

Antihyperglykemická léčba a cévní onemocnění

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Hyperglykemie je spojována se vznikem cévních komplikací diabetu – diabetické mikro- i makroangiopatie. Je proto logické předpokládat, že snížení glykemií povede k snížení komplikací diabetu. V posledních letech byla však v klinických studiích u diabetu 2. typu popsána řada jevů, které toto obecné tvrzení komplikují: možný zvýšený výskyt koronárních příhod po rosiglitazonu, zastavení některých studií s výrazným snížením HbA_{1c} při delším trvání diabetu, fenomén metabolické paměti, kdy časná léčba diabetu má efekt ještě po více než 10 letech a z toho vyplývající diferencovaný přístup k diabetikům 2. typu při různě dlouhém trvání nemoci. V otázce antihyperglykemické léčby a jejích kardiovaskulárních efektů lze uzavřít: 1. Časná kompenzace diabetu u nově zjištěných diabetiků má efekt přetrvávající i po 15 a více letech. 2. Při delším trvání diabetu je cílová hodnota kompenzace diabetu pravděpodobně vyšší než současných 5,3% HbA_{1c} podle IFCC. 3. Žádné konkrétní antidiabetikum nelze spojovat se zhoršenou kardiovaskulární prognózou, i u rosiglitazonu bylo dnes přesvědčivě ve studii RECORD popsáno, že negativní cévní efekty nejsou při této léčbě přítomny. 4. Dnes je navíc velmi pravděpodobné, že některá nová antidiabetika např. ze skupiny inkretinových analogů pozitivní cévní efekty mít budou. 5. U diabetiků 1. typu nelze význam korekce hyperglykemie v prevenci kardiovaskulárních onemocnění zpochybnit vůbec.

Klíčová slova: diabetes mellitus – antidiabetika – kardiovaskulární komplikace diabetu – metformin – glitazony – inkretinová analoga – metabolická paměť

Antihyperglycaemic treatment and vascular diseases

Summary: Hyperglycaemia is being linked to the development of vascular complications of diabetes – diabetic micro- as well as macro-angiopathies. It is, therefore, logical to assume that a reduction of glycaemia will result in a reduction of diabetic complications. However, recent clinical studies in type 2 diabetes described a range of observations that make this general statement less unambiguous: possibly increased incidence of coronary events following rosiglitazone use, discontinuation of some studies due to significantly decreased HbA_{1c} in long-term diabetes, metabolic memory phenomenon, where early diabetes treatment exerts its effect for more than 10 years, and resulting differences in treatment approach to type 2 diabetes patients with respect to the duration of the disease. It can be concluded with respect to the issue of antihyperglycaemia treatment and its cardiovascular effect: 1. Early compensation of diabetes in newly diagnosed diabetic patients exerts its effect as long as 15 years and more. 2. Longer duration of diabetes implicates probably higher target value for diabetes compensation than the current 5.3% HbA_{1c} according to IFCC. 3. No link has been proven between a specific anti-diabetic agent and worsened cardiovascular prognosis; the RECORD study provided conclusive evidence that rosiglitazone has no negative effect on the vascular system. 4. On contrary, it is very likely that some of the new anti-diabetic agents, for example from among the incretin analogues, will impact positively on the vascular system. 5. There is no doubt about the importance of hyperglycaemia correction in prevention of cardiovascular diseases in type 1 diabetes patients.

Key words: diabetes mellitus – anti-diabetic agents – cardiovascular complication of diabetes – metformin – glitazones – incretin analogues – metabolic memory

Úvod – proč léčíme cukrovku antidiabetiky?

Historicky byla antidiabetická terapie určena především k zábraně vzniku závažné hyperglykemie, a tedy komatu. Až mnohem později byla korekce spojována především se zábranou vzniku specifických diabetických komplikací. To platí i dnes, ač v prevenci diabetické nefro- a retinopatie se kromě antidiabetik uplatňují významně i anti-hypertenziva a hypolipidemika, např. fibráty [1].

