

# Ateroskleróza – indikátor liečby pacienta s diabetes mellitus 2. typu

## Atherosclerosis – indicator for treatment of patient with type 2 diabetes mellitus

Katarína Rašlová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Metabolické centrum MUDr. Kataríny Rašlovej s.r.o., Bratislava

<sup>2</sup>Koordináčné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, SZU v Bratislave

✉ doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc. | raslova.katarina@gmail.com | www.szu.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 9. 5. 2021

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 2. 6. 2021

### Abstrakt

Poznatky o fyziologických a patofyziologických procesoch v regulácii hladiny glukózy prinieslo nové možnosti liečby a nové antidiabetiká: agonisty receptora glucagon-like peptide 1 (GLP1 RA) a inhibítory sodium-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i). Nedávno publikované prospektívne randomizované štúdie preukázali ich významné kardiovaskulárne benefity bez rizika hypoglykémie a s poklesom alebo neutrálnym efektom na hmotnosť. Výsledky týchto štúdií boli dôvodom publikovania nových odporúčaní American Diabetes Association (ADA) a European Association for Study Diabetes (EASD). Pri výbere antidiabetickej liečby dáva konsenzus ADA/EASD špeciálny dôraz práve na zníženie kardiovaskulárneho (KV) rizika a hmotnosti, nízke riziko hypoglykémie, ale aj na pokles progresie obličkových komplikácií. Postavenie metformínu ako lieku prvej línie sa nemení, lebo v súčasnosti nie sú dostatočné vedecké dôkazy o tom, že metformín nemá byť liekom prvej voľby. Avšak u pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom sa má rovno začať kombinovaná liečba SGLT2i alebo GLP1 RA spolu s metformínom.

**Kľúčové slová:** agonisty receptora glucagon-like peptide 1 – diabetes mellitus 2. typu – hmotnosť -hypoglykémia – inhibítory sodium-glukózového kotransportéra 2 – makrovaskulárne komplikácie

### Abstract

Knowledge of physiological and pathophysiological processes in the regulation of glucose levels has brought new treatment options and new antidiabetics: glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP1 RA) and sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2i) inhibitors. Recently published prospective randomized studies have demonstrated their significant cardiovascular benefits without the risk of hypoglycemia and with a decrease or neutral effect on weight. The results of these studies were the reason for the publication of the new consensus of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). When choosing antidiabetic treatment, the ADA/EASD places special emphasis on reducing cardiovascular (CV) risk and body weight, low risk of hypoglycemia, but also on reducing the progression of renal complications. The position of metformin as a first-line medication does not change, as there is currently insufficient scientific evidence that metformin should not be the drug of the first choice. However, in patients at very high risk of CHD, combination therapy with SGLT2i or GLP1 RA with metformin should be initiated immediately.

**Key words:** body weight – glucagon-like peptide 1 receptor agonists – hypoglycemia- macrovascular complications – sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors – type 2 diabetes

### Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je ochorenie, ktorého základnou patofyziologickou poruchou je inzulínová rezistencia v pečeni a svaloch a s tým súvisiace zlyhanie funkcie B-buniek pankreasu. Významnú úlohu pri vývoji DM2T predstavujú akcelerovaná lipolýza v tukovom tkanive, porucha funkcionality

enteroendokrinných buniek (EEB), ktoré sa nachádzajú pozdĺž celého gastrointestinálneho traktu, alfa-bunky pankreasu, ktoré zvýšene produkujú glukagón, obličky a mozog [1].

Epidémia DM2T narastá celosvetovo a súvisí to hlavne so stúpajúcim výskytom obezity. Podľa odhadov International

Diabetes Federation (IDF) do roku 2045 dosiahne počet diabetikov 2. typu 629 miliónov [2].

Nedostatočne kompenzovaný DM2T je spojený s rizikom mikrovaskulárnych komplikácií a závažný zdravotnícky problém predstavujú komplikácie makrovaskulárne. Pacienti s DM2T majú viac ako 2-násobné riziko mozgovej a 2- až 4-násobne vyššie riziko infarktu myokardu (IM) ako osoby bez diabetu [3].

Včasná zahájenie liečby u DM2T zlepšuje celkovú metabolickú kontrolu a prevenciu v rozvoji mikro- a makrovaskulárnych komplikácií [4].

