

Agonizace GLP1-receptorů jako účinná antiaterosklerotická strategie

GLP-1 receptors agonization as an effective antiatherosclerotic strategy

Michal Vrablík

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

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

Doručené do redakcie | Doručeno do redakce | Received 21. 1. 2025

Přijaté po recenzii | Přijato po recenzi | Accepted 30. 1. 2025

Abstrakt

Studie SELECT a SOUL hodnotily účinnost semaglutidu v prevenci kardiovaskulárních komplikací u pacientů s nadváhou (preobezitou), obezitou a diabetem 2. typu. SELECT potvrdila, že týdenní podávání subkutánního semaglutidu snižuje kardiovaskulární riziko u pacientů s nadváhou bez diabetu, přičemž vedlo k úbytku tělesné hmotnosti, snížení krevního tlaku a zánětlivých markerů. Studie SOUL zkoumala účinky perorálního semaglutidu u pacientů s diabetem 2. typu s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo chronickým onemocněním ledvin a ukázala 14% snížení mortality z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody oproti placebo. Výsledky potvrzují, že semaglutid představuje významný přínos v kardiovaskulární prevenci.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetes mellitus 2. typu – kardiovaskulární prevence – kardiovaskulární riziko – nadváha – (pre)obezita – semaglutid (subkutánní/perorální) – studie SELECT – studie SOUL

Abstract

The SELECT and SOUL studies evaluated the effectiveness of semaglutide in the prevention of cardiovascular complications in patients with overweight, obesity and type 2 diabetes. SELECT study confirmed that weekly subcutaneous semaglutide reduced cardiovascular risk in overweight/preobesity non-diabetic patients, leading to weight loss, reductions in blood pressure and inflammatory markers. SOUL study investigated the effects of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes with ACS or CKD and showed a 14% reduction in cardiovascular mortality, heart attack and stroke compared to placebo. The results confirm that semaglutide represents a significant benefit in cardiovascular prevention.

Key words: cardiovascular prevention – cardiovascular risk – overweight – (pre)obesity – SELECT study semaglutide (subcutaneous/oral) – SOUL study – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) představují hlavní příčinu morbiditu a mortality u osob s nadváhou (preobezitou) a obezitou. Potřeba účinnějších terapeutických postupů ke snížení kardiovaskulárního (KV) rizika spojeného s vyšší než optimální tělesnou hmotností je evidentní. Studie SELECT a SOUL byly navrženy k posouzení vlivu podávání semaglutidu (agonista receptoru GLP1 – GLP1-RA) na snížení KV-rizika u jedinců s (pre)obezitou a u pacientů s diabetem 2. typu (DM2T) a kardiovaskulárními nebo renálními komplikacemi.

Obezita je významným rizikovým faktorem pro rozvoj KVO, přispívá k rozvoji arteriální hypertenze, dyslipidemie a inzulínové rezistence, což vše zvyšuje celkové KV-riziko.

Dlouhodobé možnosti farmakologické léčby obezity byly dosud omezené, a proto je významně přínosný jakýkoli nový terapeutický přístup, který může nejen podpořit úbytek tělesné hmotnosti, ale také přímo snížit KV-riziko.

Z tohoto hlediska se agonisté GLP1-RA jeví jako jedna z nejslibnějších terapeutických možností. Semaglutid se v injekční i perorální formě etabloval jako účinný přípravek ve farmakoterapii pacientů s DM2T.

Nyní přináší nejrecentnější klinické studie první výsledky, které ukazují na to, že se jedná dokonce i o lék s jasnými kardiovaskulárními benefity.

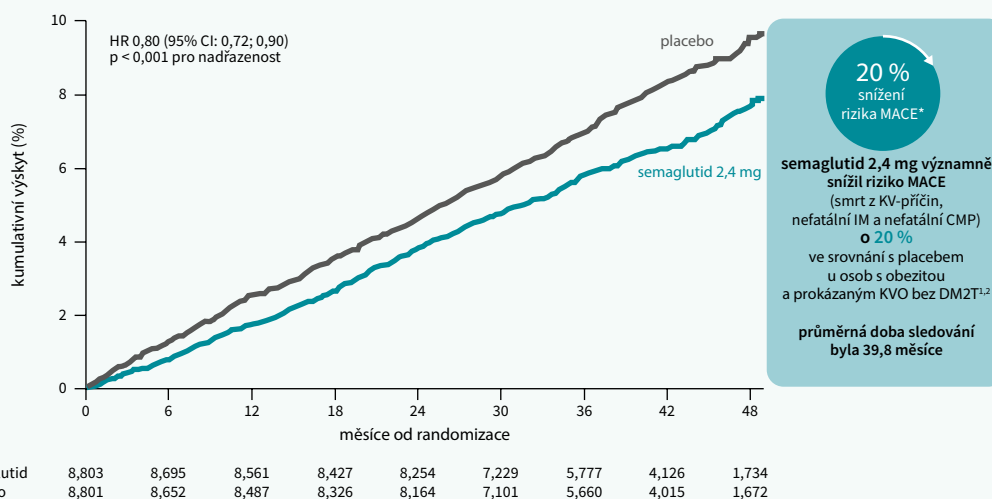
Studie SELECT

SELECT byla multicentrická dvojitě zaslepená randomizovaná placebem kontrolovaná studie zaměřená na prokázání účinnosti a bezpečnosti semaglutidu ve srovnání s placebem u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s nadváhou (preobezitou) nebo obezitou [1].

