proLékaře.cz | 19.11.2026

Kardiovaskulárny efekt agonistov GLP1-receptorov: metaanalýzy poukazujú na skupinový efekt

Cardiovascular effect of GLP-1 receptor agonists: meta-analyses suggest a class effect

Peter Novodvorský[1,2,3]
[1]Metabolické centrum s.r.o., Trenčín
[2]Centrum Diabetologie IKEM, Praha
[3]Department of Oncology and Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom

Súhrn
Postavenie receptorových agonistov GLP1 (GLP1-RA) sa v terapeutických odporúčaniach pre manažment diabetu 2. typu (DM2T) s narastajúcimi poznatkami o ich pleiotropnom účinku so schopnosťou zníženia glykémie, nízkym rizikom hypoglykémie, redukciou telesnej hmotnosti ako aj pozitívnymi účinkami na kardiovaskulárny systém adekvátne zlepšuje. Spolu s pribúdajúcimi dátami z klinických štúdií ako aj skúsenosťami z klinickej praxe vyvstávajú viaceré otázky ohľadom univerzálnosti ich benefitov, čo sa týka charakteristík pacientov, ktorým sa podávajú na jednej strane, ako aj použitého preparátu GLP1-RA na strane druhej. V článku diskutujem tieto otázky so zreteľom na nedávno publikované veľké metaanalýzy.

Kľúčové slová: kardiovaskulárne benefity – kardiovaskulárny systém – receptorové agonisty GLP1 – renálne benefity

Summary
The position of GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) in therapeutic guidelines for management of type 2 diabetes (T2DM) is constantly improving alongside the growing evidence for their pleiotropic effects including their glucose-lowering abilities with low risk of hypoglycaemia, reduction of body weight as well as positive effects on cardiovascular outcomes. At the same time, several clinically relevant questions emerge in relation to the generalisability of their benefits to distinct types of T2DM populations as well as to the differences in specific molecules of GLP-1 RA. In this paper, I discuss these issues in the light of the recently published large meta-analyses.

Key words: cardiovascular benefits – cardiovascular system – GLP1 receptor agonists – renal benefits

✉ **MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP** | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk
Doručené do redakcie | Received 2. 3. 2022
Prijaté po recenzii | Accepted 3. 4. 2022

Úvod

Agonisti receptorov GLP1 (GLP1-RA) dnes patria medzi dobre etablované antidiabetiká s popredným miestom v terapeutických odporúčaniach pre manažment diabetu 2. typu (DM2T). Dôvodom je ich pleiotropný účinok, ktorý sa prejavuje nielen schopnosťou zníženia glykémie s nízkym rizikom hypoglykémie, ale aj redukciou telesnej hmotnosti a v neposlednej rade ich pozitívnymi účinkami na kardiovaskulárny (KV) systém. S postupujúcim časom a publikáciami veľkých randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCTs), ktoré poukazovali na tieto ich benefity, stúpala aj ich dôležitosť v terapeutických odporúčaniach. Dobre môžeme tento proces pozorovať na spoločných odporúčaniach ADA (American Diabetes Association) a EASD (European Association for the Study of Diabetes). Tie z roku 2012 [1] síce už odporúčajú použitie GLP1-RA hneď po metformíne, ale len ako jednu z viacerých pomerne rovnocenných alter-

proLékaře.cz | 19.11.2026

natív vo vzťahu k iným skupinám antidiabetík. Dôvod bol zrejmý – k dispozícii boli len exenatid a liraglutid a KV-benefity GLP1-RA ešte neboli známe. Následne bolo publikovaných niekoľko KV-štúdií (CVOTs – Cardiovascular Outcome Trials), ktoré preukázali nielen ich KV-bezpečnosť [2,3], ale aj KV-benefit [4,5]. Preto terapeutické odporúčania ADA a EASD z roku 2018 [6] zohľadnili tieto výsledky a odporúčania pre „second line" terapiu po metformíne boli stratifikované podľa komorbidít pacienta. Pokiaľ dominuje aterosklerotické KV-ochorenie (KVO), mali by sme voliť GLP1-RA s dokázaným KV-benefitom. Medzitým štúdia HARMONY preukázala KV-benefit pre albigutid [7], ale tento bol výrobcom stiahnutý z trhu. Robustná CVOT REWIND preukázala KV-benefit pre dulaglutid [8], a keďže do štúdie boli zahrnuté približne dve tretiny pacientov s KV-rizikom bez klinického KVO, ďalší update terapeutických odporúčaní ADA/EASD z roku 2019 [9] rozšíril odporúčania pre použitie GLP1-RA hneď po metformíne aj v tejto skupine pacientov. Poslednou CVOT s preukázaným KV-benefitom pre GLP1-RA je zatiaľ AMPLITUDE-O pre efpeglenatid, v ktorej sa dokonca dokázal na dávke závislý efekt KV-benefitu ako u prvého GLP1-RA vôbec [10].

