

## European Society of Cardiology Congress 2013

### Aktuálne problémy diabetológie v kontexte súčasnej kardiológie

31. 8.–4. 9. 2013, Amsterdam

Andrej Dukát

*II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, prednosta doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.*

Výročný kongres Európskej kardiologickej spoločnosti priniesol aj rad tém venujúcich sa problematike vzájomného prepojenia diabetu a kardiovaskulárnych ochorení.

Pri hľadaní patofyziologických súvislostí a spoločných menovateľov horeuvedených dvoch odborností sa pozornosť neustále upriamuje na ciele inzulínovej rezistencie (IR) a diabetes mellitus 2. typu. Pacienti s týmito ochoreniami totiž majú zatiaľ z neznámeho dôvodu dysfunkčné ostrovčeky B-buniek. Vo farmakológii sa vyvíjajú a testujú viaceré látky špecificky cieleňé na bunky týchto ostrovčekov, ktoré by sa mohli perspektívne uplatniť v liečbe diabetikov 2. typu.

**J.I. Leahy** prezentoval dve signalizačné cesty v B-bunkách, ktoré by sa mohli perspektívne stať cieľovým miestom pre liečbu tejto skupiny pacientov. Jedným z nich je receptor nesaturovaný so stredným až dlhým reťazcom voľných mastných kyselín, nazývaný GPR40 (alebo tiež FFAR1), ktorý hrá úlohu v inzulínovej sekrécii indukovanej voľnými mastnými kyselinami. U diabetikov 2. typu je expresia GPR40 v ľudskom pankrease znížená v porovnaní s kontrolami až o 80 %. Vo fáze II prebieha štúdia s agonistom GPR40 (TAK-875), glimepiridom a placebom. Ďalším možným terapeutickým cieľom ciest v B-bunkách sú FoxO1 a PPAR $\gamma$ , ktoré majú svoju úlohu v prežívaní B-buniek, ich funkcii, metabolizme a odozve na inkretín.

**A.A. Tahrani** poukázal, že najdôležitejším faktorom IR je obezita. Keďže táto sa lieči iba veľmi ťažko, liečba inzulínovej rezistencie zahŕňa okrem ovplyvnenia obezity aj ovplyvnenie zápalu, oxidatívneho stresu, lipotoxicity a glukotoxicity, ako aj ovplyvnenie inzulínových receptorov a ich postreceptorovej signalizácie. Cestou aktivácie inzulínových receptorov pôsobia dimetylasterrichinon B1, látka 2 a D-410639. Niektoré látky predlžujú fosforyláciu B-podjednotiek inzulínových receptorov po väzbe inzulínu (TLK16998). Iné zasa interleukín 6 (IL6), resveratrol a inhibítory  $\kappa$ B-kinázy-B inhibície. Ďalším možným miestom ovplyvnenia IR je aj postreceptorová inzulínová signalizačná cesta: inhibícia proteinkinazy C, promotora fosfatidylinozitol-3-kinázy, metabolitov inozitolu, inhibícia PTEN, alebo inhibícia inozitol fosfatáz. Neustále sa zdôrazňujú nefarmakologické intervencie: zníženie telesnej hmotnosti, adekvátny spánok a apnoe v spánku.

**R.R. Henry** upozorňuje na úlohu liečby zápalu v adipóznom a skeletálnom tkanive. U pacientov, u ktorých je tendencia ku akumulácii adipózneho tkaniva vo viscerálnej oblasti, je prítomný systémový zápal. U diabetikov je v porovnaní s nediabetikmi väčšie ukladanie tuku vo viscerálnej oproti skeletálnej oblasti. Adipózne tkanivo produkuje adipokíny, ktoré majú autokrínne, parakrínne, alebo endokrínne signalizačné efekty. S narastaním adipozity, sa vylučované adipokíny stávajú predominantne prozápalové. Lipotoxicita sa dnes považuje za jeden zo základných predisponujúcich mechanizmov inzulínovej rezistencie u obezity. Excesívny kalorický príjem vedie ku bunkovému stresu a tkanivovému zápalu, čo môže viesť ku IR. Napokon inflamované tukové tkanivo s určitým stupňom metabolickej dysfunkcie je zmeneným prostredím, ktoré je iné, než je tomu v tukovom tkanive chudých osôb, v ktorom sú zachované normálne metabolické funkcie. Adipocyty, ktoré žijú v inflamovanom tkanive, majú potom znížený účinok inzulínu.

Liečba salsalátom, inhibítorom tumor nekrotizujúceho faktora alfa, vedie ku významnému poklesu leukocytov, neutrofilov a lymfocytov už počas 48 týždňov.

