

Comment on the 2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases

Komentár k ESC/EASD 2019 Odporúčaniam pre diabetes, prediabetes a kardiovaskulárne ochorenia

Fábryová L^{1,2}, Martinka E³, Murín J⁴

¹MetabolKLINIK s.r.o, Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava, Slovenská republika

Všeobecne je známe, že výskyt diabetes mellitus sa celosvetovo zvyšuje. V niektorých lokalitách na svete postihuje 10 % populácie. Veľmi nepriaznivou skutočnosťou je aj to, že až u polovice jedincov ide o nediagnostikovaný diabetes mellitus. Tieto informácie sú viac ako iba alarmujúce. Reálne sa môže predpokladať, že v roku 2045 bude na svete viac ako 600 miliónov pacientov s DM. Približne rovnaký počet (600 miliónov) by malo byť prediabetikov s hyperglykémiou nalačno a s poruchou tolerancie glukózy. Predpokladá sa, že pandémie DM bude mať za následok zvýšenie výskytu kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Tieto skutočnosti budú mať nepriaznivé následky aj pri zvyšovaní veku a komorbidít (1).

Chronické komplikácie pri DM zahŕňajú makrovaskulárne [infarkt myokardu (IM), cievna mozgová príhoda (CMP), potreba revaskularizácie a periférne vaskulárne ochorenie (PAO)], ako aj mikrovaskulárne ochorenia (retinopatia, nefropatia a neuropatia). Diabetici s akoukoľvek mikrovaskulárnou komplikáciou 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 (1). KVO u pacientov s DM má v porovnaní s nediabetickými závažnejší priebeh, náročnejšiu liečbu s horšou prognózou.

Slovensko v rámci krajín Európskej únie (EÚ) zaostáva v dosahovaní „priemernej a zdravej dĺžky života“ (life expectancy, healthy life years) u oboch pohlaví. Podľa

údajov z Eurostatu v roku 2016 patrilo na Slovensku až 44 % celkového počtu úmrtí u osôb mladších ako 75 rokov (11 000 obyvateľov) do kategórie tzv. odvrátiteľných úmrtí. Priemer v štátoch EÚ je 34 %. K tomuto nepriaznivému trendu oproti ostatnej Európe prispieva jednak nárast nadhmotnosti/obezity, ale aj ďalších kardiometabolických ochorení (prediabetes, diabetes mellitus 2. typu (DM2T), artériová hypertenzia, dyslipidémia), ktoré sú významnými rizikovými faktormi pre nárast kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Treba si uvedomiť, že všetky uvedené chronické ochorenia patria medzi preventabilné (2).

V roku 2018 sme podľa Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) evidovali v diabetologických ambulanciách viac ako 350 tisíc diabetikov, 90 % boli pacienti s DM2T. Počas desaťročného obdobia 2009 – 2018 vykazovala prevalencia DM2T stúpajúci trend, miera prevalence v porovnaní s rokom 2009 vzrástla o 6,3 %. Nepriaznivé vzhľadom na dĺžku hyperglykemického impaktu je, že v priebehu ostatných rokov dochádza k posunu rozvoja DM2T do čoraz mladších vekových skupín (3).

DM2T je významným kardiometabolickým ochorením. Výskyt KVO je u pacientov 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 trojnásobne vyššia

Z ¹MetabolKLINIK s.r.o, Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava; ²Biomedicínskeho centra Slovenskej Akadémie Vied, Bratislava; ³Národného endokrinologického a diabetologického ústavu n. o., Lubochňa a ⁴I. internej kliniky LFUK a UNB, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 1. septembra 2020; prijaté dňa 7. septembra 2020

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Eubomíra Fábryová, PhD., MetabolKLINIK s.r.o, Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Cukrová 3, 811 08 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: lfabryova@metabolklinik.sk

(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 (4).

Logickým vývojovým krokom tejto pretrvávajúcej nepriaznivej situácie je snaha o spojenie síl popredných európskych kardiológov a diabetológov, načrtnutie možností riešení a vyústenie do inovovanej publikácie odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) zameraných na prevenciu a manažment kardiovaskulárnych ochorení u diabetikov a prediabetikov (5).

Nový dokument bol potrebný aj z dôvodu implementácie najnovších poznatkov z významných randomizovaných klinických štúdií (RCT), ktorých výsledky si vyžiadali zmeny v rôznych aspektoch personalizovaného manažmentu v populácii prediabetikov a diabetikov.

Do rúk sa nám dostáva preklad vreckovej verzie „odporúčaní“, avšak jednoznačne odporúčame prečítanie celého základného dokumentu (5), ktorý predstavuje ďalší prínos pre našu klinickú prax.

Vzhľadom na rozsiahlosť komentovaných odporúčaní sme si dovolili požiadať o komentár širší okruh odborníkov. Súčasne však musíme skonštatovať, že doba ide ďalej a v priebehu ročnej existencie uvedeného materiálu pribudlo množstvo ďalších nových poznatkov, ktoré by sme taktiež mali urýchlene implementovať do každodennej starostlivosti zameranej na prediabetikov a diabetikov, najmä v slovenskej populácii, ktorú charakterizujú vyššie uvedené nelichotivé čísla.

