

# Aktuálne postavenie agonistov GLP1-receptorov v liečbe diabetes mellitus 2. typu

## Current position of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus treatment

Zbynek Schroner

Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

### Súhrn

V posledných rokoch došlo k významným zmenám v odporúčaní a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností pre manažment liečby diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Podľa týchto odporúčaní (guidelines) majú agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) významné miesto v liečbe DM2T. Liečba GLP1-RA vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), kardiovaskulárnu (KV) protektivitu, spomalenie progresie nefropatie, ochranu funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov), zníženie krvného tlaku (hlavne systolického), lipidov (hlavne triglyceridov), biomarkerov KV-rizika a markerov chronického subklinického zápalu.

**Kľúčové slová:** agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) – diabetes mellitus 2. typu (DM2T) – terapeutické miesto

### Summary

In last years significant changes happened in recommendations and algorithms of national and international societies for management of treatment of type 2 diabetes mellitus. Therapy with GLP-1 receptors agonists shows various multiorgan benefits. By these guidelines GLP-1 receptor agonists have important place in the therapy of type 2 diabetes. Possible reasons of preference of this treatment are: efficacy, decrease of weight, CV protectivity, slow down the progression of nephropathy, protection of function of B-cells, safety (low risk of hypoglycemia, small incidence of serious adverse events), decrease of blood pressure, lipids, biomarkers of CV risk, markers of chronic subclinical inflammation.

**Key words:** GLP-1 receptor agonists – therapeutic place – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 13. 3. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 9. 4. 2024

### Úvod

V posledných rokoch došlo k významným zmenám v odporúčaní a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností pre manažment liečby diabetes mellitus (DM) 2. typu (DM2T). Prispeli k tomu hlavne výsledky veľkých randomizovaných štúdií zameraných na kardiovaskulárnu (KV) a renálnu problematiku. Podľa týchto odporúčaní (guidelines) majú agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) významné miesto v liečbe DM2T [1–3].

### Epidemiológia a patofyziológia kardiometabolických ochorení

Väčšina pacientov s DM2T má prekrývajúce sa rôzne kardiometabolické rizikové faktory.

Takmer 70 % pacientov s DM2T má hypertenziu, 60 % dyslipidémiu, 90 % trpí nadváhou alebo obezitou. Nedostatočná kontrola glykémie a hmotnosti sú kľúčovými rizikovými faktormi komplikácií súvisiacich s DM2T. Môžeme hovoriť o duálnej pandémii, ktorá je zodpovedná za komplikácie súvisiace s DM [4]. Akékoľvek zníženie HbA<sub>1c</sub> môže znížiť riziko komplikácií; najnižšie

riziko je u pacientov s  $HbA_{1c} < 6,0\%$ . Nedostatočná glykemická kompenzácia vedie k zvýšeniu rizika rozvoja rôznych KV-ochorení (KVO) u pacientov s DM2T. Prierezová štúdia, prvá svojho druhu – CAPTURE, zmapovala prevalenciu KVO u dospelých s DM2T. Zúčastnilo sa jej takmer 10 000 účastníkov z 13 krajín na 5 kontinentoch. Štúdia zistila, že viac ako tretina pacientov s DM2T má prítomné KVO, 9 z 10 pacientov s DM2T a potvrdeným KVO má KVO na podklade aterosklerózy (ASKVO) [5].

DM ovplyvňuje niekoľko ciest, ktoré prispievajú k patofyziológii aterosklerózy (schéma 1): dyslipidémia, hyperglykémia a inzulínová rezistencia vedú k spektru rôznych zmien, vrátane tvorby aterogénneho lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL), konečných produktov pokročilej glykácie (AGEs – Advanced Glycation End Products) a aktivácie prozápalovej signalizácie, ktorá ovplyvňuje rôzne typy buniek arteriálnej steny, čo vedie k rozvoju aterosklerotickej lézie.

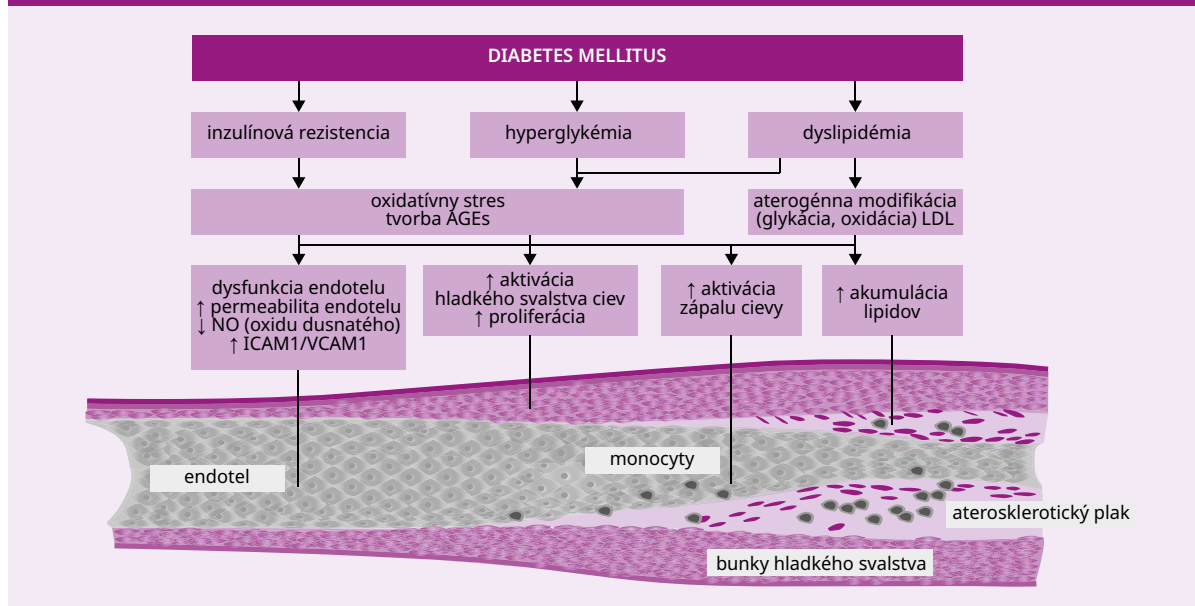
Zvýšené riziko vzniku a progresie KVO u diabetikov má viacero príčin. Podiel jednotlivých príčin je u každého diabetika individuálny. Tradičné rizikové faktory pre vznik koronárnej choroby srdca (vysoký krvný tlak, zvýšený cholesterol, fajčenie, obezita a pod.) sa u pacientov s DM2T násobia. Veľkú úlohu majú aj metabolické zmeny a poruchy vyplývajúce zo samotného DM. Môžeme tak vo všeobecnej rovine hovoriť o tzv. diabetickom srdci a diabetických cievach, obličkách