## Kardiovaskulárne riziko u diabetes mellitus 2. typu

Prospektívne populačné štúdie z rôznych krajín sveta presvedčivo ukázali, že DM2T možno považovať za ekvivalent ischemickej (koronárnej) choroby srdca (ICHS). Počas päťročného sledovania viac ako 91-tisíc mužov lekárov v USA mali diabetici bez potvrdenej ICHS na začiatku štúdie rovnaké riziko úmrtia z KV-príčin ako tí muži, ktorí diabetes nemali a už predkonali infarkt myokardu. Rovnaké výsledky ukázali štúdie z Fínska, Dánska a Škótska [5–8].

Komplexné informácie o vysokej KV-mortalite a morbidite u DM2T boli príčinou toho, že Food and Drug Administration (FDA) od r. 2008 žiada potvrdenie KV-bezpečnosti pre novo registrované antidiabetiká. Z toho dôvodu je povinnosťou farmaceutického priemyslu robiť morbiditno-mortalitné štúdie.

Využitie poznatkov o fyziologických a patofyziologických procesoch v regulácii hladiny glukózy prinieslo nové možnosti liečby a nové antidiabetiká: agonisty receptora glucagon-like peptide 1 (GLP1 RA) a inhibítory sodium-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i).

Nedávno publikované prospektívne randomizované štúdie preukázali ich významné KV-benefity bez rizika hypoglykémie a s poklesom alebo neutrálnym efektom na hmotnosť. Výsledky týchto štúdií boli dôvodom publikovania nových odporúčaní American Diabetes Association (ADA) a European Association for Study Diabetes (EASD). Ich konsenzus dáva špeciálny dôraz pri výbere antidiabetickej liečby práve na zníženie KV-rizika a hmotnosti, nízke riziko hypoglykémie, ale aj na pokles progresie obličkových komplikácií [9,10].

Postavenie metformínu ako prvolínovej liečby sa nezmenilo z viacerých dôvodov:

- kardiovaskulárna protektívita metformínu je podporená 3 randomizovanými štúdiami a množstvom observačných dát
- početné potenciálne mechanizmy účinku podporujú koncepciu kardiovaskulárnej ochrany
- súčasná liečba metformínom môže zvýšiť účinok inkretínových terapií na KV-ochorenie (KVO)
- metformín sa môže kombinovať s akýmkoľvek iným antidiabetikom [11]

Dve najmladšie skupiny antidiabetík GLP1 RA a SGLT2i zaraďuje konsenzus ako liečbu, ktorá by mala byť pridaná k metformínu hneď v druhej línii.

## Inhibítory sodium-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i)

Obličky majú kľúčovú úlohu v zabezpečení homeostázy glukózy. Produkujú glukózu v procese glukoneogenézy, využívajú glukózu ako zdroj energie a v proximálnom tubule dochádza k jej spätnej reabsorbci. Obličky filtrujú približne 180 g glukózy denne a takmer celé toto množstvo sa u zdravého človeka spätne reabsorbuje pomocou SGLT2, ktorý sa až v 90 % podieľa na spätnej reabsorbci sodíka. SGLT2i znižujú hladinu glukózy tým, že zvyšujú jej exkréciu močom. Ich účinok závisí na koncentrácii glukózy v krvi a glomerulárnej filtrácii. Rovnomerne s účinkom liečby a tým ako poklesom hladiny glukózy v krvi dochádza tiež ku zníženiu jej vylúčovania močom. Mohlo by sa tiež povedať, že SGLT2i majú samoregulačný efekt na hladinu glukózy v krvi, čím sa vysvetľuje, prečo majú tieto lieky nízke riziko hypoglykémie [12].

Anti-aterosklerotické efekty SGLT2i sa študovali na experimentálnych modeloch ApoE<sup>-/-</sup> myši, Ldlr<sup>-/-</sup> myši a kráľika.

Štúdie na modeli ApoE<sup>-/-</sup> myši ukázali, že kanagliflozín a empagliflozín redukovali proces aterosklerózy znížením hladiny MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) a VCAM1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1), empagliflozín tiež znížil ICAM1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule 1), TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha) a NADPH oxidázové subjednotky (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphat), čím sa znížila endotelová dysfunkcia.

Po liečbe empagliflozínom došlo ku zmenšeniu aterosklerotického plaku a zníženiu infiltrácie tukového tkaniva zápalovými bunkami. Ateroprotektívita sa dosiahla aj inhibíciou systému renin-aldosteron a sympatikovej aktivity [13].

