



# **Súčasn<sup>é</sup> možnosti prevencie aterosklerózy pri diabete**

Editor

**Ivan Tkáč**

Autori

**I. Tkáč, E. Martinka, Ľ. Fábryová, J. Murín, M. Samoš**

September 2021



## Vážené kolegyně a kolegovia,



v diabetológii si budeme v roku 2021 pripomínať dve významné výročia. To známejšie je sté výročie od objavenia efektu inzulínu v liečbe cukrovky. V lete 1921 dvaja mladí výskumníci 29-ročný ortopéd Frederick Banting and 22-ročný študent medicíny Charles Best vykonali v laboratóriu prof. Johna Macleoda na Univerzite v Toronte sériu experimentov na psoch, v ktorých sa im podarilo dokázať, že extrakt z buniek Langerhansových ostrovčiek inzulín znižuje glykémiu u psov po pankreatektómii. S pomocou biochemika Jamesa Collipa sa podarilo ešte v tom istom roku extrakt purifikovať, takže bol prvýkrát terapeuticky použitý u človeka začiatkom roku 1922. Použitie inzulínu v klinickej praxi zachránilo život obrovskému množstvu diabetikov.

Začiatkom 60. rokov minulého storočia sa už inzulín používal v klinickej praxi 40 rokov a v liečbe diabetikov 2. typu boli tiež používané aj deriváty sulfonylurey a biguanidy. Od objavu inzulínu diabetici oveľa zriedkavejšie umierali na akútne komplikácie a hlavným klinickým problémom, ktorý trvá dodnes je prevencia chronických mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. V tom čase existoval určitý predpoklad na základe epidemiologických dát, že za všetky komplikácie diabetu zodpovedá chronická hyperglykémia, i keď neexistoval priamy dôkaz, že lepšia glykemická kompenzácia znižuje výskyt komplikácií. Dokonca neexistovala ani žiadna legislatíva požadujúca testovať negatívny alebo potenciálne pozitívny efekt akýchkoľvek dlhodobou užívaných liekov, nielen antidiabetík. Z toho aspektu je ďalším významným výročím 60 rokov od začiatku štúdie známej ako University Group Diabetes Program (UGDP), ktorá bola jednou z prvých randomizovaných štúdií v medicíne vôbec. Stala sa tak určitým vzorom pre ďalšie štúdie sledujúce efekt antidiabetík a iných liekov v nasledovných desaťročiach.

Ochorenia tepien na podklade aterosklerózy sú hlavnou príčinou úmrtia pacientov s diabetom, keď približne dve tretiny diabetikov 2. typu umierajú na tieto ochorenia. Sprvu boli považované sa pravé komplikácie diabetu, i keď korelácia medzi glykemickou kompenzáciou a ich incidenciou bola nižšia ako v prípade mikrovaskulárnych komplikácií. Až koncepcia syndrómu inzulínovej rezistencie (metabolického syndrómu) prezentovaná v roku 1988 Geraldom Reavenom vrhla nové svetlo na patogenézu týchto komplikácií. Metabolický syndróm sa ukázal ako spoločné podhubie diabetu a aterosklerózy, keď často už novo diagnostikovaní diabetici 2. typu buď majú prejavy aterosklerózy alebo majú zvýšené riziko rozvoja ochorení spôsobených aterosklerózou – ischemickej choroby srdca, cerebrovaskulárnych ochorení a periférneho artériového obliterujúceho ochorenia. Preto autor tohto predslvu a iní experti určitý čas preferovali používanie výrazu „ochorenia asociované s diabetom“ namiesto diabetických komplikácií. Rozvoj týchto makrovaskulárnych ochorení je u diabetikov rýchlejší ako u rovnako starých pacientov bez diabetu a navyše nedostatočná glykemická kompenzácia ešte urýchľuje rozvoj makrovaskulárnych ochorení. Preto sa javí, že obidve koncepcie sú správne. Ochorenia na báze aterosklerózy sú jednak ochorenia združené s diabetom, tak aj jeho komplikáciami.

Ďalšie rizikové faktory ako prítomnosť hypertenzie, hypercholesterolémie, aterogénnej dyslipidémie a zvýšená náchylnosť k zrážaniu trombocytov boli identifikovaná ako veľmi dôležité v patogenéze makrovaskulárneho postihnutia u diabetikov a bola všeobecne akceptovaná potreba multifaktoriálnych intervencií, ktoré by mali ísť paralelne s intervenciami zameranými na zlepšenie životného štýlu.

Čo sa týka farmakologickej liečby, najúspešnejšie v prevencii aterosklerotických komplikácií sa ukázali lieky, ktoré neovplyvňujú iba jeden z rizikových faktorov aterosklerózy, ale skôr ovplyvňujú určitý patogenetický mechanizmus. Účinky týchto liekov môžeme charakterizovať výrazmi zníženie inzulínovej rezistencie, zvýšenie stimulácie glukagónu podobného peptidu 1 (GLP1) receptorov a inhibícia sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2). V liečbe hypertenzie sa ukázala prínosnou hlavne inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón. V liečbe dyslipidemií boli najprínosnejšie intervencie zvyšujúce účinnosť receptorov pre LDL, čím sa zvýšila ich schopnosť vychytávať častice LDL z krvného obehu. Preto sa v tomto suplemente autori, ktorí sú špičkoví odborníci v svojich odboroch, zamerali v svojich prehľadových článkoch nielen na ovplyvnenie samotných rizikových faktorov, ale obzvlášť na pleiotropný prínos určitých skupín liekov schopných ovplyvniť patogenézu aterosklerózy v kontexte liečby diabetu 2. typu.

Košice, 31. augusta 2021  
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.  
editor



# Obsah

|  |    |
|--|----|
| <b>Predhovor</b>   I. Tkáč   | 5  |
| <b>Antidiabetická liečba v prevencii aterosklerózy: prvé polstoročie</b>  <br>Antidiabetic treatment in prevention of atherosclerosis: first half-century   I. Tkáč  | 9  |
| <b>Antidiabetická liečba v prevencii aterosklerózy: posledné desaťročie</b>  <br>Antidiabetic treatment in prevention of atherosclerosis: last decade   E. Martinka  | 16 |
| <b>Hypolipidemická liečba v prevencii aterosklerózy u diabetikov</b>  <br>Hypolipidemic treatment in the prevention of atherosclerosis in diabetic patients   Ľ. Fábryová  | 28 |
| <b>Antihypertenzívna liečba v prevencii aterosklerózy u diabetikov</b>  <br>Antihypertensive treatment in the prevention of atherosclerosis in diabetic patients   J. Murín  | 37 |
| <b>Antiagregačná liečba v prevencii aterosklerózy u diabetikov</b>  <br>Antiplatelet therapy for prevention of atherosclerosis in patients with diabetes   M. Samoš  | 41 |
| <b>Efekt antidiabetickej liečby na incidenciu cievnych mozgových príhod u pacientov s diabetom 2. typu</b>   Effect of antidiabetic treatment on incidence of stroke in patients with type 2. diabetes   I. Tkáč                                     | 46 |
| <b>Limitácie a možná prídavná hodnota štúdií z reálnej klinickej praxe v porovnaní s randomizovanými klinickými štúdiami</b>   Limitation and possible additive value of real world evidence in comparison with randomized clinical trials   I. Tkáč | 53 |
| <b>Fakty na zapamätanie: Čo je založené na dôkazoch v prevencii aterosklerózy pri diabete 2. typu?</b>   Facts to remember: What is based on the evidence in atherosclerosis prevention in type 2 diabetes?   I. Tkáč, E. Martinka                   | 59 |

Vydanie tohto čísla časopisu Forum diabetologicum láskavo podporila spoločnosť





# Antidiabetická liečba v prevencii aterosklerózy: prvé polstoročie

## Antidiabetic treatment in prevention of atherosclerosis: first half-century

Ivan Tkáč

Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP Košice

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | [ivan.tkac@upjs.sk](mailto:ivan.tkac@upjs.sk) | [www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim/](http://www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim/)

Doručené do redakcie 12. 4. 2021

Prijaté po recenzii 7. 5. 2021

### Abstrakt

Štúdie, ktoré sledovali efekt antidiabetík na kardiovaskulárne ochorenia pri diabetes mellitus 2. typu (DM2T) v rokoch 1960–2010, priniesli viaceré cenné poznatky. Štúdia UGDP poukázala na možné riziko podávania derivátu sulfonylurey tolbutamidu a biguanidu fenformínu. V štúdií UKPDS bol metformín jediným antidiabetikom, ktorého prínos bol dokázaný v prevencii kardiovaskulárnej morbidity a mortality u pacientov s DM2T. Rizikovosť ani prínos novších preparátov sulfonylurey, ani inzulínu však v štúdií UKPDS dokázané neboli. Spomedzi agonistov PPAR $\gamma$  mal pioglitazón v štúdií PROactive neutrálny efekt na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Metaanalýza upozornila na možné kardiovaskulárne riziko spojené s užívaním rosiglitazónu, ktoré však nebolo potvrdené v štúdií RECORD. Glitazóny však výrazne zvyšovali riziko hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Prínosným sa neukázalo ani dlhodobé dosiahnutie hodnôt HbA $_c$  < 7 % intenzívnou liečbou DM2T testované v štúdiách ACCORD, ADVANCE a VADT, čo zrejme súviselo hlavne so zvýšeným rizikom hypoglykémii u pacientov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

**Kľúčové slová:** antidiabetická liečba – inzulíny – perorálne antidiabetiká (PAD) – prevencia kardiovaskulárnych príhod

### Abstract

The studies looking at the effect of antidiabetic drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes (T2D) in 1960–2010 have provided some valuable insights. The UGDP study indicated a possible risk of treatment by the sulphonylurea derivative tolbutamide and by a biguanide phenformin. In the UKPDS study, metformin was the only antidiabetic agent to have prevented cardiovascular morbidity and mortality in patients with T2D. However, neither the risk, nor the benefit of newer sulphonylureas or insulin has been demonstrated in the UKPDS study. Among PPAR- $\gamma$  agonists, pioglitazone had a neutral effect on cardiovascular morbidity and mortality in the PROactive study. A meta-analysis pointed to a possible increased cardiovascular risk associated with rosiglitazone use, but it was not confirmed in the RECORD study. However, glitazones significantly increased the risk of hospitalizations for heart failure. Long-term achievement of HbA $_c$  < 7 % with intensive T2D therapy tested in the ACCORD, ADVANCE and VADT studies has also not been shown to be beneficial, mainly due to an increased risk of hypoglycaemia in patients with pre-existing cardiovascular disease.

**Key-words:** antidiabetic treatment – insulins – oral antidiabetic drugs – prevention of cardiovascular endpoints

### Úvod

Pri súčasnej záplave vedeckej a odbornej literatúry publikáciami týkajúcimi sa patogenézy, prevencie a liečby ochorenia COVID-19 pravdepodobne pozornosti mnohých diabetológov ušiel fakt, že v roku 2021 bude 60. výročie od začiatku jednej z prvých klinických randomizo-

vaných štúdií, a to nielen v oblasti diabetológie, ale celej medicíny. V roku 1961 začala štúdia The University Group Diabetes Program, do ktorej bol podľa dnešných kritérií zaradený pomerne nízky počet pacientov, ale predstavovala významný míľnik v histórii a praxi klinickej medicíny. V tomto prehľade sa budeme venovať výsledkom

tejto štúdie, ako aj ďalších významných štúdií vykonaných za účelom zodpovedania otázky, či je lepšia glykemická kompenzácia, prípadne liečba špecifickou skupinou anti-diabetík schopná zabrániť rozvoju kardiovaskulárnych ochorení na podklade aterosklerózy pri ochorení diabetes mellitus 2. typu (DM2T).

Pri prezentácii výsledkov štúdií budeme preferovať efekt individuálnej alebo kombinovanej antidiabetickej liečby na zníženie prípadne zvýšenie absolútneho rizika kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Tento ukazovateľ umožňuje lepšiu porovnateľnosť výsledkov jednotlivých štúdií na rozdiel od zmeny relatívneho rizika, často preferovanej pri prezentácii výsledkov klinických randomizovaných štúdií. Na vysvetlenie môžeme uviesť nasledovný príklad. Zníženie incidencie kardiovaskulárnej príhody v liečenej skupine (oproti kontrolnej) z 1 % na 0,8 % predstavuje zníženie relatívneho rizika o 20 %, rovnako ako zníženie incidencie z 10 % na 8 %. V prvom prípade je počet pacientov potrebných na zabránenie jednej príhody 500, zatiaľ čo v druhom prípade je to 50. Navyše zníženie absolútneho rizika koreluje na rozdiel od zníženia relatívneho rizika s bazálnym rizikom študijnej populácie, ktoré zvyčajne zodpovedá incidencii sledovaných príhod v placebovej skupine. Tým pádom umožňuje presnejšie porovnanie jednotlivých štúdií v rámci jednej skupiny liekov [1].

### Štúdia The University Group Diabetes Program

Dizajn a prevedenie štúdie The University Group Diabetes Program (UGDP) bolo prelomové. Išlo o multicentrickú štúdiu koordinovanú jedným centrom z Univerzity v Marylande. Ako v jednej z prvých randomizovaných štúdií bol použitý princíp „intention to treat“ (úmysel liečiť), keď boli do štatistického hodnotenia výsledkov zaradení aj pacienti, ktorí boli randomizovaní do konkrétnej skupiny, ale ukončili z rozličných dôvodov užívanie študijnej medikácie skôr, ako bola ukončená samotná štúdia [2].

Hlavným cieľom štúdie bolo zistiť, či sú rozličné typy liečby u novodiagnostikovaných pacientov s DM2T schopné zabrániť rozvoju kardiovaskulárnych ochorení pri DM2T. Do štúdie bolo spolu zaradených 1 027 pacientov, ktorí boli randomizovaní na 5 typov liečby: tolbutamid (sulfonylurea), štandardný inzulínový režim (dávka inzulínu sa nemenila), variabilný inzulínový režim (dávku inzulínu bolo možné meniť), fenformín (biguanid) a placebo.

Liečba tolbutamidom bola zastavená v roku 1969 a liečba fenformínom v roku 1971 – u oboch liekov pre vyššiu kardiovaskulárnu mortalitu v porovnaní s kontrolnými skupinami. Kým kontrolnou skupinou pre tolbutamidovú skupinu bola skupina placebová, pre fenformínovú skupinu to bola kombinovaná skupina placebo/inzulínové skupiny. Liečba v inzulínových skupinách pokračovala do roku 1975, keď na konci štúdie nebolo dokázané zníženie, ale ani zvýšenie rizika liečby inzulínom v porovnaní s placebom v prevencii kardiovaskulárnych ochorení. Vo vzťahu k celkovej mortalite bol naznačený prínos liečby štandardným inzulínovým režimom v porovnaní s placebom na hranici štatistickej významnosti ( $p = 0,053$ ). Najdôležitejšie výsledky štúdie UGDP sú uvedené v tab. 1 [2].

V skupine chorých liečenej tolbutamidom bolo pozorované signifikantné absolútne zvýšenie kardiovaskulárnej aj celkovej mortality v porovnaní s placebom. Na každých 13 liečených pacientov počas 8 rokov bolo pozorované 1 úmrtie z kardiovaskulárnych príčin. Preto bolo toto rameno štúdie predčasne zastavené v roku 1969 [3].

Podobný bol aj osud fenformínového ramena. Počas 10 rokov trvania bola v skupine liečenej fenformínom zaznamenaná signifikantne vyššia kardiovaskulárna a celková mortalita v porovnaní s kontrolnou skupinou, v ktorej boli zlúčení pacienti liečení inzulínom a placebom. Aj v tomto ramene štúdie bolo pozorované vo fenformínovej skupine 1 úmrtie navyše na každých 14 liečených

Tab. 1 | Mortaltné výsledky štúdie UGDP

| zastavená predčasne 1969   | placebo<br>(n = 205)         | tolbutamid<br>(n = 204)                  | zmena AR | p     |
|----------------------------|------------------------------|--|----------|-------|
| celková mortalita          | 10,2 %                       | 14,7 %                                   | +4,5 %   | 0,030 |
| kardiovaskulárna mortalita | 4,9 %                        | 12,7 %                                   | +7,8 %   | 0,003 |
| zastavená predčasne 1971   | placebo/inzulín<br>(n = 197) | fenformín<br>(n = 204)                   |          |       |
| celková mortalita          | 8,1 %                        | 15,2 %                                   | +7,1 %   | 0,006 |
| kardiovaskulárna mortalita | 5,6 %                        | 12,7 %                                   | +7,1 %   | 0,005 |
| ukončená 1975              | placebo<br>(n = 205)         | inzulínový režim štandardný<br>(n = 210) |          |       |
| celková mortalita          | 26,3 %                       | 22,9 %                                   | -3,4 %   | 0,053 |
| kardiovaskulárna mortalita | 14,1 %                       | 12,9 %                                   | -1,2 %   | 0,240 |
| ukončená 1975              | placebo<br>(n = 205)         | inzulínový režim variabilný<br>(n = 204) |          |       |
| celková mortalita          | 26,3 %                       | 24,0 %                                   | -2,3 %   | 0,120 |
| kardiovaskulárna mortalita | 14,1 %                       | 14,2 %                                   | +0,1 %   | 0,790 |

AR – absolútne riziko +/- – zvýšenie /zníženie AR



pacientov. Aj fenformínové rameno bolo predčasne zastavené v roku 1971 [4].

Len pacienti liečení inzulínom boli sledovaní do ukončenia štúdie v roku 1975. V tejto skupine nebol pozorovaný ani prínos ani zvýšené kardiovaskulárne riziko v porovnaní s placebovou skupinou, i keď celková mortalita bola v skupine so štandardným inzulínovým režimom bola nižšia na hranici štatistickej významnosti v porovnaní s placebovou skupinou ( $p = 0,053$ ) [5].

Štúdia UGDP má určité slabiny v porovnaní s dnešnými štatistickými štandardmi. Počet pacientov zaradený do jednotlivých skupín ( $\approx 200$ ) bol nízky, takže pravdepodobnosť náhody pri štatisticky významných výsledkoch bola vyššia ako pri dostatočne veľkých súboroch pacientov. Boli definované rozličné kontrolné skupiny – placebo pre porovnanie efektu tolbutamidu a inzulínov, respektíve placebo v kombinácii s inzulínovými režimami pre efekt fenformínu.

Pri konzervatívnom hodnotení výsledkov štúdie UGDP možno konštatovať, že žiadny z testovaných liekov neznižoval množstvo kardiovaskulárnych príhod ani mortalitu. Negatívne efekty tolbutamidu na kardiovaskulárnu mortalitu nie je možné vylúčiť vzhľadom na chýbanie kardiálnej selektivity tohto preparátu v porovnaní s novšími derivátmi sulfonylurey. Podobne aj negatívny efekt fenformínu na mortalitu nie je možné vylúčiť vzhľadom na podstatne častejšie vyvolanie laktátovej acidózy v porovnaní v súčasnosti používaným biguanidom metformínom.

### The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

Štúdia UKPDS sa časovou zhodou okolností začala v roku 1978, keď boli publikované posledné výsledky štúdie UGDP. Kým štúdia UGDP patrila medzi prelomové v oblasti klinických randomizovaných štúdií nielen v oblasti diabetológie, výsledky štúdie UKPDS ovplyvnili terapeutické odporúčania na liečbu diabetu 2. typu, pričom od-

porúčanie začínať liečbu metformínom u novodiagnostikovaných diabetikov trvá dodnes.

Primárne výsledky štúdie boli publikované v dvoch hlavných článkoch známych ako UKPDS 33 a UKPDS 34 [6–7]. V publikácii UKPDS 33 boli analyzované výsledky hlavnej randomizácie, pri ktorej bolo 2 729 pacientov randomizovaných na intenzívnu liečbu derivátom sulfonylurey (chlórpropamid, glibenklamid, glipizid), alebo inzulínom. V konvenčne liečenej skupine ( $n = 1 138$ ) sa začínala liečba diétou a jednotlivé lieky boli pridané až pri hodnotách glykémie nalačno  $> 15$  mmol/l. V intenzívne liečenej skupine boli dosiahnuté priemerné hodnoty  $HbA_{1c}$  7,1 %, zatiaľ čo v konvenčne liečenej skupine to bolo 8,0 % [6].

Pri analýze tejto a nasledovných štúdií si budeme všímať 4 základné výsledky: celkovú mortalitu, kardiovaskulárnu mortalitu, incidenciu infarktu myokardu (IM) a cievej príhody (CMP). Primárny výsledok viacerých štúdií zahrňoval aj mikrovaskulárne výsledky, navyše sa tieto primárne výsledky svojimi definíciami často podstatne líšili, a preto nebudú predmetom tohto prehľadu.

Výsledky štúdie UKPDS sú uvedené v tab. 2. Pri mediáne trvania štúdie 10 rokov bola celková mortalita v konvenčne liečenej skupine 18,9/1 000 pacientorokov (PR). Celková mortalita, mortalita asociovaná s diabetom ani incidencia CMP neboli významne ovplyvnené intenzívnou liečbou diabetu ( $HbA_{1c}$  7,1 % vs 8,0 %). Incidencia IM bola v intenzívne liečenej skupine nižšia na hranici štatistickej významnosti ( $p = 0,052$ ), čomu zodpovedala redukcia absolútneho rizika o 2,7/1 000 PR [6].

Súčasťou štúdie UKPDS bola analýza skupiny obéznych pacientov (definovaných podľa dobových kritérií ako  $> 120$  % ideálnej hmotnosti). V rámci tejto analýzy bolo porovnaných 342 pacientov randomizovaných na intenzívnu liečbu metformínom so 411 liečenými konvenčnou liečbou spočiatku založenou hlavne na diéte. Výsledky porovnania týchto skupín sú uvedené v tab. 2.

Tab. 2 | Kardiovaskulárne a mortalitné výsledky štúdie UKPDS

| UKPDS 33 medián trvania 10,0 rokov | konvenčná liečba – režimové opatrenia: incidencia/1 000 PR (n = 1 136) | intenzívna liečba – inzulín/sulfonylurea: incidencia/1 000 PR (n = 2 729) | zmena AR/1 000 PR | HR (95% CI)      |
|------------------------------------|--|---|-------------------|------------------|
| celková mortalita                  | 18,9   | 17,9  | -1,0              | 0,94 (0,80–1,10) |
| mortalita spojená s diabetom       | 11,5   | 10,4  | -1,1              | 0,90 (0,73–1,11) |
| infarkt myokardu                   | 17,4   | 14,7  | -2,7              | 0,84 (0,71–1,00) |
| cievna mozgová príhoda             | 5,0  | 5,6   | +0,6              | 1,11 (0,81–1,51) |
| UKPDS 34 medián trvania 10,7 roku  | konvenčná liečba – režimové opatrenia: incidencia/1 000 PR (n = 411)   | intenzívna liečba – metformín: incidencia/1 000 PR (n = 342)              |                   |                  |
| celková mortalita                  | 20,0   | 13,5  | -6,5              | 0,64 (0,45–0,91) |
| mortalita spojená s diabetom       | 12,7   | 7,5   | -5,2              | 0,58 (0,37–0,91) |
| infarkt myokardu                   | 18,0   | 11,0  | -7,0              | 0,61 (0,41–0,89) |
| cievna mozgová príhoda             | 5,5  | 3,3   | -2,2              | 0,59 (0,29–1,18) |

AR – absolútne riziko CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti HR – Hazard Ratio/pomer rizík PR – pacientoroky

Zníženie absolútneho rizika bolo štatisticky významné pre incidenciu IM, pre mortalitu asociovanú s diabetom, ako aj pre celkovú mortalitu. Vyjadrené číslami intenzívna liečba metformínom viedla k zníženiu incidencie IM o 7/1 000 PR. Veľkosť efektu tesne korelovala s so znížením celkovej mortality v intenzívnej liečenej skupine (6,5/1 000 PR). Tento rozdiel bol zaznamenaný napriek tomu, že rozdiel v glykemickej kompenzácii medzi oboma skupinami bol iba 0,6 % ( $HbA_{1c}$  7,4 vs 8,0 %) [7].

Výsledky štúdie UKPDS sa okamžite premietli do terapeutických odporúčaní začínať liečbu DM2T metformínom, pokiaľ neexistujú kontraindikácie liečby. Viacerí autori kriticky poukazovali na fakt, že UKPDS 34 bola vlastne len podskupinová analýza a zahŕňovala relatívne malý počet pacientov. Takéto výsledky zvyčajne vyžadujú replikáciu v ďalšej štúdii, ale robiť replikačné štúdie s generickými liekmi sa robia extrémne zriedkavo. Predsa však boli publikované štúdie, ktorých výsledky boli v zhode s výsledkami UKPDS 34.

Do holandskej štúdie pod názvom Hyperinzulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects (HOME) bolo zaradených 390 pacientov, ktorí boli na liečbe inzulínom. Teda na rozdiel od UKPDS, do ktorej boli zaradení pacienti s novodiagnostikovaným diabetom, priemerné trvanie diabetu u pacientov bolo 13 rokov. Pacientom bol pridaný k liečbe metformín alebo placebo a boli sledovaní v priemere počas 4,3 roka. Primárny kompozitný výsledok zložený z mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií nebol významne ovplyvnený prídavnou liečbou metformínom. Sekundárny kompozitný výsledok zahrňoval incidenciu rozličných makrovaskulárnych výsledkov a v skupine liečenej metformínom bolo pozorované jeho absolútne zníženie o 6,1 % ( $p = 0,04$ ), čo zodpovedalo potrebe liečiť 16 pacientov na zabránenie rozvoja 1 makrovaskulárnej príhody [8].

Nedávno publikovaná metaanalýza 40 štúdií zahrňujúcich vyše 1 milión pacientov ukázala, že pacienti, ktorých liečba zahrňovala metformín mali v porovnaní s diabetikmi bez metformínu v liečbe zníženú celkovú mortalitu o 33 % – pomer rizík (hazard ratio – HR) 0,67; 95% interval spoľahlivosti (confidence interval – CI) 0,60–0,75 a kardiovaskulárnu mortalitu o 19 % (HR 0,81; 95% CI 0,79–0,84) [9].

Čo sa týka samotného mechanizmu priaznivého účinku metformínu, ten nie je doteraz úplne objasnený. Prvotné vágne hypotézy o priaznivom efekte zníženia inzulínovej rezistencie na progresiu aterosklerózy boli neskôr vystriedané sofistikovanejšími vysvetleniami, i keď žiadne z nich nebolo dostatočujúco komplexné. Zaujímavú hypotézu formulovali Giaccari et al v nedávno publikovanom článku v *Diabetes Care*. Vychádza zo známeho vedľajšieho účinku biguanidov, ktorý je menej vyjadrený pri metformíne ako pri iných látkach z tejto skupiny, a to schopnosti vyvolať laktátovú acidózu. Autori predpokladajú, že schopnosť metformínu viesť k nadmernej tvorbe laktátu môže byť v určitom rozmedzí priaznivá vzhľadom na to, že laktát je dôležitým zdrojom energie a je mobilizovaný z tkanív do orgánov, ktoré energiu v tom čase potrebujú. Iba pri

extrémne zvýšenej tvorbe laktátu a za určitých okolností, ako je hypoxia, bude nadmerná tvorba laktátu spôsobovať metabolickú acidózu [10].

## Štúdie s glitazónmi

Glitazóny, ktoré účinkujú ako agonisty receptorov PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma) boli zavedené do klinickej praxe koncom 90. rokov minulého storočia s veľkými očakávaniami. Znižovali inzulínovú rezistenciu, i keď odlišným mechanizmom ako metformín, čo sa v tom čase javilo ako jediný účinný mechanizmus prevencie aterosklerózy pri diabete 2. typu. Ich presný mechanizmus bol aj ostal do značnej miery neobjasnený, nakoľko PPAR $\gamma$  je receptor v bunkovom jadre, ktorý moduluje expresiu desiatok génov.

Súčasne s ich uvedením do praxe sa začali aj klinické randomizované štúdie s týmito preparátmi. V štúdii PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) bol testovaný prídavný efekt pridať pioglitazónu, alebo placebo k predchádzajúcej liečbe u diabetikov 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Tento typ dizajnu štúdie sa ukázal v budúcnosti viac menej štandardným pre testovanie kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity nových antidiabetík. Do štúdie bolo zaradených 5 238 pacientov a medián jej trvania bol 2,9 roka. Všetci pacienti museli mať anamnézu niektorú z foriem kardiovaskulárneho ochorenia. O vysokej rizikivosti sledovanej populácie svedčí celková mortalita v placebovej skupine, ktorá bola 24,6/1 000 PR [11].

Primárny výsledok bol kompozitom celkovej mortality a rozličných príhod a intervencií na koronárnych, cerebrálnych a periférnych cievach. Tento výsledok nebol signifikantne znížený prídavnou liečbou pioglitazónom. Dodatočne bol v priebehu štúdie definovaný tzv. hlavný sekundárny výsledok, ktorý bol kompozitom celkovej mortality, nefatálneho IM alebo CMP. Ten bol signifikantne redukovaný v skupine liečenej pioglitazónom o 16 % (HR 0,84; 95% CI 0,72–0,98,  $p = 0,027$ ). Efekt liečby na jednotlivé ukazovatele kardiovaskulárnej mortality a morbidity je uvedený v tab. 3. Žiadny z týchto výsledkov nebol signifikantne ovplyvnený liečbou pioglitazónom. Potreba inzulínovej liečby bola síce v skupine liečenej pioglitazónom znížená na polovicu, ale o skoro o 40 % bola zvýšená potreba hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (HR 1,38; 95% CI 1,12–1,70;  $p = 0,007$ ). Tomuto nežiadúcemu účinku liečby sa v čase publikácie výsledkov štúdie PROactive v roku 2005 nevenovala veľká pozornosť, ale štúdie s inhibítormi SGLT2 v nasledujúcom desaťročí ukázali, že zníženie hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie je pravdepodobne jedným z hlavných mechanizmov ich prínosu. Navyše telesná hmotnosť bola na konci štúdie vyššia o 4 kg v pioglitazónovej skupine v porovnaní s placebovou [11].

Skoro súčasne so štúdiou PROactive prebiehala štúdia s ďalším reprezentantom skupiny agonistov PPAR $\gamma$  rosiglitazónom pod názvom Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes (RECORD). Ešte v priebehu tejto štúdie publikovala dvojica autorov z Clevelandu

Nissen a Wolski metaanalýzu voľne dostupných výsledkov preregistračných a postregistračných štúdií s rosiglitazónom. Táto analýza ukázala, že liečba rosiglitazónom v porovnaní s komparátormi bola signifikantne asociovaná s zvýšením rizika IM (Odds Ratio/pomer pravdepodobností – OR: 1,43; 95% CI 1,03–1,98;  $p = 0,03$ ) a skoro signifikantne so zvýšením kardiovaskulárnej mortality (OR 1,64; 95% CI 0,98–2,74;  $p = 0,06$ ). Výsledky metaanalýzy viedla neskôr k rozhodnutiu FDA vykonať postregistračné štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti, ktorých kritériá sa už mali vzťahovať na výsledky štúdie RECORD [12].

Výsledky štúdie RECORD sú uvedené v tab. 3. Išlo o otvorenú štúdiu, do ktorej bolo zaradených 4 447 diabetikov, pričom medián jej trvania bol 5,5 roka. Pacienti liečení monoterapeuticky metformínom, alebo derivátom sulfonylurey boli randomizovaní na pridanie rosiglitazónu, alebo na kombináciu metformín a sulfonylurea. Išlo o podstatne menej rizikóvu populáciu nakoľko celková mortalita v kontrolnej skupine bola v porovnaní s kontrolnou skupinou v štúdi PROactive prakticky polovičná (12,8 vs 24,6/1 000 PR). Štúdia nepotvrdila síce zvýšenie rizika kardiovaskulárnych príhod hypotetizované vyššie uvedenou metaanalýzou, ale ani neukázala prínos liečby rosiglitazónom na zníženie primárneho kompozitného výsledku (kompozit kardiovaskulárnej mortality a kardiovaskulárnych hospitalizácií) a jednotlivých ukazovateľov kardiovaskulárnej morbidity a mortality uvedených v tab. 3. Navyše riziko srdcového zlyhávania vedúceho k hospitalizácii alebo úmrtiu bolo zvýšené viac ako 2-násobne (HR 2,10; 95% CI 1,35–3,27), čo zodpovedalo zvýšeniu absolútneho rizika o 2,6/1 000 PR [13].

V súhrne teda možno konštatovať, že štúdie s glitazónmi nedokázali ich prínos v prevencii závažných kardiovaskulárnych príhod a liečba glitazónmi bola asociovaná so signifikantným rizikom zvýšenia hospitalizácií pre zlyhávanie srdca.

## Štúdie porovnávajúce intenzívnu a štandardnú liečbu diabetu

V prvom desaťročí nášho storočia boli vykonané 3 štúdie, ktoré sa snažili odpovedať na otázku, či dosiahnutie glykemickej kompenzácie vyjadrenej  $HbA_{1c}$  v nediabetickom pásme ( $< 6\%$ ) bude viesť k zníženiu incidence makrovaskulárnych ochorení aj mikrovaskulárnych komplikácií pri DM2T. Tieto štúdie prebiehali prakticky paralelne a ich výsledky boli publikované v rokoch 2008 a 2009.

Najambicióznejší cieľ vo vzťahu ku glykemickej kompenzácií si dali investigátori štúdie The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), do ktorej bolo zaradených 10 251 pacientov. V intenzívne liečenej skupine bolo cieľom dosiahnuť hladinu  $HbA_{1c} < 6,0\%$ , zatiaľ čo cieľom liečby v štandardne liečenej skupine bolo dosiahnuť  $HbA_{1c}$  v rozmedzí 7,0–7,9%. Po prvom roku liečby bola hladina  $HbA_{1c}$  6,5% v intenzívne liečenej skupine a 7,5% v štandardne liečenej skupine a tieto hodnoty pretrvávali do konca štúdie. Na to bolo potrebné v intenzívnej liečenej skupine podávať kombináciu 4–5 anti-diabetík vrátane inzulínu u 10% pacientov a kombináciu 3 anti-diabetík u 52% diabetikov. Primárnym výsledkom bol kompozit kardiovaskulárnej mortality a nefatálneho IM alebo CMP. Jeho incidencia sa po ukončení štúdie významne nelíšila medzi porovnávanými skupinami. Výsledky štúdie ACCORD sú v tab. 4 [14].

Pri interim analýze bolo v intenzívne liečenej skupine pozorované signifikantné zvýšenie celkovej mortality o 2,7/1 000 PR ( $p = 0,04$ ) a kardiovaskulárnej mortality o 2,3/1 000 PR ( $p = 0,02$ ) a z toho dôvodu bola štúdia predčasne ukončená. Zaujímavosťou je, že incidencia IM bola intenzívnou liečbou signifikantne znížená o 3,4/1 000 PR ( $p = 0,004$ ). Ďalšou skutočnosťou, ktorou sa štúdia ACCORD líšila od podobne dizajnovaných kardiovaskulárnych štúdií pri DM2T, bola nezvyčajne nízka celková mortalita v kontrolnej skupine 11,4/1 000 PR, ktorá bola skoro o polovicu nižšia ako v štúdi PROactive a v ďalších 2 štúdiách, ktoré budeme analyzovať. Z ďalších nepriaznivých dô-

Tab. 3 | Kardiovaskulárne a mortalitné výsledky štúdií s glitazónmi (PROactive, RECORD)

| PROactive<br>medián trvania 2,9 roku | placebo<br>incidencia/1 000 PR<br>(n = 2 633)          | pioglitazón<br>incidencia/1 000 PR<br>(n = 2 605)  | zmena<br>AR/1 000 PR | HR<br>(95% CI)   |
|--------------------------------------|--|--|----------------------|------------------|
| celková mortalita                    | 24,6   | 23,6   | -1,0                 | 0,96 (0,78–1,18) |
| KV-mortalita                         | 18,0   | 17,0   | -1,0                 | 0,94 (0,74–1,20) |
| IM nefatálny                         | 18,9   | 15,8   | -3,1                 | 0,83 (0,65–1,06) |
| CMP                                  | 14,0   | 11,4   | -2,6                 | 0,81 (0,61–1,07) |
| RECORD<br>medián trvania 5,5 roku    | kontrolná skupina<br>incidencia/1000 PR<br>(n = 2 227) | rosiglitazón<br>incidencia/1 000 PR<br>(n = 2 220) |                      |                  |
| celková mortalita                    | 12,8   | 11,1   | -1,7                 | 0,86 (0,68–1,08) |
| KV-mortalita                         | 5,8  | 4,9  | -0,9                 | 0,84 (0,59–1,18) |
| IM                                   | 4,6  | 5,2  | +0,6                 | 1,14 (0,80–1,63) |
| CMP                                  | 5,1  | 3,8  | -1,3                 | 0,72 (0,49–1,06) |

AR – absolútne riziko CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti CMP – cievná mozgová príhoda HR – Hazard Ratio/pomer rizík IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárna PR – pacientoroky

sledkov agresívnej liečby diabetu je potrebné spomenúť 3-násobné zvýšenie počtu závažných hypoglykémii (10,5 vs 3,5 %;  $p < 0,001$ ) a 2-násobné zvýšenie počtu pacientov, ktorí pribrali viac ako 10 kg (27,8 vs 14,1 %;  $p < 0,001$ ), v intenzívne liečenej skupine v porovnaní s pacientmi so štandardnou liečbou [14].

Ďalšou štúdiou porovnávajúcou intenzívnu so štandardnou liečbou bola The Action in Diabetes and Vascular Disease with Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE). Do štúdie bolo zaradených 11 140 pacientov s DM2T, pričom medián jej trvania bol 5 rokov. Terapeutickým cieľom v intenzívne liečenej skupine bolo dosiahnuť hladinu  $HbA_{1c} < 6,5$  %. V oboch skupinách bolo možné používať kombinácie viacerých antidiabetík, ale v intenzívne liečenej skupine to mal byť gliklazid s modifikovaným uvoľňovaním, zatiaľ čo v štandardne liečenej skupine to mohol byť ktorýkoľvek iný derivát sulfonylurey. V priebehu štúdie boli v intenzívne liečenej skupine dosiahnuté priemerné hodnoty  $HbA_{1c}$  6,5 % a štandardne liečenej skupine 7,3 % [15].

Primárny kompozitný výsledok, ktorý bol zložený zo závažných mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych výsledkov, bol signifikantne redukovaný v intenzívne liečenej skupine o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,82–0,98;  $p = 0,01$ ). Toto zlepšenie bolo sprostredkované znížením mikrovaskulárnych výsledkov, primárne redukciami incidencie nefropatie. Ako je zreteľné z tab. 4, žiadny z výsledkov kardiovaskulárnej morbidita a mortality nebol signifikantne ovplyvnený lepšou glykemickou kompenzá-

ciou, i keď rizikovosť populácie pacientov v štúdií vyjadrená celkovou mortalitou v štandardne liečenej skupine (19,1/1 000 PR) bola podstatne vyššia ako v štúdií ACCORD. Závažná hypoglykémia sa vyskytovala skoro 2-krát častejšie v skupine s intenzívnou liečbou (HR 1,86; 95% CI 1,42–2,40;  $p < 0,001$ ) [15].

