

Novinky v liečbe semaglutidom na kongresoch ADA a EASD v roku 2021

News in the semaglutide treatment at the ADA and EASD meetings in 2021

Ivan Tkáč

Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), LF UPJŠ v Košiciach

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | Ivan.Tkac@upjs.sk | www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim

Doručené do redakcie | Received 2. 3. 2022

Úvod

Agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) sú v súčasnosti skupinou liekov, ktorá má presvedčivé dôkazy nielen o výraznom účinku na zníženie HbA_{1c}, ale aj o schopnosti zabrániť rozvoju fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod. Až v 5 z 8 doteraz vykonaných štúdií s GLP1-RA bol signifikantne znížený primárny kompozitný kardiovaskulárny (KV) výsledok v porovnaní s placebom a v ďalších 2 štúdiách bola signifikantne znížená celková mortalita [1].

Semaglutid je preparátom z tejto skupiny, ktorý má presvedčivé dôkazy o svojej účinnosti v prevencii KV-príhod. V štúdií so subkutánnym semaglutidom raz týždenne ako prídavnou liečbou bolo pozorované signifikantné zníženie primárneho kompozitného KV-výsledku o 26 %, ako aj signifikantná redukcia incidencie cievnych mozgových príhod (CMP) o 41 % [2]. V štúdií s perorálnym semaglutidom bolo zase pozorované signifikantné zníženie KV-mortality o 51 % [3].

Metaanalýza doteraz vykonaných štúdií KV-bezpečnosti a prevencie s GLP1-RA ukázala, že liečba GLP1-RA signifikantne znížila incidenciu nielen primárneho kombinovaného výsledku, ale aj všetkých jeho zložiek, t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu (IM) aj nefatálnej CMP [1]. To je určitým nepriamym dôkazom, že GLP1-RA účinkujú prostredníctvom ovplyvnenia procesu aterogenézy, avšak zatiaľ mechanizmus ich priaznivého účinku nebol celkom objasnený [4]. Nižšie uvedené dve štúdie so semaglutidom prezentované v roku 2021 na kongresoch American Diabetes Association (ADA) a European Association for the Study of Diabetes (EASD) priniesli poznatky, ktoré objasňujú niektoré aspekty antiaterogénneho účinku GLP1-RA.

Znížená variabilita glykémii pri liečbe semaglutidom raz týždenne v porovnaní s aktívnymi komparátormi v post-hoc analýze Programu SUSTAIN

Prattley RE, Aroda VR, Kose Y et al. Reduced glycaemic variability with once-weekly semaglutide vs active comparators in post hoc analysis of the SUSTAIN Program. 81st Scientific Sessions ADA 25.-29. 6. 2021. Poster 661-P. Dostupné z WWW: <<https://professional.diabetes.org/meeting/scientific-sessions/81st-scientific-sessions-0>>.

Abstrakt

Východiská a ciele: Vysoká glykemická variabilita je nezávisle asociovaná s mikro- a makrovaskulárnymi komplikáciami. Keďže glukózo-dependenty účinok raz týždenne podávaného semaglutidu sa môže premietnuť do zníženia glykemickkej variability, bola porovnávaná glykemická variabilita v rámci jedného dňa pri liečbe semaglutidom raz týždenne a aktívnymi komparátormi (sitagliptín, exenatid ER, inzulín glargín, dulaglutid, kanagliflozín a liraglutid) u jedincov s diabetom 2. typu (DM2T). **Pacienti a metódy:** Táto post-hoc analýza bola vykonaná na základe individuálnych kompletných dát pacientov na liečbe bez periódy záchranej medikácie v štúdiách SUSTAIN 2 (n = 1 125), SUSTAIN 3 (n = 809), SUSTAIN 4 (n = 1 082), SUSTAIN 7 (n = 1 199), SUSTAIN 8 (n = 788) a SUSTAIN 10 (n = 577). Glykemická variabilita bola hodnotená na základe zmeny štandardnej odchýlky (SD) na začiatku a na konci liečby vypočítanej zo selfmonitoringu glykémie (SMBG) počas dňa zo ≥ 6 meraní za použitia analýzy kovariancie, pričom výsledky boli korigované na typ liečby, krajinu štúdie a bazálne hodnoty. **Výsledky:** Priemerné hodnoty bazálnej SD zo SMBG boli 2,2–2,5 mmol/l naprieč všetkými liečebnými ramenami vo všetkých štúdiách. Signifikantne väčšia redukcia SD od začiatku po ukončenie liečby bola pozorovaná pre semaglutid 0,5 mg (odhadované rozmedzie rozdielov 0,18 až -0,22 mmol/l) aj pre semaglutid