## Klinické štúdie, ktoré sledovali vplyv liečby SGLT2i na KV-morbiditu a mortalitu

Prospektívne štúdie s SGLT2i ukázali ich významný vplyv na zníženie rizika srdcového zlyhania a aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnych komplikácií.

V roku 2015 boli publikované výsledky prvej štúdie s SGLT2i – EMPA-REG OUTCOME, ktorá porovnávala efekt empagliflozínu voči placebo na výskyt a úmrtnosť na KV-príhody u diabetikov 2. typu [14].

Primárnym cieľom bolo hodnotenie vplyvu liečby na KV-mortalitu, nefatálny srdcový infarkt a nefatálnu mozgovú cievnu príhodu (3P MACE), pričom empagliflozín znížil toto riziko o 14 %.

Empagliflozín v porovnaní s placebom významne znížil KV-mortalitu o 38 % ako aj počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania o 35 %. Celková mortalita v skupine pacientov liečených empagliflozínom klesla o 32 %. Táto liečba mala priaznivý efekt na pokles hmotnosti, krvného tlaku a nebola spojená s rizikom hypoglykémii.

V roku 2020 bola publikovaná zaujímavá analýza, ktorá sa pozrela na vplyv liečby empagliflozínom nielen na prvé príhody, ale na ich výskyt počas celej štúdie (4P MACE) [15]. Celkový počet príhod bol signifikantne nižší pri liečbe empagliflozínom (RR 0,78 [95% CI 0,67–0,91]; p = 0,0020), rovnako fatálny alebo nefatálny IM (RR 0,79 [95% CI 0,62–0,998];

$p = 0,049$ ); aj kompozitný fatálny alebo nefatálny IM alebo koronárna revaskularizácia (RR 0,80 [95% CI 0,67–0,95];  $p = 0,012$ ).

Kardiovaskulárne benefity boli potvrdené tiež s kanagliflozínom v programe CANVAS [16]. Prehľad je uvedený v tab. 1.

Metaanalýza 3 štúdií (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE), ktorá hodnotila 34 322 pacientov, ktorej cieľom bolo analyzovať, či rozdiely v základných charakteristikách týchto štúdií sú príčinou rozdielov v účinku na KV- a obličkové ochorenia, ukázala zaujímavé výsledky. SGLT2i znížili výskyt 3P MACE o 11 % (HR 0,89 [95% CI 0,83–0,96],  $p = 0,0014$ ), pričom benefit bol zistený iba u tých diabetikov, ktorí už prekonal KV-príhodu. SGLT2i znížili riziko KV mortality alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhanie o 23 % (0,77 [0,71–0,84],  $p < 0,0001$ ) avšak rovnako profitovali pacienti s manifestným KV- ochorením alebo anamnézou srdcového zlyhanie ako tí, ktorí tieto príhody neprekonali. SGLT2i významne znížili progresiu renálneho ochorenia o 45 % (0,55 [0,48–0,64],  $p < 0,0001$ ) bez ohľadu na výskyt KV ochorenia pri zaradení do štúdie [19].

### GLP1-receptorové agonisty

GLP1-receptorové agonisty (GLP1 RA) majú mechanizmus účinku, ktorý sa zakladá na poznaní funkcie inkretínových hormónov GLP1 a GIP (inzulínotropný polypeptid závislý od glukózy). Tieto hormóny sa vylučujú z tenkého čreva ako odpoveď na príjem potravy a veľmi komplexne ovplyvňujú metabolizmus glukózy: stimulujú sekréciu a syntézu inzulínu z B-buniek pankreasu v závislosti od perorálne prijatej glukózy, spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a znižujú chuť do jedla ovplyvnením GLP1 v mozgu, silne inhibujú sekréciu glukagónu, stimulujú natriurézu, čo má za následok spomalenie progresie nefropatie. Prirodzený GLP1 má veľmi krátke trvanie účinku (asi 2 minúty), lebo je enzymaticky rozkladaný pomocou enzýmu dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4). GLP1 RA napodobňujú prirodzený GLP1 a sú odolné voči DPP4 enzymatickému rozkladu [20].

### Charakteristika GLP1-receptorových agonistov

Od roku 2005, kedy FDA zaregistrovala exenatid ako prvý zo skupiny GLP1 RA, pribudli rýchlo ďalšie molekuly: liraglutid, semaglutid, lixisenatid, dulaglutid a albiglutid.

