

Comment on 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases in patients with diabetes from the view of a diabetologist

Komentár k Odporúčaniam ESC 2023 pre manažment kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s diabetom z pohľadu diabetológa

Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n. o. Ľubochňa, Slovak Republic

Diagnostické a terapeutické odporúčania majú za cieľ poskytnúť čitateľovi návod na optimálny postup v príslušnej oblasti medicínskej praxe, ktorý integruje relevantné, medicínou dôkazov podporené poznatky („evidence based medicine – EBM“) zoradené podľa úrovne (sily) dôkazov. Odporúčania vrcholových medzinárodných spoločností, akou je aj Európska kardiologická spoločnosť (ESC) sa považujú za referenčné a majú zásadný význam pre klinickú prax. Avšak, keďže ich tvorba je vzhľadom na hutnosť a rozsah materiálu časovo náročná, nemusia k dátumu vydania vždy obsahovať všetky dôležité poznatky. Aktuálne komentované odporúčanie ESC pracovalo s poznatkami do konca januára 2023. Okrem toho ich komplexnú aplikáciu do praxe môžu v jednotlivých krajinách ovplyvniť príslušné okolnosti, akými sú napríklad podmienky, pri ktorých sú jednotlivé postupy hradené z verejného zdravotného poistenia, či predchádzajúca prax.

Hlavným motívom Odporúčaní ESC 2023 pre manažment kardiovaskulárnych ochorení u pacientov

Z Národného endokrinologického a diabetologického ústavu, n. o. Ľubochňa, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 4. marca 2024; prijaté dňa 20. marca 2024

s *diabetes mellitus* (v ďalšom texte ESC-Dia 2023) je zdôraznenie častej a klinicky veľmi zásadnej asociácie medzi diabetes mellitus (DM) osobitne 2. typu (DM2T), aterosklerózou podmienenými kardiovaskulárnymi ochoreniami (ASKVO), srdcovým zlyhávaním (SZ) a chronickou chorobou obličiek (CKD). Druhý hlavný motív sa týka aktuálnych možností manažmentu kardiovaskulárnych ochorení (KVO) u pacientov s DM2T, so špeciálnym dôrazom na poznatky získané z veľkých randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT) a ich metaanalýz zameraných na kardiovaskulárne (CVOT) a renálne (ROT) ukazovatele s antidiabetikami zo skupiny inhibítorov sodíkovo-glukózového kotransportu (SGLT2i) a agonistov receptorov pre glukagónu podobný peptid-1 (GLP1-RA), a nesteroidného antagonistu mineralokortikoidných receptorov – finerenón. Štúdie nielenže preukázali kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť, ale aj individuálnu superioritu SGLT2i a GLP-1RA vo viacerých kardiovaskulárnych a renálnych ukazovateľoch, čím demonštrovali kardioprotektívne a nefroprotektívne benefity.

Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Emil Martinka, PhD., Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Oddelenie diabetológie, Kollárova 282/3, 034 91 Ľubochňa, Slovenská republika, e-mail: martinkaemil@hotmail.com

Tie následne zásadným spôsobom ovplyvnili diabetologickú, kardiologickú aj nefrologickú prax. V tejto súvislosti je však potrebné upresniť, že mnohé z odporúčaní ESC-Dia 2023 boli už predtým publikované v referenčných odporúčaníach diabetologických spoločností EASD/ADA (European Association for the Study of Diabetes/American Diabetes Association) (2018, 2022), odporúčaníach ESC (2021, 2023) zameraných na SZ a v nefrologických odporúčaníach zameraných na manažment CKD u pacienta s DM (KDIGO 2022). Prednosťou odporúčania ESC-Dia 2023 je však komplexný pohľad na manažment KVO u pacientov s DM, čo súčasne zdôrazňuje potrebu interdisciplinárnej spolupráce. Materiál je preto využiteľný nielen v praxi kardiológa, ale aj v praxi diabetológa a nefrológa.

Interdisciplinárny prienik. Odporúčania ESC-Dia 2023 hneď v úvode zdôrazňujú interdisciplinárny prienik kardiológie, diabetológie a nefrológie. Odporúčajú, aby kardiológ aktívne pátral po prítomnosti DM a CKD a rovnako, aby diabetológ pravidelne vyhodnocoval status kardiovaskulárneho (KV) rizika a dynamiku vývoja markerov CKD. DM2T, ASKVO, SZ a CKD majú spoločné viaceré patofyziologické dráhy (indukované viscerálnou obezitou, endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva, subklinickým zápalom, oxidačným stresom, inzulínovou rezistenciou a ďalšími faktormi), a navzájom sa ovplyvňujú aj vzhľadom na prognózu a výber optimálnej liečby. Pacienti s DM, osobitne DM2T majú zvýšené riziko rozvoja ASKVO, najmä koronárnej choroby srdca (KCHS), SZ, fibrilácie predsiení (FiP), cievnej mozgovej príhody (CMP), ako aj ochorení aorty a periférnych artérií. Okrem toho je DM hlavným rizikovým faktorom rozvoja CKD, ktorá sama o sebe súvisí so zvýšeným KV morbiditno-mortalitným rizikom. Kombinácia DM2T s kardio-renálnymi komorbiditami tak významne zvyšuje riziko KV príhod, SZ a KV aj celkovú mortalitu.

