

Niekoľko slov úvodom



Vážení čitatelia,

dovoľte mi, aby som sa trochu zamyslel nad súčasnou zdravotnou situáciou vo svete. Diabetológovia a ich pacienti s diabetes mellitus aktuálne prežívajú obdobie dvoch pandemických ochorení. Na jednej strane je to cukrovka, jedno z najväznejších, najčastejších a ekonomicky najnáročnejších ochorení, ktoré pri nedostatočnej kompenzácii skracuje predpokladanú dĺžku života o viac ako 25 %. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie v roku 2014 bolo na svete až 422 miliónov diabetikov vo veku viac ako 18 rokov, pričom tento počet vzrástol až 4-násobne od roku 1980 z pôvodného počtu 108 miliónov. Na Slovensku máme registrovaných viac ako 350 tisíc diabetikov a odhaduje sa, že viac ako 100 tisíc jedincov už cukrovku má, ale o nej nevie. Ako sme už opakovane zdôrazňovali, cukrovka v dôsledku akútnych a chronických komplikácií významne zvyšuje morbiditu, mortalitu a zhoršuje cel-

kovú kvalitu života pacientov. Diabetes mellitus 2. typu je významným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych chorôb. V súčasnej dobe je diabetes mellitus hlavnou príčinou slepoty, zlyhania obličiek a patrí na prvé miesto ako príčina netraumatických amputácií dolných končatín. Pacient s cukrovkou si preto vyžaduje pravidelné medicínske sledovanie, kvalitnú liečbu založenú na medicíne dôkazov a veľmi dobrú edukáciu. Sme radi, že na Slovensku máme kvalitnú a fungujúcu sieť poskytovateľov zdravotnej starostlivosti o pacientov s diabetes mellitus.

Tento rok vpadla do nášho života ďalšia pandémia koronavírusovej infekcie COVID-19. Hoci u mnohých, hlavne mladších jedincov má väčšinou asymptomatický, respektíve ľahký priebeh pod obrazom bežnej respiračnej infekcie, pacientov s diabetes mellitus môže vážne zdravotne ohroziť. Ako ukázala prvá vlna infekcie, medzi tými, ktorí ochoreniu podľahli, boli hlavne seniori a pacienti s chronickými ochoreniami vrátane cukrovky. Podľa údajov z krajín najviac ohrozených pandémiou tvoria starší diabetici 26,6–39,6 % hospitalizovaných s COVID-19 a vyžadujú si 1,5-násobne dlhšiu dobu hospitalizácie v porovnaní s pacientmi bez cukrovky. Metaanalýza doterajších publikovaných štúdií potvrdila, že diabetes mellitus spolu s ďalšími komorbiditami, ako je obezita, artériová hypertenzia, ischemická choroba srdca a chronické ochorenie obličiek, sa spája s 2–3-násobne vyšším rizikom závažného priebehu infekcie s obojstranným zápalom pľúc a respiračnou insuficienciou, ako aj vyššou mortalitou. Rizikovým faktorom je hlavne zlá glykemická kontrola cukrovky.

Z týchto dôvodov je dôležité, aby sa pacienti s cukrovkou chránili pred nakazením, ale zároveň je dôležité, aby sa neprerušila pravidelná ambulatná a lôžková starostlivosť o týchto pacientov. Sme preto radi, že diabetologické ambulancie inovatívne zareagovali úpravou systému objednávaní pacientov, lôžkové oddelenia prešli na „semaforovú“ organizáciu s vyčlenením tzv. červených zón. Neprerušilo sa ani vzdelávanie diabetológov, ktoré prebiehalo vo forme sympózií on-line systémom. A čo je dôležité, bez prerušenia funguje aj vydávanie odborných článkov v časopisoch, ako je aj náš časopis Forum diabetologicum. Vyzerá to, že táto nová pandémia ešte nejaký čas potrvá, a preto Vám želim veľa energie, vytrvalosti a chuti zvládnuť nové výzvy, ktoré nám infekcia COVID-19 priniesla.

Váš

prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin
vedúci odborný redaktor časopisu Forum diabetologicum

Obsah

úvodník | leader

Niekoľko slov úvodom | Opening words | M. Mokáň 87

editorialy | editorials

Srdcové zlyhávanie v čase „epidémie“ diabetu | Heart failure at the time of diabetes “epidemic” | E. Gonçalvesová 91

Cesty liečby smerom od glykemickej kontroly ku liečbe srdcového zlyhávania | Therapeutic paths leading from glyceemic control to heart failure treatment | A. Dukát 93

prehľadové práce | reviews

Patofyziologické aspekty chronického srdcového zlyhávania | Pathophysiological aspects of chronic heart failure | A. Dukát, J. Payer, J. Gajdošík, V. Szabó, F. Šimko 95

Chronické srdcové zlyhávanie: minimum pre diabetológa | Chronic heart failure: a minimum for diabetologist | E. Gonçalvesová 98

Inhibitory SGLT2 v liečbe diabetes mellitus | SGLT2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus | P. Jackuliak, M. Kovářová, J. Payer 104

Využitie glukomerov v starostlivosti o pacientov s diabetes mellitus | Use of glucometers in the care of patients with diabetes mellitus | D. Prídavková, L. Šutarík, P. Galajda, M. Mokáň 110

klinické štúdie | clinical trials

Gliflozíny a srdce: analýzy štúdie EMPRISE | Gliflozins and heart: Analyses of EMPRISE study | M. Mokáň, P. Galajda 115

Gliflozíny a obličky: analýzy štúdie CREDENCE | Gliflozins and kidney: Analyses of CREDENCE study | M. Mokáň, P. Galajda 121

Liečba inhibítormi SGLT2 u pacientov so srdcovým zlyháváním. Čo priniesla štúdia DAPA-HF pre kardiovaskulárnu diabetológiu? | Therapy Using SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: How did the DAPA-HF Study benefit for cardiovascular diabetology? | A. Dukát, M. Kriška, J. Payer 125

Vzťah medzi nadhmotnosťou a obezitou s vývojom kardiovaskulárnych ochorení | Relationship between overweight and obesity with the development of cardiovascular diseases | J. Murín, L. Gašpar 128

autodidaktický test | autodidactic test

Autodidaktický test hodnotený kreditmi ARS CME | Autodidactic test evaluated by ARS CME | D. Prídavková 132

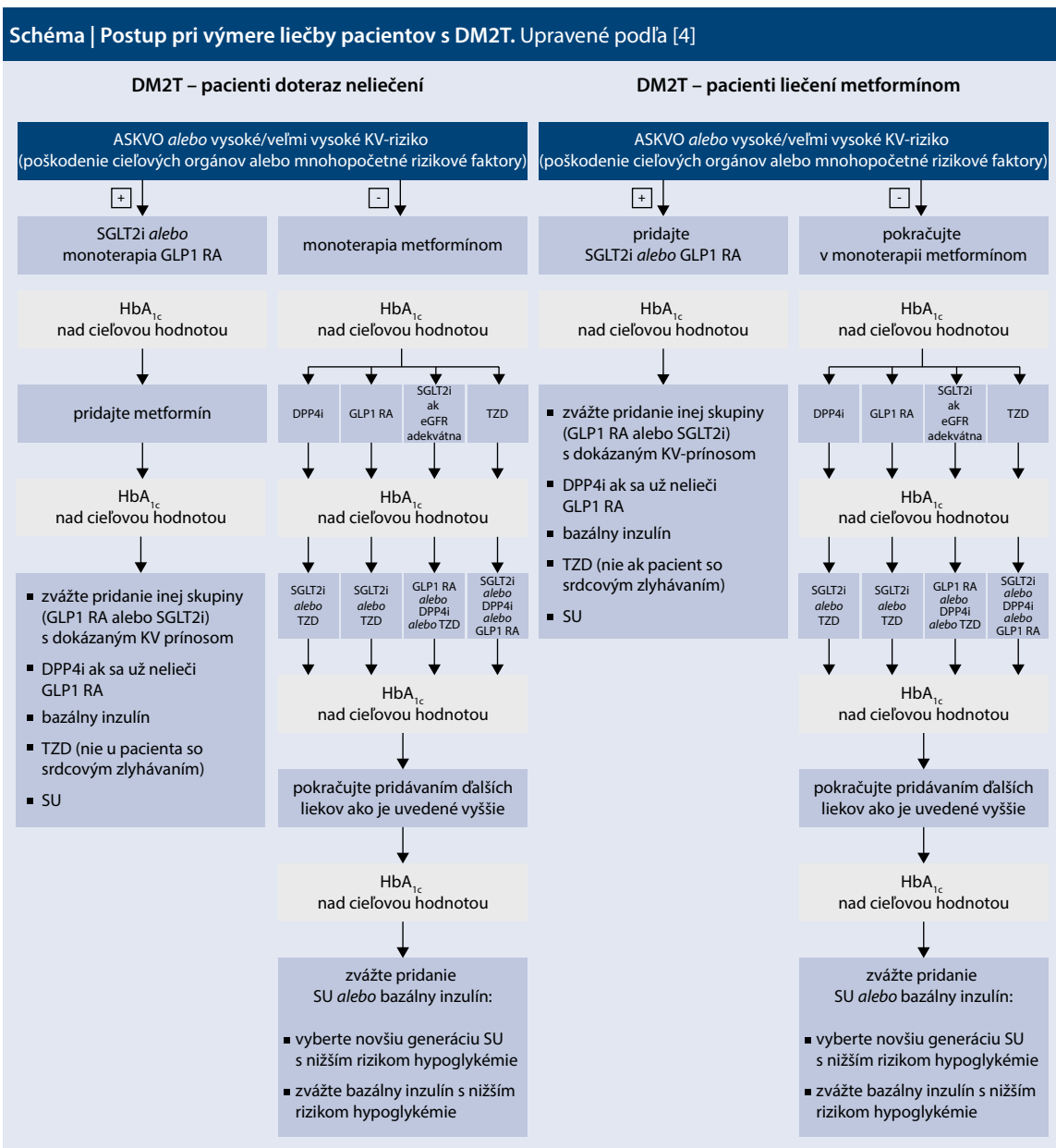
Srdcové zlyhávanie v čase „epidémie“ diabetu

Heart failure at the time of “diabetes epidemic”

Eva Gonçalvesová, spolueditorka

Srdcové zlyhávanie (SZ) je jednou z najvýznamnejších príčin závažnej morbidity a mortality a jednou z vedúcich príčin hospitalizácie v priemyselne vyspelých krajinách. Počet pacientov s touto chorobou, ako aj počet úmrtí na SZ v posledných desaťročiach narastá. Tento

vývoj sa niekedy označuje ako „zlyhanie úspechu“, pretože je spôsobený starnutím populácie a do veľkej miery aj pokrokmi v liečbe artériovej hypertenzie, akútnych koronárnych príhod a kardiovaskulárnych (KV) ochorení (KVO) všeobecne. Pacienti, ktorí prežijú akútne KV-prí-



hody, ostávajú žiť s väčšou alebo menšou poruchou funkcie myokardu a sú tak populáciou, u ktorej sa neskôr vyvíja SZ. Rovnako s nárastom počtu pacientov so SZ sú posledné desaťročia poznačené nárastom incidencie a prevalencie diabetes mellitus 2. typu (DM2T) [1].

Tradičné chápanie zvýšeného rizika výskytu KVO pri DM2T sa sústreďuje na vyšší výskyt aterosklerotických vaskulo-okluzívnych príhod, ako je infarkt myokardu, mozgová mŕtvica a ischemická choroba končatín. Avšak jednou z najčastejších, najbežnejších a najzávažnejších KV-porúch u pacientov s DM2T je práve srdcové zlyhávanie. Pacienti, muži s diabetom, majú viac ako 3-násobne zvýšené riziko vzniku SZ, u žien diabetičiek je toto riziko až 5-násobné. Po klinickej manifestácii SZ u pacienta s diabetom je jeho prognóza dramaticky horšia ako diabetika bez SZ. Niektoré prieskumy dokumentujú, že u diabetikov starších ako 65 rokov je jednoročná mortalita po manifestácii SZ takmer 9-násobne vyššia ako u porovnateľných subjektov bez diabetu [2].

SZ je syndróm, nie nozologická jednotka. SZ je patofyziologický stav, pri ktorom srdce nie je schopné prečerpávať krv v množstve primeranom potrebám činnosti tkanív. Srdcové zlyhávanie je z klinického hľadiska teda komplexný syndróm, ktorý môže byť dôsledkom akejkoľvek štrukturálnej alebo funkčnej poruchy srdca, ktorá zhoršuje schopnosť komory dostatočne sa plniť alebo vypudzovať krv. Kardinálnymi príznakmi sú dýchavičnosť a únavnosť, ktoré obmedzujú toleranciu záťaže, spôsobujú retenciu tekutín, čo vedie k pľúcnej alebo splanchnickej kongescii ako aj k opuchom periférnych tkanív. Niektorí pacienti trpia predovšetkým netoleranciou fyzickej námahy, ale majú len málo vyjadrenú retenciu tekutín, zatiaľ čo iní sa sťažujú viac na opuchy a dýchavicu [3].

Úlohu pri vzniku SZ pri diabetes mellitus zohráva často prítomná artériová hypertenzia, koronárna choroba a metabolické poruchy vyplývajúce zo samotného diabetu. Môžeme tak vo všeobecnej rovine hovoriť o poškodení srdca diabetom.

K farmakologickej liečbe srdcového zlyhávania u diabetikov sa pristupuje dnes rovnako ako u nediabetikov. Dôsledná kontrola glykémie a ostatných rizikových faktorov KVO znižuje riziko vzniku SZ u diabetikov. U chorých s DM2T, ktorí majú rozvinutý syndróm SZ, už stratégia prísnej kontroly diabetu neprináša zníženie rizika úmrtia či iných KV-príhod. U pacientov s DM2T a rizikom vzniku SZ (pacienti s hypertenziou alebo preknaným infarktom myokardu liečba) liečba inhibítormi SGLT2 (SGLT2i) znižuje riziko úmrtia z KV-príčin, vzniku a hospitalizácií pre SZ. Ostatné antidiabetiká majú na

SZ negatívny, prípadne neutrálny vplyv. Tieto unikátne vlastnosti SGLT2i našli odraz aj v Odporúčaniach Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2019, ktoré ich uznávajú ako lieky prvej voľby u pacientov s DM2T s aterosklerotickým KVO alebo veľmi vysokým či vysokým rizikom aterosklerotického KVO (schéma) [4]. Klinickou aplikáciou týchto smerníc pri preskripcii antidiabetík pacientom s vysokým rizikom KV-príhod sa dá účinne predísť vzniku SZ a predchádzať veľkému počtu hospitalizácií. Dôležité je tiež, že tieto rozhodnutia majú okamžitý účinok a zmeny rizika sa zaznamenávajú v priebehu prvých mesiacov od zmien liečby. Tento bezprostredný efekt v poklese rizika vzniku SZ je v protiklade s rokmi terapie potrebnými na to, aby sa dosiahol prínos antidiabetických liekov na vaskulárne komplikácie.

V posledných rokoch sme svedkami zásadného posunu a zmeny nazerania na liečbu pacientov DM2T. Začína byť široko akceptovaný názor, že preferenčným cieľom liečby diabetikov a najmä tých s KVO alebo renálnym poškodením nie je už maximálna kontrola glykémie, ale prevencia KV-príhod a progresie renálnej dysfunkcie. Ďalšou veľmi dôležitou a náročnou úlohou je presadiť túto zmenu myslenia do konania v širokej klinickej praxi.

Prevalencia SZ aj DM2T stále narastá a tento trend sa bude udržiavať aj ďalšie desaťročie, aj vďaka etiologickeému prepojeniu týchto dvoch ochorení. Vzhľadom na tieto vzťahy jednou z najväčších výziev v správnom manažmente pacientov s DM2T môže byť včasné odhalenie pacientov s asymptomatickou dysfunkciou ľavej komory a oligosymptomatickým srdcovým zlyhávaním. Preto sa v tomto čísle časopisu Forum diabetologicum budeme v článku o srdcovom zlyhávaní venovať predovšetkým diagnostickým aspektom syndrómu SZ.

Literatúra

1. Timmis A, Townsend N, Gale C et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J* 2017; 39(7): 508–579. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx628>>.
2. Scherthaner G, Lotan C, Baltadzhieva-Trendafilova E et al. Unrecognised cardiovascular disease in type 2 diabetes: is it time to act earlier? *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0788-7>>.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): e147–239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>>.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.

Cesty liečby smerom od glykemickej kontroly ku liečbe srdcového zlyhávania

Therapeutic paths leading from glycemic control to heart failure treatment

Andrej Dukát, spolueditor

Konsensus spoločností EASD a ADA vo svojich odporúčaniach doporučili po zahájení liečby metformínom v druhej línii inhibítory SGLT2 (SGLT2i) u pacientov, ktorí majú predominantne chronické srdcové zlyhávania, alebo chronické obličkové ochorenie. Posledné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) vypracované v spolupráci s EASD urobili ešte ďalší krok v tom, že odporučili SGLT2i, alebo receptorových agonistov GLP1 pre pacientov s diabetes mellitus a prítomným kardiovaskulárnym ochorením, či už boli na liečbe metformínom, alebo nie (teda ako v druhej, tak i prvej línii liečby). SGLT2i sú zakotvené v liečbe pacientov s diabetes mellitus na kontrolu glykémie. Medicína dôkazov totiž ukázala, že liečba empagliflozínom, kanagliflozínom a dapagliflozínom priniesla zníženie závažných kardiovaskulárných príhod ako nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovcovej príhody, úmrtia z kardiovaskulárných príčin, ako aj potrebu hospitalizácie pre srdcové zlyhávania. Uvedená skupina liečiv sa tak stala preferovanou liečbou aj u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním. Aj u pacientov s diabetickou nefropatiou liečba kanagliflozínom viedla ku zníženiu rizika renálneho zlyhania. Posledné výsledky štúdií v medicíne dôkazov budú zakotvené aj v odporúčaniach NICE, ktoré sa očakávajú v r. 2021. V skupine pacientov s diabetes mellitus 1. typu 5mg dapagliflozín je v Európe určený u vybraných pacientov so suboptimálnou kontrolou a BMI > 27 kg/m².

Všetky horeuvedené výsledky ukázali, že liečba viedla ku zlepšeniu kvality života a aj zlepšila prognózu pacientov, ale z hľadiska verejného zdravotníctva perspektívny benefit liečby by mohol byť aj pre pacientov ne-diabetikov, ktorí majú chronické srdcové zlyhávania, alebo chronické obličkové ochorenie. Napokon aj v už predtým realizovaných štúdiách EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI mali na začiatku liečby už prítomné srdcové zlyhávania medzi 10–14 %. A toto sa potvrdilo celkom nedávno v štúdií DAPA-HF u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním so zníženou systolickou funkciou ľavej komory srdca. Počas liečby v trvaní v priemere 18 mesiacov došlo k významnému ovplyvneniu primárneho kompozitného cieľa, ktorým bolo zhoršenie srdcového zlyhávania, alebo úmrtie z tejto príčiny. Relatívne riziko poklesu bolo o 26 % (p < 0,001), t. j. 21 % v kontrolnej skupine vs 16 % v skupine liečenej dapagliflozínom. Obe komponenty primárneho cieľa, ako zhoršenie srdcového zlyhania, tak i kardiovaskulárne úmrtia

boli ovplyvnené liečbou významne, a to ako u pacientov s diabetes mellitus, tak aj u pacientov bez diabetu. Liečba bola účinná a bezpečná u oboch skupín týchto pacientov pri všetkej doterajšej liečbe podľa súčasných platných odporúčaní. V súčasnosti prebiehajú štúdie, ktoré sledujú v tomto kontexte aj skupinu pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním so zachovanou funkciou ľavej komory a výsledky sa očakávajú už koncom tohoto roka.

V súčasnosti v EU sa SGLT2i používajú na liečbu hyperglykémie u pacientov s diabetes mellitus. Všetky lieky z tejto skupiny pôsobia renálnym mechanizmom a sú menej účinné na zníženie HbA_{1c} u pacientov so zníženou glomerulárnou filtráciou < 60 ml/min/1,73². Preto je aj indikácia kanagliflozínu, dapagliflozínu, empagliflozínu a ertugliflozínu indikovaná do uvedenej glomerulárnej filtrácie a má sa vynechať, ak presiahne hranicu < 45 ml/min/1,73². Avšak po výsledkoch štúdií CRE-DENCE a DAPA-HF aj toto sa zrejme zmení. V USA už po výsledkoch prvej z uvedených štúdií sa kanagliflozín môže používať do hodnoty glomerulárnej filtrácie 30 ml/min/1,73². Taktiež v USA Agentúra pre kontrolu potravín a liečiv (Food and drug administration – FDA) prijala výsledky druhej štúdie v tom, že dapagliflozín sa môže používať v liečbe pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním so zníženou funkciou ľavej komory. Podobne tomu bude v blízkej budúcnosti aj v EU. Bude potrebná úzka súčinnosť kardiológov, nefrológov, diabetológov i praktických lekárov v našej klinickej praxi. Napriek tomu, že výskyt nežiaducich účinkov liečby dapagliflozínu z hľadiska hypoglykémii, či ketoacidózy bol nízky, dočasné prerušenie liečby a následné znovunastavenie u týchto pacientov bude potrebné, ak sa vyskytnú akútne ochorenia.

Literatúra

1. 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://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
3. Perkovic V, Jardine M, Neal Bet al. [CRE-DENCE Trial Investigators]. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy.

N Engl J Med 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.

4. McMurray JJV et al. [DAPA-HF Trial Committees and Investigators]. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.

5. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD et al. Heart failure drug treatment. Lancet 2019; 393(10175): 1034–1044. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31808-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31808-7)>.

6. Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure. Cell Metabol 2019; 30(5): 847–849. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2019.10.008>>.

Patofyziologické aspekty chronického srdcového zlyhávania

Pathophysiological aspects of chronic heart failure

Andrej Dukát¹, Juraj Payer¹, Ján Gajdošík², Valentín Szabó², Fedor Šimko³

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Neštatná ambulancia pre dospelých v Nových Zámkoch

³Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 3. 4. 2020

Prijaté po recenzii 25. 5. 2020

Abstrakt

Chronické srdcové zlyhávanie predstavuje už celé polstoročie jeden z najväznejších problémov kardiológie a zdravotných systémov v súčasnom svete. Syndróm má nielen vysokú prevalenciu, ale má pre postihnutého pacienta veľmi nepriaznivú prognózu. V prípade ťažkého srdcového zlyhania jeden rok prežije iba polovica pacientov. Prevalencia srdcového zlyhávania napriek úspechom v liečbe stále narastá pre zlepšenú diagnostiku a pre starnutie populácií v mnohých krajinách vo svete. Očakáva sa, že prevalencia ochorenia vzrastie až na 3 % v nasledujúcom krátkom období 5 rokov.

Kľúčové slová: patofyziológia – zlyhanie srdca

Abstract

Chronic heart failure represents nowadays one of the most severe problems in cardiology and in all world's health care systems. Syndrome has not only high prevalence, but has worse prognosis for the patient with the disease. In case of severe heart failure only half of the patients will be living more, than one year. Prevalence of the heart failure despite successes in the treatment is increasing for improved diagnosis and population aging in many countries in the world. It is expecting, that the prevalence of this disease will increase to 3 % in the next short period of five years.

Key words: heart failure – pathophysiology

Úvod

Mortalita na srdcové zlyhávanie je neustále veľmi vysoká a porovnáva sa s nepriaznivou mortalitou na onkologické ochorenia. Keď sa berú do úvahy dôkazy EBM o poklese mortality dosiahnutom pri liečbe ACE-inhibítormi (či ARB) o 20–25 %, betablokátormi aditívne o 30 %, inhibítormi mineralokortikoidných receptorov aditívne o 15–30 %, predpokladalo sa, že tento problém bude v prevažnej miere vyriešený. Nie je tomu tak pre viacero sprievodných faktorov.

V bežnej klinickej praxi je uvedený prínos liečby podstatne menší, ako na to ukazujú výsledky z medicíny dôkazov [1,2]. V praxi v populácii je jasne vyšší vek pacientov, ktorí sú zaťažení polymorbiditami a liečebnou polypragmáziou, ktorá následne ovplyvňuje aj liečbu srdcového zlyhávania. Starnutie a vyšší vek pacientov doprevádzaný znížením svalovej hmotnosti, zhoršenou funkciou obličiek, spolu so zhoršenou adherenciou k liečbe pre výskyt vedľajších nežiaducich účinkov

liekov predstavujú limitujúce faktory liečebných prístupov. Existujú aj veľké rezervy v diagnostike postihnutých pacientov v bežnej klinickej praxi [3,4,5]. I keď mienka expertov v otázke vynájdenia nových liekov pre liečbu chronického srdcového zlyhávania bola poväčšine skeptická, predsa sa len preukázali dva nové liečebné prístupy v klinickej farmakoterapii – inhibícia neprilyzínu a inhibícia sodíko-glukózového kontransportéru SGLT2 [6,7,8].

