proLékaře.cz | 13.11.2026

European Society of Cardiology Congress 2013

Aktuálne problémy diabetológie v kontexte súčasnej kardiológie

31. 8.–4. 9. 2013, Amsterdam

Andrej Dukát

II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, prednosta doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

Výročný kongres Európskej kardiologickej spoločnosti priniesol aj rad tém venujúcich sa problematike vzájomného prepojení diabetu a kardiovaskulárnych ochorení.

Pri hľadaní patofyziologických súvislostí a spoločných menovateľov horeuvedených dvoch odborností sa pozornosť neustále upriamuje na ciele inzulínovej rezistencie (IR) a diabetes mellitus 2. typu. Pacienti s týmito ochoreniami totiž majú zatiaľ z neznámeho dôvodu dysfunkčné ostrovčeky B-buniek. Vo farmakológii sa vyvíjajú a testujú viaceré látky špecificky cielené na bunky týchto ostrovčekov, ktoré by sa mohli perspektívne uplatniť v liečbe diabetikov 2. typu.

J.I. Leahy prezentoval dve signalizačné cesty v B-bunkách, ktoré by sa mohli perspektívne stať cieľovým miestom pre liečbu tejto skupiny pacientov. Jedným z nich je receptor nesaturovaný so stredným až dlhým reťazcom voľných mastných kyselín, nazývaný GPR40 (alebo tiež FFAR1), ktorý hrá úlohu v inzulínovej sekrécii indukovanej voľnými mastnými kyselinami. U diabetikov 2. typu je expresia GPR40 v ľudskom pankrease znížená v porovnaní s kontrolami až o 80 %. Vo fáze II prebieha štúdia s agonistom GPR40 (TAK-875), glimepiridom a placebom. Ďalším možným terapeutickým cieľom ciest v B-bunkách sú FoxO1 a PPARγ, ktoré majú svoju úlohu v prežívaní B-buniek, ich funkcii, metabolizme a odozve na inkretín.

A.A. Tahrani poukázal, že najdôležitejším faktorom IR je obezita. Keďže táto sa lieči iba veľmi ťažko, liečba inzulínovej rezistencie zahrňuje okrem ovplyvnenia obezity aj ovplyvnenie zápalu, oxidatívneho stresu, lipotoxicity a glukotoxicity, ako aj ovplyvnenie inzulínových receptorov a ich postreceptorovej signalizácie. Cestou aktivácie inzulínových receptorov pôsobia dimetylasterrichinon B1, látka 2 a D-410639. Niektoré látky predlžujú fosforyláciu B-podjednotiek inzulínových receptorov po väzbe inzulínu (TLK16998). Iné zasa interleukín 6 (IL6), resveratrol a inhibítory κB-kinázy-B inhibície. Ďalším možným miestom ovplyvnenia IR je aj postreceptorová inzulínová signalizačná cesta: inhibícia proteinkinazy C, promótora fosfatidylinozitol-3-kinázy, metabolitov inozitolu, inhibícia PTEN, alebo inhibícia inozitol fosfatáz. Neustále sa zdôrazňujú nefarmakologické intervencie: zníženie telesnej hmotnosti, adekvátny spánok a apnoe v spánku.

R.R. Henry upozorňuje na úlohu liečby zápalu v adipóznom a skeletálnom tkanive. U pacientov, u ktorých je tendencia ku akumulácii adipózneho tkaniva vo viscerálnej oblasti, je prítomný systémový zápal. U diabetikov je v porovnaní s nediabetikmi väčšie ukladanie tuku vo viscerálnej oproti skeletálnej oblasti. Adipózne tkanivo produkuje adipokíny, ktoré majú autokrínne, parakrínne, alebo endokrínne signalizačné efekty. S narastaním adipozity, sa vylučované adipokíny stávajú predominantne prozápalové. Lipotoxicita sa dnes považuje za jeden zo základných predisponujúcich mechanizmov inzulínovej rezistencie u obezity. Excesívny kalorický príjem vedie ku bunkovému stresu a tkanivovému zápalu, čo môže viesť ku IR. Napokon inflamované tukové tkanivo s určitým stupňom metabolickej dysfunkcie je zmeneným prostredím, ktoré je iné, než je tomu v tukovom tkanive chudých osôb, v ktorom sú zachované normálne metabolické funkcie. Adipocyty, ktoré žijú v inflamovanom tkanive, majú potom znížený účinok inzulínu.

Liečba salsalátom, inhibítorom tumor nekrotizujúceho faktora alfa, vedie ku významnému poklesu leukocytov, neutrofilov a lymfocytov už počas 48 týždňov.