Skríning pacientov s KVO na prítomnosť DM. Odhaduje sa, že 25 až 40 % pacientov s KVO má prítomný DM2T, pričom u mnohých pacientov nie je diagnostikovaný. Keďže súčasná prítomnosť DM a KVO významne ovplyvňuje prognózu aj liečbu

pacienta, ESC-Dia 2023 odporúčajú a priamo stanovujú spôsob skríningu na prítomnosť DM s využitím diagnostických metód a kritérií, ktoré sú v súlade s odporúčaniami referenčných diabetologických spoločností EASD/ADA. Skríning na prítomnosť DM by mal kardiológ realizovať, respektíve iniciovať u všetkých pacientov s KVO, a to preferenčne vyšetrením glykémie nalačno a/alebo glykovaného hemoglobínu (HbA1c) (I/A), prípadne použitím orálneho glukózového tolerančného testu – oGTT, ktorý je však náročnejší na prípravu pacienta aj uskutočnenie. Odporúčania ESC-Dia 2023 zdôrazňujú, že pacienti s ASKVO a/alebo SZ a/alebo FiP, a najmä tí, ktorí boli hospitalizovaní pre akútnu KV príhodu, by mali byť vyšetrení na prítomnosť DM. Poznanie, či má pacient s KVO aj DM, je kľúčové. Prítomnosť DM totiž zásadným spôsobom vplýva aj na manažment KVO.

Pacienti s podozrením na stresovú hyperglykémiu (zvýšená glykémia počas hospitalizácie s normálnym HbA1c), by mali mať zrealizované vyšetrenie na prítomnosť DM aj po prepustení. Zavedenie skríningu DM odporúčaného ESC-Dia 2023 odhalí v kardiologickej praxi nepochybne mnoho pacientov s nediagnostikovaným DM2T, ktoré mohlo dlho uniknúť pozornosti so všetkými dôsledkami na organizmus. Otázkou však bude praktická realizácia skríningu, napríklad, či kardiológ bude iba iniciátorom vyšetrenia, alebo bude vyšetrenia na prítomnosť DM u svojich pacientov aj priamo realizovať a vyhodnocovať a v prípade pozitívnej diagnózy odosielat' k diabetológovi?

Stratifikácia KV rizika u pacienta s DM tak, ako to odporúčajú aj ESC-Dia 2023, by mala byť súčasťou práce každého diabetológa. Pacienti s DM2T majú počas svojho života 2 – 4-násobne vyššie riziko rozvoja ASKVO vrátane KCHS, CMP, SZ a FiP, ako aj periférneho artériového ochorenia. Podľa rôznych zdrojov je KVO prítomné až u 30 – 40 % pacientov s DM2T, pričom ich liečba je náročnejšia a prognóza je v porovnaní s nediabetikmi horšia. ASKVO a SZ sú súčasne hlavnou príčinou morbidít a mortality pacientov s DM. ESC-Dia 2023 preto odporúčajú, aby u každého pacienta s DM bolo KV riziko pravidelne vyhodnocované. Prítomnosť, ako aj vysoké riziko

ASKVO, prítomnosť SZ, ako aj prítomnosť CKD významnou mierou ovplyvňujú výber antidiabetickej liečby a celkový manažment pacienta s DM.

Stratifikácia KV rizika u pacientov s DM2T je v ESC-Dia 2023 uvedená pomerne jasne. Veľmi vysoké riziko je definované klinicky preukázaným ASKVO alebo závažným poškodením cieľových orgánov (ZPCO), ktoré je definované ako: odhadovaná glomerulárna filtrácia (eGF) < 45 ml/min/1,73 m² nezávisle od albuminúrie, alebo eGF 45 – 59 ml/min/1,73 m² a mikroalbuminúria, hodnotená ako pomer albumínu ku kreatinínu v moči (UACR) 30 – 300 mg/g (štádium A2), alebo UACR > 300 mg/g (štádium A3), alebo ako prítomnosť mikrovaskulárneho poškodenia v najmenej troch rôznych lokalizáciách, napríklad mikroalbuminúria štádium A2 plus retinopatia plus neuropatia (I/B).