Posledná ukončená štúdia z tejto kategórie bola vykonaná na veteránoch americkej armády a z toho vyplýval aj jej názov Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Do štúdie bolo zaradených 1 791 veteránov a medián sledovania bol 5,6 roka. Cieľom bolo dosiahnuť vyššiu redukciu  $HbA_{1c}$  o 1,5 % v intenzívne liečenej skupine v porovnaní so štandardne liečenými pacientmi. Tento cieľ sa podarilo dosiahnuť, keďže medián hladiny  $HbA_{1c}$  v štandardnej skupine bol 8,4 % a v intenzívne liečenej skupine 6,9 %. Primárny kompozitný výsledok pozostával z prejavov koronárneho, cerebrovaskulárneho a periférneho vaskulárneho postihnutia. Podobne ako v štúdiách ACCORD a ADVANCE, nebolo zistené ani v štúdií VADT signifikantné zníženie incidencie makrovaskulárnych príhod [16].

Mortalitné a morbiditné kardiovaskulárne výsledky štúdie VADT sú uvedené v tab. 4. Ani jeden z týchto výsledkov nebol signifikantne ovplyvnený lepšou glykemickou kompenzáciou, i keď bol pozorovaný podobný trend ako v štúdií ACCORD, teda vyššej kardiovaskulárnej a celkovej mortality, ale nižšej incidencie IM. Aj v tejto štúdií sa závažné hypoglykemické epizódy vyskytovali približne štyrikrát častejšie v intenzívne liečenej skupine (203 vs 52/100 PR,  $p < 0,001$ ) [16].

**Tab. 4 | Kardiovaskulárne a mortalitné výsledky štúdií porovnávajúcej intenzívnu liečbu diabetu s konvenčnou (ACCORD, ADVANCE, VADT)**

| ACCORD<br>medián trvania 3,5 roku  | štandardná liečba<br>incidencia/1 000 PR<br>(n = 5 123)  | intenzívna liečba<br>incidencia/1 000 PR<br>(n = 5 128)  | zmena<br>AR/1 000 PR | HR<br>(95% CI)   |
|------------------------------------|--|--|----------------------|------------------|
| celková mortalita                  | 11,4   | 14,1   | +2,7                 | 1,22 (1,01–1,46) |
| KV-mortalita                       | 5,6  | 7,9  | +2,3                 | 1,35 (1,04–1,76) |
| IM nefatálny                       | 14,5   | 11,1   | -3,4                 | 0,76 (0,62–0,92) |
| CMP nefatálna                      | 3,7  | 3,9  | +0,2                 | 1,06 (0,75–1,50) |
| ADVANCE<br>medián trvania 5,0 roku | štandardná liečba<br>incidencia/ 1 000 PR<br>(n = 5 569) | intenzívna liečba<br>incidencia/ 1 000 PR<br>(n = 5 571) |                      |                  |
| celková mortalita                  | 19,1   | 17,9   | -1,2                 | 0,93 (0,83–1,06) |
| KV-mortalita                       | 10,4   | 9,1  | -1,3                 | 0,88 (0,74–1,04) |
| IM nefatálny                       | 5,6  | 5,5  | -0,1                 | 0,98 (0,78–1,23) |
| CMP                                | 7,5  | 7,7  | +0,2                 | 1,02 (0,85–1,24) |
| VADT<br>medián trvania 5,6 roku    | štandardná liečba<br>incidencia/ 1 000 PR<br>(n = 899)   | intenzívna liečba<br>incidencia/ 1 000 PR<br>(n = 892)   |                      |                  |
| celková mortalita                  | 18,9   | 20,3   | +1,4                 | 1,07 (0,81–1,42) |
| KV-mortalita                       | 5,8  | 7,6  | +1,8                 | 1,32 (0,81–2,14) |
| IM                                 | 15,5   | 12,8   | -2,7                 | 0,82 (0,59–1,14) |
| CMP                                | 7,2  | 5,6  | -1,6                 | 0,78 (0,48–1,28) |

AR – absolútne riziko CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti CMP – cievná mozgová príhoda HR – Hazard Ratio/pomer rizík IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárna PR – pacientoroky

V súhrne možno konštatovať, že lepšia glykemická kompenzácia vyjadrená HbA<sub>1c</sub> pod 7 % nevedla k zníženiu kardiovaskulárnej morbidity ani mortality. Naopak, v štúdií ACCORD bola snaha o dosiahnutie normálnych nediabetických hodnôt HbA<sub>1c</sub> asociovaná so zvýšenou kardiovaskulárnou a celkovou mortalitou.

## Záver

Štúdie, ktoré sledovali efekt antidiabetík na kardiovaskulárne ochorenia pri DM2T v prvom polstoročí (1960–2010), priniesli viaceré cenné poznatky. Biguanid metformín bol jediným antidiabetikom, ktorého prínos bol dokázaný v prevencii kardiovaskulárnej morbidity a mortality u pacientov s DM2T.

U viacerých antidiabetík (tolbutamid, fenformín, rosiglitazón) bol pozorovaný potenciálny negatívny efekt na zvýšenie kardiovaskulárnej morbidity alebo mortality. Ďalšie deriváty sulfonylurey, pioglitazón a inzulíny mali neutrálny efekt na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Prínosným sa neukázalo ani dlhodobé dosiahnutie hodnôt HbA<sub>1c</sub> < 7 %, čo zrejme súvisí hlavne s rizikom hypoglykémii u pacientov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením. V priebehu tohto polstoročia sa podarilo vyvinúť určitý konštantný dizajn štúdií kardiovaskulárnej bezpečnosti a prínosu, ktorý bol úspešne využitý pri testovaní nových skupín antidiabetík v rokoch 2010–2020.

## Deklarácia o grantovej podpore a potenciálnom konflikte záujmov

*Publikácia tohto článku bola podporená grantom VEGA 1/0183/2020. IT obdržal za posledné tri roky honoráre za prednášky a konzultácie od spoločností Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma a Novo Nordisk.*

## Literatúra

- Ferrannini E, Rosenstock J. Clinical translation of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: Is there more or is there less than meets the eye? *Diabetes Care* 2021; 44(3): 641–646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0913>>.
- Blackburn H, Jacobs DR jr. The University Group Diabetes Program 1961–1978: pioneering randomized controlled trial. *Int J Epidemiol* 2017; 46(5): 1354–1364. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw168>>.
- Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE et al. [University Group Diabetes Program]. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19(Suppl): 789–830.
- Knatterud GL, Meinert CL, Klimt CR et al. [University Group Diabetes Program Research Group]. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. IV. A preliminary report on Phenformin results. *JAMA* 1971; 217(6): 777–784.
- [University Group Diabetes Program Research Group]. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VII. Mortality and selected non-fatal events with insulin treatment. *JAMA* 1979; 240(1): 37–42.
- [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)>.
- [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)>.
- Kooy A, de Jager J, Lehert P et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 616–625. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.20>>.
- Han Y, Xie H, Liu Y et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>>.
- Giaccari A, Solini A, Frontoni S et al. Metformin benefits: Another example for alternative energy substrate mechanism? *Diabetes Care* 2021; 44(3): 647–654. <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-1964>>.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)>.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa072761>>.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2008; 373(9681): 2125–2135. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)>.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group]. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>>.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129–139. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>>.

# Antidiabetická liečba v prevencii aterosklerózy: posledné desaťročie

## Antidiabetic treatment in prevention of atherosclerosis: last decade

Emil Martinka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

<sup>2</sup>Fakulta zdravotníckych vied Piešťany, Univerzita Sv. Cyrila a Metoda, Trnava

✉ doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 5. 5. 2021

Prijaté po recenzii 27. 5. 2021

### Abstrakt

V posledných 5 rokoch boli publikované výsledky niekoľkých štúdií zameraných na testovanie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti (Cardiovascular Outcome Trial – CVOT) novších farmák pre liečbu diabetes mellitus 2. typu (DM2T), ktoré vzbudili mimoriadnu pozornosť a stali sa jednými z najvýznamnejších v diabetológii. Ukázali totiž, že farmaká zo skupiny inhibítorov kotransportu SGLT2 (SGLT2i) a GLP1-receptorových agonistov (GLP1-RA) nielenže sú kardiovaskulárne bezpečné, ale ich pridanie do liečby sa združuje so signifikantnou redukciou ukazovateľov KV- a renálnej morbidity a mortality, a to aj pri predtým vyťaženej kardioprotektívnej liečbe. V prehľadovom článku sa venujeme rozboru výsledkov najvýznamnejších randomizovaných kontrolovaných štúdií, ale aj štúdií z reálnej praxe, ako aj implementácii týchto poznatkov do terapeutických odporúčaní.

**Kľúčové slová:** antidiabetická liečba – ateroskleróza – GLP1 receptorové agonisty – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 – inhibítory kotransportu SGLT2 – kardiovaskulárne ochorenia

### Abstract

In the last five years, the results of several studies aimed at testing the cardiovascular (CV) safety (so-called “CVOT” studies) of newer antidiabetic drug users have been published, which have attracted special attention and become one of the most important in diabetology. Indeed, they have shown that drugs from the group of SGLT-2 cotransport inhibitors (SGLT2i) and GLP-1 receptor agonists (GLP1-RA) are not only cardiovascular safe, but their addition to treatment is associated with a significant reduction in cardiovascular and renal morbidity and mortality even with previously complexive cardioprotective treatment. In the review article, we analyze the results of the most important randomized controlled trials, as well as a study from real practice, as well as the implementation of these findings into therapeutic recommendations.

**Key words:** antidiabetic treatment – atherosclerosis – cardiovascular diseases – dipeptidyl peptidase 4 inhibitors – GLP1 receptor agonists – SGLT-2 cotransport inhibitors

### Úvod

V posledných 5 rokoch boli publikované výsledky niekoľkých štúdií zameraných na testovanie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti (Cardiovascular Outcome Trial – CVOT) novších farmák pre liečbu DM2T, ktoré vzbudili mimoriadnu pozornosť a stali sa jednými z najvýznamnejších v diabetológii. Ukázali totiž, že farmaká zo skupiny inhibítorov kotransportu SGLT2 (SGLT2i) a GLP1-receptorových agonistov (GLP1-RA) nielenže sú kardio-

vaskulárne (KV) bezpečné, ale ich pridanie do liečby sa združuje so signifikantnou redukciou ukazovateľov KV- a renálnej morbidity a mortality, a to aj pri predtým vyťaženej kardioprotektívnej liečbe. Zjednodušene, pridanie SGLT2i viedlo k redukcii hospitalizácií pre SZ (hSZ), a to aj u pacientov na predtým vyťaženej liečbe pre SZ, ďalej k redukcii ukazovateľov vzniku a progresie chronickej choroby obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD) a individuálne aj k redukcii KV- a celkovej mortality, a prida-

nie GLP1-RA viedlo k redukcii aterosklerotických (ATS) KV-príhod (infarkt myokardu – IM, cievna mozgová príhoda-CMP), ukazovateľov CKD a individuálne aj k redukcii KV- a celkovej mortality. Obe skupiny farmák teda prispievajú k významnej redukcii reziduálneho KV-rizika, pričom každá iným spôsobom, čo význam týchto farmák ešte zvyšuje. Ak vychádzame z predošlých poznání, že viaceré farmaká z iných skupín (glitazóny, viaceré deriváty sulfonylurey a niektoré inhibítory DPP4 (DPP4i) ako saxagliptín a čiastočne aj alogliptín) sa spájajú so zvýšeným KV-rizikom, potom význam farmák zo skupiny SGLT2i a GLP1-RA zásadným spôsobom vplyva aj na filozofiu antidiabetickej liečby DM2T, obzvlášť keď prinášajú viaceré výhody aj vo všeobecnej rovine, ako sú vysoká efektívnosť na úpravu glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie, priaznivý efekt na telesnú hmotnosť, viscerálnu obezitu, krvný tlak, krvné lipidy, parametre chronického subklinického zápalu, oxidačný stres a ďalšie patofyziologické deje, ktoré sa uplatňujú v procesoch aterotrombogenezy a ovplyvňujú energetický metabolizmus srdca.

### GLP1-receptorové agonisty a kardiovaskulárne riziko v medicíne dôkazov

Podstatou svojho účinku sú GLP1-receptorové agonisty (GLP1-RA) najviac príbuzné gliptínom [5,46]. Ich účinok však nezávisí od hladiny a sekrécie vlastných inkretinových hormónov, ale receptory pre GLP1 stimulujú priamo. Účinok na pokles glykémie je výraznejší než pri gliptínoch, riziko hypoglykémie je však nízke. GLP1-RA tiež vedú k významnému poklesu telesnej hmotnosti a výraznejší je aj efekt na pokles krvného tlaku. Zlepšujú profil krvných lipidov, znižujú hladiny markerov chronického subklinického zápalu, prejavy oxidačného stresu, zvyšujú tvorbu oxidu dusnatého (NO), zlepšujú mikrovaskulárny „recruitment“ a mikrovaskulárny prietok krvi, prejavujú priaznivý efekt na endotel ciev, anti-proliferatívny účinok na bunky hladkého svalstva ciev a bunky endotelu a iné biomarkery KV-rizika. Tieto účinky môžu mať antiaterotrombotický efekt, môžu spomaľovať progresiu aterosklerózy [1,67] a vysvetľovať tak benefity pozorované v randomizovaných kontrolovaných (Randomized Controlled Trial – RCT) CVOT štúdiách.

Kým v poradí prvá CVOT štúdia **ELIXA** (6 068 pacientov s DM2T s nedávnou koronárnou príhodou u všetkých účastníkov, s mediánom sledovania 2,1 roka), s GLP1-RA **lixisenatidom** vs placebo preukázala neutrálny efekt pridania lixisenatidu na mieru rizika KV-morbidity a mortality [59], výsledky v poradí druhej CVOT štúdie – **LEADER** s **liraglutidom** preukázali, že pridanie liraglutidu v porovnaní s placebom viedlo k významnej redukcii primárneho kombinovaného ukazovateľa (3P-MACE) zloženého z KV-úmrtnia, nefatálneho infarktu myokardu (nfIM) a nefatálnej mozgovej príhody (nfCMP). Spomedzi jednotlivých zložiek dominovala významná redukcia úmrtnia z KV-príčin o 22 % a došlo tiež k redukcii výskytu nfIM o 12 % na hranici štatistickej významnosti a štatisticky nevýznamnej redukcii nfCMP o 11 %. Okrem toho,

došlo aj k významnej redukcii úmrtnia z akejkoľvek príčiny o 15%. Štúdia **LEADER** bola realizovaná na populácii s viac ako 9 000 pacientmi s DM2T s vysokým KV-rizikom, predošlé KV-ochorenie (KVO) malo 81% účastníkov. Medián sledovania bol 3,8 roka [33].

Štatisticky významný benefit redukcii v rovnakom primárnom kombinovanom ukazovateli 3P-MACE o 26 % preukázala aj ďalšia RCT/CVOT štúdia **SUSTAIN-6**, v ktorej bol do liečby pridaný **semaglutid vs placebo**. V rámci jednotlivých komponentov semaglutid síce nevedol k redukcii KV-úmrtnia ani k redukcii výskytu nfIM, viedol však k významnej redukcii nfCMP, a to až o 39 %, a k redukcii potreby koronárnej alebo periférnej revascularizácie o 35 %. Štúdia **SUSTAIN-6** bola zrealizovaná na súbore 3 297 pacientov s DM2T, v rámci ktorého malo predošlé KVO 83% účastníkov. Medián sledovania bol 2,1 roka [34]. V poradí ďalšou publikovanou bola RCT/CVOT štúdia **EXSCEL** s **exenatidom QW**, v ktorej liečba exenatidom QW síce viedla len k hraničnej redukcii primárneho 3P-MACE, v sekundárnych exploratívnych analýzach sa však spájala so významným poklesom úmrtnia z akejkoľvek príčiny o 14 %. Štúdia **EXSCEL** bola zrealizovaná na súbore 14 752 pacientov s DM2T, z ktorých malo predošlé KVO 73 % a medián sledovania predstavoval 3,2 roka [21]. Ďalšou významnou a vo viacerých otázkach aj kľúčovou bola RCT/CVOT štúdia **REWIND** s **dulaglutidom**, ktorá na rozdiel od predošlých zahŕňala nielen účastníkov s už známym predošlým KVO (31 %) ale aj pacientov bez KVO, teda pacientov, ktorí sa vyskytli s DM2T a KV-rizika podobili bežným ambulantným pacientom s DM2T. Štúdia v ramene s pridaním dulaglutidu preukázala v porovnaní s placebom významnú redukcii primárneho kombinovaného ukazovateľa 3P-MACE o 12 %, ako aj významnú redukcii nfCMP o 24 %, a to tak u pacientov s predošlým KVO, ako aj u pacientov bez KVO. Efekt na redukcii nfIM a KV-mortality sa nepreukázal. Došlo tiež k zníženiu celkovej mortality o 10 %, ktorého miera bola len tesne nad hranicou štatistickej významnosti ( $p = 0,067$ ). Kardiovaskulárny benefit liečby dulaglutidom sa teda v tejto štúdii preukázal nezávisle od prítomnosti, resp. neprítomnosti predošlého KVO. Štúdia **REWIND** bola zrealizovaná na súbore 9 901 pacientov a bola doteraz najdlhšie trvajúcou CVOT štúdiou s mediánom sledovania až 5,4 roka [15].

Priaznivé sú tiež výsledky štúdie **HARMONY** s **albiglutidom** na súbore 9 463 pacientov so 100% prítomnosťou predošlého KVO a mediánom sledovania 1,6 roka, v ktorej liečba albiglutidom v porovnaní s placebom okrem významnej redukcii primárneho kombinovaného ukazovateľa 3P-MACE o 22 %, viedla aj k významnej redukcii samotného nfIM o 25 % [20]. Napokon, priaznivo sa javí aj bezpečnostná RCT/CVOT štúdia **PIO-NEER-6** so **semaglutidom** prispôbeným na perorálne použitie. Liečba perorálnym semaglutidom vs placebom preukázala KV-bezpečnosť a naznačila aj redukcii primárneho kombinovaného ukazovateľa 3P-MACE o 21 %, čo však nebolo štatisticky významné. V štúdii bola pozorovaná aj významná redukcia úmrtnia z KV-príčin až

o 50 %, ako aj úmrtia z akejkoľvek príčiny až o 49 %. Tieto výsledky je však možné považovať len za exploratívne, nakoľko výsledok v primárnom kombinovanom ukazovateli nebol signifikantný. Nepreukázala sa ani redukcia nfIM a nFCMP. Štúdia PIONEER 6 bola zrealizovaná na súbore 3 183 pacientov, v rámci ktorého malo prítomné KVO alebo CKD 85 % účastníkov. Medián sledovania bol iba 15,9 mesiaca [23]. Po potvrdení KV-bezpečnosti aktuálne prebieha s perorálnym semaglutidom RCT/CVOT štúdia SOUL, ktorej cieľom je preukázať KV-benefit. Porovnanie výsledkov jednotlivých CVOT štúdií s GLP1-RA zobrazuje tab. 1. Priaznivý efekt s redukciami miery rizika v primárnom kompozitnom ukazovateli 3P-MACE bol dosiahnutý prakticky vo všetkých štúdiách s výnimkou štúdie ELIXA a EXSCEL a PIONEER-6. Pri štúdií ELIXA s lixisenatidom je však potrebné poukázať na niektoré významné odlišnosti v sledovanej populácii pacientov, výber sa zamerával na pacientov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom (AKS), čo je vysokoriziková skupina: počty príhod boli v oboch ramenách 2-krát vyššie než vo väčšine ostatných štúdií, čo mohlo efekt liečby maskovať. Dizajn štúdie by tak mohol do veľkej miery vplývať na konečný výsledok.

V rámci viacerých RCT/CVOT štúdií s GLP1-RA boli hodnotené aj **renálne ukazovatele**. Signifikantná redukcia novej alebo zhoršenia jestvujúcej nefropatie bola preukázaná v štúdií LEADER s liraglutidom, SUSTAIN-6 so semaglutidom a v štúdiách REWIND a AWARD 7 s dulaglutidom, a v štúdií ELIXA s lixisenatidom, v rámci kombinovaného ukazovateľa aj jeho jednotlivých zložiek [32,43].

V štúdií LEADER s liraglutidom bol kombinovaný reálny ukazovateľ definovaný ako pretrvávajúca makroalbuminúria, trvalé zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére alebo trvalá potreba náhradnej liečby dialýzou alebo transplantáciou. Liečba liraglutidom sa v porovnaní s placebom spájala so signifikantnou redukciami kombinova-

ného ukazovateľa o 22 %, signifikantnou redukciami makroalbuminúrie o 26 %. Rozdiel v dvojnásobnom vzostupe sérového kreatinínu, ani potreba náhradnej liečby dialýzou/transplantáciou nedosiahli štatistický význam [32]. V štúdií SUSTAIN-6 so semaglutidom bol kombinovaný renálny ukazovateľ definovaný ako pretrvávajúca makroalbuminúria, trvalé zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére alebo eGF < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo trvalá potreba náhradnej liečby dialýzou alebo transplantáciou. Liečba semaglutidom sa spájala so signifikantnou redukciami kombinovaného ukazovateľa o 36 % [22]. V štúdií REWIND s dulaglutidom bol kombinovaný reálny ukazovateľ definovaný ako nová makroalbuminúria, pretrvávajúci pokles eGF o > 30 %, alebo dialýza/transplantácia. Liečba dulaglutidom sa spájala so signifikantnou redukciami kombinovaného ukazovateľa o 15 %, v rámci čoho dominoval najmä signifikantný efekt na redukciu novej makroalbuminúrie o 23 % [16]. Okrem toho, štúdia AWARD 7 preukázala redukciu poklesu eGF a spomalenie progresie ochorenia u pacientov s DM2T so stredne ťažkou až ťažkou CKD [68]. Napokon, podľa výsledkov post-hoc analýzy výsledkov štúdie ELIXA prejavoval renálny benefit aj lixisenatid, a to redukciami progresie albuminúrie (pomer albuminu a kreatinínu v moči/Urine Albumin-to-Creatinine Ratio – UACR) u pacientov s makroalbuminúriou a nižším rizikom novo vzniknutej makroalbuminúrie, po úprave na východiskovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> a ďalšie tradičné renálne rizikové faktory [43]. V kohortovej registrovej škandinávskej štúdií sa liečba GLP1-RA v porovnaní s DPP4i združovala aj s nižším výskytom závažných renálnych príhod (dialýza, úmrtie, hospitalizácia z renálnych príčin) [53]. Renálny benefit preukázaný v doterajších štúdiách s GLP1-RA sa opiera najmä o pokles albuminúrie, nie však o eGF, konečné štádium renálneho zlyhávania, či úmrtie z renálnej príčiny. To súvisí so skutočnosťou, že doterajšie štúdie boli dizajnované primárne na hodnotenie KV-bezpečnosti a renálne ukazovatele boli sekundárnym ukazovateľom alebo

Tab. 1 | Porovnanie výsledkov CVOT s GLP1-RA

|                         | lixisenatid<br>HR (95% CI) | liraglutid<br>HR (95% CI)           | semaglutid<br>HR (95% CI)           | exenatid<br>HR (95% CI)             | albiglutid<br>HR (95% CI)           | dulaglutid<br>HR (95% CI)           | semaglutid p.o.<br>HR (95% CI) |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| primárny výsledok*      | 1,02<br>(0,89–1,17)        | <b>0,87</b><br>( <b>0,78–0,97</b> ) | <b>0,74</b><br>( <b>0,58–0,95</b> ) | 0,91<br>(0,83–1,00)                 | <b>0,78</b><br>( <b>0,68–0,90</b> ) | <b>0,88</b><br>( <b>0,79–0,99</b> ) | 0,79<br>(0,57–1,11)            |
| úmrtie z KV príčin      | 0,98<br>(0,78–1,22)        | <b>0,78</b><br>( <b>0,66–0,93</b> ) | 0,98<br>(0,65–1,48)                 | 0,88<br>(0,76–1,02)                 | 0,93<br>(0,73–1,19)                 | 0,91<br>(0,78–1,06)                 | 0,49<br>(0,27–0,92)            |
| fatálny a nefatálny IM  | 1,03<br>(0,87–1,22)        | <b>0,86</b><br>( <b>0,73–1,00</b> ) | 0,74<br>(0,51–1,08)                 | 0,97<br>(0,85–1,10)                 | <b>0,75</b><br>( <b>0,61–0,90</b> ) | 0,96<br>(0,79–1,15)                 | 1,04<br>(0,66–1,66)            |
| fatálna a nefatálna CMP | 1,12<br>(0,79–1,58)        | 0,86<br>(0,71–1,06)                 | <b>0,61</b><br>( <b>0,38–0,99</b> ) | 0,85<br>(0,70–1,03)                 | 0,86<br>(0,66–1,14)                 | 0,76<br>(0,62–0,94)                 | 0,76<br>(0,37–1,56)            |
| hospitalizácia pre SZ   | 0,96<br>(0,75–1,23)        | 0,87<br>(0,73–1,05)                 | 1,11<br>(0,77–1,61)                 | 0,94<br>(0,78–1,13)                 |                                     | 0,93<br>(0,77–1,12)                 | 0,86<br>(0,48–1,55)            |
| progresia nefropatie    |                            | <b>0,78</b><br>( <b>0,67–0,92</b> ) | <b>0,64</b><br>( <b>0,46–0,88</b> ) |                                     |                                     | <b>0,85</b><br>( <b>0,77–0,93</b> ) |                                |
| celková mortalita       | 0,94<br>(0,78–1,13)        | <b>0,85</b><br>( <b>0,74–0,97</b> ) | 1,05<br>(0,74–1,50)                 | <b>0,86</b><br>( <b>0,77–0,97</b> ) | 0,95<br>(0,79–1,16)                 | 0,90<br>(0,80–1,01)                 | 0,51<br>(0,31–0,84)            |

\*Kompozit úmrtia z KV-príčin, nfIM alebo nFCMP. Signifikantné výsledky sú zvýraznené tučným písmom.

CI – Confidence Interval/konfidenčný interval | CMP – cievná mozgová príhoda | HR – Hazard Ratio/pomer rizík | IM – infarkt myokardu | KV – kardio-vaskulárny | SZ – srdcové zlyhávania



vyplynuli z exploratívnej analýzy, čo mohlo oslabovať silu detekcie renálneho benefitu [76]. Aktuálne prebieha štúdia **FLOW** so **semaglutidom** s primárnym renálnym ukazovateľom, výsledky ktorej sa očakávajú v roku 2024.

Na základe vyššie uvedených informácií o GLP1-RA, ako je priaznivý efekt na väčšinu KV-rizikových faktorov, telesnú hmotnosť a najmä výsledky CVOT štúdií, v ktorých došlo k redukcii výskytu ATS KVO, sa predpokladá, že GLP1-RA by mohli ovplyvňovať samotný proces aterogenézy. Takéto vysvetlenie KV-benefitu GLP1-RA podporujú aj viaceré experimentálne štúdie s pozorovaním priaznivého účinku na markery chronického subklinického zápalu, oxidačný stres, bunky endotelu, hladké svalstvo ciev či funkcie makrofágov [67].

## Súhrn

GLP1-RA sú ideálnou voľbou do včasnej kombinácie s metformínom u všetkých pacientov s DM2T, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými farmakami prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie nalačno (Fasting Plasma Glucose – FPG) aj postprandiálnej (Postprandial Plasma Glucose – PPG) a úpravu HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie. Okrem toho prejavujú celý rad fyziologických účinkov, ktoré sa uplatňujú na úrovni viacerých orgánov a poskytujú priaznivý efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku, krvných tukov, markerov chronického subklinického zápalu a ďalších kardiometabolických rizikových faktorov. Prejavujú tiež ochranný efekt na funkcie B-buniek.

U pacientov s už rozvinutým aterosklerotickým KVO alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia, alebo chronickou chorobou obličiek sú GLP1-RA preferovanou a s dôrazom odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hladiny HbA<sub>1c</sub> a na akomkoľvek stupni liečby s cieľom redukcii rizika KV- aj celkovej mortality, redukcii progresie aterosklerózy a aterosklerotických KV-príhod (IM, CMP) a redukcii novej alebo progresie existujúcej chronickej choroby obličiek (redukcii albuminúrie). Ak je pacient v čase pridania GLP1-RA už na 2- alebo viackombinácii iných antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre HbA<sub>1c</sub>, z hľadiska redukcii rizika hypoglykémie sa odporúča redukcii dávky alebo zastavenie podávania inej účinnej látky. Pri indikácii liečby je podobne ako pri iných liekoch potrebné rešpektovať kontraindikácie a upozornenia uvedené v SPC. Podľa SPC, GLP1-RA sa nemajú podávať pacientom s gastroparézou a so zápalovými ochoreniami čriev a opatrnosť je potrebná u pacientov s ochoreniami štítnej žľazy, rizikom dehydratácie, anamnézou prekonanej pankreatitídy či s rizikom akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liečba vysadiť, a ak sa pankreatitída potvrdí, nemá sa znovu používať. V doteraz ukončených CVOT štúdiách s GLP1-RA sa zvýšené riziko akútnej pankreatitídy ani karcinómu pankreasu nepotvrdilo. V štúdiách LEADER a SUSTAIN-6 bol zaznamenaný vyšší výskyt cholelitiázy a akútnej cholecystitídy v skupine liečených liraglutidom, resp. semaglutidom [33,34].

## Inhibítory kotransportu SGLT2 a kardiovaskulárne riziko v medicíne dôkazov

Inhibítory kotransportu SGLT2 – (gliflozíny) sú novou skupinou perorálnych antidiabetík s viacerými špecifickými vlastnosťami a so zásadným prínosom pre medicínsku prax, ako aj pre vývoj vedeckých poznatkov. Pokles glykémie sa dosahuje blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou kotransportu SGLT2 [70,72]. Dôležitým faktom je, že účinok inhibítorov kotransportu SGLT2 (SGLT2i) na úpravu glykémie je nezávislý od sekrécie inzulínu aj od citlivosti tkanív na inzulín. Gliflozíny tak poskytujú významný a spoľahlivý účinok na kontrolu glykémie nielen pri monoterapii, ale aj aditívny efekt pri všetkých kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Cenou vlastnosťou je aj skutočnosť, že úprava glykémii sa dosahuje pri minimálnom riziku hypoglykémie a navyše dochádza k redukcii zvýšenej telesnej hmotnosti s redukcii viscerálneho tuku a úpravou rovnováhy adipokínov [68,72]. Okrem toho, gliflozíny vedú k poklesu krvného tlaku s redukcii tzv. after-loadu, bez vzostupu frekvencie srdca. Vedú tiež k poklesu triacylglycerolov, k vzostupu HDL, poklesu kyseliny močovej, tuhosti ciev, plazmatických hladín PAI-1 [6,9]. Prejavujú diuretický účinok, čo vedie k redukcii extracelulárneho objemu a zníženiu tzv. pre-loadu, a priaznivý účinok na remodeláciu srdca. Zvyšujú hladiny provaskulárnych progenitorových buniek, redukujú ischemického-reperfúzne poškodenie myokardu, a vedú k tzv. off-target inhibícii Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> výmenníka myokardu. Prostredníctvom aktivácie AMP-kinázy spolu so zníženou autofágiou a nižšími hladinami CD36 a kardiotoxických lipidov v srdci chránia srdce pred energetickým vyčerpaním (LPS indukovanou depléciou ATP/ADP), a vedú tiež k redukcii prejavov chronického subklinického zápalu zvýšenou expresiou protizápalových markerových proteínov v makrofágoch s redukciiu hladín hsCRP. V kardiomyocytoch a makrofágoch empagliflozín zoslaboval expresiu TNF $\alpha$  a iNOS indukovanú LPS [3,9,17,29,30,71]. Podľa niektorých autorov môžu gliflozíny zlepšovať energetický metabolizmus myokardu aj uprednostňovaním využívania substrátov menej náročných na kyslík, ako sú ketolátky vs voľné mastné kyseliny (VMK) [12]. Energetický metabolizmus srdca je u pacientov s DM2T a inzulínovou rezistenciou zmenený. Metabolizmus glukózy je zredukovaný a zvyšuje sa podiel metabolizmu VMK, ktoré sú náročné na spotrebu kyslíka. Zvýšenie podielu využívania ketolátok – výrazne menej náročných na spotrebu kyslíka, by tak mohlo byť pre myokard výhodné [12,26].

Ako ukázali početné RCT/CVOT štúdie, liečba **gliflozínmi** prináša viaceré morbiditno-mortalitné benefity zásadného významu. Výsledky prvej publikovanej CVOT štúdie **EMPA-REG OUTCOME** [77] na populácii viac ako 7 000 pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom a prekonaným KV-ochorením/príhodou preukázali signifikantnú redukciiu relatívneho rizika primárneho kompozitného ukazovateľa zloženého z KV-úmr-

tia, nřIM a nřCMP o 14 %. V rámci jednotlivých zložiek dominovala signifikantná redukcia KV-mortality, a to až o 38 %, ktorá sa ukázala aj ako rozhodujúca zložka, zatiaľ čo efekt na výskyt nřIM a nřCMP zostal neutrálny. Túto diskrepanciu vysvetlila sekundárna analýza výsledkov, ktorá poukázala na výraznú redukciu potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (hSZ) o 35 % a hSZ alebo úmrtia pre srdcové zlyhávanie až o 39 % [77]. K redukcii rizika hSZ a KV-úmrtia viedla liečba empagliflozínom konzistentne nezávisle od predošlej prítomnosti, resp. neprítomnosti SZ pred liečbou [13]. Liečba empagliflozínom tiež viedla k redukcii celkovej mortality o 32 %. Efekt empagliflozínu na mortalitu znamenal, že pri liečbe asi 1 000 pacientov sa zachráni 25 životov, alebo sa predíde jednému z troch KV-úmrtí [77]. Jedna z post-hoc analýz štúdie EMPA-REG OUTCOME zameraná na časové vyhodnotenie priaznivých KV-účinkov v priebehu trvania liečby empagliflozínom ukázala, že redukcia hSZ sa uplatňuje už od 17. dňa liečby, redukcia kombinovaného ukazovateľa zloženého z úmrtia pre KV-príčinu alebo hSZ už od 27. dňa liečby a redukcia samotného úmrtia pre KV-príčinu už od 59. dňa liečby, a tieto pretrvávali počas celého priebehu liečby [73]. Iná analýza ukázala, že liečba empagliflozínom oddaľuje potrebu iniciácie liečby inzulínom u predtým inzulínom neliečených pacientov s DM2T a KVO, a to až o 54 %, a u pacientov s DM2T a KVO, ktorí už boli liečení inzulínom, liečba empagliflozínom viedla k 57% redukcii potreby navýšenia dávky inzulínu o viac ako 20 %. Ďalšia analýza ukázala, že terapeutický benefit empagliflozínu sa ešte prehlbuje, ak sa analyzuje výskyt nielen prvej, ale výskyt všetkých epizód sledovaných KV-ukazovateľov. Analýza ukázala, že liečba empagliflozínom sa združovala so signifikantnou redukciami príhod 3P-MACE o 22 %, 4P-MACE (3P-MACE + hospitalizácia pre nestabilnú anginu pectoris) o 18 %, hlavných koronárnych príhod (nřIM alebo koronárna revaskularizácia) o 20 %, rozšírených koronárnych príhod (nř-IM, koronárna revaskularizácia alebo nestabilná angina pectoris) o 17 %, ako aj signifikantnú redukciu samotných príhod nřIM o 21%. Liečba empagliflozínom súčasne signifikantne znižovala potrebu hSZ o 42 %, hSZ a úmrtie z KV-príčin o 44 %, všetky prípady hospitalizácií o 17 % a tiež samotné úmrtia z KV-príčin o 38 % a úmrtia z akejkoľvek príčiny o 31 %. V porovnaní s redukciami rizika prvej príhody v rámci 3P-MACE o 14 % predstavovala redukcia všetkých príhod 3P-MACE (pri rovnakom počte zaradených pacientov) až 22 %. A podobne, v porovnaní s redukciami počtu prvých príhod nřIM o 13 % (nebol dosiahnutý signifikantný rozdiel), celkový počet príhod nřIM dosiahol pri liečbe empagliflozínom signifikantnú redukciu o 21 % [36]. Podobný efekt bol zistený aj pri porovnaní prvej a celkového počtu hlavných koronárnych príhod. Benefit liečby empagliflozínom sa ešte prehĺbil aj v redukcii hSZ. Zatiaľ čo pri analýze prvej príhody hSZ predstavoval 35 %, pri celkovom počte hSZ predstavoval pokles až o 42 %, a tiež pri analýze prvej a všetkých príhod kompozitného ukazovateľa pozostávajúceho z hSZ a úmrtia z KV-príčin z 34 % na 44 % [37].

Napokon, k zvýrazneniu signifikantného terapeutického benefitu v prospech liečby empagliflozínom došlo aj pri hospitalizáciách z akejkoľvek príčiny a podľa ich počtu. Terapeutický benefit empagliflozínu sa teda z celkovým počtom príhod ešte zvyšoval. Ďalšia post hoc analýza štúdie EMPA-REG OUTCOME ukázala, že pri liečbe empagliflozínom s mediánom trvania 2,6 roka a sledovaní s mediánom 3,4 roka, empagliflozín signifikantne redukoval riziko všetkých príhod/hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a úmrtí z akejkoľvek príčiny o 19 %, pričom spomedzi hospitalizácií boli najčastejšou príčinou KVO, infekcie a ochorenia nervového systému [24]. S cieľom prevencie jednej príhody, úmrtia alebo hospitalizácie bolo potrebné liečiť 5,4 pacientov počas 3 rokov [25]. Zásadný význam všetkých týchto zistení podčiarkuje skutočnosť, že uvedené prínosy boli dosiahnuté v teréne už predošlej vyťaženej liečby statínmi a ACE-inhibítormi, ktoré boli donedávna považované za jediné skupiny s dokázaným KV-benefitom. Navyše, efekt empagliflozínu vo vyjadrení na počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby sa predišlo jednému úmrtiu, tzv. NNT (počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby sa predišlo jednému úmrtiu – Number Needed to Treat – NNT), bol nižší než v prípade simvastatínu či ramiprilu. Empagliflozín sa ukázal ako účinná a bezpečná liečba aj u starších pacientov [41], s vekom však narastá výskyt viacerých rizikových stavov, ako sú napríklad dehydratácia, inkontinencia, hypotenzia, urogenitálne infekcie a pod, prítomnosť ktorých môže znamenať prekážku používania SGLT2i.