a pod. Hlavným negatívnym faktorom je dlhodobá zvýšená hladina glukózy, ktorá dokáže priamo spustiť aterosklerózu, podporuje jej progresiu a nestabilitu. Hyperglykémia zvyšuje riziko prasknutia aterosklerotických plátov či vytvorenia zrazeniny, ktorá môže čiastočne až úplne zúžiť cievu. Hyperglykémia stimuluje tiež tvorbu toxických kyslíkových radikálov, ktoré poškadzujú bunky cievnej steny a srdca. Glukóza samotná preniká do tkanív, v ktorých sa viaže na dôležité proteíny cievnej steny, ale aj myokardu [6]. Vo všeobecnosti ale môžeme povedať, že takmer všetci dospelí pacienti s DM2T majú vysoké alebo veľmi vysoké KV-riziko. Stredné KV-riziko majú len osoby s dĺžkou trvania diabetu do 10 rokov, bez orgánového poškodenia či ďalších KV-rizikových faktorov, s ktorými sa stretávame ojedinele [2].

## Aktuálne postavenie agonistov GLP1-RA v liečbe DM2T

Dôvodov, prečo majú v súčasnosti GLP1-RA také významné postavenie v liečbe DM2T, je určite viac. Liečba GLP1-RA vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), KV-protektívitu, spomalenie progresie nefropatie, ochranu funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov), zníženie

**Schéma 1 | Diabetes ovplyvňuje niekoľko ciest, ktoré prispievajú k patofyziológii aterosklerózy.**  
Upravené podľa [5,6]



AGEs – koncové produkty pokročilej glykácie/Advanced Glycation End Products GLP-1RA – GLP1-receptorové agonisty/Glucagon Like Peptide Receptor Agonist  $HbA_{1c}$  – glykovaný hemoglobín/glycated haemoglobin ICAM1 – intercelulárna adhezívna molekula 1/InterCellular Adhesion Molecule 1 LDL – lipoproteín o nízkej hustote/Low-Density Lipoprotein NO – kyslíčník dusnatý/Nitric Oxide VCAM1 – vaskulárna bunková adhezívna molekula 1/Vascular Cell Adhesion Molecule 1

**Tab. | Prehľad hlavných KV-výsledkov ukončených klinických randomizovaných štúdií zameraných na vplyv GLP1-RA na KV-morbidity a mortalitu (HR 95% CI). Štatisticky signifikantné výsledky sú označené tučným písmom. Upravené podľa [7]**