Táto liečba vedie ku poklesu aktivity promótora ľahkých reťazcov NF-κB vo viscerálnom tkanive po 12. týždňovej liečbe, ktorý je vlastne hlavným hráčom v zápalovej signalizačnej ceste. Zápal v kostrovom svalstve je u obéznych pacientov zvýšený v porovnaní s chudými osobami, ak sa merala infiltrácia makrofágmi. So zvyšovaním BMI sa zvyšujú aj makrofágy v kostrovom svalstve.

B. Zinman sledoval mechanizmy absorbcie a exkrécie glukózy v súvislosti s liečbou DM2T. Inhibítory alfa-glukozidázy (AGI) sú liečivá, ktoré inhibujú odbúranie cukrov v hornej časti črevného traktu. AGI tiež modifikujú sekréciu gastrointestinálnych peptidov (ako GLP1), ich účinok je však slabší. Problémom však zostáva horšia tolerabilita AGI (časté gastrointestinálne ťažkosti, diarea, flatulencia a abdominálna distenzia).

Nové stratégie sú zamerané na sodíkový glukózový kotransportér 2 (SGLT2), čo je dôležitý mechanizmus zodpovedný za filtráciu glukózy reabsorpciou v proximálnom tubule obličky. Keďže dochádza ku poklesu

proLékaře.cz | 13.11.2026

kapacity 2 transportérov SGLT1 (vysoko afinitný, nízkokapacitný) a SGLT2 (nízko afinitný, vysoko kapacitný), reabsorpcia glukózy sa znižuje a následkom zvýšenia hladín glukózy (nad 180 mg/dl) táto zostáva v močovom ultrafiltráte. U pacientov so zle kontrolovaným diabetom však je adaptačná odozva, keď dôsledkom up-regulácie SGLT2 sa reabsorpcia glukózy zvyšuje. Inhibítory SGLT2 znižujú reabsorpciu glukózy v obličkách s následnou glukozúriou. V klinických skúšaniach sú zatiaľ hlavne: empagliflozin, kanagliflozin a dapagliflozin.

Empagliflozin sa ukázal byť výhodným v liečbe pacientov s DM2T, u ktorých nielen zlepšil glykemické parametre, ale aj obmedzil kardiovaskulárne rizikové faktory, a to po pridaní do liečby v monoterapii, alebo aj navrch ostatnej antihyperglykemickej liečby. **T. Hach** sledoval 2 477 diabetikov 2. typu pri liečbe 10 mg, alebo 25 mg empaglifloxinu počas 24 týždňov v monoterapii alebo v kombinácii s metformínom, sulfonylureou a eventuálne po pridaní pioglitazonu. Táto liečba významne znížila u liečených pacientov hodnoty krvného tlaku, takže narástlo percento dobre kontrolovaných pacientov s hypertenziou. Pri liečbe došlo aj ku významnému zníženiu hladín celkového cholesterolu, triacylglycerolov a zvýšeniu hladín HDL-cholesterolu. Pozitívnym nálezom bolo zníženie hladín kyseliny močovej a korešpondujúcim poklesom telesnej hmotnosti.

Ďalším z predstaviteľov tejto skupiny liečiv je kanagliflozin, o ktorom referoval **G. Meininger**. Bol sledovaný u pacientov s DM2T a s chronickým obličkovým ochorením v štádiu 3. Glykemická kontrola u tejto skupiny pacientov so zhoršenou funkciou obličiek je veľmi limitovaná. V skupine 1 085 pacientov bola v liečbe kanagliflozinom použitá dávka 100, alebo 300 mg. Tri štvrtiny pacientov boli liečené inzulínom a sulfonylureou. Epizódy hypoglykémie boli pri dávke 100 mg v 41,1 % a pri dávke 300 mg v 43,8 %. Redukcia telesnej hmotnosti bola väčšia v skupine u pacientov s väčšou poruchou glomerulárnej filtrácie, liečba s uvedenou látkou bola spojená s väčším výskytom vedľajších nežiaducich účinkov a viac v skupine s významnejšou obličkovou poruchou.