1,0 mg (-0,23 až -0,41 mmol/l) v porovnaní so všetkými komparátormi ($p < 0,01$ pre všetky porovnania). Zmeny SD kopírovali poklesy hladín HbA_{1c} z bazálnych hodnôt. **Záver:** Zníženie glykemickej variability v rámci dňa z bazálnych hodnôt do konca periódy liečby bolo signifikantne väčšie pri liečbe semaglutidom raz týždenne v porovnaní so všetkými aktívnymi komparátormi, čo poskytuje podporný dôkaz pre zlepšenie klinicky relevantných výsledkov pri liečbe DM2T semaglutidom.

Komentár

I keď efekt GLP1-RA na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality sa považuje za jednoznačne dokázaný, stále nie sú dostatočne preskúmané mechanizmy tohto účinku. Štúdie na animálnych modeloch ako aj s ľudskými subjektmi naznačujú, že ide pravdepodobne o pleiotropný efekt ovplyvňujúci viaceré fázy aterosklerózy od endotelovej dysfunkcie, cez fibrotické zmeny hladkej svaloviny artériovej steny, rast aterosklerotického plátu až po terminálny proces vzniku akútneho trombotického príhodu [4].

Jedným z možných štatistických prístupov ako zistiť, ktoré faktory sú zodpovedné za efekt liečiva v jednotlivých štúdiách, je mediálna analýza. Vychádza z predpokladu, že efekt lieku na niektoré merané faktory, je zodpovedný za výsledky štúdie. Pokiaľ štatisticky korigujeme na hladiny tohto faktoru počas štúdie, vieme zistiť aké percento z primárneho výsledku štúdie vysvetľuje efekt lieku na tento faktor. V štúdiu s liraglutidom (LEADER) vysvetlilo zníženie HbA_{1c} až 41 % mediálneho efektu [5]. Podobne aj v štúdiu s dulaglutidom (REWIND) vysvetlilo zníženie HbA_{1c} 36% mediálneho účinku [6].

Na základe uvedených analýz možno predpokladať, že efekt GLP1-RA na zlepšenie glykemickej kompenzácie čiastočne prispieva k zníženiu kardiovaskulárnych príhod. HbA_{1c} je štandardne sledovaným parametrom glykemickej kompenzácie v jednotlivých štúdiách, keďže zodpovedá priemerným hodnotám preprandiálnej a postprandiálnej glykémie za posledné tri mesiace. Viacerí autori v minulosti upozorňovali, že okrem týchto troch parametrov sú dôležité aj fluktuácie glukózy, keďže pri vyšších fluktuáciách dochádza aj k väčšiemu oxidačnému stresu, ktorý je dôležitým patogenetickým faktorom v procese aterosklerózy [7].

Dodatočné analýzy štúdií programu SUSTAIN používali osvedčený ukazovateľ glykemickej fluktuácie v priebehu dňa, ktorým je štandardná odchýlka (SD) priemeru z aspoň 6 meraní glykémie za použitia SMBG. Vo všetkých analyzovaných štúdiách bola SD v skupinách liečených semaglutidom raz týždenne nižšia než pri liečbe komparátormi, ktorými boli v jednotlivých štúdiách sitagliptín, exenatid ER, inzulín glargín, dulaglutid, kanagliflozín a liraglutid. Autori na záver hodnotia výsledky štúdie tak, že menšia glykemická variabilita v analyzovaných štúdiách mohla viesť celkovo k lepšej glykemickej kompenzáci a k zlepšeniu subjektívnej percepcie hodnôt glykémie u pacientov. Nie je však vylúčené, že zníženie variability glykémie bol jeden z nemeraných

faktorov sprostredkujúcich efekt semaglutidu v kardiovaskulárnych štúdiách prostredníctvom zníženia úrovne oxidačného stresu.

