

Přínosy léčby agonisty GLP1-receptorů pro pacienty s kardiovaskulárním onemocněním

Benefits of GLP-1 receptor agonists therapy for patients with cardiovascular disease

Martin Haluzík¹, Michal Vrablík²

¹Centrum diabetologie IKEM, Praha

²Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. | michal.vrablik@lf1.cuni.cz | www.vfn.cz | www.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 22. 5. 2022

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 29. 5. 2022

Abstrakt

Kardiovaskulární komplikace jsou hlavní příčinou zvýšené mortality u nemocných s diabetem 2. typu. Proto je důležitým cílem léčby diabetiků 2. typu snížení jejich celkového kardiovaskulárního rizika, a tím i kardiovaskulární morbidity a mortality. K tomu je nutná intenzivní intervence klasických rizikových faktorů, tedy léčba dyslipidemie, arteriální hypertenze, zákaz kouření a změna životního stylu. Velmi důležitá je také uspokojivá kompenzace diabetu, a pokud možno i použití anti-diabetik s pozitivním vlivem na kardiovaskulární komplikace. Cílem tohoto článku je shrnout využití GLP1-agonistů u pacientů s diabetem 2. typu v kontextu dalších léčebných možností se zaměřením na jejich kardiovaskulární účinky a ovlivnění kardiovaskulárních komplikací.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – agonisté GLP1-receptorů – kardioprotektivita – kardiovaskulární komplikace

Abstract

Cardiovascular complications are main cause of increased mortality in patients with type 2 diabetes. Decrease of overall cardiovascular risk and subsequently cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes patients is therefore an important treatment aim. To this end, intensive intervention of classical risk factors such as dyslipidemia, arterial hypertension, smoking along with lifestyle intervention is necessary. Satisfactory glucose control optimally with the use of antidiabetic medication with positive effect on cardiovascular complication is of high importance as well. The aim of this paper is to summarize the use GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes within the context of other treatment option focusing on the their cardiovascular effects and their influence on cardiovascular complications.

Key words: cardioprotectivity – cardiovascular complications – GLP-1 receptor agonists – type 2 diabetes mellitus

Úvod

I přes velkou pozornost, která je věnována novým léčebným možnostem diabetu 2. typu (DM2T), jeho prevalence celosvětově stoupá a tento vzestup je patrný i v České populaci [1]. Příčiny tohoto stavu (nadměrný příjem energeticky bohaté stravy, snižující se fyzická aktivita, genetická zátěž) jsou dobře popsány, jejich účinné ovlivnění je však v praxi velmi obtížné. Intervence zaměřené na dietní a režimová opatření je sice možné realizovat v rámci kontrolovaných studií, avšak jejich uvedení do rutinní praxe opakovaně selhává.

Zásadním rizikovým faktorem pro vznik DM2T je obezita [2]. Její přítomnost zároveň významně přispívá ke vzniku

a rozvoji poruchy metabolismu lipidů, arteriální hypertenze, prokoagulačního stavu a řadě dalších odchylek, které jsou společně označovány jako metabolický syndrom či syndrom inzulinové rezistence [3]. Přítomnost tohoto syndromu vede k významnému zvýšení kardiovaskulární (KV) morbidity a mortality, které se dále prohlubuje u pacientů s neuspokojivou kompenzací DM2T [4]. KV-komplikace pak i přes významné zlepšení léčebných možností zůstávají nejčastější příčinou mortality pacientů s DM2T.

Léčba DM2T byla dlouho omezena na preparáty, které často vedly ke zvyšování hmotnosti a také k postupnému zhoršování funkce B-buněk [5] (deriváty sulfonylurey) nebo ke zvýšení

rizika hypoglykemie a zvyšování hmotnosti (deriváty sulfonylurey, inzulin). Všechny tyto nežádoucí účinky mohou dále prohloubit již tak vysoké KV-riziko diabetiků 2. typu [4,6].

