Kardiovaskulárne účinky agonistov GLP-1 receptorov

A. Dukát, M. Kriška, J. Gajdošík, D. Baláž, P. Sabaka, L. Mistríková, P. Gavorník, Ľ. Gašpar

Súhrn

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu majú významne vyššie riziko rozvoja ochorení kardiovaskulárneho systému v porovnaní s nediabetikmi. Majú 2 – 4-násobne vyššie riziko úmrtia na ochorenia kardiovaskulárneho systému. Infarkt myokardu a náhla mozgovocievna príhoda predstavujú celé tri štvrtiny všetkých úmrtí v tejto skupine pacientov. Nezriedka sa preto diabetes mellitus tiež považuje za ekvivalent infarktu myokardu. V sekundárnej prevencii týchto pacientov našla svoje miesto hypolipidemická liečba statínmi a v súčasnosti aj antihyperglykemická liečba agonistami GLP-1 receptorov. Predložená práca v prehľade rozoberá ich kardiovaskulárne priaznivé vlastnosti.

Kľúčové slová

kardiovaskulárny systém – diabetes mellitus – GLP-1 – liečba

Summary

Cardiovascular effects of GLP1 receptor antagonists. Patients with type 2 diabetes mellitus have a significantly increased risk of developing cardiovascular diseases compared to control patients. The risk of mortality for cardiovascular diseases in this group is 2 to 4 times higher. Myocardial infarction and stroke account for three quarters of all their deaths. Diabetes mellitus is often considered to be an equivalent to myocardial infarction. Hypolipidemic therapy with statins and antihyperglycemic therapy with GLP-1 receptor agonists have recently found their place in the secondary prevention aimed at these patients. This paper provides an overview of their beneficial cardiovascular effects.

Keywords

cardiovascular system – diabetes mellitus – GLP-1 – treatment

ÚVOD

Pacienti s diabetes mellitus majú až sedemnásobne vyššie riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní s nediabetikmi [1]. Až 68 % diabetikov vo veku nad 65 rokov zomrie na niektorú z foriem ochorení kardiovaskulárneho systému [2].

Kardiovaskulárna mortalita u dospelých s diabetom je 2 – 4-násobne vyššia než u dospelých nediabetikov [3]. Z tohto dôvodu sú pacienti s diabetes mellitus zaraďovaní priamo do sekundárnej prevencie, nakoľko ich stupeň rizika je porovnateľný s nediabetikmi, ktorí už infarkt myokardu prekonali [4]. Z pohľadu kardiológa možno teda považovať diabetes mellitus za kardiovaskulárne ochorenie a je takto zaradený i pri stratifikácii daného rizika u pacienta v systéme SCORE.

Aj napriek efektívnejšej kontrole rizikových faktorov (i liečbe statínmi) v tejto skupine pacientov sú stále makrovaskulárne komplikácie vedúcou príčinou ich úmrtia [5].

INKRETÍNOVÝ EFEKT

Už pred 50 rokmi McIntyre et al popísali fakt, že intrajejunálna glukóza vedie ku väčšiemu uvoľňovaniu inzulínu než intravenózne podanie glukózy [6]. Intestinálna komponenta predstavuje 50 – 70 % celkového množstva inzulínu vylúčeného po záťaži glukózou. Tento fenomén bol nazvaný ako tzv. inkretínový efekt [7], ktorý je zhoršený u pacientov s diabetes mellitus 2. typu [8]. Ukázalo sa, že inkretínový efekt závisí od absorpcie glukózy (stravy) z čreva [9].

Za väčšinu inkretínového efektu sú zodpovedné dva faktory: glukagón-like peptid 1 (GLP-1) a na glukóze závislý inzulínotrópny polypeptid (GIP) [10]. Oba peptidy (GLP-1 a GIP) sa vylučujú po požití potravy. GLP-1 sa tvorí hlavne v enterokrínnych L bunkách, ktoré sa nachádzajú v distálnom čreve a jeho účinky idú väzbou na GLP-1 receptory (GLP-1R). Ich expresia je v pankrease, srdci, cievach, gastrointestinálnom trakte, obličkách, pľúcach, hrudníku a v centrálnom nervovom systéme. V β bunkách pankreasu na zvýšené koncentrácie glukózy reaguje GLP-1 stimuláciou sekrécie inzulínu [11]. Na schéme 1 sú schematicky znázornené hlavné regulačné dráhy tohto systému [12].