U pacientov s DM2T bez symptomatického ASKVO alebo ZPCO sa odporúča odhadnúť 10-ročné riziko fatálnych a nefatálnych KV príhod, ako sú infarkt myokardu (IM), cievná mozgová príhoda (CMP) použitím algoritmu SCORE2-Diabetes (I/B), čo je regionálne prekalibrovaný európsky model kalkulátora 10-ročného rizika SCORE2 pre použitie u pacientov s DM2T vo veku 40 – 69 rokov, ktorý veľmi vysoké KV riziko stanovuje úrovňou ≥ 20 %. Algoritmus SCORE2-Diabetes integruje informácie o konvenčných rizikových faktoroch KVO, ako je vek, fajčenie, systolický tlak krvi, celkový cholesterol a HDL cholesterol. Uľahčuje stratifikáciu rizika a čo je veľmi dôležité, zjednocuje komunikáciu v hodnotení rizika lekármi rôznych odborov. Je dostupný aj ako aplikácia do mobilného telefónu. Zdôrazňuje sa však, že odhad 10-ročného rizika slúži iba na usmernenie a k rozhodnutiam o manažmente/liečbe môžu viesť iné charakteristiky pacienta, bez ohľadu na hodnotu SCORE2- Diabetes.

Kategória „vysoké riziko“ zahŕňa pacientov, ktorí nespĺňajú kritériá s veľmi vysokým rizikom a podľa SCORE2-Diabetes majú 10-ročné riziko od 10 do < 20 %. V „strednom riziku“ sú pacienti, ktorí nespĺňajú kritériá vysokého rizika a podľa SCORE2-Diabetes majú odhadované 10-ročné riziko KVO v rozmedzí od 5 do < 10 %. Napokon, v „nízkom riziku“ sú pacienti, ktorí nespĺňajú kritériá stredného rizika a podľa SCORE2-Diabetes majú

10-ročné riziko KVO < 5 %. Treba však spresniť, že do tejto skupiny spadá len minimum pacientov s DM2T (mladší, s krátkym trvaním DM2T, bez dyslipidémie, bez hypertenzie s normálnymi funkciami obličiek). Pravidelné vyhodnocovanie stavu KV rizika u pacientov s DM2T je kľúčovým predpokladom pre včasné odhalenie a liečbu KVO. Odporúčania ESC-Dia 2023 okrem klinického vyšetrenia zahŕňajú aj monitorovanie biomarkerov a zobrazovacích vyšetrení, ako je echokardiografia, či koronarografia. Stratifikácia KV rizika teda vyžaduje úzku spoluprácu diabetológa s kardiológom, ktorú bude potrebné v niektorých aspektoch zintenzívniť a doladiť.

Možnosti redukcie KV rizika u pacientov s DM ozdravením životného štýlu. Kľúčovou kapitolou odporúčaní ESC-Dia 2023 je dôraz na novšie farmakologické možnosti redukcie KV rizika u pacientov s DM2T. Pomerne rozsiahla časť sa však venuje aj ozdraveniu životného štýlu, čo možno dlhodobo považovať za kľúčový a nevyhnutný krok, ktorý sa v praxi často podceňuje. Odporúča sa, aby pacienti s nadhmotnosťou alebo obezitou redukovali hmotnosť a zvýšili fyzickú aktivitu s cieľom zlepšiť kontrolu metabolických parametrov a celkový rizikový profil (I/A). Predmetom výberu antidiabetickej farmakologickej liečby by u týchto pacientov mali byť preto uvažované antidiabetiká s účinkom aj na redukciiu hmotnosti, ako sú GLP-1RA (IIa/B) a tiež SGLT2i. Bariatrická chirurgia by mala byť predmetom úvahy u pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom s BMI ≥ 35 kg/m² (IIa/B). Ako vhodná diéta sa na zníženie KV rizika v ESC-Dia 2023 odporúča Mediteránska a tiež tzv. „plant-based diet“, t. j. rastlinná (vegetariánska, vegánska) strava, s vysokým obsahom nenasýtených tukov (I/A). Potrebné je vyhýbať sa konzumácii cukrov, sladených nápojov a ovocných štiav. Príjem alkoholu mal byť len mierny, pretože akékoľvek množstvo alkoholu rovnomerne zvyšuje krvný tlak aj BMI. Diéta s vysokým obsahom bielkovín (30 % bielkovín, 40 % sacharidov a 30 % tuku) sa pri nadhmotnosti a obezite zdá byť prospešnejšia ako diéta so štandardným obsahom bielkovín (15 % bielkovín, 55 % sacharidov a 30 % tuku). Vysokoproteínová diéta viedla k väčšiemu zníženiu KV rizikových faktorov ako sú HbA1c, cholesterol, triglyceridy a krvný tlak.