Prediabetes

Hoci sa včasná diagnostika DM2T zlepšuje, do budúcnosti musíme rátať s vysokým počtom „prediabetikov“, ako aj pacientov s metabolických syndrómom (viac ako 30 %), všetko pacientov s vysokým rizikom rozvoja DM2T.

Pokles energetického výdaja, spojený s nedostatkom pohybu, je spolu s nadbytkom skonsumovaných kalórií rozhodujúcim faktorom pri vzniku pandémie obezity, prediabetu a DM2T (diabesity).

Práve v týchto skupinách rizikových osôb máme dostatok dôkazov, s najvyššou triedou a úrovňou, o možnostiach zabrániť alebo oddialiť rozvoj DM2T komplexnou personalizovanou intenzifikáciou životného štýlu (diétne opatrenia, fyzická aktivita, redukcia hmotnosti, zanechanie fajčenia). Uvedené štandardné odporúčania modifikácie životného štýlu sú zhodné s publikovanými odporúčaniami pre kardiovaskulárnu prevenciu (tabuľka: Odporúčania pre modifikáciu životného štýlu u pacientov s DM a prediabetom, str. 18) (5).

Väčšina štúdií zameraných na prevenciu rozvoja DM2T u rizikových jedincov využíva komplexnú modifikáciu životného štýlu, založenú na kombinácii edukácie o význame

úpravy stravovacích návykov a cvičení minimálne v štandardne odporúčanej dávke 150 minút aeróbnej aktivity so strednou intenzitou týždenne za účelom dlhodobej redukcie hmotnosti minimálne o 5 % (Finnish Diabetes Prevention Study, Diabetes Prevention Program, DPP). DaQing štúdia bola prvou intervenčnou štúdiou porovnávajúcou efekt výživej intervencie, pohybovej aktivity a komplexnej modifikácie životného štýlu na incidenciu DM2T v rizikovej populácii prediabetikov s poruchou glukózovej tolerancie.

Nedostatkom pohybovej aktivity trpia dve tretiny Slovákov a sedavý životný štýl sa považuje za jeden z najväčších problémov, ktorému čelí zdravotníctvo 21. storočia. Na druhej strane množstvo epidemiologických aj intervenčných klinických štúdií poukazuje na benefičné účinky pravidelného cvičenia na celé spektrum fyziologických funkcií, ako aj na nenahraditeľnú úlohu pohybu v prevencii a liečbe prediabetu a DM2T a ďalších chronických neprenosných ochorení, ktorých patogenéza nemusí byť na prvý pohľad spojená s poruchou energetického metabolizmu.

Vzhľadom na obrovský nárast počtu prediabetických osôb sa v súčasnej literatúre objavuje nespočetné množstvo klinických štúdií a metaanalýz štúdií. Upozorníme na niektoré z nich.

V júli 2020 bola publikovaná metaanalýza 129 štúdií s vyše 10 miliónmi osôb. V bežnej populácii sa prediabetes spájal so zvýšeným rizikom úmrtnosti z akejkoľvek príčiny (relatívne riziko 1,13, 95 % interval spoľahlivosti 1,10 až 1,17), kombinované KVO (1,15, 1,11 až 1,18), ischemická choroba srdca – ICHS (1,16; 1,11 až 1,21) a cievna mozgová príhoda – CMP (1,14; 1,08 až 1,20) v mediáne doby sledovania 9,8 rokov. V porovnaní s pacientmi s normálnou glykémiou bol absolútny rozdiel rizika u prediabetikov pre úmrtnosť zo všetkých príčin, kombinované KVO, ICHS, CMP 7,36 (95 % interval spoľahlivosti 9,59 až 12,51), 8,75 (6,41 až 10,49), 6,59 (4,53 až 8,65) a 3,68 (2,10 až 5,26) na 10 000 osobo/rokov. Pacienti s poruchou glukózovej tolerancie mali vyššie riziko úmrtnosti zo všetkých príčin, ICHS a CMP ako pacienti s hyperglykémiou nalačno. U pacientov s ASKVO sa prediabetes spájal so zvýšeným rizikom mortality zo všetkých príčin (relatívne riziko 1,36, 95 % interval spoľahlivosti 1,21 až 1,54), kombinovaných KVO (1,37, 1,23 až 1,53) a ICHS (1,15, 1,02 až 1,29) v priemernej dobe sledovania 3,2 roka, bez rozdielu rizika CMP (1,05, 0,81 až 1,36). V porovnaní s normoglykemickými pacientmi bol u osôb s ASKVO a prediabetom absolútny rozdiel rizika pre mortalitu zo všetkých príčin, kombinované KVO, ICHS a CMP 66,19 (95 % interval spoľahlivosti 38,60 až 99,25), 189,77 (117,97 až 271,84), 40,62 (5,42 až 78,53) a 8,54 (32,43 až 61,45) na 10 000 osobo/rokov. Výsledky metaanalýzy naznačujú, že prediabetes sa spája so zvýšeným rizikom mortality a KVO vo všeobecnej populácii, ale aj v populácii s ASKVO (6).