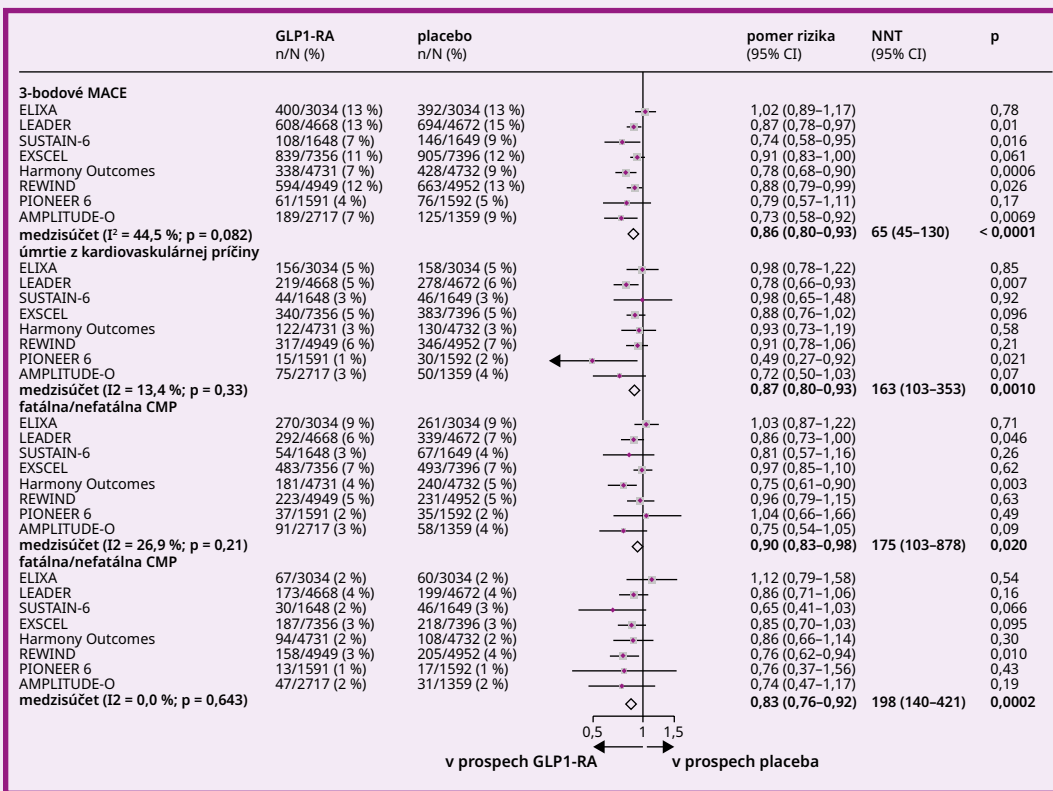
štúdia	primárny KV-výsledok	KV-mortalita	nefatálny IM	nefatálna CMP
ELIXA (lixisenatid)	1,02 (0,89–1,17)	0,98 (0,78–1,22)	1,03 (0,87–1,22)	1,12 (0,79–1,59)
LEADER (liraglutid)	<b>0,87 (0,78–0,97)</b>	<b>0,78 (0,66–0,93)</b>	0,86 (0,71–1,00)	0,86 (0,71–1,06)
SUSTAIN-6 (semaglutid)	<b>0,74 (0,58–0,95)</b>	0,98 (0,65–1,48)	0,74 (0,51–1,08)	<b>0,61 (0,38–0,99)</b>
PIONEER-6 (semaglutid p.o.)	0,79 (0,57–1,11)	<b>0,49 (0,27–0,92)</b>	1,18 (0,73–1,90)	0,74 (0,35–1,57)
HARMONY (albiglutid)	<b>0,78 (0,68–0,90)</b>	0,93 (0,73–1,19)	<b>0,75 (0,61–0,90)</b>	0,86 (0,66–1,14)
EXSCEL (exenatid QW)	0,91 (0,83–1,00)	0,88 (0,76–1,02)	0,97 (0,85–1,10)	0,85 (0,70–1,03)
REWIND (dulaglutid)	<b>0,88 (0,79–0,99)</b>	0,91 (0,78–1,06)	0,96 (0,79–1,15)	<b>0,76 (0,62–0,94)</b>

CMP – cievná mozgová príhoda IM – infarkt myokardu

**Graf 1 | KV-benefit liečby DM2T pomocou GLP1-RA (metaanalýza RCT). Upravené podľa [7]**

aterosklerózou podmienené KVO (ASKVO)

parameter	HR (95% CI)	p
3-bodové MACE	0,86 (0,80–0,93)	< 0,0001
KV-úmrtnie	0,87 (0,80–0,94)	< 0,001
f/nf IM	0,90 (0,83–0,98)	< 0,020
f/nf CMP	0,86 (0,76–0,92)	< 0,0002



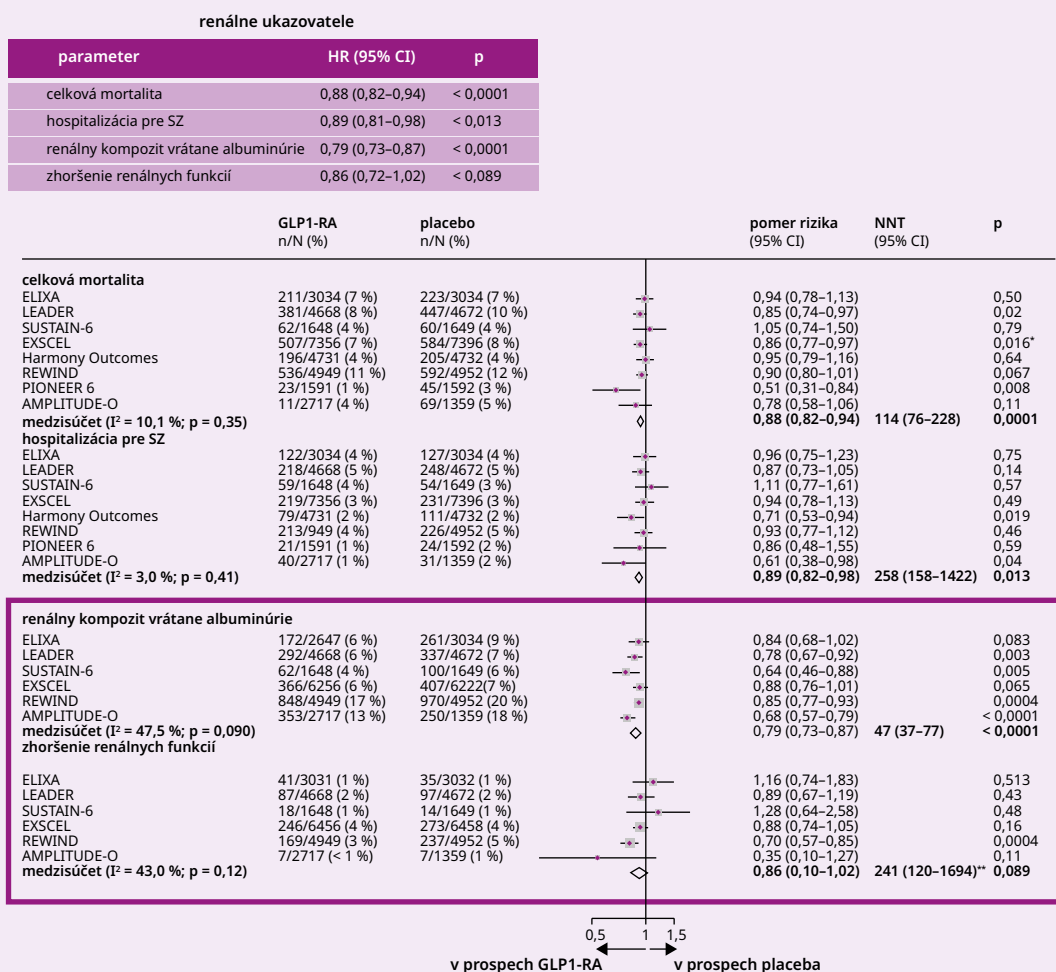
ASKVO – aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenie CMP – cievná mozgová príhoda f – fatálny HR – pomer rizík/Hazard Ratio IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárny MACE – veľké kardiovaskulárne príhody/Major Adverse Cardiovascular Events nf – nefatálny NNT – priemerný počet pacientov, ktorí musia byť liečení, aby sa zabránilo ďalšej nežiaducej udalosti/Number Needed to Treat RCT – randomizovaná kontrolovaná štúdia/Randomized Controlled Trial 3P MACE – 3-bodové MACE