Odporúča sa tiež zvýšenie akejkoľvek fyzickej aktivity, respektíve fyzického tréningu u všetkých pacientov s DM2T s KVO aj bez KVO. Optimálne je cvičenie/tréning v trvaní 150 minút so strednou intenzitou alebo 75 minút s vysokou intenzitou týždenne (I/A), pričom cvičenie by malo byť prispôbené komorbiditám spojeným s DM2T, ako je krehkosť, neuropatia alebo retinopatia (I/B). U pacientov s DM2T a preukázaným KVO sa odporúča zaviesť štruktúrovaný tréning s cieľom zlepšiť metabolickú kontrolu, fyzickú výkonnosť, ako aj kvalitu života a znížiť riziko KV príhody (I/B). Okrem vytrvalostného (aeróbného) cvičenia, by sa aspoň dvakrát týždenne malo vykonávať aj silové cvičenie. Tieto odporúčania ESC-Dia 2023 sú v súlade s referenčnými odporúčaniami diabetologických spoločností EASD/ADA a všeobecnými odporúčaniami pre pacientov s DM. Pred začiatkom štruktúrovaného programu tréningu by sa malo zväžiť vykonanie záťažového testu na určenie maximálne tolerovanej záťaže (IIa/B). Ako samozrejmosť sa odporúča prestať fajčiť (I/A).

Možnosti redukcie KV rizika u pacientov s DM2T s využitím novších antidiabetík. Ciele glykemickej kontroly sa odporúča individualizovať, a to s ohľadom na terén pacienta (vek, komorbidity, trvanie diabetu) (I/C). Prísna glykemická kontrola s HbA1c < 7 % redukuje riziko mikrovaskulárnych komplikácií (I/A) a v dlhodobom horizonte, pokiaľ bola začatá hneď v úvode ochorenia DM2T, prispieva aj k redukcii makrovaskulárnych ochorení (IIa/B). Avšak, snaha o normalizáciu glykémie u pacienta s dlhším trvaním diabetu s už prítomnými KV a inými komorbiditami môže predstavovať riziko zvýšenej mortality. Intenzívnu glykemickú kontrolu (HbA1c < 7 %, respektíve 6,5 %) sa preto snažíme dosiahnuť najmä u mladších pacientov, s krátkym trvaním diabetu, bez významnejších komorbidít. Naopak, u pacientov vo vyššom veku s dlhotrvajúcim diabetom s pokročilými komplikáciami a viacerými komorbiditami sa za uspokojivú považuje glykemická kontrola s HbA1c < 8,0 % (< 8,5 %). Vždy je potrebné predchádzať hypoglykémii, ktorá sa spája so zvýšeným KV rizikom (IIa/B).

SGLT2i a GLP-1RA boli pôvodne vyvinuté a do praxe zavedené ako antidiabetiká, ktoré okrem vysokej efektivity na úpravu glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie prejavovali aj priaznivý efekt na telesnú hmotnosť. Tieto farmaká však preukázali aj významný kardioprotektívny a nefropotektívny benefit, ktorý je silno podporený EBM, a je z celkového pohľadu svojím medicínskym dosahom azda ešte významnejší, a to nielen u pacientov s DM2T a vysokým alebo veľmi vysokým KV rizikom, ale aj u pacientov bez DM2T. Kardioprotektívne a nefropotektívne vlastnosti SGLT2i a GLP-1RA významne rozšírili terapeutické možnosti a zásadným spôsobom ovplyvnili terapeutické postupy v diabetológii, kardiológii aj nefrológii.

SGLT2i (empagliflozín, kanagliflozín, dapagliflozín, sotagliflozín) a GLP-1RA (liraglutid, semaglutid, dulaglutid, efpeglenatid), s potvrdeným kardioprotektívnym a nefropotektívnym efektom sa v odporúčaníach ESC-Dia 2023 odporúčajú ako preferovaný výber liečby u pacientov s DM2T so SZ, CKD, ASKVO, ako aj veľmi vysokým a vysokým rizikom ASKVO (I/A), s cieľom redukcie KV príhod, nezávisle od východiskovej alebo cieľovej hodnoty HbA1c a nezávisle od súbežnej antidiabetickej liečby. Hoci ESC-Dia 2023 odporúčajú pre obe skupiny prakticky rovnaké indikácie, je vhodné si pripomenúť, aké KV benefity pri jednotlivých skupinách dominovali. Kardioprotektívny a nefropotektívny benefit SGLT2 spočíva najmä v redukcii hospitalizácií pre SZ a oddialení vzniku a spomalení progresie CKD, ktoré sa uplatňujú nezávisle od prítomnosti DM2T. Efekt na redukcii hospitalizácií pre SZ sa pritom uplatňuje už od prvých týždňov liečby. SGLT2i individuálne priaznivo ovplyvňovali aj celkovú a KV mortalitu. Efekt na prvé KV príhody (IM, CMP) v primárnom kompozitnom ukazovateli nedosiahol štatistický význam. Ak sa však analyzoval výskyt nielen prvej ale všetkých epizód sledovaných KV ukazovateľov vrátane celkového počtu hlavných koronárnych príhod (nefatálny IM, koronárna revaskularizácia, nestabilná angína pectoris), ako to bolo v sekundárnej analýze štúdie EMPAREG Outcome, terapeutický efekt dosiahol štatistický význam aj pri týchto ukazovateľoch. Ohľadom účinku SGLT2i na kontrolu glykémie je potrebné zdôrazniť,

že sa uplatňuje nezávisle od inzulínovej rezistencie a vlastnej sekrécie inzulínu s minimálnym rizikom hypoglykémie. SGLT2i okrem toho priaznivo vplyvajú aj na telesnú hmotnosť, krvný tlak či chronický subklinický zápal. SGLT2i tiež prejavujú diuretický účinok, redukcii preloadu aj afterloadu, bez vzostupu frekvencie srdca.