Prediabetes v kombinácii s prehypertenziou zvyšuje riziko mortality zo všetkých príčin najmä u osôb s nadhmotnosťou a vysokými hodnotami non-HDL-C (7).

Kombinovaná hypolipidemická liečba je účinná nielen u diabetikov, ale vedie k zníženiu rizika veľkých KV príhod aj u prediabetických jedincov, ako dokázala analýza predšpecifikovaných podskupín v klinickej štúdii ODYSSEY OUTCOMES (8).

Skríning a vhodná prevencia rozvoja prediabetických štádií, ako aj liečba prediabetikov môžu prispieť k primárnej a sekundárnej prevencii KVO (6).

Kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Novinkou v komentovaných odporúčaniach ESC/EASD 2019 je rozdelenie diabetikov do troch kategórií kardiovaskulárneho rizika (tabuľka 7, str. 14) (5). Nedostatkom súčasnej 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. Klinickí pracovníci vedia, že reálne určenie času vzniku DM je veľmi náročné najmä u obéznych diabetikov 2. typu, u ktorých môže ochorenie prebiehať bezpríznakovo a môže byť dlhší čas nediagnostikované. Stanovenie exaktného času vzniku DM2T možno predpokladať v hrubých odhadoch. Veľká väčšina diabetikov 2. typu má v čase stanovenia diagnózy už prítomné aj ďalšie KV rizikové faktory (nadmotať/obezita, artériová hypertenzia, dyslipidémia), čiže predpoklad je, že veľká väčšina diabetikov 2. typu bude patriť do kategórie vysokého kardiovaskulárneho rizika.

V tom istom čase ako komentované odporúčania ESC/EASD 2019 boli publikované aj odporúčania ESC/EAS (Európska spoločnosť pre aterosklerózu, European Atherosclerosis Society). Konfúzne môže pôsobiť rozdielna definícia cieľového orgánového poškodenia. V ESC/EASD 2019 odporúčaniach je orgánové postihnutie definované ako proteinúria, zhoršenie obličkových funkcií (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²), hypertrofia ľavej komory alebo retinopatia (tabuľka 7, str. 14). Kým v odporúčaniach ESC/EAS 2019 (9) ako mikroalbuminúria, retinopatia alebo neuropatia. Na zaradenie pacienta s DM do kategórie veľmi vysokého rizika bude v klinickej praxi najracionálnejšie využívať prítomnosť všetkých uvedených orgánových komplikácií na kvalifikáciu diabetika do kategórie veľmi vysokého rizika.

Genetika vo vzťahu medzi diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnym ochorením

V ostatnom období pribúda obrovský počet vedeckých publikácií, ktoré vedú k dramatickému pokroku v našom chápaní genetického základu DM2T, ako aj ďalších kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Identifikácia objavených zdieľaných génov

pre D2T a KVO (lokus 9p21, gén pre IRS1 (Insulin Receptor Substrate 1) na chromozóme 2q36, gény ovplyvňujúce metabolismus triacylglycerolov: gén pre LPL (lipoproteínová lipáza) a gén pre ANGPTL4 – Angiopoietin-like 4) naznačujú, že DM2T nie je len dôležitým epidemiologickým, ale aj genetickým rizikovým faktorom pre rozvoj KVO. Formálne analýzy získané magnetickou rezonanciou (MR) začínajú objasňovať vzťah medzi DM2T a jeho charakteristikami (glykémia nalačno, inzulín nalačno, glykovaný hemoglobín (HbA1c), inzulínová rezistencia a sekrécia inzulínu), ako aj rôznymi patofyziologickými cestami rozvoja KVO. Genetické štúdie pomohli objasniť, či liečba zameraná na KVO (napríklad hypolipidemická) je diabetogénna, či manažment DM2T antidiabetikami (napríklad sulfonylureové antidiabetiká) vedie k zvýšeniu rizika rozvoja KVO alebo niektoré antidiabetiká sú kardioprotektívne (agonisty GLP-1 receptorov – GLP-1 RA). Lepšie pochopenie genetiky medzi DM2T a KVO nám v budúcnosti môže poskytnúť potrebné poznatky na identifikáciu diabetikov s vyšším rizikom rozvoja KVO, čiže diabetikov, ktorí vyžadujú intenzívnu prevenciu KVO, ale súčasne aj personalizovanú účinnú farmakoterapiu. S úspechom identifikácie génov a variantov génov predisponujúcich k DM2T a KVO súvisí aj naša schopnosť rozdeliť diabetikov 2. typu na rôzne patofyziologické podskupiny s rôznym rizikom pre rozvoj KVO. Prioritou budúceho výskumu sú rozsiahle geneticko-epidemiologické štúdie KVO vyskytujúcich sa u diabetikov 2. typu, testovanie zadaných lokusov u diabetikov 2. typu ako rizikového faktora pre rozvoj KVO, preskúmanie molekulárnych mechanizmov, ktoré objasnia vzťah DM2T ku KVO, ako aj genotypizácia diabetikov 2. typu s KVO zaradených do klinických štúdií zameraných na preskúmanie účinku diabetogénnych lokusov. Konečným cieľom narastajúcich vedomostí o genetickom vzťahu medzi DM2T a KVO je jednak zlepšenie terapie, ale najmä prevencie u diabetikov 2. typu s vysokým rizikom rozvoja KVO (10).