Nedávno bola ukončená aj ďalšia RCT-štúdia s empagliflozínom – **EMPEROR-Reduced**, v ktorej boli zaradení pacienti s DM2T, ale aj bez diabetu, s chronickým srdcovým zlyhávaním a zníženou ejekčnou frakciou (EF  $\leq$  40 %) [7,47]. Štúdia ukázala, že liečba empagliflozínom sa v porovnaní s placebom združovala so signifikantnou redukciami príhod primárneho kompozitného ukazovateľa zloženého z KV-úmrtia alebo hospitalizácie pre KV-príčinu o 25 %, v rámci ktorého dominovala signifikantná redukcia hSZ o 13,2 %. Signifikantná miera redukcie sa preukázala aj v sekundárnych ukazovateľoch ako celkový počet hospitalizácií, urgentné vyšetrenie pre SZ, hSZ vyžadujúca príjem na JIS, v intenzifikácii liečby diuretikami, ale tiež u novej diagnózy DM2T u pacientov, ktorí predtým DM nemali.

Okrem KV-protetívneho efektu empagliflozín prejavuje aj významný nefroprotektívny efekt. V štúdiu EMPA-REG OUTCOME, empagliflozín v porovnaní s placebom po pridaní k štandardnej liečbe pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom signifikantne 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 obličiek o 55 %. Renálny benefit bol zhodný u pacientov s už existujúcou chronickou chorobou obličiek ako aj bez nej a dostavil sa ako efekt „naviac“ k liečbe inhi-

bítorom renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) [74,77]. Aktuálne prebieha štúdia EMPA-Kidney, pri ktorej je hlavným ukazovateľom primárny renálny kompozitný ukazovateľ, a to u pacientov s chronickou chorobou obličiek a DM2T, ale aj bez diabetu.

Priaznivý KV- a renálny efekt liečby gliflozínmi preukázala aj štúdia CANVAS s kanagliflozínom [58]. Liečba kanagliflozínom viedla k významnej redukcii relatívneho rizika príhod kompozitného ukazovateľa 3P-MACE o 14 %, významnej redukcii potreby hSZ o 33 % a tiež k významnej redukcii progresie nefropatie o 27 % (progresie albuminúrie) až 40 % (redukcia eGF, dialýza, transplantácia alebo úmrtie pre renálnu príčinu). Liečba kanagliflozínom však na rozdiel od empagliflozínu nevedla k redukcii KV- ani celkovej mortality.

Štúdia CREDENCE, ktorej primárnym cieľom boli renálne ukazovatele a v ktorej boli zaradení pacienti s chronickou chorobou obličiek s eGF 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a UACR 300–5 000 mg/g, preukázala signifikantnú redukciiu primárneho kompozitného ukazovateľa zloženého z koncového štádia chronickej choroby obličiek (End-Stage Renal Disease – ESRD), zdvojnásobenia kreatinínu v sére alebo úmrtia z renálnej alebo KV-príčiny o 30 % ako aj jeho jednotlivých zložiek s výnimkou renálneho úmrtia a hraničnou signifikantnosťou redukciiu KV-úmrtia ( $p < 0,0502$ ) nezávisle od vstupnej hodnoty eGF. Hranične významná bola aj redukciiu potreby dialýzy a transplantácie obličiek. Signifikantnú mieru redukciiu nadobudli aj sekundárne KV-ukazovatele ako 3P-MACE o 20 % a KV-úmrtie alebo hospitalizácia hSZ o 31% [57,59].

Výsledky inej RCT/CVOT štúdie DECLARE-TIMI 58 [42,75] s ďalším zástupcom SGLT2i – dapagliflozínom síce nepreukázala signifikantnú redukciiu primárneho kombinovaného ukazovateľa 3P-MACE, aj táto štúdia však preukázala signifikantnú redukciiu hSZ a redukciiu novej alebo progresie jestvujúcej chronickej choroby obličiek (CKD) [42,75]. Okrem toho, v ďalšej štúdií s dapagliflozínom – DAPA-HF, bol efekt liečby dapagliflozínom na srdcové zlyhávanie priamo primárnym ukazovateľom. V súbore boli zahrnutí pacienti s už známym srdcovým zlyhávaním s redukovanou EF (HErEF), avšak nielen s DM2T, ale aj bez diabetu. Štúdia preukázala signifikantnú redukciiu v primárnom kompozitnom ukazovateli zloženom z KV-úmrtia, hSZ, urgentného vyšetrenia pre SZ o 25 % u pacientov s DM2T, resp. 27 % u pacientov bez DM, ako aj samotného zhoršenia SZ o 23 %, resp. 38 % a všetkých príčin úmrtia o 22 % (DM2T) [38,39]. Nedávno bola ukončená aj štúdia DAPA-CKD, ktorej primárny kombinovaný ukazovateľ bol zameraný zas priamo na renálne funkcie a do ktorej boli opäť okrem pacientov s DM2T zahrnutí aj pacienti bez diabetu, s chronickou chorobou obličiek s eGF v rozsahu 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou 200–5 000 mg/g. Štúdia ukázala, že liečba dapagliflozínom viedla aj tu, nezávisle od prítomnosti DM2T k signifikantnej redukciiu primárneho kombinovaného renálneho ukazovateľa zloženého z poklesu eGF o 50 %, ESRD, alebo úmrtia

pre renálnu alebo KV-príčinu o 44 %. Na základe týchto štúdií bolo SPC dapagliflozínu rozšírené aj o indikáciu symptomatického srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou.

Okrem RCT-štúdií sú k dispozícii aj výsledky RWE-štúdií, ako sú štúdie programu CVD REAL [27,28] či štúdia EMPRISE [49–51,54–56], ktoré potvrdili výsledky RCT-štúdií redukciiu mortality, potreby hSZ a progresie poklesu renálnych funkcií. Štúdia CVD-REAL porovnávala hodnotené parametre medzi pacientmi, ktorí v sledovanom období začali liečbu SGLT2i oproti pacientom na iných antidiabetikách. V štúdií boli zahrnuté akékoľvek SGLT2i, pre zrovnanie súborov bola použitá metóda „propensity score matching“ v pomere 1 : 1, a do vyhodnotenia bolo následne zaradených > 300 000 pacientov (> 150 000 v každej skupine). Výsledky štúdie CVD-REAL ukázali, že užívanie SGLT2i v porovnaní s inými antidiabetikami bolo spojené s nižšou mierou hSZ o 39 %; úmrtia o 51 % a hSZ o 46 %. Výsledky CVD-REAL 2 ukázali, že použitie SGLT2i oproti iným antidiabetikám sa združovalo so signifikantne nižším rizikom úmrtia o 49 %, hSZ o 36 %, úmrtia alebo hSZ o 40 %, nFIM o 19 % a nFCMP o 32 % [27,28]. A napokon, výsledky CVD-REAL 3 ukázali že použitie SGLT2i oproti iným antidiabetikám sa združovalo so signifikantne nižším rizikom progresie poklesu funkcií obličiek o 51 % [18,19]. Štúdia EMPRISE je pokračujúca štúdia s priebežnými analýzami. V jednej kohorte porovnáva hodnotené parametre medzi pacientmi, u ktorých bola v sledovanom období začatá liečba empagliflozínom vs DPP4i, a v druhej kohorte výsledky medzi pacientmi liečenými empagliflozínom vs GLP1-RA. Pre zrovnanie súborov bola použitá metóda „propensity score matching“ s použitím viac ako 140 premenných v pomere 1 : 1 a v každej skupine bolo zaradených viac ako 39 000 pacientov. Výsledky priebežnej analýzy po 3 rokoch ukázali, že porovnaním pacientov liečených empagliflozínom a pacientov liečených DPP4i sa v súlade s výsledkami RCT-štúdií zistila signifikantne nižšia miera mortality pacientov užívajúcich empagliflozín, a to až o 48 %. Riziko incidencie aterosklerotických príhod ako IM, CMP, nestabilná angina pectoris či potreba koronárnej revaskularizácie bolo porovnateľné, signifikantne nižšia však v súlade s RCT-štúdiami bola aj kumulatívna incidencia potreby hSZ, a to až o 49 %. Signifikantne nižšia incidencia hSZ pri rovnakom efekte na mieru incidencie aterosklerotických KV-príhod bola zistená aj pri porovnaní pacientov liečených empagliflozínom a pacientov liečených GLP1-RA [49]. Výsledky štúdie EMPRISE sú zaujímavé aj z hľadiska nákladov hradenej zdravotnej starostlivosti a ekonomickej argumentácie, keď liečba empagliflozínom sa spájala aj s nižšou mierou potreby hospitalizácií z akýchkoľvek príčin o 22 %, s nižšou mierou potreby návštev urgentného príjmu o 20 %, ako aj s kratším trvaním hospitalizácie o 1,4 dňa [10,44,45,54,56]. Podobne v kohortovej registrovej škandinávskej štúdií sa liečba SGLT2i v porovnaní s DPP4i združovala s nižším rizikom srdcového zlyhávania, úmrtia z akejkoľvek príčiny [52]

ako aj s nižším výskytom závažných renálnych príhod (dialýza, úmrtie, hospitalizácia z renálnych príčin) [53].

Pokiaľ ide o riziká a nežiaduce účinky, pôvodná obava z výskytu uroinfekcií sa neukázala ako zásadný klinický problém. Je však potrebné na túto komplikáciu myslieť. Výskyt genitálnych infekcií, hlavne kandidovej etiológie, bol však signifikantne zvýšený, a to viac u žien. Opatrnosť pri liečbe gliflozínmi je potrebná aj u pacientov so sklonom k dehydratácii a jej následkom a pravdepodobne tiež u pacientov po CMP, hoci SPC takúto obavu priamo neuvádza. Pokiaľ ide o podávanie gliflozínov u pacientov s poklesom eGF, do hodnoty 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nie sú potrebné žiadne úpravy dávok pri žiadnej z troch molekúl (empagliflozín, kanagliflozín, dapagliflozín) aktuálne používaných na Slovensku (schéma). Pri poklese eGF medzi 60–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je možné pokračovať v liečbe empagliflozínom v maximálnej dávke 10 mg, liečba by sa však už nemala začínať. Pri dapagliflozíne je postup rovnaký, dávku však nie je potrebné redukovat. Pri kanagliflozíne je na základe výsledkov štúdie CREDENCE možné začať liečbu aj pokračovať v liečbe až do hodnoty eGF 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, avšak v dávke maximálne 100 mg, pričom pri eGF < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je podmienkou indikácie kanagliflozínu aj pomer albumínu a kreatinínu v moči (UACR) > 300 mg/g. V liečbe je možné pokračovať aj pri eGF < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s maximálnou dávkou 100 mg, nemala by sa však už začínať. Pri potrebe dialyzačnej liečby je však liečbu kanagliflozínom ukončiť.

U niektorých pacientov bola opísaná tzv. euglykemická diabetická ketoacidóza. Jej výskyt pravdepodobne sú-

visel s nesprávnou indikáciou SGLT2i pacientom s DM1T, resp. nepoznaným latentným autoimunným diabetom (LADA), alebo nepoznaným pankreatogénnym diabetom. Za potenciálne spúšťacie mechanizmy sa považuje interkurentné ochorenie, dehydratácia, chirurgický zákrok, stres, znížený príjem potravy a tekutín, redukcia dávok inzulínu, nízka funkčná rezerva B-buniek, zvýšené nároky na inzulín a požitie alkoholu.

Porovnanie výsledkov jednotlivých CVOT štúdií s SGLT2i zobrazuje tab. 2.

### Súhrn

SGLT2i sú ideálnou voľbou dočasnej kombinácie s metformínom u všetkých pacientov s DM2T, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými perorálnymi antidiabetikami prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie aj úpravu HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie. Navyiac, poskytujú priaznivý efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku a väčšinu kardiometabolických rizikových faktorov. U pacientov so srdcovým zlyhávaním, už prítomným KVO s dominanciou rizika rozvoja srdcového zlyhávania alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia alebo chronickou chorobou obličiek sú SGLT2i preferovanou a s dôrazom odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hladiny HbA<sub>1c</sub>, na akomkoľvek stupni liečby, s cieľom redukcie rizika KV- aj celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávania a redukcie novej alebo progresie existujúcej CKD (redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGF). Ak je pacient v čase pridania SGLT2i už na dvoj- alebo viackombinácii iných antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre

### Schéma | Použitie antidiabetík v závislosti od funkcií obličiek

| eGF (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | metformín                | sulfonylurea | PPAR $\gamma$ -A (pioglitazón)     | DPP4i  | GLP1-RA | SGLT2i                         |   | inzulín |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------|------------------------------------|--|---------|--------------------------------|---|---------|
| > 60                              |                          |              |                                    |  |         |                                |   |         |
| 45–60                             | maximálna dávka 2 000 mg |              |                                    | SITA, VILDA, SAXA, ALO<br>redukcia dávky na 50 % | LINA    | KANA<br>maximálna dávka 100 mg | EMPA<br>maximálna dávka 10 mg<br>DAPA bez zmeny dávky |         |
| 30–45                             | maximálna dávka 1 000 mg |              |                                    |  | LINA    | KANA<br>maximálna dávka 100 mg |   |         |
| 15–30                             |                          | GLIQUI       |                                    | VILDA, SAXA<br>redukcia dávky na 50 %            | LINA    | DULA, SEMA, LIXI, EXENA        | KANA<br>maximálna dávka 100 mg                        |         |
| < 15                              |                          |              | eGF > 4 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | SITA, ALO<br>redukcia dávky na 25 %              | LINA    |                                | KANA<br>maximálna dávka 100 mg                        |         |

**možnosť podávania a potenciálny benefit/riziko**

|  |  |  |   |  |  |
|--|--|--|---|--|--|
|  | ÁNO, avšak bez špecifického nefroprotektívneho účinku.   |  | ÁNO, so špecifickým nefroprotektívnym účinkom. S intenzitou farby stúpa rozsah priaznivého účinku.  |  | NIE  |
|  | ÁNO, bez špecifického nefroprotektívneho účinku. Liečba však má podľa SPC určité limitácie. Môže začínať alebo pokračovať len s uvedenou redukovanou dávkou. |  | ÁNO, so špecifickým nefroprotektívnym účinkom. Liečba však má podľa SPC určité limitácie. Môže pokračovať s uvedenou redukovanou dávkou, ale by sa už nemala začínať. |  | Popis v okne označuje molekulu (dávku), pre ktorú platí uvedené. |

**špecifický nefroprotektívny efekt poskytujú:**  
SGLT2i: EMPA, KANA, DAPA  
GLP1-RA: LIRA, SEMA, DULA  
DPP4i: LINA

ALO – alogliptín PPAR $\gamma$ -A – agonisty PPAR $\gamma$ -receptorov DAPA – dapagliflozín DPP4i – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 DULA – dulaglutid EMPA – empagliflozín EXENA – exenatid GLIQUI – gliquidon GLP1-RA – agonisty GLP1-receptorov KANA – kanagliflozín LINA – linagliptín LIRA – liraglutid LIXI – lixisenatid SGLT2i – inhibítory SGLT2-kotransportu SAXA – saxagliptín SEMA – semaglutid SITA – sitagliptín VILDA – vilagliptín

HbA<sub>1c</sub>, z hľadiska eliminácie rizika hypoglykémie sa odporúča redukcia dávky alebo zastavenie podávania inej účinnej látky [2,8,11,63–66].

### Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 a kardio-vaskulárne riziko v medicíne dôkazov

Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (gliptíny) sú relatívne široká skupina farmák, ktoré účinkujú prostredníctvom inhibície štiepenia inkretínových hormónov produkovaných črevom, predovšetkým glukagónu podobného peptidu 1 (Glucagon-Like Peptide 1 – GLP1) a od hladiny glukózy závislého inzulínotropného peptidu (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide – GIP), čím zvyšujú ich hladiny (tab. 3), ale aj mnohých ďalších substrátov ako mozgový nátriuretický peptid (Brain Natriuretic Peptide – BNP), PYY (peptid YY), GLP2, NPY (neuropeptid Y), SDF1 $\alpha$  (Stromal cell-Derived Factor 1 $\alpha$ ) a iné [4,31,46]. V súčasnosti sem patria molekuly sitagliptín, vildagliptín, alogliptín, linagliptín, saxagliptín, gemigliptín, anagliptín, teneligliptín, evogliptín a ďalšie. Na Slovensku je kategorizovaných prvých päť z nich [40]. Vďaka komplexnému efektu na kontrolu glykémie (stimulácia sekrécie inzulínu, supresia sekrécie glukagónu, spomalenie vyprázdňovania žalúdka) možno pri týchto farmakách očakávať síce mierny, ale spoľahlivý prídavný efekt na úpravu glykémie a HbA<sub>1c</sub> pri monoterapii, ale aj pri všetkých terapeutických kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Hlavnou výhodou gliptínov (obzvlášť v porovnaní s prípravkami sulfonylurey) je nízky výskyt hypoglykémie, hmotnostná neutralita a málo nežiaducich účinkov [14,35,62]. Za ďalšie prínosy možno považovať priaznivý efekt na redukciu krvného tlaku, úpravu hladín krvných tukov, redukciu hladín parametrov chronického subklinického zápalu, podporu „recruitmentu“ kmeňových angiogénnych buniek v ischemickom myokarde a ďalšie [4]. V klinických RCT/CVOT štúdiách zameraných na KV-morbiditu a mortalitu sa však prínos

týchto farmák neprejavil. Naopak, pri niektorých, ako je saxagliptín [61] a čiastočne aj alogliptín, vznikla obava zo zvýšeného rizika srdcového zlyhávania, ak sa podávali pacientom s vysokým KV-rizikom. Nejde však o „class“ efekt, keďže pri iných prípravkoch (sitagliptín v štúdiu TECOS a linagliptín v štúdiu CARMELINA) sa takéto riziko nepotvrdilo [48,60,73]. Výhodou linagliptínu je tiež možnosť jeho použitia aj u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek bez potreby redukcie dávky. Zásadnou bezpečnostnou otázkou, ktorá vzišla z klinických štúdií a bola rôzne interpretovaná aj pri viacerých metaanalýzách, je pretrvávajúca obava zo zvýšeného rizika akútnej pankreatitídy, ktoré bolo potvrdené, a rizika karcinómu pankreasu, ktoré nebolo potvrdené [69].

### Súhrn

DPP4i sú pomerne širokou skupinou antidiabetických farmák. Kým sitagliptín a linagliptín sú kardiovaskulárne neutrálne, saxagliptín a čiastočne aj alogliptín môžu zvyšovať riziko srdcového zlyhávania. Výhodou DPP4i je v porovnaní s derivátmi sulfonylurey nižšie riziko hypoglykémie a nízke riziko nežiaducich účinkov, ako aj možnosť použitia v celom spektre renálnych funkcií vrátane koncových štádií zlyhania obličiek. Taktiež sú vhodnou voľbou pre starších pacientov s DM2T liečených viacerými farmakami, keďže majú pri zachovanej účinnosti aj veľmi dobrý bezpečnostný profil s nízkym rizikom interakcií, ako bolo potvrdené v subanalýze RCT/CVOT TECOS [48,73]. V odporúčanej hierarchii zastávajú druhú líniu výberu k metformínu, to však platí iba pre sitagliptín a linagliptín, ktoré sú v rámci skupiny preferovaným výberom. Pri indikácii liečby je podobne ako pri iných liekoch potrebné rešpektovať kontraindikácie a upozornenia uvedené v SPC, nepodávať DPP4i pacientom s preknanou pankreatitídou a uvážiť vhodnosť ich podávania aj u pacientov s prítomnými rizikovými faktormi pre jej vznik. SPC upozorňuje aj na hlásené prípady bulózneho

Tab. 2 | Porovnanie výsledkov štúdií CVOT s SGLT2i

|                         | empagliflozín<br>HR (95% CI) | kanagliflozín<br>HR (95% CI) | dapagliflozín<br>HR (95% CI) | ertugliflozín<br>HR (95% CI) |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| primárny výsledok*      | <b>0,86</b><br>(0,74–0,99)   | <b>0,86</b><br>(0,75–0,97)   | <b>0,93</b><br>(0,84–1,03)   | 0,97<br>(0,85–1,11)          |
| úmrť z KV-príčin        | <b>0,62</b><br>(0,49–0,77)   | 0,87<br>(0,72–1,06)          | 0,98<br>(0,82–1,17)          | 0,92<br>(0,77–1,11)          |
| fatálny a nefatálny IM  | 0,87<br>(0,70–1,09)          | 0,89<br>(0,73–1,09)          | 0,89<br>(0,77–1,01)          | 1,04<br>(0,86–1,26)          |
| fatálna a nefatálna CMP | 1,18<br>(0,89–1,56)          | 0,87<br>(0,69–1,09)          | 1,01<br>(0,84–1,21)          | 1,06<br>(0,82–1,37)          |
| hospitalizácia pre SZ   | <b>0,65</b><br>(0,50–0,85)   | <b>0,67</b><br>(0,52–0,87)   | <b>0,73</b><br>(0,61–0,88)   | <b>0,70</b><br>(0,54–0,90)   |
| progresia nefropatie    | <b>0,61</b><br>(0,53–0,70)   | <b>0,60</b><br>(0,47–0,77)   | <b>0,53</b><br>(0,43–0,66)   | 0,81<br>(0,63–1,04)          |
| celková mortalita       | <b>0,68</b><br>(0,57–0,82)   | 0,87<br>(0,74–1,01)          | 0,93<br>(0,82–1,04)          | 0,93<br>(0,80–1,08)          |

\*Kompozit úmrtia z KV-príčin, nřIM alebo nřCMP. Signifikantné výsledky sú zvýraznené tučným písmom.

CI – Confidence Interval/konfidenčný interval CMP – cievná mozgová príhoda HR – Hazard Ratio/pomer rizík IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárny SZ – srdcové zlyhávania

pemfigoidu u pacientov užívajúcich DPP4i. Ak je podozrenie na bulózný pemfigoid, liečba sa má ukončiť.

## Záver

Áká je aktuálna filozofia antidiabetickej liečby DM2T? Keďže liečime diabetes, ochorenie, pre ktoré je typický nadmerný vzostup cukru v krvi, určite jeho individualizovaná úprava, pretože bolo dokázané, že redukuje rozvoj mikrovaskulárnych komplikácií, a tiež preto, že v opačnom prípade by sa už nejednalo o antidiabetickú liečbu. Medzi jednotlivými antidiabetikami sú však veľké rozdiely, a to nielen v efektívite a bezpečnosti úpravy glykémii a združených kardiometabolických ukazovateľov, ale najmä v priaznivom vs rizikovom účinku na riziko kardio-cerebrovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality.

Podľa referenčných odporúčaní [2,8,11,66], ako aj názoru SDiA/SDS, sa za preferovanú iniciálnu farmakologickú liečbu DM2T považuje metformín a za optimálnu kombináciu k metformínu sa považuje GLP1-RA alebo SGLT2i. Tieto farmaká sú preferované nielen z dôvodu výrazného efektu na úpravu glykémii pri nízkom riziku hypoglykémie a priaznivom efekte na telesnú hmotnosť, ale najmä z dôvodu potvrdeného kardiovaskulárneho, cerebrovaskulárneho a renálneho benefitu. Ak GLP1-RA alebo SGLT2i nie je možné použiť, v hierarchii výberu nasleduje DPP4i s potvrdenou KV-bezpečnosťou, a to sitagliptín alebo linagliptín. Na nižšej priečke vhodnosti výberu sú deriváty sulfonylurey (SU – preferenčne glibepirid a gliklazid MR) a inzulín, a za najmenej uprednostňovaný výber, rezervovaný skôr len pre určité typy pacientov (napr. pacienti s nealkoholovou steatohepatitídou) považujeme glitazóny, spomedzi ktorých je preferovaný pioglitazón.

Uvedená hierarchia výberu je vhodná pre všetkých pacientov s DM2T, obzvlášť je však odporúčaná u pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom KV-príhody, SZ alebo CKD a s dôrazom odporúčaným výberom u pacientov s už prítomným ATS KVO, SZ alebo cerebrovaskulárnym ochorením (CVO) alebo CKD. Ak pacient má prejavy alebo znaky SZ, alebo má CKD, alebo ATS/nonATS kardiovaskulárne ochorenie s dominanciou rizika rozvoja srdcového zlyhávania, alebo má vysoké KV-riziko, je za preferovaný postup považovaná voľba SGLT2i s cieľom redukcie KV- a celkovej mortality, hSZ, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGF). Ak pacient má ATS KVO s dominanciou rizika ATS KV-príhody, prekonal ATS KV-príhodu (IM, CMP, ochorenie periférnych artérií), alebo má vysoké riziko ATS KV-príhody, alebo má CKD, potom je za preferovaný postup považovaná voľba GLP1-RA s cieľom redukcie rizika KV- a celkovej mortality, spomalenia progresie ATS a rizika ATS KV-príhody, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie) [2,8,11,66]. Všeobecným argumentom preferencie GLP1-RA a SGLT2i do kombinácie s metformínom je v porovnaní s inými skupinami farmák aj výrazný efekt na HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie, redukcia telesnej hmotnosti a priaznivý efekt na viaceré KV-rizikové faktory (krvný tlak, krvné lipidy, chronický subklinický zápal). Iné skupiny farmák v porovnaní s GLP1-RA a SGLT2i neposkytujú žiadne zásadné výhody. Výhodou gliptínov, odporúčaných až na pozícii po SGLT2i a GLP1-RA, je nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita, nízke riziko komplikácií a nežiaducich účinkov. Účinok na úpravu glykémie je však miernejší a nepreukázali ani morbiditno-mortalitný benefit. Ich najväčšou prednosťou je možnosť použitia v celom spektre klesajúcich funkcií obličiek

**Tab. 3 | Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (prípravky kategorizované na Slovensku)**

### Charakteristika

Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 účinkujú prostredníctvom inhibície štiepenia inkretínových hormónov produkovaných črevom (glucagon-like peptide 1/GLP-1) a (glucose-dependent insulinotropic peptide/GIP), čím zvyšujú ich hladiny. Fyziologickým účinkom je glukózovo dependentné zvýšenie sekrécie inzulínu a supresia sekrécie glukagónu. Nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita. Neutrálny KV-efekt pri sitagliptíne, no zvýšené riziko srdcového zlyhávania pri saxagliptíne a čiastočne aj alogliptíne. Potenciálne riziko akútnej pankreatitídy.

| účinná látka                                    | obchodný názov | poznámka k preskripcii                | poznámka  |  |
|---|----------------|---------------------------------------|---|--|
| sitagliptín 50 a 100 mg                         | Januvia        | treba dodržiavať indikačné obmedzenia | preferovaný pre kardiovaskulárnu bezpečnosť   |  |
| vildagliptín 50 mg                              | Galvus         |                                       | ! (možné hepatálne poškodenie, potreba monitorovania hepatálnych enzýmov v 3-mesačných intervaloch) |  |
| linagliptín 5 mg                                | Trajenta       |                                       | preferovaný pre bezpečnosť aj pri renálnej insuficiencii  |  |
| alogliptín 12,5 a 25 mg                         | Vipidia        |                                       | ! (srdcové zlyhávanie)  |  |
| saxagliptín 5 mg                                | Onglyza        |                                       | ! (srdcové zlyhávanie)  |  |
| <b>fixné kombinácie</b>                         |                |                                       |   |  |
| sitagliptín + metformín 50/850 a 50/1 000 mg    | Janumet        |                                       |   |  |
| vildagliptín + metformín 50/850 a 50/1 000 mg   | Eucreas        |                                       |   |  |
| linagliptín + metformín 2,5/850 a 2,5/1 000 mg  | Jentadueto     |                                       |   |  |
| alogliptín + metformín 12,5/850 a 12,5/1 000 mg | Vipdomet       |                                       |   |  |

vrátane pacientov s konečným štádiom chronického zlyhávania obličiek. Tieto vlastnosti sú výhodné najmä u starších pacientov [2,8,11,66].

Zaradenie SGLT2i alebo GLP1-RA do liečby u pacientov s KVO, resp. CKD alebo vysokým rizikom KVO sa odporúča nielen pri intenzifikácii glykemickej kontroly, ale aj nezávisle od nej, ako kardioprotektívna, resp. nefroprotektívna liečba, a to pridaním k predošlej liečbe alebo náhradou za iné antidiabetické farmaká. Rovnako pri intenzifikácii glykemickej kontroly farmakom z inej skupiny sa odporúča SGLT2i alebo GLP1-RA ponechať. Uvedené princípy sa objavili už v odporúčaníach SDS z roku 2016 a boli vôbec jednými z prvých, ktoré inkorporovali výsledky nedávnych CVOT štúdií do preferenčného výberu liečby u konkrétneho pacienta s cieľom znížiť konkrétne morbiditno-mortalitné riziko. V súčasnosti je takýto prístup už štandardnou súčasťou všetkých referenčných odporúčaní, ako sú aktuálne odporúčania EASD, ADA, AACE, ESC, CDA, CEEDEG a ďalších [2,8,11,66].

## Literatúra

- Almutairi M, Al Batran R, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides* 2019; 111: 26–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2018.09.002>>.
- [American Diabetes Association]. 9. Pharmacologic approaches to glycaemic treatment: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S111–S124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S009>>.
- Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Otero Santiago M et al. Empagliflozin reduces the levels of CD36 and cardiotoxic lipids while improving autophagy in the hearts of Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Pharmacol* 2019; 170: 113677. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113677>>.
- Aroor AR, Sowers JR, Jia G et al. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307(4): H477–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00209.2014>>.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterol* 2007; 132(6): 2131–2157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>>.
- Bosch A, Ott C, Jung S et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0839-8>>.
- Butler J, Packer M, Anker SD et al. Empagliflozin for the treatment of chronic heart failure and a reduced ejection fraction in patients with and without diabetes: new results of the EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(11): 1381–1392. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.033>>.
- 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>>.
- Covic MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(12): 761–772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>>.
- Daacke I, Kandaswamy P, Tebbboth A et al. Impact of Empagliflozin (Jardiance) to the NHS: estimation of budget and event impact based on empagliflozin outcome data. *Value Health* 2016;19(7): PA668. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.1852>>.
- Davies MJ, D'Alessio DA, 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; 2018(61): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A „Thrifty Substrate“ Hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1108–1114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0330>>.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19): 1526–1534. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>>.
- Galwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380(9840): 475–483. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60691-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60691-6)>.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 131–138. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X)>.
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(3): 479–487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13126>>.
- Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(1): 27–35. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30384-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30384-5)>.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519–1529. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
- Hramiak I, Vilsbøll T, Gumprecht J et al. Semaglutide treatment and renal function in the SUSTAIN 6 trial. *Can J Diabetes* 2018; 42(5 Suppl): S42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.08.126>>.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9):841–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>>.
- Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M et al. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care* 1998; 21(10): 1720–1725. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.21.10.1720>>.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al. Empagliflozin Reduces the Total Burden of All-cause Hospitalizations. *American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 131-LB*. Dostupné z WWW: <<https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html%20#resources/43091>>.
- Klein LJ, VisserFC. The effect of insulin on the heart. *Net Heart J* 2010; 18(4): 197–201. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF03091761>>.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New

Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) *Circulation* 2017; 136(3): 249–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>>.

28. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(23): 2628–2639. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>>.

29. Koyani CN, Plastira I, Sourij H et al. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation. *Pharmacol Res* 2020; 158: 104870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104870>>.

30. 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.jacbs.2020.02.004>>.

31. Makdishi A, Ghanim H, Vora M et al. Sitagliptin exerts an anti-inflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 3333–3341. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1544>>.

32. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 839–848. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>>.

33. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.

34. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.

35. Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(9): 780–789. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01233.x>>.

36. Mazzone PJ, Rai H, Beukemann M, Xu M, Jain AK, Sasidhar M. The effect of metformin and thiazolidinedione use on lung cancer in diabetics. *BMC Cancer* 2012; 12: 410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-410>>.

37. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12): 949–959. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)>.

38. 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>>.

39. McMurray JJV, 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>>.

40. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular Safety Of Sulfonylureas: A Meta-Analysis Of Randomised Clinical Trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(10): 938–953. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1111/dom.12116>>.

41. Monteiro P, Bergenstal RM, Tournal E et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing* 2019; 48(6): 859–866. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afz096>>.

42. 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)>.

43. Muskiet MH, Tonneijck L, Huang Y et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(11): 859–869. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30268-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30268-7)>.

44. Najafzadeh M, Pawar A, Déruaz-Luyet A et al. PDB128 Reduced healthcare utilization in patients using empagliflozin: an interim analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) study. *Value Health* 2019; 22(Suppl 2): S161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.675>>.

45. Nagahisa T, Saisho Y. Cardiorenal protection: potential of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2019; 10(5): 1733–1752. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-00680-5>>.

46. Nauck MA, Ouaghli AE. The therapeutic actions of DPP-IV inhibition are not mediated by glucagon-like peptide-1 *Diabetologia*. 2005; 48(4): 608–611. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1704-8>>.

47. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.

48. Paolisso G, Monami M, Marfella R et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in the Elderly: More Benefits or Risks? *Adv Ther* 2012; 29(3): 218–233. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-012-0008-x>>.

49. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. Cardiovascular outcomes in older adults initiating Empagliflozin vs DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: a subgroup analysis from the EMPRISE study. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 133-LB. Dostupné z WWW: <[https://plan.core-apps.com/tristar\\_ada20/abstract/ff32b460-6aeb-47be-87a4-99cd64ce1381](https://plan.core-apps.com/tristar_ada20/abstract/ff32b460-6aeb-47be-87a4-99cd64ce1381)>.

50. Patorno E, Pawar A, Lily G et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) study. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 134-LB. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-134-LB>>.

51. 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 EMPRISE Study. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.

52. Pasternak B, Ueda P, Eliasson B et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *BMJ* 2019; 366: l4772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4772>>.

53. Pasternak B, Wintzell V, Melbye M et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1186. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1186>>.

54. Pawar A, Patorno E, Déruaz-Luyet A et al. Health-care costs and medication burden in routine care initiators of empagliflozin: a first analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Diabetes* 2019; 68(Suppl 1): 1193-P. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db19-1193-P>>.

55. Pawar A, Patorno E, Déruaz-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): ehz746.0181. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0181>>.

56. Pawar A, Patorno E, Déruaz-Luyet A et al. Comparative healthcare costs and medication burden in real-world patients augmenting metformin monotherapy with empagliflozin from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) study. *Value Health* 2019; 22(Suppl 2): S161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.673>>.

57. 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>>.

58. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program ran-



- domised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(9): 691–704. <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)>.
59. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. [ELIXA Investigators]. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247–2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>>.
60. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>>.
61. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
62. Seck T, Nauck M, Sheng D et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5): 562–576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02353.x>>.
63. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(9): 1495–1503. <<http://dx.doi.org/10.1002/ehfj.1954>>.
64. Shehadeh N, Raz I, Nakhleh A. Cardiovascular benefit in the limelight: shifting type 2 diabetes treatment paradigm towards early combination therapy in patients with overt cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0760-6>>.
65. Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diab Rep* 2016; 16(10): 92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-016-0789-4>>.
66. Scherthaner G, Lehmann R, Prázný M et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0622-7>>.
67. Simpson SH, Lee J, Choi S et al. Mortality risk among sulfonyleureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(1): 43–51. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70213-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213-X)>.
68. 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>>.
69. Tkac I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(2): 284–286. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1707>>.
70. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol* 2019; 14(1): 50–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.15420/ecr.2018.33.1>>.
71. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation. *Diabetologia* 2018; 61(3): 722–726. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>>.
72. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 2015; 66: 255–270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-051013-110046>>.
73. Verma S, Leiter LA, Sharma A et al. How early after treatment initiation are the CV benefits of empagliflozin apparent? A post hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes* 2020; 69(Suppl 1): 28-OR. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-28-OR>>.
74. 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>>.
75. 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>>.
76. Yin WL, Bain SC, Min T. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2020; 11(4): 835–844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00798-x>>.
77. 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>>.

# Hypolipidemická liečba v prevencii aterosklerózy u diabetikov

## Hypolipidemic treatment in the prevention of atherosclerosis in diabetic patients

Lubomíra Fábryová<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>MetabolKLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava

<sup>2</sup>Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava

<sup>3</sup>Ústav zdravotníckych disciplín, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

✉ MUDr. Fábryová Lubomíra, PhD. | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručené do redakcie 12. 4. 2021

Prijaté po recenzii 2. 5. 2021

### Abstrakt

Diabetes mellitus je významným kardiometabolickým ochorením a predstavuje u oboch pohlaví jednu z hlavných príčin predčasného rozvoja aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnych ochorení (AS KVO): infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, potreby revaskularizácie a periférneho vaskulárneho ochorenia. Výskyt kardiovaskulárnych ochorení je u diabetikov 2. typu na Slovensku vysoký (približne 37 %) a je vyšší v porovnaní s Európou (30 %), ako aj so svetom (32,2 %). Rozvoj AS KVO je u diabetikov podmienený nielen glykemickou kompenzáciou, trvaním ochorenia, ale najmä prítomnosťou paralelne sa vyskytujúcich rizikových faktorov vrátane porúch metabolizmu lipidov a lipoproteínov. Súčasná klinická prax by mala byť zameraná na agresívnejšiu hypolipidemickú liečbu vysokorizikových pacientov – diabetikov s cieľom znížiť kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Prehľadný článok prináša pohľad na naše súčasné možnosti hypolipidemickej terapie u pacientov s diabetes mellitus, ako aj terapiu blízkej budúcnosti.

**Kľúčové slová:** diabetická dyslipidémia – ezetimib – fibráty – inklisiran – inhibítory PCSK9 – kategórie kardiovaskulárneho rizika – kyselina bempedoová – omega 3 masné kyseliny – pema fibrát – primárne a sekundárne ciele – statíny

### Abstract

Diabetes mellitus is a major cardiometabolic disease and is one of the main causes of premature development of atherosclerosis-related cardiovascular disease (AS CVD) in both sexes: myocardial infarction, stroke, need for revascularization and peripheral vascular disease. The incidence of cardiovascular diseases is high in type 2 diabetic patients in Slovakia (approximately 37 %) and is higher compared to Europe (30 %) as well as the world (32.2 %). The development of AS CVD in diabetics is conditioned not only by glycemic compensation, the duration of the disease, but especially by the presence of coexisting risk factors, including lipid and lipoprotein metabolism disorders. Current clinical practice should focus on more aggressive hypolipidemic treatment of high-risk diabetic patients in order to reduce CV morbidity and mortality. The review article provides an overview of our current possibilities of hypolipidemic therapy in diabetic patients, as well as hypolipidemic therapy in the near future.