Patofyziologické implikácie

Z definície vyplýva, že srdcové zlyhanie je stav, v ktorom srdce nie je schopné zabezpečiť adekvátnu perfúziu tkanív napriek normálnemu, alebo zvýšenému plniacemu tlaku. Viaceré klasifikácie rozoznávajú v tomto symptomatickom syndróme zlyhanie systolické a diastolické, akútne a chronické, zlyhanie ľavého a pravého oddielu srdca. Popisujú tiež mechanisticky dopredné a spätné zlyhanie (forward failure, backward failure). Guidelines Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) vyjadrujú to, či je zly-

hanie novovzniknuté (prvá manifestácia, náhly, alebo pomalý začiatok), či je prechodné (epizodické), alebo je chronické (stabilné, progredujúce, dekompenzované) [5,6,7,8].

Srdcové zlyhanie je komplexom symptómov únavy, skráteného dychu a kongescie, ktoré sú spojené s nedostatočnou perfúziou tkanív počas námahy a často s retenciou tekutín. Jeho pri-márnou príčinou je zhoršená schopnosť srdca naplniť, alebo vyprázdniť ľavú komoru srdca.

Tento symptomatický syndróm je charakterizovaný neadekvátnou srdcového výdaja pre metabolické potreby organizmu, pri ktorom sú postihnuté všetky orgány: srdce, obličky, pľúca, pečeň, kostrové svaly, cievy, mozog atď. V guidelines ESC je tiež uvedené, že pre definovanie tohto stavu je potrebná prítomnosť dvoch vecí: prítomnosť symptómov srdcového zlyhania v pokoji alebo pri zaťažení a objektívny dôkaz dysfunkcie srdca v pokoji. Tretia – odpoveď na liečbu – je iba podmienená pre definíciu. Dysfunkcia srdca môže byť buď systolická, alebo diastolická. Systolická znamená poruchu schopnosti myofibril skrátiť sa proti záťaži (teda generovať tlak a vyprázdniť sa) a diastolická znamená, že komora nie je schopná prijať krv v prostredí nízkeho tlaku (teda uvoľniť a naplniť sa): plnenie komory je pomalé, onskorené, alebo neúplné, ak nenastane kompenzačný vzostup tlaku v ľavej predsieni [9,10].

Hlavné patofyziologické aspekty, ktoré prispievajú k vývoju srdcového zlyhania, sú strata srdcového svalu (apoptóza), tlakové a objemové preťaženie, zníženie kontraktility a reštrikcia plnenia. Stav je spojený s abnormalitami metabolizmu kalcia v myocytoch. Intracelulárnu koncentráciu kalcia regulujú sarkolema, sarkoplazmatické retikulum i mitochondrie a dôležitá tu je aj myofibrilárna interakcia s kalcium. Tieto poruchy sú podmienené remodeláciou uvedených subcelulárnych organel. Remodelácia je zasa podmienená zmenami v génovej expresii pre proteínové komponenty a pre interakciu proteínov s fosfolipidmi. Dôležitá je sekvenca týchto dejov. Presné dôvody pre tieto orgánové zmeny nie sú známe, ale je zrejmé, že znížený srdcový výdaj (dôsledok neschopnosti srdca vyvinúť kontrakciu a relaxáciu) podmieňuje genézu zlyhania. Na začiatku sa aktivujú viaceré adaptačné mechanizmy, takže sa mení plazmatická neurohumorálna charakteristika a do cirkulácie sa uvoľňujú rôzne peptidy (pre udržanie srdcovej výkonnosti a krvného tlaku). Avšak prolongovaná expozícia viacerých faktorov zmenenej cirkulačnej situácii spôsobuje remodeláciu a dysfunkciu orgánov [11].

V ďalšom priebehu ľavokomorová dysfunkcia vedie ku neurohumorálnej aktivácii (RAAS). Angiotenzín II, aldosteron sú silnými pro-prorastovými faktormi modulujúcimi akumuláciu kolagénu okolo kardiomyocytov. Nahromadenie kolagénu v interstíciu znižuje denzitu kapilár, ktorá zväčšuje vzdialenosť prísunu kyslíka s následnou hypoxiou kardiomyocytov až ku ich výslednej apoptóze (programovanej bunkovej smrti). Angiotenzín II zvyšuje syntézu a uvoľňovanie katecholamínov, arginín vazopre-

sínu a endotelínu. Ku apoptóze prispieva aj zníženie syntézy kyslíčnika dusnatého, zvýšenie degradácie bradykinínu, stimulácia rastových faktorov buniek hladkého svalstva. Tým, že mení zloženie extracelulárnej matrix cez zvýšenú vaskulárnu fibrózu, tiež prispieva ku apoptóze. Hladina cirkulujúcich katecholamínov je vo vzťahu k intenzite prejavov srdcového zlyhávania, udržuujú úroveň kardiovaskulárnych funkcií aj v tomto stave zníženej kontraktility. U väčšiny pacientov je prítomná aj zvýšená aktivita RAAS ako v pokoji, tak aj pri telesnom zaťažení. Angiotenzín II potom potencuje účinky iných vazokonstrikčných hormónov a urýchľuje centrálnu a periférnu účinky sympatika. Tieto kompenzačné mechanizmy sú užitočné pre udržanie funkcie srdca v priebehu počiatočných štádií ochorenia, avšak majú potenciál prestrelenia a vedú potom ku nepriaznivým účinkom v neskorších štádiách ochorenia. Zhoršenie funkcie pumpy spolu so stimuláciou sympatika, zvýšenou spotrebou kyslíka v myokarde a zvýšením dozaťaženia vedú aj ku zníženiu prahu pre vznik fibrilácie a k arytmiám (aj za spoluúčasti hypokaliémie). Toto zhoršenie funkcie pumpy je aj pre zvýšenie napätia stien komory, masy ľavej komory aj veľkosti komory spolu so znížením koronárneho prietoku. Na zhoršení funkcie pumpy sa tak spoluúčastňujú zvýšenie vazopresorických systémov a vývhrového odporu. Dochádza ku zvýšeniu lokálnych i humorálnych rastových faktorov, proliferácii väziva a vyskytujú sa fetálne izoformy kontraktilných proteínov. Prehľbuje sa dysbalancia medzi vazokonstrikčnými a vazodilatačnými mechanizmami. Zníženie tonusu parasympatika a zvýšenie tonusu sympatika so zvýšením hladiny cirkulujúcich katecholamínov sa prejaví na zvýšení frekvencie srdca so snahou o zvýšenie tepového i minútového objemu srdca. Zvýšená srdcová frekvencia nie je však výhodná pre skrátenie diastoly a zníženie minútového objemu, ale aj pre zvýšenie spotreby kyslíka myokardom a jej ischemiu. Pridruženým nálezom je potom aj retencia tekutín (kardiorenálny syndróm). Tak sa patofyziologický proces vyvíja od adaptívnej remodelácie, kompenzačnej hypertrofie, zmenám systolickej a diastolickej funkcie, dysfunkcii pumpy k neurohumorálnym zmenám a zmenám aj v periférnej vaskulatúre [12,13].

Príčiny sú v dvoch tretinách ischemické (koronárna choroba srdca) a v jednej tretine neischemické (chlopňové chyby, endokardiálne ochorenia a fibróza, hypertenzia, kardiomyopatie, špecifické ochorenia myokardu, perikardiálne ochorenia, vrodené choroby srdca a arytmie. Z ďalších sú to stavy so zvýšením minútového objemu: anémia, tyreotoxikóza, hypovitaminóza B1, ale aj iatrogénne príčiny: napr. liečba nesteroidnými antiflogistikami, aniarytmikami, niektorými antagonistami kalcia, atď [14,15].

Klinické implikácie

V patofyziológii ochorenia sa v súčasnosti vo všeobecnosti akceptuje koncepcia neurohumorálnej inhibície. Aktivácia stresovej reakcie, ktorá pri jej krátkom trvaní zlepšuje kardiovaskulárny výkon, perfúziu periférie a schopnosť podať fyzický výkon, je z dlhodobého hľadiska nevýhodná. Pred-

stava je, že proti sebe sa spoluúčastnia dve sústavy neurohumorálnych látok. Na jednej strane je to sympatikový nervový systém s tvorbou katecholamínov, angiotenzín II, aldosteron, vazopresín a endotelín, ktoré majú pozitívne inotrópny, vazokonstrikčný, prokoagulačný a pro-proliferatívny charakter. Druhú stranu predstavujú oxid dusnatý, pedsieňový a mozgové natriuretické peptidy, urodilatín, prostacyklín a bradykinín, u ktorých dominujú vazodilatačné, antiagregačné a antiproliferatívne vplyvy. Prevažnosť prvej skupiny látok sa považuje za prognosticky nevýhodnú, keďže je energeticky nevýhodná a vedie ku nevýhodnej kardiovaskulárnej remodelácii. Na druhej strane prevažnosť druhej skupiny neurohumorálnych látok sa zdá byť z hľadiska dlhodobej prognózy výhodná. Vo svojej podstate sú dve možnosti, ako zvýšiť účinnosť druhej skupiny látok: ich priame podanie, alebo zníženie ich prirodzeného endogénneho rozpadu. Pozornosť je dlhodobo zameraná na atriálny natriuretický peptid a mozgový natriuretický peptid, ktoré sú nielen spoľahlivými markermi detekcie a účinnosti liečby srdcového zlyhávania, ale ich diuretický a vazodilatačný efekt by zlepšil hemodynamickú situáciu a následnú prognózu. Podávanie atriálneho natriuretického peptidu je limitované pre potrebu parentálneho podania a okrem toho chronické podávanie nepreukázalo benefit. Preto sa zameralo na zníženie inhibície rozpadu potenciálne protektívnych látok. Neprilyzín je endopeptidáza viazaná na membránu a nachádza sa vo viacerých tkanivách. Hydrolyzuje natriuretické peptidy a urodilatín. Inhibícia neprilyzínu (nazývaného aj neutrálneho endopeptidáza, či vazopeptidáza) sa stala byť ďalším prístupom ku zvýšeniu koncentrácie natriuretických peptidov. Určitou nevýhodou inhibície je skutočnosť, že neprilyzín rozkladá nielen natriuretické peptidy, ale aj angiotenzín II, a preto potenciálne inhibičný vplyv v zmysle vazodilatacie a antiproliferácie by mohol byť eliminovaný vazokonstrikčným a pro-proliferáčnym vplyvom zvyšujúcej sa hladiny angiotenzínu II. Kombinovaná liečba ACE-inhibítormi (enalapríl) a neprilyzínom (látka omapatrilát) však viedla ku väčšiemu výskytu vedľajších nežiaducich účinkov (angioneurotický edém). Preto až kombinovaná liečba ARB (valsartan) a neprilyzín (sakubitril) bola úspešná. Nielen pre nižší výskyt angioneurotického edému, ale aj pre fakt, že aktívny metabolit neinhibuje aminopeptidázu P, ktorá je popri ACE a neprilyzín tretím enzýmom inhibujúcim štiepenie bradykinínu. Dnes sa tento prístup už stal liečbou prvej línie u symptomatického systolického srdcového zlyhávania [15].

Záver

V tomto patofyziologickom kontexte dnes v klinickej praxi lekári vyjadrujú v závere nálezu u svojho pacienta

etiologiu, typ (novovzniknuté, prechodné, chronické), patogenézu (systolickú, diastolickú dysfunkciu, hypercirkulačnú), závažnosť symptómov (hodnotia klasifikáciou NYHA) a prítomnosť kongescie (klasifikáciou Killip-Kimbal). Liečebný prístup inhibítormi SGLT2 pôvodne zavedený pre liečbu pacientov s diabetes mellitus sa dnes stal pre pacientov so systolickým srdcovým zlyháváním farmakoterapeutickou možnosťou aj pre pacientov bez diabetes mellitus. Jeho princípy sú uvedené v zvláštnom príspevku v tomto čísle.

Literatúra

1. Braunwald E. The management of heart failure: the past, the present, and the future. *Circ Heart Fail* 2008; 1(1): 58–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.752162>>.
2. Packer M. The impossible task of developing a new treatment for heart failure. *J Card Fail* 2002; 8(4): 193–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1054/jcaf.2002.128001>>.
3. Šimko F. Patofyziológia. In: Goncalvesová E et al (eds). *Zlyhávania srdca*. ProLitera: Bratislava 2015: 71–82. ISBN 978-80-89668-03-8.
4. Goncalvesová E. Srdcové zlyhávania a diabetes mellitus. Nebezpečné spojenie. *Cardiol Lett* 2020; 29(1): 9–16.
5. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R et al. Clinical Research Initiative in Heart failure. Practical recommendations for the use of ACE-inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(4): 495–502. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1388-9842\(01\)00173-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1388-9842(01)00173-8)>.
6. McMurray J. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(3): 242–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.250>>.
7. McMurray J, Packer M, Desai AS et al. [PARADIGM-HF Investigators and Committees]. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>>.
8. Packer M, McMurray J, Desai AS et al. [PARADIGM-HF Investigators and Coordinators]. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131(1): 54–61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748>>.
9. Dzau VJ. Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70(10): 4C-11C. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91352-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(92)91352-5)>.
10. Šimko F. Patomechanizmus zlyhania srdca. In: Hulín I et al (eds). *Patofyziológia*. SAP: Bratislava 2002: 520–530. ISBN 9788080950439.
11. Goncalvesová E. Diabetes mellitus a srdcové zlyhávania: trendy v liečbe pre rok 2019. *Forum Diab* 2019; 8(2): 60.
12. Murín J, Bulas J, Wawruch M. Diabetická kardiomyopatia a srdcové zlyhávania. *Forum Diab* 2019; 8(3): 165–169.
13. Šimko F. Zlyhanie srdca. In: Kiňová S, Hulín I (eds). *Interná medicína*. ProLitera: Bratislava 2013: 265–282. ISBN 9788097025397.
14. Goncalvesová E. Diabetes mellitus a srdcové zlyhávania – osudová príťažlivosť. *Forum Diab* 2019; 8(2): 99–105.
15. Šimko F, Šimko J, Fábryová M. ACE-inhibition and angiotensin receptor blockers in chronic heart failure: pathophysiological consideration of the unresolved battle. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(3): 287–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1023/a:1026215712983>>.

Chronické srdcové zlyhávanie: minimum pre diabetológa

Chronic heart failure: a minimum for diabetologist

Eva Gonçalvesová

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava

✉ doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc. | eva.goncalvesova@nusch.sk | www.nusch.sk

Doručené do redakcie 3. 5. 2020

Prijaté po recenzii 20. 5. 2020

Abstrakt

Chronické srdcové zlyhávanie (SZ) je komplexný klinický syndróm s rôznorodou a často kombinovanou etiológiou. Vzhľadom na výsledky klinických skúšok s inhibítormi SGLT2, ktoré ukázali pokles mortality a hospitalizácií pre SZ u diabetikov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, sa pozornosť diabetológov sústreďuje nie len na manažment kontroly glykémie, ale aj na vyhodnotenie kardiovaskulárneho rizikového profilu pacienta. Doteraz sa záujem o kardiovaskulárne rizikové faktory koncentroval predovšetkým na aterosklerotické vazookluzívne príhody. Výsledky štúdií však naznačujú vysokú prevalenciu aj mortalitu diabetikov na srdcové zlyhávanie. V tomto článku poskytujeme základné informácie o klasifikácii, klinickom obraze, diagnostike, prognóze a manažmente SZ, ktoré môžu diabetológom poslúžiť pre rozhodovanie o potrebe odoslania pacienta na podrobnejšie vyšetrenie, ako aj pre voľbu optimálnej farmakoterapie diabetes mellitus 2. typu.

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie – diagnostika- diabetes mellitus – inhibitory SGLT2

Abstract

Chronic heart failure is a complex clinical syndrome with a diverse and often combined aetiology. Due to the results of clinical trials with SGLT2 inhibitors showing a decrease in mortality and hospitalizations for HF in diabetic patients with high cardiovascular risk, the attention of endocrinologists is focused not only on the glycaemic control but also on the evaluation of the patient's cardiovascular risk profile. Until now, interest in cardiovascular risk factors has focused mainly on risk of atherosclerotic vasoocclusive events. However, the results of the clinical trials suggest a high prevalence and mortality for heart failure in patients with diabetes. In this article, we provide basic information on the classification, clinical presentation, diagnosis, prognosis, and management of chronic HF. We hope the paper will be helpful for diabetologists and endocrinologists for decisions in patients referral for more detailed cardiologic evaluation, as well as for choosing the optimal pharmacotherapy for type II diabetes mellitus.

Key words: chronic heart failure – diabetes mellitus – diagnosis – SGLT2 inhibitors

Definícia a klasifikácia srdcového zlyhávania

Srdcové zlyhávanie (SZ) je zložitý syndróm s rôznou etiológiou, ktorý má komplexnú a nie celkom objasnenú patofyziológiu, pričom klinický obraz a prognóza bývajú variabilné. S prihliadnutím na tieto skutočnosti definovať SZ jednoducho a súčasne vyčerpávajúco prakticky nie je možné. Používa sa mnoho definícií SZ a rozdiely v jednotlivých formuláciách sú predovšetkým v tom, či sa dôraz kladie na patofyziologickú podstatu alebo skôr na klinickú charakteristiku syndrómu. Definícia používaná Európskou kardiologickou spoločnosťou je stručnejšia a sústreďuje sa na klinické charakteristiky syndrómu SZ: „Srdcové zlyhávanie je syndróm, pri ktorom má pacient typické symptómy (dýchavica, únava) a príznaky (zvýšený ju-

gulárny venózný tlak, opuchy, krepitácie na pľúcach a posunutý úder hrotu srdca) vyplývajúce z abnormálnej štruktúry alebo funkcie srdca“ [1].

Zdôrazňuje sa, že klinický syndróm SZ môže byť dôsledkom ochorenia perikardu, myokardu, endokardu, srdcových chlopní alebo určitých metabolických abnormalít aj keď najčastejšie je prejavom porušenej funkcie myokardu ľavej komory. SZ nie je synonymom pre kardiomyopatiu alebo dysfunkciu komôr. Tieto termíny opisujú len možné štrukturálne alebo funkčné poruchy spôsobujúce SZ. Uvedomenie si týchto súvislostí má ďalekosiahly význam pre dôsledný opis diagnózy SZ. Táto má rovinu syndromologickú (opis samotného SZ) a rovinu etiologickú (príčina SZ).

Cieľom klasifikačných schém je nie len vytvorenie rámca pre štandardizovaný opis klinického stavu pacienta, ale aj poskytnutie zásadnej prognostickej informácie a schémy, od ktorej sa má odvíjať liečebná intervencia. Najstaršou, neustále kritizovanou, ale stále najpoužívanejšou klasifikáciou SZ je klasifikácia podľa NYHA (tab. 1). Je založená na zhodnotení prítomnosti symptómov SZ v závislosti od fyzickej námahy vynakladanej pri bežných životných aktivitách. NYHA klasifikácia je jednoduchá, opiera o dôslednú anamnézu a nie je závislá na realizácii žiadnych pomocných vyšetrení. Nevýhodou je predovšetkým jej subjektivita, pretože sa opiera o aktuálne vyjadrovacie schopnosti pacienta a o individuálny úsudok lekára. Z toho vyplýva jej nízka reproduktibilita. Napriek týmto nedostatkom je funkčná trieda podľa NYHA silným a nezávislým prediktorom prežívania chorých so srdcovým zlyhávaním.

Patofyziologický rozmer má koncept klasifikácie SZ na základe ejekčnej frakcie ľavej komory (EF ĽK). V súčasnosti sú na základe EF ĽK definované 3 triedy SZ:

- SZ s redukovanou EF ĽK (HF_rEF – EF < 40 %)
- SZ so zachovanou EF ĽK (HF_pEF – EF ≥ 50 %)
- novou triedou je SZ so strednou (ľahko redukovanou EF) (mild reduced) – EF ĽK 40–49 % [1]

Klinický obraz

Vedúcimi symptómami sú dýchavica a únavnosť. V iničiálnych fázach ochorenia sú prítomné pri fyzickej námahe, neskôr aj pri námahe minimálnej alebo aj v pokoji. SZ je typicky ochorením starších (≥ 65 rokov) ľudí. Keď je proces vývoja SZ pomalý, pacienti príznaky skôr pripisujú veku a symptómy nevnímajú ako niečo neobvyklé. Z týchto dôvodov sa diagnóza často určí až vtedy, keď je pacient pre rozvinuté prejavy SZ prijatý do nemocnice. Len u niektorých pacientov sa ochorenie manifestuje prudkým nástupom symptómov vo forme pľúcneho edému [2].

Dyspnoe (dýchavica) je neprijemný subjektívny pocit nedostatku vzduchu či sťaženého dýchania. Dýchavica je veľmi nešpecifický symptóm, ktorý je prítomný pri rôznych chorobách srdca, pľúc alebo aj anémii. Pociť nedostatku vzduchu môže byť prejavom aj akútnej formy úzkosti (záchvaty paniky).

S ohľadom na intenzitu a klinickú závažnosť dýchavice môže táto byť ponáhlová, ortopnoická, nočná záchvatovitá, kľudová alebo až perakútna pri pľúcnom edéme. Ortopnoe je dýchavica, ktorá je provokovaná zaujatím horizontálnej polohy a je pre SZ typická. Je spôsobená zvýšeným krvným návratom. Pacienti s ortopnoe si

typicky pri spaní dávajú viac vankúšov po hlavu, v ťažších prípadoch spávajú v polosedie alebo sediac. Paroxyzmálna záchvatová dýchavica je náhly záchvat sťaženého, lapavého dýchania. Obyčajne k nemu dochádza v noci a pacienta zobúdzajú zo spánku. Kašeľ je častým príznakom alebo aj ekvivalentom dýchavice. Podobne ako ortopnoe sa môže zhoršovať v ľahu. Častým príznakom SZ je tzv. bendopnoe (zhoršenie dýchavice v predklone, napr. pri zaväzovaní topánok [3]).

Únava (slabosť, nevykonnosť) – rýchla unaviteľnosť pri záťaži je podobne ako dýchavica pravidelný, ale menej špecifický prejav SZ. „Nevládzem“ je asi najčastejšia fráza, ktorou pacienti charakterizujú svoje ťažkosti. Únava je dôsledkom nízkeho minútového objemu, ale prispievajú k nej abnormality funkcie kostrových svalov a iné nekardiovaskulárne komorbidity (napr. anémia).

K ďalším nekonštantným symptómom patria palpitácie, závrate alebo synkopy. Mnohí, najmä mladí pacienti, sa sťažujú na bolesti brucha najmä pod pravým rebrovým oblúkom (z kongescie pečene) alebo pocit včasného nasýtenia sa po jedle. Priberanie na hmotnosti a opúchanie najmä dolných končatín sú typickými prejavmi. V pokročilých fázach ochorenia je prítomné nechutenstvo a chudnutie.

Príznaky (fyzikálne) ochorenia – fyzikálny náález je u chorých s ľahšími formami ochorenia relatívne chudobný a pri liečbe môže byť úplne normálny. Naopak u chorých v pokročilejších štádiách chronického SZ alebo v epizódach akútneho zhoršenia sú vždy viac alebo menej vyjadrené celkové aj orgánové príznaky vyplývajúce z kongescie a hypoperfúzie a sympatikovej aktívácie. Ich prehľad uvádza tab. 2.

Zhodnotenie „volumového“ stavu pacienta

Fyzikálne znaky retencie tekutín sú najčastejším a najtypickejším prejavom SZ. Často sú subtilné a môžu uniknúť pozornosti. Sem patria prejavy ako zvýšená náplň jugulárnych vén, 3-dobý (gallop) rytmus srdca, chrôpky na pľúcach, pleurálne výpotky a pri pokročilom SZ aj periférne opuchy (dolné končatiny), ascites a až anasarca. Zriedkavo dominujú je prejavy kongescie, ale skôr prejavy z nízkeho minútového objemu srdca (chladná a studená koža akrálne, bledosť, nízky tlak krvi).

Pacienta vyšetrujeme v ľahu (hlavová časť posteľe je vyvýšená o 45°), kde lekár stojí pri pravej strane pacienta. Sledujeme náplň jugulárnych žíl na krku. Užitočným manévrom na odhalenie kongescie je kompresia oblasti pod pravým rebrovým oblúkom (hepato-jugu-

Tab. 1 | Funkčná klasifikácia srdcového zlyhávania podľa NYHA

trieda	definícia
I	pacienti so srdcovou chorobou, ale bez obmedzenia fyzickej aktivity, bežná aktivita nevyvolá dýchavičnosť ani únavu
II	pacienti so srdcovou chorobou a ľahkým obmedzením fyzickej aktivity, bez príznakov v pokoji, ľahká fyzická aktivita nespôsobuje dýchavičnosť a únavu (pacient vyjde bez dýchavičnosti viac ako jedno poschodie)
III	pacienti so srdcovou chorobou so značným obmedzením fyzickej aktivity, ľahká fyzická aktivita vyvolá dýchavičnosť alebo únavu (pacient vyjde bez dýchavice najviac jedno poschodie)
IV	pacienti so srdcovou chorobou s neschopnosťou robiť akúkoľvek fyzickú činnosť bez ťažkostí, symptómy SZ sú zjavné už v pokoji alebo pri minimálnej aktivite (osobná hygiena), ktorá ťažkosti stupňuje

lárny reflux); tlak prstami je postupný, trvalý a dostatočne silný, pričom pozorujeme zvýšenie plnenia pravej jugulárnej žily. U akútnej dekompenzácie SZ môže byť bolesť pod pravým rebrovým oblúkom veľmi silná a napodobňuje cholecystitídu. Niektorí pacienti akumulujú u SZ tekutiny až vo forme ascitu. Chrôpky alebo krepitácie obvykle sprevádzajú akútne SZ, pri chronických formách ich nachádzame zriedka. Prejavy aktivácie sym-

patiku (potenie, tachykardia, bledosť, chladné končatiny a iné akra) sú časté [2].