krvného tlaku (hlavne systolického), lipidov (hlavne triglyceridov), biomarkerov KV-rizika, markerov chronického subklinického zápalu [3].

GLP1-RA sa používajú v liečbe DM2T už takmer 20 rokov. Štúdie KV-bezpečnosti vyžadované regulačnými agentúrami (FDA – Food and Drug Administration, EMA – European Medicines Agency) ukázali, že tieto preparáty sú nielen bezpečné, ale vedú aj k významnému zníženiu incidence závažných KV-príhod, ako aj KV- a celkovej mortality v porovnaní s placebom ako prídavná liečba [6], tab. Najdôležitejším záverom nedávno publikovanej metaanalýzy **Marsico et al** bolo zistenie, že efekt GLP1-RA sa vo vzťahu k redukcii výskytu 3-bodového MACE významne neodlišoval medzi pacientmi s prítomným KVO a tými pacientmi,

u ktorých boli prítomné len KV-rizikové faktory – pooled interaction effect vyjadrený ako pomer rizík (HR – Hazard Ratio) pre tieto dve skupiny bol 1,06 (95% CI: 0,85–1,34; p = 0,495). Čiže nám metaanalýza ukázala, že efekt GLP1-RA bol vo vzťahu k redukcii výskytu 3-bodového MACE homogený, či už pacienti s DM2T mali alebo nemali prítomné KVO [8]. Druhá veľká metaanalýza **Sattar et al** porovnávala údaje z 8 veľkých KV-štúdií. Metaanalýza spolu zahŕňala 60 080 pacientov. Okrem 3-bodového MACE boli hodnotené aj ďalšie koncové ukazovatele: úmrtie zo všetkých príčin, hospitalizácia v dôsledku srdcového zlyhávania (SZ), kompozitívny renálny ukazovateľ (klinická manifestácia makroalbuminúrie, zdvojnásobenie koncentrácie sérového kreatinínu alebo zníženie eGF min o 40 %, nutnosť dialýzy a úmrtie z re-