Zavedení léčby založené podávání receptorových agonistů glukagonu-like peptidu 1 (GLP1-RA), které mají díky modifikované struktuře podstatně delší poločas než endogenní GLP1 a působí po vazbě na receptor pro GLP1 [7], možnosti léčby DM2T zásadně rozšířilo. Řada GLP1-RA totiž kromě zlepšení kompenzace diabetu, lipidogramu, v kombinaci se snížením hmotnosti a krevního tlaku v KV-studiích snížila výskyt KV-komplikací a některé z nich i celkovou a KV-mortalitu [8]. KV-účinky GLP1-agonistů jsou přehledně shrnuty v tomto článku.

Postavení GLP1-RA v léčbě diabetu

GLP1-RA jsou v současné době spolu s glifloziny jedinými skupinami antidiabetik, jejichž zástupci současně se zlepšením kompenzace diabetu snižují krevní tlak, tělesnou hmotnost a v případě GLP1-RA také hladiny lipidů nalačno i postprandiálně. Kombinace těchto pozitivních efektů s výše popsanými kardioprotektivními efekty a zpomalením progresu diabetického onemocnění ledvin tak staví GLP1-RA s prokázanou kardio- a nefroprotektivitou (liraglutid, dulaglutid a semaglutid) na přední místa léčebného algoritmu DM2T. GLP1-RA jsou doporučovány především u pacientů s vysokým KV-rizikem či s anamnézou KV-komplikací, dále u nemocných s diabetickým onemocněním ledvin (zde jsou první volbou do kombinace s metforminem glifloziny). GLP1-RA jsou také doporučovány u pacientů s potřebou snížení hmotnosti a u těch, u nichž je nutno co nejvíce minimalizovat riziko hypoglykemie. Spolu s glifloziny jsou doporučovány vesměs jako léky druhé volby do kombinace s metforminem, mohou však být nasazeny i v pokročilejších stádiích DM včetně velmi účinné kombinace s inzulinem. V reálné praxi brání širšímu využití GLP1-RA prakticky jen vyšší cena a úhradová omezení. Injekční aplikace obvykle nebývá u většiny pacientů problémem (zejména u preparátů podávaných 1krát týdně). Navíc je nyní nově k dispozici i první GLP1-RA v perorální formě – semaglutid s p.o. podáváním 1krát denně.

Podávání GLP1-RA může být někdy spojeno s výskytem nežádoucích účinků – zejména gastrointestinálních (bolesti břicha, nauzea, zvracení, průjem) [9,10]. Tyto nežádoucí účinky se však obvykle nejvíce vyskytují na počátku léčby a po několika týdnech podávání se významně zmírňují až zcela mizí. Velmi dobrou prevencí nežádoucích účinků je snížení velikosti porcí jídla o čtvrtinu až třetinu již při nasazení léčby GLP1-RA.

Liší se GLP1-RA v antidiabetické účinnosti?

V současné době jsou GLP1-RA na českém trhu k dispozici buď samostatně v injekční nebo perorální formě nebo ve fixní kombinaci s inzulinem (glargin/lixisenatid nebo degludek/liraglutid). Z GLP1-RA k samostatnému podávání je možné použít liraglutid (podávaný 1krát denně v dávce 1,2–1,8 mg), exenatid (podávaný buď 2krát denně v dávce 20 µg nebo 1krát týdně v dávce 2 mg), lixisenatid (1krát denně 20 µg), dulaglutid (1krát týdně 1,5 mg s.c.) a semaglutid (1krát týdně

0,5–1,0 mg s.c.) a semaglutid 7–14 mg p.o. 1krát denně. GLP1-RA jsou v současné době kromě inzulinu jednoznačně nejúčinnějšími antidiabetiky. Kromě výrazného zlepšení kompenzace diabetu vedou ke snížení hmotnosti v průměru o 2–8 kg, u některých pacientů i více [11]. Tento efekt je dán relativně vysokými hladinami účinné látky, která snižuje příjem potravy kombinací centrálního působení a zpomalení vyprazdňování žaludku. Jak již bylo uvedeno výše, mezi další výhody GLP1-RA patří jejich pozitivní vliv na lipidy a krevní tlak, nevýhodou mohou být někdy častější nežádoucí gastrointestinální účinky [12]. Nežádoucím účinkům může pacient předejít zmenšením jídelních porcí. Výskyt nežádoucích účinků navíc s delším podáváním klesá [13].