Táto liečba vedie ku poklesu aktivity promotora ľahkých reťazcov NF- $\kappa$ B vo viscerálnom tkanive po 12. týždňovej liečbe, ktorý je vlastne hlavným hráčom v zápalovej signalizačnej ceste. Zápal v kostrovom svalstve je u obeznych pacientov zvýšený v porovnaní s chudými osobami, ak sa merala infiltrácia makrofágmi. So zvyšovaním BMI sa zvyšujú aj makrofágy v kostrovom svalstve.

**B. Zinman** sledoval mechanizmy absorpcie a exkrécie glukózy v súvislosti s liečbou DM2T. Inhibítory alfa-glukozidázy (AGI) sú liečivá, ktoré inhibujú odbúranie cukrov v hornej časti črevného traktu. AGI tiež modifikujú sekréciu gastrointestinálnych peptidov (ako GLP1), ich účinok je však slabší. Problémom však zostáva horšia tolerabilita AGI (časté gastrointestinálne ťažkosti, diarea, flatulencia a abdominálna distenzia).

Nové stratégie sú zamerané na sodíkový glukózový kotransportér 2 (SGLT2), čo je dôležitý mechanizmus zodpovedný za filtráciu glukózy reabsorpciou v proximálnom tubule obličky. Keďže dochádza ku poklesu

kapacity 2 transportérov SGLT1 (vysoko afinitný, nízko-kapacitný) a SGLT2 (nízko afinitný, vysoko kapacitný), reabsorpcia glukózy sa znižuje a následkom zvýšenia hladín glukózy (nad 180 mg/dl) táto zostáva v močovom ultrafiltráte. U pacientov so zle kontrolovaným diabetom však je adaptačná odozva, keď dôsledkom up-regulácie SGLT2 sa reabsorpcia glukózy zvyšuje. Inhibitory SGLT2 znižujú reabsorpciu glukózy v obličkách s následnou glukozúriou. V klinických skúšaníach sú zatiaľ hlavne: empagliflozin, kanagliflozin a dapagliflozin.

Empagliflozin sa ukázal byť výhodným v liečbe pacientov s DM2T, u ktorých nielen zlepšil glykemické parametre, ale aj obmedzil kardiovaskulárne rizikové faktory, a to po pridaní do liečby v monoterapii, alebo aj navrch ostatnej antihyperglykemickkej liečby. **T. Hach** sledoval 2 477 diabetikov 2. typu pri liečbe 10 mg, alebo 25 mg empagliflozinu počas 24 týždňov v monoterapii alebo v kombinácii s metformínom, sulfonylureou a eventuálne po pridaní pioglitazonu. Táto liečba významne znížila u liečených pacientov hodnoty krvného tlaku, takže narástlo percento dobre kontrolovaných pacientov s hypertenziou. Pri liečbe došlo aj ku významnému zníženiu hladín celkového cholesterolu, triacylglycerolov a zvýšeniu hladín HDL-cholesterolu. Pozitívnym nálezom bolo zníženie hladín kyseliny močovej a korešpondujúcim poklesom telesnej hmotnosti.

Ďalším z predstaviteľov tejto skupiny liečiv je kanaglifloxin, o ktorom referoval **G. Meininger**. Bol sledovaný u pacientov s DM2T a s chronickým obličkovým ochorením v štádiu 3. Glykemická kontrola u tejto skupiny pacientov so zhoršenou funkciou obličiek je veľmi limitovaná. V skupine 1 085 pacientov bola v liečbe kanaglifloxinom použitá dávka 100, alebo 300 mg. Tri štvrtiny pacientov boli liečené inzulínom a sulfonylureou. Epizódy hypoglykémie boli pri dávke 100 mg v 41,1 % a pri dávke 300 mg v 43,8 %. Redukcia telesnej hmotnosti bola väčšia v skupine u pacientov s väčšou poruchou glomerulárnej filtrácie, liečba s uvedenou látkou bola spojená s väčším výskytom vedľajších nežiaducich účinkov a viac v skupine s významnejšou obličkovou poruchou.

Diabetes mellitus zdvojnásobuje riziko počtu vaskulárnych ochorení, ako aj koronárnej choroby srdca, infarktu myokardu, ischemickej cievnnej mozgovej príhody a hemoragickej apoplexie. Riziko cievnnej mozgovej príhody u pacientov s diabetes mellitus je podobný ako u pacientov s koronárnou chorobou srdca. **O.E. Johansen** sledoval kardiovaskulárnu bezpečnosť linagliptínu (DPP4 v dávke 5 a 10 mg) v skupine 9 500 diabetikov 2. typu. Potvrdila sa (i na základe metaanalýzy) bezpečnosť liečby linagliptínom v porovnaní s komparátormi. Tieto retrospektívne sledovania pokračujú perspektívnymi štúdiami, napr. CAROLINA, CARMELINA, NCT01243424, NCT01897532.