**Key words:** bempedoic acid – cardiovascular risk categories – diabetic dyslipidemia – ezetimibe – fibrates – inclisiran – omega 3 fatty acids – PCSK9 inhibitors – pemafibrate – primary and secondary targets – statins

### Úvod

Prevalencia diabetes mellitus (DM) celosvetovo narastá, v mnohých krajinách sa zvýšila vo všeobecnej populácii až na 10 %. Znáмым je aj fakt, že takmer 50 % prípadov DM zostáva nediagnostikovaných. Takýto trend vedie k alarmujúcim prognózam, že v roku 2045 by malo byť celosvetovo viac ako 600 miliónov pacientov s DM a približne rovnaký počet pacientov v prediabetických

štádiách (hyperglykémia nalačno, porucha tolerancie glukózy). Predpokladá sa, že pandémia DM bude viesť k ďalšiemu enormnému nárastu výskytu predčasného kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) a jeho dôsledkov, čo bude predstavovať obrovskú socio-ekonomickú záťaž [1]. Nárast, najmä počtu diabetikov 2. typu, zaznamenávame každoročne aj u slovenskej dospeléj populácie [2].

DM je významným kardiometabolickým ochorením a predstavuje u oboch pohlaví jednu z hlavných príčin predčasného rozvoja aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnych ochorení (AS KVO): infarktu myokardu (IM), cievej mozgovej príhody (CMP), potreby revaskularizácie a periférneho vaskulárneho ochorenia (PAO) [3].

Metaanalýza Emerging Risk Factors Collaboration (údaje od 698 782 diabetikov zo 102 štúdií) identifikovala zvýšené riziko vaskulárnych ochorení u diabetikov oproti nediabetikom. Diabetici mali 2-násobne vyššie riziko ischemickej choroby srdca (IČS), 2,3-násobné riziko ischemickej CMP, 1,6-násobné riziko hemoragickej CMP, 1,8-násobné riziko nezaradenej CMP a 1,7-násobné riziko pre ďalšie vaskulárne úmrtia. Riziko sa zásadne nezmenilo po adjustácii na lipidové, zápalové alebo obličkové markery [4].

Diabetici s akoukoľvek rozvinutnou mikrovaskulárnou komplikáciou (diabetická retinopatia, nefropatia, neuropatia) majú riziko rozvoja KVO zvýšené o 35–40 %. Zvyšujúci sa počet mikrovaskulárnych komplikácií vedie k nárastu počtu nefatálnych IM, nefatálnych CMP, hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ), kardiovaskulárnej, ale aj celkovej úmrtnosti. KVO u pacientov s DM má v porovnaní s nediabetikmi závažnejší priebeh, náročnejšiu liečbu s horšou prognózou [5].

Výskyt KVO je u pacientov s DM 2. typu (DM2T) na Slovensku vysoký (približne 37 %) a je vyšší v porovnaní s Európou (30 %), ako aj so svetom (32,2 %). KVO sú vo významnej miere prítomné už v čase stanovenia diagnózy (22 %), ako aj v prvých rokoch počas liečby metformínom v monoterapii (31 %). Mortalita pacientov s DM2T a KVO je 3-násobne vyššia (35,3/1 000 pacientov za rok) v porovnaní s nediabetikmi s KVO (11,8/1 000 pacientov za rok). V krajinách Európy sa mortalita diabetikov s KVO pohybuje 16–50/1 000 pacientov, výsledky slovenskej štúdie NEFRITI II (2014–2018) potvrdili mortalitu 20,5/1 000 pacientov [6].

Rozvoj AS KVO u diabetikov je podmienený nielen glykemickou kompenzáciou, trvaním ochorenia, ale najmä prítomnosťou paralelne sa vyskytujúcich rizikových faktorov vrátane dyslipidémie [3]. Dalo by sa povedať, že takmer všetci pacienti s DM2T majú prítomné, či už kvantitatívne alebo kvalitatívne abnormality lipidov a lipoproteínov.

Koncom minulého tisícročia po publikovaní výsledkov statínových randomizovaných klinických štúdií (RCT), ktoré ovplyvnili aj odporúčania manažmentu dyslipidémii, začali sme aj u diabetikov agresívnejšie liečiť poruchy metabolizmu lipidov. Približne 2 desaťročia statíny tvorili základný kameň hypolipidemickej liečby v populácii diabetikov. To sa samozrejme nezmenilo ani teraz, ale rozšírili sa nám terapeutické možnosti dôslednejšieho dosahovania cieľových hodnôt lipidov kombinovanou hypolipidemickou liečbou [7–9].

Súčasná klinická prax by mala byť zameraná na agresívnejšiu hypolipidemickú liečbu vysokorizikových pacientov s cieľom znížiť KV-morbiditu a mortalitu. Vedú sa diskusie aj o tom, kedy a ako liečiť mladších pacien-

tov s DM2T, obzvlášť tých, ktorí majú zvýšené riziko AS KVO s predčasnou KV-mortalitou. Potrebujeme sa venovať aj pacientom s DM 1. typu (DM1T) s dlhším hyperglykemickým impaktom [10].

### Charakteristika a patogenéza dyslipidémie u diabetikov 1. typu

U dobre kompenzovaných pacientov s DM1T je výskyt primárnej dyslipidémie podobný ako vo všeobecnej nediabetickej populácii. Sekundárna dyslipidémia u DM1T je výsledkom zlej metabolickej kontroly, pričom zmeny sa zväčša normalizujú s úpravou metabolickej kompenzácie. Pri dekompenzovanom DM1T zisťujeme závažnú hypertriacylglycerolémiu (hTAG). Inzulín zohráva významnú úlohu pri expresii a regulácii aktivity lipoproteínovej lipázy (LPL), enzýmu, ktorý zabezpečuje hydrolyzu triacylglycerolov (TAG), s nárastom voľných mastných kyselín (VMK) a vzostupom TAG. Pri ťažkom deficite inzulínu býva v sére závažná hyperchylomikronémia s eruptívnymi xantómami s nárastom rizika rozvoja akútnej pankreatitídy. Rozvoj mikroalbuminúrie a nefropatie u DM1T je často spojený s trvalou poruchou metabolizmu lipidov a lipoproteínov [7].

### Charakteristika a patogenéza dyslipidémie u diabetikov 2. typu

Diabetická dyslipidémia je charakterizovaná vysokými hladinami lipoproteínov zodpovedných za aterogénu: lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou (Very Low Density Lipoproteins – VLDL), chylomikróny a malé denzné lipoproteíny s nízkou hustotou (mdLDL). Všetky obsahujú apoproteín B 100 (apoB100). Ich množstvo v krvi sa dá kvantitatívne stanoviť koncentráciou apoB alebo vypočítať ako nonHDL-cholesterol (rozdiel celkového a HDL-cholesterolu). Kvantitatívne bývajú prítomné vyššie koncentrácie TAG a nízke koncentrácie HDL-cholesterolu (High Density Lipoproteins/lipoproteíny s vysokou hustotou) [11,12].

Patofyziológia diabetickej dyslipidémie je komplikovaná a v súčasnosti ju chápeme iba čiastočne. Má základ v inzulínovej rezistencii, hyperinzulinémii a abnormálnych koncentráciách adipocytokínov, ktoré sa bežne vyskytujú pri DM2T (schéma). Hyperglykémia hrá pravdepodobne menšiu priamu úlohu, pretože aj u normoglykemických diabetikov býva často prítomná dyslipidémia. Hyperinzulinémia vedie k zvýšenej produkcii VLDL-častíc pečeňou, čo sa prejaví hTAG nalačno, zatiaľ čo postprandiálna hTAG môže byť spôsobená nadprodukciiu črevných na triacylglyceroly bohatých častíc (TRL) – chylomikrónov. LDL-cholesterol (LDL-C) u diabetikov, aj keď je kvantitatívne podobný bežnej populácii, je vysoko aterogénny. Súvisí to so zvýšenou aktivitou CETP (cholesterylester transferového proteínu), ktorý má za úlohu sprostredkovať výmenu TAG z VLDL-častíc do LDL-častíc a esterov cholesterolu (CE) z LDL-častíc do VLDL-častíc, čo vedie k vzniku na cholesterol bohatých aterogénnych remnantných VLDL-častíc a LDL-častíc bohatých na TAG. TAG sú následne z LDL-častíc masívne od-

hydrolyzované lipoproteínovou lipázou alebo hepatálnou lipázou (HL) za vzniku mdLDL-častíc.

Podobným mechanizmom vznikajú aj mdHDL častice, výsledkom je redukcia apoA1, ako aj redukcia počtu HDL-častíc (výraznejšia redukcia HDL2- ako HDL3-častíc). Táto alterácia je spojená s endotelovou dysfunkciou, porušením reverzného transportu cholesterolu a poklesom antiaterogénneho potenciálu HDL-častíc. Malé denzné LDL-častice sú na druhej strane aterogénnejšie, ľahšie penetrujú cez stenu endotelu, majú vyššiu afinitu k proteoglykanom v intime, sú náchylnejšie na glykoxydáciu (glykoxylácia sa deje aj v euglykemickom stave) a sú spájané s vyššou syntézou tromboxanu A2 [11].

### Kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetes mellitus

Pre klinikov je veľmi dôležité vedieť rozpoznať a zaradiť pacienta s diabetes mellitus do správnej kategórie KV-rizika. Podľa odporúčaní ESC/EAS (Európska kardiologická spoločnosť, European Cardiology Society/Európska spoločnosť pre aterosklerózu, European Atherosclerosis Society) 2019 sú diabetici rozdelení do 3 kategórií KV-rizika (stredné, vysoké a veľmi vysoké – prípadne extrémne vysoké) [7]. Nedostatkom tejto stratifikácie je však podhodnocovanie reálneho rizika u diabetikov 1. typu do veku 35 rokov a diabetikov 2. typu do veku 50 rokov s trvaním DM < 10 rokov a bez ďalších rizikových faktorov, ich zaradením do kategórie stredného kardiovaskulárneho rizika. Reálne určenie času vzniku DM je náročné, najmä u obéznych diabetikov 2. typu, u ktorých môže ochorenie prebiehať bezpríznakovo a byť dlhšiu dobu ne diagnostikované. Veľká väčšina diabetikov 2. typu má už v čase stanovenia diagnózy prítomné aj ďalšie KV-rizikové faktory (nadmotnosť/obezita, artériová hypertenzia, dyslipidémia), čiže predpoklad je, že veľká väčšina diabetikov 2. typu bude patriť do kategórie vysokého KV-rizika.

V roku 2019 boli publikované aj odporúčania ESC/EASD (Európska asociácia pre štúdium diabetu, Euro-

pean Association for the Study of Diabetes) [8]. Konfúzne môže pôsobiť rozdielna definícia cieľového orgánového poškodenia v obidvoch publikovaných odporúčaniach. V ESC/EASD 2019 odporúčaniach je orgánové postihnutie definované ako proteínúria, zhoršenie odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), hypertrofia ľavej komory alebo retinopatia. Zatiaľ čo v odporúčaniach ESC/EAS 2019 ako mikroalbuminúria, retinopatia alebo neuropatia. V klinickej praxi bude najracionálnejšie využívať prítomnosť všetkých uvedených orgánových komplikácií na kvalifikáciu diabetika do kategórie veľmi vysokého rizika [10].

### Primárne a sekundárne ciele hypolipidemickej liečby u diabetikov

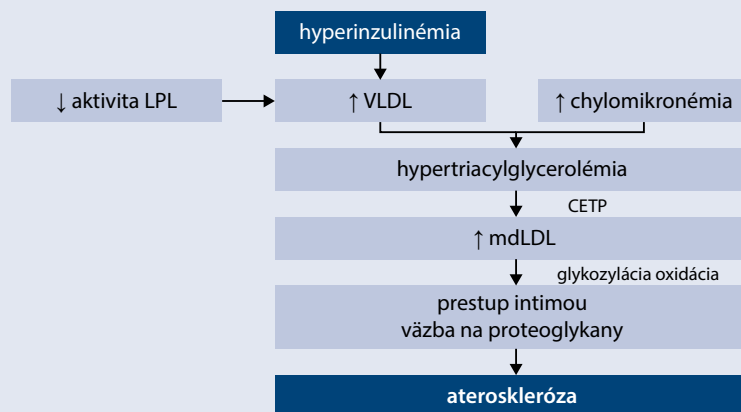
K dispozícii máme veľké množstvo dôkazov z observačných štúdií, randomizovaných klinických štúdií a mendelovských randomizačných štúdií vo všeobecnej populácii, ale aj populácii pacientov s prediabetom a DM, ktoré jednoznačne preukázali príčinnú súvislosť medzi LDL-C a AS KVO. LDL-C ostáva na základe súčasných odporúčaní primárnym cieľom liečby a kľúčovým v prevencii rozvoja KVO.

Hladiny LDL-C by sme mali čo najviac znížiť, aby sme zabránili rozvoju KVO, najmä u pacientov vo veľmi vysokom/vysokom KV-riziku. Redukcia rizika AS KVO závisí od veľkosti poklesu LDL-C. Ide o pokles dosiahnutý nielen titráciou prvolíniových statínov, ale aj kombináciou s ezetimibom alebo PCSK9 (proteín konvertáza subtilyzín kexín 9) inhibítormi.

V súčasnosti nemáme zadanú dolnú hranicu LDL-C, od ktorej by došlo k vymiznutiu benefitu na KV-riziko (nie je prítomný efekt krivky „J“). Tak isto nemáme zadanú hladinu LDL-C, ktorá by bola spojená so závažnými nežiaducimi udalosťami alebo poškodením zdravia.

Na základe medicíny založenej na dôkazoch (Evidence Based Medicine – EBM) došlo k zásadným zmenám cieľových hodnôt pre LDL-C. Rozsiahle klinické štúdie uká-

### Schéma | Patogenéza diabetickej dyslipidémie. Upravené podľa [12]



CETP – cholesterylester transferový proteín/Cholesteryl Ester Transfer Protein LPL – lipoproteínová lipáza mdLDL – malé denzné lipoproteíny s nízkou hustotou VLDL – lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou/Very Low Density Lipoproteins

zali, že efekt redukcie LDL-C u diabetikov je porovnateľný alebo aj vyšší v porovnaní s nediabetikmi. Pre diabetikov s veľmi vysokým rizikom je cieľom dosiahnutie LDL-C < 1,4 mmol/l a najmenej 50% redukcie oproti východiskovým hodnotám LDL-C (vždy musíme znížiť LDL-C minimálne o 50 %, aj keby sme pri menšom znížení dosiahli cieľové hodnoty LDL-C). U vysokorizikových diabetikov (do tejto skupiny bude patriť väčšina diabetikov) je cieľ LDL-C < 1,8 mmol/l a najmenej 50% redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. V kategórii stredného KV-rizika je cieľová hodnota pre LDL-C < 2,6 mmol/l (tab. 1).

Sekundárnym cieľom liečby ostáva non-HDL-C a apoB (sekundárne ciele využívame hlavne u diabetikov s prítomnosťou aterogénnej dyslipidémie alebo u pacientov s hTAG. Cieľovou hodnotou pre nonHDL-C je v jednotlivých rizikových kategóriách hodnota o 0,8 mmol/l vyššia ako cieľová hladina LDL-C [7,8].

## Farmakoterapia diabetickej dyslipidémie

### Statíny

Súčasný štandard prevencie kardio-cerebrovaskulárnych ochorení zdôrazňuje ako primárny cieľ ovplyvnenie LDL-C statínovou liečbou ako v primárnej, tak aj sekundárnej prevencii, ako u nediabetikov, tak aj u diabetikov.

Podskupinové analýzy diabetikov z veľkých statínových klinických štúdií, ale aj štúdie priamo zamerané na diabetikov liečených statínmi poukázali na významnú primárnu aj sekundárnu prevenciu AS KVO a aj KV-úmrť. Metaanalýzy preukázali konzistentne význam liečby statínmi v prevencii KV-príhody v populácii diabetikov [13]. Liečba statínmi viedla pri poklese LDL-C o 1 mmol/l k redukcii 5-ročnej incidencie veľkých KV-príhody o 23 %. Táto metaanalýza taktiež naznačuje, že diabetici 2. typu majú relatívnu redukcii rizika porovnateľnú s nediabetikmi, avšak vzhľadom na vyššie absolútne riziko je absolútny prínos vyšší, z čoho vyplýva nutnosť liečby nižšieho počtu diabetikov na zabránenie jednej KV-príhody (nižšie NNT – Number Needed to Treat).

Aj podľa recentných odporúčaní ostáva liečba statínmi prvolíniovou liečbou [7,8], podľa kategórie rizika volíme vysoko intenzívnu (atorvastatín 40–80 mg, rosuvastatín 20–40 mg) alebo stredne intenzívnu statínovú liečbu (atorvastatín 10–20 mg, rosuvastatín 5–10 mg, simvastatín 20–40 mg, fluvastatín 80 mg).

DM1T vedie k skráteniu života približne o 12 rokov, zatiaľ čo DM2T skraca život v priemere o 6 rokov. Táto informácia môže byť prekvapivá, pretože diabetici 2. typu majú prítomný konglomerát rôznych rizikových faktorov, vrátane obezity a takmer 85 % má prítomné abnormality lipidov a lipoproteínov, na rozdiel od diabetikov 1. typu. Avšak vznik DM1T v mladšom veku vedie k dlhšiemu hyperglykemickému impaktu s potenciálne väčším rizikom rozvoja AS KVO (hyperglykémia a následné skoré poškodenie obličiek s rozvojom kardiorenálneho ochorenia) [14]. Napriek tomu, klinické skúsenosti ukazujú, že diabetici 1. typu majú menej často predpisovanú hypolipidemickú (statínovú) liečbu. Pacienti, u ktorých sa rozvinie DM1T v mladšom veku, majú veľmi vysoké riziko pre rozvoj KVO a nie je na mieste čakať na rozvoj renálneho poškodenia, aby dostali statínovú liečbu. Toto konštatovanie môže vyznieť kontroverzne, ale existujú dôkazy, ktoré potvrdzujú bezpečnosť a účinnosť hypolipidemickú liečbu aj v nižších vekových skupinách diabetikov [15].

Napriek poklesu alebo dosahovaniu cieľových hodnôt pre LDL-C pri intenzívnej terapii statínmi sa KV-riziko nedarí úplne eliminovať a reziduálne KV-riziko ostáva stále vysoké najmä v populácii diabetikov. Ďalšie zníženie LDL-C sa dá dosiahnuť kombináciou statínov s nestatínovými hypolipidemikami (selektívny inhibítor absorpcie cholesterolu – ezetimib, inhibitory PCSK9 – humánne monoklonálne protilátky proti proproteín konvertáze subtilizín/kexin typ 9).

### Ezetimib

Ezetimib selektívne blokuje Niemann-Pick-C1-like 1 (NPC1L1) proteín v jejúne, výsledkom je inhibícia absorpcie cholesterolu s redukcii LDL-C a AS KVO. Ezetimib poznáme z klinickej praxe ako bezpečnú terapeutickú voľbu s minimálnymi nežiadúcimi udalosťami.

V štúdií IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) u pacientov (18 444, z nich bolo 4 933 diabetikov) s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) pridanie ezetimibu k statínovej terapii (simvastatín 40 mg) viedlo k významnému poklesu primárneho zloženého „endpointu“ (úmrť na KVO, nefatálny IM, nefatálna CMP, nestabilná angína pectoris – NAP vyžadujúca hospitalizáciu a koronárna revaskularizácia najmenej 30 dní po randomizácii), tento pokles bol priamo úmerný redukcii LDL-C [16]. Podskupinová analýza pacientov s DM preukázala väčšie absolútne zníženie rizika

**Tab. 1 | Cieľové hodnoty plazmatických lipidov a lipoproteínov modifikované pre pacientov s DM.**  
Upravené podľa [7,8]

| KV-riziko lipidový parameter | stredné  | vysoké   | veľmi vysoké   | extrémne vysoké* |
|------------------------------|--|--|--|------------------|
| LDL-C (mmol/l)               | < 2,6 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou | < 1,8 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou | < 1,4 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou | < 1,0            |
| nonHDL-C (mmol/l)            | < 3,4  | < 2,6  | < 2,2  | < 1,8            |
| apoB (g/l)                   | < 1  | < 0,8  | < 0,65   |                  |

\* u pacientov s vysokým rizikom recidivujúcich udalostí, s výskytom ďalšej vaskulárnej príhody do 2 rokov pri maximálnej tolerovanej liečbe statínmi môžeme zväčšiť cieľ pre LDL-C < 1,0 mmol/l

(Absolute Risk Reduction – ARR) o 5,5 % (HR 0,85; 95% interval spoľahlivosti, 0,78–0,94) v porovnaní s nevýznamným znížením o 0,7 % (HR 0,98; 95% interval spoľahlivosti, 0,91–1,04; Pint = 0,02) u nediabetikov. Rozdiel bol spôsobený významnou redukciami IM (24 %) a iCMP (39 %) v populácii diabetikov [17].

Komparatívna metaanalýza 8 štúdií (80 790 diabetikov vs 85 555 nediabetikov) preukázala, že pacienti na kombinácii statín-ezetimib mali nižšiu prevalenciu KVO v porovnaní s pacientami na monoterapii statínmi, a to u diabetikov aj nediabetikov. Ďalšia metaanalýza 35 štúdií potvrdila významnejší pokles LDL-C pri použití kombinácie statín-ezetimib v porovnaní so zdvojnásobením iniciálnej dávky statínu [18].

V recentných odporúčaní stal ezetimib prvotnou nestatínovou liečbou na dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C u diabetikov popri vysoko intenzívnej alebo maximálne tolerovanej dávke statínov [19].

### Inhibitory PCSK9

Inhibícia PCSK9 poskytuje príležitosť znížiť LDL-C na úroveň nižšiu, ako je dosiahnuteľná so statínmi a/alebo ezetimibom u väčšiny pacientov, je terapeutickou možnosťou pre vysoko rizikových pacientov, pre pacientov s nedosahovaním cieľových hodnôt pre LDL-C alebo pre pacientov s intoleranciou statínov.

S evolokumabom a alirokumabom, plne monoklonálnymi ľudskými protilátkami proti PCSK9, prebehlo v rámci klinického programu PROFICIO (the Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different POPulations) a klinického programu ODYSSEY veľké množstvo randomizovaných kontrolovaných štúdií (Randomized Controlled Trial – RCT).

V štúdií FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) boli pacienti so stabilným KVO a LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l na maximálne tolerovanej dávke statínov randomizovaní na liečbu evolokumabom alebo placebom. Liečba evolokumabom viedla k signifikantnej redukcii zloženého endpointu: KV-úmrť, IM, CMP alebo hospitalizácia pre NAP alebo koronárna revaskularizácia (9,8 % vs 11,3 % pre placebo) s 15% redukciami relatívneho rizika (RRR) počas 2,2 roka a 1,5% redukciami absolútneho rizika (NNT ~ 67). Nebol zistený signifikantný rozdiel v mortalite zo všetkých príčin, ani v nežiaducich udalostiach [20].

Následne boli publikované aj výsledky predšpecifikovanej analýzy u 11 031 (40 %) diabetikov a 16 533 (60 %) nediabetikov (10 344 prediabetikov a 6 189 s normálnou toleranciou glukózy) zaradených do štúdie FOURIER. Evolokumab viedol k signifikantnej a konzistentnej redukcii primárneho zloženého endpointu u nediabetikov HR 0,87 (95% CI 0,79–0,96;  $p = 0,0052$ ), aj u diabetikov HR 0,83 (95% CI 0,75–0,93;  $p = 0,0008$ ; Pint = 0,60). Evolokumab nevedol ku zvýšeniu rizika rozvoja novovzniknutého DM u nediabetikov (HR 1,05; 0,94–1,17), vrátane pacientov s prediabetom (HR 1,00; 0,89–1,13) [21].

Z ďalších nedávno publikovaných štúdií je potrebné spomenúť štúdiu BANTING, v ktorej 12-týždňové podá-

vane evolokumabu viedlo k významnému zlepšeniu lipidových parametrov charakterizujúcich diabetickú dyslipidémiu, ako pred, tak aj po MMTT (Mixed-Meal Tolerance Test), u diabetikov 2. typu viedol k dosiahnutiu LDL-C  $< 1,81$  mmol/l alebo zníženiu LDL-C o  $\geq 50$  % [22]. Štúdia BERSON taktiež potvrdila, že evolokumab u diabetikov 2. typu s hypercholesterolémiou alebo kombinovanou dyslipidémiou liečených statínom viedol k významnej redukcii nielen LDL-C, ale aj ďalších aterogénnych lipidov a lipoproteínov (nonHDL-C, apoB100, lipoprotein(a), VLDL, TAG), bez výskytu nežiaducich udalostí a bez zmien v glykemickej kompenzácii [23].

Štúdia ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) poskytla ďalšie veľmi dôležité potvrdzujúce údaje pre alirokumab. ODYSSEY Outcomes sledovala pacientov (18 924) po nedávno prekonalnom akútnom koronárnom syndróme (LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l, nonHDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l a apoB  $\geq 80$  mg/dl) randomizovaných na podávanie 75 mg alirokumabu každé 2 týždne, alebo placebo. Dávka alirokumabu sa zvyšovala zaslepeným spôsobom na 150 mg každé 2 týždne u pacientov, ktorí nedosiahli LDL-C medzi 0,65 a 1,3 mmol/l. Primárnym zloženým endpointom bol čas do výskytu prvej MACE – nefatálny IM, iCMP, NAP a špecifická úmrtnosť na KVO (9,5 % pacientov na alirokumabe a 11,1 % na placebe). Po 34-mesačnom mediáne sledovania sa to premietlo do štatisticky významnej 15 % redukcii relatívneho rizika (RRR) s NNT ~ 63 [24].

Súčasne bola publikovaná predšpecifikovaná analýza u pacientov s DM, ktorá ukázala, podobnú redukcii relatívneho rizika u diabetikov (HR 0,84; 95% CI 0,74–0,97) a potvrdila fakt, že alirokumab nezvyšuje riziko rozvoja novovzniknutého DM [25].

### Diabetes mellitus a reziduálne kardiovaskulárne riziko

Reziduálne kardiovaskulárne riziko je napriek optimalizácii klasických rizikových faktorov, vrátane použitia hypolipidemickej terapie a dosiahnutia cieľových hodnôt pre LDL-C, obzvlášť vysoké u diabetikov s KVO oproti nediabetikom. Na reziduálne KV-riziko existuje pravdepodobne viacej dôvodov, hoci základný mechanizmus ešte stále nechápeme do dôsledkov. DM2T sprevádzajú faktory ako nízky HDL-C, hTAG, dlhotrvajúci hyperglykemický impakt, chronický subklinický zápal a hyperkoagulabilita, ktoré môžu významne ku reziduálnemu KV-riziku prispievať. Aterosklerotické lézie u diabetikov majú väčšiu tendenciu k zápalu pre prítomnosť väčšieho počtu makrofágov. Intravaskulárne štúdie aj po redukcii LDL-C poukazujú na nižšiu regresiu lézií u diabetikov.

Reziduálne KV-riziko je čiastočne spojené so zvýšenou hladinou TAG a abnormálnym metabolizmom lipoproteínov bohatých na TAG (TRL – Triglyceride-Rich Lipoprotein). Medzi TRL patria chylomikróny, remnantné chylomikrónové častice, VLDL a ich remnantné častice IDL – lipoproteíny s intermediárnou hustotou (Intermediate Density Lipoprotein).

V nedávno publikovanej rozsiahlej a dlhodobej štúdií autori preukázali, že vyššie hladiny remnantných lipoproteínov boli významne spojené s horšou prognózou u pacientov s DM a prediabetikov s koronárnou chorobou srdca, čo naznačuje, že by mohli byť cieľom manažmentu u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy [26].

U pacientov so zvýšeným KV-rizikom (diabetikov 2. typu, u pacientov s prediabetom, metabolickým syndrómom) býva bežne prítomná mierna hTAG (1,7–2,3 mmol/l). Uvedené hodnoty TAG sa spájajú s množstvom ďalších potenciálnych rizikových faktorov vrátane obezity, inzulínovej rezistencie, zvýšenými hladinami všetkých lipoproteínových častíc obsahujúcich apo B (vrátane remnantných lipoproteínových častíc a mdLDL-častíc) a s nízkymi hladinami HDL-C [27].

Kauzálny vzťah cirkulujúcich hladín TAG ku KVO sa v odbornej literatúre diskutuje už najmenej 50 rokov. Recentné genetické štúdie a analýzy podskupín z klinických štúdií s fibrátmi podporujú hypotézu úlohy TAG v KVO [28].

Liečba statínmi naďalej ostáva liečbou prvej voľby pri hTAG, v ďalšom postupe sú odporúčané omega 3 masné kyseliny ( $\omega$ 3MK) u vysokorizikových pacientov s trvalo zvýšenými TAG (1,5–5,6 mmol/l) napriek liečbe statínmi s dobre kontrolovaným LDL-C. Súčasťou manažmentu by jednoznačne mala byť intervencia zameraná na životný štýl (redukcia hmotnosti, zníženie príjmu jednoduchých sacharidov a alkoholu). Do kombinácie so statínom prichádza do úvahy podávanie fibrátu (v SR máme dostupný fenofibrát) [7,8].

### Omega 3 masné kyseliny

Omega 3 masné kyseliny majú KV-benefity a bývajú odporúčané v terapii hTAG. Exaktný mechanizmus pôsobenia  $\omega$ 3MK stále nie je objasnený, predpokladáme, že ich hypolipidemický efekt je spôsobený redukciami lipogenézy v pečeni, zvýšenou oxidáciou MK a potlačením sekrécie VLDL.

EAS/ESC 2019 odporúčania zohľadnili nové dôkazy zo štúdie REDUCE-IT (A Study of AMR101 to Evaluate Its Ability to Reduce Cardiovascular Events in High Risk Patients With Hypertriglyceridemia and on Statin) a odporúčajú  $\omega$ 3MK (najmä kyselinu eikozapentaénovú – EPA) 2-krát 2 g denne) u vysokorizikových pacientov s trvalo zvýšenými TAG (1,5–5,6 mmol/l) napriek liečbe statínmi s dobre kontrolovaným LDL-C. Do štúdie bolo zaradených 8 179 pacientov (s preexistujúcim KVO, diabetici aspoň s jedným ďalším rizikovým faktorom). Pri liečbe EPA (v štúdií bol použitý etylester EPA – ikozapent etyl) došlo k poklesu hladiny TAG o 18 % (z 2,44 na 2,0 mmol/l). Primárny endpoint (KV-mortalita, nefatálny IM, nefatálna CMP, koronárna revaskularizácia alebo NAP) bol signifikantne znížený o 25 % v porovnaní s placebom. Znížená bola aj incidencia KV-mortality, IM a CMP. Štúdia zožala vlnu kritiky pre použitie minerálneho oleja ako placebo, ktorý viedol v kontrolnej skupine ku zvýšeniu LDL-C o 11 %. Väčšinou sa ako placebo používa látka s neutrálnym efektom, čiže rozdiel medzi skupinami by bol nižší pri použití látky s neutrálnym efektom [29,30].

Efekt  $\omega$ 3MK u pacientov s hTAG skúmala aj štúdia STRENGTH (Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction With EpaNova in High CV Risk Patients With Hypertriglyceridemia), ktorá bola v decembri 2020 predčasne ukončená, pretože podávanie kombinácie  $\omega$ 3MK EPA a DHA (kyselina dokozahexaénová) nedokázalo benefit v porovnaní s placebom [31].

### Fibráty

Fibráty sú agonisty PPAR $\alpha$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) receptorov. Ich významným účinkom je redukcia TAG o 25–50 % a zvýšenie HDL-C o 15–25 %. Taktiež klesá cholesterol vo frakcii VLDL, kým pokles cholesterolu v LDL-časticach je menší (5–20 %) v závislosti od použitého fibrátu. Z kvalitatívnych zmien je významný najmä pokles frakcie mdLDL-častíc a skrátenie trvania postprandiálnej lipémie. Napriek vyššie uvedenému vplyvu fibrátov na zložky diabetickej dyslipidémie sú výsledky klinických štúdií s rôznymi fibrátmi z pohľadu KV-prevencie menej impresívne a nepotvrdili ich schopnosť znížiť KV-morbiditu a mortalitu. Metaanalýza fibrátových štúdií poukázala na 35% pokles KV-príhod, ale len v skupine diabetikov s typickou diabeticou dyslipidémiou. Liečba fenofibrátom dokáže viesť ku redukcii reziduálneho mikrovaskulárneho rizika u diabetikov 2. typu (diabetickej retinopatie, nefropatie). Niektoré práce poukazujú na fakt, že v kombinácii so statínmi, fibráty môžu eliminovať riziko zvýšenia glykémie spojeného so statínovou liečbou. Potrebujeme však ďalšie klinické štúdie s precíznejšou selekciou pacientov s aterogénnou dyslipidémiou, ktoré by dokázali efekt buď samotných fibrátov alebo fibrátov v kombinácii so statínmi na KV-morbiditné a mortalitné endpointy [32].

Vývoj selektívnych modulátorov PPAR $\alpha$  (SPPARM) ponúka nový terapeutický prístup. Predklinické a klinické štúdie vyselekovali K877 – pema-fibrát na základe výrazného zníženia TAG, remnantného cholesterolu, apo C-III so znížením postprandiálnej lipémie, s priaznivým protizápalovým efektom, vplyvom na glykemickú kontrolu a inzulínovú senzitivitu a s priaznivým bezpečnostným profilom. Momentálne prebieha veľká medzinárodná multicentrická viac ako 5-ročná štúdia PROMINENT (The Pema-fibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides in diabetic patients), ktorá hodnotí pema-fibrát v prevencii veľkých KV-príhod u diabetikov 2. typu v primárnej a sekundárnej prevencii (10 000 pacientov) s TAG  $\geq$  2,26 mmol/l a HDL-C  $\leq$  1,03 mmol/l na statínovej liečbe s cieľom poskytnúť odpovede na doposiaľ nezodpovedané otázky [33].

### Budúcnosť ovplyvňovania diabetickej dyslipidémie

#### Kyselina bempedoová (ETC-1002)

Kyselina bempedoová (ETC-1002) je duálny modulátor 2 hepatálnych enzýmov. Inhibuje adenosín-trifosfát-citrát lyázu (ACL) – enzým zodpovedný za katalýzu produkcie acetyl koenzýmu A, ktorý je dôležitým sub-

strátom pre syntézu cholesterolu v pečeni (čo umožňuje zosilnenie účinku statínov). Aktivuje AMPK (adenozín monofosfát proteín kináza) v pečeni, ktorá inhibuje syntézu sterolov a MK a urýchľuje ich oxidáciu. Redukcia produkcie MK, zvýšenie betaoxidácie VMK, aktivácia AMPK majú potenciálny priaznivý efekt na homeostázu glukózy. Vedie k 30% redukcii LDL-C, k redukcii Lp(a), nonHDL-C, počtu LDL-častíc a vysoko senzitivného C reaktívneho proteínu (hsCRP), znižuje steatózu pečene, zlepšuje inzulínémiu, glykemickú kontrolu, krvný tlak a rozvoj aterosklerózy.

Metaanalýza 11 klinických štúdií (4 391 pacientov s hypercholesterolémiou) ukázala, že liečba kyselinou bempedoovou bola asociovaná s redukciami zloženého KV-výsledku (0,75; 95% CI 0,56–0,99;  $I^2 = 0$  %), redukciami LDL-C (MD – 22,91; 95% CI 27,35–18,47;  $I^2 = 99$  %), redukciami CRP (MD –24,7; 0, 95% CI 32,10–17,30;  $I^2 = 53$  %), ako aj s redukciami novovzniknutého DM alebo zhoršenia DM (RR 0,65; 95% CI 0,44–0,96;  $I^2 = 23$  %). Na potvrdenie bezpečnosti, tolerability a účinnosti v kombináčnej liečbe v porovnaní s ostatnými hypolipidemikami potrebujeme dlhodobé štúdie [34].

### Inklisiran

V súčasnosti narastá význam siRNA (small interfering RNA, sekvencie 20–30 nukleotidov RNA) molekúl, ktoré sú kritickými regulátormi genomickej expzie. Inklisiran pôsobí priamo proti genomickej expzii enzýmu PCSK9. Od v súčasnosti používaných inhibítorov PCSK9 sa odlišuje dlhodobým účinkom (podáva sa 1–2 krát ročne), pôsobí intracelulárne priamo v hepatocytoch, v ktorých znižuje produkciu PCSK9. V štúdií ORION-1 (2. fáza klinického skúšania) boli pacienti (anamnéza aterosklerózy alebo KV-rizikového ekvivalentu a vysoký LDL-C) randomizovaní na liečbu inklisiranom alebo placebom, sledovaní 180 dní, primárnym endpointom bola zmena LDL-C [35]. Post hoc analýza ukázala, že došlo k signifikantnému poklesu aterogénnych lipoproteínov: apoB, nonHDL-C a Lp(a), bez ohľadu na prítomnosť DM v čase náboru. Tieto výsledky zodpovedajú analýzám podskupín diabetikov v klinických štúdiách s inhibítormi PCSK9 (FOURIER a ODYSSEY). Zatiaľ nemáme k dispozícii žiadne údaje preukazujúce úlohu inklisiranu u diabetikov alebo dokazujúce jeho efekt na KV-výsledky. V programe ORION sa v súčasnosti nachádza viacej klinických štúdií v 3. fáze klinického skúšania. Najväčšia v tomto programe je dlhodobá štúdia ORION-4 zahrňujúca 15 000 pacientov s 5-ročným sledovaním KV-endpointov. Štúdie ORION-10 a ORION-11 (18-mesačné štúdie) sú zamerané na vyhodnotenie zmeny LDL-C s časovou adjustáciou u vysokorizikových pacientov. Aj keď iníciaľne údaje vyzerajú sľubne, rozhodne potrebujeme viacej údajov predtým, ako sa inklisiran dostane do klinickej praxe [36].

V rôznych fázach klinického skúšania sa nachádzajú aj ďalšie sľubné lieky (inhibítory apoC-III, inhibítory angiopoetín like proteínov – ANGPTL3 a ANGPTL4, inhibítory acyltransferázy, inhibítory acetyl-CoA karboxylázy). Novou molekulou je aj MEDI4166, ktorá spája glukagón-

like peptid 1 (GLP1) receptorového agonistu a PCSK9 neutralizujúcu protilátku, s duálnym vplyvom na glykemickú kontrolu a redukcii LDL-C [37].

Z ďalších nových možností modifikácie lipidov a lipoproteínov je fibroblastový rastový faktor 21 (Fibroblast Growth Factor 21 – FGF21) pôvodne vyvíjaný ako anti-diabetikum [38].