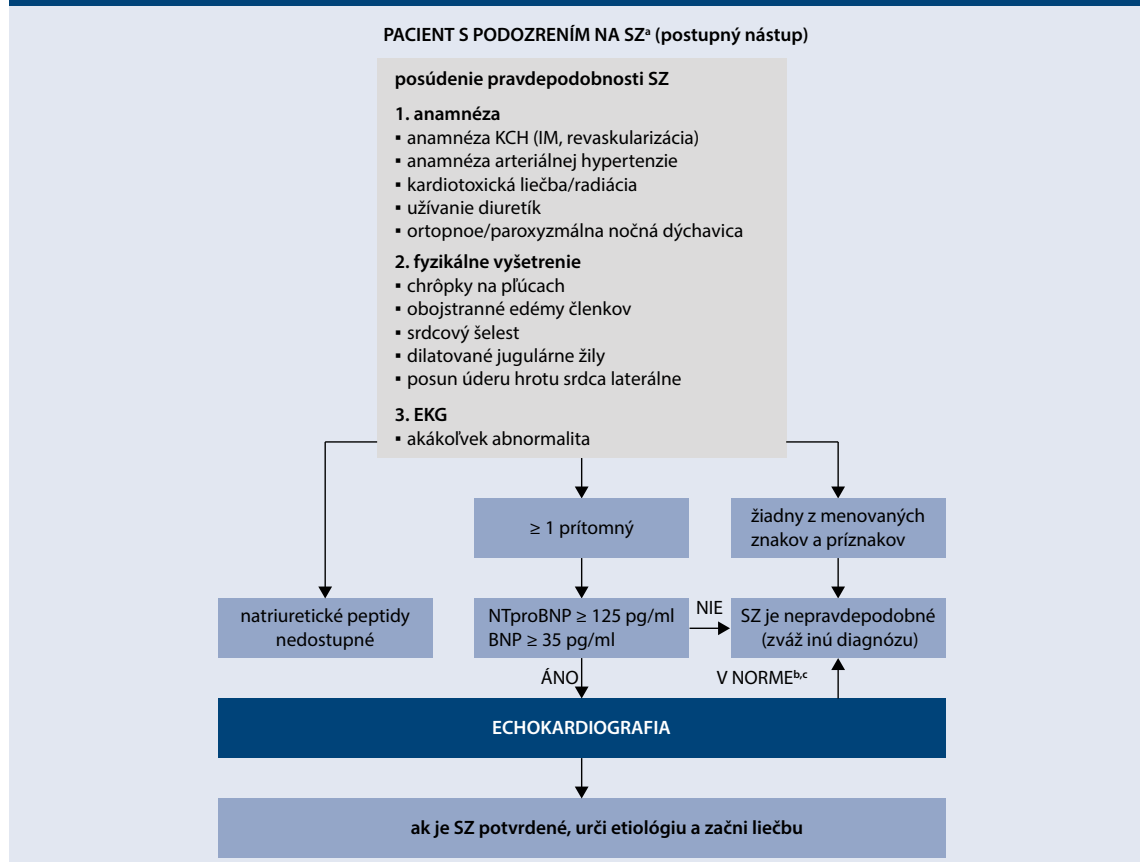
Diagnostika

Diagnostika SZ má dva aspekty. Prvým je rozpoznanie SZ ako príčiny ťažkostí chorého. Druhým je odhľadanie príčiny SZ, teda etiologická diagnostika syndrómu SZ. Okrem samotného základného ochorenia sa dia-

Tab. 2 | Symptómy a znaky typické pre srdcové zlyhávanie

symptómy typické	znaky viac špecifické
dušnosť, ortopnoe, paroxyzmálna nočná dušnosť, znížená tolerancia záťaže, únava, únavnosť, dlhší čas potrebný na zotavenie po fyzickej námahe, opuchy členkov	zvýšená náplň jugulárnych žíl, hepatojugulárny reflux, tretia srdcová ozva (galopový rytmus), hmatný úder hrotu posunutý laterálne a distálne
menej typické	menej špecifické
nočný kašeľ, sipot, pocit nadúvania, strata chuti do jedla, zmätenosť (zvlášť u starších pacientov), depresia, palpitácie, závrat, synkopa, dušnosť v predklone (bendopnoe)	nárast hmotnosti (> 2 kg/týždeň), chudnutie (pri pokročilom SZ), celkové chradnutie (kachexia), srdcový šelest, periférne edémy (členky, sakrálne, skrotum), pľúcne krepitácie, oslabené dýchanie a prítlmený poklop na bázach pľúc (pleurálny výpotok), tachykardia, nepravidelný pulz, tachypnoe, Cheyneovo-Stokesovo dýchanie, hepatomegália, ascites, studené končatiny, oligúria, nízky pulzný tlak

Schéma | Algoritmus diagnostiky srdcového zlyhávania. Upravené podľa [1]



BNP – natriuretický peptid typu B IM – infarkt myokardu KCH – koronárna choroba NT-proBNP – N-terminálny koniec prohormónu natriuretického peptidu B NP – natriuretické peptidy SZ – srdcové zlyhávanie

a – pacient udáva symptómy typické pre SZ (tab. 2) b – normálne objemy a funkcie komôr a predsiení c – zväžte iné príčiny zvýšených natriuretických peptidov

gnostika koncentruje na identifikáciu potenciálne reverzibilných faktorov zapríčínujúcich aktuálne zhoršenie stavu alebo progresiu SZ. Vyšetrenie pacienta so SZ má tiež poskytnúť informácie o závažnosti ochorenia, jeho prognóze a vývoji. Všetky tieto vyšetrenia majú byť podkladmi pre rozhodnutie o komplexnej, individualizovanej optimálnej liečbe. **Tento článok sa koncentruje len na diagnostiku prítomnosti/nepřítomnosti syndrómu SZ.** Algoritmus diagnostiky syndrómu SZ ukazuje [schéma](#). Hlavnú úlohu v diagnostike SZ a vo vedení liečby majú zobrazovacie metódy. Kľúčovú úlohu má echokardiografia z dôvodu presnosti, dostupnosti (vrátane prenosnosti), bezpečnosti a ceny. Echokardiografia môže byť doplnená ďalšími modalitami zobrazovacích vyšetrení (CT, MRI, transezofageálna echokardiografia, angiografia a ventrikulografia, nukleárne vyšetrovacie metódy), ktoré sú vyberané podľa ich schopnosti odpovedať na špecifické klinické otázky s ohľadom na kontraindikácie a riziká jednotlivých vyšetrení.

Využitíu biomarkerov v diagnostike a manažmente SZ sa venuje iný článok tohto časopisu. Pre diagnostiku sa najčastejšie používa stanovenie hladiny tzv. natriuretických peptidov BNP a NT-proBNP. Väčší význam majú pri diagnostike akútneho SZ. V diagnostike chronického SZ sa ich diagnostický prínos opiera o vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu. Znamená to, že ak sú hodnoty NTproBNP < 125 pg/ml a BNP < 35 pg/ml, je diagnóza chronického SZ veľmi nepravdepodobná.

Diagnostika syndrómu SZ so zachovanou EF ĽK môže byť zložitá. Opiera sa o pátranie po znakoch a príznakoch SZ a echokardiografické posúdenie tzv. diastolickej funkcie ľavej komory. Na jeho rýchlu diagnostiku môže pomôcť aj skóre vypracované pre vyhodnotenie rizika prítomnosti SZ so zachovanou EF ĽK u chorých s námahovou dýchavicou nejasnej etiológie [3]. Podľa tohto skóre pacienti s obezitou, fibriláciou predsiení a nekontrolovanou hypertenziou majú veľmi vysoké riziko prítomnosti SZ so zachovanou EF ĽK.

Prognóza

Prežívanie pacientov so SZ sa odhaduje na 50 % v nasledujúcich 5 rokoch a len 10 % po 10 rokoch od diagnózy. Vo všeobecnosti sa uznáva, že prežívanie pacientov so SZ je porovnateľné s prežívaním chorých s niektorými malígnymi ochoreniami, napr. karcinómom hrubého čreva. Riziko úmrtia pacienta so SZ je viac ako 3-násobné v porovnaní s vekom a pohlavím podobnými pacientmi s kardiovaskulárnym ochorením bez srdcového zlyhávaní [4].

Vekovo štandardizovaná miera úmrtnosti na SZ vo viacerých krajinách Európy bola v roku 2008 32,6/100 000 obyvateľov. Z hľadiska mechanizmu úmrtí 50 % pacientov zomiera pre progredujúce SZ, 20 % náhlou smrťou, ostatní z nekardiálnych príčin.

Srdcové zlyhávanie je chronická choroba s epizódami zhoršovania, preto neprekvapuje, že je počet rehospitalizácií vysoký. Jedna tretina až jedna polovica pacien-

tov je opakovane hospitalizovaná v priebehu 12 mesiacov. Potreba opakovaných hospitalizácií je jedným zo základných problémov v manažmente pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Opakované hospitalizácie signalizujú zlú prognózu, znižujú kvalitu života a z ekonomického aj organizačného hľadiska významne zaťažujú systém zdravotnej starostlivosti.

Manažment srdcového zlyhávaní a s ohľadom na prítomnosť diabetes mellitus

K farmakologickej liečbe diabetikov so SZ sa pristupuje dnes rovnako ako u nediabetikov. Konzervatívna nefarmakologická liečba sa sústreďuje na diétu, kontrolu príjmu tekutín, režimové opatrenia vrátane fyzického tréningu a dôslednú edukáciu pacientov a príbuzných či opatrovateľov.

Inhibítory renín-angiotenzínového systému sú základným kameňom pri liečbe oboch porúch (diabetes mellitus 2. typu/DM2T a SZ). Zabráňujú vzniku SZ aj progresii nefropatie u pacientov s DM2T. Znižujú riziko kardiovaskulárnej smrti a hospitalizácie. Diabetes nemá vplyv na veľkosť relatívneho prínosu ACE-inhibítorov u pacientov so SZ, ale pacienti s DM2T majú väčší absolútny úžitok z podávania ACE-inhibítorov.

U pacientov so SZ spironolaktón a eplerenón aj sakubitril valsartan znižujú mortalitu o ďalších 20–30 %. Dôležité je, že v štúdiu s eplerenónom pri miernom SZ mali pacienti s diabetom alebo obezitou väčší prínos v zmysle redukcie morbidity a mortality ako pacienti bez poruchy tolerancie glukózy [5]. Zdá sa tiež, že pacienti so SZ a DM2T majú rovnaký prínos z liečby sakubitril valsartanom pri znížených rizikách z terapie. Ak pacient dostával v štúdiu sakubitril valsartan namiesto enalaprilu, pacienti s DM2T mali menšiu pravdepodobnosť hypotenzie, ako tí bez DM2T [6].

Najúčinnnejšie lieky v liečbe SZ sú beta-adrenergné blokátory. V minulosti boli obavy z používania tejto triedy liekov u pacientov s DM2T kvôli obavám, že zvyšujú riziko a maskujú príznaky hypoglykémie. S nástupom nových antidiabetík sa znížilo riziko hypoglykémie. Ešte dôležitejšie je, že štúdie ukázali, že u pacientov s DM2T a SZ použitím betablokátorov sa znižuje morbidita a mortalita rovnako, ak nie viac ako u chorých bez DM2T. Významný efekt majú aj nízke dávky betablokátorov [7].

V prípade SZ so zachovalou EF ĽK (u tzv. diastolického SZ) je dnes liečba stále nejasná. Sústreďuje sa na kontrolu rizikových faktorov, dôraznú liečbu komorbidít (hypertenzia, fibrilácia predsiení, dyslipidémia, anémia, obštrukčná choroba pľúc a pod). Podávajú sa diuretiká pre kontrolu symptómov a digoxín pri fibrilácii predsiení.

SGLT2 inhibítory (SGLT2) empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín, ktoré boli v klinických skúškach podávané diabetikom s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením alebo s jeho vysokým rizikom, konzistentne a významne znížili riziko hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Na základe toho sú SGLT2i odporúčané pre zníženie rizika hospitalizácie pre SZ u pacientov s DM2T a vysokým kardiovaskulárnym rizikom [8]. Empagliflo-

zín sa odporúča pacientom s DM2T a vysokým kardiovaskulárnym rizikom aj pre zníženie rizika úmrtia z kardiovaskulárnych príčin [9].

Štatisticky a klinicky vysoko významný (a do určitej miery prekvapivý) prínos SGLT2i na kontrolu SZ u diabetikov viedol k úvahám o ich možnom benefite aj u pacientov so SZ bez ohľadu na prítomnosť diabetu. Bolo naplánovaných niekoľko klinických štúdií, ktoré testujú dopad SGLT2i na mortalitu, kardiovaskulárne príhody a hospitalizácie pre SZ, a to tak pri SZ s redukovanou ako aj zachovanou EF ĽK. V prvej z nich, ktorá už bola ukončená a publikovaná, sa podával dapagliflozín alebo placebo symptomatickým pacientom so SZ a EF ĽK $\leq 40\%$ [10]. Dapagliflozín pridaný k štandardnej liečbe SZ znížil relatívne riziko kardiovaskulárnych úmrtí a zhoršenia SZ o 26 %, znížila sa aj celková mortalita (RRR -17 %), zlepšila sa aj kvalita života. Tieto účinky boli porovnateľné u pacientov s DM2T a bez neho. Najčastejším nežiaducim účinkom bola deplécia objemu a zhoršenie renálnych funkcií. S napätím sa očakávajú výsledky ďalších štúdií, najmä tých zameraných na SZ so zachovanou EF ĽK. Už teraz je však jasné, že SGLT2i budú mať miesto v algoritme farmakologickej liečby SZ s redukovanou EF ĽK.

Literatúra

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(8): 891–975. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.592>>.
2. Gonçalvesová E, Danková M, Lesný P et al. Demographic and clinical characteristics in patients hospitalised with heart failure in Slovakia. *SLOVASeZ II registry. Cardiology Lett* 2017; 26(5): 269–275.
3. Reddy YN, Carter RE, Obokata M et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018; 138(9): 861–870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>>.
4. Gonçalvesová E et al. *Srdcové zlyhávanie*. ProLitera: Bratislava 2016. ISBN 9788089668038.
5. Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(1): 11–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci17-0052>>.
6. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS et al. [PARADIGM-HF Investigators and Committees]. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>>.
7. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE et al. Are betablockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of largescale clinical trials. *Am Heart J* 2003; 146(5): 848–853. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00403-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00403-4)>.
8. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(2): 196–213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1673>>.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
10. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.

Inhibítory SGLT2 v liečbe diabetes mellitus

SGLT2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus

Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH | peter.jackuliak@fmed.uniba.sk | www.uniba.sk

Doručené do redakcie 13. 4. 2020

Prijaté po recenzii 15. 5. 2020

Abstrakt

Inhibítory SGLT2 sú najnovšou skupinou antidiabetík. Počiatočnú skepsu ohľadne mechanizmu pôsobenia (glykosúrie) vystriedalo výrazné nadšenie nad komplexným efektom na kardiometabolický efekt tejto skupiny antidiabetík. Inhibítory SGLT2 pri manažmente pacienta s diabetes mellitus 2. typu významne znižujú glykémiu, sú bez rizika hypoglykémie, majú efekt na pokles krvného tlaku, zlepšenie prejavov srdcového zlyhávania. Kardiovaskulárne orientované štúdie (CardioVascular Oriented Trials – CVOT) preukázali významný benefit na redukcii kardiovaskulárnej mortality a zníženie rizika jednotlivých kardiovaskulárnych príhod. Všetky benefity významne prevažujú riziká liečby. V súčasnosti sú podľa posledných algoritmov indikované ako druholíniová (na Slovensku pre indikačné obmedzenia ako tretiolíniová) liečba preferovaná u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením, srdcovým zlyhávaním a chronickým ochorením obličiek.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – inhibítory SGLT2 – kardiovaskulárne benefity

Abstract

SGLT2 inhibitors are the latest class of antidiabetic drugs. Initial scepticism about the mechanism of action – glycosuria – was replaced by a strong enthusiasm over the complex cardio metabolic effect of this group of antidiabetic drugs. Inhibitors SGLT2 in the management of a patient with type 2 diabetes mellitus significantly reduces glycaemia, without the risk of hypoglycaemia, have a positive effect on blood pressure decrease, improve the heart failure. Cardiovascular oriented trials (CVOT) have shown a significant benefit in reducing cardiovascular mortality and reducing the risk of individual cardiovascular events (stroke, acute coronary syndrome and cardiovascular death). All benefits significantly outweigh the risks of these drugs. According to the latest treatment algorithms is this group in the second-line (in Slovakia for indication constraints in the third-line), preferred for patients with atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure and chronic kidney disease.

Key words: cardiovascular benefits- type 2 diabetes mellitus – inhibitors SGLT2

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) sú poslednou novou skupinou antidiabetík, ktoré sa za posledné roky stali bežnou súčasťou klinického manažmentu diabetikov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Sodíkovo-glukózový kotransportér 2 sa nachádza v proximálnom tubule obličiek. Jeho hlavnou funkciou je aktívny kotransport sodíka a glukózy. SGLT2i pôsobia v obličkách – blokujú zvýšenú reabsorpciu glukózy, zvyšujú glykosúriu s následným znížením glykémie [1]. Účinok inhibítorov SGLT2 je nezávislý od sekrécie alebo účinku inzulínu. Sú účinné bez ohľadu na funkciu B-bunky [2]. Dlhodobou zlepšujú glykemickú kompenzáciu bez zvý-

šeného rizika hypoglykémie, sú asociované so znížením krvného tlaku (pokles systolického TK o 2–4 mm Hg, diastolického TK o 1–2 mm Hg) a s poklesom telesnej hmotnosti (približne 2 kg) [3].

Strata glukózy močom pri liečbe SGLT2i spúšťa niekoľko kompenzačných ciest (schéma 1). Po použití SGLT2i dochádza k rýchlemu skorému zvýšeniu plazmatického glukagónu, čo pravdepodobne vyplýva zo zníženia (inhibičnej) parakrinnej signalizácie v Langerhansových ostrovcích, ako aj z centrálnych signálov vyvolaných klesajúcou hladinou glukózy [4]. SGLT2i môžu tiež pôsobiť priamo na alfa-bunky, aspoň in vitro, a vo vysokých dávkach, aby sa znížil príjem glukózy závislý od SGLT1 a podporilo sa uvoľňovanie glukagónu [5]. Vý-

sledné zníženie pomeru „inzulín – glukagón“ spôsobuje zvýšenie produkcie glukózy v pečeni, ktoré je sprostredkované glykogenolýzou a následne glukoneogéznou [4]. V priebehu času vzniká ďalšia požiadavka na zvýšenú produkciu glukózy nahradená inými metabolickými kompenzáciami a glukagón, hepatálny glykogén a hepatálna glukoneogéza sa vracajú k normálu [6]. Diéta s nízkym obsahom uhľohydrátov vyvoláva podobné dynamické metabolické zmeny. Renálna glukoneogéza je však tiež modulovaná po inhibícii SGLT2, čo môže ovplyvniť reguláciu glukózy v postabsorpčnom stave, pretože glukóza pochádzajúca z glukoneogézy sa zvyčajne poskytuje v takmer rovnakom množstve proximálnym tubulom a pečeno [7].

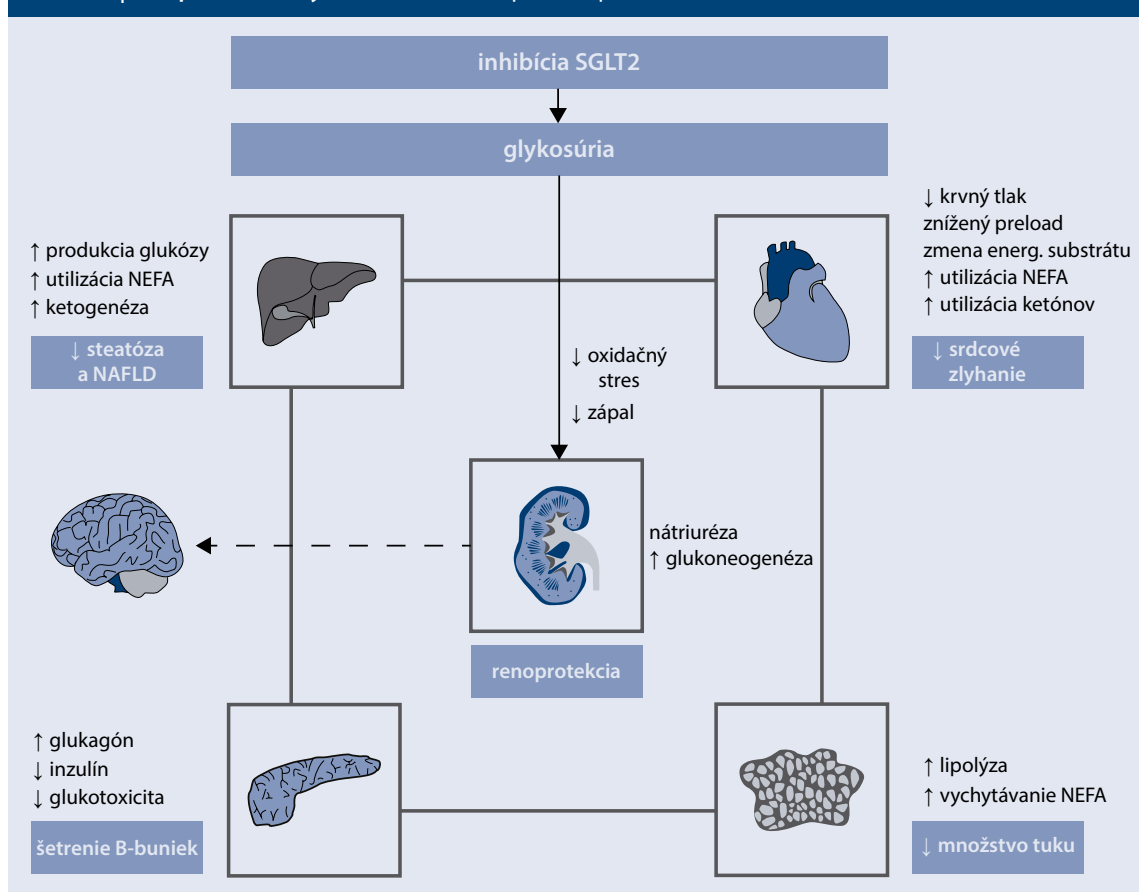
Kardiovaskulárne prínosy

Prvotnú skepsu so zavedením tejto skupiny liekov vystriedalo prekvapivé pozitívne zistenie o ich kardiovaskulárnom benefite. Aktuálne máme štyri veľké randomizované klinické štúdie s SGLT2i zahŕňajúce 38 723 pacientov s DM2T. Tri boli kardiovaskulárne orientované štúdie štúdie – EMPA-REG OUTCOME (empagliflozín), program CANVAS (štúdie CANVAS a CANVAS-R s kana-

gliflozínom) a DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozín) [8–10]. Tieto štúdie hodnotili účinok inhibície SGLT2 na primárny výsledok závažných kardiovaskulárnych príhod, definovaných ako nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo kardiovaskulárna smrť. Naopak, štúdia CREDENCE bola špeciálne navrhnutá na testovanie účinku inhibície SGLT2 na výsledky funkcie obličiek u pacientov so zistenou diabetickou nefropatiou, s primárnym výsledkom zdvojnásobenia kreatinínu v sére, konečného štádia ochorenia obličiek alebo úmrtia spôsobeného kardiovaskulárnymi chorobami alebo ochorením obličiek [11]. Všetky štyri štúdie boli hodnotené na základe výskytu príhod (tzv. event-driven, dvojito zaslepené, randomizované, placebo kontrované štúdie, pričom účastníci dostávali štandardnú starostlivosť podľa pravidiel.

SGLT2i majú mnohé kardiometabolické efekty a benefity, ktoré významne prevažujú riziká a nežiaduce účinky [12]. Na základe štúdií či v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami či inzulínom, sú SGLT2i efektívne na zníženie glykémie, dosahujú zníženie HbA_{1c} o 4,4–12,1 mmol/mol (0,4–1,1 %) v závislosti od východiskovej hodnoty HbA_{1c} a od konkrétneho po-

Schéma 1 | Komplexné účinky inhibície SGLT2. Upravené podľa [2]



NAFLD – nealkoholová steatóza pečene/non-alcoholic fatty liver disease NEFA – voľné masťné kyseliny/non-esterified fatty acids

užiteho lieku a použitej dávky [4,13,14]. Liečba SGLT2i je spojená s nízkym výskytom hypoglykémie a môžu sa pridať k akejkoľvek existujúcej liečbe DM, aby sa dosiahlo zníženie HbA_{1c} bez ohľadu na základnú liečbu [15]. Strata energie vyvolaná SGLT2i vedie k úbytku hmotnosti. Stupeň chudnutia sa mierne líši v závislosti od látky a použitej dávky. Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných štúdií zahŕňajúcich účastníkov liečených 300 mg kanagliflozínu, 25 mg empagliflozínu alebo 10 mg dapagliflozínu denne preukázala v porovnaní s placebom úbytok telesnej hmotnosti 2,66 kg, 1,81 kg a 1,80 kg [16]. SGLT2i znižujú TK podporovaním osmotickej diurézy a kontrakcie intravaskulárneho objemu. Nezdá sa, že by tento účinok súvisel so znížením HbA_{1c}, pretože jedinci s mierne zníženou funkciou obličiek vykazovali pokles TK napriek minimálnej redukcii HbA_{1c}. SGLT2i znižujú systolický TK o 3,4–5,4 mm Hg a diastolický TK o 1,5–2,2 mm Hg [12].