Manažment porúch metabolizmu lipidov u pacientov s diabetes mellitus

Obidva najčastejšie typy diabetes mellitus – DM 2. typu aj 1. typu zvyšujú riziko rozvoja KVO. Riziko predčasných KV príhod je vyššie u žien, u pacientov s dlhotrvajúcim DM (dlhší hyperglykemický impakt), ako aj u pacientov s rozvinutými mikrovaskulárnymi komplikáciami (najmä obličkovými). Údaje o vyššom KV riziku sa nám množia aj u pacientov prediabetikov. Všetky tieto skutočnosti poukazujú na nevyhnutnosť súbežnej intenzívnej kontroly všetkých KV rizikových faktorov u pacientov s DM, ako aj prediabetikov, poruchy metabolizmu lipidov nevynímajúc.

Vzťah LDL cholesterolu (LDL-C, cholesterol v lipoproteíne s nízkou hustotou) ku zvýšenému riziku KVO je veľmi dobre známy. K dispozícii máme ďalšie nové dôkazy z observačných štúdií, randomizovaných klinických štúdií a Mendelovských

randomizačných štúdií vo všeobecnej populácii, ale aj v populácii pacientov s prediabetom a DM, ktoré jednoznačne preukázali príčinnú súvislosť medzi LDL-C a ASKVO. LDL-C zostáva 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 ASKVO závisí od veľkosti poklesu LDL-C. Ide o pokles dosiahnutý nielen titráciou prvolíniových statínov, ale aj kombináciou s ezetimibom alebo PCSK9 (proproteín 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 EBM (Evidence Based Medicine, medicíny založenej na dôkazoch) došlo v nových odporúčaní k zásadným zmenám cieľových hodnôt pre LDL-C. Rozsiahle klinické štúdie ukázali, 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 $\text{LDL-C} < 1,4 \text{ mmol/l}$ 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 $< 1,8 \text{ mmol/l}$ a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. V kategórii stredného KV rizika je cieľová hodnota pre LDL-C $< 2,6 \text{ mmol/l}$ (5).

Sekundárnym cieľom liečby zostáva non-HDL-C a apo B (sekundárne ciele využívame najmä u diabetikov s prítomnosťou aterogénnej dyslipidémie alebo u pacientov so zvýšenými hodnotami triacylglycerolov (TAG). Cieľovou hodnotou pre non-HDL-C (TC – HDL-C) je v jednotlivých rizikových kategóriách hodnota o 0,8 mmol/l vyššia ako cieľová hladina LDL-C. Cieľové hodnoty pre LDL-C, non-HDL-C a apo B v jednotlivých rizikových kategóriách sú uvedené v tabuľke Odporúčania pre manažment dyslipidémii hypolipidémikami na strane 23 (5).

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 osobitne vysoké u diabetikov s KVO oproti nediabetikom. Diabetici 2. typu liečení inhibítormi PCSK9 – evolocumabom mali po troch rokoch liečby výskyt závažných KV príhod (MACE) približne 17 % oproti nediabetikom, u ktorých bol výskyt 13 %.

Jestvuje pravdepodobne viac dôvodov, prečo redukcia KV príhod nie je úplne zhodná s redukciami KV príhod u nediabetikov. Základný mechanizmus ešte stále nechápeme do dôsledkov, ale faktory sprevádzajúce DM2T, ako nízky HDL-C, zvýšené hladiny triacylglycerolov (h-TAG), dlhotrvajúci hyperglykemický impakt, chronický subklinický zápal a hyperkoagulabilita, môžu významne prispievať ku reziduálnemu kardiovaskulárnemu riziku. 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 sa čiastočne spája so zvýšenou hladinou TAG a abnormálnym metabolizmom lipoproteínov bohatých na TAG (TRLs – triglyceride-rich lipoproteins). Medzi TRLs patria chylomikróny, remnantné chylomikrónové častice, VLDL (very low density lipoprotein, lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou) a ich remnantné častice IDL (intermediary density lipoprotein, lipoproteíny s intermediárnou hustotou).

V nedávno publikovanej rozsiahlej a dlhodobej štúdii autori preukázali, že vyššie hladiny remnantných lipoproteínov sa významne spájali 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 (11).

U pacientov so zvýšeným KV rizikom (diabetikov 2. typu, u pacientov s prediabetom, metabolickým syndrómom) býva bežne prítomná mierna hypertriacylglycerolémia (1,7 – 2,3 mmol/l). Uvedené hodnoty TAG sa spájajú s množstvom ďalších potenciálnych rizikových faktorov vrátane obezity, inzulinovej rezistencie, zvýšenými hladinami všetkých lipoproteínových častíc obsahujúcich apo B (vrátane remnantných lipoproteínových častíc a malých denzných LDL častíc), nízkymi hladinami HDL cholesterolu (HDL-C) (12).