### Sumarizácia informácií o diabetickej dyslipidémii a jej manažmente u pacientov s diabetes mellitus

- Pacienti s DM majú aterogénnejší lipidový profil, špeciálnym prípadom je DM2T vznikajúci v mladom veku s prítomnou obezitou 2.–3. stupňa v čase diagnózy, s vyššími hodnotami TAG a nízkymi hodnotami HDL-C a vyšším non HDL-C.
- Statíny sú prvotnou liečbou u diabetikov, bez nutnosti stanovovania rizikového skóre.
- Podobne ako vo všeobecnej populácii, pri výskyte nežiaducich udalostí pri liečbe statínmi u diabetikov sa odporúča znovu nasadenie toho istého statínu v rovnakej dávke, v prípade intolerancie dávku znižujeme alebo zvolíme alternatívny statín.
- Ezetimib je aj pre diabetikov prvotným nestatínom hypolipidemikom pridávaným do kombinácie so statínom pri nedosahovaní cieľových hodnôt pre LDL-C pri maximálnej alebo maximálne tolerovanej dávke statínu alebo u pacientov netolerujúcich statínovú liečbu.
- PCSK9 inhibítory majú vynikajúce výsledky u diabetikov i nediabetikov, bez údajov o glykemickej dysregulácii, sú rezervované pre diabetikov s vysokým KV-rizikom a so zvýšenými hodnotami LDL-C pretrvávajúcimi napriek maximálne tolerovanej dávke statínu s ezetimibom.
- U diabetikov s hTAG pri liečbe statínmi v prvom rade hľadáme sekundárnu príčinu (obezita, hyperglykémia), fibráty a  $\omega$ 3MK zvažujeme u pacientov so zameraním na redukcii rizika pankreatitídy, pri v súčasnosti dostupných fibrátoch stále ostáva otvorená otázka redukcii KV-rizika.
- u mladých diabetikov, či už 1. alebo 2. typu, by sme mali nasadiť statínovú liečbu čo najskôr, budúce odporúčania by mali zväžiť dostupnú medicínu dôkazov zameranú na vek vzniku DM, ako aj celoživotné riziko.

### Záver

Diabetes mellitus je hlavným KV-rizikovým faktorom s významnou EBM pre multifaktoriálny prístup v redukcii rizika AS KVO. Statíny vedú k redukcii LDL-C, v menšej miere k redukcii triacylglycerolov a sú základným kameňom v redukcii KV-rizika u diabetikov. Väčšina diabetikov by mala byť minimálne na stredne intenzívnej dávke statínov, diabetici vo vysokom alebo veľmi vysokom KV-riziku na vysoko intenzívnej statínovej liečbe, s cieľom dosiahnuť nižšie hodnoty LDL-C a/alebo non-HDL-C. Ezetimib je voľbou prvej línie nestatínovej hy-



polipidemickej liečby u pacientov, ktorí nedosiahli cieľovú hodnotu LDL-C pri maximálne tolerovanej dávke statínu alebo pri veľmi malej skupine pacientov s intoleranciou statínov v akejkoľvek dávke. Pre tých, ktorí sú vo vysokom, veľmi vysokom alebo extrémne vysokom KV-riziku máme k dispozícii inhibítory PCSK9.

Liečba statínmi naďalej ostáva liečbou prvej voľby aj pri hTAG. Okrem statínov (pri dobre kontrolovanom LDL-C) sú v ďalšom postupe odporúčané  $\omega$ 3MK, najmä kyselina ekozapentaénová. Do kombinácie so statínom prichádza do úvahy aj podávanie fenofibrátu (viď box **Sumarizácia informácií**). Stále nám chýbajú silné dôkazy (redukcia KV-morbidity a mortality) pre hypolipidemiká redukujúce TAG, ale prebiehajúce klinické štúdie by nám mohli poskytnúť očakávané odpovede.

Aj keď 90 % diabetikov sú diabetici 2. typu (odporúčania reflektujú najmä na túto veľkú skupinu pacientov), je potrebné doplniť, že aj diabetici 1. typu majú benefit z redukcie LDL-C porovnateľný s diabetikmi 2. typu, preto pri posudzovaní cieľa liečby u diabetikov 1. typu musíme vychádzať zo všeobecných odporúčaní podľa rizikových kategórií.

Samozrejme, nikdy nesmieme zabúdať na význam dodržiavania diétnych a režimových opatrení, intervencií zameraných na zmenu životného štýlu (redukcia hmotnosti, zníženie príjmu jednoduchých sacharidov a alkoholu), ktoré sú veľmi dôležitou a verím tomu, že aj štandardnou súčasťou prvej línie manažmentu všetkých metabolických ochorení.

## Literatúra

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: Summary. *Circulation* 2020; 141(9): e139–e596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.000000000000007>>.
- Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2019. Národné centrum zdravotníckych informácií: Bratislava 2021. ISBN 978–80–89292–77–6.
- Bruemmer D, Nissen SE. Prevention and management of cardiovascular disease in patients with diabetes: current challenges and opportunities. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2020; 9(3): 81–89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/XCE.000000000000199>>.
- Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR et al. Emerging Risk Factors Collaboration; Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)>.
- Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin*. 2014;32(3):439–455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2014.04.001>>.
- Martinka E. Implementujeme aktuálne odporúčania ADA/EASD do liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu dostatočne? *Forum Diab* 2019; 8(2): 63–70.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>>.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 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: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
- [American Diabetes Association]. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S125–S150. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc21-S010>>.
- Fábryová Ľ, Martinka E, Murín J. Comment on the 2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Cardiol Lett* 2020; 29(4): 205–212. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.4149/Cardiol\\_2020\\_4\\_1](http://dx.doi.org/10.4149/Cardiol_2020_4_1)>.
- Fábryová Ľ. Aterogénna dyslipidémia – nový cieľ v kardiovaskulárnej prevencii. *AtheroRew* 2016; 3(1): 126–137.
- Gupta M, Tummala R, Ghosh RK et al. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019; 62(4): 334–341. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.006>>.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. [Cholesterol Treatment Trialists Collaboration]. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117–125. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)>.
- Rawshani A, Sattar N, Franzen S et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146): 477–486. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X)>.
- Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S et al. ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1733–1745. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1703518>>.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial). *Circulation* 2018; 137(15): 1571–1582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>>.
- Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA et al. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol* 2019; 108(5): 487–509. <<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-018-1379-z>>.
- Arbel R, Hammerman A, Azuri J. Usefulness of ezetimibe versus evolocumab as add on therapy for secondary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2019; 123(8): 1273–1276. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.021>>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12): 941–950. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30313-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30313-3)>.
- Rosenon RS, Daviglius ML, Handelsman Y et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia* 2019; 62(6): 948–958. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-019-4856-7>>.
- Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERSON clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(6): 1455–1463. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13680>>.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>>.
- Ray KK, Colhoun HM, Szarek M. et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients

with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(8): 618–628. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5)>.

26. Cao ZX, Zhang HW, Jin JL et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in patients with diabetes and prediabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1):104. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01076-7>>.

27. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T et al. Remnants of the Triglyceride-Rich Lipoproteins, Diabetes and Cardiovascular Disease. *Diabetes* 2020; 69(4): 508–516. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dbi19-0007>>.

28. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr Rev* 2019; 40(2): 537–557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00184>>

29. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. [REDUCE-IT Investigators]. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 11–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>>.

30. Tkáč I. Perspektívy v liečbe dyslipoproteinémií pri diabete. *Forum Diab* 2019; 8(2): 12–15.

31. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(22): 2268–2280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.22258>>.

32. Marston NA, Giugliano RP, KyungAh I et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across

Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation* 2019; 140(16): 1308–1317. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998>>.

33. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018; 206: 80–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>>.

34. Wang X, Zhang Y, Tan H et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 128. <<https://doi.org/10.1186/s12933-020-01101-9>>.

35. Leiter LA, Teoh H, Kallend D et al. Inclisiran lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes status: the ORION-1 randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2019; 42(1): 173–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1491>>.

36. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* 2018; 14(6): 433–442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2217/fca-2018-0067>>.

37. Chodorge M, Celeste AJ, Grimsby J et al. Engineering of a GLP-1 analogue peptide/anti-PCSK9 antibody fusion for type 2 diabetes treatment. *Sci Rep* 2018; 8(1): 17545. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-35869-4>>.

38. Fábryová Ľ. Adipozopatická dyslipidémia. In: Fábryová Ľ, Holéczy P (eds) et al. *Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčičky*. Facta Medica: Brno 2019: 209–223. ISBN 978–80–88056–09–6.

# Antihypertenzívna liečba v prevencii aterosklerózy u diabetikov

## Antihypertensive treatment in the prevention of atherosclerosis in diabetic patients

Ján Murín

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

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

Doručené do redakcie 9. 3. 2021

Prijaté po recenzii 10. 4. 2021

### Abstrakt

Hypertenzia je hlavným rizikovým faktorom (RF) pre vznik ischemickej choroby srdca (asi 50 %), srdcového zlyhávania, cerebrovaskulárneho (asi 60 %) a periférneho arteriálneho ochorenia, renálneho zlyhávania, predsieňovej fibrilácie i celkovej mortality. Aj diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je významným RF vývoja kardiovaskulárnych ochorení (KVO) a väčšina pacientov trpí súčasne aj ťažkou a rezistentnou hypertenziou. Aterosklerotické vaskulárne ochorenie je u DM2T asi 2- až 4-násobne zvýšené vo výskyte: pôsobením hyperglykémie, AGEs a inzulínovej rezistencie, vaskulárnym zápalom, ale aj pôsobením hypertenzie s podporou vývoja endotelovej dysfunkcie a zmenami štruktúry a funkcie vaskulárnej matrix. Účinná antihypertenzívna liečba redukuje výskyt veľkých KV-príhod: cievnych mozgových, infarktov myokardu a srdcového zlyhávania. U DM2T začíname liečbu antagonistami RAAS (štúdia HOPE a EUROPA), ale pre často prítomnú ťažkú či rezistentnú hypertenziu siahame k pridaniu liečby tiazidmi a aj kalciiovými dihydropyridínovými blokátormi. Ak to nepostačuje, pridávame spironolakton. Betablokátory pridávame len vtedy, ak je pre to aj iná indikácia, napr. arytmie, srdcové zlyhávania či nedávno prekonaný infarkt myokardu.

**Kľúčové slová:** aterosklerotické vaskulárne ochorenie – diabetes mellitus 2. typu – hypertenzia – kardiovaskulárne príhody

### Abstract

Hypertension is the main risk factor (RF) for the development of ischemic heart disease (about 50%), heart failure, cerebrovascular (about 60%) and peripheral arterial disease, kidney failure, atrial fibrillation and all-cause mortality. Also diabetes (T2D) is an important RF for the development of cardiovascular (CV) disease and most patients suffer also from severe and resistant hypertension. Atherosclerotic vascular disease in T2D is about 2–4 times more frequent: due to hyperglycemia, AGEs and insulin resistance, due to vascular inflammation, but also due to hypertension supporting endothelial dysfunction and structural and functional changes of vascular matrix. Intensive antihypertensive treatment reduces the occurrence of major CV events: stroke, myocardial infarction and heart failure. In T2D we start with the antagonists of RAAS (HOPE and EUROPA studies), but due to severe or resistant hypertension present often in these patients we usually add-on also thiazide and calcium channel blockers (dihydropyridines). If we need still to add antihypertensive, it usually is spironolactone. Beta-blockers are used only if there is also another indication: arrhythmias, heart failure or recent acute myocardial infarction.

**Key words:** atherosclerotic vascular disease – cardiovascular events – diabetes mellitus type 2 – hypertension

## Epidemiologický úvod

### Výskyt kardiovaskulárnej mortality a hypertenzie

Centrálna a Východná Európa patria k regiónom s najvyšším výskytom kardiovaskulárnej (KV) mortality v rámci Európy. Štatistiky naznačujú, že kardiovaskulárne ochorenie (KVO) tu zapríčiňuje asi 60 % úmrtí v rámci celkovej mortality, pričom 55 % z nich je pre ischemickú chorobu srdca a 33 % pre cievne mozgové príhody [1].

Asi 60–62 % cievnych mozgových príhod (CMP) vo svete a asi 50 % prípadov ischemickej choroby srdca (ICHS) spôsobuje hypertenzia [2]. Vo svete prevalencia nekontrolovanej hypertenzie, pri zohľadnení veku po-

stihnutého, činí 30 % u mužov a 25 % u žien. Ale stúpa stále počet osôb s nekontrolovanou hypertenziou, pravdepodobne nárastom populácie vo svete a starnutím populácie [3].

## Hypertenzia

Hypertenzia je hlavným rizikovým faktorom pre vznik ICHS, srdcového zlyhávania, cerebrovaskulárneho ochorenia, periférneho arteriálneho ochorenia, renálneho zlyhávania, predsieňovej fibrilácie i celkovej mortality [4].

Observačné štúdie preukázali, že mortalita v dôsledku ICHS a CMP stúpa progresívne od systolického tlaku krvi (TK) 115 mm Hg a diastolického TK 75 mm Hg. Pre pacientov vo veku 40–70 rokov každý vzostup systolického tlaku o 20 mm Hg alebo diastolického tlaku o 10 mm Hg zdvojnásobuje riziko vzniku KV-ochorenia, až po hranicu TK 185/115 mm Hg [5] (riziko je iste zvýšené i pri vyšších hodnotách TK, ale nemáme už pre to dostatok údajov zo štúdií či registrov).

Prevalencia hypertenzie významne stúpa s vekom, ale i s nadváhou/obezitou a u diabetikov [4]. Asi 13 % liečených hypertenzívnych trpí rezistentnou hypertenziou, kedy nie je TK kontrolovaný troma antihypertenzívami v dostatočne vysokých dávkach, a jedným z nich sú tiazidové diuretiká [6].

Jestvujú viaceré rizikové faktory (i markery) vývoja hypertenzie: narastajúci vek, etnicita, rodinný výskyt hypertenzie, genetické faktory, nižší socioekonomický stav osoby, nadváha/obezita, nižšia fyzická aktivita, fajčenie, psychosociálny stres, syndróm spánkového apnoe a tiež diéta, hlavne vyšší príjem soli, tukov a alkoholu, ale menší príjem draslíku [5].

Významne KV-rizikovými hypertenzívami sú pacienti, ktorí súčasne trpia chronickou obličkovou chorobou (eGF < 60 ml/min), ale aj obézni pacienti, chorí s metabolickým syndrómom a diabetom 2. typu (> 70 % z nich má hypertenziu, ale vo vlastnej mojej praxi ju majú všetci) [7].

Desaťročné riziko vzniku KV-príhody u žien (30- až 74-ročných) s nekontrolovanou hypertenziou býva asi 6 % a asi polovicu týchto prípadov možno redukovať dobrou (liečbou) kontrolou TK [6].

Osobitným typom hypertenzie je izolovaná systolická hypertenzia, býva tu redukovaná elasticita artérií a objavuje sa častejšie u žien a vo vyššom veku. Problémom tu častejšie býva i nižší diastolický tlak, nakoľko pri hodnotách < 70 mm Hg klesá perfúzia koronárneho riečiska [8]. Aj pulzový tlak odráža stav tuhosti arteriálnej steny a asociuje s nárastom výskytu infarktu myokardu. Pulzový tlak je tlakový rozdiel medzi systolickým a diastolickým TK a predikuje i ďalšie KV-príhody. Vypovedá to o význame arteriálnej tuhosti pri podpore aterosklerózy a pri vývoji hypertrofie ľavej komory. Arteriálna tuhosť v oblasti karotíd je tiež rizikovým faktorom vzniku CMP [9].

## Mechanizmy vzniku hypertenzie u diabetikov 2. typu

U starších osôb (≥ 55–60 rokov) býva častejšia izolovaná systolická hypertenzia a zvykne asociovať so zvýšenou

tuhosťou aorty i artérií. Aj DM2T býva v tomto veku často rozpoznávaný a iste participuje na tejto hypertenzii [10].

S nárastom váhy nastáva aktivácia sympatiku za účelom zvýšenia lipolýzy, ale „daňou“ za to býva podpora vzniku (progresie) hypertenzie, ktorá asociuje s inzulínovou rezistenciou a s leptínom, angiotenzínom II a s adipokínmi [11].

Pacienti so syndrómom obštrukčného spánkového apnoe majú zvýšené koncentrácie katecholamínov (sérum, moč), pôsobením arteriálnej desaturácie počas apnoe vzniká aktivácia chemoreceptorov v karotickom teliesku v noci a podporuje to nárast TK [12].

Renálny mechanizmus vzniku hypertenzie je neschopnosť (získaná či vrodená) obličky vylučovať sodík pri bežnej diéte. Okrem vzostupu tlaku sodík podporuje aj kontrakcie hladkosvalových arteriálnych buniek (vazokonstrikcia), a tým prispieva k orgánovým komplikáciám hypertenziou ale aj podporou aterosklerózy [13].

### Vaskulárne mechanizmy vzniku hypertenzie:

- V patogeneze vzniku, ale i pri progresii hypertenzie hrajú úlohu aj alterácie štruktúry a funkcie malých i veľkých artérií
- Ide hlavne o vznik dysfunkcie endotelu, ktorý potom neprodukuje a neuvolňuje dostatočné množstvo NO, ale naopak podporuje produkciu proinflamačných, protrombotických a rastových faktorov
- Úlohu tu hrajú aj produkty zvýšeného oxidatívneho stresu (t. j. reaktívne kyslíkové radikály) [14]

Aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) je tiež významným mechanizmom, ktorý prispieva k endotelovej dysfunkcii, k vaskulárnej remodelácii a k hypertenzii – tiež je to akcelerátor aterosklerózy (podporou vazokonstrikcie, tvorbou voľných kyslíkových radikálov, podporou vaskulárneho zápalu, vaskulárnou remodeláciou a podporou intenzity procesu aterosklerózy). Produkcia aldosterónu podporuje reabsorpciu sodíka v obličke, podporuje vaskulárny zápal, proces vývoja tuhosti artérií, ale i fibrotizáciu srdca, ciev i obličiek [15].

## Diabetes mellitus 2. typu, hypertenzia a ateroskleróza

DM2T je systémové ochorenie, ktoré podporuje progresiu KVO, a tým aj KV-mortalitu na ICHS, na cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne ochorenia, pre srdcové zlyhávania a pre predsieňovú fibriláciu.

Aterosklerotické vaskulárne ochorenie je u DM2T asi 2- až 4-násobne zvýšené vo výskyte ICHS, KV-mortality, celkovej mortality (oproti nediabetikom) [16]. Spôsobuje to samotný diabetes hyperglykémiou, inzulínovou rezistenciou, tvorbou a následne aktivitou produktov pokročilej glykácie (AGEs – Advanced Glycated Endproducts) a tiež podporou vaskulárneho zápalu, ale aj hypertenzia, ktorá DM2T obvykle sprevádza. Oba stavy (DM2T i hypertenzia) sú silnými rizikovými faktormi vzniku srdcového zlyhávania i výskytu predsieňovej fibrilácie, čo tiež zhoršuje prognózu diabetikov [17–19].

**Diabetické vaskulárne ochorenie** podporujú tieto mechanizmy (pričom na viacerých sa podieľa aj hypertenzia, aj dyslipidémia a je ťažko tieto vplyvy separátne izolovať) [20]:

- **endotelová dysfunkcia:**
  - vzostup aktivácie nukleárneho faktora kappa B (NF-κB)
  - redukcia produkcie NO, tiež dostupnosti prostacyklínu
  - vzostup aktivity endotelínu 1, angiotenzínu II, COX-2 aktivity, tromboxanu, voľných kyslíkových radikálov, produktov peroxidácie – lipidov
- **vaskulárne hladkosvalové bunky a vaskulárna matrix:**
  - vzostup proliferácie a migrácie hladkosvalových buniek do intimy
  - vzostup degradácie vaskulárnej matrix
  - zmena zloženia matrix
- **vaskulárny zápal:**
  - vzostup produkcie a aktivity IL1 beta, IL6, CD36, MCP1
  - vzostup produkcie a aktivity ICAMs, VCAMs, selektínov
  - vzostup aktivity protein kinázy C
  - vzostup produkcie AGEs

## Liečebný prístup k hypertenzii u diabetikov 2. typu – jestvuje tu i ovplyvnenie aterosklerózy?

Viaceré triedy (látky) antihypertenzív sú obzvlášť účinné pri redukcii rizika vzniku KVO či progresie KVO u diabetikov [21]. Cieľom liečby u diabetikov z hľadiska historického bolo upraviť TK na cieľové hodnoty  $\leq 130/80$  mm Hg, ale dnes (na základe nedávnych klinických štúdií) sme spokojní s hodnotami TK  $\leq 140/85-90$  mm Hg [22], ale možno ísť nižšie, ak to pacient toleruje. Tieto hodnoty je tiež ťažko dosiahnuť, potrebujeme k tomu kombinovanú antihypertenzívnu liečbu (nezriedka s použitím 3–4 antihypertenzív) [22].

Významná štúdia [23] analyzovala relatívnu redukciu (RR) rizika výskytu vážnych (hlavne makrovaskulárnych) KV-príhod pomocou antihypertenzívnej liečby (podľa redukcie systolického TK): 1. RR pre výskyt infarktu myokardu (fatálneho i nefatálneho) je redukované o 12 % na 10 mm Hg poklesu systolického TK, 2) RR pre výskyt CMP (fatálnej i nefatálnej) je redukované o 19 % na 10 mm Hg poklesu systolického TK, 3) RR pre amputácie alebo úmrtie na periférne arteriálne ochorenie je redukované o 16 % na 10 mm Hg poklesu systolického TK, 4) RR pre srdcové zlyhávanie je redukované o 12 % na 10 mm Hg poklesu systolického TK (väčšinou ide o aterosklerotické KVO s príhodami).

## Čo je založené na dôkazoch v liečbe hypertenzie u diabetikov

- **Cieľové hodnoty TK** pri liečbe hypertenzie treba **individualizovať** zohľadnením KV-rizika pacienta a možnosti potenciálnych nežiaducich účinkov liečby. Snažíme sa dosiahnuť hodnoty TK  $< 140/90$  mm Hg, ale v prípade pacientov s vyšším KV-rizikom je to

$< 130/80$  mm Hg, ak to chorý toleruje. Dôležitým výsledkom je v tomto smere štúdia ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure), v ktorej boli pacienti zaradení do ramena štandardnej antihypertenzívnej liečby so systolickým TK  $< 140$  mm Hg, alebo do ramena intenzívnej liečby so systolickým TK  $< 120$  mm Hg. Išlo o súbor 4 733 diabetikov vo veku 40–79 rokov s KVO alebo s viacerými KV-rizikovými faktormi. V ramene intenzívnej kontroly TK nedošlo k redukcii „veľkých“ KV-príhod (nefatálneho IM, cievnych mozgových príhod i KV-mortality), ale došlo k významnej 41% redukcii výskytu cievnych mozgových príhod, ale za cenu nárastu nežiaducich účinkov liečby (vzostup sérového kreatinínu a elektrolytových abnormalít) v tomto ramene liečby [24].

- **RAAS antagonisty**, t.j. ACE-inhibítory a blokátory receptora (AT 1) pre angiotenzín II (ARB) sú hlavnými antihypertenzívami u diabetikov – priaznivo vplyvajú na diabetickú nefropatiu a majú významný KV-benefit [21,24]. ACE inhibítory patria do kategórie tzv. 1<sup>st</sup> line treatment u diabetikov: štúdia HOPE (ramipril) preukázala redukciu RR pre výskyt KV-mortality – výskyt infarktov myokardu a výskyt CMP o 25 % ( $p = 0,004$ ) a pre redukciu nefropatie o 24 % ( $p = 0,027$ ) a podobný výsledok mala i štúdia EUROPA (podskupina diabetikov, perindopril) a podobný bol výsledok i metaanalýzy štúdií s ACE inhibítormi [21]. Výsledky zo štúdií s ARB sú menej robustné oproti štúdiám s ACE inhibítormi, využívame ich hlavne u chorých s nežiaducimi účinkami (obvykle kašeľ) u ACE-inhibítorov [25].
- **Kalciové blokátory dihydropyridínového typu** (amlodipín, felodipín, nitrendipín a pod) sú obvykle dobre tolerované a efektívne redukujú krvný tlak – patria v tomto efekte k najúčinnnejším antihypertenzívam. Isté štúdie naznačujú, že majú klinický benefit pri redukcii výskytu KV-príhod podobný alebo i lepší, než je tomu u nediabetikov.
- **Tiazidové diuretiká** – istá obava tu bola pre nežiaduce účinky tiazidov na glykémiu a na sérové lipidy (hlavne triacylglyceroly). Klinické štúdie s indapamidom a chlortalidonom (do ktorých boli i diabetici zaradení) však preukázali KV-benefit u všetkých pacientov, teda aj u diabetikov. ADVANCE štúdia (indapamid,  $> 11\ 100$  pacientov s diabetom) preukázala významný KV-benefit liečby, tiež metaanalýza štúdií [21,26].
- **Betablokátory** dnes nepatria do štandardnej antihypertenzívnej liečby a užívame ich u hypertonikov (aj u diabetikov) vtedy, ak sú pre ich použitie aj iné dôvody: arytmie, srdcové zlyhávanie (systolické) a včasné obdobie po prekonanom infarkte myokardu (asi 1, niekedy 2 roky) [21].
- V odporúčaníach pre antihypertenzívnu liečbu sa dostal dnes **spironolaktón** do pozície použitia ďalšieho antihypertenzíva, ak pacient patrí do kategórie osôb s rezistentnou hypertenziou (užíva ACE-inhibítory či ARB, tiazidové diuretikum a kalciový blo-

kátor – a TK nie je stále kontrolovaný). Postupujeme tak aj u diabetikov, ktorí v týchto prípadoch často vtedy majú chronickú obličkovú chorobu, podporujúcu vývoj hypertenzie i výskyt KV-príhod, aby sme u nich ovplyvnili priaznivo ich prognózu. Použitie ďalších antihypertenzív je niekedy potrebné, hlavne ak ide o pacienta s renálnou insuficienciou – a takých je medzi diabetikmi mnoho. Jasně pravidlá tu už nie sú stanovené, ide skôr o skúsenosti lekára, ktorý sa o týchto pacientov stará. Siahame obvykle po urapidile, podávanom viackrát denne, alebo po ďalších liekoch, napr. alfablokátoroch, ev. po ďalších, napr. po rilmenidíne.

## Posolstvo

Výskyt diabetu ohromne stúpa a trend sa asi zatiaľ zachová. Diabetes zvyšuje KV-riziko ohromne a väčšina makrovaskulárnych komplikácií má aterosklerotické pozadie. V oblasti liečby diabetu v poslednej dekáde nastali ohromné a priaznivé zmeny (nové antidiabetiká), ktoré by mali prognózu chorých zlepšiť (a tieto liečivá redukujú aj krvný tlak). Antihypertenzívna liečba má pevné miesto v liečbe DM2T, ktorou vieme priaznivo ovplyvniť KV-prognózu postihnutých.

Je pre pacientov potrebné, aby sme v klinickej rutínnej praxi aplikovali naše poznatky (a výsledky klinických štúdií) u DM2T okamžite pri diagnostike ochorenia, a aby sme tak zlepšili ich KV-prognózu.

## Literatúra

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095–2128. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)>.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare, Seattle, University of Washington. 2015. Informácie dostupné z WWW: <<http://healthdata.org>>.
- Danaei G, Finucane MM, Lin JK et al. National, regional and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants *Lancet* 2011; 377(9765): 568–577. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62036-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62036-3)>.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4): e38–e360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>>.
- James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507–520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.284427>>.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011; 124(9): 1046–1058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189>>.
- Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380(9841): 601–610. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60987-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60987-8)>.
- Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P et al. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(15):1952–1967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.064>>.
- van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(19): 2116–2125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.888>>.
- Burt V, Whelton P, Rocella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25(3): 305–313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.25.3.305>>.
- Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015; 116(6): 976–990. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303604>>.
- Taylor KS, Murai H, Millar PJ et al. Arousal from sleep and sympathetic excitation during wakefulness. *Hypertension* 2016; 68(6): 1467–1474. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08212>>.
- Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease: N Engl J Med 2010; 362(7): 590–599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907355>>.
- Ridker PM. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118(1): 145–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>>.
- Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006; 24(6): 983–991. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000226182.60321.69>>.
- Preis SR, Hwang SJ, Coady S et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950–2005. *Circulation* 2009; 119(13): 1728–1785. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176>>.
- Gore MO, Patel MJ, Kosiborod M et al. Diabetes mellitus and trends in hospital survival after myocardial infarction, 1994–2006, NRMI. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(6): 791–797. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965491>>.
- Standl E, Schnell O, McGuire DK. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes. *Circ Res* 2016; 118(11):1830–1843. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306924>>.
- Huxley RR, Filion KB, Konety S et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108(1): 56–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004>>.
- Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(5 Suppl): S35–S42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.055>>.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(6): 603–615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.18574>>.
- Standards of medical care in diabetes – 2016: summary of revisions. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl 1): S4–S5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S003>>.
- Adder AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): a prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 412–423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>>.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. ACCORD study group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1575–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>>.
- Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015; 132(8): 691–718. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000230>>.
- Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26(2):165–179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2015.05.005>>.

# Antiagregačná liečba v prevencii aterosklerózy u diabetikov

## Antiplatelet therapy for prevention of atherosclerosis in patients with diabetes

Matej Samoš

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ doc. MUDr. Matej Samoš, PhD. | matej.samos@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 17. 3. 2021

Prijaté po recenzii 12. 4. 2021

### Abstrakt

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je silný nezávislý rizikový faktor aterotrombotických cievnych príhod. V súčasnosti nie sú pochybnosti o jednoznačnom benefite podávania modernej protidoštičkovej liečby v sekundárnej prevencii týchto príhod. Podávanie protidoštičkovej liečby v primárnej prevencii u pacientov s DM2T však naďalej ostáva kontroverzné, nakoľko doteraz nie je dostupný jednoznačný dôkaz o jej globálnom benefite. Tento článok sumarizuje súčasne dostupné poznatky z klinických štúdií o použití antiagregačnej liečby v primárnej prevencii aterosklerózy a aterotrombózy u pacientov s DM2T.

**Kľúčové slová:** antiagregačná liečba – aspirín – ateroskleróza – diabetes mellitus (DM)

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a strong and independent risk factor of atherothrombotic vascular events. Recently, there are no doubts regarding the benefit of modern antiplatelet therapy in the secondary prevention of these events. However, the use of antiplatelets in primary prevention in patients with T2D remains controversial, as there is no clear evidence of its global benefit. This article reviews currently available data from clinical studies on the use of antiplatelet therapy in primary prevention of atherosclerosis and atherothrombosis in patients with T2D.

**Key words:** antiplatelet therapy – aspirin – atherosclerosis – diabetes mellitus

### Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je silný nezávislý rizikový faktor koronárnej choroby srdca, vrátane jej akútnych foriem. V súčasnosti nie sú pochybnosti o jednoznačnom benefite podávania modernej protidoštičkovej (antiagregačnej) liečby v sekundárnej prevencii akútnych aterotrombotických príhod u pacientov s diabetes mellitus (DM) [1]. Tento článok sumarizuje súčasne dostupné poznatky z klinických štúdií o použití antiagregačnej liečby v primárnej prevencii aterosklerózy a aterotrombózy u pacientov s DM.

### Protidoštičkové lieky a ich úloha v primárnej prevencii aterotrombotických príhod

**Kyselina acetylsalicylová** (Acetylsalicylic Acid – ASA) ireverzibilne inhibuje cyklooxygenázu 1 (COX-1), čo vedie k zníženiu tvorby tromboxánu A<sub>2</sub> a indukuje funkčnú permanentnú inhibíciu trombocytov. ASA podávaná v dávke 75–100 mg denne (v niektorých krajinách v dávke 325 mg denne) je najčastejšie používaným liekom v pre-

vencii (primárnej a aj sekundárnej) aterotrombotických vaskulárnych príhod. K nežiaducim účinkom dlhodobej liečby patrí okrem krvácania najmä riziko vzniku vredových gastrointestinálnych lézií, riziko alergických reakcií a zhoršenia priebehu asthma bronchiale u senzitivných jedincov (aspirínom indukovaná asthma bronchiale) a určité riziko (aj keď relatívne malé) poškodenia obličiek [2].

**Klopidogrel** je tienopyridínový antagonist (blokátor) receptorov P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> ADP (ADPRB), ktorý sa po aktívnej biotransformácii ireverzibilne viaže na receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> ADP, čo vedie k následnému zrušeniu ADP-signálnej dráhy a inhibícii aktivácie trombocytov. Podáva sa v jednej dennej dávke 75 mg (zvyčajne po úvodnej nasýcovacej dávke 300–600 mg). Klopidogrel sa metabolizuje na aktívny metabolit v pečeni procesmi, ktoré sú dependentné na izoenzymoch CYP, vrátane CYP 3A4 a CYP 2C19. Absorpcia klopidogrelu je navyše regulovaná glykoproteínom P, zvýšená expresia a funkcia tohto glykoproteínu môže ovplyvniť biologickú dostupnosť liekov, ktoré sú jeho substrátom. Z vyššie uvedeného vyplýva, že účin-

nosť tvorby aktívneho metabolitu sa môže u jednotlivcov široko líšiť a je ovplyvnená viacerými faktormi, ako je vek, DM, renálna insuficiencia, genetickými variáciami a liekovými interakciami, ktoré zasahujú funkciu glykoproteínu P a CYP 2C19. Dlhodobá liečba klopidogrelom je zvyčajne veľmi dobre tolerovaná, k nežiaducim účinkom patria najmä krvácavé komplikácie. Klopidogrel sa môže použiť v primárnej prevencii aterosklerotických príhod u pacientov, ktorí netolerujú aspirín [2].

**Dipyridamol** je inhibítor transportu nukleozidov a inhibítor fosfodiesterázy 3 (PDE3). Dipyridamol inhibuje vychytávanie adenosínu erytrocytmi, trombocytmi a endotelovými bunkami. Inhibícia predstavuje až 80 % vo svojom maxime a vyskytuje sa v závislosti od terapeutických koncentrácií (0,5–2 µg/ml). Následne zvýšená koncentrácia adenosínu lokálne účinkuje na A2-receptore krvnej doštičky, stimuluje jej adenylátcyklázu, a tým zvyšuje koncentrácie cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) v krvných doštičkách, čo vedie k inhibícii ich funkcie. V súčasnosti je na Slovensku dostupný len v kombinovanom preparáte s ASA (v dávkovaní 200 mg aspirínu a 25 mg dipyridamolu) a môže byť indikovaný v sekundárnej prevencii mozgových aterosklerotických príhod (tranzitórneho ischemického ataku a cievnjej mozgovej príhody), v monoterapii môže byť zväžený ako protidoštičkový liek v primárnej prevencii aterosklerotických príhod. K najčastejším nežiaducim reakciám po podaní dipyridamolu patria krvácavé komplikácie, bolesti hlavy, závraty a gastrointestinálne ťažkosti, ako je dyspepsia, hnačka, nauzea a bolesť brucha [2].

**Cilostazol** je selektívny inhibítor PDE3 (fosfodiesteráza). Inhibícia PDE3 vedie k zvýšeniu intracelulárnej koncentrácie cAMP v trombocyte, a tým k inhibícii jeho funkcie. Podáva sa v dávke 100 mg 2-krát denne. K najčastejším nežiaducim reakciám liečby patrí krvácanie, bolesť hlavy, hnačky, abnormálna stolica a kašeľ. Cilostazol je na Slovensku indikovaný na symptomatickú liečbu pacientov s klaudikačnou formou periférneho arteriálneho ochorenia (aterosklerózy) dolných končatín, avšak v niektorých krajinách (najmä v Ázii) sa používa aj v primárnej a sekundárnej prevencii ostatných aterosklerotických príhod [2].

**Prasugrel** je ireverzibilný tienopyridínový ADPRB. Prasugrel vyžaduje na vytvorenie aktívneho metabolitu dva procesy metabolickej transformácie. Prvá premena vyžaduje len plazmatické esterázy, druhá premena je v pečeni mediovaná enzýmami cytochrómu P450 (CYP). Použitie prasugrelu zabezpečuje rýchlejšiu a konzistentnejšiu inhibíciu funkcie trombocytov v porovnaní s klopidogrelom. Odpoveď na podanie prasugrelu sa nezdá byť signifikantne ovplyvnená inhibítormi CYP, vrátane inhibítorov protónovej pumpy, stratou funkcie génu pre CYP 2C19, či znížením funkcie glykoproteínu P. Prasugrel je indikovaný v liečbe pacientov s akútnym koronárnym syndrómom podstupujúcich koronárne intervencie a v sekundárnej prevencii ďalších aterosklerotických príhod u týchto pacientov po dobu 12 mesiacov od akútnej prí-

hody. Z uvedeného vyplýva, že prasugrel nie je indikovaný v primárnej prevencii aterosklerotických príhod. Podáva sa v dávke 10 mg denne (zvyčajne po úvodnej nasýcovacej dávke 60 mg). Liečba prasugrelom je kontraindikovaná u pacientov s anamnézou cievnjej mozgovej príhody (aj ischemickej), pacientov starších ako 75 rokov, u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (< 60 kg) a u pacientov, ktorí nepodstupujú koronárnu intervenciu. Najčastejším nežiaducim účinkom liečby sú krvácavé príhody [2].

**Tikagrelor** patrí do novej chemickej skupiny cyklo-pentyltriazolpyrimidínov, je perorálny reverzibilný ADPRB s plazmatickým polčasom okolo 12 hodín. Ide o aktívny metabolit, pričom miera inhibície ADP-receptorov po jeho podaní je determinovaná jeho plazmatickou koncentráciou. Podobne ako u prasugrelu, jeho podanie vykazuje rýchlejší nástup účinku a má konzistentnejší účinok na inhibíciu funkcie trombocytov v porovnaní s podaním klopidogrelu, navyše jeho kratší polčas zabezpečí aj rýchlejšie odznenie účinku s následným rýchlejšim ukončením inhibície trombocytov. Tikagrelor zvyšuje koncentráciu liekov metabolizovaných cestou CYP 3A a zároveň už stredne silné inhibítory CYP 3A, ako je napr. diltiazem, môžu zvýšiť koncentrácie a znížiť rýchlosť ústupu antiagregačnej aktivity tikagreloru. Tikagrelor sa podáva v dávke 90 (prvých 12 mesiacov) alebo 60 mg 2-krát denne (zvyčajne po úvodnej nasýcovacej dávke 180 mg). Využíva sa v liečbe akútnych koronárných syndrómov a v sekundárnej prevencii týchto príhod po dobu do 12 mesiacov od vzniku príhody. Na základe výsledkov recentnej štúdie PEGASUS – TIMI 54 [3] môže byť v dávke 60 mg 2-krát denne podávaný aj v dlhodobej sekundárnej prevencii aterosklerotických príhod u jedincov s vysokým ischemickým rizikom (a zároveň nízkym rizikom krvácania). Tikagrelor nie je indikovaný v primárnej prevencii aterosklerotických príhod. K najčastejším nežiaducim účinkom patria krvácavé príhody a pocit dýchavice [2].

Ďalšie potentné protidoštičkové lieky s parenterálnou cestou podania, ako je **kangrelor** alebo **antagonisty glykoproteínových receptorov IIb/IIIa**, sa používajú len v liečbe akútnych aterosklerotických cievných príhod, ich podanie v preventívnych indikáciách nie je indikované.