Do studie bylo zařazeno 17 604 pacientů ve věku 45 let a více s BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ s preexistujícím KVO bez diagnózy diabetu. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k týdenní subkutánní aplikaci semaglutidu v dávce 2,4 mg nebo placebo.

Jedním z klíčových kritérií pro zařazení do studie bylo preexistující KVO, zahrnující anamnézu infarktu myokardu, cévní

Graf 1. Studie SELECT: kumulativní incidence MACE (primární kardiovaskulární kompozitní ukazatel).
Upraveno podle [3]

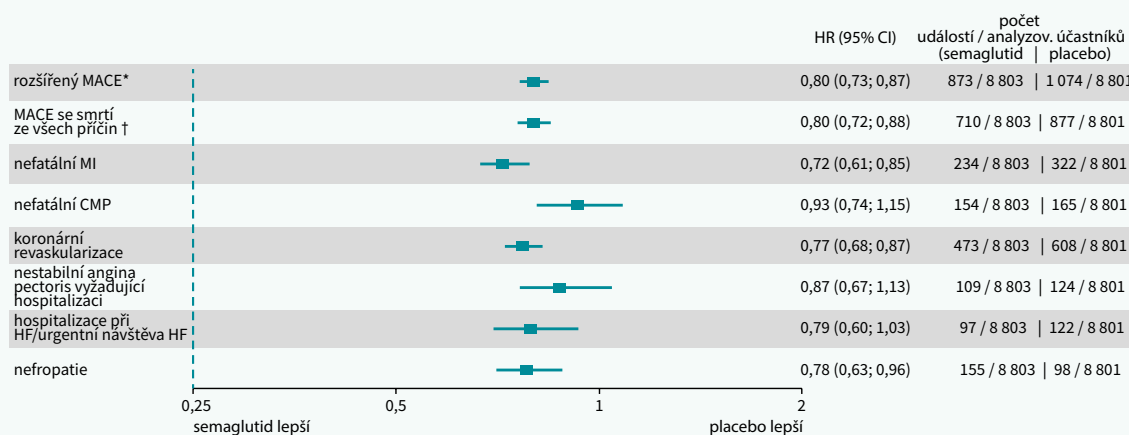


Kumulativní incidence (pomocí Aalen–Johansenovy metody) složeného primárního cílového parametru MACE. HR byla odhadnuta pomocí Coxova regresního modelu proporcionálních rizik. Podíl účastníků s MACE byl 6,5 % ve větví se semaglutidem 2,4 mg a 8,0 % ve větví s placebem. MACE byl definován jako úmrtí z KV-příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP.

CI – Confidence Interval/interval spolehlivosti HR – Hazard Ratio/poměr rizika IM – infarkt myokardu MACE – Major Advers Cardiovascular Events/hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhoda

Graf 2. Studie SELECT: sekundární kardiovaskulární cíle. Upraveno podle [3]

semaglutid 2,4 mg měl konzistentní příznivé účinky napříč měřenými KV-endpointy



HR byly odhadnuty pomocí Coxova regresního modelu proporcionálních rizik. Šířky CI nebyly upraveny pro multiplicitu.

* smrt z KV-příčin – nefatální IM, nefatální CMP, koronární revaskularizace nebo nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci.

** smrt ze všech příčin – nefatální IM nebo nefatální CMP.

CI – Confidence Interval/interval spolehlivosti HF – Heart Failure/srdeční selhání HR – Hazard Ratio/poměr rizika IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulární MACE – Major Advers Cardiovascular Events/hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhoda

mozkové příhody nebo symptomatického periferního arteriálního onemocnění.

Primárním sledovaným ukazatelem byl výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (MACE), definovaných jako úmrtí z KV-příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP.

Sekundární ukazatele zahrnovaly změny v tělesné hmotnosti, lipidovém profilu, krevním tlaku a dalších metabolických parametrech.

Dávkování semaglutidu bylo postupně eskalováno během prvních 16 týdnů léčby, přičemž se sledovala jeho tolerance.

Studie byla event-driven, což znamená, že doba sledování byla závislá na dosažení předem stanoveného počtu KV-příhod.

Výsledky studie SELECT

Průměrná doba sledování byla $39,8 \pm 9,4$ měsíce. Primární KV-příhoda se vyskytla u 6,5 % pacientů v **semaglutidové** větvi a u 8,0 % pacientů v **placebové** větvi (HR 0,80; 95% CI 0,72–0,90; $p < 0,001$).