Podľa dĺžky účinku sa delia GLP1 RA na molekuly s krátkym alebo dlhým účinkom. Dĺžka účinku je daná predovšetkým tým, ako je molekula podobná prirodzenému GLP1, pomalou absorpciou z miesta podania, väzbou na albumín alebo integráciou v mikrokapsulách a odolnosťou voči DPP4. Pôsobenie krátko- aj dlhopôsobiacich GLP1 RA na metabolizmus glukózy sa líši mierou účinku. Pankreas je hlavným cieľovým orgánom pre pôsobenie GLP1 RA pri liečbe DM2T. Funkčné účinky v pankrease zahŕňajú na glukóze závislé uvoľňovanie inzulínu, ktoré nastáva rýchlo po orálnom prijímaní potravy, ako aj zvýšenie biosyntézy inzulínu, glukokinázy a glukózových transportérov. Znížením sekrécie glukagónu dochádza ku poklesu glukoneogenézy v pečeni. Na dlhodobu efektívnej liečbe diabetu sa tiež podieľa antiapoptotický účinok, zníženie stresu v endoplazmatickom retikule, prevencia oxidatívneho stresu a zníženie toxického účinku pôsobením mastných kyselín [21].

### GLP1 RA s krátkym účinkom

Do tejto skupiny GLP1 RA patria exenatid a lixisenatid.

Základom molekuly **exenatidu** je peptid exendin 4, ktorý bol izolovaný z jaštera *Gila monster* a je zložený z 39 aminokyselín. Molekula exendin 4 je v 50 % identická s ľudským GLP1. Exenatid je syntetická verzia exendinu 4. Pre krátky polčas účinku sa podáva 2-krát denne pred jedlom.

Základom molekuly **lixisenatidu** je exendin 4, rovnako ako u exenatidu. Molekula lixisenatidu je zložená zo 44 aminokyselín a je modifikovaná zámenou prolinu za lyzín, čím sa dosiahne významná rezistencia voči štiepeniu cestou DPP4. Preto má lixisenatid dlhší účinok ako exenatid a môže sa podávať 1-krát denne [21].

Tab. 1 | Výsledky prospektívnych placebo kontrovaných štúdií s SGLT2i

3P MACE	EMPA-REG OUTCOME [14] (empagliflozín)	CANVAS program [16] (kanagliflozín)	DECLARE TIMI 583 [17] (dapagliflozín)	VERTIS CV [18] (ertugliflozín)
3P MACE	HR 0,86 (95% CI 0,74; 0,99) $p = 0,04$	HR 0,86 (95% CI 0,75; 0,97) $p = 0,02$	HR 0,93 (95% CI 0,84; 1,03) $p = 0,17$	HR 0,97 (95% CI 0,85; 1,11)
KV-mortalita	HR 0,62 (95% CI 0,49; 0,77) $p < 0,001$	HR 0,87 (95% CI 0,72; 1,06)	HR 0,98 (95% CI 0,82; 1,17)	HR 0,92 (95% CI 0,77; 1,11)
celková mortalita	HR 0,68 (95% CI 0,57; 0,82) $p < 0,001$	HR 0,87 (95% CI 0,74; 1,01)	HR 0,93 (95% CI 0,82; 1,04)	HR 0,93 (95% CI 0,80; 1,08)
hospitalizácie pre SZ	HR 0,65 (95% CI 0,50; 0,85) $p = 0,002$	HR 0,67 (95% CI 0,52; 0,87)	HR 0,73 (95% CI 0,61; 0,88)	HR 0,70 (95% CI 0,54; 0,90) $p = 0,006$
nefropatia	HR 0,54 (95% CI 0,40; 0,75)	HR 0,60 (95% CI 0,47; 0,77)	HR 0,53 (95% CI 0,43; 0,66)	HR 0,81 (95% CI 0,64; 1,03)

CI – interval spoľahlivosti/Confidence Interval HR – pomer rizík/Hazard Ratio

## GLP1 RA s dlhým účinkom

Patria sem liraglutid, semaglutid, dulaglutid, albiglutid a exenatid QW. Molekuly prvých štyroch uvedených sú v 90–97 % homologické s prirodzeným ľudským GLP1.