Kauzálny vzťah cirkulujúcich hladín TAG ku KVO sa v odbornej literatúre rozoberá už najmenej päťdesiat rokov. Recentné genetické štúdie a analýzy podskupín z klinických štúdií s fibrátmi podporujú hypotézu úlohy TAG v KVO (13). V tejto súvislosti sa v odbornej literatúre rozoberali aj priaznivé účinky omega-3 mastných kyselín (ω -3 MK) v štúdiách REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial) a JELIS (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial) (14, 15). Okrem redukcie hladiny TAG (predovšetkým vo VLDL) je pravdepodobné, že ω -3 MK vedú k zníženiu TAG aj v remnantných lipoproteínových časticiach (RLP). Napriek desaťročiam experimentálnych údajov na zvieracích modeloch i u ľudí spájajúcich RLP s aterogenezou ostáva veľa nejasností v impakte RLP ako mediátora KVO spájaného s h-TAG u diabetikov 2. typu. Hlavnými obmedzeniami sú presná kvantifikácia hladiny RLP, ale aj nízky počet klinických štúdií zameraných na objasnenie kauzálnej úlohy RLP v rozvoji KVO u diabetikov 2. typu. V súčasnosti je zjavné, že nie každá h-TAG je spojená so zvýšenými hladinami RLP a RLP

môžu byť zvýšené aj u osôb s normálnymi hodnotami TAG a cholesterolu (pacienti s DM1T). Pre ďalší vývoj potrebujeme jednak nové metódy schopné presne kvantifikovať RLP pochádzajúce z rôznych metabolických ciest, ale aj otestovať u osôb s relatívne normálnymi hodnotami lipidov hypotézu, že RLP sprostredkovávajú reziduálne KV riziko u diabetikov 2. typu, prediabetikov alebo pacientov s metabolickým syndrómom (12).

Liečba statínmi naďalej zostáva liečbou prvej voľby pri h-TAG, v ďalšom postupe sa odporúčajú ω -3 MK, najmä icosapentaénová kyselina (EPA) 2 x 2 g denne 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).

Vývoj selektívnych modulátorov PPARa (SPPARM) ponúkne zrejme nový terapeutický prístup, uvidíme, či sa podarí vrátiť fibráty na lepšiu priečku armamentária hypolipidemík. Predklinické a klinické štúdie vyselektovali K877 – pemaifibrát na základe výrazného zníženia TAG, RLP, apo C-III so znížením postprandiálnej lipémie, priaznivého protizápalového efektu, vplyvu na glykemickú kontrolu a inzulínovú senzitivitu, bezpečnostného profilu (neovplyvňuje hladiny kreatinínu a hepatálnych testov), zvýšenie efluxu cholesterolu z makrofágov do HDL častíc. V súčasnosti prebieha veľká medzinárodná multicentrická viac ako päťročná štúdia PROMINENT (The Pemaifibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides in diabetic patients), ktorá hodnotí pemaifibrát 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 (16).

Hoci 90 % diabetikov sú diabetici 2. typu (odporúčania reflektujú najmä na túto veľkú skupinu pacientov), je potrebné doplniť, že 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.

Nikdy nesmieme však zabúdať na význam dodržiavania diétnych a režimových opatrení, ktoré sú veľmi dôležitou a verím tomu, že aj štandardnou súčasťou prvej línie manažmentu všetkých metabolických ochorení.

Odporúčania pre antidiabetický terapeutický manažment pacientov s DM 2. typu

Komentované odporúčania ESC/EASD 2019 považujeme aktuálne za referenčné terapeutické odporúčania pre liečbu DM2T, ktoré implementovali najnovšie poznatky

z randomizovaných klinických štúdií s antidiabetikami zo skupiny inhibítorov SGLT-2 kotransportu (iSGLT-2) a agonistov GLP-1 receptorov (GLP-1 RA), dizajnovaných s cieľom zhodnotenia kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti, respektíve benefitu. Takmer všetky preukázali viaceré kardioprotektívne a nefroprotektívne vlastnosti a viedli k zásadným zmenám v pohľade na terapeutickú schému pre DM2T a preferenčný výber antidiabetík (obrázok 3, str. 31, ESC/EASD 2019) (5).

Je potrebné spresniť, že v reflektujúcich štúdiách (EMPA-REG OUTCOME, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, CANVAS, EXSCEL, HARMONY) mala väčšina zaradených diabetikov 2. typu prítomné ASKVO. Práve na základe ich výsledkov došlo k posunu z glukocentrického prístupu na prístup zdôrazňujúci výber antidiabetika preferenčne podľa potvrdeného priaznivého ovplyvnenia KV a renálnej morbidita a mortality. Pokiaľ má diabetik 2. typu prítomné ASKVO, srdcové zlyhávanie (SZ) alebo chronické obličkové ochorenie (CKD), pri intenzifikácii nedostatočnej glykemickej kontroly sa preferenčne odporúča antidiabetikum s potvrdeným kardioprotektívnym, respektíve nefroprotektívnym účinkom zo skupiny iSGLT-2 alebo GLP-1 RA s cieľom redukcie KV a celkovej mortality, redukcie ASKVO, redukcie hospitalizácií pre SZ a redukcie rozvoja a progresie CKD. V prípade SZ alebo CKD s adekvátnou eGF (< 60 ml/min/1,72 m²) s preferenciou iSGLT-2 a naopak, vyhýbaním sa liečbe tiazolidindiónmi. Prípravky na základe sulfonylurey (SU) boli odsunuté na posledné miesta výberu (4).