Keďže väčšina α buniek neexprimuje GLP-1R a pretože GLP-1 inhibuje sekréciu glukagónu (aj u pacientov s diabetes mellitus 1. typu s nízkou pankreatickou rezervou), všetky mechanizmy, akými GLP-1 znižuje sekréciu glukagónu, nie sú celkom jasné. Môže byť to závislé aj na proteín kináze A (PKA) a nezávislé od parakrínnych účinkov glukózy mediovaných inzulínom alebo somatostatínom (somatostatínovým recep-

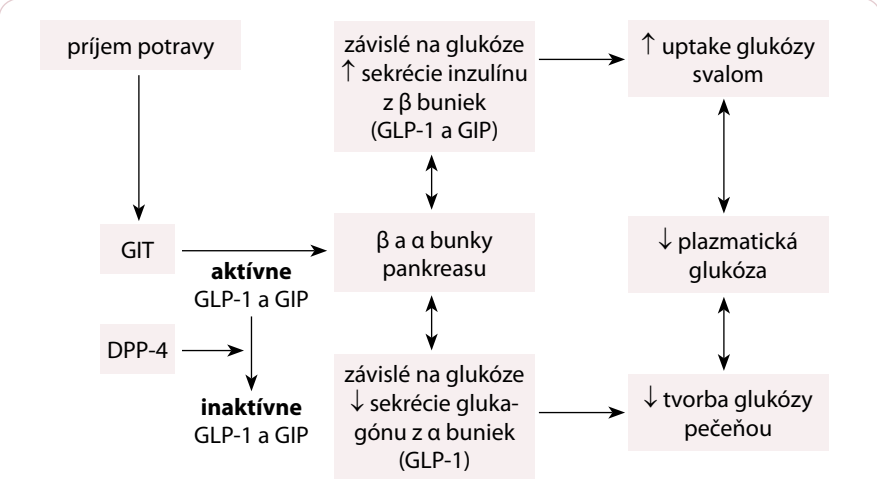

Schéma 1. Schéma regulačného systému GLP-1 a GIP.

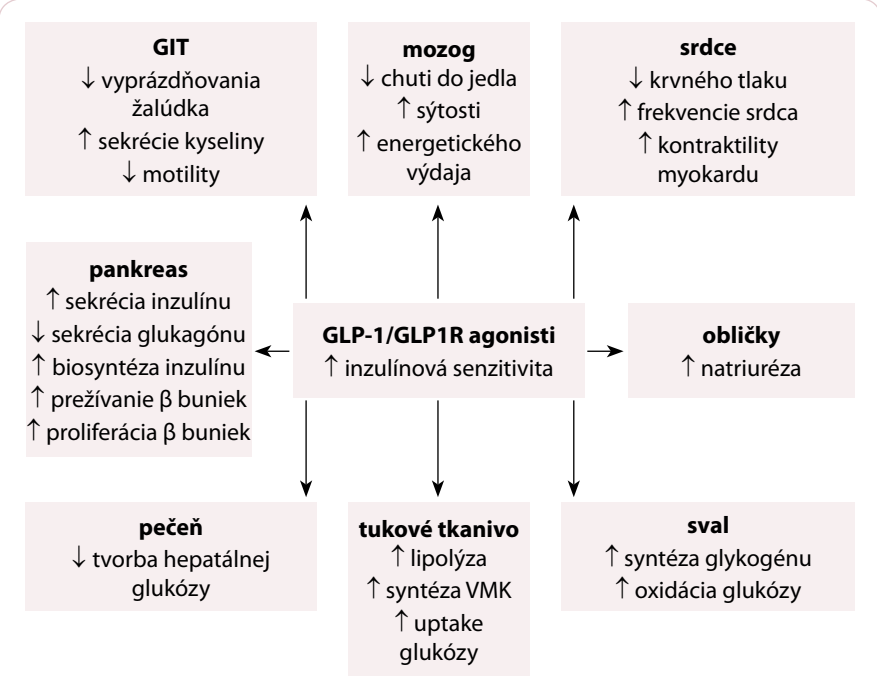

Schéma 2. Pleiotrópne účinky GLP-1 a GLP-1R agonistov.