### Kyselina acetylsalicylová v primárnej prevencii aterosklerotických príhod u diabetikov

Prvé údaje o možnom využití aspirínu v prevencii kardiovaskulárných (KV) príhod u pacientov s DM priniesla štúdia ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) publikovaná v roku 1992 [4]. Do tejto multicentrickej štúdie bolo v rokoch 1980–1985 zaradených celkovo 3 711 pacientov s DM, ktorí boli randomizovaní k liečbe aspirínom (325 mg denne) alebo k podaniu placebo. Pacienti liečení aspirínom mali nižšie riziko úmrtia a vzniku fatálneho a nefatálneho infarktu myokardu (IM) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podané placebo.



V nasledujúcom projekte publikovanom v roku 2001 de Gaetano et al [5] skúmali využitie ASA (a vitamínu E) v primárnej prevencii KV-príhod u jedincov majúcich aspoň 1 rizikový faktor týchto príhod (hypertenziu, dyslipoproteinémiu, DM, obezitu, pozitívnu rodinnú anamnézu alebo vyšší vek). Do štúdie bolo celkovo zaradených 4 495 pacientov, DM malo 17 % z nich. Aspirín bol v tejto štúdií podávaný v dávke 100 mg denne. Podanie aspirínu v tejto štúdií signifikantne znížilo výskyt kombinovaného cieľového ukazovateľa (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a CMP), ako aj výskyt úmrtí z KV-príčin. Bezpečnostný profil liečby aspirínom bol hodnotený ako akceptovateľný (napriek skutočnosti, že bol v štúdií zachytený signifikantne vyšší výskyt nefatálnych príhod súvisiacich s krvácaním). Na druhej strane subanalýza výsledkov u pacientov s DM [6] poukázala na skutočnosť, že primárna prevencia KV-príhod pomocou ASA bola menej efektívna práve v skupine pacientov s DM (v porovnaní s jedincami majúcimi iné rizikové faktory). V skupine pacientov s DM bola pozorovaná len nesignifikantná redukcia primárneho cieľového ukazovateľa a úmrtí z KV-príčin. Gaede et al [7] následne v štúdií zameranej na cieľnú intenzívnu modifikovanú prevenciu ovplyvniteľných rizikových faktorov KV-príhod (hyperglykémie, hypertenzie, dyslipoproteinémiu, mikroalbuminémie a podaním ASA) u pacientov s DM preukázali, že boli v tejto štúdií schopní redukovať riziko KV- a mikrovaskulárnych komplikácií o 50 %. Do tejto štúdie však bolo zaradených len 160 pacientov s DM a v štúdií nebolo prítomné rameno s podaním ASA ako jedinej intervencie. Metaanalýza dovedy publikovaných randomizovaných štúdií s aspirínom (celkovo 9 štúdií) v prevencii KV-príhod, zameraná na overenie účinnosti ASA v primárnej prevencii KV-príhod u pacientov s DM publikovaná v roku 2009 naznačila, že efekt podania ASA v primárnej prevencii KV-príhod je porovnateľný u pacientov s DM oproti pacientom bez DM [8].

Na druhej strane, postupne s rastúcimi skúsenosťami pribúdali aj správy o nedostatočnom benefite podania ASA v primárnej prevencii KV-príhod práve v skupine pacientov s DM. Leung et al v longitudinálnej observačnej štúdií u pacientov s DM2T v Číne pozorovali, že liečba ASA bola asociovaná s paradoxne zvýšeným rizikom týchto príhod (2,2-násobne vyšším) a bola spojená s vyšším rizikom gastrointestinálneho krvácania [9]. Na uvedenú skutočnosť poukázala aj ďalšia metaanalýza 6 štúdií zahrňujúcich 7 374 pacientov s DM bez predchádzajúcej anamnézy KV-ochorení (KVO), ktorá nepreukázala benefit podávania ASA v zmysle ovplyvnenia celkovej mortality, rizika závažných KV-príhod a IM. Autori tejto metaanalýzy však zároveň konštatovali, že dovedy existujúce štúdie zahrnuté do ich analýzy boli limitované nízkym počtom pacientov a nízkym výskytom nežiaducich KV-príhod [10]. Analýza databázy 28 067 starších (> 66 rokov) jedincov s DM bez predchádzajúceho KVO [11] preukázala, že liečba ASA nevedla k signifikantnej redukcii rizika vzniku IM, naopak bola spojená so signifikantne vyšším rizikom vzniku gastro-

intestinálneho krvácania. Významné pozorovania v súvislosti s účinnosťou a bezpečnosťou podania ASA v primárnej prevencii KV-príhod u pacientov s DM priniesla randomizovaná klinická štúdia ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes). V tejto štúdií bolo randomizovaných celkovo 15 480 pacientov s DM bez predchádzajúceho KVO k liečbe ASA (v dávke 100 mg denne) alebo k podaniu placebo, priemerná dĺžka sledovania pacientov v štúdií bola 7,4 roka. Počas obdobia sledovania viedla liečba ASA k signifikantnej redukcii rizika KV-príhod (8,5 % vs 9,6 %;  $p = 0,01$ ). Na druhej strane však táto liečba zároveň viedla k signifikantne vyššiemu riziku vzniku závažného krvácania (4,1 % vs 3,2 %;  $p = 0,003$ ), pričom najčastejšie bolo pozorované gastrointestinálne krvácanie. Autori štúdie záverom konštatovali, že napriek redukcii rizika nežiaducich cievnych príhod liečbou ASA, absolútny benefit tejto redukcie bol jednoznačne prevýšený zvýšeným rizikom krvácania [12]. Podobné výsledky prinieslo aj dlhodobé sledovanie pacientov zaradených do štúdie JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) [13]. Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s DM2T bez preexistujúceho KVO, ktorí boli randomizovaní k liečbe ASA (v dávke 81–100 mg denne). Dáta z dlhodobého sledovania (priemerne 10,3 roka) boli dostupné u 1 621 pacientov. V tejto skupine pacientov dlhodobá liečba ASA nevedla k redukcii KV-príhod a bola spojená so signifikantne vyšším rizikom (2,0 % vs 0,9 %;  $p = 0,03$ ) gastrointestinálneho krvácania. Tieto pozorovania boli potvrdené aj v najnovšie publikovanej metaanalýze randomizovaných klinických štúdií zameraných na overenie účinnosti a bezpečnosti ASA v primárnej prevencii KV-príhod, ktorá analyzovala 27 595 pacientov zahrnutých do 7 klinických štúdií, pričom liečba ASA bola asociovaná so zvýšeným rizikom závažného krvácania, miernou redukcii závažných nežiaducich príhod (8% redukcia rizika týchto príhod) a nevedla k mortalitnému benefitu [14].

Odporúčania odborných spoločností [15,16] v súčasnosti plne zohľadňujú hore uvedené skutočnosti a neodporúčajú podávanie ASA v primárnej prevencii KV-príhod. Táto liečba sa môže zväziť len u pacientov s DM, ktorí majú vysoké alebo veľmi vysoké riziko KV-príhod a zároveň nemajú jasné kontraindikácie liečby [16]. Otázkou zostáva, prečo primárna prevencia KV-príhod ASA nepriniesla očakávaný benefit. Za uvedenú skutočnosť je najskôr zodpovedné zvýšené riziko nežiaducich krvácaní (najmä gastrointestinálnych). Okrem zvýšeného rizika krvácania však môžu byť zodpovedné aj ďalšie faktory, ako je fenomén „aspirínovej rezistencie“ [17] či veľká komplexnosť patogenézy nežiaducich KV-príhod u jedincov s DM, ktorá okrem vyššej reaktivity trombocytov zahŕňa aj sekundárnu aterogénnu dyslipoproteinémiu, hypertenziu, subklinický zápal, mikrovaskulárnu dysfunkciu a difúzny typ aterosklerotického postihnutia [18].

## Klopidogrel a ďalšie protidoštičkové lieky v primárnej prevencii aterosklerotických príhod u diabetikov

V súčasnosti existujú len veľmi limitované údaje medicíny založenej na dôkazoch o použití klopidogrelu a ďalších dostupných perorálnych protidoštičkových liekov v primárnej prevencii aterosklerotických príhod u pacientov s DM. Jednou z mála štúdií, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť klopidogrelu oproti aspirínu v prevencii (avšak sekundárnej) ďalšej CMP u pacientov s DM, je post-hoc analýza štúdie Athens Stroke Outcome Project publikovaná Millionisom et al [19]. V tejto analýze autori hodnotili súbor 304 pacientov s DM po prvej nekardioembolickej CMP a hodnotili účinnosť dlhodobej liečby klopidogrelom oproti liečbe aspirínom v prevencii ďalších mozgových príhod počas 10-ročného obdobia klinického sledovania. 10-ročné prežívanie pacientov bolo lepšie v skupine užívajúcej klopidogrel (82,3 % vs 72,1 %,  $p = 0,027$ ), liečba klopidogrelom tiež viedla k nižšiemu výskytu rekurentných CMP a kombinovaného klinického ukazovateľa nežiaducich KV-príhod. Okrem tejto práce a práce Lee et al [20] (ktorá však primárne skúmala efekt liečby cilostazolom a zahŕňala len malé množstvo pacientov liečených klopidogrelom ako kontrolnej skupiny) neexistuje v súčasnej relevantnej medicínskej literatúre žiadna iná prospektívna štúdia, ktorá by sa cielene zaoberala použitím klopidogrelu v primárnej prevencii aterosklerotických cievnych príhod u pacientov s DM, a teda táto klinická otázka ostáva otvorená pre ďalší výskum. V klinickej praxi však môžeme použitie klopidogrelu (ako alternatívy k liečbe aspirínom) v primárnej prevencii zvážiť u pacientov s DM, ktorí majú vysoké alebo veľmi vysoké riziko KV-príhod a zároveň nemajú jasné kontraindikácie protidoštičkovej liečby a ktorí netolerujú liečbu ASA [16].

Použitie cilostazolu v primárnej prevencii CMP u pacientov s DM a známym periférnym ochorením artérií dolných končatín retrospektívne analyzovali Lee et al [20] v súbore 931 pacientov. Autori práce porovnávali účinnosť liečby cilostazolom (327 pacientov) oproti liečbe ASA (479 pacientov) a liečbe klopidogrelom (39 pacientov), pričom zistili, že liečba cilostazolom bola účinnejšia ako liečba aspirínom a nevedla k vyššiemu riziku krvácania. Neexistuje však žiadna iná štúdia, ktorá by potvrdila tieto výsledky a poskytla tak dostatočný podklad medicíny založenej na dôkazoch pre úvahy o zaradení cilostazolu ako lieku pre primárnu prevenciu cievnych príhod u pacientov s DM. Ako už bolo spomenuté, použitie cilostazolu je v Slovenskej republike vyhradené na symptomatickú liečbu pacientov s klaudikačnou formou aterosklerózy dolných končatín, cilostazol teda nemá byť používaný pri primárnej prevencii cievnych príhod u pacientov s DM. Je nutné konštatovať, že v súčasnosti chýbajú údaje o účinnosti a bezpečnosti použitia dipyridamolu v primárnej prevencii cievnych príhod u pacientov s DM a ako už bolo spomenuté, nové potentné perorálne antagonisy P2Y<sub>12</sub> ADP receptorov prasugrel a tikagrelor ostávajú rezervované

pre liečbu akútnych koronárnych syndrómov a sekundárnu prevenciu aterosklerotických príhod u pacientov po prekonanom akútnom koronárnom syndróme.

## Záver

Z horeuvedených údajov z dostupných klinických štúdií a ich metaanalýz vyplýva, že v súčasnosti nie je jednoznačný dôkaz o benefite paušálneho podávania protidoštičkovej liečby v primárnej prevencii aterosklerotických cievnych príhod u pacientov s DM, pričom možný benefit tejto liečby bol v dostupných klinických štúdiách prekonaný vyšším rizikom nežiaduceho krvácania. Protidoštičkovú liečbu v primárnej prevencii aterosklerotických cievnych príhod u pacientov s DM, ktorí majú vysoké alebo veľmi vysoké riziko KV-príhod a zároveň nemajú jasné kontraindikácie liečby.

## Konflikt záujmu a prehlásenie o pôvodnosti práce

Autor článku nemá konflikt záujmu.

## Literatúra

1. Samoš M, Fedor M, Kovář F et al. Type 2 Diabetes and ADP Receptor Blocker Therapy. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 6760710. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6760710>>.
2. Bolek T, Samoš M, Staško J et al. Antitrombotická liečba v kardiológii: akútny koronárny syndróm, fibrilácia predsieni, venózna tromboembolická choroba a diabetes mellitus. P + M: Turany 2020. ISBN 978–80–89694–73–0.
3. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen Met al. [PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators]. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1791–1800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa15008571800>>.
4. [ETDRS Investigators]. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268(10): 1292–1300. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1992.03490100090033>>.
5. de Gaetano G. [Collaborative Group of the Primary Prevention Project]. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357(9250): 89–95. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03539-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03539-x)>.
6. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al. [PPP Collaborative Group]. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3264–3272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.12.3264>>.
7. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5): 383–393. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021778>>.
8. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2300–2306. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.2337/dc09-1297>>.
9. Leung WY, So WY, Stewart D et al. Lack of benefits for prevention of cardiovascular disease with aspirin therapy in type 2 diabetic patients – a longitudinal observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-8-57>>.
10. Younis N, Williams S, Ammori B et al. Role of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(9): 1459–1466. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/14656561003792538>>.

11. Sirois C, Moisan J, Poirier P et al. Myocardial infarction and gastro-intestinal bleeding risks associated with aspirin use among elderly individuals with type 2 diabetes. *Ann Med* 2014; 46(5): 335–340. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2014.902636>>.
12. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. [ASCEND Study Collaborative Group]. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1529–1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>>.
13. Saito Y, Okada S, Ogawa H et al. [JPAD Trial Investigators]. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2017; 135(7): 659–670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760>>.
14. Caldeira D, Alves M, David C et al. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease on diabetic patients: Systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2020; 14(3): 213–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2019.11.004>>.
15. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(10): e177–e232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>>.
16. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [ESC Scientific Document Group]. 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>>.
17. Paven E, Dillinger JG, Bal Dit Sollier C et al. Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2020; 46(5): 370–376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2019.11.002>>.
18. Babel RA, Dandekar MP. A Review on Cellular and Molecular Mechanisms Linked to the Development of Diabetes Complications. *Curr Diabetes Rev* 2021; 17(4): 457–473. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1573399816666201103143818>>.
19. Milionis H, Ntaios G, Papavasileiou V et al. Aspirin Versus Clopidogrel for Type 2 Diabetic Patients with First-Ever Noncardioembolic Acute Ischemic Stroke: Ten-Year Survival Data from the Athens Stroke Outcome Project. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26(12): 2769–2777. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.052>>.
20. Lee WH, Chu CY, Hsu PC et al. Cilostazol for primary prevention of stroke in peripheral artery disease: a population-based longitudinal study in Taiwan. *Thromb Res* 2013; 132(2): 190–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.01.036>>.

# Efekt antidiabetickej liečby na incidenciu cievnych mozgových príhod u pacientov s diabetom 2. typu

## Effect of antidiabetic treatment on incidence of stroke in patients with type 2. diabetes

Ivan Tkáč

IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP Košice, Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY)

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | [ivan.tkac@upjs.sk](mailto:ivan.tkac@upjs.sk) | [www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim/](http://www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim/)

Doručené do redakcie 6. 8. 2021

Prijaté po recenzii 25. 8. 2021

### Abstrakt

Cievne mozgovÉ príhody (CMP) sa vyskytujú u diabetikov viac ako 2-krát častejšie ako v nediabetickej populácii rovnakého veku. Diabetes mellitus je silným rizikovým faktorom hlavne pre ischemické CMP, ktoré predstavujú približne 90 % všetkých CMP. Incidencia CMP je priaznivo ovplyvnená liečbou znižujúcou hladinu LDL-cholesterolu, ako aj antihypertenzívnou liečbou, obzvlášť inhibítormi systému renín-angiotenzín. Štúdie zamerané na dosiahnutie čo najlepšej glykemickej kompenzácie nedokázali prínos lepšej kompenzácie diabetu na prevenciu rozvoja CMP. Z jednotlivých skupín novších antidiabetík nebol dokázaný prínos inhibítormi DPP4, inhibítormi SGLT2 ani inzulínových analógov v prevencii rozvoja CMP. Metaanalýza štúdií s glitazónmi ukázala priaznivý efekt tejto skupiny liekov na prevenciu rozvoja CMP, ale ich závažné vedľajšie účinky viedli k ich obmedzenému užívaniu v poslednom desaťročí. Agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) v štúdiách so semaglutidom a dulaglutidom ako prídavnou liečbou preukázali schopnosť signifikantne znížiť incidenciu CMP v porovnaní s placebom. Podobne aj metaanalýza 8 doteraz publikovaných štúdií s GLP1-RA ukázala signifikantné zníženie incidencie CMP o 17%. Protektívny efekt GLP1-RA voči CMP je sprostredkovaný viacerými mechanizmami. Jednak GLP1-RA majú vo všetkých artériových riečiskách antiaterogénny účinok sprostredkovaný interakciami s procesom aterosklerózy na úrovni endotelu, médiu, agregácie trombocytov a iných tkanív. Okrem toho sa zdá, že GLP1-RA majú protektívny účinok aj priamo v mozgu, čo sa okrem preventívneho účinku voči rozvoju CMP prejavuje aj zmenšením ložiska ischemie pri liečbe GLP1-RA.

**Kľúčové slová:** agonisty GLP1-receptorov – ateroskleróza – cievna mozgová príhoda – preventívny efekt

### Abstract

Stroke occurs more than twice as often in patients with diabetes compared to the non-diabetic population of the same age. Diabetes mellitus is a strong risk factor, especially for ischemic strokes, which account for approximately 90% of all strokes. The incidence of stroke is favourably influenced by LDL-cholesterol-lowering therapy as well as anti-hypertensive therapy, especially renin-angiotensin system inhibitors. Studies which aimed at achieving the best possible glycemic control have failed to demonstrate the benefit of better diabetic control in preventing the development of stroke. Among the different groups of newer antidiabetic drugs, the benefit of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, or insulin analogues in preventing the development of stroke has not been demonstrated. A meta-analysis of studies with glitazones showed a beneficial effect of this group of drugs in preventing the development of stroke, but their serious side effects have led to their limited use in the last decade. GLP-1 receptor agonists (GLP1-RA) as adjunctive therapy in trials with semaglutide and dulaglutide have demonstrated the ability to reduce the incidence of stroke significantly compared with placebo. Similarly, a meta-analysis of eight trials published to date with GLP1-RA showed a significant 17% reduction in the incidence of stroke. The protective effect of GLP1-RA against stroke is mediated by multiple mechanisms. GLP1-RA exert an antiatherogenic effect in all arterial beds mediated by the interactions with the process of atherosclerosis at the level of endothelium, media, platelet aggregation, and other tissues. In addition, GLP1-RA also appear to have a protective effect directly in the brain, which, in addition to a preventive effect against the development of stroke, is manifested by a reduction in the ischemic loci with GLP1-RA treatment.

**Keywords:** atherosclerosis- GLP-1 receptor agonists – preventive effect – stroke

## Cievna mozgová príhoda u pacientov diabetom 2. typu

Cievna mozgová príhoda (CMP) je závažnou vaskulárnou príhodou u pacientov s diabetom 2. typu vedúcou často k invalidizácii až k úmrtiu. Vyskytuje približne viac ako 2-krát častejšie u diabetikov ako u rovnako starých jedincov bez diabetu [1]. CMP býva štandardnou súčasťou primárneho kompozitného výsledku v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a prevencie. Na rozdiel od infarktu myokardu, ktorého hlavnou príčinou je trombóza aterosklerotických koronárnych artérií, existuje viac typov CMP a spájanie všetkých typov do jedného kardiovaskulárneho výsledku môže niekedy viesť k pozorovaniu falošne negatívnych výsledkov klinických randomizovaných štúdií.

Asi 10 % všetkých CMP predstavujú hemoragické CMP spôsobené buď intraparenchýmovou, alebo subarachnoidálnou hemorágiou. Primárne modifikovateľné rizikové faktory pre hemoragické CMP sú hypertenzia, fajčenie, nadmerný príjem alkoholu, nízke hladiny LDL-cholesterolu, antikoagulačná a antiagregačná liečba a užívanie sympatomimetických drog ako kokaín, amfetamín alebo efedrín [2]. Diabetes nepatrí medzi modifikovateľné rizikové faktory hemoragických CMP, a tak spoločné vyhodnocovanie efektu kompenzácie diabetu alebo efektov antidiabetík nesúvisiacich s glykémiou vedie k pozorovaniu „oslabenia“ ich efektu na incidenciu CMP [3].

Približne 90 % CMP teda predstavujú ischemické CMP. Z nich asi štvrtinu predstavujú lakunárne CMP spôsobené postihnutím arteriol. Multilakulárny stav vedie pravidelne k rozvoju demencie. Väčšie nelakunárne CMP predstavujú 75 % ischemických CMP. Aj toto je dosť heterogénna skupina, čo sa týka jej patogenézy. Približne jedna šestina nelakunárnych CMP je spôsobená uzáverom veľkých extrakraniálnych alebo intrakraniálnych artérií. Pri jednej tretine nelakunárnych CMP je dokázaný kardioembolický pôvod. Zdrojom kardiálnych embolov je najčastejšie ľavá predsieň pri fibrilácii predsiení asociovanej z chronickým ľavostranným zlyhávaním srdca. Ďalej to môže byť nástenný trombus pri akútnom infarkte myokardu, paradoxná embolizácia pri otvorenom foramen ovale a embolizácia z poškodených alebo nahradených chlopní ľavého srdca. Zdrojom vaskulárnych embolov sú aterosklerotické pláty vo veľkých artériách [3].

Napriek použitiu echokardiografie, arteriálnych zobrazovacích metód a holterovského monitoringu EKG, až u polovice nelakunárnych CMP nie je možné zistiť zdroj embolu, teda sa označujú za kryptogénne. Z nich sa u mnohých predpokladá embolický pôvod, ktorý však nie je možné dokázať rutinnými vyšetřovacími metódami [3].

Preto sa v súvislosti s diabetom budeme zaoberať dátami, ktoré referujú o efekte rozličných typov liečby na ischemické CMP aterosklerotického a embolického pôvodu, i keď vo viacerých štúdiách bol uvádzaný iba výskyt všetkých cievnych mozgových príhod, vrátane hemoragických.

## Prevenia ischemických CMP

Najdôležitejšie modifikovateľné rizikové faktory ischemických CMP sú artérová hypertenzia, diabetes mellitus, vysoká hladina LDL-cholesterolu, fajčenie, ateroskleróza karotických artérií a fibrilácia predsiení. Analýza Švédskeho národného registra diabetikov sa zamerala na efekt kontroly 5 rizikových faktorov na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu diabetikov 2. typu. Pri analýze boli sledované nasledovné faktory a stanovené kritériá ich kontroly:  $HbA_{1c} < 7\%$ , systolický tlak krvi  $< 140$  mm Hg alebo diastolický tlak  $< 80$  mm Hg, hodnota LDL-cholesterolu  $< 2,5$  mmol/l, abstinencia fajčenia a absencia mikroalbuminúrie, resp. makroalbuminúrie. Diabetici, ktorí mali všetkých 5 rizikových faktorov v rámci cieľových hodnôt, nemali zvýšené riziko rozvoja CMP v porovnaní s kontrolami (pomer rizík – HR 0,95; 95% interval spoľahlivosti – CI 0,84–1,07). Ako bolo uvedené vyššie, výskyt CMP u diabetikov je viac ako 2-násobne vyšší ako u nediabetikov, teda len malá časť diabetikov má kontrolovaných všetkých 5 sledovaných rizikových faktorov. Údaje zo Švédskeho registra poukazujú na zaujímavý fakt, že pri kontrole rovnakého počtu rizikových faktorov boli na tom najhoršie najmladší diabetici mladší ako 55 rokov. V prípade, že iba 1 rizikový faktor nebol pod kontrolou, ich riziko CMP bolo zvýšené (HR 1,55; 95% CI 1,23–1,95). Ak neboli dosiahnuté ciele u všetkých 5 uvedených rizikových faktorov u pacientov mladších ako 55 rokov, ich riziko rozvoja CMP bolo extrémne zvýšené (HR 6,23; 95% CI 3,22–12,05). To znamená, že potreba včasných agresívnych multifaktoriálnych intervencií je najväčšia u diabetikov 2. typu s diagnózou stanovenou pred 55 rokom veku [4].

## Ovplyvnenie hypertenzie a dyslipidémie v prevencii rozvoja CMP

Vzhľadom na veľký počet štúdií zameraných na ovplyvnenie hladín LDL-cholesterolu a tlaku krvi uvedieme iba výsledky ich metaanalýz. Hypertenzia je jeden z faktorov, ktoré sú najtesnejšie späté s rizikom rozvoja CMP. Metaanalýza Emdina et al zahrňujúca 19 štúdií liečby hypertenzie u diabetikov demonštrovala, že zníženie systolického tlaku krvi o 10 mm Hg bolo asociované s 27 % znížením relatívneho rizika (RR) rozvoja CMP (RR 0,73; 95% CI 0,64–0,83) [5].

Niektoré antihypertenzíva ako inhibítory ACE majú väčší efekt na prevenciu CMP, než by zodpovedalo ich efektu na krvný tlak. V štúdií MICRO-HOPE pridanie ramiprilu k liečbe viedlo v porovnaní s placebom k zníženiu RR o 23 % (RR 0,77; 95% CI 0,50–0,90), pričom pokles tlaku krvi bol v skupine liečenej ramiprilom na konci štúdie iba o 2/2 mm Hg vyšší ako v kontrolnej skupine [6].

Ďalšou dôležitou intervenciou v prevencii CMP u diabetikov je zníženie hladiny LDL-cholesterolu. Metaanalýza pracovnej skupiny Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration ukázala už v roku 2008, že liečba statínmi vedúca k redukcii LDL-cholesterolu o 1 mmol/l znižuje RR rozvoja CMP o 21% (RR 0,79; 95% CI 0,67–0,93) [7].

Nové hypolipidemiká zo skupiny inhibítorov PCSK9 mali prídavný efekt ako na zníženie hladiny LDL-cholesterolu, tak aj na incidencia CMP. V štúdií FOURIER viedlo prídanie evolokumabu k predchádzajúcej liečbe statínmi k redukcii ischemických CMP o 25 % v porovnaní s placebom (HR 0,75; 95% CI 0,62–0,92). Do tejto štúdie bolo zaradených 40 % diabetikov [8]. Podobné výsledky boli pozorované v štúdií ODYSSEY OUTCOMES s alirokumabom, do ktorej bolo zaradených 30 % diabetikov. Prídavná liečba alirokumabom viedla v porovnaní s placebom k redukcii incidence fatálnej alebo nefatálnej ischemickej CMP o 27% (HR 0,73; 0,57–0,93) [9].

## Antidiabetická liečba v prevencii CMP

### Porovnanie intenzívnej a konvenčnej liečby diabetu

Od 60. rokov minulého storočia až do roku 2008 sa klinické štúdie zameriavali na sledovanie kardiovaskulárnych výsledkov v závislosti od kompenzácie diabetu. Vychádzalo to z pozorovaní epidemiologických štúdií, z ktorých vyplynulo, že existuje korelácia medzi glykemickou kompenzáciou a incidenciou kardiovaskulárnych výsledkov, i keď táto korelácia bola slabšia ako korelácia medzi glykemickou kompenzáciou a výskytom mikrovaskulárnych komplikácií. Pri hodnotení výsledkov štúdií antidiabetickej liečby vo vzťahu k incidencii CMP je potrebné zobrať do úvahy aj fakt, že CMP (nefatálne aj fatálne) boli zvyčajne súčasťou primárneho kompozitného výsledku, ktorým bola vo väčšine štúdií z posledného desaťročia incidencia úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna CMP. Samotná incidencia CMP bola zvyčajne vyhodnocovaná ako sekundárny výsledok štúdie, preto väčšina štúdií nemala dostatočnú štatistickú silu zachytiť trend na zníženie, či zvýšenie incidence CMP ako signifikantný.

V rokoch 1998–2008 boli publikované výsledky vykonané 4 veľkých štúdií, ktoré sledovali efekt lepšej glykemickej kompenzácie na výskyt kardiovaskulárnych výsledkov – UKPDS, ACCORD, ADVANCE a VADT. Ani v jednej z týchto štúdií nebol pozorovaný efekt lepšej

kompenzácie diabetu na incidencia CMP, kardiovaskulárnu alebo celkovú mortalitu. Metaanalýza týchto štúdií ukázala, že napriek lepšej glykemickej kompenzácií (HbA<sub>1c</sub> v priemere nižšie o 0,9 % v intenzívne liečenej skupine), nebolo pozorované signifikantné zníženie incidence CMP (HR 0,96; 95% CI 0,83–1,10). Lepšia glykemická kompenzácia síce signifikantne znížila výskyt infarktu myokardu o 15% (HR 0,85; 95% CI 0,76–0,94), ale nevedla k signifikantnému ovplyvneniu kardiovaskulárnej a celkovej mortality [10]. Vo všetkých vyššie uvedených štúdiách mortalita korelovala s výskytom závažných hypoglykémii. Preto sa vývoj nových liekových skupín zameril na lieky, ktoré by nevedli k rozvoju hypoglykémie a súčasne by mohli priaznivo ovplyvniť kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu.

### Glitazóny

Kým vo vyššie uvedených štúdiách bol sledovaný efekt lepšej glykemickej kompenzácie dosiahnutej ľubovoľnou liečbou, od roku 2005 boli publikované štúdie, ktoré sledovali efekt novozavedených antidiabetík do klinickej praxe ako prídavnej liečby v porovnaní s placebom. Prvou skupinou nových antidiabetík zavedených do praxe v 21. storočí boli glitazóny, ktoré znižujú inzulínovú rezistenciu mechanizmom odlišným od metformínu. Štúdie s glitazónmi sa pomerne výrazne líšili svojim dizajnom a rizikovosťou zaradených pacientov. Ich výsledky vrátane metaanalýzy sú uvedené v tab. 1.

Do štúdie PROactive boli zaradení vysoko rizikovní pacienti s preexistujúcim makrovaskulárnym ochorením. Pioglitazón bol prídavaný k predchádzajúcej antidiabetickej liečbe a porovnávaný s placebom. Rizikovosť zaradenej študijnej populácie reflektuje aj incidencia CMP v placebovej skupine, ktorá bola 15,7/1 000 pacientorokov (PR) [11]. V štúdií RECORD bola kombinácia rosiglitazónu pridanému k metformínu alebo derivátu sulfonylurey porovnávaná s kombináciou metformínu a sulfonylurey [12]. Incidencia CMP v kontrolnej skupine bola 5,2/1 000 PR. Podobne aj do štúdie TOSCA.IT boli zaradení výrazne menej rizikovní pacienti (incidencia CMP v kontrolnej skupine 3/1 000 PR), ktorým bol po predchádzajúcej liečbe metformínom pridaný ako

Tab. 1 | Efekt glitazónov na incidencia CMP v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity

| ŠTÚDIA<br>aktívna látka             | glitazóny<br>incidencia na 1 000 PR | kontroly<br>incidencia na 1 000 PR | zmena<br>AR/1 000 PR | HR<br>(95% CI)      |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------|
| PROactive<br>pioglitazón [11]       | 12,3                                | 15,7                               | -3,4                 | 0,78<br>(0,60–1,02) |
| RECORD<br>rosiglitazón [12]         | 3,8                                 | 5,2                                | -1,4                 | 0,72<br>(0,49–1,06) |
| TOSCA.IT<br>pioglitazón [13]        | 2,0                                 | 3,0                                | -1,0                 | 0,79<br>(0,41–1,53) |
| METAANALÝZA štúdií<br>s glitazónmi* |                                     |                                    |                      | 0,76<br>(0,62–0,94) |

CMP – cievná mozgová príhoda PR – pacientoroky AR – absolútne riziko HR – Hazard Ratio/pomer rizík CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti

\*metaanalýza vykonaná autorom článku s použitím softvéru Comprehensive Meta-Analysis V2

Poznámka: V štúdiách PROactive a RECORD sú uvedené incidence nefatálnych a fatálnych CMP, v štúdií TOSCA.IT incidencia nefatálnych CMP.

liek druhej voľby pioglitazón, alebo derivát sulfonylurey [13]. Vo všetkých 3 štúdiách bol síce pozorovaný pomer rizík < 1,0 pre glitazón v porovnaní s kontrolnou skupinou, ale v žiadnej z týchto štúdií nebola redukcia incidencie CMP signifikantná, pravdepodobne pre nízky počet CMP v jednotlivých štúdiách. S použitím softvéru Comprehensive Meta-analysis sme vykonali metaanalýzu 3 uvedených štúdií, ktorá ukázala signifikantný efekt liečby glitazónmi na incidencia CMP (HR 0,76; 95% CI 0,62–0,94). Liečba glitazónmi je však asociovaná aj so signifikantným zvýšením hospitalizácií pre zlyhávanie srdca ako aj s nárastom telesnej hmotnosti, a preto sa od liečby týmito preparátmi v posledných rokoch ustupuje.

### Inhibítory DPP4 (gliptíny)

Ďalšou skupinou perorálnych antidiabetík zavedenou do liečby diabetu 2. typu boli gliptíny, ktoré účinkujú ako inkretínové mimetiká. Podobne ako ďalšie skupiny novozavedených antidiabetík podliehali aj gliptíny povinnosti vykonať postregistračné štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti. Výsledky štúdií s gliptínmi sú uvedené v tab 2.

Úvodom je potrebné poznamenať, že v žiadnej z uvedených štúdií nebola incidencia primárneho kompozitného výsledku (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna CMP) nižšia ako v kontrolnej skupine, v ktorej bolo podávané placebo s výnimkou štúdie CAROLINA, v ktorej slúžili ako kontrola pacienti liečení glimepiridom. Incidencia CMP v kontrolnej skupine bola v rozmedzí 8,0–11,6/1000 PR svedčiaca o veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku [14–18].

V žiadnej z publikovaných štúdií s gliptínmi ani v ich metaanalýze nebol zistený protektívny vplyv týchto

derivátov špecificky voči CMP (HR 0,97; 95% CI 0,86–1,09) ani voči iným kardiovaskulárnym výsledkom.

### Agonisty GLP1-receptorov

Kým liečba gliptínmi vedie k zvýšeniu GLP1 vo fyziologickom rozmedzí, pri podávaní agonistov receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA) dochádza k ich väčšej aktivácii suprafyziologickou stimuláciou, čo pomáha prekonať rezistenciu voči GLP1, ktorý je zodpovedný až za 80 % inkretínového efektu. Kým väčšina štúdií s GLP1-RA bola dizajnovaná ako štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti, v 5 štúdiách z 8 doteraz publikovaných bolo pozorované signifikantné zníženie primárneho kompozitného kardiovaskulárneho výsledku [20,21,23,24,26]. V ďalších 2 štúdiách, v ktorých nebol pozorovaný signifikantný efekt liečby GLP1-RA na zníženie incidencie primárneho výsledku, bolo pozorované signifikantné zníženie celkovej mortality [22,25].

Výsledky štúdií s GLP1-RA vo vzťahu k prevencii CMP sú uvedené v tab. 3. Okrem štúdie s lixisenatidom vo všetkých ostatných štúdiách bol pomer rizík pod hodnotou 1,0. V štúdií SUSTAIN-6 so subkutánne podávaným semaglutidom [21] a v štúdií REWIND s dulaglutidom [24] bola redukcia incidencie CMP štatisticky významná. Najväčšie zníženie absolútneho rizika CMP (5,1/1 000 PR) bolo pozorované v štúdií SUSTAIN-6 so semaglutidom. Podobne aj metaanalýza všetkých 8 štúdií ukázala signifikantný efekt na zníženie incidencie CMP u diabetikov liečených GLP1-RA v porovnaní s placebom o 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,76–0,92).

### Inhibítory SGLT2 (gliflozíny)

Inhibítory sodíkglukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), označované aj ako gliflozíny, boli poslednou skupinou

**Tab. 2 | Efekt prídavnej liečby gliptínmi (DPP4-inhibítormi) na incidencia CMP v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity**

| ŠTÚDIA<br>aktívna látka         | gliptíny<br>incidencia na 1 000 PR | placebo<br>incidencia na 1 000 PR | zmena<br>AR/1 000 PR | HR<br>(95% CI)      |
|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|
| SAVOR-TIMI 53<br>saxagliptín    | 9,0                                | 8,2                               | +0,8                 | 1,11<br>(0,89–1,39) |
| EXAMINE<br>alogliptín           | 7,2                                | 8,0                               | -0,8                 | 0,91<br>(0,55–1,50) |
| TECOS<br>sitagliptín            | 8,3                                | 8,7                               | -0,4                 | 0,97<br>(0,79–1,19) |
| CARMELINA<br>linagliptín        | 10,6                               | 11,6                              | -1,0                 | 0,91<br>(0,67–1,23) |
| CAROLINA<br>linagliptín*        | 6,0                                | 7,0                               | -1,0                 | 0,86<br>(0,66–1,12) |
| METAANALÝZA štúdií s gliptínmi# |                                    |                                   |                      | 0,97<br>(0,86–1,09) |

DPP4i – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 CMP – cievna mozgová príhoda PR – pacientoroxy, AR – absolútne riziko HR – Hazard Ratio/pomer rizík CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti

\*V štúdií CAROLINA boli kontrolnou skupinou pacienti liečení glimepiridom.

#metaanalýza vykonaná autorom článku s použitím softvéru Comprehensive Meta-Analysis V2

Poznámka: V štúdií so saxagliptínom je uvedená incidencia nefatálnych CMP, v štúdií alogliptínom incidencia ischemických CMP a v štúdiách so sitagliptínom a linagliptínom celková incidencia fatálnych a nefatálnych CMP.

nových antidiabetík uvedených do klinickej praxe. Účinkujú prostredníctvom zvýšenia glukozúrie a nátriúrie. Hneď prvá publikovaná štúdia s empagliflozínom ukázala významnú redukciu kardiovaskulárnej a celkovej mortality u vysoko rizikových diabetikov 2. typu [27]. Ako ukázali aj ďalšie štúdie, priaznivý efekt gliflozínov je sprostredkovaný prevažne cez priaznivé účinky na srdcové zlyhávajúce a chronickú obličkovú chorobu [27–30].

Výsledky metaanalýzy štúdií zameraných na kardiovaskulárny prínos gliflozínov uvedené v tab. 4 ukázali, že v žiadnej z týchto štúdií ani v ich metaanalýze nebol pozorovaný priaznivý efekt na incidencia CMP. Fyziolo-

gická interpretácia chýbania účinku na redukciiu CMP spočíva pravdepodobne v zvýšení hematokritu vedúcemu k zhoršeniu reológie v cerebrálnych a periférnych cievach, ktoré bolo pozorované pri liečbe týmito diuretickými pôsobiacimi antidiabetikami. Takúto interpretáciu podporuje aj pozorovanie zvýšeného počtu amputácií v štúdiách s kanagliflozínom [28].