I diabetická makroangiopatie souvisí s hyperglykemií – jak ukázala např. studie UKPDS [2] – a chronickou dekom-

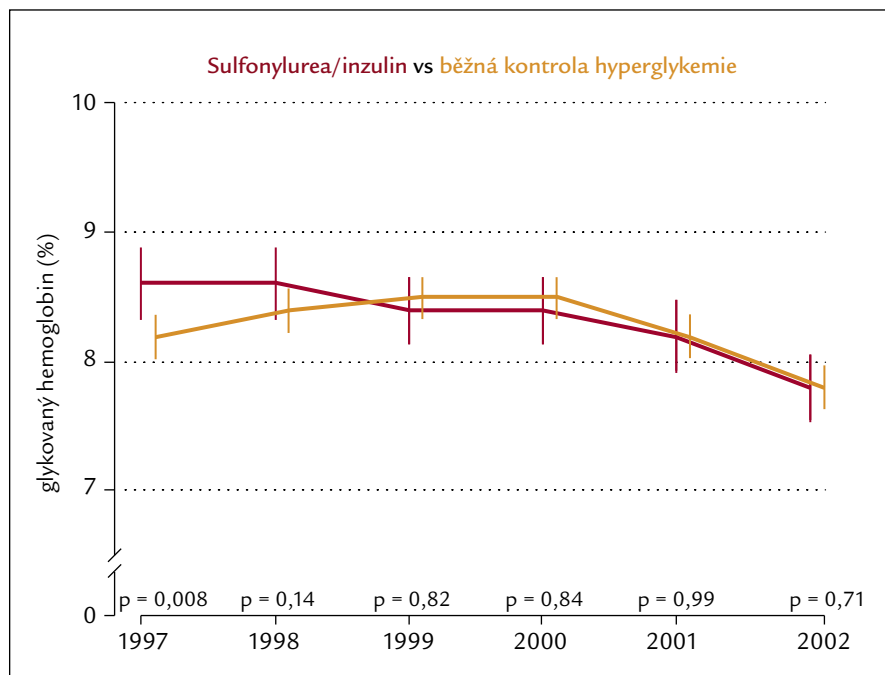
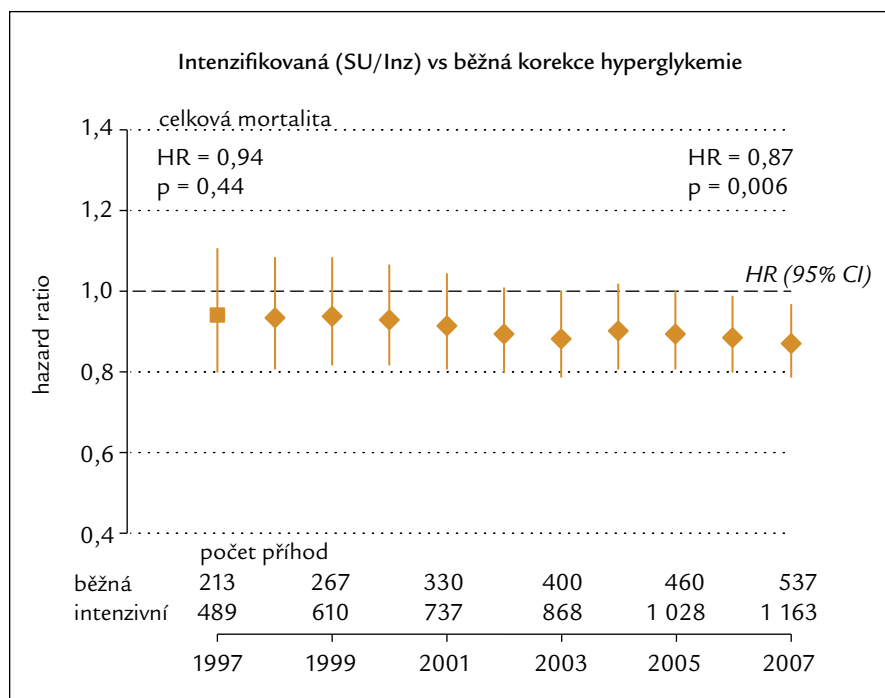
penzací. I makroangiopatie je ovlivnitelná i důslednou léčbou dyslipidemie, hypertenze a metabolického syndromu [3]. Logický předpoklad, že korekce hyperglykemie povede vždy k poklesu výskytu diabetické makroangiopatie, byl v poslední době zpochybněn, resp. podrobně analyzován.