Kardiovaskulárne benefity SGLT2i väčšinou nesúvisia s rozsahom zníženia glukózy a vyskytujú sa príliš skoro na to, aby boli výsledkom zníženia hmotnosti. Rýchle oddelenie placebo a aktívnych ramien v štyroch štúdiách, pokiaľ ide o zníženie hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ), naznačuje, že priaznivé účinky dosiahnuté v týchto štúdiách sú pravdepodobnejšie výsledkom zníženia udalostí spojených so SZ. Mohli by zahŕňať účinky na hemodynamické parametre, ako je znížený objem plazmy, priame účinky na srdcový metabolizmus a funkciu alebo iné účinky CV [28–30].

Kardio renálne prínosy

SGLT2i preukázali významný kardio renálny prínos u pacientov s DM2T, ktorí majú buď preukázané kardiovaskulárne ochorenie alebo mnohopočetné kardiovaskulárne rizikové faktory [8,9,23]. V štúdií o kardiovaskulárnych výsledkoch s empagliflozínom (EMPA-REG OUTCOME) sa významne znížil 3-bodový kardiovaskulárny end-point (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievná mozgová príhoda), obzvlášť pozoruhodné boli výrazné a včasné účinky empagliflozínu na kardiovaskulárnu smrť a hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie, ktoré sa znížilo o 38 %, resp. 35 % [8,23,24]. Okrem toho sa znížila celková úmrtnosť o 32 %. Dôležité je, že zníženie kardiovaskulárnej smrti nebolo jasne vysvetlené znížením aterosklerotických výsledkov; miera infarktu myokardu a cievnnej mozgovej príhody zostali pri liečbe nezmenené. Tvrdenie, že srdcové zlyhanie bolo výsledkom najcitlivejším na inhibíciu SGLT2, bolo potvrdené v programe Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS), v ktorom kanagliflozín alebo placebo dostalo 10 142 osôb s DM2T buď so zisteným kardiovaskulárnym ochorením alebo s viacerými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi [9]. Napriek širším vstupným kritériám, ktoré viedli k zahrnutiu oboch pacientov, pre ktorých sa kanagliflozín použil na primárnu a sekundárnu prevenciu kardiovaskulárných ochorení, inhibícia SGLT2 spôsobila takmer identické zníženie miery srdcového zlyhávania (HR

0,67 v programe CANVAS a HR 0,65 v štúdiu EMPA-REG OUTCOME) [24, 25].

Vedľajšie účinky SGLT2i

Najbežnejším vedľajším účinkom SGLT2i je zvýšený výskyt genitálnych mykotických infekcií (najmä balanitída a vulvovaginitída). Niektoré, ale nie všetky, štúdie ukázali, že tieto lieky sú tiež spojené s malým zvýšením rizika infekcií močových ciest (UTI) [17]. Tieto účinky sú pripisované zvýšenej glukozúrii vyvolanej týmito liekmi. Vo všeobecnosti sú tieto udalosti mierne až stredne závažné a nevyžadujú prerušenie liečby.

Diabetická ketoacidóza (DKA) je ďalšou komplikáciou liečby SGLT2i. Je spojená s hladinami glukózy < 13,9 mmol/l a je označovaná ako „euglykemická DKA“ [18].

V programe CANVAS boli účastníci liečení kanagliflozínom vystavení vyššiemu riziku amputácie dolných končatín ako tí, ktorí dostávali placebo (6,3 oproti 3,4 účastníkom postihnutým na 1 000 osoborokov; HR 1,97 [95% CI 1,41, 2,75]), pričom 71 % dotknutí účastníci mali najvyššiu amputáciu na úrovni špičky alebo metatarzu [9]. Najvyššie absolútne riziko amputácie sa vyskytlo medzi jedincami, ktorí mali v anamnéze amputáciu alebo ochorenie periférnych ciev, ale relatívne riziko amputácie u kanagliflozínu oproti placebo bolo v týchto podskupinách podobné.

Kanagliflozín môže tiež zvyšovať riziko zlomenín kostí. V programe CANVAS bol výskyt všetkých zlomenín vyšší pri použití kanagliflozínu oproti placebo (15,4 oproti 11,9 účastníkom so zlomeninou na 1 000 osoborokov; HR 1,26 [95% CI 1,04, 1,52]). Medzi nálezmi medzi dvoma štúdiami, ktoré obsahovali program CANVAS (CANVAS a CANVAS-R), sa však vyskytli dôkazy o heterogenite, pričom zlomeniny s nízkou traumou a všetky zlomeniny sa vyskytovali s vyššou frekvenciou v skupinách s kanagliflozínom vs placebo v skupine CANVAS, ale nie v CANVAS-R [9]. Zvýšenie rizika zlomenín pri kanagliflozíne sa pozorovalo v prvých niekoľkých týždňoch po začatí liečby, s pokračujúcim zvyšovaním jeho výskytu [19]. V štúdií EMPA-REG OUTCOME bol podiel účastníkov, u ktorých vznikli zlomeniny, nízky v skupine s empagliflozínom aj v skupine s placebom (3,8 %, resp. 3,9 %) [8]. Metaanalýza štúdií hodnotiacich kombinované bezpečnostné výsledky kanagliflozínu, dapagliflozínu a empagliflozínu nepodporila škodlivý účinok SGLT2i na kosť [20]. Výskyt zlomenín bol 1,59 % v skupine SGLT2i a 1,56 % v kontrolnej skupine.

SGLT2i znižujú krvný tlak indukciou osmotickej diurézy. Tento účinok je prospešný u jednotlivcov s nekontrolovanou hypertenziou, ale môže viesť k posturálnym závratom, ortostatickej hypotenzii a dehydratácii, najmä u starších jedincov s ochorením obličiek alebo u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká [21,22].

Prínosy v liečebných možnostiach u diabetikov

SGLT2i predstavujú najväčšiu zmenu v liečebných možnostiach v odporúčaniach ADA/EASD za posledné roky,

ktoré sú už platné od roku 2018 [26]. SGLT2i majú v tomto algoritme svoje miesto hlavne v 2-kombinácii a v 3-kombinácii (schéma 2). V texte odporúčaní sa spomína aj možnosť monoterapie, ktorá však u nás nie je možná. Podľa indikačného obmedzenia platného v Slovenskej republike hradená liečba SGLT2i sa môže indikovať u dospelých pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} \geq 7\%$ podľa štandardu DCCT):

- v kombinácii so sulfonyleureou (t. j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonyleurey, s BMI > 28 kg/m²
- v kombinácii s inzulínom (t. j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie [10]

Záver

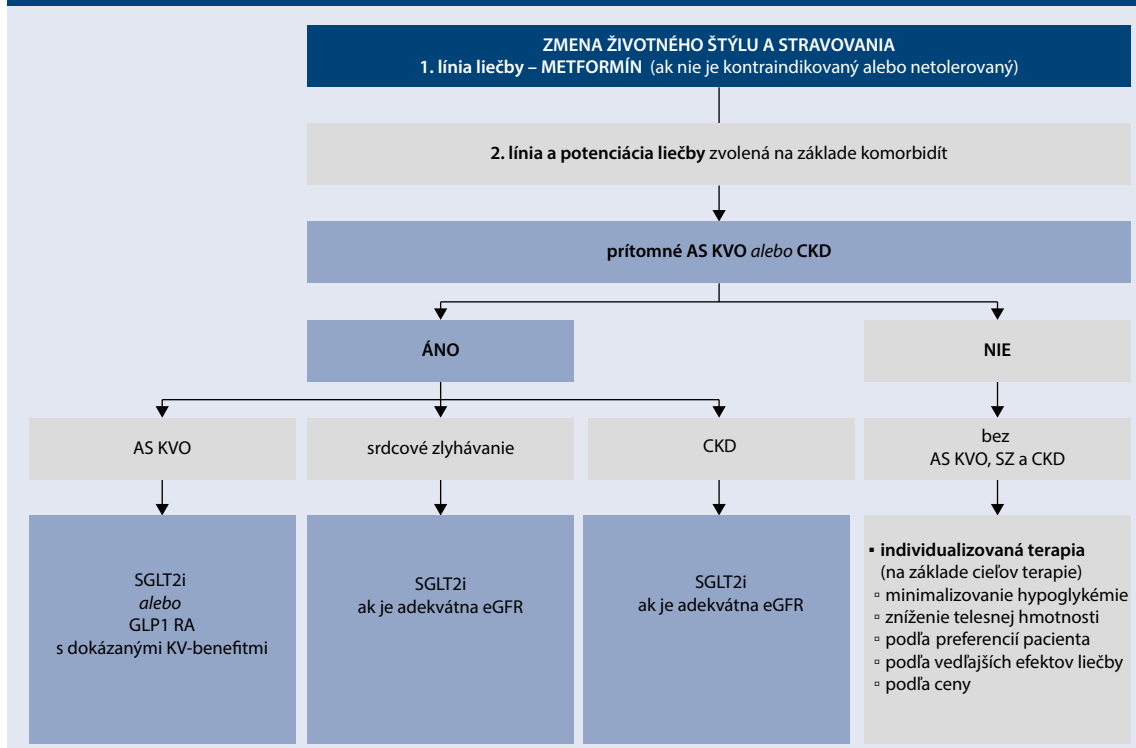
Zavedenie SGLT2i je príkladom modernej a efektívnej liečby DM2T presahujúcej efekt na glykémiu [31]. SGLT2i sú skupinou liekov, ktoré pôsobia odlišným mechanizmom ako tradičné antidiabetiká. Glykosúria, ktorá sa predtým považovala za príznak slabšej glykemickej kontroly, sa už v súčasnosti používa na zníženie hladín glukózy v krvi. Zvýšená glykosúria pri použití SGLT2i zlepšuje glykémiu a vedie k strate kalórií a miernemu úbytku hmotnosti,

malému poklesu krvného tlaku, nízkemu výskytu hypoglykémie a zlepšeným funkciami B-buniek u diabetikov. SGLT2i teda pôsobia ako tzv. „polypill“. Veľmi zdôrazňovaný je hlavne kardiovaskulárny benefit tejto triedy antidiabetík. SGLT2i sú všeobecne dobre tolerované. Berúc do úvahy všetky výhody tejto triedy, ktoré sú okrem kontroly glykémie a celkové ovplyvnenie kardiometabolického rizika, sa táto trieda antidiabetík stáva v každodennej klinickej praxi populárna a určite veľmi inovatívnu skupinou.

Literatúra

1. Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ et al. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(Suppl 2): 9–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13650>>.
2. Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2098–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>>.
3. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(8): 783–794. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12670>>.
4. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: *Clinical Physiology. Cell Metab* 2017; 26(1): 27–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.011>>.

Schéma 2 | Komplexné účinky inhibície SGLT2. Upravené podľa [2]



AS KVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie CKD – chronické ochorenie obličiek/chronic kidney disease eGFR – glomerulárna filtrácia
GLP1 RA – receptoroví agonisti GLP1 SZ – srdcové zlyhávanie

5. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015; 21(5): 512–517. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm.3828>>.
6. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 499–508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI72227>>. Erratum in *J Clin Invest*. 2014; 124(4): 1868.
7. Sasaki M, Sasako T, Kubota N et al. Dual Regulation of Gluconeogenesis by Insulin and Glucose in the Proximal Tubules of the Kidney. *Diabetes* 2017; 66(9): 2339–2350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db16-1602>>.
8. 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>>.
9. 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>>.
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. 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>>.
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
12. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2118–2125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4663-6>>.
13. Stenlöf K, Cefalu WT, Kimet KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4): 372–382. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12054>>.
14. Roden M, Weng J, Eilbrachet J et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3): 208–219. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70084-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70084-6)>.
15. Wang Z, Sun J, Hanet R et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(1): 113–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13047>>.
16. Catani Pinto L, Varvaki Rados D, Reck Remonti L et al. Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7(Suppl 1): A58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-7-S1-A58>>.
17. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159(4): 262–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007>>.
18. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376(23): 2300–2302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1701990>>.
19. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 157–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3167>>.
20. Tang HL, Li DD, Zhang JJ et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(12): 1199–1206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12742>>.
21. Majewski C, Bakris GL. Blood Pressure Reduction: An Added Benefit of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 429–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1596>>.
22. Schork A, Saynisch J, Vosseler A et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovascular Diabetology* 2019; 18(1): 46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0852-y>>.
23. Verma S, Mazer CD, Fitchett D et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME(R) randomised trial. *Diabetologia* 2018; 61(8): 1712–1723. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4644-9>>.
24. Fitchett D, Butler J, van de Borne P et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2018; 39(5): 363–370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx511>>.
25. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2018; 138(5): 458–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>>.
26. Davies MJ, D'Alessio D, 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). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
27. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
28. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016; 37(42): 3192–3200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw110>>.
29. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2): 215–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>>.
30. Verma S, McMurray JJ, Cherney DZ. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol* 2017; 2(9): 939–940. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1891>>.
31. Baruah MP, Makkur BM, Ghatnatti VB et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor: Benefits beyond glycemic control. *Indian J Endocrinol Metab* 2019; 23(1): 140–149. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM_160_17>.

Využitie glukomerov v starostlivosti o pacientov s diabetes mellitus

Use of glucometers in the care of patients with diabetes mellitus

Dana Prídavková, Ľudovít Šutarík, Peter Galajda, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ **MUDr. Dana Prídavková, PhD.** | dana.pridavkova@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 21. 6. 2020

Prijaté po recenzii 1. 7. 2020

Abstrakt

Poznanie glykémie je kľúčovým indikátorom glykemickej kompenzácie. Existuje množstvo biochemických procesov k overeniu hladiny glykémie, z ktorých dominuje elektrochemická analýza pre jednoduchosť a kvantitatívnu výpovednosť. Na stanovenie glykémie je ale potrebný invazívny prístup, ktorý pre svoju nepohodnosť pre bolesť vpichov môže pacientov odrádzať od pravidelného selfmonitoringu. Čiastočné vylepšenie, čo sa týka početnosti vpichov, prinášajú systémy na stanovenie glykémie v intersticiálnej tekutine, či sa už jedná o tzv. „flash“ glukózový monitoring (FMG) alebo systémy kontinuálneho monitorovania glykémii (CGM). Vo vývoji nezaostávajú ani neinvazívne metodiky stanovenia koncentrácie glukózy v telesných tekutinách.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – flash glukózový monitoring – glukomer – glykozylovaný hemoglobín – selfmonitoring glykémie

Abstract

Identification of blood glucose is a key indicator of glycemic control. There are a number of biochemical processes to verify blood glucose levels, dominated by electrochemical analysis for its simplicity and quantitative significance. However, an invasive approach is needed to determine blood glucose, which, due to its discomfort and pain on injection, can discourage patients from regular self-monitoring. Partial improvement concerning the number of injections is provided by interstitial fluid glucose monitoring systems, whether it is flash glucose monitoring (FMG) or continuous glycemic monitoring (CGM). Also non-invasive methodologies for determining the concentration of glucose in body fluids keep pace with the development.

Key words: diabetes mellitus – flash monitoring – glucometer – glycated hemoglobin – glycemic selfmonitoring

Úvod

Pokusy o kvantitatívne stanovenie koncentrácie glukózy v moči siahajú do 18. storočia a položili základ modernej starostlivosti o pacienta postihnutého ochorením diabetes mellitus (DM). Vývoj komerčného využitia miery glykosúrie nastal v roku 1908, kedy Benedict vyvinul reagens s obsahom medi, ktoré interagovalo s glukózou v moči. Modifikácie tohto procesu sa používali takmer 50 rokov [1]. V 40. rokoch došlo vylepšeniu zavedením technológie „dip-and-read“ („namoč a čítaj“) s testovaním glukózy v moči (Clinistix), čo umožnilo okamžité zistenie stavu glykosúrie. Z dnešného pohľadu testovanie nebolo efektívne, pretože odrážalo

Obr | Glukomer Ames Eyetone s prúžkami Dextrostix. Upravené podľa [3]



glykosúriu s časovým odstupom od glykémie v krvi, a navyše nevedelo odhaliť hypoglykémie [2].

V roku 1965 Ames vyvinul prvý prúžok na meranie koncentrácie glukózy v krvi – Dextrostix, ktorý využíval glukózooxidázovú reakciu. Pre tento spôsob stanovenia glykémie bola ale potrebná pomerne veľká kvapka krvi a výsledok bol známy po 60 s. Glykémia bola stanovená semikvantitatívne podľa dodanej farebnej škály. Prvý glukomer pre domáce použitie bol vyvinutý v 70. rokoch, nebol však veľmi presný. V 80. rokoch bol uvedený do používania glukomer Dextrometer s digitálnym displejom, ktorý už vyžadoval menšiu vzorku krvi a bol dostupnejší. Selfmonitoring glykémii sa tak stáva zložkou štandardnej starostlivosti, špeciálne u pacientov s diabetes mellitus typu 1 (DM1T) [1]. Pacienti už mali možnosť využívať domáci glukomer Ames Eytone (obr). Išlo o zariadenie s hmotnosťou 1,8 kg a výškou približne 20 cm, prístroj musel byť zapojený do elektrickej siete a výsledok bol známy do 1 minúty [2]. Od tých čias prešiel vývoj glukomerov zjavnou evolúciou. V súčasnosti disponujeme generáciou glukomerov, ktoré sú prenosné, zriedka presahujú 10 cm, majú veľmi nízku hmotnosť, len niekoľko gramov a na rozbor potrebujú len veľmi malú vzorku krvi (0,6 µl) a analýza vzorky trvá len niekoľko sekúnd.

Technologické postupy

V zásade existujú dva technologické postupy získavania glykémie: optické a elektrochemické. Optické metódy využívajú zmenu farby ukazovateľa, ktorý odráža koncentráciu glukózy. Farba indikátora sa mení počas enzymatickej reakcie, ktorá spracováva glukózu na jej metabolity. Hoci zmeny farby indikátora poskytujú pacientom intuitívny spôsob kontroly glykémie, nie je vhodný na kvantifikovanie jej hladiny a nepokrýva ani merania nízkych hladín glykémie [4]. Elektrochemické senzory priamo prevádzajú chemický signál na signál elektrický a sú súčasťou väčšiny glukomerov [4]. V súčasnosti dostupné zariadenia pracujú na základe enzymatickej reakcie elektrochemickej povahy s využitím glukózooxidázy, alebo glukózo-dehydrogenázy. Postupy využívajúce glukózooxidázu sú senzitívne na prítomnosť kyslíka, a mali by byť použité pri hodnotení glykémie z kapilárnej krvi u pacientov s normálnou saturáciou O₂. Vyššia saturácia kyslíka napr. v arteriálnej vzorke krvi alebo počas liečby kyslíkom môže poskytnúť falošne nízke hodnoty glykémie. Na druhej strane nízka saturácia kyslíkom, vysoká nadmorská výška alebo stanovenie vo venóznej krvi môže viesť k falošne vysokým hodnotám odčítanej glykémie. Zariadenia pracujúce na podklade reakcie glukózo-dehydrogenázy nie sú senzitívne na prítomnosť kyslíka [5], a môžu sa využívať na stanovenie glykémie vo venóznej, arteriálnej aj kapilárnej krvi [6].

S meraním glykémie na báze glukózooxidázovej reakcie môžu interferovať aj iné prirodzene sa vyskytujúce látky, napr. triacylglyceroly. Pri vysokej hladine triacylglycerolov môže dôjsť k zníženiu koncentrácie glukózy vo vyšetrovanej vzorke krvi, a to sa môže prejaviť falošne

nízkou hodnotou glykémie. Kyselina močová vo veľmi vysokých hodnotách môže byť zoxidovaná elektródou, a tak môžu byť namerané falošne vysoké hodnoty glykémie. Pri glukomeroch na báze glukózo-dehydrogenázovej reakcie sa môžeme stretnúť s kompetíciou monosacharidov, galaktózy, xylózy a disacharidu maltózy [7].

Glukomery, ktoré sa používajú v Európe musia spĺňať ISO štandardy (International Organization for Standardization ISO 15197:2013). To znamená, že pre glykémiiu < 5,55 mmol/l má byť 95 % výsledkov v rozmedzí ± 0,83 mmol/l laboratórnych hodnôt a pri glykémiiach > 5,55 mmol/l má byť 95 % výsledkov v rozmedzí odchýlky ± 15 % indexovej hodnoty glykémie [8].

Neinvasívne stanovenie koncentrácie glukózy

Neinvasívne metódy stanovenia glykémie neprestávajú byť výzvou, a to napriek značným pokrokom vo vyšetrovaní glukózy v intersticiálnej tekutine („flash“ glukózový monitoring, kontinuálny glukózový monitoring). Neinvasívne postupy tvoria pomyselný priesečník medzi invazívnou „krvnou“ cestou a neinvasívnou cestou. Ide napríklad o stanovenie glukózy v slzách s využitím šošovky. Z chemického hľadiska je prostredie oka je relatívne čisté, existujú však problémy s energetickým zásobením senzora, ktorý je na kontaktnej šošovke a prenáša dáta bezdrôtovo. Pre minimalizáciu vybavenia v tomto malom anatomickom segmente sa vyvinula biopalivová bunka, ktorý využíva ako zdroj askorbát. Vyšetrenie koncentrácie glukózy v slinách je sťažené viac, a to prímiesou nečistôt s horšou izoláciou glukózy. Využitie transdermálnych náplastí funguje na báze iontoforézy a je potrebné, aby bola koža spotená. Pot má oproti iným biofluidom výhody pri neinvasívnom monitorovaní glukózy, pretože potné žľazy sú distribuované difúzne a reakcia potu sa považuje za dostatočne rýchlu, aby odrážala fyziologické podmienky. Pretože glukóza z potu zostáva v tomto kroku neabsorbovaná, je možné ju ľahko zmerať monitorovacími senzormi, či už vo forme náramku alebo náplasti. Tento typ merania je ale ovplyvnený vonkajšou teplotou a pH kože, čo je nevýhoda oproti meraniu glykémie v krvi, v ktorej sú teplota a pH viac stabilné. Ale aj tieto prekážky sa dajú eliminovať vložením tzv. pH- a teplotných senzorov [4]. Existujú aj dáta o neinvasívnom meraní glykémie na spektrofotometrickom princípe v oblasti tenaru, v intersticiálnej tekutine pod stratum corneum nad líniou tukového tkaniva, ktoré korelujú s krvnou glykémiiou ale s časovým odstupom [9]. Používanie neinvasívnych technológií merania glykémie je na vzostupe, zlatým štandardom však stále zostáva informácia o glykémii získaná invazívne, či už z krvi, prípadne z intersticiálnej tekutiny.

Selfmonitoring glykémii (SMG)

SMG je neoddeliteľnou súčasťou starostlivosti o pacienta s diabetom. Monitorovanie glukózy umožňuje vyhodnocovanie individuálnej odpovede na terapiu a pomáha posúdiť, či sa glykemické ciele dosahujú bez-

pečne. Špecifické potreby a ciele pacienta by mali určovať frekvenciu a načasovanie SMG alebo aj zväzanie použitia systémov kontinuálneho monitorovania glykémii (Continuous Glucose Monitoring – CGM). SMG boli súčasťou multifaktoriálnych postupov v štúdiách, v ktorých sa dokázala výhoda intenzívnej kontroly glykémie. Hlavné klinické štúdie u pacientov liečených inzulínom zahŕňali samokontrolu glukózy v krvi ako súčasť multifaktoriálnych zásahov, aby sa preukázala výhoda intenzívnej kontroly glykémie aj pri komplikáciách s cukrovkou [5].

U pacientov s diabetes mellitus typu 2 (DM2T) existuje korelácia medzi vyššou frekvenciou sebakontroly glykémii a nižším GHbA_{1c} (glykozylovaný hemoglobín), aj keď existuje typ pacientov, ktorí pri kontrole glykémie najmenej 1-krát denne uvádzajú, že nepodniknú žiadne kroky pri zistení nízkej, či vysokej hodnoty. Pacienti by mali byť poučení ako využívať výsledky zistené z glukomera na úpravu príjmu stravy, cvičenia a pod. Taktiež pri každej kontrole by sa mala prehodnotiť potreba využívania SMG, najmä ak nie je tento zohľadnený v praktickom selfmanažmente [5].

U pacientov na intenzifikovanom inzulínovom režime vyplýva dôležitosť SMG pri hodnotení hyperglykémie a hypoglykémie. Väčšina pacientov si meria glykémie pred jedlami, postprandiálne, pred spaním, pred cvičením, pri podozrení na hypoglykémiu a jej liečbe a pri riešení kritických úloh, ako je napr. vedenie motorového vozidla. Databázová štúdia s takmer s 27 000 deťmi a adolescentami s DM1T preukázala, že zvýšená denná frekvencia SMG bola spojená s významne nižšími hodnotami GHbA_{1c} a s menším výskytom akútnych komplikácií [5]. V štúdiu realizovanej vo Švédsku, kde je celkovo dobrá dostupnosť glukomerov a diagnostických prúžkov sa zistilo, že menej ako 50 % dospelých s DM1T využíva SMG 4-krát denne a viac [10].