Treba však doplniť, že vývoj sa nezastavil a koncom roka 2019 a začiatkom roka 2020 boli publikované ďalšie odporúčania EASD/ADA (American Diabetes Association) 2019/2020, ktoré zohľadňovali poznatky (17, 18) z novších štúdií s iSGLT-2 a GLP-1 RA, do ktorých boli zaradení aj pacienti bez dovtedy známeho ASKVO alebo CKD, ale vo veľmi vysokom/vysokom KV riziku (REWIND, DECLARE TIMI 58, PIONEER 6, EMPRISE, CREDENCE) (19, 20, 21). Rozhodovanie o pridaní farmaka s potvrdeným KV benefitom (iSGLT-2 alebo GLP-1 RA) nemá byť podmienené „len“ neuspokojivou hodnotou glykovaného hemoglobínu (HbA1c), ale najmä prítomnosťou ASKVO alebo CKD, respektíve veľmi vysokým/vysokým KV rizikom, ako kardioprotektívna a nefroprotektívna liečba, optimálne už k metformínu (ESC/EASD 2019 a EASD/ADA 2019/2020), respektíve aj ako prvá voľba (ESC/EASD 2019). Preferenčne je indikáciou pre podávanie iSGLT-2 redukcia KV aj celkovej mortality, redukcia hospitalizácie pre SZ a redukcia rozvoja a progresie CKD. Preferenčnou indikáciou pre GLP-1 RA je redukcia KV a celkovej mortality, redukcia ASKVO a redukcia rozvoja a progresie CKD. Pokiaľ je pacient v čase pridávania iSGLT-2 alebo GLP-1 RA už liečený dvojkombináciou alebo viackombináciou antidiabetík s adekvátnou glykemickou kontrolou, odporúča sa na prevenciu vzniku hypoglykémie zredukovať, respektíve vysadiť iné antidiabetikum, napríklad

sulfonylureu, glinidy, inzulín a podobne. Na základe výsledkov štúdie CREDENCE s kanagliflozínom, odporúčanie posunulo dolnú hranicu eGF pre iSGLT-2 na 30 ml/min/1,72 m², čo sa už odrazilo aj v SPC pre kanagliflozín, nie však pre iné iSGLT-2. Dôraz pre využívanie iSGLT-2 a GLP-1 RA u pacientov so zvýšeným KV rizikom súvisí aj so skutočnosťou, že viaceré skupiny antidiabetík sa spájajú so zvýšeným KV rizikom, najmä srdcového zlyhávania [tiazolidindióny (glitazóny), saxagliptín, či sulfonylurea].

U pacientov bez prítomného ASKVO, bez CKD a bez veľmi vysokého/vysokého KV rizika, je za účelom intenzifikácie glykemickej kontroly do dvojkombinácie s metformínom vhodné použiť farmaká s nízkym rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti a s priaznivým alebo neutrálnym KV a renálnym účinkom, ako sú: iSGLT-2, GLP-1 RA, inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (iDPP-4), prípadne pioglitazón s vedomím rizík, ktoré sa s liečbou tiazolidindiónmi spájajú (retencia tekutín). Za KV neutrálne sa považujú iDPP-4, a to sitagliptín a linagliptín, kým saxagliptín sa združuje so zvýšeným rizikom SZ.

Do trojkombinácie sa odporúča ďalšia z uvedených skupín antidiabetík, ktorá ešte nebola použitá. Vzhľadom na KV riziko sa za neutrálne a bezpečné považuje aj bazálny inzulín glargín a degludek. Spomedzi prípravkov na základe sulfonylurey sa vzhľadom na KV riziko okrem gluklazidu MR ako neutrálny a bezpečný podľa výsledkov štúdie CAROLINA (linagliptín vs. glimepirid) ukázal aj glimepirid. Ostatné SU sa môžu spájať so zvýšeným KV rizikom. Antidiabetiká zo skupiny SU a glinidy sa v odporúčaní ESC/EASD 2019, ako aj EASD/ADA 2019/2020 odsunuli až na posledné miesta terapeutической schémy, a to pre viaceré uvedené riziká a nevýhody (vysoké riziko hypoglykémie, prírastok na hmotnosti a vyššie KV riziko) (5, 17, 18).

Manažment krvného tlaku u pacientov s diabetes mellitus

Artérová hypertenzia (AHT) je často prítomná u diabetikov 2. typu už v čase stanovenia diagnózy (80 % novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu) (22), prispieva k vzostupu morbidity a mortality.