GLP1-RA sa vo veľkých RCT-CVOT štúdiách okrem signifikantnej redukcie primárneho kompozitného ukazovateľa združovali s redukciami KV príhod (CMP, IM), ako aj progresie CKD. V individuálnych prípadoch viedli tiež k redukcii KV a celkovej mortality. Predpokladá sa, že GLP-1RA by mohli ovplyvňovať samotný proces aterosklerozy. V súlade s uvedeným prejavujú priaznivý účinok na krvný tlak, lipidogram, významnú redukcii telesnej hmotnosti, redukcii prejavov subklinického zápalu, oxidačný stres a ďalšie.

Kardioprotektívne a nefroprotektívne účinky sa pri SGLT2i aj GLP-1RA uplatňujú aj u pacientov s predtým vyťažou kardioprotektívnou a nefroprotektívnou liečbou. Inými slovami, významne prispievajú k redukcii tzv. reziduálneho rizika. Preferencia výberu SGLT2i a GLP-1RA u pacientov s KVO a CKD uvádzaná v odporúčaní ESC-Dia 2023 je v súlade s odporúčaniami EASD/ADA 2022.

Otázkou je preferencia SGLT2i a GLP-1RA pri DM2T bez KVO či CKD, respektíve so stredným alebo nízkym KV rizikom. ESC-Dia 2023 túto priamo neuvádzajú, v odporúčaní EASD/ADA 2022 sa však zdôrazňujú výhody GLP-1RA a SGLT2i, ako sú efektivita na úpravu glykémie s nízkym rizikom hypoglykémie a priaznivý účinok na telesnú hmotnosť, ktorý iné skupiny antidiabetík neposkytujú, naopak hmotnosť zvyšujú alebo sú hmotnostne neutrálne. Okrem toho, nepriame pozorovania z niektorých RCT štúdií a viacerých RWE ("real world evidence") štúdií, teda štúdií z klinickej praxe poukázali, že SGLT2i a GLP-1RA môžu poskytovať kardioprotektívny a nefroprotektívny účinok aj u týchto pacientov. V RWE štúdii EMPRISE, liečba SGLT2i empagliflozínom znižovala nezávisle od predchádzajúcej prítomnosti KVO riziko hospitalizácií pre SZ. Podobne, v RCT-CVOT štúdii EMPA-REG OUTCOME, ktorá preukázala aj významné zníženie rizika novej a progresie už existujúcej CKD, viac

ako 2/3 zaradených pacientov nemalo prítomnú preexistujúcu CKD a renálny benefit sa uplatňoval nezávisle od vstupnej hodnoty eGF. V RCT-ROT štúdii EPA-KIDNEY primárne zameranej na renálne ukazovatele sa renálny benefit na progresiu CKD prejavoval nezávisle od vstupnej hodnoty eGF (vrátane pacientov s $eGF > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a UACR kategórie A1. Napokon, je známe že viacerí zástupcovia z iných skupín antidiabetík môžu riziko KVO osobitne SZ dokonca zvyšovať (farmaká na báze sulfonylurey, saxagliptín, pioglitazón) alebo majú na KVO len neutrálny účinok a nepreukazujú ani priamy efekt na redukcii progresie CKD. Pri GLP-1RA v prospech skorého použitia poukazuje dizajn niektorých štúdií, ako napríklad RCT-CVOT štúdia s dulaglutidom (REWIND), ktorá bola dizajnovaná ako superiorna, preukázala redukcii KV príhod v populácii pacientov, kde bolo zaradených až 69 % pacientov bez predchádzajúceho KVO. Benefit dulaglutidu na redukcii KV príhody nebol závislý od pohlavia, HbA1c, veku, trvania diabetu ani od prítomnosti predchádzajúceho KVO. Tieto výhody oprávňujú preferovať SGLT2i a GLP-1RA aj vo výbere liečby pacientov s DM2T bez KVO a vysokého rizika KVO. Aktuálne majú SGLT2i ihibítory tri nezávislé indikácie – diabetologickú, kardiologickú (chronické symptomatické SZ) a nefrologickú (CKD). Vzhľadom na prax je potrebná vzájomná komunikácia medzi uvedenými odborníkmi. Pri GLP-1RA zatiaľ pretrvávajú iba diabetologická indikácia.