Podobný náhľad prebehol u 13 000 pacientov s DM2T, u ktorých analýza dát preukázala, že SMG je „používaná“ u pacientov na inzulíne aj bez liečby inzulínom, a že postprandiálne glykémie boli kontrolované len zriedka [11]. U pacientov s DM2T bez liečby inzulínom môže byť SMG limitovaný klinickými benefitmi. Ale u niektorých jedincov môže samokontrola glykémii prispieť k zmene diéty, fyzickej aktivity a k úprave medikamentózneho manažmentu, tiež môže odhaliť ev. hypoglykémie, zmeny počas interkurentných ochorení, či diskrepancie v korelácii s GHbA_{1c} . V 1 rok trvajúcej štúdiu u pacientov bez inzulínoterapie so suboptimálnou glykemickou kontrolou prispel 7-bodový glykemický profil v 3 po sebe idúcich dňoch, zbieraný najmenej 1-krát za štvrtrok k zníženiu hodnoty GhbA_{1c} o 0,3 % oproti kontrolnej skupine [5].

Miesta odberu glykémie

Je veľa pacientov, ktorí sa sťažujú na bolestivosť vpichov do končekov prstov, čo môže mať v konečnom dôsledku dopad aj na menšiu frekvenciu odberov. Existujú odporúčania pre alternatívne miesta odberu ako je

oblasť ramena alebo stehna, v ktorej sú vpichy menej bolestivé a môžu poskytnúť podobné výsledky ako odber z prsta. Odbery z alternatívnych miest sa neodporúčajú v skorom postprandiálnom období a hneď po cvičení [12]. Z ďalších miest sa ukazuje ako dobrá alternatíva odber krvi z oblasti tenaru a hypotenaru, ktoré majú podobné kapilárne zásobenie a v štúdiách sa najviac priblížili glykémii odobranej z prsta. Zmenšenie bolestivosti vpichu prináša Genteel Lancet, odberové zariadenie, ktoré využíva vákuový tlak na odber krvi z malého otvoru vytvoreného miniinvasívnou lancetou. Ultrajemná ihla v kombinácii s tlakom prispieva k menej bolestivému pocitu pri odber krvi. Agentúra FDA (US Food and Drug Administration) povolila jej využívanie aj pri odberoch na alternatívnych miestach tela [13]. Na Slovensku nie je kategorizovaná, ale nie je problém si ju individuálne zakúpiť cez oficiálne portály so zdravotníckymi pomôckami.

Frekvencia SMG

Odporúčaná frekvencia monitoringu glykémii má byť individualizovaná pre každú osobu na základe typu diabetu, antihyperglykemickej liečby, pri zmenách liečby, pri sklone k hypoglykémiam, ale aj s ohľadom na špecifickú zamestnanie a počas akútneho ochorenia [26]. Pre pacientov s DM1T je SMG kľúčovou zložkou k dosiahnutiu dobrej glykemickej kontroly. Výsledky rozsiahlej kohortnej štúdie preukázali, že realizácia ≥ 3 selftestov glykémie za deň je asociovaná so štatisticky a klinicky významnou 1,0% redukciovou GHbA_{1c} [27]. Pre pacientov s DM2T liečených inzulínom sú takéto dôkazy menej presvedčivé, hoci štúdie preukázali aj u jedincov liečených inzulínom, ktorí sa testovali najmenej 3-krát denne, zlepšenie glykemickej kontroly [28]. Väčšine pacientov s DM liečených inzulínom sa odporúča hodnotiť glykémiu použitím SMG (a/alebo CGM) pred jedlami a občerstvením, pred spaním, pred cvičením, pri suspekcii na nízku glykémiu, po liečbe hypoglykémie a pred dôležitými činnosťami, ako je napr. šoférovanie. Pre väčšinu pacientov to znamená testovanie 6–10-krát denne, hoci existujú individuálne rozdiely [5].

U pacientov na liečbe bazálnym inzulínom a/alebo neinzulínovými antidiabetikami treba frekvenciu SMG zohľadniť podľa glykémie nalačno pred koncom pôsobenia bazálneho inzulínu kvôli adjustácii dávky, pričom ďalšie monitorovanie glykémie treba zosúladiť s potrebami aj nárokmi na testovacie prúžky. SMG bol demonštrovaný ako najviac efektívny u pacientov s DM2T počas prvých 6 mesiacov po diagnostike ochorenia, aj keď nie sú známe dôkazy o tom, že by bol SMG spojený s celkovou pohodou, spokojnosťou, alebo kvalitou života súvisiacou zo zdravím [29]. V praxi sa osvedčuje kontrola glykémie nameranej glukomerom s venóznou glykémiou stanovenou v laboratóriu, pričom variabilita by nemala presiahnuť viac ako 15 % [26]. Osobitnou kapitolou je „flash“ glukózový monitoring (flash glucose monitoring – FGM). Čítačky zobrazujú profil za posledných 8 hodín z interpolovaných koncentrácií glukózy, ktoré sa zaznamenávajú kaž-

Tab. 1 | Limity skupiny D – zdravotníckych pomôcok pre diabetikov. Upravené podľa [14]

podskupina názov druhu zdravotníckej pomôcky	charakteristika	množstvomý limit
D1 glukomery pre inzulínový režim	D1.1 glukomery pre inzulínový režim bez hlasového výstupu	kus za 5 rokov
	D1.2 glukomery pre inzulínový režim s hlasovým výstupom	kus za 5 rokov
D2 kontrolné roztoky ku glukometrom	kontrolný roztok glukózy ku glukomeru	kus za 5 rokov
D3 testovacie prúžky na stanovenie glukózy v krvi glukomerom	testovacie prúžky na stanovenie glukózy v krvi glukomerom pre: diabetikov liečených intenzifikovaným inzulínovým režimom	75 kusov za 1 mesiac
	deti do 10 rokov veku	150 kusov za 1 mesiac
	diabetici od 10 do 18 rokov veku	100 kusov za 1 mesiac
	gravidné ženy	100 kusov za 1 mesiac
	testovacie prúžky na stanovenie glukózy v krvi glukomerom pre: diabetikov liečených konvenčným inzulínovým režimom, perorálnymi antidiabetikami, inkretínovými injekčnými mimitikami a diétou	50 kusov za 2 mesiace
		50 kusov za 4 mesiace

Tab. 2 | Prehľad glukomerov

obchodný názov	výrobca	výsledok merania	veľkosť vzorky (µl)	merané rozmedzie (mmol/l)	batería	pamäť (počet meraní)	transfer údajov	veľkosť (mm)
Accu Chek Active	Roche (DEU)	5 s	1–2	0,6–33,3	CR 2032	350	USB	104 × 52 × 21
Accu Chek Performa	Roche (DEU)	5 s	0,6	0,6–33,3	1 × 3V Lítiová batería CR 2032	500	bezdrôtovo	94 × 52 × 21
Accu Chek Instant	Roche (DEU)	do 4 s	0,6	0,6–33,3	2 × 3V Lítiová batería CR 2032	720	USB, Bluetooth, aplikácia mySugr	77,1 × 48,6 × 15,3
Contour plus	Ascensia Diabetes Care AG (CHE)	5 s	0,6	0,6–33,3	2 × 3V Lítiové baterie (DL 2032 alebo CR2032)	480	dátový kábel	77 × 57 × 19
Finetest Premium	Infopia Co.,Ltd. (KOR)	9 s	1,5	0,55–33,3	2 × 3V Lítiové CR2032	200	USB	77 × 42 × 19
Fora Diamond Prima DM10	FORA Care Suisse AG (CHE)	5 s	0,5	1,1–33,3	1 × AAA alkalická batería	450	USB	86 × 53,6 × 19,5
Free Style Optium Neo	Abbott Diabetes Care Inc. (GBR)	5 s	0,6	1,1–27,8	2 × batería CR2032	1 000	USB	59,7 × 86,8 × 8,7
Glunéo Lite	Infopia Co., Ltd. (KOR)	5 s	0,5	0,6–33,3	3V mincová batería CR2032	500	USB	96 × 56 × 24
OneTouch Select Plus/Flex	LifeScan Europe, Division of Cilag (CHE)	5 s	1,0	1,1–33,3	3V lítiová CR2032	500	USB, Bluetooth, Mobilná aplikácia OneTouch Reveal	52 × 86 × 16
Rightest GM 550	Bionime Corporation (TWN)	5 s	0,75	0,6–33,3	2 × CR 2032	500	-	90,6 × 46 × 16,5
TD-4235 Mini	TaiDoc Technology Corp. (TWN)	7 s	0,7	1,1–33,3	1,5V AAA	250	USB	8 × 36 × 45,4
TD-4116 Next	TaiDoc Technology Corp. (TWN)	7 s	0,7	1,1–33,3	1,5V AAA	450	USB	89,82 × 52,48 × 17,2
Wellion Calla Light	MED TRUST (AUT)	do 6 s	0,6	1,1–33,3	2 × alkalická AAA	500	USB, softvér Diabass	66,6 × 62,6 × 23
Wellion Leonardo glu/chol	MED TRUST (AUT)	gluk. 5 s chol. 90 s	gluk. 0,5 chol. 3,6	gluk. 1,1–33,3 chol. 2,59–10,36	2 × CR2032	gluk. 500 chol. 100	USB, softvér Diabass	60 × 90 × 20
Wellion Leonardo glu/ket	MED TRUST (AUT)	gluk. 5 s ketol. 8 s	gluk. 0,5 ketol. 0,8	gluk. 1,1–33,3 ketol. 0,1–8,0	2 × CR2032	gluk. 500 ketol. 100	USB	60 × 90 × 20
Wellion LUNA Duo	MED TRUST (AUT)	gluk. 5 s chol. 26 s	gluk. 0,5 chol. 10	gluk. 1,1–33,3 chol. 2,6–10,3	1 × CR2032	gluk. 360 chol. 50	USB	78 × 47 × 13
Wellion Cala Dialog	MED TRUST (AUT)	6 s	0,6	1,1–33,3	2 × AAA baterie alkalické	300	USB	90 × 53 × 20

Accu Chek Active, Accu Chek Performa, Accu Chek Instant [16]; Contour Plus [17]; Finetest Premium [18]; FORA Diamond Prima DM10 [19]; Free Style Optium Neo [20]; Glunéo Lite [21]; OneTouch Select Plus/Flex [22]; Rightest GM 550 [23]; TD-4235 Mini, TD-4116 Next [24]; Wellion Calla Light, Wellion Leonardo glu/chol, Wellion Leonardo glu/ket, Wellion LUNA Duo, Wellion Cala Dialog [25].

dých 15 minút. Ak pacient vykonáva ≥ 3 skeny senzoru za deň v ≤ 8 hodinových intervaloch, FGM zaznamenáva 24-hodinový glykemický profil [26].

Záver

Napriek vyspelosti a dostupnosti technológiám, ktoré objektivizujú stav glykemickú kompenzácie ostáva kľúčovým faktorom schopnosť tieto informácie správne interpretovať a zakomponovať do klinických plánov.

Literatúra

- Hirsch IB. Introduction: History of Glucose Monitoring. In: American Diabetes Association. Role of Continuous Glucose Monitoring in Diabetes Treatment. Arlington 2018. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538968/>>. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db20181-1>>.
- Testing your glucose: a look back through time. Dostupné z WWW: <<https://freestylediabetes.co.uk/freestyle-thinking/post/a-look-back-through-time>>.
- Yamada S. Historical Achievements of Self-Monitoring of Blood Glucose Technology Development in Japan. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(5): 1300–1306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/193229681100500541>>.
- Lee H, Hong JH, Baik S et al. Enzyme-Based Glucose Sensor: From Invasive to Wearable Device. *Adv Healthcare Mater* 2018; 7(8): 1701150. Dostupné z WWW: <<https://doi.org/10.1002/adhm.201701150>>.
- American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): S77–S88. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc20-S007>>.
- Kim MH, Bae SK, Kim KS. Comparative analysis of reliability and validity of six glucometers according to hematocrit based on ISO guidelines. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11(2):764–774. Dostupné z WWW: <www.ijcem.com/>.
- Ginsberg BH. Factors Affecting Blood Glucose Monitoring: Sources of Errors in Measurement. *J Diabetes Sci Technol*; 2009; 3(4): 903–913. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/193229680900300438>>.
- International Organization for Standardization. ISO 15197. 2013. In vitro diagnostic test systems-Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneva 2013.
- Lundsgaard-Nielsen SM, Pors A, Banke SO et al. Critical-depth Raman spectroscopy enables home-use non-invasive glucose monitoring. *PLoS ONE* 2018; 13(5): e0197134. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197134>>.
- Moström P, Ahlén E, Imberg H et al. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5(1): e000342. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000342>>.
- Rossi M, Lusitano G, Ceriello A et al. Real-world use of self-monitoring of blood glucose in people with type 2 diabetes – an urgent field to improvement. *Acta Diab* 2018; 55(10): 1059–1066. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1186-z>>.
- Fabris C, Kovatchev B (eds). *Glucose Monitoring Devices: Measuring Blood Glucose to Manage and Control Diabetes*. Academic Press 2020. ISBN 978-0128167144.
- Genteel. Dostupné z WWW: <<https://www.mygenteel.com/pages/about?hv=hdvje>>.
- Limity kategorizovaných zdravotníckych pomôcok MZSR. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/zoznam-kategorizovanych-zdravotnickych-pomocok>>.
- Zoznam kategorizovaných zdravotníckych pomôcok MZSR. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?zkzp-202007>>.
- Accu Chek Active. Accu Chek Performa. Accu Chek Instant. Manuál na použitie. Dostupné z WWW: <<https://www.accu-chek.sk/glukomery>>.
- Glukomer Contour plus. Dostupné z WWW: <<http://www.diabetes.ascensia.sk/products/contour-plus/>>.
- Finetest premium. Dostupné z WWW: <https://www.conex-trade.sk/Glukomer_Finetest>.
- FORA Diamond Prima DM10. Dostupné z WWW: <<https://www.fo-racare.cz/diamond-prima>>.
- Free Style Optium Neo. Uživatelská príručka. Dostupné z WWW: <<https://www.abbottdiabetescare.sk/documents/Glukomer-Freestyle-Optium-Neo.pdf>>.
- Glunéo Lite. Dostupné z WWW: <https://www.conex-trade.sk/Glukomer_Glunéo_Lite/>.
- One Touch Select Plus/Flex. Dostupné z WWW: <<http://www.aimport.sk/sk/glukometer-onetouch-select-plus-flex>>.
- Rightest GM550. Dostupné z WWW: <<https://www.bionime.com/GM550.html>>.
- TD-4235 Mini. TD-4116 Next. Dostupné z WWW: <<https://lorex.sk/sk/glukomery>>.
- Wellion Calla Light. Wellion Leonardo glu/chol. Wellion Leonardo glu/ket. Wellion LunaDuo. Wellion Calla Dialog. Dostupné z WWW: <<https://www.wellion.sk/sk/Produkty/glukometre>>.
- Berard LD, Siemens R, Woo C. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Monitoring glycaemic control. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl 1): S47–S53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.007>>.
- [Consensus Committee]. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2399–2400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-9925>>.
- Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre- and post-prandial capillary glucose selfmonitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. *Pract Diab Int* 2005; 22(1):15–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/pdi.733>>.
- Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(1):CD005060. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005060.pub3>>.

Gliflozíny a srdce: analýzy štúdie EMPRISE

Gliflozins and heart: Analyses of EMPRISE study

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ **prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin** | mokanmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 10. 8. 2020

Prijaté po recenzii 31. 8. 2020

Abstrakt

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), resp. gliflozíny, sú novou skupinou antidiabetických liekov indikovaných na liečbu diabetes mellitus 2. typu. Okrem dobrej glykemickej kontroly a nízkeho rizika hypoglykémie vykazujú signifikantný kardiovaskulárny benefit v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Významne znižujú riziko srdcového zlyhávania, ako ukázali štúdie EMPAREG-OUTCOME s empagliflozínom, CANVAS s kanagliflozínom a DECLARE-TIMI-58 s dapagliflozínom v podskupine pacientov s vyšším kardiovaskulárnym rizikom. V štúdií EMPRISE sa potvrdil benefit empagliflozínu na zníženie hospitalizácie pre srdcové zlyhávania v porovnaní s gliptínmi, ako aj v porovnaní s agonistami receptorov pre glukagónu podobný peptid 1. Z liečby profitovali aj pacienti, ktorí nemali kardiovaskulárne ochorenie, alebo srdcové zlyhanie. Štúdia EMPRISE tak v klinickej praxi potvrdila údaje zo štúdie EMPAREG-OUTCOME, v ktorej sa liečba empagliflozínom spájala s redukciami primárneho kardiovaskulárneho kompozitu o 14 %, smrti z kardiovaskulárných príčin o 38 %, celkovej mortality o 32 % a srdcového zlyhávania o 35 %.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – gliflozíny – inhibitory sodíko-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2) – kardiovaskulárny benefit – srdcové zlyhávania

Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, gliflozins are a new class of diabetic medications indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Apart from glycemic control and low risk of hypoglycemia, gliflozins have been shown to provide significant cardiovascular benefit in patients with type 2 diabetes mellitus. They significantly reduce risk of heart failure, as it was shown in studies EMPAREG-OTCOME with empagliflozin, CANVAS with canagliflozin and DECLARE-TIMI-58 with dapagliflozin in subgroup of patients with high cardiovascular risk. Benefit of empagliflozin in reduced hospitalization for heart failure compared to gliptins, as well as agonists of glucagon like peptide-1, was confirmed also in real word evidence study EMPRISE. There was profit also for patients without cardiovascular disease or heart failure. Study EMPRISE from real world evidence confirmed results from study EMPAREG-OUTCOME, where empagliflozin treatment was associated with reduction of primary cardiovascular composite about 14 %, cardiovascular death about 38 %, total mortality about 32 % and heart failure about 35 %.

Key words: cardiovascular benefit – heart failure – gliflozins – sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Gliflozíny, resp. inhibitory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sú najnovšou skupinou antidiabetických liekov, ktoré sa dostali na trh v rokoch 2013–2014 a v súčasnosti sú pevnou súčasťou algoritmov liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) aj na Slovensku [1,2]. Antidiabetický účinok dosahujú blokováním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proxi-

málnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2 kotransportu. Mechanizmus ich účinku nie je závislý od funkcie B-buniek a účinku inzulínu, a to prispieva k nízkemu riziku hypoglykémie celej skupiny gliflozínov [3]. Metaanalýza klinických štúdií potvrdila, že liečba všetkými inhibítormi SGLT2 (dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín) sa spája s podobne nízkym rizikom hypoglykémie, ako v prípade metformínu a inhibítorov dipeptidylpeptidá-

zy 4 (DDP4) a nižším rizikom v porovnaní s preparátmi sulfonylurey [4]. Priaznivým účinkom liečby gliflozínmi je aj pokles telesnej hmotnosti spojený s redukciami viscerálneho tuku dôsledkom energetickej deprivácie pri strachách glukózy močom [3,5].

Pred uvedením tejto skupiny liekov na trh sa od nich očakával iba určitý prídavný efekt na zníženie glykémie v kombinovanej liečbe chorých s DM2T, ale vyžadované štúdie na potvrdenie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti priniesli neočakávané priaznivé výsledky.

Kardiovaskulárny benefit liečby gliflozínmi

Už prvé štúdie v rámci klinického skúšania potvrdili priaznivý vplyv liečby gliflozínmi na viaceré kardiovaskulárne rizikové faktory. Okrem poklesu hyperglykémie a redukcie telesnej hmotnosti sa liečba gliflozínmi spája s poklesom tlaku krvi bez vzostupu frekvencie srdca, poklesom hladiny triacylglycerolov a vzostupom hodnôt HDL-cholesterolu, ako aj poklesom hladiny kyseliny močovej, a potvrdil sa aj pokles tuhosti ciev. Úplne neočakávané však boli výsledky vyžadovaných klinických štúdií na potvrdenie KV-bezpečnosti, ktoré priniesli dôkazy o viacerých KV-benefitoch zásadného významu [1,2,6].

Neočakávané priaznivé KV-benefit liečby gliflozínmi priniesli ako prvé výsledky štúdie EMPAREG-OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom, liečených empagliflozínom. V rámci preexistujúceho kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) mali plne vyťaženú liečbu rizikových KV-faktorov, pričom až 95 % užívalo antihypertenzívnu, 77 % hypolipidemickú a 83 % antitrombotickú liečbu s dokázaným priaznivým vplyvom na KV-mortalitu. Napriek tomu sa v prípade empagliflozínu dokázal priaznivý vplyv na ďalšiu 14% redukcii incidencie primárneho kompozitného cieľa, t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody v porovnaní s placebom s pomerom KV-rizika (HR) 0,86. Z jednotlivých sledovaných cieľov sa na tom podieľala štatisticky významná redukcia KV-mortality o 38 %, zároveň sa redukovala aj celková mortalita o 32 %. Tento benefit liečby nastupoval pomerne rýchlo po zahájení liečby, nezávisel ani od zmien hladín HbA_{1c} ani od incidencie KVO, a tak nemohol byť vysvetlený ovplyvnením aterosklerotického procesu. Až sekundárna analýza výsledkov poukázala na výraznú redukcii potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 35 % ako najpravdepodobnejšieho vysvetlenia KV-benefitu empagliflozínu [7].

Išlo o prvý dôkaz, že antidiabetický liek priaznivo pôsobí na srdcové zlyhávanie. To bol tak neočakávaný výsledok, že štúdia pôvodne nebola dizajnovaná na posúdenie exaktných parametrov srdcového zlyhávanie a znovu otvorila problematiku výskumu diabetickej kardiomyopatie a jej včasných štádií v zmysle srdcového zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou. Začala sa opäť zdôrazňovať známa skutočnosť, že v prípade príčin úmrtia diabetikov je srdcové zlyhávanie úplne porovnateľné s aterosklerotickým KVO.

Ďalší dôkaz KV-benefitu priniesla štúdia CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) s kanagliflozínom. Zásadným rozdielom oproti štúdiu EMPAREG-OUTCOME bol počet zahrnutých pacientov s vysokým KV-rizikom, pričom pri liečbe empagliflozínom ich bolo takmer 100 %, kým pri liečbe kanagliflozínom 66 %, čiže štúdia CANVAS zahŕňala aj väčšiu skupinu chorých s nižším KV-rizikom, ktorí mali a priori o 32 % nižšie KV-riziko. Liečba kanagliflozínom v porovnaní s placebom viedla k 14% redukcii incidencie rovnakého primárneho kompozitného cieľa (HR 0,86), t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody, pričom pri jednotlivých komponentoch bol štatisticky nevýznamný trend k ich poklesu, vrátane incidencie cievnnych mozgových príhod. Vo vzťahu ku KV-mortalite aj celkovej mortalite sa takisto potvrdil iba štatisticky nevýznamný trend k poklesu, ale tak ako v prípade empagliflozínu došlo k významnej redukcii potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 33 % [8].

V štúdiu DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom, ktorá zahŕňala iba 40 % pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom, sa nepotvrdil štatisticky významný pokles primárneho kompozitného cieľa (HR 0,93), ale KV-benefit bol pozorovaný v podskupine s vysokým KV-rizikom. Tak ako v predchádzajúcich štúdiách liečba dapagliflozínom sa spájala s významnou redukcii hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie [9].

Na základe porovnania týchto štúdií sa zdá, že gliflozíny vo vzťahu ku KV-mortalite aj celkovej mortalite sú účinnejšie u viac rizikových pacientov [10]. Avšak v najnovšej štúdiu VERTIS (eValuation of ERTugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial) [11] s ertugliflozínom, tak ako v štúdiu EMPAREG-OUTCOME s empagliflozínom, boli zaradení, vysokorizikovní pacienti so 100% KV-rizikom. Liečba ertugliflozínom neprekázala štatisticky významný pokles ani primárneho kompozitného cieľa, ani KV-mortality ani celkovej mortality, a iba viedla k 30% redukcii hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, ktoré sa tak ukazuje byť skupinovým účinkom (class effect) celej skupiny gliflozínov. Keďže v štúdiu EMPAREG-OUTCOME empagliflozín viedol k redukcii týchto parametrov u rovnako vysokorizikových pacientov, vyostáva nová otázka aj možného špecifického vplyvu empagliflozínu v zmysle KV-benefitu.

Štúdia EMPRISE zo sveta klinickej praxe

Ďalší silný dôkaz o benefite liečby gliflozínmi v prevencii srdcového zlyhávanie priniesla štúdia z reálnej klinickej praxe (Real World Evidence – RWE) EMPRISE (Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety). V štúdiu sa analyzovali údaje z rokov 2014–2017 z 3 zdravotníckych databáz v USA, 2 databáz komerčných poisťovní (MarketScan a Optum) a databázy Medicare free-for-service. Porovnávali sa výsledky pacientov s DM2T, u ktorých sa liečba začala empagliflozínom oproti liečeným od začiatku sitagliptínom, inhibítorom DPP4, alebo agonistami glukagónu podobného peptidu-1 (GLP1 RA). Hodnotil sa vplyv liečby na frekvenciu hospitalizácií pre srd-

cové zlyhávanie, ktoré sa hodnotilo v prípade prvej, hlavnej diagnózy ako „HHF (Hospitalization for Heart Failure)-specific“, resp. ako „HHF-board“, keď sa diagnóza uvádzala širšie, v poradí na akomkoľvek mieste. **Za účelom homogenizácie porovnávaných súborov bola použitá metóda PSM (Propensity Score Matching) 1 : 1 s cieľom dosiahnuť podobnú charakteristiku súborov, ktorá zohľadňovala viac ako 140 premenných,** kým v predchádzajúcej RWE-štúdií CVD-REAL bolo využitých iba 28–34 premenných [12].

