neuroprotektívne účinky. Môžu taktiež spomaliť progresiu ateroskleródy, zápalu cievnej steny a vazokonstrikciu [10]. Protektívny účinok dulaglutidu na renálne výsledky je zhodný s inými štúdiami s GLP1-RA, pričom jedine dulaglutid preukázal priaznivý účinok na zníženie eGF [1,2]. Najväčší efekt bol na rozvoj makroalbuminúrie [8]. Tieto nálezy sú podobné s výsledkami z KV-štúdií s inými GLP1-RA, pri ktorých bol tiež najvýraznejší efekt na rozvoj makroalbuminúrie [11–15]. V štúdii AWARD-7 protektívne mechanizmy dulaglutidu (nezávislé od glykémie a krvného tlaku) boli pravdepodobne v dôsledku benefitu dulaglutidu [7]. Nefroprotektívny mechanizmus GLP1-RA pravdepodobne zahŕňa protizápalové účinky, úpravu oxidačného stresu a ochranu cievneho epitelu, úpravu hemodynamiky v obličkách, natriurézu a možno inhibíciu sodíkovo-vodíkového kanála v proximálnom tubule [7,8]. Včasným využitím benefitov GLP1-RA nad rámec zlepšenia kompenzácie DM by sa mohlo predísť KV- a renálnym komplikáciám a zmeniť osud mnohých pacientov. Vďaka novým orgáno-protektívnym liekom v diabetológii sa ustupuje od glukocentrického prístupu v manažmente DM, pretože táto liečba spolu s manažmentom hypertenzie a dyslipidémie umožňuje ovplyvňovať aterosklerotické KVO a CKD v primárnej aj sekundárnej prevencii.

proLékaře.cz | 12.11.2026

Literatúra

1. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(19)31149–3>.

2. Górriz JL, Romera I, Cobo A et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use in People Living with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Narrative Review of the Key Evidence with Practical Considerations. Diabetes Ther 2022; 13(3):389–421. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300–021–01198–5>.

3. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2020; 63(2): 221–228. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–019–05039-w>.

4. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(10): 776–785. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(19)30249–9>.

5. Colhoun HM, Hasenour C, Riddle MC et al. Exploring Potential Mediators of the Cardiovascylar Benefit of dulaglutide in REWIND. ADA 2020. P-924. Dostupné z WWW: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/exploring-potential-mediators-of-the-cardiovascular-benefit-of-dulaglutide-in-rewind>.

6. Greco EV, Russo G, Giandalia A et al. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. Medicina (Kaunas) 2019; 55(6): 233–247. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55060233>.

7. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(8): 605–617. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(18)30104–9>.

8. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWND randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394(10193): 131–138. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(19)31150-X>.

9. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int 2020; 98(4S): S1-S115. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>.

10. Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. Trends Endocrinol Metab 2018; 29(4): 238–248. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.011>.-

11. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. Diabetes Care 2019; 32(11): 2068–2074. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09–0959>.

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

13. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascualr 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>.

14. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(1): 859–869. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(18)30268–7>.

15. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>.