Studie UKPDS a její extenze

Studie UKPDS je jednou z nejvýznamnějších studií nejen diabetologie, ale celé klinické medicíny vůbec [2]. V této studii bylo od roku 1977 až do roku 1997 sledováno přes 5 tisíc pacientů s nově zjištěným diabetem 2. typu.

Medián sledování byl 10 let (rozpětí 6–20 let).

Po ukončení studie byly všichni pacienti léčeni již otevřeně a nezávisle na původním designu studie s využitím všech moderních antidiabetik. Následovalo tak ještě desetileté monitorování kompenzace a stavu pacientů v letech 1997–2007. Medián sledování tak činil celkem 17 let (rozpětí 16–30 let). Výskyt diabetické mikro- i makroangiopatie byl v první části studie nižší v intenzivně léčené skupině jak při zlepšené kompenzaci glykemií, tak při zlepšené kompenzaci krevního tlaku. V extendované části studie byla kom-

Obr. 1. UKPDS extenze – vývoj HbA_{1c}.

Obr. 2. UKPDS extenze – relativní riziko (HR) celkové mortality.

penzace diabetu (obr. 1) i krevního tlaku v obou větvích studie srovnatelná. Ještě po těchto 10 letech byl však výskyt diabetické mikro- a makroangiopatie i celková mortalita (obr. 2) nižší v antidiabetiky intenzivně léčené skupině [4]. Jakoby si tedy organismus diabetika pamatoval léčbu v časné fázi onemocnění – fenomén metabolické paměti.

Efekt antihyperglykemické léčby na snížení mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací je tedy nejen časný, ale i pozdní.

Glitazony a cévní onemocnění

Již v minulosti byly pozitivní cévní efekty popsány u metforminu (např. ve výše zmíněné studii UKPDS-2), který je dnes antidiabetikem první volby. Od po-

čátku využití glitazonů se zdálo podle studií na zvířatech pravděpodobné, že glitazony mají pozitivní cévní efekty [5]. Studie PROACTIVE s pioglitazonem [6] překvapivě zjistila jen nesignifikantní pokles kardiovaskulárních příhod o 10 % ($p = 0,095$). Signifikantně poklesly jen některé sekundární sledované parametry – o 16 % celková mortalita, výskyt nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody ($p = 0,027$). Po zjištění alespoň částečně signifikantním pozitivním efektu pioglitazonu na kardiovaskulární onemocnění v této studii překvapila celá svět tzv. Nissenova metaanalýza studií s rosiglitazonem [7]. Byla provedena retrospektivní metaanalýza 40 malých a 2 velkých klinických studií DREAM a ADOPT ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou léky jinými než rosiglitazonem. V rosiglitazonové skupině bylo popsáno 86 případů infarktu myokardu ve srovnání se 72 případy u kontrolní skupiny, dále 39 úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s 22 u kontroly. Míra pravděpodobnosti infarktu po terapii rosiglitazonem byla stanovena 1,43 (1,03–1,98, $p = 0,03$) a riziko kardiovaskulárního úmrtí nesignifikantně 1,64 (0,98–2,74, $p = 0,06$). Míra pravděpodobnosti úmrtí ze všech příčin byla nesignifikantní 1,18 (0,89–1,55, $p = 0,24$).