Prvé publikované výsledky interim analýzy zhodnotili okolo 35 000 spárovaných skupín pacientov, ktorých liečba začínala empagliflozínom, alebo sitagliptínom. Ich priemerný vek bol 59 rokov, 54 % z nich boli muži a iba 25 % z nich malo KVO a 5,4 % srdcové zlyhávanie na začiatku sledovania. **V porovnaní so sitagliptínom sa liečba empagliflozínom spájala s 50% redukciami relatívneho rizika (HR 0,50; 95% CI 0,28–0,91) srdcového zlyhávanie** ako hlavnej diagnózy a porovnateľnou 49% redukciami (HR 0,51; 95% CI 0,39–0,68) aj v prípade diagnózy srdcového zlyhávanie v ktoromkoľvek poradí. Tento benefit sa prejavil už počas **5,3-mesačného sledovania** v súlade s predchádzajúcimi informáciami o rýchlom nástupe KV-benefitu gliflozínov. Priaznivý účinok empagliflozínu na srdcové zlyhávanie sa prejavil u pacientov **s prítomnou, alebo neprítomným KVO, alebo srdcovým zlyhávaním v predchorobí, bol prítomný pri dávkovaní empagliflozínu 10 mg aj 25 mg denne,** ako aj pri použití akéhokoľvek gliptínu, nielen sitagliptínu ako komparátora [12,13,14].

Rozsiahly súbor v stále prebiehajúcej štúdií EMPRISE priniesol materiál pre ďalšie, postupne prezentované a publikované subanalýzy. Liečba empagliflozínom **v porovnaní s gliptínmi významne znižuje riziko hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 44 %, celkovú mortalitu o 48 % a akútne poškodenie obličiek o 36 %.** Riziko nefatálneho infarktu myokardu a ischemickej, alebo hemoragickej cievnej mozgovej príhody obe skupiny liekov rovnako neovplyvňujú. Pri liečbe empagliflozínom sa preukázalo aj zníženie nákladov poskytovania zdravotnej starostlivosti, a to znížením počtu akýchkoľvek hospitalizácií o 22 % a znížením návštev pohotovosti o 20 % [15,16].

Priaznivý vplyv empagliflozínu na srdce sa potvrdil aj **pri porovnaní s liečbou GLP1 RA** v súbore okolo 110 000 pacientov s DM2T. Liečba empagliflozínom sa spájala s významne **nižším rizikom hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 36 % a preukázala porovnateľný vplyv na KV-príhody aterosklerotickej etiológie.** Aj v podskupine pacientov starších ako 65 rokov, s priemerným vekom 72 rokov, sa liečba empagliflozínom spájala s redukciami srdcového zlyhávanie ako hlavnej diagnózy o 57 % v porovnaní s gliptínmi a o 43 % v porovnaní s GLP1 RA [17,18].

Mechanizmus priaznivého účinku gliflozínov na srdce

Neočakávaný priaznivý vplyv gliflozínov na srdce vyvolal intenzívny výskum na jeho vysvetlenie. V súčasnosti sa

preveruje viac ako desať možných mechanizmov, ktoré pravdepodobne pôsobia súbežne a komplexne [19–22].

Hemodynamické zmeny súvisiace s natriurézou a poklesom tlaku krvi

V súčasnosti ide o preferované vysvetlenie priaznivého účinku gliflozínov na progresiu srdcového zlyhávanie, ktoré zahŕňa hemodynamické zmeny v zmysle redukcie tlaku krvi a intravaskulárneho objemu, vrátane vyvolania osmotickej diurézy. Hlavný diuretický potenciál gliflozínov sa považoval za hlavný vysvetľujúci mechanizmus, ale liečba diuretikami s väčším znížením intravaskulárneho objemu a sodíkovej nálože sa nespája s redukciami KV-mortality, a má dokonca menší vplyv na riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie v porovnaní s gliflozínmi. Liečba inhibítormi SGLT2 však na rozdiel od kľúčkových a tiazidových diuretik viac redukuje intersticiálnu tekutinu ako intravaskulárnu a nespája sa s reflexnou aktiváciou sympatického systému a zvýšením srdcovej frekvencie. V kombinácii s betablokátormi a antagonistami vápnika gliflozíny viac redukujú tlak krvi ako diuretiká.

Vplyv na systémy regulujúce natriurézu a tlak krvi

Gliflozíny na rozdiel od tiazidových diuretik zvyšujú natriurézu pôsobením v proximálnom tubule a zvyšujú prísun sodíka a chloridu v juxtaglomerulárnom aparáte makula densa s vplyvom na ďalšie neurohumorálne systémy, ako je inhibícia lokálneho systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS). Gliflozíny pôsobia kardioprotektívne a aditívne k inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a sartanom svojim vplyvom na neklasický systém RAAS. Dôsledkom stimulácie angiotenzín II receptora typu 2 a aktiváciou angiotenzínu 1–7 majú vazodilatačný, protizápalový a pozitívne inotropný účinok. V obličkách tlmia aktiváciu aferentných nervov SNS.

Vplyv na sodíkové pumpy v srdci

Na základe experimentálnych prác sa priaznivý účinok gliflozínov uplatňuje ich vplyvom na redukcii intracelulárneho sodíka v myokarde zlyhávajúceho srdca cestou inhibície sarkolemovej Na^+/H^+ -pumpy. Zvýšený intracelulárny Na^+ sa spája s dysfunkciou mitochondrií (vychytávanie Ca^{2+} , energetický metabolizmus, antioxidantná ochrana), a tak gliflozíny môžu pozitívne vplyvať na funkciu myokardu obnovou funkcie mitochondrií a redoxného stavu v zlyhávajúcom srdci.

Gliflozíny, napr. kanagliflozín, by mohli inhibovať aj SGLT1 v srdci, a tým znižovať obsah sodíka v myokarde. Tento mechanizmus sa však nezdá byť pravdepodobný, pretože na inhibíciu sú potrebné oveľa vyššie koncentrácie gliflozínov, ako sa dosahujú pri liečbe pacientov s DM2T.

Zlepšenie metabolizmu srdca

Liečba gliflozínmi sa spája aj s niektorými metabolickými a hormonálnymi zmenami. Dôsledkom glukosúrie

a možného priameho účinku gliflozínov na A-bunky pankreasu sa zvyšuje produkcia glukagónu s pozitívnym inotropným účinkom. Zvyšuje sa syntéza ketónov v pečeni, a tým dostupnosť ketónov (β -hydroxybutyrátu) ako metabolického substrátu pre myokard. Experimentálne štúdie však potvrdili skôr nepriaznivý účinok glukagónu na myokard, preto v súčasnosti sa skôr pochybuje, že týmto spôsobom možno vysvetliť kardioprotektívny účinok gliflozínov a k definitívnemu záveru budú potrebné ešte ďalšie štúdie.

Prevenca nepriaznivej remodelácie srdcového svalu

Gliflozíny svojim protizápalovým účinkom znižujú infiltráciu myokardu zápalovými bunkami a následne aj fibrózu myokardu. Pravdepodobne sa na tom uplatňuje ich blokačný vplyv na aktivitu NLRP3 inflazómov a redukcia oxidačného stresu v kardiomyocytoch. Gliflozíny zvyšujú tvorbu erytropoetínu v obličkách, ktorý priaznivo ovplyvňuje funkciu mitochondrií v kardiomyocytoch a podporuje angiogénu, čím podporuje dostupnosť kyslíka pre myokard. Už 1-mesačná liečba empagliflozínom sa u pacientov s DM2T spája so zvýšením hladiny erytropoetínu. Navyše, v súvislosti s podávaním empagliflozínu sa preukázalo aj zníženie masy ľavej komory [23].

Redukcia celkovej adipozity s úbytkom epikardiálneho tuku

Liečba gliflozínmi sa dôsledkom energetickej deprivácie spája s úbytkom telesného tukového tkaniva, vrátane viscerálnej oblasti. Už redukcia telesnej hmotnosti priaznivo pôsobí na srdcové zlyhávanie, ale zvlášť protektívne pôsobí redukcia epikardiálneho tukového tkaniva, ktoré produkciou zápalových cytokínov (nádory nekrotizujúci faktor TNF α) a adipokínov (leptín) nepriaznivo ovplyvňuje funkciu myokardu. Experimentálne podávanie gliflozínov sa spája s redukciami množstva, ako aj so znížením zápalovej infiltrácie epikardiálneho tuku a produkcie zápalových cytokínov a adipokínov.

Zlepšenie vaskulárnej funkcie

Podávanie gliflozínov vedie aj k zlepšeniu funkcie cievného systému v zmysle úpravy dysfunkcie endotelu a podpory vazorelaxácie hladkej cievnej svaloviny, priamym pôsobením na iónové kanály vaskulatury. Zvyšujú množstvo cirkulujúcich progenitorových buniek s provaskulárnou funkciou a podporou protizápalovej M2-polarizácie makrofágov v perivaskulárnom tuku pôsobia protizápalovo. Liečba gliflozínmi sa spája aj so znížením oxidačného stresu v cievnom systéme.

Záver

Inhibítory SGLT2, resp. gliflozíny, sú novou a perspektívnou skupinou antidiabetických liekov indikovaných na liečbu DM2T, ktoré okrem dobrej glykemickej kontroly a nízkeho rizika hypoglykémie vykazujú významný KV-benefit. Priaznivý vplyv na zníženie rizika srdco-

vého zlyhávania sa dokázal v štúdiách zameraných na posúdenie KV-bezpečnosti gliflozínov, ako bola štúdia EMPAREG-OUTCOME s empagliflozínom, CANVAS s kanagliflozínom a DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom v podskupine pacientov s vyšším KV-rizikom.

Aj v najnovšej štúdií EMPRISE z klinickej reálnej praxe sa potvrdil benefit empagliflozínu na zníženie hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie v porovnaní s gliptínmi, inhibítormi DPP4, ako aj v porovnaní s GLP1 RA. Priaznivý účinok liečby sa dostavil už v krátkom čase, v priebehu 5,3-mesačného sledovania, a z liečby profitovali aj pacienti, ktorí v predchorobí nemali KVO, alebo srdcové zlyhávanie.

Gliflozíny sa stali významnou súčasťou liečby pacientov s DM2T a informácia o ich priaznivom kardiovaskulárnom a renálnom benefite sa uvádza aj v medzinárodne akceptovaných štandardoch Americkej diabetologickej asociácie (ADA) [24]. Veľkou výzvou najbližšej budúcnosti je zaradenie gliflozínov do liečby pacientov so srdcovým zlyhávaním aj bez diabetu. Aktuálne boli prezentované výsledky štúdie **EMPEROR-Reduced**, ktoré potvrdili významný vplyv empagliflozínu na zníženie rizika primárneho kombinovaného cieľa KV-smrti, alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, keď sa pridala k štandardnej liečbe dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou ejekčnou frakciou s aj bez diabetes mellitus [24]. Očakávajú sa aj výsledky ďalšej klinickej štúdie **EMPEROR-Preserved** zameranej na posúdenie vplyvu empagliflozínu na redukciiu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie alebo mortality pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním so zachovanou ejekčnou frakciou s DM2T, ale aj bez diabetu.

Literatúra

1. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Vnitřní Lék* 2018; 64(4): 405–426.
2. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(Suppl 1): 5–153.
3. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2): 215–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>>.
4. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 457–466. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12244>>.
5. Mokáň M, Galajda P. Perspektívy liečby diabetes mellitus inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra-2. *Diab Obes* 2018; 18 (35): 43–50.
6. Schroner Z, Haluzík M, Mráz M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. *SchronerMED: Košice* 2017. ISBN 978–80–8129–073–2.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPAREG-OUTCOME Investigators]. Empagliflozine, 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>>.
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozine 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>>.

9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. 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>>.
10. Tkáč I. Miesto agonistov GLP-1 receptorov a inhibitorov SGLT-2 v modernej liečbe diabetu 2. typu. *Diab Obez* 2017; 17(34): 17–24.
11. Cannon CP, McGuire DK, Cherney D et al. Results of the eValuation of ERtugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV). 80th American Diabetes Association Virtual Scientific Sessions; June 16, 2020.
12. Patorno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) Study. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
13. Scherthner G, Karasik A, Abraitienė A et al. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0920-3>>.
14. Martinka E. Štúdia EMPRISE: empagliflozín redukuje počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Potvrdenie z bežnej klinickej praxe. *Forum Diab* 2019; 8(3): 193–199.
15. Pawar A, Patorno E, Deruaz-Luyet A et al. Reduced healthcare utilization in routine care initiators of empagliflozin with and without heart failure: interim analysis from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study. *Eur Heart J* 2019; 40(Suppl 1): Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0181>>.
16. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study. ADA Poster book 2020. 134-LB. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-134-LB>>.
17. Patorno E, Pawar A, Franklin J et al. Cardiovascular effectiveness of empagliflozin compared to DPP4 inhibitors and to GLP1 receptor agonists: Interim analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Circulation* 2019; 140(Suppl 1): A11928.
18. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. Cardiovascular outcomes in older adults initiating Empagliflozin vs. DPP4 inhibitors and GLP1 receptor agonists: a subgroup analysis from the EMPRISE study. ADA Poster Book 2020. 133-LB. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-133-LB>>.
19. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms. *Am J Cardiol* 2017; 120(15): S28–S36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.013>>.
20. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res* 2018; 114(1): 12–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvx149>>.
21. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2108–2117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>>.
22. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5(6): 632–644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>>.
23. Verma S, Mazer CD, Yan AT et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation* 2019; 140(21): 1693–1702. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>>.
24. [American Diabetes Association]. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S86–S104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S009>>.
25. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.

Gliflozíny a obličky: analýzy štúdie CREDESCENCE

Gliflozins and kidney: Analyses of CREDESCENCE study

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ **prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin** | mokanmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 14. 8. 2020

Prijaté po recenzii 24. 8. 2020

Abstrakt

Novou možnosťou prevencie diabetickej obličkovej choroby (nephropatie) u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu sú inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), resp. gliflozíny, ktoré okrem dobrej glykemickej kontroly a nízkeho rizika hypoglykémie vykazujú významný kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit. Klinické štúdie zamerané na kardiovaskulárnu bezpečnosť potvrdili redukcii aj sekundárneho renálneho kompozitu o 44 % pri liečbe empagliflozínom (štúdia EMPA-REG OUTCOME), o 40 % pri liečbe kanagliflozínom (štúdia CANVAS) a o 24 % v prípade dapagliflozínu (štúdia DECLARE TIMI-58). Nová štúdia CREDESCENCE u diabetikov s chronickou chorobou obličiek v štádiu 2–3b potvrdila nefroprotektívitu kanagliflozínu v zmysle redukcie primárneho renálneho kompozitu o 30 %. U pacientov s diabeticou obličkovou chorobou liečba kanagliflozínom má aj kardiovaskulárny benefit s redukcii kardiovaskulárneho kompozitu o 20 % a hospitalizácii pre srdcové zlyhávanie o 39 %. V novom rozšírenom SPC je kanagliflozín indikovaný aj ako doplnok štandardnej liečby pacientov s diabeticou ochorením obličiek v dávke 100 mg/d.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – diabeticá obličková choroba – inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) – gliflozíny – nefroprotektívny benefit – štúdia CREDESCENCE

Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, gliflozins are a new possibility of prevention of diabetic kidney disease (nephropathy) in patients with type 2 diabetes mellitus. Apart from glycemic control and low risk of hypoglycemia, gliflozins have been shown to provide significant cardiovascular and nephroprotective benefit. CVOT studies also confirmed the reduction of secondary renal composite by 44 % during the treatment by empagliflozin (study EMPA-REG OUTCOME), by 40 % in canagliflozin treatment (study CANVAS) and by 24 % in the case of dapagliflozin (study DECLARE TIMI-58). New study CREDESCENCE in diabetic patients with stage 2–3b of chronic kidney disease confirmed nephroprotective effect of canagliflozin in terms of reduction of primary renal composite about 30 %. In patients with diabetic kidney disease treatment with canagliflozin is associated with cardiovascular benefit with reduction of cardiovascular composite about 20 % and hospitalization for heart failure about 39 %. According to new extended SPC canagliflozin is indicated also as addition to standard treatment of patients with diabetic kidney disease in dose 100 mg/day.

Key words: diabetic kidney disease – nephroprotective benefit – sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, gliflozins – study CREDESCENCE – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Gliflozíny, inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sú najnovšou skupinou antidiabetických liekov, ktoré sa dostali na trh v rokoch 2013–2014, a stali sa súčasťou algoritmov liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) aj na Slovensku. Pre svoj dostatočný antidiabetický účinok, nízke riziko hypoglykémie a pokles telesnej hmotnosti dôsledkom energetickej de-

privácie sa javili ako dobrá možnosť antidiabetickej liečby, najmä ako prídavná terapia do kombinácie. Pôvodné obavy o zvýšenom riziku močových infekcií dôsledkom glykosúrie sa ukázali ako klinicky nezávažný problém, a iba menej ako 1 % pacientov musí z tohto dôvodu prerušiť liečbu. Zásadný prielom v pohľade na gliflozíny priniesli vyžadované štúdie o kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti, ktoré priniesli neočakávaný KV-benefit

liečby, spočívajúci s ich protektívnym vplyvom na srdcové zlyhávajúce. Pri sekundárnej analýze týchto štúdií sa začal ukazovať ich ďalší neočakávaný nefroprotektívny účinok [1–3].

Gliflozíny a riziko akútneho poškodenia obličiek

Nefroprotektívny účinok gliflozínov bol o to viac príjemným prekvapením, pretože spočiatku boli obavy skôr z ich možného nepriaznivého vplyvu na obličky dôsledkom navodenia volumdeplecie. Prvé sledovania skutočne zaznamenávali iniciálny pokles efektívnej glomerulovej filtrácie (eGFR) pri zahájení liečby. V júni 2016 vydal Úrad Spojených štátov pre potraviny a lieky (US FDA) varovanie ohľadom zvýšeného rizika akútneho poškodenia obličiek (Acute Kidney Injury – AKI) pri liečbe kanagliflozínom alebo dapagliflozínom. Od marca 2013 do októbra 2015 bolo zaznamenaných 101 prípadov, väčšinou vo forme prechodného zvýšenia hladiny kreatinínu, niektoré prípady však vyžadovali hospitalizáciu a hemodialyzačnú liečbu. Pri analýze systému FDA pre hlásenie nežiaducich účinkov bol výskyt AKI u 6,4 % pacientov, užívajúcich gliflozíny. Išlo najmä o mierne zvýšenie hladiny kreatinínu v sére o 10–11 %, urey približne o 12 % a zníženie eGFR o 3,6–5,2 % v závislosti od dávky. Približne u polovice prípadov došlo ku AKI 1 mesiac po zahájení liečby a väčšinou po vysadení liečby došlo k zlepšeniu, resp. úprave stavu. Väčšinou išlo o starších pacientov, iba niektorí boli mladší ako 65 rokov [4].

Pacienti s diabetom mellitus majú sami o sebe vyššie riziko AKI, pričom rizikovými faktormi sú preexistujúca chronická obličková choroba, užívanie liekov s nefrotoxickým účinkom (nesteroidné antireumatiká) a hemodynamickým vplyvom na redukcii intravaskulárneho objemu, renálneho prietoku a glomerulárnej filtrácie (napr. diuretiká). Väčšina zachytených prípadov pri liečbe gliflozínmi mala charakter prechodného zvýšenia kreatinínu, reverzibilného po vysadení liečby. FDA vzhľadom na mierne zvýšené riziko odporúčala vyšetrovanie obličkových funkcií pred zahájením liečby dapagliflozínom, alebo kanagliflozínom a ich pravidelné monitorovanie. V prípade objavenia sa známk AKI odporúčala tieto lieky vysadiť a zahájiť včasnú liečbu poškodenia obličiek. Americká diabetologická asociácia (ADA) do svojich štandardov vsunula novú kapitolu, týkajúca sa AKI, ktoré sa obvykle diagnostikuje rýchlym vzostupom hladiny kreatinínu a poklesom eGFR. V nej sa konštatovalo, že liečba gliflozínmi, hlavne v kombinácii s diuretikami, sa dôsledkom deplecie objemu, môže spájať s rizikom AKI, ale súčasné klinické štúdie toto riziko nepotvrdili [5].

Pri posudzovaní, či v prípade rizika AKI pri liečbe gliflozínmi ide o individuálny, alebo skupinový efekt liečby sa začal analyzovať vplyv liečby gliflozínmi na obličkové funkcie aj v štúdiách, zameraných na KV-bezpečnosť. Tu sa začala ukazovať nová skutočnosť, že po možnom iniciálnom možnom poklese eGFR dochádza naopak k významnému protektívnemu vplyvu liečby na progresiu poklesu funkcie obličiek.

Nefroprotektívny benefit liečby gliflozínmi

Zároveň s diskusiou ohľadom vplyvu gliflozínov na obličky začali prichádzať priaznivé správy o ich možnom nefroprotektívnom benefite. V rámci štúdií zameraných na posúdenie KV-bezpečnosti gliflozínov sa ako sekundárny kompozit sledoval aj ich vplyv na spomalenie progresie obličkovej choroby v zmysle redukcie kompozitného cieľa (progresia pomeru albumín/kreatinín > 30 mg/mmol; zdvojnásobenie sérovej koncentrácie kreatinínu, progresia do konečného štádia choroby obličiek – ESRD, resp. mortalita dôsledkom ESRD). Takýto cieľ sa dosiahol pri všetkých sledovaných inhibítoroch SGLT2, a to v prípade empagliflozínu (štúdia EMPA-REG OUTCOME) došlo k redukcii kompozitného cieľa o 44 %, v prípade kanagliflozínu (štúdia CANVAS) o 40 % a v prípade dapagliflozínu (štúdia DECLARE TIMI-58) o 24 %.

Empagliflozín v štúdi EMPAREG-OUTCOME po pridaní k štandardnej liečbe pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom spomaľoval progresiu obličkovej choroby, redukoval vznik novej nefropatie alebo zhoršenie existujúcej nefropatie o 39 %, progresiu do makroalbuminúrie o 38 %, progresiu do zdvojnásobenia hodnoty kreatinínu v sére o 44 % a začiatok potreby dialýzy alebo transplantácie o 55 %. Renálny benefit bol zhodný u pacientov s predošlou nefropatiou aj bez nej a dostavil sa ako efekt „navyš“ k liečbe inhibítorom renín-angiotenzínového systému (RAS) [6,7].

Aj liečba kanagliflozínom (štúdia CANVAS) viedla k významnej redukcii progresie nefropatie o 27 % (progresia albuminúrie) až o 40 % (progresia do terminálneho štádia zlyhania obličiek, potreba hemodialýzy, transplantácia obličiek alebo úmrtie pre renálnu príčinu) [8,9].

Aj publikované výsledky štúdie DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom taktiež potvrdili jeho nefroprotektívny účinok. Liečba pacientov s DM2T dapagliflozínom sa v porovnaní s placebom spájala s redukcii sekundárneho renálneho kompozitu (zníženie eGFR o ≥ 40 % k hodnote < 1 ml/s/1,73 m², progresia do terminálneho štádia ochorenia, úmrtie z renálnych alebo z KV-príčin) o 24 % [10].

Následne publikovaná analýza výsledkov poukázala na 46 % redukcii definovaného poklesu eGFR a zníženie rizika progresie do terminálneho štádia ochorenia obličiek (potreba hemodialyzačnej liečby, transplantácie obličiek alebo pokles eGFR pod 0,25 ml/s/1,73 m²) alebo úmrtia z renálnych príčin. Tento renálny benefit bol potvrdený vo všetkých sledovaných podskupinách, rozdelených podľa bazálneho eGFR a podľa prítomnosti, alebo neprítomnosti aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) [11].

Výsledky týchto štúdií svedčili o možnom skupinovom účinku gliflozínov v zmysle renálneho benefitu, ktorý sa vysvetľuje ich priaznivým hemodynamickým vplyvom. Inhibíciou SGLT2 v proximálnom tubule sa zvyšuje natriúria, vedúca k zvýšenému prísunu sodíka do macula densa, ktorá je v priamom kontakte s distálnym tubulom a aferentnou arteriolou. Mechanizmom tubuloglo-

ruľového „feedbacku“ dochádza k aferentnej vazomodulácii (vazokonstrikcii aferentnej arterioly) s redukciou hyperfiltrácie a následným znížením intraglomerulového tlaku. Predpokladá sa aditívny účinok k liečbe inhibítorom systému RAS, ktoré spôsobujú eferentnú vazodilatáciu, a tak na inej úrovni znižujú intraglomerulový tlak a redukujú albuminúriu [12].