**Graf 2 | Renálny benefit liečby DM2T pomocou GLP1-RA (metaanalýza RCT). Upravené podľa [7]**

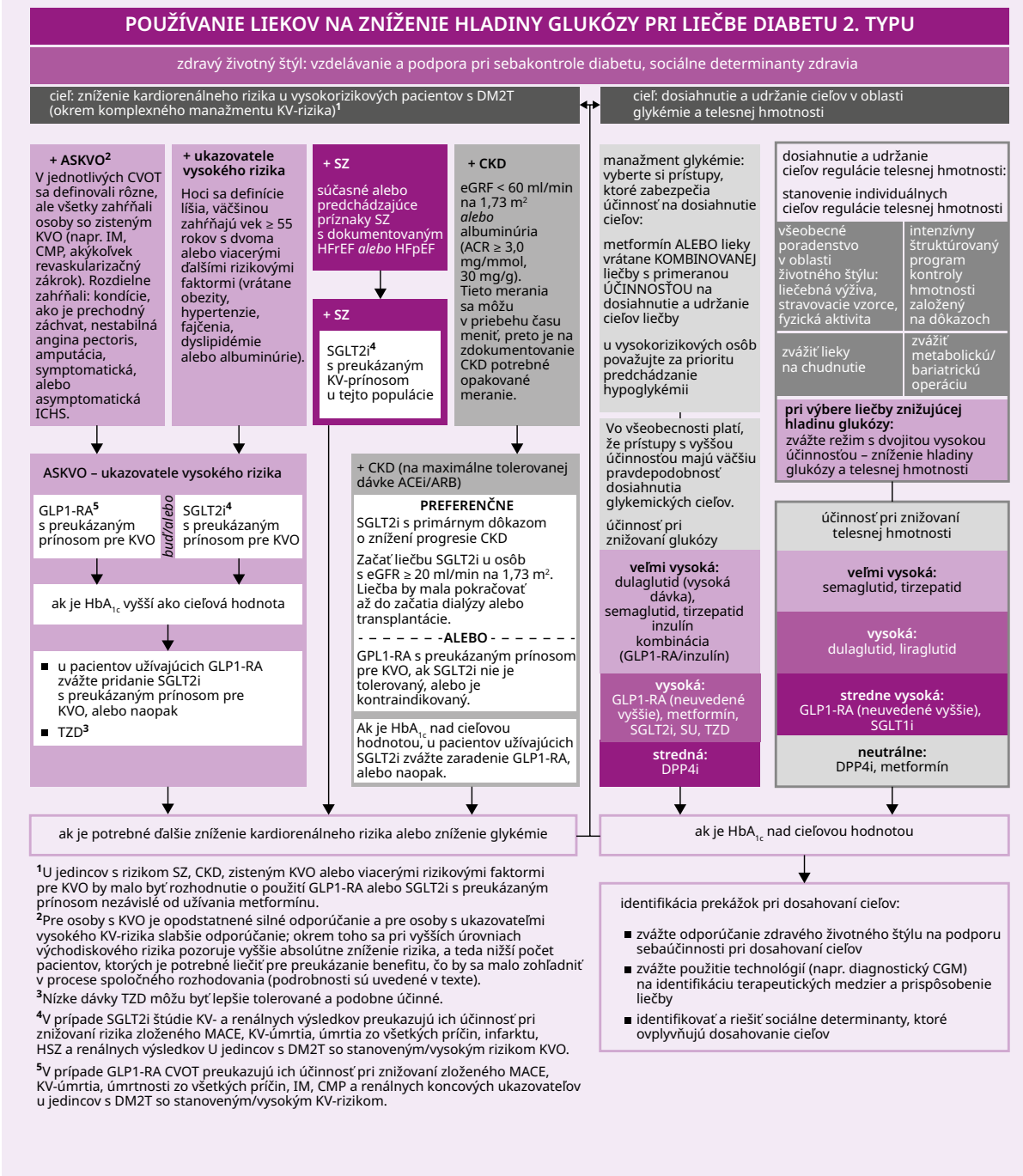


\* GLP1-RA redukovávajú najmä albuminúriu o 21 % až 22 %

\*\* štúdia FLOW priamo porovnáva účinok semaglutidu vs placebo u DM2T s CKD

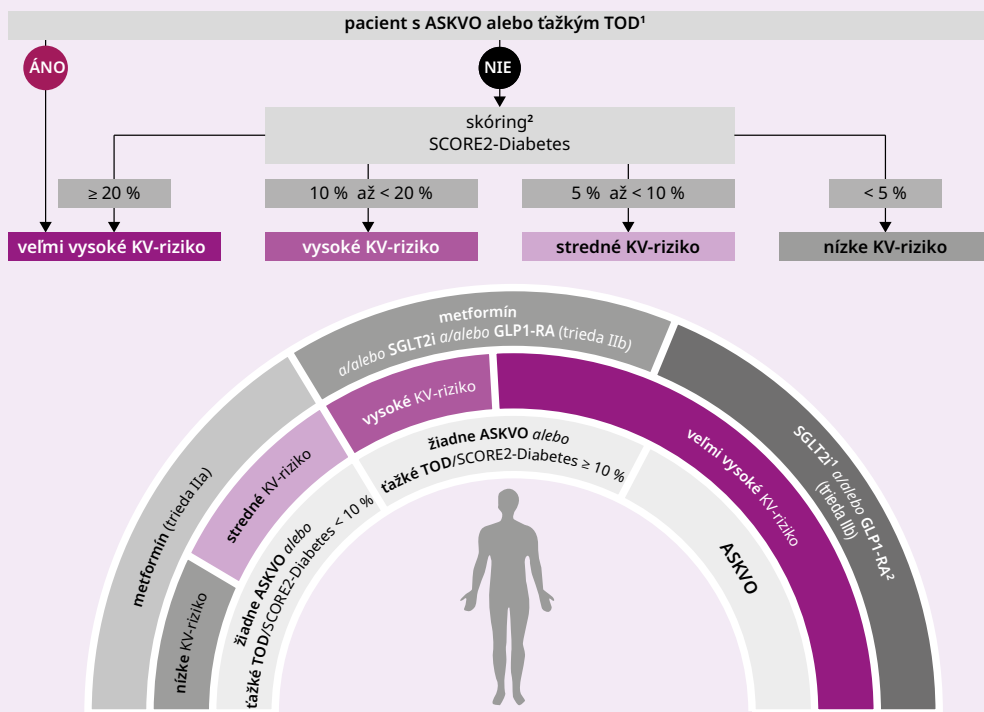
CI – konfidenčný interval/Confidence Interval CKD – chronické obličkové ochorenie/Chronic Kidney Disease NNT – priemerný počet pacientov, ktorí musia byť liečení, aby sa zabránilo ďalšej nežiaducej udalosti/Number Needed to Treat RCT – randomizovaná kontrolovaná štúdia/Randomized Controlled Trial SZ – srdcové zlyhanie

Schéma 2 | ADA/EASD konsenzus report 2022: Manažment liečby u pacientov s DM2T. Upravené podľa [1]