Žijeme v období medicíny dôkazov (a to je dobre), a preto terapeutické odporúčania striktne reflektujú dáta a dôkazy z klinických štúdií. S narastajúcim množstvom dát dostupných pre GLP1-RA a ich používaním v klinickej praxi vyvstávajú viaceré klinicky relevantné otázky. Diskutované CVOT pre GLP1-RA priniesli pomerne inkonzistentné dáta ohľadom efektu konkrétnych GLP1-RA na jednotlivé komponenty 3-bodového MACE (KV-úmrtie, nefatálny infarkt myokardu – IM a nefatálna cievna mozgová príhoda – CMP). Ďalšou otázkou zostáva, či je KV-benefit GLP1-RA obmedzený len na pacientov s KVO, alebo je prítomný aj u pacientov „len" s KV-rizikom. Často diskutovanou témou je napokon aj to, že pre niektoré GLP1-RA máme dôkazy pre KV-benefit a pre iné nie, teda inak povedané, či je KV-benefit GLP1-RA skupinovým efektom alebo existujú medzi jednotlivými molekulami GLP1-RA v tomto ohľade významné rozdiely. Jedna z hypotéz spájala KV-benefit GLP1-RA so štruktúrou ich molekuly, keďže do nedávnej doby boli KV-benefity dokázané len pre GLP1-RA na báze humánnej molekuly GLP1 a GLP1-RA odvodené od exendínu 4 (exenatid, lixisenatid) takéto dáta nemali. Toto sa zmenilo po publikácii štúdie APMPLITUDE-O, ktorá dokázala KV-benefit pre efpeglenatid, ktorého molekulárna štruktúra je tiež odvodená z exendínu 4. Zaujímavý je tiež fakt, že CVOT pre perorálny semaglutid (PIONEER 6) [11] nepreukázala KV-benefit tejto formulácie semaglutidu, pričom jeho subkutánna aplikácia takéto KV-benefity má (SUSTAIN-6) [5].

Ohľadom hore uvedených otázok boli v poslednej dobe publikované viaceré práce vrátane 2 veľkých metaanalýz. Prinášam prehľad najdôležitejších poznatkov z týchto publikácií a zároveň aj možné odpovede na tieto otázky. Na úvod je potrebné uviesť, že sa CVOT pre jednotlivé GLP1-RA významne odlišovali vo svojom dizajne, inklúznych a exklúznych kritériách, a teda v populáciach pacientov do nich zaradených, a nakoniec aj v dĺžke ich trvania [12]. Citovaný článok od Pantalone et al rozoberá túto tému do detailu a dávam ho do pozornosti. Ja na tomto mieste pre ilustráciu uvediem len niektoré rozdiely. Do štúdií ELIXA a HARMONY bolo zaradených 100 % pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS). V iných CVOT bolo toto číslo značne variabilné, konkrétne pri AMPLITUDE-O 89,6 %, EXSCEL 73,1 %, LEADER 72,5 %, REWIND 31,5 % a pri SUSTAIN-6 to bolo 83,0 % pacientov. Okrem toho mala štúdia ELIXA v rámci inklúznych kritérií uvedené prekonanie AKS v časovom intervale do 180 dní pred skríningom. Mnohé z vyššie uvedených štúdií naopak vylučovali zaradenie pacientov s nedávno prekonanými AKS alebo CMP v časovom intervale 14–90 dní pred skríningom alebo randomizáciou. Z uvedeného vyplýva, že výsledky jednotlivých CVOT nie je možné priamo porovnať bez zohladnenia týchto faktov. Naviac, priame „head to head" štúdie, ktoré by porovnávali 2 alebo viacero GLP1-RA, nie sú k dispozícii a nepredpokladám, že sa ich v najbližšej dobe dočkáme. Aj z týchto dôvodov stúpa pre zodpovedanie hore uvedených otázok dôležitosť metaanalýz.