Srdcové zlyhávajúce (SZ) a diabetes mellitus. Výskyt SZ je u pacientov s DM v porovnaní s bežnou populáciou významne vyšší a podľa literatúry sa zisťuje u viac ako u jedného z piatich pacientov s DM vo veku viac ako 65 rokov, pričom u mnohých pacientov nie je diagnostikované. Na Slovensku sa výskyt SZ u pacientov s DM podľa rôznych zdrojov uvádza u menej ako 10 %, a je zrejme výrazne podhodnotený. Prognóza pacientov s DM a SZ je nepriaznivá a je významne horšia oproti pacientom so SZ bez DM. V Odporúčaní ESC-Dia 2023 sú preto uvedené podrobné postupy týkajúce sa skríningu a diagnózy SZ. Tieto odporúčania ocenia najmä diabetológovia. Systematické pátranie po symptómoch a/alebo znakoch SZ sa odporúča pri každej kontrole

u všetkých pacientov s DM (I/C). ESC-Dia 2023 pri podozrení na SZ odporúčajú vyšetriť BNP/NT-proBNP (I/B) a u všetkých pacientov s podozrením na SZ sa odporúča zrealizovať 12-zvodové EKG, transtorakálnu echokardiografiu a RTG-hrudníka (I/C). ESC-Dia 2023 tiež odporúčajú rutinne vykonávať laboratórne vyšetrenia na prítomnosť sprievodných komorbidít, vrátane krvného obrazu, urey, kreatinínu a ionogramu, funkcie štítnej žľazy, lipidov a metabolizmu železa (I/C).

Ako základná a kľúčová liečba u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (HFrEF) sa odporúčajú betablokátory, ARNI/ACE-I, MRA a SGLT2i (I/A). Liečba týmito štyrmi základnými triedami liekov by mala začať čo najskôr, pretože pozitívny efekt liečby je možné pozorovať už do 30 dní od začatia liečby a pridávanie nových liekov prináša väčší benefit než zvyšovanie dávok existujúcich tried liekov. Je potrebné zdôrazniť, že SGLT2i (dapagliflozín, empagliflozín alebo sotagliflozín) sa s cieľom zníženia rizika hospitalizácie pre SZ a KV úmrtia odporúčajú u všetkých pacientov s HFrEF a DM2T (I/A).

Okrem pacientov s HFrEF, empagliflozín a dapagliflozín redukovali kombinovaný koncový KV ukazovateľ zložený z KV úmrtia alebo hospitalizácie pre SZ aj u pacientov so SZ s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) > 40 %. Empagliflozín alebo dapagliflozín sa preto odporúčajú na zníženie rizika hospitalizácie pre SZ alebo KV úmrtia aj u pacientov s DM2T a SZ s ľahko redukovanou (HFmrEF) a zachovanou (HFpEF) LVEF (I/A). Napokon, SGLT2i (empagliflozín, kanagliflozín, dapagliflozín, ertugliflozín alebo sotagliflozín) s cieľom znížiť riziko hospitalizácie pre SZ sa odporúčajú aj u pacientov s DM2T s viacerými rizikovými faktormi ASKVO, alebo s už prítomným ASKVO s alebo bez preexistujúceho SZ (I/A). Odporúčania vychádzajú z poznatkov prakticky všetkých RCT-CVOT a RCT-ROT štúdií s SGLT2i, osobitne však z cieľených štúdií EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserverd, DAPA-HF.

Aj na tomto mieste je potrebné pripomenúť, že iné antidiabetiká majú na SZ buď neutrálny vplyv (GLP-1RA, sitagliptín, linagliptín, glargin, degludek), alebo riziko hospitalizácie pre SZ u pacientov s DM a SZ dokonca zvyšujú. Zvýšené riziko

SZ sa spája najmä s použitím inhibítora DPP-4 (DPP4i) saxagliptín a agonistu PPAR γ receptorov pioglitazón.

Ak je potrebná ďalšia intenzifikácia glykemickej kontroly, po použití SGLT2i by mali byť u pacientov so SZ alebo zvýšeným rizikom SZ preferované antidiabetiká s neutrálnym efektom na SZ, konkrétne GLP-1RA (Ila/A) a bazálne inzulíny glargin a degludek (Ila/B). Ak pacient s DM2T so zvýšeným rizikom SZ nemal v liečbe antidiabetiká s preukázaným KV benefitom, odporúča sa zmena za farmaká s preukázaným KV benefitom (I/C). Farmaká so zvýšeným rizikom hospitalizácie pre SZ, ako je saxagliptín či pioglitazón, sa neodporúčajú ako antidiabetická liečba u pacientov s rizikom SZ (alebo s preexistujúcim SZ). Metformín možno zvažovať (aj podľa SPC) ako antidiabetickú liečbu DM2T iba u pacientov so stabilným chronickým srdcovým zlyhaním, ak sa pravidelne monitorujú ich srdcové a renálne funkcie.