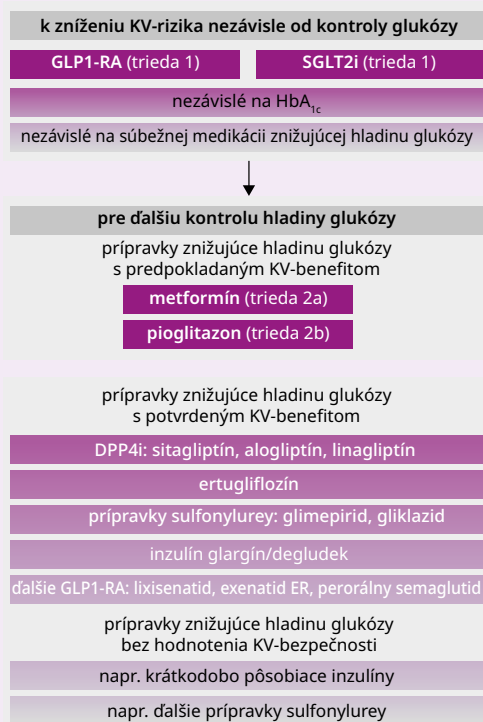
ACEi – ACE-inhibítory ARB – blokátory receptora pre angiotenzín ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie CGM – kontinuálne monitorovanie hladiny glukózy/Continuous Glucose Monitoring CMP – cievná mozgová príhoda CKD – chronická obličková choroba/Chronic Kidney Disease CVOT – kardiovaskulárne štúdie/Cardiovascular Outcome Trial DPP4i – DPP4-inhibítory DR – pozvoľné uvoľňovanie/Delayed Release eGFR – odhadovaná hodnota glomerulárnej filtrácie/estimated Glomerular Filtration Rate GLP1-RA – GLP1-receptorový agonista HFREF – srdcové zlyhanie s redukovanou ejekčnou frakciou/Heart Failurewith reduced ejection fraction HFpEF – srdcové zlyhanie so zachovanou ejekčnou frakciou/ Heart Failurewith preserved ejection fraction ICHS – ischemická choroba srdca IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárny KVO – kardiovaskulárne ochorenie MACE – veľká kardiovaskulárna príhoda/Major Adverse Cardiovascular Event SGLT2i – SGLT2-inhibitor SU – sulfonylurea SZ – srdcové zlyhanie TZD – tiazolindión

Schéma 3 | Odporúčania ESC 2023 pre manažment KVO u pacientov s DM2T. Upravené podľa [10]



¹SGLT2i s preukázaným KV-benefitom: empagliflozín, kanagliflozín, dapagliflozín, sotagliflozín

²GLP1-RA s preukázaným KV-prínosom: liraglutid, semaglutid s.c., dulaglutid, efpeglenatid



ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie GLP1-RA – receptorové agonisty pre GLP1 KV – kardiovaskulárne KVO – kardiovaskulárne ochorenia SGLT2i – inhibítory SGLT2 TOD – poškodenie cieľového orgánu/Target Organ Damage

nálnych príčin). Výsledky ukazujú **graf 1** a **graf 2**. Táto metaanalýza okrem potvrdenia homogénneho efektu na redukcii KV-koncových ukazovateľov u pacientov s prítomným KVO a bez jeho prítomnosti, zvýraznila priaznivé KV-účinky tejto skupiny liekov vrátane zníženia rizika hospitalizácie pre SZ, poukázala tiež na klinicky významné renálne benefity [7].

KV-protektia GLP1-RA sa vysvetľuje vzhľadom na prítomnosť GLP1-RA v mnohých tkanivách ich pleiotropným efektom. Tento efekt spočíva jednak v účinku na klasické rizikové faktory aterosklerózy, ako sú HbA<sub>1c</sub>, tlak krvi, hladina triacylglycerolov a telesná hmotnosť. Okrem toho GLP1-RA majú pravdepodobne aj priamy antiaterogénny efekt v artériách, priaznivo ovplyvňujú proces aterogenézy a trombogenézy aj svojim priamym účinkom na bunky cievneho systému – od priaznivého ovplyvnenia funkcie endotelu, zníženia zápalového procesu v cievnej stene až po zníženie aktiváciu trombocytov. Redukcia telesnej hmotnosti sa zdá byť veľkým prídavným benefitom liečby GLP1-RA. Hlavnými mechanizmami vedúcimi k tejto redukcii sú zrejme útlm príjmu potravy cez GLP1-RA v centrálnom nervovom systéme a spomalenie transportu potravy gastrointestinálnym traktom [5].

Tieto preparáty by sme mali podávať už vo včasných štádiách DM, v ktorých je proces aterosklerózy menej rozvinutý a často skrytý bežným diagnostickým testom. Dlhodobो pôsobiaci antiaterosklerotický účinok sprostredkovaný GLP1-RA je teda nezávislý od telesnej hmotnosti a glukózy.

Najnovšie odporúčania EASD/ADA z roku 2022 (**schéma 2**) na liečbu DM2T zdôrazňujú komplexný (holistický) prístup. Pokiaľ myslíme na to, že pacient s diabetom je kardiovaskulárne rizikový, mali by sme zvažovať liečbu, ktorá pozitívne ovplyvní jeho KV-systém, čo v súčasnosti poskytujú pacientom len inhibítory SGLT2 a GLP1-RA. GLP1-RA s dokázaným KV-benefitom sú preferované, ak dominuje aterosklerotické postihnutie koronárnych, cerebrálnych alebo periférnych artérií alebo ak pacient má prítomné indikátory ich zvýšeného rizika (vek nad 55 rokov a súčasne prítomné 2 alebo viac rizikových faktorov (obezita, hypertenzia, dyslipidémia, fajčenie, albuminúria). GLP1-RA zároveň prinášajú pacientovi s DM2T veľmi vysokú účinnosť na kontrolu glykémie aj hmotnosti. Nové guidelines Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment KVO pacientov s DM2T z roku 2023 (**schéma 3**) sú v zhode s najnovším ADA/EASD konsenzom z roku 2022 a odporúčajú GLP1-RA alebo inhibítory SGLT2 s potvrdeným KV-benefitom ako prvotníovú liečbu nezávisle od súbežnej antidiabetickej liečby a HbA<sub>1c</sub>. Na individualizáciu liečebnej stratégie súčasné ESC-odporúčania predstavujú nové SCORE (SCORE2-Diabetes) špe-

ciálne pre pacientov s DM2T bez ASKVO alebo závažných poškodení cieľového orgánu.