Diabetologické studie s GLP1-RA

V současné době máme k dispozici řadu přímých srovnání účinnosti dostupných GLP1-RA jak pokud jde o zlepšení kompenzace diabetu, tak i snížení hmotnosti.

V rámci studie **SUSTAIN 10** bylo u japonských pacientů s DM2T léčených perorálními antidiabetiky provedeno přímé srovnání semaglutidu 1 mg 1krát týdně a liraglutidu 1,2 mg 1krát denně [14]. Semaglutid snížil HbA_{1c} o 1,7 % ve srovnání s poklesem o 1 % při podávání liraglutidu, pokles hmotnosti byl 5,8 kg při podávání semaglutidu vs 1,9 kg při podávání liraglutidu. Ve studii **AWARD 6** byla v přímém srovnání účinnost dulaglutidu při snížení HbA_{1c} v dávce 1,5 1krát týdně podobná jako liraglutidu v dávce 1,8 mg 1krát denně (snížení o 1,42 % vs 1,36 %), hmotnost více poklesla při podávání liraglutidu (3,6 vs 2,9 kg při podávání dulaglutidu) [15]. Studie **SUSTAIN 7** přímo porovnávala semaglutid v dávkách 0,5 nebo 1 mg 1krát týdně vs dulaglutid 0,75 nebo 1,5 mg 1krát týdně [16]. Pokles HbA_{1c} byl vyšší při podávání semaglutidu (snížení o 1,8 % při podávání semaglutidu 1 mg 1krát týdně vs pokles o 1,4 % při podávání dulaglutidu v dávce 1,5 mg 1krát týdně). Rovněž hmotnost poklesla významně více při podávání semaglutidu než dulaglutidu (6,5 vs 3 kg při podávání v dávkách 1 mg, resp. 1,5 mg 1krát týdně).

Ve studii **PIONEER 4** byl perorální semaglutid v dávce 14 mg 1krát denně podobně účinný při zlepšení HbA_{1c} jako liraglutid v dávce 1,8 mg 1krát denně (pokles o 1,2 resp. 1,1 %) a tělesná hmotnost poklesla při jeho podávání významně více (o 4,4 kg vs 3,1 kg) [17].

Celkově tak lze konstatovat, že nejúčinnějším v současné době dostupným GLP1-RA je injekční (s.c.) semaglutid v dávce 1 mg 1krát týdně, který také nejvíce snižuje tělesnou hmotnost. Antidiabetická účinnost dulaglutidu, liraglutidu a perorálního semaglutidu se zdá být srovnatelná, přičemž snížení tělesné hmotnosti je nejvýraznější při podávání perorálního semaglutidu, mírně nižší při podávání liraglutidu a nejnižší u dulaglutidu.

Kardiovaskulární studie s GLP1-RA

Na počátku si položíme otázku, proč byla organizace studií hodnotících KV-parametry (CVOT- Cardiovascular Outcomes Trials) u antidiabetik vstupujících nově do praxe požado-