Fibrilácia predsiení. Keďže pacienti s DM majú častejší aj výskyt fibrilácie predsiení (FiP), prítomnosť ktorej zvyšuje mortalitu, riziko CMP ako aj riziko SZ, odporúča sa u pacientov vo veku ≥ 65 rokov príležitostný skrining FiP meraním pulzu alebo EKG. Príležitostný skrining sa odporúča aj u pacientov s DM mladších ako 65 rokov (najmä ak sú prítomné ďalšie rizikové faktory). Systematický skrining na detekciu FiP pomocou EKG by sa mal zvážiť u pacientov vo veku ≥ 75 rokov alebo u tých, ktorí majú vysoké riziko CMP. Toto odporúčanie ESC-Dia 2023 je dôležité aj pre prax diabetológov.

Chronická choroba obličiek (CKD). Osobitná pozornosť sa v odporúčaniach ESC-Dia 2023 venuje aj manažmentu KV rizika u pacientov s DM2T a CKD. Nefropatia spôsobená DM je celosvetovo hlavnou príčinou CKD, združuje sa s vysokým rizikom zlyhania obličiek a KVO a významne zvyšuje aj KV a celkovú mortalitu. U pacientov s DM sa preto odporúča pravidelný skrining na prítomnosť CKD aspoň raz ročne. CKD je definovaná ako abnormalita štruktúry alebo funkcie obličiek, prítomná viac než tri mesiace a negatívne ovplyvňujúca zdravie pacienta.

Klasifikuje sa na základe výpočtom odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGF) a albuminúrie, preferenčne stanovovanej ako pomer albumínu ku kreatinínu v moči (UACR). Riziko KVO stúpa tak s poklesom hodnoty eGF, ako aj vzostupom UACR. Trvalý pokles eGF pod 60 ml/min/1,73 m² sa združuje so zvýšeným rizikom progresie CKD, ako aj KV morbidít a mortality. UACR je včasným markerom diabetickej nefropatie a predpovedá riziko zlyhania obličiek a riziko KVO nezávisle od eGF.

V rámci farmakologickej liečby pacientov s DM2T a CKD, progresiu do zlyhania obličiek ako aj riziko KVO spomaľujú ACE-I/ARBs, SGLT2i a finerenón, ktoré sa odporúčajú ako preferenčné aj v nefrologických štandardoch KDIGO.

SGLT2i prejavujú nefroprotektívny účinok, znižujú riziko zlyhania obličiek a hospitalizácie pre SZ u pacientov s CKD a DM2T. Placebom kontrolované RCT ROT štúdie CREDENCE, DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY, testujúce kanagliflozín, dapagliflozín a empagliflozín, boli predčasne ukončené pre dokázanú účinnosť. Všetky tri štúdie ukázali, že redukcia rizika progresie CKD bola nezávislá od východiskovej hodnoty eGF. Podobne, metaanalýza štúdií s SGLT2i ukázala, že nezávislá od východiskovej eGF je aj redukcia rizika hospitalizácie pre SZ alebo KV úmrtie. V RCT CVOT štúdiách s SGLT2i, kde väčšina pacientov nemala CKD, prejavovali SGLT2i nefroprotektívny efekt aj u pacientov bez predchádzajúceho CKD. Stále viac dôkazov naznačuje, že tieto intervencie by sa mali začať čo najskôr, aby sa predišlo poškodeniu cieľových orgánov u rizikových pacientov.

Liečba SGLT2i spolu s ACEi alebo ARB sa preto odporúča u pacientov s DM2T pri prvých klinických prejavoch CKD. U pacientov s DM1T a CKD zatiaľ absentujú príslušné štúdie a nie je jasné, či renálne a kardiálne benefity SGLT2i prevažujú nad rizikom ketoacidózy pri liečbe SGLT2i.

Finerenón je nový selektívny nesteroidný antagonist mineralokortikoidných receptorov. Združená analýza FIDELITY, ktorá zahŕňala viac ako 13 000 pacientov s DM2T a CKD, sledovaných počas v priemere troch rokov v skúšaniach FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD ukázala, že finerenón sa združoval s redukciami rizika progresie CKD a koncového

štádia choroby obličiek, a súčasne s redukciami kombinovaného koncového KV ukazovateľa a redukciami rizika hospitalizácií pre SZ o 22 %. V súlade s uvedeným sa finerenón, podobne ako SGLT2i, u pacientov s DM2T a CKD odporúča ako liečba na redukciiu progresie CKD so súčasným KV benefitom.