Semaglutid znižuje hladiny hsCRP naprieč rozličným nastaveniami liečby: post-hoc analýzy štúdií SUSTAIN a PIONEER

Mosenzon O, Capehorn M, De Remigis A et al. Semaglutide reduces hsCRP levels across different treatment settings: post hoc analyses of SUSTAIN and PIONEER trials. 57th Annual Meeting EASD, 27. 9.-1. 10. 2021. Abstrakt 180. Dostupné z WWW: <<https://www.easd.org/annual-meeting/easd-2021.html>>.

Abstrakt

Východiská a ciele: Zatiaľ je k dispozícii iba obmedzené množstvo informácií o efekte liečby GLP1-RA na hladiny hsCRP (vysoko senzitívny C-reaktívny proteín). Táto exploratórna analýza mala za cieľ stanoviť efekt dvoch typov aplikácie semaglutidu v porovnaní s komparátormi na hladiny hsCRP. **Materiál a metódy:** Táto analýza zahrňovala štúdie, v ktorých boli k dispozícii hodnoty hsCRP (SUSTAIN 3 a PIONEER 1, 2, 5). Jedinci s DM2T ($n = 2\,482$) a chronickou obličkovou chorobou (iba v štúdiu PIONEER 5) užívali raz týždenne subkutánne semaglutid alebo raz denne perorálny semaglutid. Mediálna analýza zisťovala priamy a nepriamy efekt zmien HbA_{1c} a telesnej hmotnosti na hladiny hsCRP, pričom bolo vypočítané percento účinku sprostredkované týmito parametrami. Mediálna analýza bola vykonaná za použitia zmiešaných modelov pre opakované merania, v ktorých výsledkami boli zmeny v hladinách hsCRP a zmeny v hodnotách mediátorov. Všetky merania hsCRP boli analyzované v rámci jednotlivých štúdií. **Výsledky:** Geometrický priemer bazálnych hodnôt hsCRP bol podobný vo všetkých štúdiách (rozmedzie 2,7–3,0 mg/l). Vo všetkých analyzovaných štúdiách semaglutid signifikantne znížil hladiny hsCRP v porovnaní s komparátormi (okrem porovnania s placebom v štúdiu PIONEER 5). Určitý podiel efektu semaglutidu na hladinu hsCRP bol sprostredkovaný zmenou HbA_{1c} (30–39 % mediácie), zatiaľ čo zmena telesnej hmotnosti hrala menšiu úlohu (5–35 %) s výnimkou štúdie PIONEER 5 (HbA_{1c} 26 %, hmotnosť 50 %). **Záver:** Semaglutid v porovnaní s komparátormi znižoval hladiny hsCRP u jedincov s DM2T. Tento efekt bol sprostredkovaný nepriamo prostredníctvom redukcie HbA_{1c} a do menšej miery aj prostredníctvom redukcie telesnej hmotnosti, avšak môže existovať aj priamy efekt semaglutidu na hsCRP. Pozorované zníženie hladiny hsCRP u jedincov s DM2T naznačujú možný protizápalový účinok semaglutidu. Prebiehajúce štúdie poskytnú lepšie pochopenie vplyvu semaglutidu ako protizápalového lieku a jeho KV-prínosov.

Komentár

V odbornej literatúre existuje dlhší čas zhoda, že subklinický zápal je súčasťou procesu rozvoja aterosklerotických plátov. Kým hlavným biochemickým fakto-

rom v procese rozvoja aterómového plátu ja LDL-cholesterol, v procese progresie sa zúčastňujú viaceré typy buniek, ako sú endotelové bunky, bunky hladkej svaloviny cievnej steny, makrofágy, ale aj neutrofilny a bunky lymfoidného radu. Interakcia medzi rozličnými bunkami je sprostredkovaná cytokínmi, z ktorých v procese progresie aterosklerózy sú obzvlášť dôležité látky obsiahnuté v rámci inflamazómu NLRP3 [8].