Nefroprotektívny benefit liečby gliflozínmi u pacientov s chronickou chorobou obličiek

Údaje o možnom nefroprotektívnom benefite liečby gliflozínmi sa najprv získali zo štúdií sledujúcich ich KV-bezpečnosť. Aj keď tieto výsledky vyzerajú presvedčivo, ide o sekundárne analýzy v štúdiách zameraných primárne na KV cieľové ukazovatele, preto nie sú smerodajné pre rozšírenie indikácie gliflozínov o renoprotekciu u diabetikov s chronickou chorobou obličiek. Hoci boli do štúdií zaradení pacienti s vysokým KV-rikom, renálne riziko bolo relatívne nízke: len 9–26 % pacientov malo eGFR < 1 ml/s (kritérium pre diagnózu chronickej choroby obličiek) a len 7–11 % albuminúriu > 300 mg/g. V takejto populácii je pokles eGFR v priebehu sledovania pomalý a počet pacientov, ktorí dospejú do ESRD, nízky [13].

Tieto nedostatky sa pokúšajú odstrániť nové štúdie u pacientov s DM2T v rôznych štádiách diabetickej obličkovej choroby (diabetickej nefropatie), sledujúce vplyv liečby gliflozínmi na renálne cieľové ukazovatele ako primárny kompozit. Nedávno boli zverejnené výsledky prvej takejto štúdie CREDESCENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) u pacientov s diabeticou obličkovou chorobou liečených kanagliflozínom [14].

CREDESCENCE bola dvojito zaslepená, randomizovaná klinická štúdia, sledujúca pacientov s DM2T s chronickou chorobou obličiek v štádiu 2–3b, užívajúcich kanagliflozín v dávke 100 mg denne, alebo placebo priemerne 2,6 roka. Do štúdie bolo zaradených 4 401 pacientov s chronickou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b s eGFR v širokom pásme 0,5–1,5 ml/s /1,73 m² povrchu tela a albuminúriou 300–5 000 mg/g (34–565 mg/mmol) kreatinínu, ktorí už boli liečení inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) alebo santonmi s nefroprotektívnym účinkom. Išlo o pacientov s priemerným vekom 66,6 roka, s BMI 31,4 kg/m², so vstupným eGFR 0,93 ml/s/1,73 m² a mediánom pomeru albumín/kreatinín 105 mg/mmol. Primárny kompozitný výsledok zahŕňal terminálne štádium chronického ochorenia obličiek (hemodialýza, transplantácia, eGFR < 0,25 ml/s/1,73 m²), zdvojnásobenie sérovej koncentrácie kreatinínu, alebo smrť v dôsledku renálnych alebo KV-príčin [14].

Výsledky štúdie potvrdili, že liečba kanagliflozínom sa spája s 30% redukciami primárneho renálneho kompozitu s HR 0,70 (95% CI 0,59–0,82). Z jednotlivých sledovaných parametrov došlo k redukcii zdvojnásobenia sérovej koncentrácie kreatinínu o 40 %, redukcii progresie do terminálneho štádia ochorenia o 32 % a zníže-

nia rizika úmrtnia z renálnych príčin o 32 %. Tento priaznivý účinok kanagliflozínu na primárny kompozit bol prítomný v každej skupine, vrátane pacientov s rozdielnymi hodnotami eGFR alebo bazálneho glykovaného HbA_{1c}, anamnézou KVO alebo jedincov rôzneho etnika [14,15].

Aj u pacientov s diabeticou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b sa potvrdil KV-benefit liečby kanagliflozínom s redukciami rizika smrti z KV-príčin, nefatálneho infarktu myokardu alebo náhlej cievnej mozgovej príhody o 20 % a znížením hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 39 % [14]. KV-benefit liečby potvrdila aj metaanalýza výsledkov štúdií CANVAS a CREDESCENCE [16]. Následná analýza výsledkov štúdie CREDESCENCE sledovala vplyv liečby kanagliflozínom na KV-kompozit (smrť z KV príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo náhla cievna mozgová príhoda) u pacientov rozdelených podľa prítomnosti aterosklerotickej KVO na skupiny s primárnou, alebo so sekundárnou prevenciou. Pacienti zaradení do skupiny s primárnou prevenciou v porovnaní s pacientmi so sekundárnou prevenciou boli mladší (61-roční verus 65-roční) s kratším trvaním ochorenia diabetes mellitus (15 verus 16 rokov) a vyšším zastúpením žien (37 % verus 31 %). KV-benefit liečby kanagliflozínom sa potvrdil v oboch skupinách s redukciami celkového KV-kompozitu (o 32 %, resp. 15 %) aj rizika úmrtnia z KV-príčin, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej náhlej cievnej mozgovej príhody. V oboch skupinách došlo aj k redukcii rizika progresie chronickej choroby obličiek a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie [17]. Kanagliflozín preukazuje renálny a kardiovaskulárny benefit aj u pacientov bez anamnézy prítomnej KVO a takisto u všetkých skupín pacientov s chronickou obličkovou chorobou, rozdelených podľa hodnôt eGFR, vrátane pacientov s eGFR 0,5–0,75 ml/s/1,73 m², ako aj u pacientov s eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m² [18,19].

Zo získaných výsledkov štúdie CREDESCENCE boli vykonané a prezentované viaceré ďalšie post-hoc analýzy. U pacientov s DM2T s eGFR v rozmedzí 0,5–1,5 ml/s/1,73 m² bol nefroprotektívny benefit kanagliflozínu pozorovaný v každej podskupine s rôznym stupňom albuminúrie s najväčším benefitom v podskupine s pomerom albumín/kreatinín v moči > 3 000 mg/g [20]. U pacientov s diabeticou obličkovou chorobou sa priaznivý vplyv kanagliflozínu na renálny primárny kompozit prejavoval rovnako bez ohľadu, či dostávali, alebo nedostávali kľúčkové diuretiká [21]. Liečba kanagliflozínom sa u týchto pacientov spája s redukciami smrti z KV-príčin a srdcového zlyhávania o 31 % a vedie aj k numerickej redukcii počtu náhlych cievnych mozgových príhod, ale zatiaľ nie je jasné, či má v skutočnosti benefit aj v prevencii cerebrovaskulárnych príhod [22,23].

V štúdiu CREDESCENCE bol zhodnotený aj výskyt nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa pri liečbe gliflozínmi, z ktorých bola najčastejšia euglykemická diabeticke ketoacidóza, ale s nízkym absolútnym počtom jej výskytu. Na rozdiel od štúdie CANVAS v štúdiu CREDESCENCE sa nepotvrdilo zvýšené riziko distálnych amputácií dol-

ných končatín, alebo fraktúr pri liečbe kanagliflozínom. V tejto štúdií však išlo z hľadiska vzniku diabetickej nohy o nízkorizikových pacientov, pretože rizikové faktory, ako prítomnosť kožnej ulcerácie, gangrény, osteomyelitídy, alebo kritickej ischémie dolnej končatiny počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie, patrili medzi exkluzívne kritériá [14,16].

Záver

Publikované výsledky doterajších klinických štúdií s jednotlivými gliflozínmi (empagliflozín, kanagliflozín, dapagliflozín), zameraných primárne na posúdenie KV-bezpečnosti, poukazujú na ich možný skupinový renálny benefit. Išlo však o sekundárne analýzy v štúdiách zameraných primárne na cieľové KV-ukazovatele, preto nie sú smerodajné pre rozšírenie indikácie gliflozínov o renoprotekciu u diabetikov s chronickou chorobou obličiek. Hoci boli do štúdií zaradení pacienti s vysokým KV-rizikom, renálne riziko bolo u nich relatívne nízke.

Preto sú potrebné nové štúdie u pacientov s DM2T v rôznych štádiách diabetickej obličkovej choroby (diabetickej nefropatie), sledujúce vplyv liečby gliflozínmi na renálne cieľové ukazovatele ako primárny kompozit. Výsledky prvej takejto štúdie CREDENCE, sledujúcej vplyv liečby kanagliflozínom na renálne funkcie ako primárny kompozit, priniesli ďalšie potvrdenie renálneho benefitu gliflozínov a poukázali na nefroprotektívny a zároveň aj kardioprotektívny účinok kanagliflozínu aj u pacientov s DM2T s chronickou chorobou obličiek v štádiu 2–3b. Tento účinok je prítomný aj u pacientov bez KVO v anamnéze, bez ohľadu na stupeň poklesu eGFR a albuminúriu a nezávisí od metabolickej kompenzácie.

Na základe výsledkov štúdie CREDENCE došlo aj k rozšíreniu SPC pre kanagliflozín (Invokana), v ktorej sa uvádza, že na liečbu diabetickeho ochorenia obličiek ako doplnok k štandardnej starostlivosti (napr. ACE inhibítory alebo sartany) sa používa dávka 100 mg kanagliflozínu 1-krát denne.

Literatúra

- Martinka E, Tkáč I, Mokáč M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(Suppl 1): 5–153.
- Martinka E, Uličiansky V, Mokáč M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Vnitřní Léč* 2018; 64(4): 405–426.
- Mokáč M, Galajda P. Perspektívy liečby diabetes mellitus inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra-2. *Diab Obez* 2018; 18(35): 43–50.
- Perlman A, Heyman SN, Matok I et al. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: Analysis of the FDA adverse event report system database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27(12): 1108–1113.10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/1016/j.numecd.2017.10.011>>.
- [American Diabetes Association]. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S86–S104. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc18-S009>>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPAREG-OUTCOME Investigators]. 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>>.

7. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.

8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. 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>>.

9. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(9): 691–704. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)>.

10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. 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>>.

11. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(8): 606–617. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)>.

12. Mende CW. Diabetes and kidney disease: the role of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) and SGLT-2 inhibitors in modifying disease outcomes. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(3): 541–551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1271779>>.

13. Mokáč M, Okša A, Galajda P. Nefroprotektívny účinok gliflozínov u pacientov s diabetickeou obličkovou chorobou – výsledky štúdie CREDENCE. *Interná Med* 2019; 19(9): 325–328.

14. Perkovic EV, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380 (24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.

15. Kruger D, Valentine V. Canagliflozin for the treatment of diabetic kidney disease and implications for clinical practice: A narrative review. *Diabetes Ther* 2020; 11(6): 1237–1250. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00826-w>>.

16. Tkáč I. Výsledky štúdie CREDENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) a jej možné implikácie pre klinickú prax. *Interná med* 2019; 19 (4): 125–127.

17. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation* 2019; 140 (9): 739–750. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007>>.

18. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW et al. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(5): 1128–1139. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019111168>>.

19. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW et al. Canagliflozin slows declines in kidney function in people with baseline eGFR <30 mL/min/1.73 m². American Society of Nephrology's Kidney Week; 5–10. 11. 2019; Washington, DC. Poster TH-PO1202.

20. Jardine M, Zhou Z, Heespink H et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin According to Baseline Albuminuria: A CREDENCE Secondary Analysis. International Society of Nephrology world Congress, Abu Dhabi 26.-29. 3. 2020. Abstract SA-OR078.

21. Neuen BL, Mahaffey KW, Cannon CP et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal and safety outcomes by baseline loop diuretic use: Data from the CREDENCE trial. American College of Cardiology 69th Annual Scientific Session, Chicago 28.-30. 3. 2020. Poster.

22. Arnott C, Li JW, Cannon CP et al. The effects of canagliflozin on heart failure and cardiovascular death by baseline participant characteristics: Analysis of the CREDENCE trial. American College of Cardiology 69th Annual Scientific Session, Chicago 28.-30. 3. 2020. Poster.

23. Zhou Z, Jardine MJ, Li Q et al. Canagliflozin and stroke in diabetic kidney disease: Results from the CREDENCE trial. American College of Cardiology 69th Annual Scientific Session, Chicago 28.-30. 3. 2020. Poster.

Liečba inhibítormi SGLT2 u pacientov so srdcovým zlyhávaním: Čo priniesla štúdia DAPA-HF pre kardiovaskulárnu diabetológiu?

Therapy using SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: How did the DAPA-HF study benefit for cardiovascular diabetology?

Andrej Dukát¹, Milan Kriška², Juraj Payer¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 9. 3. 2020

Prijaté po recenzii 30. 3. 2020

Abstrakt

V medicíne dôkazov v oblasti kardiovaskulárnej diabetológie došlo v poslednom období k prudkému rozvoju poznatkov. Celkom posledná realizovaná a nedávno publikovaná štúdia DAPA-HF priniesla odpoveď na nové mechanizmy, ktoré predstavuje liečba inhibítormi SGLT2 nielen u pacientov s diabetes mellitus, ale aj bez tohto ochorenia v skupine pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním so zníženou systolickou funkciou ľavej komory srdca. V predložennom prehľade bude zameraná pozornosť na túto liečbu v kontexte podobných iných randomizovaných klinických štúdií, nakoľko štyri takéto štúdie u pacientov s diabetes mellitus 2 typu preukázali významný preventívny benefit.

Kľúčové slová: dapagliflozín – diabetes mellitus 2. typu – inhibítory SGLT2 – srdcové zlyhávanie

Abstract

Evidence-based medicine in the field of cardiovascular diabetology brought recently new evidences. Last realized and published study DAPA-HF brought the answer concerning new mechanisms with SGLT2 inhibitors among patients not only with diabetes mellitus, but also without diabetes mellitus and heart failure with reduced systolic left ventricular function. Presented review brings its context to other randomized clinical trials, that brought substantial benefit of treatment in patients with diabetes mellitus.

Key words: dapagliflozín – heart failure – SGLT2 inhibitors – type 2 diabetes mellitus

Úvod

V predposlednom čísle časopisu bola upriamená pozornosť na pacientov s diabetes mellitus a srdcovým zlyhávaním. Medzičasom boli publikované ďalšie celkom nové výsledky štúdií v medicíne dôkazov. Skupina liečiv inhibítorov kotransportéru 2 (SGLT2 – sodium-glucose co-transporter 2) preukázala svoju účinnosť a bezpečnosť a zaujala tak významné miesto v našej každodennej klinickej praxi. Bolo to však predovšetkým u pacientov, ktorí ešte nemali prítomné symptomatické srdcové zlyhávanie. Preukázali na potenciálnu výhodu v preven-

cii závažných kardiovaskulárnych príhod. Tento benefit bol konzistentne preukázateľný v podobných štúdiách, ktoré neboli tak vyznačené pri liečbe inými hypoglykemickými liekmi.

Medicína založená na dôkazoch

Doterajšie realizované štúdie v rámci medicíny dôkazov nemali ako svoj primárny cieľ pacientov so srdcovým zlyhávaním, resp. srdcové zlyhávanie u nich (i keď bolo prítomné približne v 10–14 %), nebolo však presnejšie definované. Podobne sa v týchto štúdiách pres-

nejšie nedefinovala základná liečba srdcového zlyhávania. Naopak v štúdií DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and reduced ejection fraction [1]) sledovaní boli pacienti na dobrej liečbe dokázaného srdcového zlyhávania z hľadiska kompozitného cieľa hospitalizácie pre srdcové zlyhanie a kardiovaskulárne úmrtie. Liečba uvedeným liekom inhibítormi SGLT2 štatisticky významne preukázala benefit nielen u pacientov s diabetes mellitus, ale aj u pacientov bez diabetes mellitus.

V medicíne dôkazov pred uvedenou štúdiou s liečbou inhibítormi SGLT2 sme mali niektoré čiastkové výsledky. Dovtedy bolo sledovaných hlavne v štyroch veľkých štúdiách s viac ako 36 000 pacientami s diabetes mellitus 2. typu po dobu liečby 2–5 rokov vplyv liečby v predovšetkým bez diagnostikovaného srdcového zlyhávania [2]. Taktiež bola preukázaná aj účinnosť liečby s dapagliflozínom v rôznych vekových skupinách pacientov so srdcovým zlyhávaním, teda aj u starších pacientov [3]. V uvedených doterajších štúdiách pacienti v čase vstupu do liečby nemali definované srdcové zlyhanie, i tak však pri liečbe inhibítormi SGLT2 mali znížené riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhanie v priemere o 25–35 % [4]. U pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ktorí boli liečení touto skupinou liekov (kanagliflozín, empagliflozín a dapagliflozín) sa preukázala prevencia rozvoja srdcového zlyhávania. Pacienti s diabetes mellitus 2. typu mali dva fenotypy pri vývoji do srdcového zlyhávania. Prvý je charakterizovaný znížením ejekčnej frakcie ľavej komory. Je spojený so stratou kardiomyocytov, významným rozšírením ľavej komory a má veľmi vysoký vzostup cirkulujúcich natriuretických peptidov. Títo pacienti lepšie odpovedajú na liečbu neurohormonálnych systémov liekmi zasahujúcimi do renín-angiotenzín-aldosteronového systému, betablokátormi, antagonistami mineralokortikoidných receptorov a inhibítormi neprilyzínu. Druhý fenotyp je spojený so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory, ktorý je spojený so systémovým zápalom i zápalom z adipózneho tkaniva. Tento vedie ku mikrovaskulárnej dysfunkcii a fibróze myokardu, nie je spojený s natoľko veľkým zväčšením ľavej komory srdca ani hladín natriuretických peptidov. Taktiež menej odpovedajú na liečbu neurohormonálnymi antagonistami. V štúdií DECLARE-TIMI58 sa pri meraní ejekčnej frakcie ľavej komory pred randomizáciou ukázalo, že zníženie rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhanie liečbou dapagliflozínom bolo v skupine pacientov so zníženou funkciou ľavej komory. Zníženie rizika úmrtia na kardiovaskulárne príčiny bolo tiež iba u tejto skupiny pacientov [5]. V štúdiách CANVAS bol hodnotený fenotyp srdcového zlyhávania v čase výskytu kardiovaskulárnej príhody, ktorá bola po randomizácii. Aj tu sa preukázalo zníženie rizika pri liečbe v tej istej skupine ako pri horeuvedenej štúdií DECLARE-TIMI 58 [6]. Za zodpovedajúce mechanizmy sa predpokladajú byť zníženie glykémiei vyvolaná kardiotoxicita, zníženie objemu plazmy, alebo zníženie intersticiálnej tekutiny, a tiež zlepšenie využitia glukózy. Tieto lieky tiež vedú ku zvýšeniu syntézy erytropoetínu, ktorý sa môže po-

dieľať na zníženie ischémie myokardu [7]. Keďže však liečbou touto skupinou liekov nedochádza ku zníženiu rizika infarktu myokardu, obštrukčný proces v koronárnom riečisku nie je ovplyvnený [8].

Po realizovanej štúdií DAPA-HF máme v medicíne dôkazov ďalšie výsledky. Bola to vôbec prvá štúdia, ktorá preukázala, že liečba inhibítormi SGLT2 znižuje závažné kardiovaskulárne príhody u pacientov so srdcovým zlyhávaním. Sledovala randomizačne 4 744 pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou funkciou ľavej komory srdca na štandardnej (dobre vyváženej) liečbe srdcového zlyhávania a dapagliflozín po dobu 18 mesiacov. Polovicu predstavovali pacienti s diabetes mellitus a polovicu bez diabetu a viac ako 40 % nemalo ischemickú chorobu srdca. Kombinovaný cieľ – kardiovaskulárne úmrtie a hospitalizácia pre srdcové zlyhanie bol znížený o 26 % ($p = 0,00001$). Úmrtie na kardiovaskulárne príčiny bolo znížené o 18 % ($p = 0,029$) a mortalita na všetky príčiny o 17 % ($p = 0,022$). Významným nálezom bolo, že tento pokles bol ako u pacientov s diabetes mellitus, tak i bez diabetes mellitus. Môže podporovať hypotézu o glykémiei vyvolanej kardiotoxicite, zvýšení ketogenézy a zvýšení hematokritu touto liečbou. Zaujímavým nálezom je benefit liečby u pacientov, ktorí boli liečení kľúčkovými diuretikami. V štúdií dapagliflozín viedol ku zníženiu N-terminálneho BNP iba o 10–15 %, čo je významne menej než pri konvenčnej liečbe diuretikami [9]. Pri sledovanej liečbe nebolo potrebné zvyšovať dávky diuretik. Intenzifikácia diuretickej liečby predstavuje totiž zvýšené riziko úmrtia na kardiovaskulárne príčiny i pre náhlu smrť pri srdcovom zlyhávaní [10]. Benefity liečby inhibítormi SGLT2 u srdcovom zlyhávaní sú pravdepodobne v ovplyvnení viability kardiomyocytov a znížení mechanizmov odumierania kardiomyocytov [11].

Záver

Štúdia DAPA-HF priniesla celý rad odpovedí na možnosti liečby pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou funkciou ľavej komory srdca [12]. Zakrátko sa ukončí druhá štúdia v liečbe pacientov so srdcovým zlyhávaním pomocou inhibície SGLT2. EMPEROR-Redu-ced trial zahrnuje do sledovania vyše 3 600 pacientov so zníženou funkciou ľavej komory srdca s diabetes mellitus aj bez diabetes mellitus, s ischemickou chorobou srdca aj bez ischemickej choroby srdca liečených empagliflozínom, alebo štandardnou liečbou. Sledovaní sú pacienti so ťažšími formami srdcového zlyhávania, ako boli pacienti v DAPA-HF štúdií – nižšie hodnoty ejekčnej frakcie ľavej komory a vyššie hladiny cirkulujúcich natriuretických peptidov. Sledovania biomarkerov môžu pomôcť v objasnení mechanizmov, ako liečba inhibítormi SGLT2 prináša svoj benefit.

Ako ešte významnejšie sa očakávajú výsledky štúdií EMPEROR-Preserved trial s empagliflozínom a DELIVER štúdia s dapagliflozínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním so zachovanou funkciou ľavej komory srdca, ktoré už zahrnuli do sledovania viac ako 10 000 takýchto pacientov.

Literatúra

1. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
2. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1): 129–132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0938-6>>.
3. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction According to Age. *Circulation* 2020; 141(2): 100–111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133>>.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I 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)>.
5. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139(22): 2528–2536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>>.
6. Figtree GA, Radholm K, Barrett TD et al. Effect of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes: results from the CANVAS program. *Circulation* 2019; 139(22): 2591–2593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057>>.
7. Sano M, Taker M, Shiraishi Y et al. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res* 2016; 8(12): 844–847. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2760w>>.
8. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 8–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.014>>.
9. Valle R, Aspromonte N, Milani L et al. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. *Heart Fail Rev* 2011; 16(6): 519–529. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10741-011-9244-4>>.
10. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(3): 328–336. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.462>>.
11. Packer M. Reconceptualization of the molecular mechanism by which sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of heart failure events. *Circulation* 2019; 140(6): 443–445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040909>>.
12. McMurray JJV, DeZeeuw DL, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019; 21(5): 665–675. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1432>>.

Vzťah medzi nadhmotnosťou a obezitou s vývojom kardiovaskulárnych ochorení

Relationship between overweight and obesity with the development of cardiovascular diseases

Ján Murín¹, Ľudovít Gašpar^{1,2}

¹I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

²Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie (Piešťany) Univerzity sv. Cyrila a Metoda v Trnave

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 30. 3. 2020

Prijaté po recenzii 24. 4. 2020

Abstrakt

Prevalencia nadhmotnosti a obezity vo svete i u nás ohromne stúpa. Naprostá väčšina úmrtí v súvislosti s nadhmotnosťou a obezitou je kardiovaskulárneho (KV) pôvodu. Viaceré štúdie preukázali asociáciu medzi vzostupom výskytu nadhmotnosti a obezity s ischemickou chorobou srdca; asociácia s inými kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO) je menej dokladovaná. Analýza švédskych autorov štúdie s mendelovským randomizačným prístupom prešetrovala asociáciu nadhmotnosti/obezity (podľa BMI) s viacerými KVO, pričom použili genetické dáta Biobanky vo Veľkej Británii – súbor 367 703 osôb vo veku 40–69 rokov. Obdobím zberu dát boli roky 2006–2010. Priemerný vek súboru bol 57 rokov, mužov bolo 46 %, fajčiarov 10,3 %. Zhodnotili 96 SNPs (genetické údaje, Single Nucleotide Proteins), ktoré vysvetlili 1,6% variabilitu v BMI a 0,8% variabilitu charakteristiky tukového tkaniva. Geneticky ovplyvnený BMI významne a pozitívne asocioval s 8 KVO: najvýraznejšie so stenózou aortálnej chlopne (relatívne riziko 1,13), potom so srdcovým zlyhávaním (RR 1,12), s hlbokou venóznou trombózou a s artériovou hypertenziou (obe ochorenia s RR 1,10), ostatné ochorenia od RR 1,07 a menej. Novým poznatkom tejto analýzy je skutočnosť, že nadhmotnosť a obezita významne podporujú vznik stenózy aortálnej chlopne.

Kľúčové slová: genetická analýza – kardiovaskulárne ochorenia – nadváha – obezita

Abstract

Prevalence of overweight and obesity are increasing in the world and also in our country. Most of mortality cases in overweight and obese people is of cardiovascular (CV) origin. Some studies documented association of overweight and obesity increase with ischemic heart disease, but less so with other CV diseases. Analysis of Swedish authors of a study with Mendelian randomized character discovered association of overweight/obesity (BMI parameter) with some CV diseases by using genetic data from Biobank in UK – population of 367 703 people in the age group 40–69 ys, data during time period 2006–2010 ys. Mean age was 57 ys, 46% males, 10.3% smokers. They used 96 SNPs (genetic data, Single Nucleotide Proteins) and were able to document here 1.6% variability in BMI and 0.8% variability of characteristics of fat tissue. Genetically documented variability of BMI significantly and positively associated with 8 CV diseases: most significantly with aortic valve stenosis (relative risk: 1.13), then with heart failure (RR:1.12), and with deep venous thrombosis and hypertension (both with RR:1.10), other diseases with RR 1.07 and less, but also significant. The new result of this analysis is the documentation that overweight and obesity support development of aortic valve stenosis.