### Inzulínové analógy

V posledných dvoch desaťročiach liečba inzulínovými analógmi postupne nahrádza liečbu rekombinovanými ľudskými inzulínmi. V 2 štúdiách bol sledovaný efekt

**Tab. 3 | Efekt GLP1-RA na incidencia CMP v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity**

| ŠTÚDIA<br>aktívna látka       | GLP1-RA<br>incidencia na 1 000 PR | placebo<br>incidencia na 1 000 PR | zmena<br>AR/1 000 PR | HR<br>(95% CI)                    |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| ELIXA<br>lixisenatid          | 10,0                              | 9,0                               | +1,0                 | 1,12<br>(0,79–1,58)               |
| LEADER<br>liraglutid          | 10,0                              | 11,0                              | -1,0                 | 0,86<br>(0,71–1,06)               |
| SUSTAIN-6<br>semaglutid s.c.  | 8,0                               | 13,1                              | -5,1                 | <b>0,61</b><br><b>(0,38–0,99)</b> |
| EXSCEL<br>exenatid            | 8,0                               | 9,0                               | -1,0                 | 0,85<br>(0,70–1,30)               |
| HARMONY<br>albiglutid         | 12,5                              | 14,5                              | -2,0                 | 0,86<br>(0,66–1,14)               |
| REWIND<br>dulaglutid          | 6,1                               | 8,1                               | -2,0                 | <b>0,76</b><br><b>(0,62–0,94)</b> |
| PIONEER 6<br>semaglutid p.o.  | 6,0                               | 8,0                               | -2,0                 | 0,74<br>(0,35–1,57)               |
| AMPLITUDE-O<br>efpeglenatid   | 10,0                              | 13,0                              | -3,0                 | 0,74<br>(0,47–1,17)               |
| METAANALÝZA štúdií s GLP1-RA* |                                   |                                   |                      | <b>0,83</b><br><b>(0,76–0,92)</b> |

GLP1-RA – agonista receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 CMP – cievná mozgová príhoda PR – pacientoroky AR – absolútne riziko HR – Hazard Ratio/pomer rizík CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti

\*metaanalýza vykonaná autorom článku s použitím softvéru Comprehensive Meta-Analysis V2

Poznámka: V štúdiách so subkutánnym a perorálnym semaglutidom sú uvedené incidence nefatálnych CMP, v ostatných štúdiách celkové incidence fatálnych a nefatálnych CMP.

**Tab. 4. | Efekt SGLT2-inhibítorov na incidencia CMP v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti a efektivity**

| ŠTÚDIA<br>aktívna látka           | SGLT2i<br>incidencia na 1 000 PR | placebo<br>incidencia na 1 000 PR | zmena<br>AR/1 000 PR | HR<br>(95% CI)      |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|
| EMPA-REG OUTCOME<br>empagliflozín | 12,3                             | 10,5                              | +1,8                 | 1,18<br>(0,89–1,56) |
| CANVAS<br>kanagliflozín           | 7,9                              | 9,6                               | -1,7                 | 0,87<br>(0,69–1,09) |
| DECLARE-TIMI 58<br>dapagliflozín  | 6,9                              | 6,8                               | +0,1                 | 1,01<br>(0,84–1,21) |
| VERTIS CV<br>ertugliflozín        | 10,0                             | 9,0                               | +1,0                 | 1,06<br>(0,82–1,37) |
| METAANALÝZA štúdií s SGLT2i*      |                                  |                                   |                      | 1,02<br>(0,93–1,12) |

SGLT2i – inhibítor sodíkglukózového kontransportéra 2 CMP – cievná mozgová príhoda PR – pacientoroky AR – absolútne riziko HR – Hazard Ratio/pomer rizík CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti

\*metaanalýza vykonaná autorom článku s použitím softvéru Comprehensive Meta-Analysis V2

Poznámka: V štúdií so dapagliflozínom je uvedená incidencia ischemických CMP, v ostatných štúdiách celková incidencia fatálnych a nefatálnych CMP.



týchto analógov na kardiovaskulárne výsledky u diabetikov 2. typu.

Do štúdie ORIGIN boli zaradení pacienti s diabetom 2. typu, ako aj jedinci s prediabetickými dysglykémiami (11%). Liečba inzulínom glargín nevedla k významnému ovplyvneniu incidencie všetkých CMP v porovnaní so štandardnou liečbou orálnymi antidiabetikami (9,1 vs 8,8/1 000 PR; HR 1,03; 95% CI 0,89–1,21) [31].

Kým štúdia ORIGIN bola vykonaná u diabetikov s kratším trvaním diabetu, resp. u prediabetikov, štúdia DEVOTE sledovala diabetikov s priemerným trvaním diabetu 16 rokov. V tejto štúdii boli porovnávané 2 inzulínové analógy – inzulín degludek s inzulínom glargín. Bol pozorovaný numericky nižší počet nefatálnych CMP u chorých liečených degludekom (9,8 vs 11,6/1 000 PR), ale tento rozdiel nebol štatisticky významný (HR 0,90; 95% CI 0,65–1,23) [32].

Z vyššie uvedeného prehľadu štúdií vyplýva, že ani zlepšená glykemická kompenzácia, ani liečba väčšinou dostupných antidiabetík nevedla špecificky k prevencii CMP. Iba 2 skupiny liekov sa ukázali ako účinné v prevencii CMP, a to glitazóny a GLP1-RA. Vzhľadom na nepriaznivé vedľajšie účinky glitazónov, ako sú zvýšený výskyt zlyhávania srdca a nárast telesnej hmotnosti, GLP1-RA sa javia ako jediná skupina liekov vhodná v tejto indikácii u vysoko rizikových diabetikov 2. typu.

### Mechanizmus priaznivého účinku agonistov GLP1-receptorov v prevencii CMP

Priaznivý účinok GLP1-RA je možné vysvetliť viacerými mechanizmami. Po prvé, GLP1-RA okrem efektu na glykémiu priaznivo ovplyvňujú ďalšie rizikové faktory aterosklerózy, ako sú obezita, hypertenzia a hypertriacylglycerémia. Samotný efekt na tieto rizikové faktory by nemohol dostatočne vysvetliť preventívny efekt GLP1-RA [33].

Ďalšou dôležitou zložkou účinku GLP1-RA je ich efekt na samotný proces rozvoja a progresie aterosklerózy, ktorý sa odohráva na viacerých úrovniach. Tieto účinky sú vynikajúco zhrnuté v prehľadovom článku Daniela Druckera, jedného z hlavných protagonistov výskumu inkretínov. GLP1 je secernovaný z endokrinných L-buniek tenkého čreva, pričom jeho sekrécia je modulovaná proinflamačnými stimulmi z bakteriálnej črevnej flóry a potravy. GLP1-receptory sú prítomné aj na intestinálnych intraepiteliálnych lymfocytoch, prostredníctvom ktorých GLP1 a GLP1-RA tlmi zápal v črevnej stene. Pravdepodobne GLP1-RA môžu redukovať aj subklinický zápal v jednotlivých orgánoch buď prostredníctvom cirkulujúcich buniek imunitného systému exprimujúcich GLP1-receptory alebo aj priamo v cieľových orgánoch, v ktorých sú exprimované GLP1-receptory. Štúdie na zvieracích modeloch a humánných jedincoch ukázali, že GLP1-RA môžu mať aj priamy efekt na artérie prostredníctvom vazodilatácie s následným zvýšením krvného prietoku a zvýšením stability aterosklerotického plátu prostredníctvom utlmenia proli-

ferácie hladkej svaloviny v cievnej stene. Ďalšie potenciálne antiaterogénne účinky sú zlepšenie endotelovej funkcie pri supresii subklinického zápalu, ako aj inhibícia agregácie trombocytov [33].

Okrem všeobecného efektu na prevenciu progresie aterosklerózy, ktorý bol dokázaný nielen v cerebrálnych, ale aj koronárnych cievach, majú GLP1-RA pravdepodobne aj špecifické neuroprotektívne účinky. Tieto sú zhrnuté v nedávno publikovanom systematickom prehľadnom článku Maskeryho et al, ktorý sa zameriaval hlavne na protekciu voči ischemickej CMP, pre rozvoj ktorej je prítomnosť diabetu najsilnejším rizikovým faktorom [34].

Podávanie GLP1-RA receptorov bolo asociované so znížením objemu CMP, znížením apoptózy buniek centrálného nervového systému, protizápalovým účinkom prostredníctvom zníženej aktivácie mikroglie, znížením oxidačného stresu ako aj zlepšením glukózového metabolizmu na okrajoch ischemického ložiska. Bolo tiež dokázané, že GLP1-RA zlepšujú cerebrálny krvný tok po ischemickej CMP pravdepodobne prostredníctvom stimulácie expresie vaskulárneho endotelového rastového faktoru (VEGF) [34]. Na druhej strane stimulácia expresie VEGF v retine môže mať aj nepriaznivé dôsledky, nakoľko niektoré štúdie s GLP1-RA ukázali zvýšenú progresiu diabetickej retinopatie [20,21,24]. Špecifický efekt GLP1-RA na mozog vedie k hypotézam, ktoré sú momentálne testované v klinických štúdiách, že táto skupina liekov bude schopná ovplyvniť v budúcnosti aj rozvoj demencie.

### Záver

Odporúčania ESC/EASD preferujú podávanie GLP1-RA ako liekov druhej a niekedy aj prvej voľby u pacientov s diabetom 2. typu, u ktorých dominuje v klinickom obraze aterosklerotické kardiovaskulárne postihnutie [35]. Medzi takýchto pacientov patria pacienti po prekonanej CMP alebo tranzitórnom ischemickom ataku (TIA), prípadne chorí s vysokým rizikom rozvoja ischemickej CMP. Ďalšie detailnejšie vyšetrenia ako napr. dopplerovská ultrasonografia precerebrálnych a intracerebrálnych artérií môžu ešte presnejšie identifikovať pacientov, ktorí budú profitovať z liečby GLP1-RA.

**Informácie o grantovej podpore a potenciálnom konflikte záujmov:** Publikácia tohto článku bola podporená grantom VEGA 1/0183/20. I.T. obdržal honoráre za prednáškovú a konzultačnú činnosť od Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim a DZP.

### Literatúra

1. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)>.
2. An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update. *J Stroke* 2017; 19(1): 3–10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5853/jos.2016.00864>>.

3. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364–e467. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>>.
4. Rawshani Ad, Rawshani Ar, Franzén S et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7): 633–644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>>.
5. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(6): 603–615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.18574>>.
6. [Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators]. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 358(9200): 253–259.
7. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators]. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117–125. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)>.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>>.
10. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2288–2298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>>. Erratum in *Diabetologia* 2009;52(1):2470. Control Group [added].
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)>.
12. Philip D, Home PD, Stuart J et al. [RECORD Study Team]. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373(9681): 2125–2135. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)>.
13. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonyleureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(11): 887–897. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)>.
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
15. White WB, Cannon CC, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
16. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
17. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomised clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>>.
18. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322(12): 1155–1166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.13772>>.
19. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247–2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>>.
20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
21. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
22. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
23. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519–1529. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
24. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>>.
26. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J et al. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(10): 896–907. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>>.
27. 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>>.
28. 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>>.
29. 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>>.
30. Cannon CP, Pretley R, Dogogo-Jack S et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–1435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>>.
31. C Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [ORIGIN Trial Investigators]. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.
32. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(8): 723–732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>>.
33. Drucker DJ. Mechanism of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27(4): 740–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>>.
34. Maskery MP, Holscher C, Jones SP et al. Glucagon like peptide-1 receptor agonists as neuroprotective agents for ischemic stroke: a systematic scoping review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021; 41(1): 14–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0271678X20952011>>.
35. 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>>.

# Limitácie a možná prídavná hodnota štúdií z reálnej klinickej praxe v porovnaní s randomizovanými klinickými štúdiami

## Limitation and possible additive value of real world evidence in comparison with randomized clinical trials

Ivan Tkáč

Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP Košice

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | [ivan.tkac@upjs.sk](mailto:ivan.tkac@upjs.sk) | [www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim/](http://www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim/)

Doručené do redakcie 17. 7. 2021

Prijaté po recenzii 29. 7. 2021

### Abstrakt

Výsledky **randomizovaných klinických štúdií** (Randomized Clinical Trials – RCT) sú zlatým štandardom potrebným na schválenie nových liekov a nových indikácií liečby. Ich limitáciou je, že nereflektujú úplne populáciu všetkých pacientov v reálnej klinickej praxi vzhľadom na obmedzenia prítomné v inklúzyčných a exklúzyčných kritériách. Na druhej strane proces randomizácie zabezpečuje takmer úplnú rovnováhu medzi známymi a neznámymi faktormi, ktoré by mohli ovplyvniť výsledok štúdie. V posledných rokoch sú čoraz viac publikované štúdie analyzujúce pacientov z reálnej klinickej praxe (Real World Evidence – RWE), ktorých cieľom je analyzovať širšie definované populácie pacientov, ako boli testované v RCT. Navyše, tieto nevyžadujú na vykonanie dlhšie časové obdobie, keďže ide o retrospektívne analýzy založené na databázach elektronických záznamov pacientov, údajoch poisťovní a iných registrov pacientov. Proces randomizácie sa nahrádza štatistickou metódou **párovania na základe podobnosti** (propensity score matching). Táto metóda má svoje obmedzenia, keďže faktory, ktoré sú zobrazené do úvahy pri vytváraní podobných dvojíc pacientov, sú definované investigátormi na základe vedomostí o známych **mätúcich faktoroch** (confounders), teda tých faktoroch, ktoré môžu ovplyvniť výsledok štúdie. Na rozdiel od RCT, RWE nie sú schopné rozdeliť skúmanú populáciu aj podľa doteraz neznámych mätúcich faktorov. Výsledky viacerých štúdií typu RWE neboli potvrdené v RCT. Taktiež štúdie na báze RWE vykonané po RCT na menej rizikovej populácii ako v RCT pozorovali často väčší efekt sledovaného lieku ako v RCT. To odporuje všeobecne známemu pozorovaniu, že efekt lieku je tým vyšší, čím rizikovejšia je populácia, v ktorej sa skúma. Z toho vyplýva, že dáta získané takýmito štúdiami je možno považovať za komplementárne k dátam získaným v RCT. Ich prídavná hodnota môže byť využitá pri zmene dávky lieku alebo spôsobu podávania, ako aj použitia lieku v novej populácii pacientov. Štúdie typu RWE nie sú vhodné na dôkaz účinku alebo bezpečnosti nového lieku, ani na porovnávanie jednotlivých skupín liekov vo vzťahu k predefinovanému výsledkom štúdií. Tieto výsledky môžu byť považované maximálne za hypotézu generujúcu a vyžadujú následné potvrdenie RCT alebo nepriame porovnanie skupín liekov za použitia metaanalýzy.

**Kľúčové slová:** agonisty GLP1-receptorov – antidiabetická liečba – inhibitory SGLT2 – randomizované klinické štúdie – štúdie typu RWE

### Abstract

The results of **randomized clinical trials** (RCTs) are the gold standard needed to approve new drugs and the new treatment indications. Their limitation is that they do not fully reflect the population of all patients in the real clinical practice due to the limitations present in the inclusion and exclusion criteria. On the other hand, the randomization process ensures an almost perfect balance between known and unknown factors that could influence the outcome of the study. In recent years, studies analyzing patients from Real World Evidence (RWE) have been increasingly published, aiming to analyze more broadly defined patient populations than those tested in RCTs. Moreover, these studies do not require a longer period of time to conduct, as they are retrospective analyses based on electronic health record databases, insurance company data and other patient registries. The randomization process

is replaced by the statistical method of **propensity score matching**. This method has its limitations, as the factors that are taken into account when creating similar pairs of patients are defined by the investigators based on their knowledge of known confounders, i.e. those factors that may influence the outcome of the study. Thus, unlike RCTs, RWEs are also unable to stratify the study population according to previously **unknown confounders**. The results of several RWEs were not later confirmed in RCTs. Also, RWE-based studies conducted after RCTs, and performed on a less risky population than in RCTs, often observed a larger effect of the investigational drug than in RCTs. This finding contradicts well-known observation that the effect of a drug is greater when studied in the population with higher risk. Hence, the data obtained by such studies can be considered complementary to those obtained in RCTs. Their additive value can be used to rationalize the change of the dose of the drug or the route of administration, as well as the use of the drug in a new patient population. RWE is not suitable for demonstrating the effect or safety of a new drug, nor for comparing different groups of drugs in relation to predefined study results. These results can be considered at most hypothesis-generating and require confirmatory RCTs or indirect comparison of groups of drugs using a meta-analysis.

**Key words:** antidiabetic therapy – GLP-1 receptor agonists – randomized clinical trials – real world evidence studies – SGLT2 inhibitors

### Randomizované klinické štúdie

Randomizované klinické štúdie (Randomized Clinical Trials – RCT) boli v posledných 25 rokoch zlatým štandardom na vyhodnocovanie efektivity a bezpečnosti nových liekov a následne ich schvaľovanie regulačnými agentúrami pre použitie v klinickej praxi. Od roku 2008 sa rutinne vyžadujú aj postregistračné štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti pre nové antidiabetiká. Táto požiadavka bola nastolená, pretože metaanalýza štúdií niektorých novo schválených antidiabetík ako rosiglitazón ukázala zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod [1].

V poslednom desaťročí boli publikované viac ako dve desiatky štúdií kardiovaskulárnej bezpečnosti s novými preparátmi zo skupín inhibítorov dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i), agonistov receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA), inhibítorov sodíkglukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), ako aj nových depotných inzulínov glargín a degludek. Prakticky všetky tieto štúdie ukázali kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť vyššie uvedených skupín preparátov. Navyše, viaceré preparáty zo skupín SGLT2i [2] a GLP1-RA [3] dokázali aj schopnosť prevencie kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

RCT sú finančne veľmi nákladné a táto ich nákladnosť sa premieta do ceny nových liekov, ktorých využívanie môže byť v rozličných krajinách následne limitované rozmanitými preskripcími obmedzeniami. Preto sa posledných rokoch objavuje trend nahradiť aspoň čiastočne RCT analýzami existujúcich veľkých databáz elektronických kariet pacientov, zdravotných poisťovní a národných registrov pacientov s diabetom. Súhrne sa tieto dáta označujú ako dôkazy z reálneho sveta klinickej praxe – Real World Evidence (RWE).

Pri analýze dát získaných observáciou klinickej praxe je najväčším problémom existencia **mätúcich premenných** (confounding variables). O týchto premenných je známe, že korelujú s výsledkom štúdie. Príkladom môže byť vyšší vek, o ktorom je známe, že tesne koreluje s KV-morbiditou a mortalitou. Ak teda podávame určitú študijnú medikáciu 2 skupinám chorých, ktoré majú rozličný vek, môžeme pozorovať dva typy chybných výsledkov. Sku-

pina s nižším vekom môže mať nižšiu incidenciu KV-príhod. Ak je to skupina, ktorá dostáva študijnú medikáciu, môžeme pozorovať falošne pozitívny výsledok, ktorý bol spôsobený nie skúšaným liekom, ale nižším vekom sledovaných pacientov. A naopak, ak má nižší vek skupina dostávajúca placebo, nemusíme pozorovať efekt sledovaného lieku, aj keď tento v skutočnosti existuje, pretože je maskovaný efektom vyššieho veku skupiny dostávajúcej študijnú medikáciu. Mätúce premenné sú teda zdrojom skreslenia výsledku štúdie, pre ktoré sa v odbornej literatúre používa anglický termín **bias**, čo sa do slovenčiny najčastejšie prekladá ako „skreslenosť, predpojatosť, zaujatosť“.

Problém mätúcich premenných rieši dizajn RCT. Proces randomizácie – teda náhodného rozdelenia pacientov do skupín – vedie k rovnováhe mätúcich premenných v porovnávaných skupinách, či už známych alebo neznámych, takže jediným rozdielom medzi skupinami je alokácia pacientov k liekovej alebo inej intervencii. Ak RCT spĺňajú nasledovné 3 kritériá, je možné všetky rozdiely vo výsledkoch medzi skupinami prisúdiť sledovanej intervencii. Prvým kritériom je, aby študijná populácia bola dostatočne veľká na to, aby nedošlo k nerovnováhe mätúcich premenných náhodne spôsobenej. Druhým kritériom je používanie analýz typu **umýsel liečiť** (intention-to-treat), pri ktorej je efekt intervencie analyzovaný u každého pacienta nezávisle od adhérence k intervencii alebo liečbe ďalšími preparátmi. Posledným kritériom je sledovanie účastníkov štúdie až do konca jej trvania, a to aj tých, ktorí prestali užívať študijnú medikáciu [4]. Je potrebné dodať, že drobné nerovnováhy, ktoré v procese randomizácie vzniknú medzi porovnávanými skupinami, sú ešte štatisticky korigované za použitia **viacrozmernej logistickej regresnej analýzy**, ktorá simuluje stav úplnej rovnováhy medzi meranými charakteristikami skupín.

### Dôkazy z reálnej klinickej praxe

Štúdie založené na analýze dát z klinickej praxe predchádzali randomizované štúdie. Často išlo o porovnanie nového typu liečby s historickými kontrolami, ktoré

sa práce dohľadávali v klasických papierových chorobopisoch. To bolo zatažené viacerými chybami, keďže aj známe mätúce premenné často v chorobopisoch nebolo možné dohľadať. Tieto štúdie boli preto zatažené extrémnym biasom, čo viedlo pred polstoročím k začatiu využívania RCT. Medzi prvé RCT patrila aj štúdia porovnávajúca efekt rôznych antidiabetík na rozvoj komplikácií diabetu známa ako University Group Diabetes Program [5].

V poslednom desaťročí dochádza k čoraz častejšiemu publikovaniu dát založených na RWE. To bolo umožnené elektronizáciou zdravotníctva, keď mnohé dáta je možné dohľadať z elektronických databáz ambulantných aj hospitalizovaných pacientov, národných registrov diabetikov, ako aj z databáz poisťovní sledujúcich preskripciu jednotlivých liekov. Ďalším pomerne potentným, i keď nie všemocným nástrojom pri analýze týchto dát je štatistická metóda **propensity score matching** (párovanie na základe podobnosti). Metóda umožňuje vytvárať podobné páry pacientov na základe predefinovaných známych mätúcich premenných, ktorých často bývajú až desiatky. Na rozdiel od randomizácie neumožňuje vytvorenie prakticky identických porovnávaných skupín aj na základe doteraz neznámych mätúcich faktorov. Keďže často je presný mechanizmus účinku nových liekov málo objasnený, nerovnováha týchto doteraz neznámych mätúcich faktorov v porovnávaných štúdiách môže významným spôsobom ovplyvniť výsledky štúdie, čo je aj jednou z hlavných limitácií tejto štatistickej metódy.

Je potrebné uviesť, že mätúce premenné s veľkou pravdepodobnosťou nedokážu skresliť výsledky s extrémne nízkym alebo vysokým relatívnym rizikom, ako je zníženie pod 0,25 alebo zvýšenie nad 4,0. V takýchto situáciách zvyčajne RCT nie sú potrebné na dokázanie kauzality. Ako príklad môže slúžiť liečba diabetickej ketoacidózy inzulínom, ktorý je bezpochyby efektívny v tejto indikácii. Relatívne riziko medzi 0,5–2,0, ktoré býva najčastejšie referované pri analýzach typu RWE, je najcitlivejšie na nespoznané mätúce faktory [4].

### Príklady nezhôd medzi výsledkami RWE a RCT

Vychádzajúc z princípu, že liečebný efekt určitého lieku je tým väčší, čím vyššie je bazálne riziko, je potrebné pri porovnávaní výsledkov RWE a RCT brať do úvahy bazálne riziko vyjadrené incidenciou sledovaných výsledkov. Keďže v štúdiách založených na RWE sú často zahrnuté viaceré lieky z jednej liekovej skupiny, vhodné je porovnávanie s metaanalýzami štúdií z danej liekovej skupiny, ak sú k dispozícii.

V roku 2016 po publikovaní troch RCT, v ktorých DPP4i neboli efektívnejšie ako placebo v prevencii KV-príhod [6], boli publikované výsledky štúdie na báze RWE využívajúce na analýzy švédsky register preskribovaných liekov, register príčin smrti a národný register pacientov. Primárne boli na analýzu použité Coxové modely prežívania. Autori zistili, že u pacientov liečených primárne

metformínom prídanie derivátov sulfonylurey bolo v porovnaní s prídanim DPP4i spojené so zvýšeným rizikom fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych ochorení – pomer rizík (Hazard Ratio) – HR 1,17 (95% CI 1,01–1,37) a celkovej mortality – HR 1,25 (95% CI 1,12–1,38,  $p = 0,003$ ). Podrobnejšia analýza výsledkov uvedená v suplementárnych tabuľkách ukázala, že zvýšené riziko mortality v porovnaní s DPP4i (80 % pacientov užívalo sitagliptín) bolo pozorované iba pre liečbu glibenklamidom (HR 1,37; 95% CI 1,11–1,69), čo súviselo pravdepodobne s 3-násobne zvýšeným rizikom rozvoja závažnej hypoglykémie. Liečba glipizidom ani glimepidom nebola asociovaná ani so signifikantne zvýšeným rizikom závažnej hypoglykémie, ani so signifikantne zvýšeným rizikom celkovej mortality [7]. Analogicky v roku 2019 publikovaná štúdia CAROLINA, ktorá priamo porovnávala preventívny efekt DPP4i linagliptínu a sulfonylureového derivátu glimepiridu v prevencii KV-príhod, nezistila žiadny rozdiel medzi týmito preparátmi [8].

Rovnaká skupina autorov porovnávala DPP4i s inzulínom ako druholíniovú liečbu pridávanú k metformínu. Tentokrát použili na analýzu metódu párovania na základe skóre podobnosti. U pacientov, ktorí dostali v inzulín glargín ako liek 2. línie, bola zvýšená celková mortalita takmer o 70 % v porovnaní s chorými, ktorí mali prídanie k liečbe DPP4i (HR 1,67; 95% CI 1,51–1,85) [9]. Tieto výsledky sú opäť v rozpore s výsledkami RCT ORIGIN, v ktorej bol skúmaný efekt titrácie glargínu v porovnaní so štandardnou antidiabetickou liečbou na rozvoj KV-príhod u pacientov s diabetom a prediabetom. V štúdiu ORIGIN nebolo pozorované žiadne zvýšenie primárnych ani sekundárnych KV-výsledkov, a teda ani celkovej mortality (HR 0,98; 95% CI 0,90–1,08) u pacientov randomizovaných na liečbu glargínom v porovnaní s pacientmi na štandardnej liečbe [10].

Príchod SGLT2i do klinickej praxe vzbudil veľké nádeje, keď prvá publikovaná štúdia EMPA-REG OUTCOME pozorovala zníženie celkovej mortality o 32 % pri prídavnej liečbe empagliflozínom v porovnaní s placebom [11]. RCT s ďalšími derivátmi SGLT2i síce replikovali efekt gliflozínov na zlyhávanie srdca, neboli však schopné replikovať efekt na KV- a celkovú mortalitu [2].

Sledovať efekt na celkovú mortalitu, čo je ukazovateľ na rozdiel od iných spoľahlivo identifikovateľný aj z databáz, sa pokúsili dve štúdie typu RWE, v ktorých boli pacienti liečení prevažne inými preparátmi zo skupiny SGLT2i ako empagliflozínom. V štúdiu EASEL 58 % diabetikov užívalo kanagliflozín, 26 % empagliflozín a 16 % dapagliflozín. Metódou párovania na základe podobnosti bolo pozorované až 43 % zníženie celkovej mortality (HR 0,57; 95% CI 0,49–0,66) u pacientov užívajúcich prídavnú liečbu SGLT2i vs nonSGLT2i, čo zodpovedalo absolútnej mortalite 12,9 vs 22,6/1 000 pacientorokov (PR) [12]. Veľmi podobná redukcia mortality o 44 % pri liečbe gliflozínmi bola pozorovaná aj v ďalšej štúdiu charakteru RWE pod názvom CVD-REAL, v ktorej užívalo 53 % pacientov kanagliflozín a 41 % dapagliflozín [13].

Na výrazne odlišné výsledky medzi RCT a RWE vo vzťahu k celkovej mortalite v štúdiách s gliflozínmi poukázal kanadský bioštatistik Samy Suissa z McGillovej Univerzity v Montreale. Podľa jeho názoru rozdiel je spôsobený tzv. **immortal time bias** (bias obdobia nesmrteľnosti). Tento bias je zreteľný v dizajne štúdie EASEL, v ktorej boli noví pacienti liečení SGLT2i, ale mohli byť predtým liečení inými liekmi definovanými v štúdiu ako nonSGLT2i. Takto sa k novej liečbe SGLT2i dostali len pacienti, ktorí prežili obdobie liečby inými preparátmi, a preto sa nazýva táto perióda obdobím nesmrteľnosti. Pacienti, ktorí boli predtým na iných liekoch a neprežili obdobie nesmrteľnosti, sa berú ako kontroly voči pacientom užívajúcim SGLT2i, čo falošne zvyšuje hlavne rozdiely v mortalite. V štúdiu EASEL ešte aj po párovaní na základe skóre podobnosti užívalo v skupine liečenej SGLT2i 23 % inzulín v porovnaní so 17 % v skupine nonSGLT2i. GLP1-RA užívalo 20 % v skupine SGLT2i a 8 % v skupine nonSGLT2i, zatiaľ čo DPP4i užívalo 58 % v skupine SGLT2i v porovnaní s 30 % pacientov liečených nonSGLT2i. Bias obdobia nesmrteľnosti tak viedol k nadhodnoteniu mortality v kontrolnej skupine neužívajúcej inhibítory SGLT2i [14]. Podobne boli ovplyvnené biasom obdobia nesmrteľnosti aj vyššie spomínané porovnania DPP4i s derivátmi sulfonylurey a inzulínom [15].

Na základe RCT iba dve skupiny nových liekov ukázali schopnosť redukcie KV-morbidity a mortality, a to SGLT2i a GLP1-RA [2,3]. Kým SGLT2i pôsobia hlavne hemodynamicky cez ovplyvnenie srdcového zlyhávania a progresie chronickej obličkovej choroby [2], GLP1-RA pravdepodobne pleiotropným efektom spomaľujú rozvoj a progresiu aterosklerózy [16]. Zatiaľ nebola vykonaná RCT, ktorá by priamo porovnávala tieto dve skupiny liekov, ale máme dostatok dát, ktoré umožňujú porovnanie na základe metaanalýz.

Longato et al z Univerzity v Padove sa pokúsili porovnať uvedené skupiny antidiabetík v populácii Benátska a z oblasti severozapadného Talianska. V rámci štúdie charakteru RWE za použitia párovania na základe podobnosti zistili signifikantne nižší výskyt niektorých KV-výsledkov u pacientov užívajúcich SGLT2i v porovnaní s pacientmi užívajúcimi GLP1-RA. Z SGLT2i boli v tom období v Taliansku používané preparáty dapagliflozín, empagliflozín a kanagliflozín, zatiaľ čo z GLP1-RA boli užívané lixisenatid, liraglutid, exenatid a dulaglutid. V tab. 1 sú zhrnuté tieto výsledky a sú porovnané s metaanalýzami štúdií s SGLT2i a GLP1-RA. Autori ako primárnu analýzu používali princíp **as treated** (na liečbe), teda boli zahrnutí len pacienti, ktorí liečbu neprerušili. To nebolo v súlade so správnou štatistickou praxou hodnotenia výsledkov klinických štúdií, v ktorých sa ako primárna má vykonávať analýza na princípe **úmysel liečiť**, čo znamená, že do výsledkov štúdie sa zarátavajú aj pacienti, ktorí liečbu prerušili z akýchkoľvek dôvodov. Autori uverejnili aj túto analýzu ako analýzu senzitivity a jej výsledky uvádzame v tab.

V severotalianskej štúdiu bola zistená signifikantne nižšia incidencia kompozitného KV-výsledku (infarkt myokardu, mozgová porážka alebo celková mortalita) o 22 % u pacientov liečených SGLT2i v porovnaní s chorými liečenými GLP1-RA [17]. Pre porovnanie, metaanalýza RCT porovnávajúcich SGLT2i s placebom ukázala signifikantne nižšiu incidencia kompozitného KV-výsledku o 11 % [2], zatiaľ čo metaanalýza štúdií porovnávajúcich GLP1-RA s placebom zaznamenala signifikantné zníženie tohto výsledku o 12 % [3]. V štúdiu Longato et al bola incidencia infarktu myokardu u pacientov na SGLT2i o 25 % nižšia ako pri liečbe GLP1-RA [17]. Toto zistenie taktiež nezodpovedalo výsledkom metaanalýz s týmito skupinami liekov, pri ktorých bolo pozorované zníženie incidence

Tab | Porovnanie efektu SGLT2i a GLP1-RA na incidencia KV-príhod

| KV-výsledok            | Longato et al [17]<br>SGLT2i vs GLP1-RA<br>(n = 4 298 vs 4 298)<br>HR (95% CI) | Zelniker et al [2]<br>SGLT2i vs placebo<br>(n = 19 064 vs 15 258)<br>HR (95% CI) | Kristensen et al [3]<br>GLP1-RA vs placebo<br>(n=27 977 vs 2 027)<br>HR (95% CI) |
|------------------------|--|--|--|
| typ analýzy            | štúdia typu RWE  | metaanalýza RCT  | metaanalýza RCT  |
| kompozitný KV-výsledok | <b>0,78</b><br>(0,62–0,97)   | <b>0,89</b><br>(0,83–0,96)   | <b>0,88</b><br>(0,82–0,94)   |
| infarkt myokardu       | <b>0,75</b><br>(0,56–0,98)   | <b>0,89</b><br>(0,80–0,98)   | <b>0,91</b><br>(0,84–1,00)   |
| cievna mozgová príhoda | 0,90<br>(0,57–1,41)  | 0,97<br>(0,86–1,10)  | <b>0,84</b><br>(0,76–0,93)   |
| celková mortalita      | 0,65<br>(0,40–1,05)  | <b>0,85</b><br>(0,78–0,93)   | <b>0,88</b><br>(0,83–0,95)   |
| srdcové zlyhávanie     | 0,70<br>(0,46–1,08)  | <b>0,69</b><br>(0,61–0,79)   | <b>0,91</b><br>(0,83–0,99)   |

CI – Confidence Interval/interval spoľahlivosti **GLP1-RA** – agonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid-1 **HR** – Hazard Ratio/pomer rizík **KV** – kardiovaskulárny **RCT** – Randomized Controlled Trial/randomizovaná kontrolovaná štúdia **RWE** – Real World Evidence/dôkaz z reálnej klinickej praxe **SGLT2i** – inhibítory sodíkglukózoového kotransportéra 2

**Poznámka:** Kompozitné KV-výsledky v metaanalýzach boli definované ako KV-mortalita, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna mozgová porážka. V článku Longato et al bol kompozitný výsledok definovaný ako celková mortalita, infarkt myokardu alebo mozgová porážka. Tučným písmom sú vyznačené signifikantné rozdiely.

infarktu myokardu o 11 % pri liečbe SGLT2i [2] a o 9 % pri liečbe GLP1-RA [3] v porovnaní s placebom. Incidencia cievnych mozgových príhod, celkovej mortality a srdcového zlyhávania sa v talianskej štúdií signifikantne nelíšila medzi dvomi porovnávanými skupinami liekov [17]. Na základe metaanalýzy je však možné pozorovať kvantitatívne vyšší efekt GLP1-RA na incidencia cievnych mozgových príhod – signifikantná redukcia 16 % pri liečbe GLP1-RA v porovnaní s placebom [3] a nesignifikantná redukcia pri liečbe SGLT2i v porovnaní s placebom o 3 %. Srdcové zlyhávania však účinnejšie ovplyvňujú SGLT2i, ktoré podľa výsledkov metaanalýzy viedli k signifikantnej redukcii jeho incidence o 31 % v porovnaní s placebom [2], zatiaľ čo GLP1-RA viedli tiež k signifikantnej redukcii srdcového zlyhávania v porovnaní s placebom, ale iba o 9 % [3]. Čo sa týka celkovej mortality, tá síce v talianskej štúdií nebola signifikantne nižšia u pacientov liečených SGLT2i v porovnaní s liečenými GLP1-RA (HR 0,65; 0,40–1,05) [17], avšak hodnota pomeru rizík bola numericky nižšia ako hodnota zistená metaanalýzou štúdií s SGLT2i (HR 0,85; 0,78–0,93) [2].

Nedávno publikovaná dánska štúdia porovnávala dáta týkajúce sa efektívnosti SGLT2i a GLP1-RA v klinickej praxi na základe viacerých národných registrov: Registračný systém občanov, Národný register preskripcie liekov, Dánsky národný register pacientov, ktorý zahrňuje informácie o diagnózach všetkých pacientov prepustených z nemocníc, ako aj Dánsky národný register príčin smrti. Boli analyzované dáta z rokov 2013–2015. Podobne ako v spomínanej talianskej štúdií boli zahrnuté do analýz diabetici s prvou preskripciou exenatidu, lisixenatidu, liraglutidu alebo dulaglutidu zo skupiny GLP1-RA (n = 8 913) a porovnávaní s pacientmi s prvou preskripciou empagliflozínu, kanagliflozínu alebo dapagliflozínu zo skupiny SGLT2i (n = 5 275). Na rozdiel od vyššie uvedenej talianskej štúdie nebol v dánskej štúdií pozorovaný žiadny rozdiel v incidencii kompozitného KV-výsledku (infarkt myokardu, mozgová porážka alebo celková mortalita), v incidencii jeho jednotlivých zložiek, ani v incidencii hospitalizácií pre srdcové zlyhávania [18].

Výrazná nezhoda výsledkov talianskej štúdie s výsledkami dánskej štúdie a hlavne z výsledkami metaanalýzy RCT oboch skupín liekov naznačuje existenciu podobných typov biasov, ktorými boli poznačené predchádzajúce štúdie typu RWE EASEL a CVD-REAL [12,13]. Z týchto biasov je potrebné zdôrazniť hlavne neschopnosť štúdií typu RWE vytvoriť rovnováhu v porovnávaných skupinách týkajúcu sa neznámych mätúcich faktorov, ako aj líšiacie sa časové faktory nasadenia liekov vedúce k **immortal time bias** (bias obdobia nesmrteľnosti). Navyše skupina bioštatistikov z Harvardovej univerzity v Bostone poukázala na fakt, že minimálne variácie kritérií používaných na definíciu kontrolnej populácie viedli k veľkým posunom v demografickej štruktúre kohorty a následne aj k odlišným výsledkom štúdie [19].

Regulačné agentúry Food and Drug Administration (FDA) a European Medicines Agency (EMA) v posledných

rokoch zvažujú, za akých okolností by mohli byť použité dáta získané na základe RWE pri schvaľovaní nových liekov a ich indikácií [20]. Keďže ide v zásade o observačné štúdie, dáta získané takýmito štúdiami je možno považovať iba za komplementárne k dátam získaným v RCT. Ich prídavná hodnota môže hlavne byť indikáciou zmeny dávky lieku alebo spôsobu podávania, ako aj použitia lieku v širšie definovanej populácii pacientov. Dáta získané za pomoci RWE v súčasnej podobe nie sú vhodné na dôkaz účinku alebo bezpečnosti nového lieku, ani na porovnávanie jednotlivých skupín liekov. Takéto výsledky môžu byť považované maximálne za hypotézu generujúcu a vyžadujú potvrdenie následným RCT alebo nepriame porovnanie liekov za použitia metaanalýzy [21].