Oproti predchádzajúcim ESC/EASD 2013 (23) bol cieľový krvný tlak zmenený zo 140/85 na nižšie cieľové hodnoty, ktoré sú prísne individualizované podľa rizikového profilu diabetika (vek, diabetická nefropatia – eGF < 60 ml/min/1,73 m² a/alebo perzistentnej proteinúrie > 3 mg/mmol, v trvaní ≥ 90 dní, riziko cievnej mozgovej príhody). Obvykle je cieľový systolický krvný tlak (STK) 120 – 130 mmHg, u starších diabetikov (≥ 65 rokov) cieľme k hodnote systolického TK 130 – 139 mmHg. Bez zreteľa na vek by mal byť diastolický krvný tlak (DTK) < 80 mmHg, ale nie menej ako 70 mmHg (Odporúčania pre manažment krvného tlaku u diabetikov/

prediabetikov sumarizuje tabuľka na str. 21 (5). Pre všetkých diabetikov/prediabetikov s hodnotami krvného tlaku > 140/90 mmHg sa odporúča zmena životného štýlu súbežne s prvolíniovou kombinovanou antihypertenzívnou liečbou. Liečba by mala začínať inhibítormi renín-angiotenzínového systému (ACEi alebo ARB) v kombinácii s kalciovými antagonistami alebo tiazidovým diuretikom. Použitie betablokátorov sa odporúča pri prítomnosti ICHS alebo SZ. Odporúčania zdôrazňujú užitočnosť selfmonitoringu krvného tlaku (BPSM), ako aj ambulantné monitorovanie krvného tlaku (ABPM) u diabetikov/prediabetikov. V odporúčaníach sú uvedené nové antidiabetiká GLP-1 RA (pokles TK o 1,2/0,6 mmHg, štúdia LEADER) a inhibítory SGLT2 (priemerná redukcia TK o 2,46/1,46 mmHg), avšak usmernenia nešpecifikujú, akým spôsobom by mali byť zahrnuté do liečebného algoritmu diabetikov/prediabetikov a ako by mali byť pacienti manažovaní vo vzťahu k ostatnej antihypertenzívnej liečbe.

Antiagregačná liečba u diabetikov

V primárnej prevencii u diabetikov s nízkym alebo stredným KV rizikom aspirín mierne znižuje výskyt KV príhod, avšak u obidvoch pohlaví významne zvyšuje mieru najmä gastrointestinálneho krvácania. Jeho podávanie možno odporúčať u veľmi vysoko/vysoko rizikových diabetikov bez kontraindikácií podávania antiagregačnej liečby. Toto odporúčanie je však rozporuplné, najmä vzhľadom na výsledky recentných klinických štúdií s opačnou asociáciou. Prínos antiagregačnej liečby v primárnej prevencii by mohlo zvýšiť širšie používanie inhibítorov protónovej pumpy, ale intenzifikácia antiagregačnej liečby je u týchto pacientov stále nejasná. Momentálne nie je známe, či efekt antiagregačnej profylaktickej liečby je obdobný aj u pacientov s prediabetom.

V sekundárnej prevencii nie sú žiadne zmeny týkajúce sa antiagregačnej liečby. Základom je duálna antiagregačná terapia u pacientov po revaskularizácii myokardu a predĺženie jej používania na viac ako tri roky po akútnom IM u selektovaných pacientov, ako aj používanie nízkych dávok rivaroxabanu.

Multifaktoriálne ovplyvnenie KV rizikových faktorov (glykemická kompenzácia, systolický krvný tlak, lipidy) u diabetikov vedie k redukcii KV príhod o 75 % a je mimoriadne dôležité, ale stále sa využíva nedostatočne.

Srdcové zlyhávania a diabetes mellitus

Výsledky klinických štúdií s SGLT2 inhibítormi posunuli prevenciu a manažment srdcového zlyhávania u pacientov s prediabetom a DM do „nového svetla“. Práve táto časť ESC/EASD 2019 odporúčaní obsahuje najviac zmien oproti ostatne publikovaným odporúčaniam ESC/EASD 2013 (23).

Pacienti s prediabetom a diabetici majú zvýšené riziko rozvoja srdcového zlyhávania. K rozvoju SZ u diabetikov prispieva: často prítomná obezita už v prediabetických štádiách, prítomnosť ťažšej asymptomatickej difúznej formy ICHS so zvýšeným rizikom prekonania infarktu myokardu, prítomnosť chronického obličkového ochorenia, ťažšia sprievodná hypertenzia, diabetická kardiomyopatia, ale aj priame pôsobenie inzulínu (inzulínová rezistencia) a hyperglykémie na myokard. Novou oblasťou je výskum týkajúci sa úlohy regulátornej RNA (regRNA) pri srdcovom zlyhávaní (24).

Vo výsledkoch Maastrichskej štúdie, publikovaných v tomto roku, bola u prediabetikov hodnotená zmena štruktúry a funkcie pravej komory (PK) a pravej predsieni (PP) pri zvýšenom riziku SZ. Prediabetes bol spojený so štrukturálnymi zmenami PP a PK a so zhoršenou systolickou a diastolickou funkciou PK nezávisle od iných KV rizikových faktorov. To naznačuje, že prediabetes ovplyvňuje štruktúru a funkciu PP a PK v dôsledku priameho postihnutia myokardu (25).