Ďalšou potenciálnou stratégiou na dosiahnutie adekvátnej glykemickej kontroly u pacientov s DM2T a CKD je použitie GLP-1 RA. Ako uvádzajú aj ESC-Dia 2023, extrapolácia údajov z klinických štúdií naznačila, že GLP-1 RA bezpečne zlepšujú kontrolu glykémii a môžu tiež znižovať hmotnosť a riziko KV príhod u pacientov s CKD. Metaanalýza klinických štúdií s GLP-1 RA (lixisenatid, liraglutid, semaglutid, exenatid, albiglutid, dulaglutid, efpeglenatid) ukázala, že tieto farmaká znižujú albuminúriu u pacientov s DM2T a niektoré z GLP-1RA znižujú aj riziko závažných KV príhod u pacientov s preexistujúcim KVO alebo vysokým KV rizikom. Hranica eGF umožňujúca použitie GLP-1RA sa oproti odporúčaniam z roku 2019 posunula z > 30 ml/min/1,74 m² na > 15 ml/min/1,74 m². DPP4i linagliptín je u pacientov s DM2T a CKD možné vzhľadom na mechanizmus účinku považovať za určitú alternatívu GLP-1RA, síce bezpečne znižuje HbA1c, neznižuje však riziko KVO ani zlyhania obličiek. Naopak, iní zástupcovia z tejto skupiny farmák, saxagliptín a čiastočne alogliptín, môžu zvyšovať riziko SZ.

Komplexný multifaktoriálny prístup k liečbe pacienta s DM2T a KVO. ESC-Dia 2023 samozrejme poskytujú komplexný sumár aktuálnych postupov vrátane manažmentu artériovej hypertenzie, dyslipidémie (zahŕňa už aj najnovšie farmaká – inkisiran, kyselina bempedová), antitrombotickej liečby, liečbu koronárnej choroby srdca, revaskularizáciu, akútne koronárne syndrómy a ďalšie. Komentár týchto kapitol je však už nad rámec zamerania tohto článku.

Možnosť implementácie Odporúčaní ESC-Dia 2023 v slovenskom zdravotnom systéme je pomerne široká. V rámci odboru diabetológia sa SGLT2i a GLP-1RA už 10 rokov využívajú za účelom úpravy a stabilizácie glykémii a súčasnej redukcie

telesnej hmotnosti u pacientov s DM2T. Od roku 2018, štandardy EASD/ADA na základe výsledkov relevantných štúdií zdôraznili ich preferenčný výber u tých pacientov s DM2T, ktorí majú súčasne SZ, alebo CKD, alebo ASKVO, alebo ich vysoké riziko, teda u pacientov, ktorí boli predmetom CVOT a ROT štúdií, s cieľom redukcie hospitalizácií pre SZ, redukcie KV príhod a vzniku a progresie CKD. Namiesto otázky: „Prečo by takýto pacient mal byť liečený SGLT2i alebo GLP-1RA?“, sa tak predmetom odbornej diskusie stáva otázka: „Prečo takýto pacient vo svojej terapeutickej schéme ešte nemá relevantné liečivo?“ V rovnakej filozofii vyznievajú aj slovenské diabetologické odporúčania. Okrem toho, s ohľadom aj na ďalšie dôležité účinky a benefity GLP-1RA a SGLT2i, ako je napríklad efektívna redukcia telesnej hmotnosti, nízke riziko hypoglykémie a komplexný metabolický účinok, je v porovnaní s inými možnosťami farmakologickej antidiabetickej liečby, ktoré sa spájajú s viacerými zásadnými rizikami, niekoľko dôvodov na ich preferenciu aj u pacientov bez KVO či CKD, ako na to poukázali aj viaceré RWE štúdie, ktoré poukázali na redukciiu hospitalizácií pre SZ a vzniku a progresie CKD aj u pacientov, ktorí takéto ochorenia predtým nemali.

Následne, výsledky cielených štúdií s SGLT2i primárne zamerané na SZ, respektíve CKD preukázali benefit redukcie hospitalizácií pre SZ, respektíve spomalenia CKD aj u pacientov bez DM2T, na základe čoho sa indikácie v SPC rozšírili aj na kardiologickú a nefrologickú.

V praxi sa však u niektorých lekárov ešte stále stretávame s klinickou inerciou, stavom, pri ktorom lekár z nie celkom jasných dôvodov stagnuje vo využívaní modernej liečby. Odporúčania ESC-Dia 2023 by tak mohli pomôcť zintenzívniť vzájomnú interdisciplinárnu spoluprácu – kardiológ, diabetológ, nefrológ – ktorá by pomohla včas identifikovať pacientov s DM, KVO a CKD, a zlepšiť manažment týchto ochorení.

Poznámka: Údaje v zátvorkách vo forme (I/A), (I/B), (IIb/C) a podobne vyjadrujú silu dôkazov jednotlivých odporúčaní (trieda/úroveň).

Literatúra

- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44:4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023 Dec 21;44:5060. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Feb 16;45:518. PMID: 37622663.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022 Nov 1;45:2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880; PMCID: PMC10008140.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102:S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.