*Táto publikácia bola podporená grantom VEGA 1/0183/20. IT obdržal honoráre za prednáškovú alebo konzultačnú činnosť od spoločností Boehringer Ingelheim GmbH, Eli Lilly & Comp a Novo Nordisk Slovakia. Za posudzovanie grantových návrhov obdržal honoráre od Európskej komisie – Direktoriátu pre vedu, Grantovej agentúry Českej republiky a Agentúry pre vedu a výskum MŠVVŠ Slovenskej republiky.*

#### Literatúra:

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>>.
2. 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: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)>.
3. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(10): 776–785. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)>.
4. Gerstein HC, McMurray J, Holman RR. Real-world studies no substitute for RCTs in establishing efficacy. *Lancet* 2019; 393(10168): 210–211. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32840-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32840-X)>.
5. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19(Suppl 2): 785–830.
6. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jafar R et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319(15): 1580–1591. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jama.2018.3024>>.
7. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all causes mortality. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 117: 39–47. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.055>>.
8. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs glimepirid on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized trial. *JAMA* 2019; 322(12): 1155–1166. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>>.
9. Nyström T, Bodegard J, Nathanson D et al. Second line initiation of insulin compared with DPP-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular

events, and severe hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123: 199–208. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.12.004>>.

10. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR. [The ORIGIN Trial Investigators]. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–328. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.

11. 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: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.

12. Udell JA, Yuan Z, Rush T et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor. Results from the EASEL population-based cohort study (Evidence for Cardiovascular Outcomes with Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation* 2018; 137(14): 1450–1459. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227>>.

13. Cavender MA, Norhammar A, Birkeland K et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk. An analysis of CVD-REAL. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(22): 2498–2506. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.085>>.

14. Suissa S. Reduced mortality with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in observational studies. Avoiding immortal time bias. *Circulation* 2018; 137(14): 1432–1434. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032799>>.

15. Suissa S. Lower risk of death with SGLT2 inhibitors in observational studies: Real or bias? *Diabetes Care* 2018; 41(1): 6–10. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc17-1223>>.

16. Drucker DJ. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes* 2018; 67(9): 1710–1719. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dbi18-0008>>.

17. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G et al. Cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in real life. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8(1): e001451. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001451>>.

18. Nørgaard CH, Starkopf L, Gerds TA et al. Cardiovascular outcomes with GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab053>>. Ahead of print.

19. Huang Y, Yuan W, Kohane IS, Beaulieu-Jones BK. Illustrating potential effects of alternate control populations on real-world evidence-based statistical analysis. *JAMIA Open* 2021; 4(2): 1–9. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/jamiaopen/ooab045>>.

20. U.S. Food & Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/media/120060/download>>.

21. Collins R, Bowman L, Landray M et al. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. *N Engl J Med* 2020; 382(7): 674–678. Dostupné z WWW: <<https://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>>.



# Fakty na zapamätanie: Čo je založené na dôkazoch v prevencii aterosklerózy pri diabete 2. typu?

## Facts to remember: What is based on the evidence in atherosclerosis prevention in type 2 diabetes?

Ivan Tkáč<sup>1</sup>, Emil Martinka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), IV. interná klinika LF UPJŠ a UN LP Košice

<sup>2</sup>Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | [ivan.tkac@upjs.sk](mailto:ivan.tkac@upjs.sk) | [www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim](http://www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim)

Doručené do redakcie 18. 6. 2021

Prijaté po recenzii 25. 6. 2021

### Abstrakt

V nasledujúcom článku sú stručne zhrnuté výsledky všetkých štúdií, ktoré ukázali prínos v prevencii rozvoja kardiovaskulárnych ochorení u diabetikov. Štúdia UKPDS ukázala prínos iniciálnej liečby metformínom v prevencii infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality. Štúdie s empagliflozínom a kanagliflozínom ukázali prínos prídavnej liečby inhibítormi SGLT2 v prevencii závažných kardiovaskulárnych príhod. Podobne aj prídavná liečba agonistami GLP1-receptorov bola prínosná v prevencii závažných kardiovaskulárnych príhod, čo ukázali štúdie s liraglutidom, semaglutidom, albiglutidom a dulaglutidom. Na základe výsledkov týchto štúdií sa väčšina terapeutických odporúčaní zhoduje v nasledovných bodoch: Ako liek prvej voľby u diabetikov 2. typu je vhodné používať metformín. Ako najvhodnejšie lieky druhej voľby do kombinácie s metformínom sú agonisty GLP1-receptorov alebo inhibítory SGLT2. Tieto skupiny liekov by mali byť súčasťou akýchkoľvek multikombinácií antidiabetickej liečby. Voľba medzi uvedenými dvomi skupinami liekov závisí od komorbidít, možných vedľajších účinkov a preferencií pacienta. Agonisty GLP1-receptorov sú vhodné, keď dominuje aterosklerotické postihnutie koronárnych, cerebrálnych alebo periférnych artérií. Inhibítory SGLT2 sú vhodné pri súčasnom srdcovom zlyhávaní, ako aj chronickom ochorení obličiek.

**Kľúčové slová:** agonisty GLP1-receptorov – inhibítory SGLT2 – metformín – prevencia kardiovaskulárnych chorôb – terapeutické odporúčania

### Abstract

The following article briefly summarizes the results of all studies that have shown benefit in preventing the development of cardiovascular disease in patients with diabetes. The UKPDS study showed a benefit of initial treatment with metformin in preventing myocardial infarction and cardiovascular mortality. Studies with empagliflozin and canagliflozin have shown a benefit of additional treatment with SGLT2 inhibitors in the prevention of major cardiovascular events. Likewise, additional treatment with GLP-1 receptor agonists was beneficial in preventing major cardiovascular events, as shown in studies with liraglutide, semaglutide, albiglutide and dulaglutide. Based on the results of the above-mentioned studies, most therapeutic recommendations agree on the following points: metformin should be used as the first-line drug of choice in patients with type 2 diabetes. GLP-1 receptor agonists or SGLT2 inhibitors are the most appropriate second-choice drugs to combine with metformin. These groups of drugs should be included in any multidrug combinations of antidiabetic therapy. The choice between these two drug groups depends on comorbidities, potential side effects, and patients' preference. GLP-1 receptor agonists are appropriate when atherosclerotic involvement of the coronary, cerebral, or peripheral arteries predominates. SGLT2 inhibitors are appropriate in concomitant heart failure as well as in chronic kidney disease.

**Key words:** cardiovascular disease prevention – GLP-1 receptor agonists metformin – SGLT2 inhibitors – therapeutic recommendations

## Úvod

V nasledujúcom prehľade budú uvedené najdôležitejšie výsledky štúdií s anti-diabetikami, ktoré prispeli k tvorbe terapeutických odporúčaní na liečbu diabete 2. typu. Z každej štúdie bude uvedených 5 biologicky najdôležitejších výsledkov: efekt anti-diabetickej liečby na (1) primárny kompozitný výsledok – teda na (2) kardiovaskulárnu mortalitu (KVM), na (3) nefatálny infarkt myokardu (IM) alebo na (4) nefatálnu cievnu mozgovú príhodu (CMP), čo sú jednotlivé zložky primárneho výsledku – a na (5) celkovú mortalitu, ktorá je z hľadiska biologickej hierarchie najdôležitejším výsledkom. Rizikovosť populácie v jednotlivých štúdiách je charakterizovaná incidenciou primárneho výsledku v placebovej skupine na 1 000 pacientov/rok. Uvedenie tohto údajja je dôležité, nakoľko pre mnohé liekové intervencie platí, že zníženie absolútneho rizika je závislé od bazálneho rizika populácie [1]. Efekt jednotlivých liečiv je uvedený tiež ako zníženie absolútneho rizika na 1 000 pacientov/rok.

## Metformín

### United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [2]

**Charakteristika zaradených pacientov:** novo diagnostikovaní pacienti s diabete 2. typu

**Charakter intervencie:** počiatočná liečba metformínom vs konvenčná liečba režimovými opatreniami

**Definícia primárneho výsledku:** kompozit mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií (v tomto prehľade ho pri štúdi UKPDS neuvádzame, nakoľko nie je porovnateľný s primárnymi výsledkami neskôr publikovaných štúdií), tab. 1

**Tab. 1 | Zníženie absolútneho rizika na 1 000 pacientov za rok**

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| mortalita asociovaná s diabete | -5,2* |
| infarkt myokardu               | -7,0* |
| cievna mozgová príhoda         | -2,2  |
| celková mortalita              | -6,5* |

\*signifikantné rozdiely

## Inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i)

### Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME) [3]

**Charakteristika zaradených pacientov:** pacienti s diabete 2. typu (DM2T) s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením (KVO)

**Charakter intervencie:** prídavná liečba empagliflozínom vs placebom

**Definícia primárneho výsledku:** incidencia kardiovaskulárnej mortality (KVM), nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP), tab. 2

**Incidencia primárneho výsledku v placebovej skupine:** 43,9/1 000 pacientov/rok

**Tab. 2 | Zníženie absolútneho rizika na 1 000 pacientov za rok**

|                   |       |
|-------------------|-------|
| primárny výsledok | -6,5* |
| KVM               | -9,2* |
| nefatálny IM      | -2,5  |
| nefatálna CMP     | +2,1  |
| celková mortalita | -6,5* |

\*signifikantné rozdiely

### Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program [4]

**Charakteristika zaradených pacientov:** pacienti s DM2T s predchádzajúcim KVO alebo viacerými rizikovými faktormi aterosklerózy

**Charakter intervencie:** prídavná liečba kanagliflozínom vs placebom

**Definícia primárneho výsledku:** incidencia KVM, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP, tab. 3

**Incidencia primárneho výsledku v placebovej skupine:** 31,5/1 000 pacientov/rok

**Tab. 3 | Zníženie absolútneho rizika na 1 000 pacientov za rok**

|                   |       |
|-------------------|-------|
| primárny výsledok | -4,6* |
| KVM               | -1,2  |
| nefatálny IM      | -1,9  |
| nefatálna CMP     | -1,3  |
| celková mortalita | -2,2  |

\*signifikantné rozdiely

## Agonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA)

### Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) [5]

**Charakteristika zaradených pacientov:** pacienti s DM2T s predchádzajúcim KVO alebo viacerými rizikovými faktormi aterosklerózy

**Charakter intervencie:** prídavná liečba liraglutidom s.c. vs placebom

**Definícia primárneho výsledku:** incidencia KVM, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP, tab. 4

**Incidencia primárneho výsledku v placebovej skupine:** 39,0/1 000 pacientov/rok

**Tab. 4 | Zníženie absolútneho rizika na 1000 pacientov za rok**

|                   |       |
|-------------------|-------|
| primárny výsledok | -5,0* |
| KVM               | -4,0* |
| nefatálny IM      | -2,0  |
| nefatálna CMP     | -1,0  |
| celková mortalita | -4,0* |

\*signifikantné rozdiely

**Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) [6]**  
**Charakteristika zaradených pacientov:** pacienti s DM2T s predchádzajúcim KVO alebo viacerými rizikovými faktormi aterosklerózy

**Charakter intervencie:** prídavná liečba semaglutidom s.c. 1-krát týždenne vs placebo

**Definícia primárneho výsledku:** incidencia KVM, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP, tab. 5

**Incidenca primárneho výsledku v placebovej skupine:** 44,4/1 000 pacientov/rok

**Tab. 5 | Zníženie absolútneho rizika na 1 000 pacientov za rok**

|                   |        |
|-------------------|--------|
| primárny výsledok | -12,0* |
| KVM               | -0,6   |
| nefatálny IM      | -5,2   |
| nefatálna CMP     | -5,1*  |
| celková mortalita | +0,6   |

\*signifikantné rozdiely

### Harmony Outcomes [7]

**Charakteristika zaradených pacientov:** pacienti s DM2T s predchádzajúcim KVO

**Charakter intervencie:** prídavná liečba albiglutidom s.c. 1-krát týždenne vs placebo

**Definícia primárneho výsledku:** incidencia KVM, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP, tab. 6

**Incidenca primárneho výsledku v placebovej skupine:** 58,7/1 000 pacientov/rok

**Tab. 6 | Zníženie absolútneho rizika na 1 000 pacientov za rok**

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| primárny výsledok     | -13,0* |
| KVM                   | -1,1   |
| fatálny/nefatálny IM  | -12,3* |
| fatálna/nefatálna CMP | -2,0   |
| celková mortalita     | -1,2   |

\*signifikantné rozdiely

### Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) [8]

**Charakteristika zaradených pacientov:** pacienti s DM2T s viacerými rizikovými faktormi aterosklerózy alebo s predchádzajúcim KVO

**Charakter intervencie:** prídavná liečba dulaglutidom s.c. 1-krát týždenne vs placebo

**Definícia primárneho výsledku:** incidencia KVM, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP, tab. 7

**Incidenca primárneho výsledku v placebovej skupine:** 26,6/1 000 pacientov/rok

**Tab. 7 | Zníženie absolútneho rizika na 1 000 pacientov za rok**

|                   |       |
|-------------------|-------|
| primárny výsledok | -3,1* |
| KVM               | -1,2  |
| nefatálny IM      | -0,4  |
| nefatálna CMP     | -1,7* |
| celková mortalita | -2,3  |

\*signifikantné rozdiely

### Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER 6) [9]

**Charakteristika zaradených pacientov:** pacienti s DM2T s predchádzajúcim KVO alebo viacerými rizikovými faktormi aterosklerózy

**Charakter intervencie:** prídavná liečba perorálnym semaglutidom vs placebo

**Definícia primárneho výsledku:** incidencia KVM, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP, tab. 8

**Incidenca primárneho výsledku v placebovej skupine:** 37/1 000 pacientov/rok

**Tab. 8 | Zníženie absolútneho rizika na 1 000 pacientov za rok**

|                   |        |
|-------------------|--------|
| primárny výsledok | -8,0   |
| KVM               | -7,0*  |
| nefatálny im      | +3,0   |
| nefatálna cmp     | -2,0   |
| celková mortalita | -11,0* |

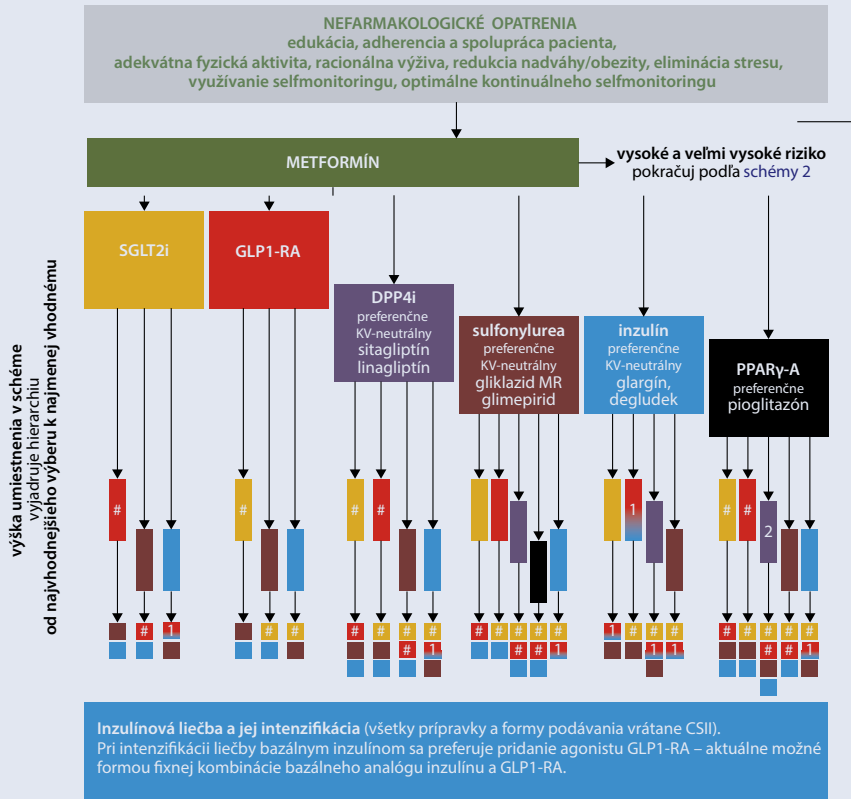
\*signifikantné rozdiely

### Zhrnutie

Detailný pohľad na rozloženie jednotlivých zložiek primárneho výsledku v štúdiách so SGLT2i a GLP1-RA naznačuje ich mechanizmus účinku. V štúdiách so SGLT2i sa javí, že ich prínos je realizovaný hlavne cez sekundárne výsledky ako efekt na srdcové zlyhávanie so zníženou ejekčnou frakciou [10] a spomalenie progresie chronického ochorenia obličiek [11], pričom obidve tieto mechanizmy boli úspešne ovplyvnené aj u pacientov bez diabetu.

V štúdiách s GLP1-RA boli ovplyvnené všetky 3 hlavné zložky primárneho výsledku (KVM, nefatálny IM, nefatálna CMP), i keď ich efekt na primárny výsledok bol variabilný. To súvisí so štatistickou silou štúdie, ktorá je postavená na primárnom výsledku a nie je dostatočná pre jeho jednotlivé zložky. Napr. v štúdiu so subkutánne podávaným semaglutidom (SUSTAIN-6), v ktorej bola dosiahnutá redukcia primárneho výsledku o 12/1 000 pacientov/rok, sa na tejto redukcii zhruba rovnako podieľali zníženie počtu CMP (-5,2/1 000 pacientov/rok) a zníženie počtu IM (-5,2/1 000 pacientov/rok) [6]. V štúdiu s perorálnym semaglutidom (PIONEER 6) k celkovému zníženiu primárneho výsledku o 8/1 000 pacientov/rok prevažnou mierou prispelo zníženie KVM o 7/1 000 pacientov/rok, zatiaľ čo efekt na nefatálny IM a nefatálnu CMP bol zanedbateľný [9]. V štúdiu s albiglutidom sa rozhodujúcou mierou na znížení primárneho výsledku podieľalo zníženie incidence nefatálneho IM [7]. Na zá-

## Schéma 1 | Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T (všetci pacienti s DM2T majú prinajmenšom stredne vysoké KV-riziko)



Základný a kľúčový krok predstavuje optimalizácia režimu, diétnych opatrení a získanie pacienta pre spoluprácu

V prípade intolerancie alebo kontraindikácie (KI) metformínu je podľa SPC možné ako iniciálnu liečbu použiť všetky skupiny uvedené na druhej pozícii. Indikačné obmedzenie (IO) ako hradenú liečbu umožňuje na tejto úrovni použiť SGLT2i, DPP4i, derivát sulfonylurey, inzulín alebo PPARy-A. Za určitých okolností je potrebné liečbu začať inzulínom.

Výber farmaka na druhú pozíciu, t. j. do kombinácie k metformínu má svoju hierarchiu aj u pacientov bez vysokého a veľmi vysokého KV-rizika. Hierarchia zohľadňuje viacero benefitov a rizík, ktoré sú uvedené v texte. V schéme hierarchiu vyjadruje výška umiestnenia od najvhodnejšieho výberu k najmenej vhodnému. Niektoré cesty pre hradenú liečbu limituje indikačné obmedzenie (IO). Limitovaný postup označuje značka #.

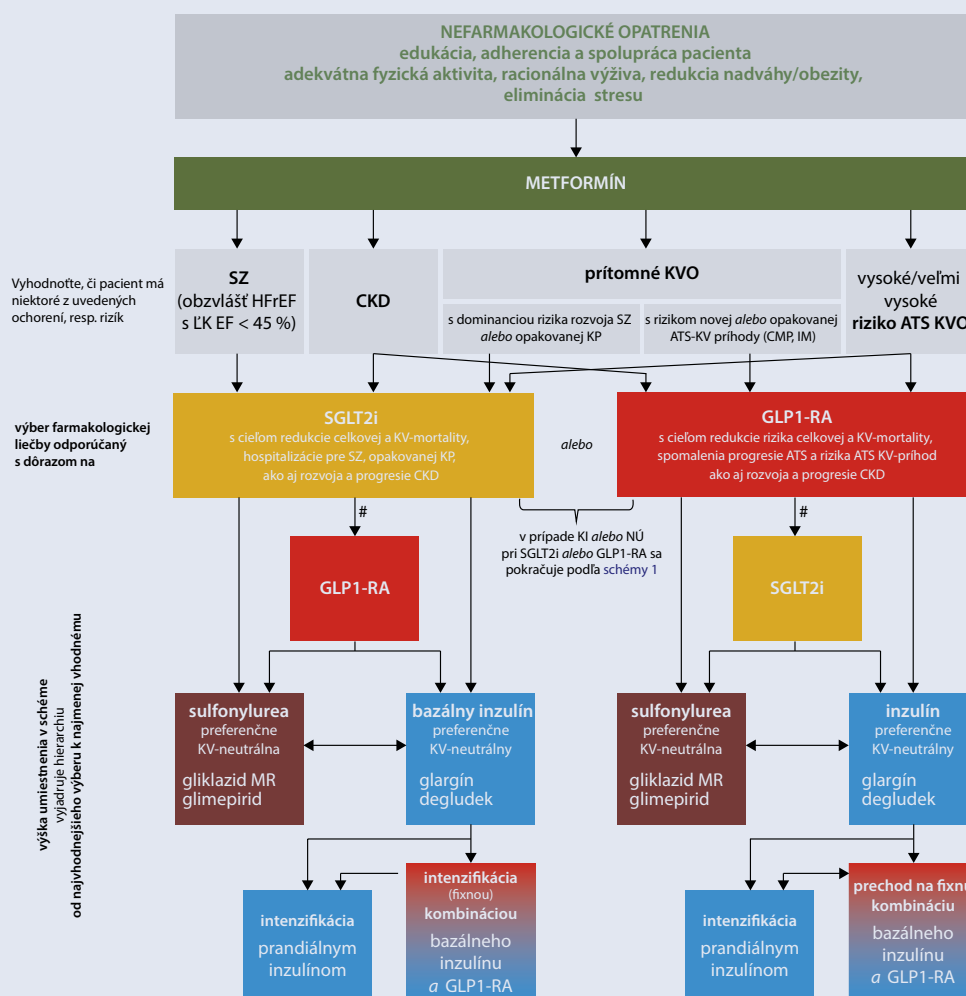
Uvedená hierarchia výberu okrem princípov redukcie KV-rizika a rizika CKD (pozri schému 2) odráža aj redukciu rizika hypoglykémie a prírastku na telesnej hmotnosti, priaznivého účinku na krvný tlak a krvné tuky.

Pokiaľ je hlavným výberom len cena liečby, nejedná sa o postup založený na poznatkoch EBM, a preto túto kategóriu neuvádzame.

Použitie farmák, ktoré na príslušných neskorších pozíciách nie sú uvedené, obmedzuje SPC. Ide najmä o PPARy-A a DPP4i

|   |   |                                  |
|---|---|----------------------------------|
| SGLT2-inhibitor                               | # IO: nie je hradenou liečbou   |                                  |
| agonista GLP1-receptorov                      | 1 IO: hradená je iba fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1-RA                            |                                  |
| DPP4-inhibitor                                | 2 IO: hradená je iba fixná kombinácia pioglitazónu a alogliptínu                              |                                  |
| sulfonylurea                                  | ATS – aterosklerotický  | ICHS – ischemická choroba srdca  |
| inzulín                                       | CKD – chronická choroba obličiek  | IM – infarkt myokardu            |
| fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1-RA | CMP – cievná mozgová príhoda  | IO – indikačné obmedzenie        |
| PPARy-agonista                                | CSII – kontinuálna subkutánna infúzia inzulínu (podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy) | KI – kontraindikácia             |
|   |   | KV – kardiovaskulárne            |
|   |   | KVO – kardiovaskulárne ochorenie |
|   |   | PPARy-A – PPARy-agonista         |

## Schéma 2 | Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T s vysokým a veľmi vysokým KV-rizikom alebo prítomným CKD



základný a kľúčový krok predstavuje optimalizácia režimu a diétnych opatrení

V prípade intolerancie alebo kontraindikácie (KI) metformínu je podľa SPC možné ako iniciálnu liečbu použiť všetky skupiny uvedené na druhej pozícii. Indikačné obmedzenie (IO) však ako hradenú liečbu umožňuje použiť len inhibítor DPP4, derivát sulfonylurey, inzulín alebo PPAR $\gamma$ -agonistu. Za určitých okolností je potrebné začať iniciálnu liečbu inzulínom aj bez podmienky KI alebo intolerancie metformínu. Tieto okolnosti sú uvedené v texte.

**Výber farmaka v 2. línii, t. j. do kombinácie k metformínu** má u pacientov s prítomným KVO a/alebo chronickou chorobou obličiek (CKD) alebo s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom dôrazne odporúčanú hierarchiu. Hierarchia vychádza z EBM-dôkazov morbiditno mortalitnej prognózy – benefitov/rizik, ktoré sú uvedené v texte.

V schéme hierarchiu vyjadruje výška umiestnenia od najvhodnejšieho výberu k najmenej vhodnému. Niektoré cesty pre hradenú liečbu limituje indikačné obmedzenie (IO). Limitovaný postup označuje značka #.

Farmaká, ktoré na príslušných pozíciách nie sú uvedené (DPP4i, PPAR $\gamma$ -A), ich použitie v uvedenej kombinácii neuvádza SPC.

# IO: nie je hradenou liečbou

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| ATS – aterosklerotický/ateroskleróza | KI – kontraindikácia                      |
| CKD – chronická choroba obličiek     | KP – kronárna príhoda                     |
| CMP – cievna mozgová príhoda         | KV – kardiovaskulárny                     |
| EBM – medicína založená na dôkazoch  | KVO – kardiovaskulárne ochorenie          |
| GLP1-RA – agonisty GLP1-receptorov   | NÚ – nežiaduce účinky                     |
| ICHS – ischemická choroba srdca      | MR – riadene uvoľňovanie/Modified-Release |
| IM – infarkt myokardu                | SGLT2i – inhibítory kotransportu SGLT2    |
| IO – indikačné obmedzenie            | SZ – srdcové zlyhávanie                   |

klade týchto výsledkov, ako aj výsledkov z experimentálnych štúdií na zvieratách a humánných subjektoch bol vyvodенý záver, že GLP1-RA účinkujú hlavne prostredníctvom spomalenia rozvoja aterosklerózy [12].

Ďalší trend pozorovateľný z výsledkov štúdií s GLP1-RA potvrdil známy fakt z iných klinických štúdií, že efekt liekov v danej skupine je tým vyšší, čím vyššie je bazálne riziko vyjadrené incidenciou primárneho výsledku v placebovej skupine. V štúdií s albiglutidom bolo najvyššie bazálne riziko 59/1 000 pacientov/rok spojené s najväčšou redukciou primárneho výsledku o 13/1 000 pacientov/rok [7]. V štúdií s dulaglutidom (REWIND) bolo najnižšie bazálne riziko 27/1 000 pacientov/rok asociované s najmenším, ale štatisticky významným znížením primárneho výsledku o 3/1 000 pacientov/rok [8].

Terapeutický postup zhrňa schéma 1 a schéma 2, ss. 62 a 63.

## Aká je aktuálna filozofia antidiabetickej liečby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu?

Keďže liečime diabetes – ochorenie, pre ktoré je typický nadmerný vzostup cukru v krvi, určite jeho individualizovaná úprava, pretože bolo dokázané, že redukuje rozvoj mikrovaskulárnych komplikácií a tiež preto, že v opačnom prípade by sa už nejednalo o antidiabetickej liečbu. Medzi jednotlivými antidiabeticami sú však veľké rozdiely, a to nielen v efektívnosti a bezpečnosti úpravy glykémii a združených kardiometabolických ukazovateľov, ale najmä v priaznivom vs rizikovom účinku na riziko kardiocerebrovaskulárnej a renálnej morbiditity a mortality.

Podľa referenčných odporúčaní [13,14,16–19,23], ako aj názoru SDIA/SDS [21] sa za preferovanú iniciálnu farmakologickú liečbu DM2T považuje metformín a za optimálnu kombináciu k metformínu sa považuje GLP1-RA alebo SGLT2i. Tieto farmaká sú preferované nielen z dôvodu výrazného efektu na úpravu glykémii pri nízkom riziku hypoglykémie a priaznivom efekte na telesnú hmotnosť, ale najmä z dôvodu potvrdeného kardiovaskulárneho (KV), cerebrovaskulárneho a renálneho benefitu. Ak GLP1-RA alebo SGLT2i nie je možné použiť, v hierarchii výberu nasleduje DPP4i s potvrdenou KV-bezpečnosťou, a to sitagliptín alebo linagliptín. Na nižšej priečke vhodnosti výberu sú deriváty sulfonylurey (SU – preferenčne glicipirid a gliklazid MR) a inzulín, za najmenej uprednostňovaný výber, rezervovaný skôr len pre určité typy pacientov považujeme glitazóny, spomedzi ktorých je preferovaný pioglitazón (schéma 1, schéma 2).

Uvedená hierarchia výberu je vhodná pre všetkých pacientov s DM2T, obzvlášť je však odporúčaná u pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom KV-príhody, SZ alebo CKD a s dôrazom odporúčaným výberom u pacientov s už prítomným aterosklerotickým (ATS) KVO, SZ alebo cerebrovaskulárnym ochorením (CVO) alebo chronickým ochorením obličiek (chronic kidney disease – CKD). Ak pacient má prejavy alebo znaky srdcového zlyhania (SZ), alebo má CKD, alebo ATS/non-ATS kardiovaskulárne ochorenie s dominanciou rizika rozvoja

SZ, alebo má vysoké KV-riziko, je za preferovaný postup považovaná voľba SGLT2i s cieľom redukcie KV- a celkovej mortality, hospitalizácie pre SZ (schéma 2), ako aj rozvoja a progresie CKD – redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGF (vid' schému na s. 22). Ak pacient má ATS KVO s dominanciou rizika ATS KV-príhody, prekonal ATS KV-príhodu (IM, CMP, ochorenie periférnych artérií), alebo má vysoké riziko ATS KV-príhody, alebo má CKD, potom je za preferovaný postup považovaná voľba GLP1-RA s cieľom redukcie rizika KV- a celkovej mortality, spomalenia progresie ATS a rizika ATS KV-príhod, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie) [13,14,16–19,21,23]. Všeobecným argumentom preferencie GLP1-RA a SGLT2i do kombinácie s metformínom je v porovnaní s inými skupinami farmák aj výrazný efekt na HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie, redukcia telesnej hmotnosti a priaznivý efekt na viaceré KV-rizikové faktory (krvný tlak, krvné lipidy, chronický subklinický zápal). Iné skupiny farmák v porovnaní s GLP1-RA a SGLT2i neposkytujú žiadne zásadné výhody. Výhodou gliptínov, odporúčaných až na pozíciu po SGLT2i a GLP1-RA, je nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita, nízke riziko komplikácií a nežiaducich účinkov. Účinok na úpravu glykémie je však miernejší a nie je prekázaný ani morbiditno-mortalitný benefit. Ich najväčšou prednosťou je možnosť použitia v celom spektre klesajúcich funkcií obličiek vrátane pacientov s konečným štádiom chronického zlyhávania obličiek. Tieto vlastnosti sú výhodné najmä u starších pacientov.

Zaradenie SGLT2i alebo GLP1-RA do liečby u pacientov s KVO, resp. CKD alebo vysokým rizikom KVO sa odporúča nielen pri intenzifikácii glykemickej kontroly, ale aj nezávisle od nej, ako kardioprotektívna, resp. nefroprotektívna liečba, a to pridaním k predošlej liečbe alebo náhradou za iné antidiabeticke farmaká [13,14,16–19,23]. Rovnako pri intenzifikácii glykemickej kontroly farmakom z inej skupiny sa odporúča SGLT2i alebo GLP1-RA ponechať [13,14,16–19,23]. Uvedené princípy sa objavili už v odporúčaníach SDS z roku 2016 a boli vôbec jednými z prvých, ktoré inkorporovali výsledky nedávnych CVOT (Cardiovascular Outcome Trial) štúdií do preferenčného výberu liečby u konkrétneho pacienta, s cieľom znížiť konkrétne morbiditno-mortalitné riziko. V súčasnosti je takýto prístup už štandardnou súčasťou všetkých referenčných odporúčaní, ako sú aktuálne odporúčania EASD, ADA, AACE, ESC, CDA, CEEDEG a ďalších [13,14,16–19,23]. Napriek uvedenému je využívanie SGLT2i a GLP1-RA na Slovensku z nejasného dôvodu výrazne nižšie, než by zodpovedalo terapeutickému hodnotu týchto farmák, a je tiež nižšie než v okolitých krajinách [22], čo bolo predmetom opakovanej kritiky. Hoci príčinou tohto stavu bolo a do veľkej miery ešte stále je indikačné obmedzenie pre SGLT2i a GLP1-RA, stále sa výrazne prejavuje klinická inercia, čo je však celosvetový problém [22]. Tá sa prejavuje nielen celkovým nedostatočným používaním kardio- a nefroprotektívnych antidiabetík, ale rozdiel v používaní nebol ani u pacien-

tov s prítomným KVO a bez neho, a naopak nadmerne sa stále používajú rizikové deriváty sulfonylurey. V poslednej dobe sa situácia mierne zlepšuje a predmetom odbornej diskusie sa už viac stáva otázka, prečo pacient nemá v terapeutickej schéme zástupcu SGLT2i, obzvlášť, ak ide o pacienta s vysokým KV-rizikom alebo prítomným KVO alebo CKD, čo je spoločný názor nielen diabetológov, ale aj kardiológov a nefrológov. Obzvlášť, keď priaznivé KV- a nefroprotektívne výsledky boli zistené aj u pacientov so SZ, či CKD bez diabete. U každého pacienta s DM2T je preto potrebné myslieť na vysoké KV-riziko, stratifikovať ho a tento faktor zohľadniť aj pri výbere/úprave, resp. pravidelnom prehodnocovaní liečby. Rovnaká stratifikácia je potrebná v pravidelnom vyhodnocovaní renálnych parametrov. Táto filozofia prístupu k liečbe by sa mala uplatňovať aj u pacientov na jestvujúcej liečbe s dobrou glykemickou kontrolou. Pravidelné prehodnocovanie by malo brať do úvahy aktuálne KV- a renálne riziko, ktoré sa v priebehu času mení/progreduje, prekonanie KV-príhody, čo významne zvyšuje aj riziko SZ, jeho prejavy (aj bez predošlého KVO na podklade aterosklerózy), užívanie farmakoterapie s možným zvýšeným KV-rizikom a pod. Jednou z veľkých výhod je aj veľmi rýchly efekt SGLT2i, ktorý sa prejavuje už v priebehu prvých dní od pridania. A netreba tiež zabúdať na skutočnosť, že liečba SGLT2i oddaluje potrebu liečby inzulínom alebo aspoň umožňuje redukciu jeho dávok, a tiež že je výhodná aj z hľadiska šetrenia nákladov.

Dôležitú úlohu zohráva interdisciplinárna spolupráca, v rámci ktorej v kontexte redukcie rizika KV- a renálnej morbidita a mortality je kľúčová spolupráca diabetológa s kardiológom, nefrológom a neurológom, najmä s cieľom zlepšenia skorej identifikácie KV- a renálnych ochorení ako aj následnej optimalizácie liečby. Potrebná je tiež edukácia pacienta, ktorá okrem všeobecných tém by mala byť zameraná aj na problematiku rizika a možností ovplyvnenia KVO a diabetickej choroby obličiek, nakoľko úroveň týchto vedomostí je vo všeobecnosti medzi pacientmi nízka. Napokon, konečný výber liečby a terapeutických cieľov výrazne ovplyvňuje vek pacienta. Stúpajúci vek sa združuje so širším spektrom a závažnosťou pridružených ochorení, súčasťou liečbou viacerými farmakami, zvýšeným rizikom hypoglykémie a často aj zmenenými prejavmi hypoglykémie a syndrómom nevedomovania si hypoglykémie, prítomnosťou syndrómu krehkosti, poruchami kognitívnych funkcií, pamäte, demenciou, dezorientovanosťou, zmätenosťou, sociálne ekonomickými rizikami, odkázanosťou, osamelosťou, inkontinenciou, zvýšeným rizikom dehydratácie, sarkopéniou, vyšším rizikom závrátov a pádov a pod. Diabetik senior je teda komplikovanejší a zraniteľnejší, a preto aj výber liečby a jej intenzita musí tieto faktory zohľadňovať. S ohľadom na vyššie uvedené aspekty ide pritom o pomerne heterogénnu skupinu pacientov vyžadujúcu individualizáciu terapeutického prístupu. Aktuálne vo veku nad 65 rokov je na Slovensku viac ako polovica pacientov s DM2T.

## Literatúra

1. Ferrannini E, Rosenstock J. Clinical translation of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: Is there more or is there less than meets the eye? *Diabetes Care* 2021; 44(3): 641–646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0913Z>>.
2. [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865.
3. 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>>.
4. 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>>.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
6. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
7. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519–1529. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
8. Gerstein HC, Calhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
9. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark N et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>>.
10. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
11. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.
12. Drucker DJ. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes* 2018; 67(9): 1710–1719. Dostupné z DOI: <<http://10.2337/dbi18-0008>>.
13. [American Diabetes Association]. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Supplement 1):S111–124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S009>>.
14. [American Diabetes Association]. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S125–S150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S010>>.
15. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(10): e177–e232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>>.
16. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: 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* 2020; 63(2): 221–228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>>.

17. Caparrotta TM, Blackburn LAK, McGurnaghan SJ et al. Prescribing paradigm shift? Applying the 2019 European Society of Cardiology – led guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease to assess eligibility for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists as first-line monotherapy (or Add-on to Metformin Monotherapy) in type 2 diabetes in Scotland. *Diabetes Care* 2020; 43(9): 2034–2041. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0120>>.

18. 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>>.

19. Davies MJ, D'Alessio DA, 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>>.

20. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.

21. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(2 Suppl 1): 5–153.

22. Scherthner G, Shehadeh N, Ametov AS et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1):185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-020-01154-w>>.

23. Scherthner G, Lehmann R, Prázný M et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0622-7>>.

Časopis je indexovaný v:

**Seznam neimpaktovaných recenzovaných periodik Rady pro vývoj, výzkum a inovace vydávaných v ČR | Bibliographia medica Českoslova | Bibliographia medica Slovaka | Index Copernicus International**

#### 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 2021



**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 mimoriadne číslo/suplement 1 vychádza dňa 17. 9 2021 | Rukopisy, objednávky, námety a pripomienky zasielajte na adresu redakcie: fama@fa-ma.cz

[www.forumdiabetologicum.sk](http://www.forumdiabetologicum.sk)