Marsico et al publikovali metaanalýzu, ktorej hlavným cieľom bolo porovnať efekt GLP1-RA na populáciu pacientov s DM2T s a bez prítomného KVO, ako aj zistiť efekt GLP1-RA na jednotlivé KV-endpoitny [13]. Vo väčšine CVOT bol sledovaný 3-bodový MACE, ale štúdia ELIXA sa aj v tomto ohľade mierne odlišovala, primárny endpoint tu predstavoval 4-bodový MACE doplnený o hospitalizáciu v dôsledku nestabilnej anginy pectoris. Metaanalýza zahŕňala dáta zo 7 CVOT (ELIXA, EXSCEL, HARMONY, LEADER, PIONEER 6, REWIND a SUSTAIN-6) a celkovo 56 004 pacientov [13]. Najdôležitejším záverom tejto metaanalýzy je zistenie, že efekt GLP1-RA sa vo vzťahu k redukcii výskytu 3-bodového MACE signifikantne neodlišoval medzi pacientami s prítomným KVO a tými, u ktorých boli prítomné len KV-rizikové faktory – pooled interaction effect vyjadrený ako pomer hazard ratios (HR) pre tieto dve skupiny bol 1,06 (95% CI 0,85–1,34; p = 0,495), teda inými slovami povedané efekt GLP1-RA je vo vzťahu k reduckii výskytu 3-bodového MACE homogénny, či už majú pacienti s DM2T prítomné KVO alebo nie. Okrem toho táto metaanalýza potvrdila pre GLP1-RA vs placebo 12 % redukciu výskytu 3-bodového MACE (HR = 0,88; 95% CI 0,80–0,96; p = 0,011). Tiež bola zistená 12% redukcia úmrtia

proLékaře.cz | 19.11.2026

z KV-príčin (HR = 0,88; 95% CI 0,79–0,98; p = 0,025), 11% redukcia úmrtia zo všetkých príčin (HR = 0,89; 95% CI 0,81–0,97; p = 0,019), 16% redukcia výskytu fatálnej a nefatálnej CMP (HR = 0,84; 95% CI 0,76–0,94; p = 0,008) a 8 % redukcia nutnosti hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhania (SZ): HR = 0,92; 95% CI 0,86–0,97; p = 0,014). Redukcia výskytu fatálneho alebo nefatálneho IM však nebola štatisticky signifikantná (HR = 0,91; 95% CI 0,86–0,97; p = 0,014). Z hľadiska bezpečnosti GLP1-RA nebolo zistené zvýšenie rizika hypoglykémie, pankreatitídy a karcinómu pankreasu v porovnaní s placebom [13].