Bezprostředně po této publikaci byla provedena předběžná analýza probíhající studie RECORD [8]. Jednalo se o velkou, dlouhodobou, randomizovanou studii, jejímž cílem je zjistit bezpečnost léčby rosiglitazonem v kombinaci se sulfonyleureou nebo metforminem. Předběžná zpráva zahrnuje data 4 447 účastníků sledovaných průměrně 3,75 let, přičemž zjištěné riziko kardiovaskulárního úmrtí je 0,83 (0,5–1,36, $p = 0,46$), riziko infarktu myokardu 1,17 (0,75–1,82, $p = 0,5$) a riziko kardiálního selhání 2,24 (1,27–3,97, $p = 0,006$). I letošní kompletní publikace výsledků studie RECORD po pěti letech [9] nezjistila rozdíly ve výskytu kardiovaskulárních úmrtí, infarktu myokardu a cévních

mozkových příhod při léčbě rosiglitazonem. Riziko vzniku srdečního selhání bylo při léčbě rosiglitazonem asi 2krát vyšší.

Nové studie s antidiabetiky

V minulých letech byly publikovány výsledky [10] dalších studií (ACCORD, ADVANCE) a analyzována byla i data starší studie (VADT).

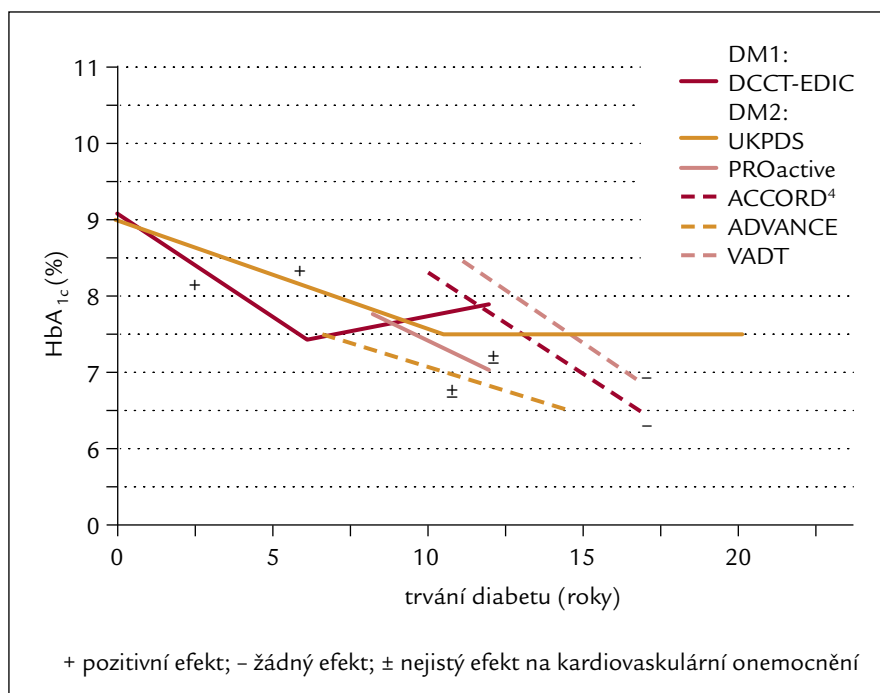
Ve studii ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) byl sledován výskyt kardiovaskulárních příhod u diabetiků 2. typu ve vysokém riziku – 10leté trvání nemoci. Celková mortalita byla překvapivě 257 v intenzivní a 203 standardní (HR 1,22; CI 1,01, 1,46; $p = 0,04$), kardiovaskulární mortalita pak 135 v intenzivní a ve 94 standardní větvi (HR 1,35; CI 1,04, 1,76; $p = 0,02$). Pokles HbA_{1c} pod 6% během v průměru 3,5 roku u diabetiků s trváním diabetu 2. typu nad 10 let zvýšil mortalitu a neredukoval počet kardiovaskulárních příhod. Intenzivně léčená větev studie byla proto zastavena. Nebyl zjištěn žádný vztah k podávané medikaci.