Odporúčané terapeutické postupy SDS/SDiA z roku 2023 (**schéma 4**) sú v súlade s odporúčaniami všetkých medzinárodných spoločností. Dávajú podrobný návod na manažment liečby pacientov s DM2T vo vysokom a veľmi vysokom KV-riziku: srdcové zlyhanie (SZ), chronická obličková choroba (CKD – Chronic Kidney Disease), ASKVO, cievna mozgová príhoda (CMP), infarkt myokardu (IM) aj s prípadnými alternatívami liečby. U pacientov s už rozvinutým ASKVO alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia, alebo CKD sú GLP1-RA preferovanou a s dôrazom odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hladiny HbA<sub>1c</sub> na akomkoľvek stupni liečby, s cieľom redukcii rizika KV- aj celkovej mortality, redukcii progresie aterosklerózy a ASKVO a redukcii novej alebo progresie existujúcej CKD. Ak je pacient v čase pridania GLP1-RA na 2-kombinácii alebo viac-kombinácii iných antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre HbA<sub>1c</sub>, z hľadiska redukcii rizika hypoglykémie sa odporúča redukcii dávky alebo ukončenie podávania inej účinnej látky. Od marca 2023 došlo k významnému rozšíreniu možností využívania GLP1-RA ako liečby hradenej zo zdravotného poistenia, vrátane voľných a fixných kombinácií s inzulínom, nezávisle od hodnoty indexu telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index) a pokračovaním liečby nezávisle od poklesu HbA<sub>1c</sub>. Kombinácia GLP1-RA s bazálnym inzulínom má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémie nalačno a GLP1-RA postprandiálne glykémie), pri nižšej dávke inzulínu, bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Minimalizovaný je tiež vzostup hmotnosti pri tejto kombinácii [9].

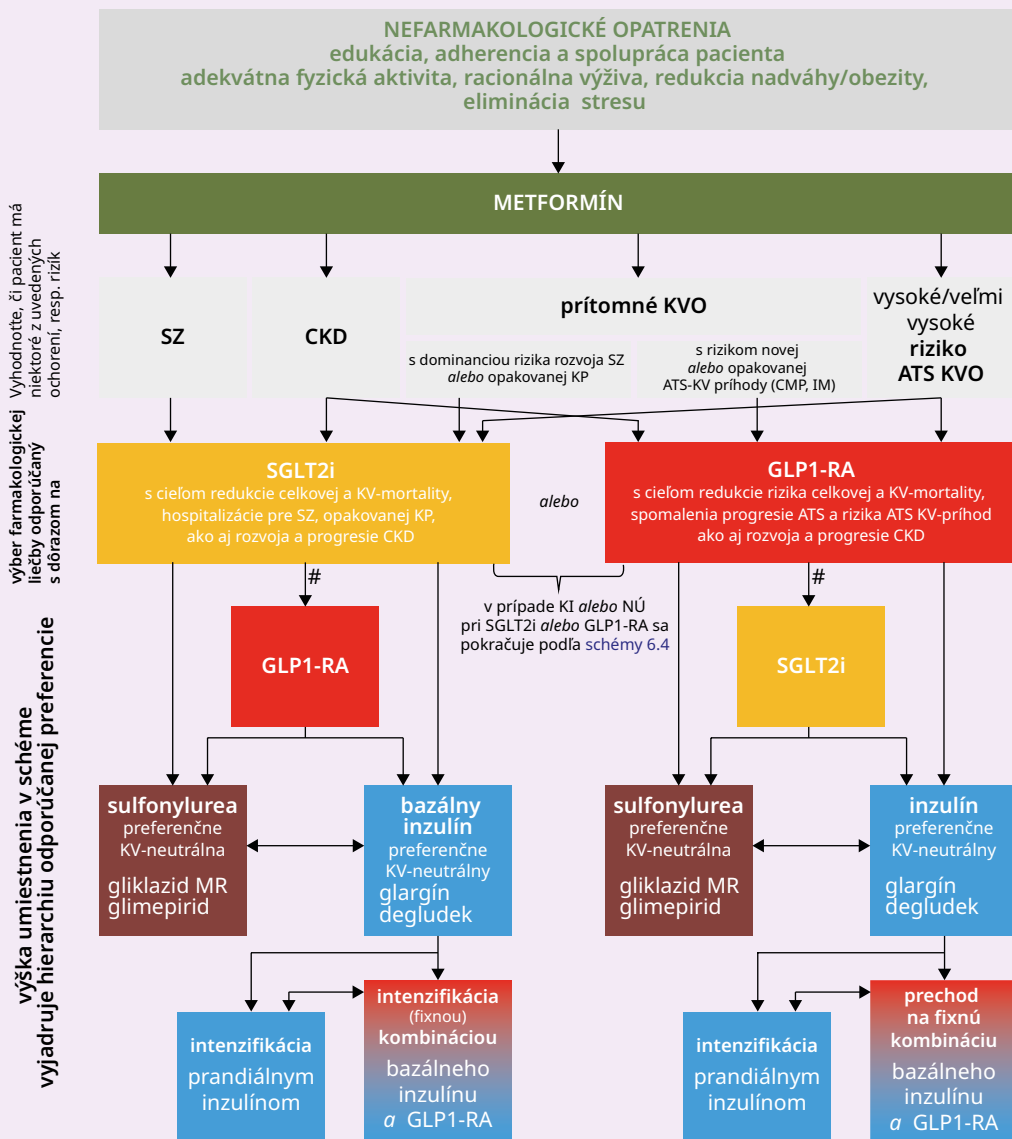
## Literatúra

1. 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; 45(11): 2753–2786. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci22-0034>>.
2. Marx N, Federici M, Schut K et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44(39): 4043–4140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>>.
3. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. Typu – 2023. *Forum Diab* 2023; 12(2): 93–133.
4. Bays HE, Taub PR, Epsstein E et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol* 2021; 5: 100149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100149>>.
5. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon LJA et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):154. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12933-021-01344-0>>.