**Liraglutid** je analóg GLP1 s 97% sekvenčnou homológiou s ľudským GLP1, ktorý sa viaže na receptor GLP1 a aktivuje ho. Profil predĺženého účinku podmieňujú predovšetkým tieto mechanizmy: samoviazanie vedúce k pomalej absorpcii, naviazanie na albumín, vyššia enzymatická stabilita voči DPP4 a neutrálnej endopeptidáze, ktorá katalyzuje degradáciu viacerých peptidových hormónov a ovplyvňuje dlhý polčas premeny v plazme [22].

**Semaglutid** je analóg GLP1 s 94% sekvenčnou homológiou s ľudským GLP1. Podáva sa subkutánne 1-krát týždenne. Modifikáciou molekuly GLP1 formou optimálnych mastných kyselín a väzobných kombinácií sa dosiahla dlhá a revezibilná väzba na albumín, čo umožňuje subkutánne podávanie 1-krát za týždeň [22]. V súčasnosti končia klinické štúdie s perorálne podávaným semaglutidom.

**Dulaglutid** je agonista receptora GLP1, ktorého molekula obsahuje 2 identické disulfidovým mostíkom spojené reťazce. Každý reťazec obsahuje modifikovanú ľudskú sekvenciu GLP1 RA, ktorá je kovalentne naviazaná na fragment ťažkého reťazca Fc $\gamma$  – modifikovaného ľudského imunoglobulínu IgG4 prostredníctvom malého peptidového linkera. GLP1-analógová časť dulaglutidu je približne na 90 % homologická s prirodzeným ľudským GLP1. V dôsledku týchto chemických vlastností vzniká rozpustná zmes s predĺženým polčasom 4,7 dňa, čo umožňuje jej subkutánne podávanie raz týždenne. Okrem toho bola molekula dulaglutidu navrhnutá tak, aby zabránila imunitnej odpovedi závislej od Fc $\gamma$ -receptora a aby znižovala jeho imunogénny potenciál [23].

**Exenatid QW** má predĺžený účinok, ktorý sa dosiahol tým, že molekula exenatidu sa nachádza v mikrokapsulách, ktoré po subkutánnom podaní podliehajú spontánnej hydrolýze. Počas tohto procesu sa aktívne liečivo pomaly uvoľňuje do obehu, čím sa zabezpečuje možnosť podávania 1-krát týždenne. Exenatid QW má rovnaké farmakologické vlastnosti,

ako exenatid s krátkym účinkom, čo sa potvrdilo v 8 štúdiách DURATION 1–8 [23].

## Klinické štúdie, ktoré sledovali vplyv liečby GLP1 RA na KV-morbiditu a mortalitu

Liraglutid, semaglutid, albiglutid a dulaglutid – dlhoočinkujúce GLP1 RA, ktoré boli hodnotené v prospektívnych kardiovaskulárnych štúdiách, potvrdili, že u pacientov s DM2T štatisticky významne znižujú kombinované riziko úmrtia z KV-príčin, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnej mozgovej príhody (3-Point Major Adverse Cardiovascular Events – 3P MACE) v porovnaní s komparátorom placebom [24–26].

Prvá KV-prospektívna štúdia s GLP1 RA liraglutidom – LEADER ukázala, že diabetici, ktorí dostali liečbu liraglutidom, mali o 13 % nižšie riziko úmrtia na KV-príhodu alebo prekonania nefatálnej srdcovej alebo mozgovej príhody ako pacienti v placebovom ramene a štatisticky významne o 22 % nižšie riziko KV-mortality [27].

Všetky CVOT (CardioVascular Outcome Trial) štúdie s GLP1 RA potvrdili KV-bezpečnosť a významný pokles glykémie a HbA<sub>1c</sub> bez rizika hypoglykémie spojený s poklesom telesnej hmotnosti (tab. 2).

Štúdie s dlhoočinkujúcimi GLP1 RA: LEADER (liraglutid), SUSTAIN-6 (semaglutid), REWIND (dulaglutid) a HARMONY (albiglutid) ukázali superioritu voči placebo a štatisticky významné zníženie rizika primárneho endpointu, ktorým bol 3P MACE (-13 %; -26 %; -12 % a -22 %, resp) [27–30].

Štúdie Exscele (exenatid s predĺženým uvoľňovaním) a Elixu (lixisenatid) potvrdili KV-bezpečnosť [31,32]. Prehľad je uvedený v tab. 2.