vána. Primární motiv nepředstavovala potřeba demonstrace pozitivního působení těchto nových léčebných možností na riziko oběhových komplikací u pacientů s diabetem, ale průkaz bezpečnosti. Tento požadavek spustilo (později revidované) poznání negativního vlivu rosiglitazonu na cévní riziko v Nissenově analýze z roku 2007 [19]. Proto vydal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) požadavek, aby byla jasně demonstrována KV-bezpečnost nových terapií. Podle této metodiky se za definitivní důkaz považuje poměr rizika pro MACE (velké nežádoucí KV-příhody/Major Adverse Cardiovascular Events) blízko nebo pod 1,0 s intervalem spolehlivosti nepřesahujícím 1,3 (ekvivalent 30% zvýšení rizika). Pokud se horní hranice intervalu spolehlivosti pohybuje v rozmezí 1,3–1,8, je vyžadována další studie k definitivnímu ověření [20]. K dosažení těchto parametrů jsou zapotřebí studie s různým počtem pacientů a délkou trvání. To vysvětluje heterogenitu v designu, velikosti populací a délce sledování mezi CVOT studiemi. Možná je tento teoretický úvod méně zábavný, ale z praktického hlediska velmi důležitý, neboť vysvětluje některé aspekty pozorování, které budeme komentovat níže.

S výjimkou lixisenatidu všechny ostatní GLP1-RA vykazují alespoň trend ke snížení výskytu MACE příhod, který byl významný ve čtyřech studiích a nevýznamný (avšak stále patrný) ve 2 dalších studiích [21]. Výsledky jsou tedy z klinického hlediska značně heterogenní ale naznačují, že některé GLP1-RA jsou pro prevenci KV-příhod vhodnější než jiné (graf 1).

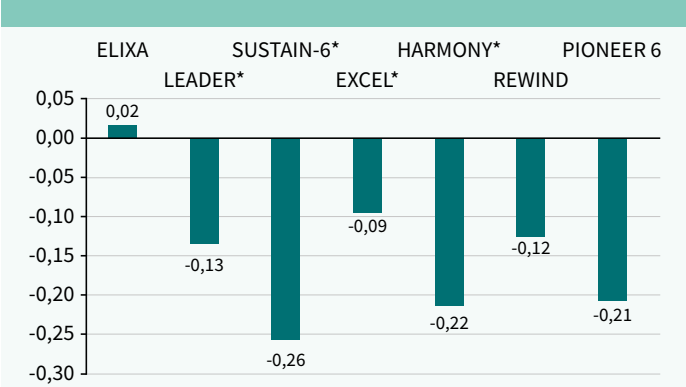
Srovnání výsledků různých studií ukazuje na společný mechanismus účinku a na důležité rozdíly související s farmakokinetickými vlastnostmi (např. jedna injekce lixisenatidu denně nepokryje plně 24 hodin), optimalizací dávkování jako výsledek studií fáze 2 a s mírou vysazení léku, což vše ovlivňuje celkový KV-přínos, jehož lze dosáhnout jednotlivými přípravky.

Pozoruhodné je, že snížení příhod MACE s albiglutidem je velmi srovnatelné, ne-li výraznější než u jiných účinných GLP1-RA (graf 2), navzdory jeho relativně menší účinnosti ve smyslu redukce HbA_{1c}, glukózy nalačno a tělesné hmotnosti v klinických studiích [22]. To by mohlo ukazovat na

další mechanismy významné pro ovlivnění KV-prognózy při použití GLP1-RA nad rámec jejich antidiabetického efektu. Při výběru GLP1-RA k prevenci KV-příhod by měl být upřednostněn takový, který prokazatelně významně redukoval riziko MACE v klinických studiích. Liraglutid (studie LEADER) byl jedinečný nejen ve významném snížení MACE příhody, ale také v ovlivnění úmrtnosti z KV- i ze všech příčin [23]. Studie se semaglutidem (subkutánní, SUSTAIN-6 a perorální, PIONEER-6) [24,25] prokázaly působivé výsledky, zejména vezmeme-li v úvahu relativně malé velikosti souborů a krátké trvání. Toto uspořádání vysvětluje jejich primární ambici prokázat bezpečnost, tedy minimální požadavek potřebný ke schválení, který vyžaduje menší počet pacientů, kratší dobu trvání studie a méně příhod. I proto očekáváme další potvrzení těchto pozorování, jimiž tyto léčebné možnosti procházejí (perorální semaglutid ve studii SOUL a subkutánní semaglutid jednou týdně v indikaci léčby obezity ve studii SELECT) [18].