Studie ADVANCE sledovala 11 140 pacientů s diabetem 2. typu po dobu 5 let. HbA_{1c} poklesl z 7,3% na 6,5% DCCT (po 3,5 roku). Prokázána byla zejména 21% redukce diabetické nefropatie, ale žádná redukce ani žádné zvýšení kardiovaskulárního rizika.

Studie VADT sledovala pacienty od prosince roku 2000. Intenzivní snížení HbA_{1c} pod 7% podle DCCT nemělo signifikantní efekt na výskyt kardiovaskulárních příhod. Byl zde trend k celkové redukci KV příhod bez úmrtí.

V uvedených studiích byly na rozdíl od studie UKPDS zařazení diabetici s delším trváním nemoci. U nově zjištěných diabetiků 2. typu jsou tak kardiovaskulární efekty antihyperglykemické léčby přesvědčivé, při delším trvání diabetu jsou buď sporné, nebo nepřítomné (obr. 3).

Sledování působení antidiabetik na cévní stěnu [11] ukazuje přímé efekty na šíři intimy karotid, ale sledování klinických výstupů typu kardiovaskulár-



Obr. 3. Trvání diabetu a snížení HbA_{1c} ve vztahu ke kardiovaskulárnímu účinku.

ních příhod či data mortalitní jsou pokládána za významnější.

Dále jsou u diabetiků analyzovány i efekty různých typů intervencí. Studie BARI 2 nezjistila [12] žádný významný rozdíl v počtu úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod mezi pacienty, kteří prodělali urgentní revaskularizaci, a těmi, kteří byli léčeni intenzivní symptomatickou terapií. Přežití se po 5 letech se významně nelišilo mezi skupinou, která podstoupila revaskularizaci (88,3%), a skupinou, která byla léčena intenzivní symptomatickou terapií (87,8%, $p = 0,97$), nebo skupinou léčenou inzulínovými senzitizerými (88,2%) a inzulínovými sekretagogy (87,9%, $p = 0,89$).

Metatanalýza studií s antidiabetiky

Nedávno byla publikována rozsáhlá metaanalýza sledující efekt snížení glykemií antidiabetiky na kardiovaskulární příhody a mortalitu [13].

Bylo zahrnuto pět studií s 27 802 pacienty. Intenzivní snížení glykemií vůči standardní léčbě snížilo riziko kardiovaskulárních příhod na 0,90 [95% CI, 0,83–0,98], ale nesnížilo počet úmrtí z kardiovaskulární příčiny – re-

lativní riziko 0,97 [95% CI, 0,76–1,24]; ani celkovou mortalitu – relativní riziko 0,98 [95% CI, 0,84–1,15].

Nová antidiabetika, inzulin a cévní efekty

Nová antidiabetika třídy inkretinových analog (exenatid a liraglutid) mají v experimentu řadu pozitivních efektů na cévní stěnu, mimo jiné rovněž snižují krevní tlak [14]. Tyto efekty ukázala pro exenatid i citovaná studie ACCORD, kde mortalita při podání exenatidu byla významně snížena. V této studii měli pacienti léčení inzulínem naopak mortalitu vyšší. Nešlo však o opravdovou randomizaci a je možné předpokládat, že šlo o pacienty s delším trváním diabetu a primárně závažnějším stavem.

Léčba inzulínem prokázala snížení kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu již ve studii UKPDS [2]. Rovněž u diabetu 1. typu je známo podle studie DCCT a dalších [14], že snížení glykemií snižuje výskyt mikro- a makrovaskulárních komplikací. Na rozdíl od diabetu 2. typu nebyl efekt snížení výskytu mikrovaskulárních a makrovaskulárních korekcí glykemie nikdy zpochybněn.