## Záver

Manažment DM2T predstavuje narastajúci komplex terapeutických možností, ktoré ovplyvňujú nielen glykémiu. Komplexný, ale aj individualizovaný prístup zameraný na ovplyvnenie KV-rizika je zásadnou podmienkou pre ovplyvnenie komplikácií DM a kvalitu života pacienta. CVOT-štúdie s SGLT2i a GLP1 RA pridávali skúšanú liečbu ku antidiabetickej tera-

Tab. 2 | Výsledky prospektívnych placebom kontrolovaných štúdií s GLP1 RA

	GLP1 RA	počet pacientov (dĺžka sledovania v rokoch)	3P MACE HR (95% CI)
LEADER [27]	liraglutid	9 340 (3,8)	0,87 (0,78–0,97) p = 0,01
SUSTAIN-6 [28]	semaglutid	3 297 (2)	0,74 (0,58–0,95) p = 0,02
Harmony Outcomes [29]	albiglutid	9 463 (1,5)	0,78 (0,68–0,90) p = 0,0006
REWIND [30]	dulaglutid	9 901 (5,4)	0,88 (0,79–0,99) p = 0,026
EXSCEL [31]	exenatid s predĺženým uvoľňovaním	14 752 (3,2)	0,91 (0,83–1,00) p = 0,06
ELIXA [32]	lixisenatid	6 068 (2)	1,02 (0,89–1,17) p = 0,81

HR – pomer rizik/Hazard Ratio

pii (ak nebol konkrétny liek exklúznym kritériom) a väčšina pacientov užívala ICAM1 metformín. Konsenzus ADA/EASD 2018, 2019 a ESC guidelines 2019 sa líšia v názoroch autorov k tomu, či má byť metformín stále liekom prvej línie, alebo to majú byť nové skupiny antidiabetík s potvrdným KV-benefitom. Tieto postoje sú predmetom bohatých a inšpiratívnych diskusií, lebo v súčasnosti nie sú dostatočné EBM o tom, že metformín nemá byť liekom prvej voľby. Avšak konsenzus ADA/EASD hovorí o tom, že u pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom sa má rovno začať kombinovaná liečba SGLT2i alebo GLP1 RA spolu s metformínom.

## Literatúra

- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db09-9028>>.
- IDF Diabetes Atlas. 8th Edition 2017. Dostupné z WWW: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>.
- Informace dostupné z WWW: <[http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index3html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index3html)>.
- Ray KK, Wilde MI, Sivakumaran R et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373(9677): 1765–1772. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8)>.
- Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161(2): 242–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.161.2.242>>.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T et al. Type 2 diabetes as a „coronary heart disease equivalent“: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2901–2907. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.12.2901>>.
- Schramm T K, Gislason GH, Køber L et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117(15): 1945–1954. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720847>>.
- Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1588–1593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.7.1588>>.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycaemia 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>>.
- 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>>.
- Zilov AV. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35(7): e3173. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3173>>.
- Norton I, Shannon CE, Fourcaudot M et al. Sodium glucose transporter and d glucose transporter expression in the kidney. of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(9): 1322–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13003>>.
- Liu Z, Ma X, Ilyas I et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics* 2021; 11(9): 4501–4515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7150/thno.54498>>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
- McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12): 949–959. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)>.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
- Wiviott SD, Raz I, Marc P. Bonaca MP et al. [DECLARE-TIMI 58 Investigators]. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. for the VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–1435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>>.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–39. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)>.
- Smith EP, An Z, D'Alessio DA et al. The role of  $\beta$  cell glucagon-like peptide-1 signaling in glucose regulation and response to diabetes drugs. *Cell Metab* 2014; 19(6): 1050–1057. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.04.005>>.
- Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism* 27(4); 2018: 740–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>>.
- Knudsen LB and Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: Article 155. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>>.
- Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents *J Clin Pharm Ther* 2020; 45(Suppl 1): 17–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.13230>>.
- Schubert M, Hansen S, Leefmann J et al. Repurposing Antidiabetic Drugs for Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: Article 568632. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.568632>>.
- 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](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)>.
- Drucker DJ. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes* 2018; 67(9): 1710–1719. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dbi18-0008>>.
- 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>>.
- 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>>.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. [Harmony Outcomes committees and investigators]. 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](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
- 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](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. [EXCEL Study group]. 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>>.
- Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Brian Claggett, Ph.D., Rafael Diaz, M.D., et al. for the ELIXA Investigators. 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>>.