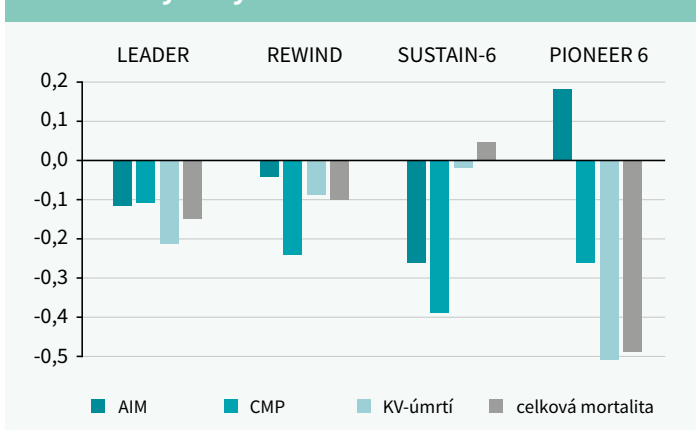
Ve CVOT studiích s GLP1-RA byl k dosažení potřebné síly studií jako primární cíl hodnocen vícebodový MACE složený většinou z výskytu nefatálních a fatálních KV-příhod, v některých byly hodnoceny i hospitalizace z důvodu srdečního selhání. Výsledky metaanalýz jednotlivých studií poskytly přesnější pohled na to, jakým typům KV-příhod lze obecně touto léčbou předejít [21]. Ve všech studiích bylo možné dosáhnout významného snížení výskytu akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, kardiovaskulárních onemocnění a dokonce úmrtí ze všech příčin o 9–16 % pro třídu GLP1-RA jako celek. V jednotlivých studiích dosahovaly tyto vlivy na individuální sledované KV-události významnosti pouze v některých z nich (graf 2). Zajímavý je pohled na riziko hospitalizace pro srdeční selhání. Počet těchto příhod v jednotlivých studiích byl příliš nízký na to, aby umožnil detekovat významné rozdíly. V provedené metaanalýze ale významný pozitivní vliv zaznamenaný byl (HR/poměr rizik 0,91; 95% CI 0,83–0,99) [21]. Je třeba poznamenat, že pacienti se srdečním selháním NYHA IV byli ze studií s GLP1-RA vy-

Graf 1 | Ovlivnění HR MACE ve studiích s GLP1-RA



Ve studiích označených * bylo dosaženo statisticky významného rozdílu.
HR – poměr rizik/Hazard Ratio MACE – velké nežádoucí KV-příhody/Major Adverse Cardiovascular Events)

Graf 2 | Ovlivnění HR jednotlivých komponent MACE ve vybraných studiích s GLP1-RA



AIM – akutní infarkt myokardu CMP – cévní mozková příhoda HR – poměr rizik/Hazard Ratio MACE – velké nežádoucí KV-příhody/Major Adverse Cardiovascular Events)

loučení, takže ohledně těchto pacientů údaje nemáme. Ve světle specializovaných studií liraglutidu u pacientů s pokročilým srdečním selháním, které nejenže neprokázaly přínosy, ale naznačovaly určitý potenciál pro zhoršení [27], se GLP1-RA obvykle nedoporučují jako první volba, pokud je cílem předcházet komplikacím srdečního selhání. Malé zvýšení srdeční frekvence pozorované při léčbě GLP1-RA může skutečně představovat nepříznivý mechanismus u pacientů s pokročilým (NYHA III/IV) srdečním selháním [28].