Diabetes mellitus zdvojnásobuje riziko počtu vaskulárnych ochorení, ako aj koronárnej choroby srdca, infarktu myokardu, ischemickej cievnej mozgovej príhody a hemoragickej apoplexie. Riziko cievnej mozgovej príhody u pacientov s diabetes mellitus je podobný ako u pacientov s koronárnou chorobou srdca. **O.E. Johansen** sledoval kardiovaskulárnu bezpečnosť linagliptínu (DPP4 v dávke 5 a 10 mg) v skupine 9 500 diabetikov 2. typu. Potvrdila sa (i na základe metaanalýzy) bezpečnosť liečby linagliptínom v porovnaní s komparátormi. Tieto retrospektívne sledovania pokračujú prospektívnymi štúdiami, napr. CAROLINA, CARMELINA, NCT01243424, NCT01897532.

Posledné správy potvrdzujú, že liečba pacientov s DM2T sulfonylureou nie je celkom bezpečná a zvyšuje mortalitné riziko pre všetky príčiny. Pritom v 1. línii liečby sa používa dnes asi u 15 %, a veľmi často v 2. línii liečby DM2T ako v Európe, tak i Severnej Amerike. Vo Veľkej Británii sledovali túto liečbu u vyše 10 miliónov (CPRD UK) a u 15 687 na monoterapii. Liečba preukázala vyššiu mortalitu pre vsetky príčiny v porovnaní s monoterapiou metformínom. Podobne tomu bolo aj pri kombinovanej liečbe metformínom so sulfonylureou oproti kombinovanej liečbe metformínom s gliptínom (DPP4). Sú však rozdiely medzi jednotlivými liečivami zo skupiny sulfonylurey, napr. gliklazid (EASD 2013).

V poslednej dekáde sa v odbornej literatúre opakovane rozoberá úloha detekcie kalcia v koronárnych artériách pri nekontrastnom CT-vyšetrení srdca. Avšak iba v posledných niekoľkých rokoch sa pri hľadaní možných prognostických ukazovateľov pozornosť zamerala na tukové tkanivo obklopujúce srdce. Toto epikardiálne tukové tkanivo (jeho množstvo) je asociované s viacerými markermi zápalu, cievnou dysfunkciou a oxidatívnym stresom a je citlivým prediktorom závažných kardiovaskulárnych príhod. Taktiež hrá významnú úlohu pri sekrécii zápalových cytokínov a voľných mastných kyselín. Vedie tým ku ischémii, predčasnému rozvoju kardiovaskulárnych ochorení a koronárnej chorobe srdca. Objem epikardiálneho tuku, ktorý je možné priamo merať pomocou CT, prináša nový pohľad na rôzne účinky bežne používanej kardiovaskulárnej farmakoterapie. V súčasnosti sa už v tejto súvislosti sledujú nielen vplyvy hypolipidemickej liečby, ale i vplyvy perorálnej hypoglykemickej a protizápalovej liečby. Pochopiteľne sa stále čaká na výsledky tzv. outcomes, aby sa presne táto technika validizovala ako technika vyšetrení a aby sa tak validizoval aj vplyv diferentnej farmakoterapie a orgánovej protekcie. Liečba atorvastatínom (nie však pravastatínom) vedie ku významnému zmenšeniu veľkosti epikardiálneho tuku u rizikových pacientok. Tento vplyv nezávisí na hladinách LDL-cholesterolu a žiaľ ani po liečbe žiadnym statínom nedošlo ku poklesu kalciového koronárneho skóre.

Nezávislá (nesponzorovaná farmakologickými firmami, ale NIH), randomizovaná klinická štúdia ACCORD bola detailnejšie analyzovaná tentokrát z pohľadu použitej dávky liečby inzulínu a kardiovaskulárnej mortality. Výsledky štúdie totiž priniesli výsledok zvýšenia kardiovaskulárneho rizika v skupine pacientov intenzívnejšie liečenej (HBA_{1c} > 6,0 %) oproti menej intenzívnej (HBA_{1c} 7,0–7,9 %). Ani viaceré post hoc analýzy nepriniesli definitívne uzávery z hľadiska optimálnej liečby. Z tohto dôvodu sa **S. Siraj** zameral na testovanie hypotézy, že vyššie dávky exogénneho inzulínu môžu zapríčiniť uvedenú vyššiu kardiovaskulárnu mortalitu. Preto sa sledovala skupina 10 163 pacientov liečených inzulinoterapiou. Ani 4 sledované modely regresnými analýzami podľa Coxa nepriniesli odpoveď na uvedenú testovanú hypotézu. Takže zo štúdie ACCORD nevyplýva, že dávka inzulínu je nezávislým rizikovým faktorom pre následnú kardiovaskulárnu morbiditu.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP
✉ **andrej.dukat@sm.unb.sk**

II. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava
www.unb.sk

Doručené do redakcie 7. októbra 2013