torom podtypu-2) [13]. GLP-1 znižuje gastrointestinálnu motilitu a zvyšuje tak možnosť vstupu nutrientov absorpciou z gastrointestinálneho traktu [14]. Tento účinok sa považuje za významný pre normalizáciu zvýšenej postprandiálnej glykémie a pre inzulinotrópne účinky GLP-1 na udržanie postprandiálnej homeostázy. GLP-1 účinky zasahujú aj do neurálnej modulácie a do periférnych účinkov, ktoré zvyšujú sýtosť, pokojový energetický výdaj a znižujú plazmatické koncentrácie voľných mastných kyselín [15]. Ako GLP-1, tak aj GIP zvyšujú odpoveď inzulínu závislého na glukóze ochranou β buniek pred cytokínmi indukovanej apoptóze [16]. Toto má svoj potenciálny význam pre pacientov s diabetes mellitus 2. typu a viedlo ku vývoju GLP-1R agonistov.

Na schéme 2 sú schematicky znázornené pleiotrópne účinky GLP-1 a GLP-1R agonistov [17]. Fenomén zvýšenia glukózovej citlivosti, ktorý sa pozoroval pri β bunkách rezistentných na glukózu sa nazýva glukózová schopnosť (t.j. veľkosť odpovede sekrécie inzulínu na vzostup koncentrácie glukózy).

Dipeptidylpeptidáza-4 (DPP-4) je rovnako exprimovaný transmembránový proteín, ktorý vyberá N-terminálne dipeptidy z rôznych substrátových hormónov, chemokínov, neuropeptidov a rastových faktorov. Inhibítory DPP-4 blokujú degradáciu GLP-1 a GIP, zvyšujú ich inzulinotrópny efekt a zlepšujú tým aj glykémiu [18].

GLP-1R agonisti predstavujú novú triedu antihyperglykemických liečiv, ktoré zlepšujú stav a prežívanie β buniek (zlepšenie postprandiálnej hyperglykémie), potláčajú glukagón (zlepšenie hyperglykémie nalačno), zlepšujú inzulínovú rezistenciu (mierny efekt), ovplyvňujú energetický príjem (zosilnenie signálov sýtosti), s iba minimálnymi vedľajšími účinkami (neutrálnosť voči telesnej hmotnosti a sú nehypoglykemizujúce). Inkretíny zasahujú do väčšiny patofyziologických mechanizmov, ktoré sú dôležité u diabetes mellitus 2. typu (tab. 1). Sú to teda dva kľúčové mechanizmy patogenézy diabetes mellitus – dysfunkcia β buniek a inkretínový deficit. V kardiovaskulárnom systéme inkretíny zvyšujú endogénnu antioxidačnú ochranu, inhibujú apoptózu kardiomyocytov a zmenšujú endotelový zápal a jeho dysfunkciu [19]. Vplyv na HbA_{1C} je pokles v priemere 1,6 %. Vplyv na telesnú hmotnosť je podobný ako pri skupine SGLT-2 inhibítorov (priemerný pokles o 4 kg), čo je rozdiel oproti DPP-4 inhibítorom (bez zmeny telesnej váhy). Majú potenciál pre antihyperglykemickú kombinovanú liečbu.

VPLYVY NA KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM

GLP-1 má na kardiovaskulárny systém pleiotrópne účinky. Jeho agonisti zvyšujú endotelovú fosforyláciu NO syntázy a tvorbu NO (cestou aktivácie 5-AMP proteín kinázy) [19,20]. GLP-1 chráni mikrovaskulárny systém srdca vôči oxidatívnemu stresu, apoptóze a pred dysfunkciou u diabetu. Zlepšuje tým funkciu srdca a jeho glukózový metabolizmus [21]. Ak sa podali dve látky spolu

Tab. 1. Fyziologické účinky GLP-1R agonistov.

aktivity GLP-1
- ↓ tvorby glukagónu
- ↑ syntézy a sekrécie inzulínu

kontrola glykémie
- ↓ HbA_{1C}
- ↓ FPG
- ↓ PPG

vplyv na telesnú hmotnosť
- ↓ vyprázdňovanie žalúdka
- ↓ kalorického príjmu
- ↓ hmotnosti

Tab. 2. Rozdiely v účinkoch agonistov GLP-1 receptorov.