Jak snižují GLP1-RA KV-riziko a proč se různé molekuly liší?

Jak bylo prokázáno ve studiích na zvířatech a experimentech s použitím lidských buněk, receptory GLP1 exprimované v endoteliálních buňkách, monocitech, makrofázích a buňkách hladkého svalstva cév zprostředkovávají účinky potenciálně interferující s procesem tvorby nebo destabilizace aterosklerotického plátu. Exenatid, liraglutid i semaglutid snižují produkci reaktivních forem kyslíku (ROS), a tím omezují oxidační stres [28,29]. Aktivace monocytů a makrofágů zprostředkovaná oxidovanými LDL-částicemi s následnou aktivací adhezních molekul, jako jsou VCAM-1, MCP-1, E-selektin a ICAM-1 stimulací receptoru GLP1 významně snižuje [30]. To vede ke snížení akumulace monocytů v cévní stěně. Endotelové buňky exprimují

více endoteliální NO-syntázy (eNOS), produkují více NO a potlačují tvorbu endotelinu, což celkově vede k relaxaci hladkého svalstva cév a vazodilataci závislé na endotelu. Vlivem stimulace GLP1-receptorů dochází k přednostní diferenciaci monocytů v makrofágy fenotypu M2 místo M1, což má v konečném důsledku inhibiční vliv na intenzitu zánětlivé reakce v cévní stěně [31]. Snížená expozice ROS po stimulaci receptoru GLP1 zpomaluje proces tvorby pěnových buněk a snižuje apoptózu těchto základních buněčných elementů aterosklerotické léze zprostředkovanou kaspázou [32]. Kromě toho stimulace receptoru GLP1 snižuje proliferaci hladkého svalstva cév a migraci hladkosvalových buněk do aterosklerotických plátů [34]. Semaglutid snižoval četnost i rozsah krvácení do aterosklerotické léze [35]. Celkovým výsledkem je zpomalení progresu plátu a jeho stabilizace.

Klinicky si klademe otázku, který z popsaných potenciálně pozitivních účinků je z hlediska ovlivnění rizika aterosklerotických cévních komplikací nejdůležitější. Pokoušely se na ni odpovědět analýzy účinků liraglutidu ve studii LEADER [35] a dulaglutidu ve studii REWIND [36]. Je zajímavé, že obě analýzy dospěly k závěru, že snížení HbA_{1c} bylo potenciálním mediátorem, který je zodpovědný až za 82 % celkového pozorovaného „antisklerotického“ účinku. Dalším potenciálním mediátorem ve studii LEADER bylo snížení vylučování albuminu močí (odpovědné až za 33 % celkového účinku). Je třeba poznamenat, že jakýkoli potenciální mechanismus, který nezanechává měřitelnou stopu nebo nebyl v dané studii hodnocen, nebude nikdy identifikován jako potenciální mediátor. Jako příklad můžeme uvést velmi zajímavý vliv lira- a semaglutidu na postprandiální lipemii, kterou obě molekuly významným způsobem snižují (graf 3). S ohledem na centrální úlohu lipidů a lipoproteinů krevní plazmy v procesu iniciace i progresu aterosklerózy může být tento účinek zásadní. Identifikace snížení HbA_{1c} jako potenciálního hlavního mediátoru KV-přínosů vyvolaných GLP1-RA tedy ponechává řadu otevřených otázek, zejména proto, že bylo obtížné stanovit vztah mezi snížením HbA_{1c} a KV-přínosem u jiných léků snižujících hladinu glukózy.