Výskyt DM2T je relatívne častý u pacientov so SZ, je to asi 30 – 40 %, viac pri akútnom a menej pri chronickom SZ, a najmä pri srdcovom zlyhávaní so zachovalou ejekčnou frakciou (HFpEF) a oveľa menej pri SZ s redukovanou ejekčnou frakciou, (HFrEF), pričom v tomto prípade obvykle trpí pacient aj myokardiálnou ischémiou. Vyššie riziko vývoja SZ je pre oba uvedené typy SZ, t. j. pri HFrEF, ale i pri HFpEF. Avšak aj samotné SZ zvyšuje riziko rozvoja DM. Koexistencia dvoch entít „diabetes mellitus a srdcového zlyhávania“ zvyšuje výskyt hospitalizácií pre SZ, zvyšuje KV, ale i celkovú mortalitu. Riziko uvedených komplikácií je vyššie pre HFrEF.

Vzhľadom na liečbu SZ u pacientov s DM je zmenou, ktorá vedie k zlepšeniu prognózy u diabetikov i nediabetikov s HFrEF, začlenenie inhibítorov neprilyzínu (ARNI – Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) do terapeutického algoritmu. Navyše inhibitory neprilyzínu zlepšujú kontrolu glykémie a vedú k neskoršej potrebe liečby inzulínom. Ďalšou veľmi dôležitou zmenou, pokiaľ nie najdôležitejšou v manažmente diabetikov so SZ, bolo zavedenie prvolíniovej terapie SGLT2 inhibítormi (zníženie hospitalizácií pre SZ v štúdiách s empagliflozínom, kanagliflozínom a dapagliflozínom, zníženie kardiovaskulárnej úmrtnosti a úmrtnosti z akýchkoľvek príčin empagliflozínom. GL-1RA majú neutrálny efekt na SZ (liraglutid, semaglutid, dulaglutid). Ďalšie podrobnosti sú uvedené v časti Odporúčania pre antidiabetický terapeutický manažment pacientov s DM 2. typu (5).

Záver

V roku 2019 boli publikované dôležité odporúčania pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s diabetes mellitus, ako aj s prediabetom (ESC/EASD 2019). Prínos odporúčaní je v stratifikácii rizika, odporúčaných skríningových

vyšetreniach, v prevencii a liečbe kardiovaskulárnych rizikových faktorov so zmenou cieľových hodnôt u pacientov s DM a prediabetom, ako aj v manažmente diabetikov s rozvinutým kardiovaskulárnym ochorením. Vývoj ide neustále dopredu, o čom svedčia aj nedávno inovované odporúčania týkajúce sa manažmentu diabetikov 2. typu. Cieľom implementácie 2019 ESC/EASD Odporúčaní pre diabetes, prediabetes a kardiovaskulárne ochorenia do našej každodennej klinickej praxe je dosiahnutie redukcie morbidita a mortality na KV ochorenia u pacientov s prediabetom a DM2T na Slovensku.

Literatúra

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: Summary. *Circulation*. 2020;141:e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000007
2. Fábryová L. Epidemiológia diabezy. In: Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčičky (Eds: Fábryová L, Holéczy P.) Brno: Facta Medica; 2019:27-40. ISBN 978-80-88056-09-6.
3. Národné centrum zdravotníckych informácií. Činnosť diabetologických ambulancií 2018. Bratislava, 2019. ZŠ-11/2019<http://www.nczi.sk>
4. Martinka E. Implementujeme aktuálne odporúčania ADA/EASD do liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu dostatočne? *Forum Diab* 2019;8:63-70.
5. 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;2:255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
6. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ* 2020;370:2297.doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>
7. Huang Y, Liu L, Huang Ch, et al. Impacts of Pre-Diabetes or Pre-hypertension on Subsequent Occurrence of Cardiovascular and All-Cause Mortality among Population without Cardiovascular Diseases. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2020;13:1743-1752.
8. 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;7:618-628.
9. 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>>
10. Goodarzi MO, Rotter JI. Genetics Insights in the Relationship Between Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease. *Circulation Research*. 2020;126:1526-1548. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316065
11. Cao ZX, Zhang HW, Jin JL, et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in pa-

- tients with diabetes and pre-diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:104. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01076-7>
12. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, et al. Remnants of the Triglyceride-Rich Lipoproteins, Diabetes and Cardiovascular Disease. *Diabetes* 2020;69:508-516. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0007>
13. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr Rev* 2019;40:537-557.
14. Bhatt DL, Steg PG, Mittleman M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
15. Marston NA, Giugliano RP, Kyung Ah 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;140:1308-1317. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998
16. 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.
17. Buse JB, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online December 19, 2019 <https://doi.org/10.2337/dc19-0066>
18. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020 Jan;43(Supplement 1):S98-S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
19. Gerstein HC, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-130.
20. Husain M, et al. PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-851.
21. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) Study. *Circulation*. 2019;139:2822-2830. <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>
22. Fábryová L. Rizikové faktory aterosklerózy v populácii novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu. Dizertačná práca. Bratislava: Lekárska Fakulta Univerzity Komenského; 2008:108.
23. Ryde'n L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-3087.
24. Gomes CP, Schroen B, Kuster GM, et al. Regulatory RNAs in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141:313-328. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042474
25. Linssen P, Veugen M, Henry R, et al. Associations of (pre)diabetes with right ventricular and atrial structure and function: the Maastricht Study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:88. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01055-y>