	Krátko účinkujúce	Dlhšie účinkujúce
	exenatid	exenatid (1× týždenne)
	lixisenatid	liraglutid
		albiglutid
		dulaglutid
		semaglutid
Klinické účinky		
GLP-1R aktivácia	intermitentná	kontinuálna
pokles HBA1C	+	++
zníženie FPG	+	++
zníženie PPG	++	+
spomalenie vyprázdňovania žalúdka	++	↔
pokles telesnej hmotnosti	++	++
pokles krvného tlaku	+	+
vzostup frekvencie srdca	↔	+

HbA_{1C} – glykovaný hemoglobín, FPG – plazmatická glukóza nalačno, PPG – postprandiálna glukóza

s metformínom, klinický benefit bol ešte väčší, teda poškodenie endotelu vyvolanému hyperglykémiou bolo menšie [22]. Trojmesačná liečba exenatidom u pacientov s obezitou a prediabetom má na mikrovaskulárnu endotelovú funkciu, znaky zápalu, oxidatívny stres a vaskulárnu aktiváciu rovnaké účinky ako metformín [21]. GLP-1 krátkodobe zlepšuje prietok krve brachiálnej artérie, po dvojmesačnej zlepšenej kontrole glykémie sa však tento významne znížil [23]. V experimente mal priaznivý vplyv aj na rozvoj a progresiu aterosklerotického plaku. U obéznych pacientov infúzia GLP-1 významne zvyšuje vylučovanie sodíka (o 60 %), vápnika (o 60 %), chloridov (o 44 %) a znižuje vylučovanie vodíka H+ (o 75 %). Naznačuje to teda aj na možné renoprotektívne vlastnosti [24].

VPLYVY NA ZÁVAŽNÉ KARDIOVASKULÁRNE PRÍHODY

Z retrospektívnej analýzy pacientov s diabetes mellitus 2. typu (n = 39 275) liečených exenatidom alebo inými liečbami znižujúcimi glykémiu (n = 381 218) agonista GLP-1 znižoval o 19 % výskyt závažných príhod a o 12 % hospitalizácie z kardiovaskulárnych príhod [25]. Tento benefit však nebol potvrdený v integrovanej analýze 12 kontrolovaných randomizovaných, krátko trvajúcich klinických štúdiách (12 – 52 týždňov) pri porovnaní exenatidu s placebom alebo inzulínom [26].

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním v štádiách II/IV (diabetikov i nediabetikov) infúzia GLP-1 viedla ku zlepšeniu funkcie ľavej komory (EF), spotreby kyslíka v myokarde, vzdialenosti počas šiestiminútovej chôdzi a kvalitou života [27].

Všetky tieto sledovania však potrebujú potvrdenie v ďalších klinických štúdiách.

ROZDIELY V ÚČINKOCH GLP-1 AGONISTOV

Skupina GLP-1 agonistov má ako skupinový efekt rovnaký mechanizmus účinku, majú svoje pleiotrópne účinky a tiež určité rozdiely vyplývajúce z farmakokinetických a štrukturálnych vlastností. V prehľade sú uvedené v tab. 2.

Rozdiely spočívajú predovšetkým v dĺžke trvania účinku [11,28]. Odlišnosti sú aj v účinku na znížení postprandiálnych zmien triacylglycerolov nezávisle od vyprázdňovania žalúdku (teda potenciálny vplyv na zníženie kardiovaskulárneho rizika môže ísť aj cestou zlepšenia postprandiálnej lipémie) [29]. Nevýhodou je potreba parenterálneho podania látky formou injekcie, stále vysoká cena týchto liečiv, gastrointestinálne vedľajšie nežiaduce účinky (i pankreatitída) a aj kompliancia pacientov ku tejto liečbe.

ZÁVER

Doterajšie klinické skúsenosti a mechanistické výsledky ukazujú na priaznivé účinky GLP-1 analógov a GLP-1R agonistov u pacientov s diabetes mellitus 2. typu na kardiovaskulárny systém. Očakávajú sa aj ďalšie štúdie na väčších súboroch pacientov a s dlhším trvaním sledovania (až 5 rokov) [30]. Metformín však naďalej zostáva liekom prvej voľby.

Literatúra

1. Booth GL, Kapral MK, Fung K et al. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. Diabetes Care 2006; 29(1): 32–37.
2. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular Effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. Cardiovasc Diabetol 2014; 13(1): 142–155.
3. Haffner SJ, Casselis H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. Am J Med 2003; 115 (Suppl 8A): 6S–11S.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339(4): 229–234.
5. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare proffesionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100(10): 1134–1146.