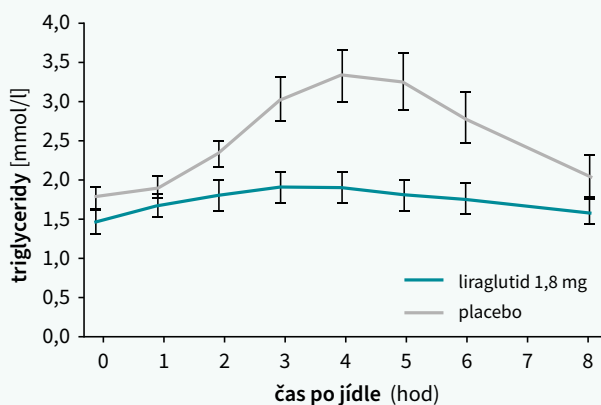
Závěr a další perspektivy

GLP1-RA jsou aktuálně s výjimkou inzulinu nejúčinnějšími antidiabetiky, která kromě podstatného zlepšení kompenzace diabetu významně snižují hmotnost, krevní tlak a zlepšují lipidogram bez zvýšení rizika hypoglykemie a s přijatelným výskytem nežádoucích účinků. To vše je důvodem, proč jsou v současné době GLP1-RA doporučovány jako léčba jak v iniciálních, tak pokročilejších stádiích diabetu, a to zejména u nemocných s vysokým KV-rizikem nebo s přítomností KV-komplikací či diabetického onemocnění ledvin, a to bez ohledu na aktuální kompenzaci diabetu. Kardio- a zřejmě i nefroprotektivní efekt je totiž přítomen u všech nemocných včetně pacientů s uspokojivou kompenzací diabetu.

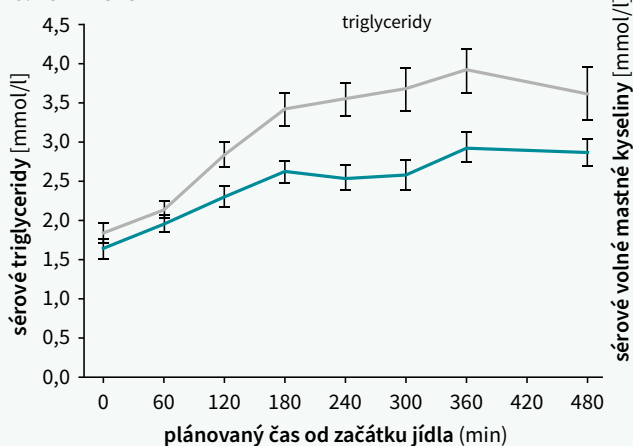
Z GLP1-RA, které jsou k dispozici v České republice, tak máme pro liraglutid k dispozici důkazy o snížení výskytu KV-komplikací i KV- a celkové mortality, pro subkutánně podá-

Graf 3 | GLP1-RA a postprandiální triglyceridy.
3.1 liraglutid 3.2 semaglutid. Upraveno podle [37]

3.1 LIRAGLUTID



3.2 SEMAGLUTID



vaný semaglutid a dulaglutid důkazy o snížení KV-komplikací (kompozit smrti z KV-příčin, nefatálních cévních mozkových příhod a nefatálního infarktu myokardu).

Perspektivně bude velmi zajímavé využití GLP1-RA v léčbě obezity bez diabetu. V této indikaci je již k dispozici liraglutid v dávkování až do 3 mg 1krát denně a uvedení na trh se

blíží semaglutid s dávkováním 2,4 mg 1krát týdně. Semaglutid v uvedené dávce má navíc nyní probíhající KV-studii SELECT [18], jejímž cílem je prokázat vliv podávání semaglutidu vs placebo u pacientů s obezitou bez diabetu s vysokým KV-rizikem.