- Poznyak A, Grechko AV, Poggio P et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020; 21(5): 1835. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21051835>>.
- Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

- lysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(10): 653–662. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)>.
- Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized control-

Schéma 4 | SDS/SDiA 2023 odporúčané terapeutické postupy u pacientov s DM2T. Upravené podľa [3]



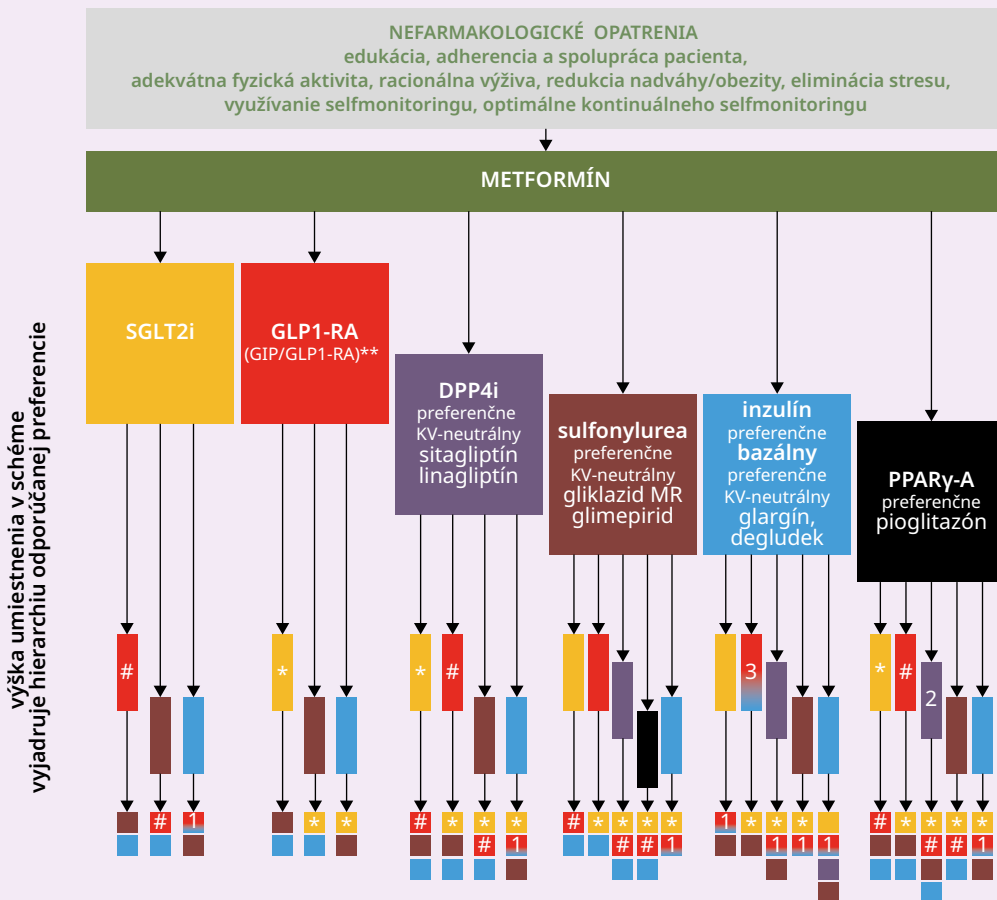
\* pridanie SGLT2i k liečbe s GLP1-RA je možné na základe kardiologickej alebo nefrologickej indikácie (tab. 13 a 14, s. 131 [3])

# IO: nie je hrazenou liečbou

led trials. Euro Heart J 2020; 41(35): 3346–3358. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa082>.

9. Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. Diabetes Obes Metab 2021; 23(Suppl 3): 5–29. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14496>.

10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. [ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group]. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42(34): 3227–3337. Dostupné z DOI: https://doi: <10.1093/eurheartj/ehab484>.



SGLT2-inhibitor	# IO: nie je hradenou liečbou	ATS – aterosklerotický
agonista GLP1-receptorov	* pridanie SGLT2i ku liečbe s GLP1-RA je možné na základe kardiologickej alebo nefrologickej indikácie (viď tab. 6.13 a 6.14 [3])	CKD – chronická choroba obličiek
DPP4-inhibitor	** na Slovensku nie je kategorizovaný	CMP – cievná mozgová príhoda
sulfonyleurea	1 možný je prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA, ak pacient mal v liečbe bazálny inzulín	CSII – kontinuálna subkutánna infúzia inzulínu (podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy)
inzulín	2 IO: hradená je iba fixná kombinácia pioglitazónu a alogliptínu	ICHS – ischemická choroba srdca
fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1-RA	3 GLP1-RA je možné pridať k inzulínu v akomkoľvek režime podávania. Možný je tiež prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA.	IM – infarkt myokardu
PPARy-agonista		IO – indikačné obmedzenie
		KI – kontraindikácia
		KV – kardiovaskulárne
		KVO – kardiovaskulárne ochorenie
		PPARy-A – PPARy-agonista