Druhá veľká metaanalýza Sattar et al porovnávala dáta z 8 CVOT – k 7 CVOT z predchádzajúcej metaanalýzy ešte pridala štúdiu AMPLITUDE-O [14]. Analyzované CVOT spolu zahŕňali 60 080 pacientov. Okrem 3-bodového MACE boli hodnotené aj ďalšie endpointy: úmrtie zo všetkých príčin, hospitalizácia v dôsledku SZ, kompozitný renálny endpoint (klinická manifestácia makroalbuminúrie, zdvojnásobenie koncentrácie sérového kreatinínu alebo zníženie eGFR min. o 40 %, nutnosť dialýzy a úmrtie v dôsledku ochorenia obličiek). Metaanalýza hodnotila aj zvolené parametre bezpečnosti liečby GLP1-RA: závažná hypoglykémia, retinopatia, pankreatitída a karcinóm pankreasu. Táto metaanalýza potvrdila pre GLP1-RA vs placebo 14% redukciu výskytu 3-bodového MACE (HR = 0,86; 95% CI 0,80–0,93; p < 0,0001). Ďalej bola zistená 13% redukcia úmrtia z KV-príčin (HR = 0,87; 95% CI 0,80–0,94; p = 0,0010), 12% redukcia úmrtia zo všetkých príčin (HR = 0,88; 95% CI 0,82–0,94; p = 0,0001), 11% redukcia nutnosti hospitalizácie v dôsledku SZ (HR = 0,89; 95% CI 0,82–0,98; p = 0,013) a 21% redukcia výskytu kompozitného renálneho endpointu (HR = 0,79; 95% CI 0,73–0,87; p < 0,0001). V analýze podskupín nebol zistený štatisticky významný rozdiel efektu GLP1-RA na výskyt 3-bodového MACE na pacientov s KV-rizikom (HR = 0,94; 95% CI 0,83–1,06) a s klinickým KVO (HR = 0,85; 95% CI 0,78–0,92), p pre interakciu 0,18. Tiež nebol zistený štatisticky významný rozdiel efektu GLP1-RA na výskyt 3-bodového MACE na základe ich chemickej štruktúry: GLP1-RA na báze humánnej molekuly (HR = 0,84; 95% CI 0,79–0,90) a GLP1-RA odvodené od exendínu 4 (HR = 0,90; 95% CI 0,78–1,04), p pre interakciu 0,39. Incidencia závažnej hypoglykémie, retinopatie, pankreatitídy a karcinóm pankreasu sa pri GLP1-RA vs placebo signifikantne neodlišovala [14]. Možno teda povedať, že táto metaanalýza okrem potvrdenia homogénneho efektu na redukciu KV-endpointov u pacientov s a bez klinického KVO zvýraznila KV-benefity tejto skupiny liekov vrátane zníženia rizika hospitalizácie pre SZ, poukázala na klinicky významné renálne benefity tejto skupiny antidiabetík a taktiež vyvrátila hypotézu o KV-benefitoch GLP1-RA založenom na chemickej štruktúre ich molekúl. Tieto efekty boli logicky spôsobené zahrnutím CVOT AMPLITUDE-O do analýzy.

Súhrnom môžeme na základe výsledkov oboch veľkých metaanalýz konštatovať robustné potvrdenie KV-benefitov celej skupiny GLP1-RA vrátane signifikantného pozitívneho vplyvu na jednotlivé komponenty 3-bodového MACE, pozitívny vplyv na redukciu rizika hospitalizácie pre SZ a klinicky významné renálne benefity. Tieto efekty boli u GLP1-RA dokázané bez ohľadu na chemickú štruktúru ich molekuly a pri priaznivom bezpečnostnom profile tejto skupiny antidiabetík.

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Participácia na klinických sledovaniach a firemnom grante: NovoNordisk United Kingdom, Sanofi/Covance. Nepeňažné plnenie v zmysle zákona: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Berlin Chemie. Prednášajúci: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Mundipharma, Dôvera zdravotná poisťovňa a.s. Konzultant a/alebo odborný poradca: Sanofi, Eli Lilly, NovoNordisk, Merck, Novartis.

Literatúra

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia 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). Diabetologia 2012; 55(6): 1577–1596. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–012–2534–0>.

2. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23): 2247–2257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>.

3. 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>.

4. Verma S, Poulter NR, Bhatt DL et al. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With or Without History of Myocardial Infarction or Stroke. Circulation 2018; 138(25): 2884–2894. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034516>.

5. 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>.

6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. 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). Diabetes Care 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dci18–0033>.

7. 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, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392(10157): 1519–1529. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(18)32261-X>.

8. 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>.

proLékaře.cz | 19.11.2026

9. 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). Diabetes Care 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dci19–0066>.

10. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2021; 385(10): 896–907. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>.

11. 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(9): 841–851. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>.

12. Pantalone KM, Munir K, Hasenour CM et al. Cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A comparison of study designs, populations and results. Diabetes Obes Metab 2020; 22(12): 2209–2226. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14165>.

13. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2020; 41(35): 3346–3358. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa082

14. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL 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 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9(10): 653–662. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(21)00203–5>.