RYBELSUS® semaglutid tablety

Literatura

- O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* 1997; 314(7085): 955–959. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1136/bmj.314.7085.955>>.
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(2): 163–177. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.beem.2013.02.005>>.
- Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 207–223. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1210/rp.59.1.207>>.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJM199807233390404>>.
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017; 389(10085):2239–2251. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](http://doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2)>.
- Johnston SS, Conner C, Aagren M et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(5): 1164–1170. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2337/dc10-1915>>.
- Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36(11–12): 852–858. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1055/s-2004-826175>>.
- 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://doi: 10.2337/dci18-0033>>.
- Kuritzky L, Umpierrez G, Ekoe JM et al. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2014; 126(6): 60–72. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.3810/pgm.2014.10.2821>>.
- Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2009; 31(11): 2472–2488. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.clinthera.2009.11.034>>.
- Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(4): 524–536. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/dom.12849>>.
- Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(8): 762–767. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01603.x>>.
- Madsbad S, Kielgast U, Asmar M et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists—available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(5): 394–407. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01357.x>>.
- Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020; 46(2): 100–109. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117>>.
- Dungan KM, Povedano ST, Forst T et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384(9951): 1349–1357. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(14\)60976-4](http://doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4)>.
- Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4): 275–286. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](http://doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X)>.
- Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019; 394(10192): 39–50. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](http://doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1)>.
- Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* 2020; 229: 61–69. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008>>.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa072761>>.
- Guidance for Industry Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Dostupné z WWW: <<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>>.
- Kristensen SL, Rørth 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7(10): 776–785. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](http://doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9)>.
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014; 2(4): 289–297. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S2213-8587\(13\)70214-6](http://doi: 10.1016/S2213-8587(13)70214-6)>.
- 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://doi: 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://doi: 10.1056/NEJMoa1607141>>.

25. 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://doi: 10.1056/NEJMoa1901118>>.
26. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(1): 69–77. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/ehf.657>>.
27. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 2015; 38(7): 1263–1273. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2337/dc14-1984>>.
28. Barale C, Buracco S, Cavalot F et al. Glucagon-like peptide 1-related peptides increase nitric oxide effects to reduce platelet activation. *Thromb Haemost* 2017; 117(6): 1115–1128. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1160/TH16-07-0586>>.
29. Li Q, Tuo X, Li B et al. Semaglutide attenuates excessive exercise-induced myocardial injury through inhibiting oxidative stress and inflammation in rats. *Life Sciences*. 2020; 250: 117531. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.lfs.2020.117531>>.
30. Chang W, Zhu F, Zheng H et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide prevents ox-LDL-induced adhesion of monocytes to human endothelial cells: an implication in the treatment of atherosclerosis. *Mol Immunol* 2019; 116: 73–79. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.molimm.2019.09.021>>.
31. Bruen R, Curley S, Kajani S et al. Liraglutide attenuates preestablished atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via regulation of immune cell phenotypes and proinflammatory mediators. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370(3): 447–458. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1124/jpet.119.258343>>.
32. Yang X, Feng P, Zhang X et al. The diabetes drug semaglutide reduces infarct size, inflammation, and apoptosis, and normalizes neurogenesis in a rat model of stroke. *Neuropharmacology* 2019; 158: 107748. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107748>>.
33. Jojima T, Uchida K, Akimoto K et al. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by enhancing AMP-activated protein kinase and cell cycle regulation, and delays atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Atherosclerosis* 2017; 261:44–51. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.001>>.
34. Rakipovski G, Rolin B, Nohr J et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE(-/-) and LDLr(-/-) mice by a mechanism that includes inflammatory pathways. *JACC Basic Transl Sci* 2018; 3(6): 844–857. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.jacbts.2018.09.004>>.
35. Buse JB, Bain SC, Mann JFE et al. Cardiovascular risk reduction with liraglutide: an exploratory mediation analysis of the LEADER trial. *Diabetes Care* 2020; 43(7):1546–1552. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2337/dc19-2251>>.
36. Colhoun HM, Hasnour C, Riddle MC et al. Exploring potential mediators of the cardiovascular benefit of dulaglutide in REWIND (abstract 924-P). *Diabetes* 2020; 69(Suppl 1). Dostupné z WWW: <<http://www.diabetesjournals.org>>.
37. Hermansen K, Bækdal TA, Düring M et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(11): 1040–1048. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/dom.12133>>.