CRP je markerom zápalu ako infekčnej, tak aj neinfekčnej patogenézy. Za jednoznačne zvýšené hodnoty poukazujúce na infekčný alebo autoimúnnny zápal sa považujú hladiny CRP > 5 mg/l. Pri subklinickom zápale spájanom s procesom aterosklerózy bolo dokázané zvýšené riziko rozvoja KV-príhod už pri hladinách CRP meraného vysoko senzitivnou metódou (hsCRP) > 2 mg/l. Zatiaľ nie je úplne objasnené, či CRP je iba markerom prebiehajúceho aterosklerotického procesu, alebo sa na ňom môže aj priamo zúčastňovať [9].

V štúdií CANTOS bola testovaná hypotéza, že kanakinumab (monoklonálna protilátka proti interleukínu 1 β) dokáže ovplyvnením zápalu u pacientov s predchádzajúcim infarktomyokardu (IM) a hsCRP > 2 mg/l znížiť incidenciu závažných KV-príhod nezávisle od ovplyvnenia klasických rizikových faktorov. Pri liečbe kanakinumabom bolo pozorované signifikantné zníženie rizika rozvoja primárneho výsledku (kompozit nefatálneho IM, nefatálnej CMP a KV-mortality) o 12 % ($p = 0,02$). Na druhej strane, liečba kanakinumabom bola asociovaná s vyššou incidenciou fatálnych infekcií ako placebo [10].

Vo vyššie uvedenej analýze štúdií z programov SUSTAIN a PIONEER, v ktorých boli merané hladiny hsCRP, bolo zistené, že liečba semaglutidom bola účinnejšia pri redukcii hsCRP v porovnaní s komparátormi (exenatid, placebo, empagliflozín). Jedine v štúdií PIONEER 5, ktorá trvala iba 26 týždňov, nebola redukcia hsCRP pri liečbe perorálnym semaglutidom vyššia ako pri placebe. V štúdiách SUSTAIN 3, PIONEER 1 a PIONEER 2, ktoré trvali 52–56 týždňov, subkutánny aj orálny semaglutid znížili hladinu hsCRP v rozmedzí 1,42–1,98 mg/l. Pre porovnanie, hladina hsCRP v štúdií CANTOS po 12 mesiacoch liečby bolo znížená o 2,35 mg/l [10]. Kým v štúdií CANTOS sa na redukcii hsCRP pravdepodobne podieľala priamo liečba kanakinumabom, mediačná analýza ukázala, že efekt semaglutidu na zníženie

nie hsCRP bol čiastočne sprostredkovaný znížením hladiny HbA_{1c} a redukciiu telesnej hmotnosti.

Autor obdržal honoráre za prednáškovú činnosť od spoločností Novo Nordisk Slovakia s.r.o. a Boehringer Ingelheim GmbH. Vznik tejto publikácie bol podporený spoločnosťou Novo Nordisk Slovakia s.r.o. a grantom VEGA 1/0183/2020.

Literatúra

1. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>>.
2. 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>>.
3. 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://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>>.
4. Nauck MA, Wuasst DR, Wefers J et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46: 101102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>>.
5. 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://dx.doi.org/10.2337/dc19-2251>>.
6. König M, Riddle MC, Colhoun HM et al. Exploring potential mediators of the cardiovascular benefit of dulaglutide in type 2 diabetes patients in REWIND. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01386-4>>.
7. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: The third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diab Sci Technol* 2008; 2(6): 1094–1100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/193229680800200618>>.
8. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to clinic. *Nat Rev Drug Disc* 2021; 20(8): 589–610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41573-021-00198-1>>.
9. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS et al. High sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease. A resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(5): 397–408. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.016>>.
10. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>>.