Key words: cardiovascular diseases – genetic analysis – obesity – overweight

Úvod

Obezita je chronický klinický stav, ktorý je výsledkom genetických, metabolických, enviromentálnych a behaviorálnych faktorov a je spojená so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Vo väčšine prípadov je to dôsledok dlhodobej chronickej energetickej nerovnováhy pri zvýšenom energetickom príjme a zníženom energetickom výdaji. Obezita je charakterizovaná akumuláciou tuku s mnohopočetnými orgánovo-špecifickými patologickými následkami, ktoré významne ovplyvňujú ako morbiditu, tak aj kvalitu a dĺžku života obézneho jedinca. Prevalencia osôb so zvýšeným BMI (body mass indexom) vo svete i u nás neustále stúpa [1]. Nesprávne stravovacie návyky so zvýšeným BMI, fajčenie, artériová hypertenzia, nadmerná konzumácia alkoholu, užívanie drog patria k vedúcim príčinám zvýšenej morbidity a mortality [2]. Z viacerých epidemiologických štúdií je známe, že obezita je spojená s vyššou úmrtnosťou a odhaduje sa, že 30–40 % celkovej úmrtnosti je spojenej s obezitou. Vzťah medzi hmotnosťou a úmrtnosťou má tvar krivky „J“, teda osoby s nízkou hmotnosťou ($BMI < 19 \text{ kg/m}^2$) a naopak s vysokou hmotnosťou ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) majú vyššiu úmrtnosť než osoby s $BMI 19\text{--}25 \text{ kg/m}^2$ [3,4,5]. Súvislosť medzi nárastom BMI a mortalitou dokumentuje metaanalýza 239 prospektívnych štúdií [6]. U oboch pohlaví sa najnižšia mortalita zistila pri $BMI 22,5\text{--}25 \text{ kg/m}^2$. Vo všetkých vekových kategóriách 35–59 rokov, 60–69 rokov, 70–79 rokov a 80–89 rokov sa zistil výrazný nárast mortality u osôb s $BMI 25\text{--}50 \text{ kg/m}^2$. BMI takmer lineárne súvisel so systolickým a diastolickým tlakom krvi. Obezita bola významne spojená i s diabetom. To vysvetľuje súvislosť BMI a nárastu počtu úmrtí z dôvodu koronárnej choroby srdca so 40% nárastom mortality pre ICHS na nárast BMI o každých 5 kg/m^2 . Asi dve tretiny úmrtí, zapríčinených zvýšeným výskytom nadváhy/obezity, sú kardiovaskulárne (KV) úmrtia [1]. Táto asociácia medzi vzostupom výskytu nadhmotnosti/obezity a ischemickou chorobou srdca (ICHS) bola v štúdiách opakovane potvrdená, ale asociácia s inými kardiovaskulárnymi (KVO) ochoreniami je v tomto smere menej dokladovaná [7,8,9,10]. Výsledky observačných štúdií však napovedajú o asociácii nadhmotnosti/obezity i s ďalšími KVO [11,12,13]. Švédski autori [14] využili vo svojej analýze mendelovský randomizačný prístup, aby sa bližšie pozreli na asociáciu nadhmotnosti/obezity (podľa BMI, čo definuje u osoby stav jej adipozity) s viacerými KVO. A získali pozoruhodné výsledky.

Charakter analýzy

Mendelovská randomizácia je epidemiologickou metódou, ktorá zohľadňuje genetické varianty (obvykle SNPs – Single Nucleotide Polymorphisms) istých KVO (stavov) v asociácii s modifikovateľným rizikovým faktorom, akým je napríklad aj BMI [15]. Autori získali genetické údaje z Biobanky vo Veľkej Británii (UK) [16], ktoré sa utvárali v rokoch 2006–2010. Do analýzy zahrnuli len príslušníkov kaukazoidnej populácie narodených vo Veľkej Británii. Analyzovaný súbor tvorilo 367 703 osôb

vo veku 40–69 rokov: z elektronických medicínskych údajov mali potrebné klinické informácie a KVO vzťahovali so SNPs (pričom genetické údaje boli asociované s BMI) a využili tu získané skúsenosti z inej metaanalýzy [17], kde táto UK Biobanka v metaanalýze zahrnutá nebola. Zohľadnili celkovo 96 SNPs (polymorfizmov).

Výsledky analýzy a poslanstvo štúdie

Priemerný vek horeuvedeného súboru bol 57,2 rokov a 46 % osôb boli muži. Fajčiarov bolo 10,3 % a užívajúcich alkohol 93,4 %. Spomínaných 96 SNPs (genetických údajov o BMI) vedelo vysvetliť 1,6% variabilitu v BMI, no a 82 SNPs vedelo vysvetliť 0,8% variabilitu v tukovom indexe (fat mass index) a 0,7% variabilitu v indexe netukovej váhy/hmotnosti (fat-free mass index).

Geneticky ovplyvnený BMI významne a pozitívne asocioval s 8 (zo 14) KVO: s aortálnou chlopňovou stenózou (RR: 1,13; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m^2), so srdcovým zlyhávaním (RR: 1,12; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m^2), s hlbokou venóznou trombózou (RR: 1,10; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m^2), s hypertenziou (RR: 1,10; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m^2), s periférnym arteriálnym ochorením (RR: 1,07; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m^2), s ischemickou chorobou srdca (RR: 1,07; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m^2), s predsieňovou fibriláciou (RR: 1,07; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m^2) a s pľúcnou embolizáciou (RR: 1,06; významne pre vzostup BMI o 1 kg/m^2). Hraničný (štatisticky) bol vzťah nárastu BMI k subarahnoidálnemu krvácaniu, ale nenašiel sa vzťah k aortálnej aneurizme, ischemickej cievnnej mozgovej príhode či tranzitórnej ataku a ani ku intracerebrálnej hemorágii.

Autori realizovali aj analýzu vzťahu masy tuku v tele (fat mass) oproti spomínaným KVO a našli ich pozitívny vzťah u 9 zo 14 ochorení (pribudli ischemická mozgová príhoda a tranzitórny ischemický atak). Analýza vzťahu „fat-free mass“ (bez tuku) asociovala s ochoreniami inverzne.

Štúdia analyzovala kauzálnu úlohu BMI (a zloženia tela z hľadiska prítomnosti tuku) pri vzniku viacerých KVO. Preukázala, že vyšší BMI a vyšší tukový index hmotnosti zvyšujú KV-riziko pre vznik mnohých KVO. Novšou skutočnosťou je, že osobitne vznik stenózy aortálnej chlopne je na čele týchto KVO. Je to v súlade i s ďalšími štúdiami [11,18,19], v ktorých sa tiež potvrdil skorší vývoj stenózy aortálnej chlopne s nárastom BMI. Vzťah vyššieho BMI so srdcovým zlyhávaním preukázala štúdia ENGAGE (19 384 osôb) [7], vzťah s venóznym tromboembolizmom INVENT štúdia (52 632 osôb) [20] a s periférnym arteriálnym ochorením čínska štúdia (11 477 dospelých) [21]. Potenciálne mechanizmy vzťahu BMI s KVO sú nasledovné:

- väčšia hypertrofia ľavej komory s nárastom BMI
- zvýšená sérová koncentrácia triacylglycerolov, glykémie, inzulinémie a IL6 (zápalového biomarkeru) – to všetko podporuje vývoj KVO [10]
- vývoj artériovej hypertenzie s nárastom BMI

Osoby s $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ majú v porovnaní s osobami s normálnou hmotnosťou 2-násobne zvýšené riziko vývoja ar-

térovej hypertenzie. U každého druhého obežného človeka sa v priebehu jeho života vyvinie artériová hypertenzia, takže artériová hypertenzia predstavuje s 50% výskytom najčastejšie sprievodné ochorenie obezity. Tukové tkanivo je i endokrinným orgánom. Syntetizuje a uvoľňuje viaceré špecifické komponenty, napr. kortizol, estrogén, leptín, adiponektín, rezistín, neesterifikované voľné mastné kyseliny, interleukín 6 (IL6), tumor necrosis factor alfa (TNFalfa), inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) a iné. Tieto sa potom spolupodieľajú na celkovom kardiometabolickom riziku u daného pacienta [22]. Tukové tkanivo je prostredníctvom viacerých mechanizmov priamo začlenené i do patogenézy artériovej hypertenzie. Tieto mechanizmy zahŕňajú alteráciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), zvýšenie aktivity sympatikového nervového systému, inzulinovej rezistencie, leptínovej rezistencie, alteráciu koagulačných a zápalových faktorov s rozvojom endotelovej dysfunkcie. Aktivácia adipózneho RAAS je včlenená obzvlášť do vzniku a rozvoja hypertenzie pri centrálnom (viscerálnom) type obezity. Najmä pri tomto type obezity je zvýšená hladina plazmatického aldosterónu. Príčinou jeho zvýšenia môže byť produkcia potentných mineralokortikoidy uvoľňujúcich faktorov, alebo účinok oxidovaných zlúčenín kyseliny linolénovej na syntézu aldosterónu.

Výpovedná hodnota tejto štúdie spočíva i v tom, že sleduje jednu a tú istú populáciu osôb (geneticky i klinicky), nepreukázala sa prítomnosť „paradoxu obezity“, teda že obezita „chráni“ chorého pri vážnom ochorení! A analýza sa dotýkala osôb kaukazoidného pôvodu a Európanov. Netreba zabúdať i na to, že „genetické štúdie“ našli úlohu génov pri určovaní BMI, avšak úlohu tu hrajú aj faktory životného štýlu, napr. diéta a telesná aktivita [23]. Preto sa v prevencii nárastu BMI, ale i KVO zdôrazňuje význam racionálneho stravovania a telesnej aktivity [24]. Aj mierna redukcia telesnej hmotnosti môže vyvolať významnú redukciu aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón v cirkulácii a v tukovom tkanive. Strata hmotnosti o 5 % je spojená s redukciami hladín angiotenzinogenu o 27 %, renínu o 43 %, aldosterónu o 31 %, aktivity angiotenzín-konvertujúceho enzýmu o 12 % a expresie angiotenzinogenu v tukovom tkanive o 20 % [25]. Redukcia hmotnosti vedie tiež ku zlepšeniu endotelovej dysfunkcie, znižuje sympatickú nervovú aktivitu a zlepšuje funkciu baroreceptorov.

Záver

Adipozita (vzostup BMI) asocjuje s mnohými kardiovaskulárnymi ochoreniami, ale rozdielnou silou pôsobenia. Vieme, že vývoj KVO významne ovplyvňujú i deje metabolické (diabetes, diabetická a pod), a preto treba z dôvodov multifaktoriálnej a zložitej patofyziológie diabetizity pristupovať ku prevencii a liečbe komplexne, počnúc globálnou populačnou stratégiou, cez individuálnu stratégiu vysokorizikového pacienta, až po sekundárnu a terciárnu prevenciu.

Literatúra

1. Afshin A, Fofouzanfar MH, Reitsma MB et al. Health effect of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377(1): 13–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>>.
2. Steel N, Ford JA, Newton JN et al. Changes in health in the countries of the UK and 150 English Local Authority areas 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392(10158): 1647–1661. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32207-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32207-4)>.
3. Bhaskaran K, dos Santos-Silva I, Leon DA et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(12): 944–953. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30288-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30288-2)>.
4. Banach M, Aronow WS. Blood pressure J-curve, current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(6): 556–566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-012-0314-3>>.
5. Flegal K, Kit BK, Orpana H et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1): 71–82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.113905>>.
6. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D et al. [Global BMI Mortality Collaboration]. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388(10046): 776–786. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)>.
7. Hägg S, Fall T, Ploner A et al. [European Network for Genetic and Genomic Epidemiology (ENGAGE) Consortium]. Adiposity as a cause of cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2015; 44(2): 578–586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyv094>>.
8. Dale CE, Fatemifar G, Palmer TM et al. Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes, and type 2 diabetes mellitus. A Mendelian randomization analysis. *Circulation* 2017; 135(24): 2373–2388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026560>>.
9. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med* 2012; 9(5): e1001212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001212>>.
10. Lyall DM, Celis-Morales C, Ward J et al. Association of body mass index with cardiometabolic disease the UK Biobank: a Mendelian randomization study. *JAMA Cardiol* 2017; 2(8): 882–889. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5804>>.
11. Eweborn GW, Schirmer H, Lunde P et al. Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Trombos Study. *Eur J Epidemiol* 2014; 29(8): 567–575. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-014-9936-x>>.
12. Kroll, ME, Green J, Beral V et al. Adiposity and ischemic and hemorrhagic stroke: prospective study in women and meta-analysis. *Neurology* 2016; 87(14): 1473–1481. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003171>>.
13. Stackelberg O, Björck M, Sadr-Azodi O et al. Obesity and abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013; 100(3): 360–366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.8983>>.
14. Larsson SC, Bäck M, Rees JMB, et al. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 21–226. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz388>>.
15. Davey Smith G, Ebrahim S. „Mendelian randomization“: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003; 32(1): 1–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyg070>>.
16. Sudlow C, Gallacher J, Allen N et al. UK biobank an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med* 2015; 12(3): e1001779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001779>>.

17. Locke AE, Dahali B, Berndt SI et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015; 518(7538): 197–206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature14177>>.
18. Martinsson A, Ostling G, Persson M et al. Carotid plaque, intima-media thickness and incident aortic stenosis: a prospective cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(10): 2343–2348. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304015>>.
19. Larsson SC, Wolk A, Hakansson N, et al. Overall and abdominal obesity and incident aortic valve stenosis: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017; 38(28): 2192–2197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx140>>.
20. Lindstrom S, Germain M, Crous-Bou M et al. Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian Randomization study. *Hum Genet* 2017; 136(7): 897–902. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00439-017-1811-x>>.
21. Huang Y, Xu M, Xie L et al. Obesity and peripheral arterial disease: a Mendelian randomization analysis. *Atherosclerosis* 2016; 247: 218–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.034>>.
22. Fábryová Ľ. Vzťah viscerálnej obezity ku kardiometabolickým faktorom. *Via Pract* 2008; 5(3): 122–125. Dostupné z WWW: <http://www.viapractica.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=3062&magazine_id=1>.
23. Yang J, Bakshi A, Zhu Z et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. *Nat Genet* 2015; 47(10): 1114–1120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng.3390>>.
24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention: & Rehabilitation (EACRP). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
25. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K et al. Weight loss and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Hypertension* 2005; 45(3): 356–362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000154361.47683.d3>>.

Autodidaktický test hodnotený kreditmi ARS CME

Dana Prídavková

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

1. Otázka: Ženy s diabetes mellitus (DM) majú riziko vzniku srdcového zlyhávania (SZ):
 - a) zvýšené 5-násobne
 - b) zvýšené 2-násobne
 - c) nemajú zvýšené riziko SZ oproti mužom
 - d) nemajú zvýšené riziko SZ oproti ženám bez DM
2. Otázka: Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2019 uznávajú ako lieky prvej voľby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (KVO) alebo veľmi vysokým či vysokým rizikom aterosklerotického KVO:
 - a) inzulín
 - b) tiazolidíndióny
 - c) gliflozíny
 - d) inhibitory dipeptidylpeptidázy 4
3. Otázka: Zvýšená srdcová frekvencia je nevýhodná pre:
 - a) skrátenie diastoly
 - b) zníženie minútového objemu
 - c) zvýšenie spotreby kyslíka myokardom
 - d) všetky odpovede sú správne
4. Otázka: Prežívanie pacientov so SZ sa odhaduje na:
 - a) 50 % v nasledujúcich 5 rokoch
 - b) 10 % po 10 rokoch od diagnózy
 - c) odpoveď a + b sú správne
 - d) 80 % v nasledujúcich 5 rokoch
5. Otázka: Medzi definované triedy SZ na základe ejekčnej frakcie ľavej komory (EF ĽK) nepatrí:
 - a) SZ s redukovanou EF ĽK (HF_rEF – EF < 40 %)
 - b) SZ so zachovanou EF ĽK (HF_pEF – EF ≥ 50 %)
 - c) SZ s redukovanou EF ĽK (HF_rEF – EF > 60 %)
 - d) SZ so strednou (ľahko redukovanou EF- mild reduced)- EF ĽK 40–49 %
6. Otázka: Dapagliflozín pridaný k štandardnej liečbe SZ znížil relatívne riziko kardiovaskulárnych úmrtí a zhoršenia SZ:
 - a) o 26 %
 - b) o 5 %
 - c) neznižil riziko SZ
 - d) o 10 %
7. Otázka: Podľa indikačného obmedzenia platného v Slovenskej republike hrazená liečba SGLT2i sa môže indikovať u dospelých pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} \geq 7\%$ podľa štandardu DCCT):
 - a) v kombinácii so sulfonylureou (ako trojkombinačná liečba) u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylurey
 - b) v kombinácii s inzulínom (ako trojkombinačná liečba) u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie
 - c) v monoterapii
 - d) a + b sú správne
8. Otázka: Medzi kardiálne biomarkery nepatrí:
 - a) troponín
 - b) mid-regionálny proadrenomedulín
 - c) galektín 3
 - d) apolipoproteín A1
9. Otázka: Strata telesnej hmotnosti o 5 % je spojená s:
 - a) redukciami hladín angiotenzinogénu o 27 %
 - b) redukciami hladín renínu o 43 %
 - c) redukciami hladín aldosterónu o 31 %
 - d) všetky odpovede sú správne
10. Otázka: Klinické štúdie zamerané na kardiovaskulárnu bezpečnosť potvrdili redukcii aj sekundárneho renálneho kompozitu o:
 - a) 44 % pri liečbe empagliflozínom (štúdia EMPA-REG OUTCOME)
 - b) 40 % pri liečbe kanagliflozínom (štúdia CANVAS)
 - c) 24 % v prípade dapagliflozínu (štúdia DECLARE TIMI-58)
 - d) všetky odpovede sú správne
11. Otázka: V štúdiu CREDENCE u diabetikov s chronickou chorobou obličiek v štádiu 2–3b sa potvrdila nefroprotektívita kanagliflozínu v zmysle redukcie primárneho renálneho kompozitu:
 - a) o 30 %
 - b) o 68 %
 - c) o 15 %
 - d) žiadna odpoveď nie je správna

12. Otázka: V štúdiu CREDENCE:

- a) sa nepotvrdilo zvýšené riziko distálnych amputácií dolných končatín
- b) sa nepotvrdilo zvýšené riziko fraktúr pri liečbe kanagliflozínom
- c) a + b je správne
- d) sa potvrdilo zvýšené riziko distálnych amputácií dolných končatín a fraktúr

13. Otázka: V štúdiu EMPAREG-OUTCOME empagliflozín po pridaní k štandardnej liečbe pacientov s DM2T s vysokým kardiovaskulárnym rizikom:

- a) redukoval tlak krvi o 17 %
- b) redukoval vznik novej nefropatie alebo zhoršenie existujúcej nefropatie o 39 %
- c) zhoršil existujúcu nefropatiu
- d) neboli sledované renálne endpointy

14. Otázka: Sekundárna analýza výsledkov štúdie s empagliflozínom poukázala na redukciiu potreby hospitalizácií pre SZ o:

- a) 35 %
- b) 10 %
- c) 58 %
- d) 17 %

15. Otázka: V súčasnosti bežne dostupné glukomery pracujú na základe enzymatickej reakcie s využitím:

- a) glukózooxidázy
- b) glukózodehydrogenázy
- c) glukózodeacetázy
- d) a + b sú správne

16. Otázka: S meraním glykémie na báze glukózooxidázy reakcie môžu interferovať aj iné prirodzene sa vyskytujúce látky:

- a) chlorid sodný
- b) kreatínkináza
- c) triacylglyceroly
- d) prokalcitonín

17. Otázka: Glukomery, ktoré sa používajú v Európe, musia spĺňať ISO štandardy (International Organization for Standardization ISO 15197:2013), to znamená, že pre glykémiu < 5,55 mmol/l má byť:

- a) 95 % výsledkov v rozmedzí $\pm 0,83$ mmol/l laboratórnych hodnôt
- b) 80 % výsledkov v rozmedzí $\pm 0,83$ mmol/l laboratórnych hodnôt
- c) 60 % výsledkov v rozmedzí $\pm 0,83$ mmol/l laboratórnych hodnôt
- d) 75 % výsledkov v rozmedzí $\pm 0,83$ mmol/l laboratórnych hodnôt

18. Otázka: Realizácia ≥ 3 odberov glykémie za deň pri samokontrole je asociovaná:

- a) s 1,0% redukciiou GHbA_{1c}
- b) s 1,8% redukciiou GHbA_{1c}
- c) nemala vplyv na hodnotu GHbA_{1c}
- d) so štatisticky nevýznamným zvýšením hladiny GHbA_{1c} o 0,2 %

19. Otázka: Selfmonitoring glykémie je najviac efektívny u pacientov s DM2T:

- a) počas prvých 5 rokov trvania ochorenia
- b) počas prvého mesiaca trvania ochorenia
- c) počas prvých 6 mesiacov trvania ochorenia
- d) nemá vplyv na efektívnosť liečby

20. Otázka: V praxi sa osvedčuje kontrola glykémie nameranej glukomerom s venóznou glykémiou stanovenou v laboratóriu, pričom variabilita by nemala presiahnuť viac ako:

- a) 20 %
- b) 5 %
- c) 10 %
- d) 15 %

Hodnotenie testu kreditmi ARS CME

91% až 100% úspešnosť	2 kredity
90% až 80% úspešnosť	1 kredit
< 80% úspešnosť	0 kreditov

Správne môžu byť aj viaceré odpovede.

Správne odpovede označte na priloženom korešpondenčnom lístku.


Odpovede môžete posielat' do redakcie zaznačené na vložený korešpondenčný lístok, ktorý odošlete na adresu redakcie (poštovné uhrádza prijímateľ), tiež môžete poslať na e-mailovú adresu redakcie <fama@fa-ma.cz> sken vyplneného korešpondenčného lístku alebo email, v ktorom uvediete Svoje meno, priezvisko, ID SLK a korešpondenčnú adresu a potom číslo otázky a písmeno správnej odpovede.

Časopis je indexovaný v:

Seznam neimpaktovaných recenzovaných periodik Rady pro vývoj, výzkum a inovace vydávaných v ČR | Bibliographia medica Českoslovacca | Bibliographia medica Slovaca

Redakčná rada:

Vedúci odborný redaktor: prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin, I. interná klinika, UNM, Martin a Jesseniova LF UK v Martine
Zástupcovia vedúceho redaktora: prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC, V. interná klinika UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava a LF UK v Bratislave | doc. MUDr. Emil Martinka, PhD., Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa
Členovia redakčnej rady: MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia MED PED centrum | doc. MUDr. Slavomíra Filipová, CSc., FESC, Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a.s., Bratislava | prof. MUDr. Peter Galajda, CSc., I. interná klinika, UNM, Martin a Jesseniova LF UK v Martine | doc. MUDr. Vladimír Krásnik, PhD., Klinika oftalmológie, UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava a LF UK v Bratislave | prof. MUDr. Silvester Krčméry, CSc., II. klinika geriatrickej UNsP Milosrdní bratia a LF UK v Bratislave | prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc., Neurologická klinika UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava a LF UK v Bratislave | MUDr. Mária Molnárová, PhD., Žilinské očné centrum VIKOM s.r.o. | prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, I. interná klinika UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava a LF UK v Bratislave | MUDr. Zuzana Némethyová, CSc., Diabetologická ambulancia, Bratislava | prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., FRCP, V. interná klinika, Nemocnica V. interná klinika UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava a LF UK v Bratislave | prof. MUDr. Daniel Pella, PhD., FICC, III. interná klinika UN L. Pasteura a LF UPJŠ v Košiciach | prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC, Kardiologická klinika LF SZU a NÚSCH, a.s., Bratislava | MUDr. Vladimír Uličiansky, Via medica, s.r.o., Diabetologická ambulancia, Košice

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2020 

Forum diabetologicum, časopis vychádzajúci v spolupráci so Slovenskou diabetologickou asociáciou, garantovaný Slovenskou diabetologickou spoločnosťou a Slovenskou internistickou spoločnosťou SLS | **Periodicita:** Vychádza 3-krát ročne | **Registračná značka MK ČR:** E 20712 | ISSN 1805-3807 (print) | ISSN 1805-9279 (online) | **Vydavateľ:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, Česká republika, IČO 28298110, tel. +420 737 985 593, mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Šéfredaktor:** PhDr. Boris Skalka | **Zodpovedný redaktor:** PhDr. Eliška Skalková | **Vedúci odborný redaktor:** prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin | **Grafické spracovanie:** Facta Medica, s.r.o. | **Jazykový redaktor:** redakcia časopisu | **Preklady:** redakcia časopisu | **Skratka pre citácie:** **Forum Diab**
Toto číslo vychádza dňa 10. 9. 2020 | Nasledujúce číslo vychádza 27. 11. 2020 | Rukopisy, objednávky, námety a pripomienky zasielajte na adresu redakcie: fama@fa-ma.cz

www.forumdiabetologicum.sk