Výsledky tedy potvrzují statisticky významné snížení KV-rizika při podávání semaglutidu.

Při analýze podskupin bylo zjištěno, že příznivý efekt semaglutidu byl konzistentní napříč různými demografickými skupinami, včetně věkových kohort, pohlaví a úrovně BMI. Snížení rizika bylo nejvýraznější u pacientů s vyšší počáteční tělesnou hmotností a u těch, kteří měli vyšší zastoupení složek metabolického syndromu.

Ve srovnání s placebem v semaglutidové větvi studie SELECT poklesla tělesná hmotnost o 8,5 %, obvod pasu se zmenšil průměrně o 6,5 cm, což bylo provázeno poklesem systolického krevního tlaku o 3,3 mm Hg.

Dnes už nás nepřekvapí, že klesla koncentrace hsCRP o 37,8 %, což dokumentuje protizánětlivou aktivitu semaglutidu, která velmi pravděpodobně představuje zásadní patofyziologický mechanismus příznivého působení na průběh aterosklerózy.

Studie SELECT prokázala, že u pacientů s preexistujícím KVO a nadváhou (preobezitou) nebo obezitou, ale bez diabetu, vede 1týdenní podávání semaglutidu k významnému snížení KV-rizika [1,3]. Semaglutid se tak dále posouvá z anti-diabetika směrem k strategiím ovlivňujícím aterosklerotické cévní riziko. To je ostatně reflektováno novou KV-indikací přípravku injekčního semaglutidu, kterou pro dávku 2,4 mg 1krát týdně udělila americká FDA.

A jistě to není poslední zpráva, kterou semaglutidový významný program vydává. Připomeňme studii SOUL, jejíž hlavní výsledky již byly oznámeny a chystají se k prezentaci v březnu 2025 na sjezdu American College of Cardiology v Chicagu.

Studie SOUL

Studie SOUL je randomizovaná dvojité zaslepená paralelní placebem kontrolovaná studie zaměřená na hodnocení vlivu podávání perorálního semaglutidu (14 mg 1krát denně) na KV-riziko u pacientů s onemocněním DM2T a prokázaným ASKVO a/nebo chronickým onemocněním ledvin (CKD). Studie zahrnovala 9 650 pacientů ve věku 50 let a starších,

kterí kromě ASKVO (koronární arterioskleróza, cerebrovaskulární onemocnění, symptomatická periferní arteriální choroba) měli také CKD s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m².

Primárním sledovaným ukazatelem je čas od randomizace do prvního výskytu závažné KV-příhody (MACE), definované jako úmrtí z KV-příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP. Studie byla designovaná tak, aby bylo dosaženo počtu 1 225 prvních potvrzených případů MACE [4].

Výsledky studie SOUL

Do studie bylo zařazeno 9 650 pacientů sledovaných v období od 17. června 2019 do 24. března 2021. Průměrný věk účastníků byl 66,1 let, průměrná doba trvání diabetu byla 15,4 let a průměrný BMI činil 31,1 kg/m². Nejčastěji používané antidiabetické léky zahrnovaly metformin (75,7 %), inzulín a jeho analogy (50,5 %), deriváty sulfonylurey (29,1 %), inhibitory SGLT2 (26,7 %) a inhibitory DPP4 (23,0 %), velmi důležité je, že 49 % pacientů během studie užívalo inhibitory SGLT2.

Při zařazení mělo diagnostikováno 70,7 % pacientů koronární arteriosklerózu, 42,3 % CKD, 21,1 % cerebrovaskulární onemocnění a 15,7 % symptomatickou periferní arteriální chorobu. Prevalence srdečního selhání činila 23,0 %.

V říjnu 2024 společnost Novo Nordisk oznámila, že podávání perorálního semaglutidu ve studii SOUL snížilo incidenci společného ukazatele KV-mortality, nefatálního IM a nefatálního CMP o 14 % ve srovnání s placebem. Tento režim měl bezpečnostní profil odpovídající předchozím studiím s perorálním semaglutidem.

Závěr

Nelze tedy než konstatovat, že se agonizace GLP1-receptorů jeví jako další relativně univerzálně použitelný postup k ovlivnění rizika atherotrombotických komplikací u širokého spektra rizikových osob s diabetem i bez něj.

Semaglutid se tak jistě zařadí po bok dalším léčivům, která dnes používáme v kardiovaskulární prevenci.

Literatura

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: <<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.07.008>>. PMID: 32916609.
2. Lincoff AM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(24): 2221–2232. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>>.
3. Novo Nordisk A/S. Company announcement: Semaglutide 2.4 mg reduces the risk of major adverse cardiovascular events by 20% in adults with overweight or obesity in the SELECT trial. Dostupné z WWW: <<https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=166301>>.
4. McGuire DK, Busui RP, Deanfield J et al. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(7): 1932–1941. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/dom.15058>>. PMID: 36945734.