6. McIntyre N, Holsworth DC, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. Lancet 1964; 2(7349): 20–21.
7. Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. Diabetologia 1985; 28(8): 565–573.
8. Nauck M, Stockmann F, Ebert R et al. Reducd incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986; 29(1): 46–52.
9. An Z, Prigeon RL, A'Alessio DA. Improved glycemic control enhances the incretin effect in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(12): 4702–4708. doi: 10.1210/jc.2013-1199.
10. Kiefer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. Endocr Rev 1999; 20(6): 876–913.
11. Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. Eur J Intern Med 2014; 25(5): 407–414. doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.005.
12. Abrahamson MJ. The incretin effect of GLP-1. Diabetes, Cardiovascular Disease and Stroke: Mechanisms and Risk Reduction. [online] Available from: http://www.medscape.org/viewarticle/557239.
13. De Marinis YZ, Salehi A, Ward CE et al. GLP-1 inhibits and adrenaline stimulates glucagon release by differential modulation of N- and L-type Ca^{2+} channel-dependent exocytosis. Cell Metab 2010; 11(6): 543–553. doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.007.
14. Little TJ, Pilichiewicz AN, Russo A et al. Effects of intravenous gluca-gon-like peptide-1 on gastric emptying and intragastric distribution in he-althy subjects: relationships with postprandial glycemic and insulinemic responses. J Clin Endocrinol Metab 2006(5); 91: 1916–1923.
15. Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. Trends Endocrinol Metab 2013; 24(2): 85–91. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.008.
16. Komatsu M, Takei M, Ishii H et al. Glucose-stimulated insulin secretion: a newer perspective. J Diabet Invest 2013; 4(6): 511–516. doi: 10.1111/jdi.12094.
17. Sussman MA, Völkers M, Fischer K et al. Myocardial AKT: the omni-present nexus. Physiol Rev 2011; 91(3): 1023–1070. doi: 10.1152/physrev.00024.2010.
18. Aroor AR, Sowers JR, DeMarco VG. Pleiotropic Effects of the Dipepti-dylpeptidase-4 Inhibitors on the cardiovascular system. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2014; 307(4): H477–H492.
19. Wang D, Luo P, Wang Y et al. Glucagon-like peptide-1 protects against cardiac microvascular injury in diabetes via a cAMP/PKA/Rho-dependent mechanism. Diabetes 2013; 62(5): 1697–1708. doi: 10.2337/db12-1025.
20. Batchuluun B, Inoguchi T, Sonoda N et al. Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress via inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells. Atherosclerosis 2014; 232(1) 156–164. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.025.
21. Kelly AS, Bergenstal RM, Gonzalez-Campoy JM et al. Effects of exenatide vs metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 64–69. doi: 10.1186/1475-2840-11-64.
22. Basu A, Charkoudian N, Schrage W et al. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293(5): E1289–E1295.
23. Gutzwiller JP, Tschoop S, Bock A et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 3055–3061.
24. Arakawa M, Mita T, Azuma K et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. Diabetes 2010; 59(4): 1030–1037.
25. Ratner R, Han J, Nicewarner D et al. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2011; 10: 22–31. doi: 10.1186/1475-2840-10-22.
26. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dys-function after successful reperfusion. Circulation 2004; 109(8): 962–965.
27. Sokos GG, Bolukoglu H, German J et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients un-dergoing coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2007; 100(5): 824–829.
28. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007; 132(6): 2131–2157.
29. Sabaka P, Kruzliak P, Gaspar L et al. Postprandial changes of lipoprotein profile: effect of abdominal obesity. Lipids Health Dis 2013; 12: 179–185. doi: 10.1186/1476-511X-12-179.
30. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01179048. [online] Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP[1]
prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc[2]
prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc.[3]
MUDr. Dávid Baláž[1]
MUDr. Peter Sabaka[1]
MUDr. Lucia Mistríková[4]
doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD. mim. prof.[1], doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.[1]
[1]II. interná klinika LF UK a UN Bratislava
[2]Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK v Bratislave
[3]Neštátna interná ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Nové Zámky
[4]Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice
andrej.dukat@sm.unb.sk