Závěr

Otázku antihyperglykemické léčby a jejích kardiovaskulárních efektů lze uzavřít:

1. Časná kompenzace diabetu u nově zjištěných diabetiků má efekt přetrvávající i po 15 a více letech.
2. Při delším trvání diabetu je cílová hodnota kompenzace diabetu pravděpodobně vyšší než současných 5,3% HbA_{1c} podle IFCC.
3. Žádné konkrétní antidiabetikum nelze spojit se zhoršenou kardiovaskulární prognózou, i u rosiglitazonu bylo dnes přesvědčivě ve studii RECORD popsáno, že negativní cévní efekty nejsou při této léčbě přítomny.
4. Dnes je navíc velmi pravděpodobné, že některá nová antidiabetika, např. ze skupiny inkretinových analog, pozitivní cévní efekty mít budou.
5. U diabetiků 1. typu nelze význam korekce hyperglykemie v prevenci kardiovaskulárních onemocnění zpochybnit vůbec.

Údaj o délce trvání diabetu je tedy významný a měl by být všude v dokumentaci uváděn. Zejména u nově zjištěných diabetiků je kompenzace hyperglykemií velmi důležitá. Ovlivní život pacienta možná i na desítky let. U délce trvajícího diabetu je na místě snižovat glykemie s větší opatrností. Je třeba sledovat i další metabolické parametry a dosahovat cílových hodnot léčby lipidů, krevního tlaku i glykemie a snížit dlouhodobě hmotnost alespoň o 10%.

Poslední léta ukázala, že o kardiovaskulárním riziku diabetika stále málo víme a že jsou třeba další studie k posouzení jeho ovlivnění. Velmi pravděpodobně nejde přitom jen o otázku působení antidiabetik na cévní změnu či srdce, ale i o problematiku postižení srdce u diabetu obecně. Přehledně

o této problematice, která částečně již přesahuje rámec tohoto článku, referuje např. monotematické číslo přehledového časopisu Best practice and research in clinical endocrinology and metabolism – červen 2009 [15], odkud doslova cituji: „Přes určité rozpory rostoucí počet klinických studií ukazuje, že snižování glykemií (jako integrální součást komplexní terapie) redukuje kardiovaskulární riziko u diabetiků 1. i 2. typu. Počet kardiovaskulárních příhod klesá přibližně o 10–15% na 1% HbA_{1c}. Pro mortalitu nejsou výsledky tak přesvědčivé a je třeba studií delších než 10 let. Některá rizika terapie antidiabetiky jsou dána rizikem hypoglykemií a vzestupem hmotnosti a ty se mohou zejména u pacientů s již přítomnými kardiovaskulárními chorobami podílet nepříznivě na mortalitě. Proto by měla být léčba antidiabetiky velmi individualizována s cílovou hodnotou HbA_{1c} pod 7% či 6,5% DCCT podle potřeb pacienta.“

Literatura

1. Šmahelová A. Konservativní léčba diabetické mikroangiopatie a makroangiopatie. Čas Lék Česk 2009; 148: 72–75.
2. Holman RR, Watkins PJ. UKPDS – the first 30 years. Oxford: Wiley Blackwell 2008.
3. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.
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. Haluzík M, Svačina Š. Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR. Praha: Grada 2005.
6. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279–1289.

7. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457–2471.

8. Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al. RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. Diabet Med 2007; 24: 626–634.

9. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125–2135.

10. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement 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.

11. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. JAMA 2006; 296: 2572–2581.

12. Frye RL, August P, Brooks MM et al. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 2503–2515.

13. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann Intern Med 2009; 151: 394–403.

14. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. Endocr Pract 2006; 12 (Suppl 1): 34–41.

15. Meier CC. Diabetes and the heart. Best Pract Res Clin Endocr Metab 2009; 23: 291–411.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

www.vfn.cz

e-mail: Stepan.svacina@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 13. 12. 2009