Posledné správy potvrdzujú, že liečba pacientov s DM2T sulfonylureou nie je celkom bezpečná a zvyšuje mortálne riziko pre všetky príčiny. Pritom v 1. línii liečby sa používa dnes asi u 15 %, a veľmi často v 2. línii liečby DM2T ako v Európe, tak i Severnej Amerike. Vo Veľkej Británii sledovali

túto liečbu u vyše 10 miliónov (CPRD UK) a u 15 687 na monoterapii. Liečba preukázala vyššiu mortalitu pre všetky príčiny v porovnaní s monoterapiou metformínom. Podobne tomu bolo aj pri kombinovanej liečbe metformínom so sulfonylureou oproti kombinovanej liečbe metformínom s gliptínom (DPP4). Sú však rozdiely medzi jednotlivými liečivami zo skupiny sulfonylurey, napr. gliklazid (EASD 2013).

V poslednej dekáde sa v odbornej literatúre opakovane rozoberá úloha detekcie kalcia v koronárnych artériách pri nekontrastnom CT-vyšetrení srdca. Avšak iba v posledných niekoľkých rokoch sa pri hľadaní možných prognostických ukazovateľov pozornosť zamerala na tukové tkanivo obklopujúce srdce. Toto epikardiálne tukové tkanivo (jeho množstvo) je asociované s viacerými markermi zápalu, cievnou dysfunkciou a oxidatívnym stresom a je citlivým prediktorom závažných kardiovaskulárnych príhod. Taktiež hrá významnú úlohu pri sekrécii zápalových cytokínov a voľných mastných kyselín. Vedie tým ku ischemii, predčasnému rozvoju kardiovaskulárnych ochorení a koronárnej chorobe srdca. Objem epikardiálneho tuku, ktorý je možné priamo merať pomocou CT, pri naša nový pohľad na rôzne účinky bežne používanej kardiovaskulárnej farmakoterapie. V súčasnosti sa už v tejto súvislosti sledujú nielen vplyvy hypolipidemickkej liečby, ale i vplyvy perorálnej hypoglykemickkej a protizápalovej liečby. Pochopiteľne sa stále čaká na výsledky tzv. outcomes, aby sa presne táto technika validizovala ako technika vyšetrení a aby sa tak validizoval aj vplyv diferentnej farmakoterapie a orgánovej protekcie. Liečba atorvastatínom (nie však pravastatínom) vedie ku významnému zmenšeniu veľkosti epikardiálneho tuku u rizikových pacientok. Tento vplyv nezávisí na hladinách LDL-cholesterolu a žiaľ ani po liečbe žiadnym statínom nedošlo ku poklesu kalciového koronárneho skóre.

Nezávislá (nesponzorovaná farmakologickými firmami, ale NIH), randomizovaná klinická štúdia ACCORD bola detailnejšie analyzovaná tentokrát z pohľadu použitej dávky liečby inzulínu a kardiovaskulárnej mortality. Výsledky štúdie totiž priniesli výsledok zvýšenia kardiovaskulárneho rizika v skupine pacientov intenzívnejšie liečenej ( $HbA_{1c} > 6,0\%$ ) oproti menej intenzívnej ( $HbA_{1c} 7,0-7,9\%$ ). Ani viaceré post hoc analýzy nepriniesli definitívne uzávery z hľadiska optimálnej liečby. Z tohto dôvodu sa **S. Siraj** zameľoval na testovanie hypotézy, že vyššie dávky exogénneho inzulínu môžu zapríčiniť uvedenú vyššiu kardiovaskulárnu mortalitu. Preto sa sledovala skupina 10 163 pacientov liečených inzulínoterapiou. Ani 4 sledované modely regresnými analýzami podľa Coxa nepriniesli odpoveď na uvedenú testovanú hypotézu. Takže zo štúdie ACCORD nevyplýva, že dávka inzulínu je nezávislým rizikovým faktorom pre následnú kardiovaskulárnu morbiditu.

**prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP**  
✉ [andrej.dukat@sm.unb.sk](mailto:andrej.dukat@sm.unb.sk)

II. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava  
[www.unb.sk](http://www.unb.sk)

Doručené do redakcie 7. októbra 2013