

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 Tkáč¹, Emil Martinka²

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

²Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | ivan.tkac@upjs.sk | 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
Incidencia 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
Incidencia 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
Incidencia 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
Incidencia 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*

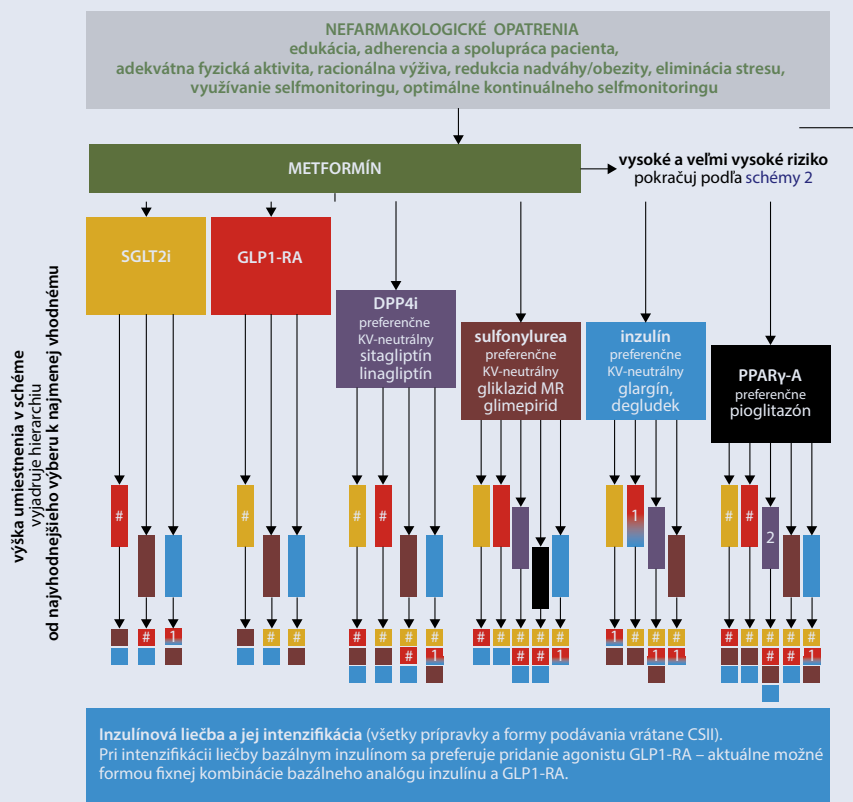
*signifikantné rozdiely

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)



Inzulínová liečba a jej intenzifikácia (všetky prípravky a formy podávania vrátane CSII). Pri intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom sa preferuje prídanie agonistu GLP1-RA – aktuálne možné formou fixnej kombinácie bazálneho analógu inzulínu a GLP1-RA.

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 #.

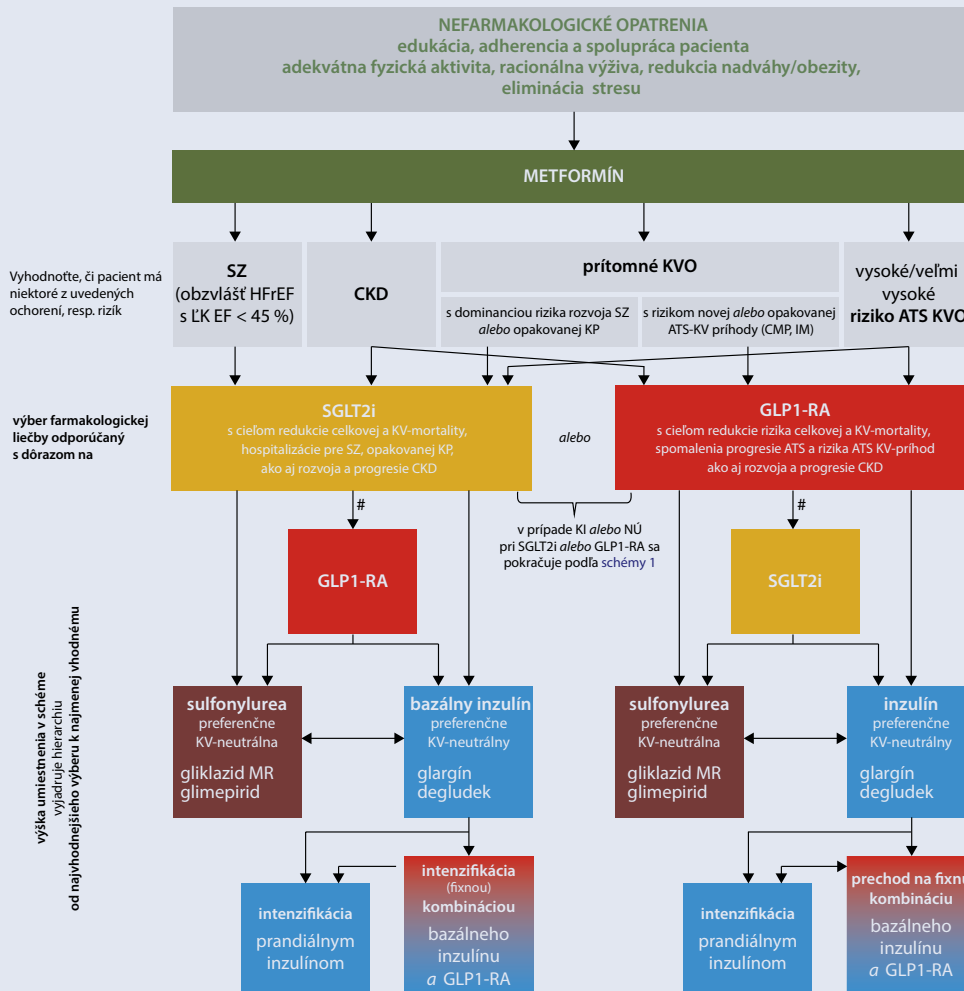
Uvedená hierarchia výberu okrem princípov redukcie KV-rizika a rizika CKD (pozri schému 2) odráža aj redukciu rizika hypoglykémie a prírastku na telesnej hmotnosti, priaznivého účinku na krvný tlak a krvné tuky.

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 pioglitazonu 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 γ -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 γ -A), ich použitie v uvedenej kombinácii neuvádza SPC.

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

klade týchto výsledkov, ako aj výsledkov z experimentálnych štúdií na zvieratách a humánnych subjektoch bol vyvodený 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 antidiabetikami 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 morbidita 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 glibenpirid 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_{1c} 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 antidiabetické 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 oddiaľuje 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