

Aktualizácia 2019 ku: „Manažment hyperglykémie pri cukrovke 2. typu, 2018“. Konsenzuálna správa Americkej diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD)

John B. Buse¹  • Deborah J. Wexler^{2,3}  • Apostolos Tsapas⁴  • Peter Rossing^{5,6} • Geltrude Mingrone^{7,8,9}  • Chantal Mathieu¹⁰  • David A. D'Alessio¹¹ • Melanie J. Davies¹² 

© European Association for the Study of Diabetes and American Diabetes Association 2019

Abstract

Americká diabetologická asociácia a Európska asociácia pre štúdium diabetu stručne aktualizovali svoje odporúčania pre manažment hyperglykémie z roku 2018 na podklade dôležitých zistení veľkých výskumných štúdií v roku 2019, ktoré sledovali kardiovaskulárne výstupy. Medzi významné zmeny patria: (1) potreba liečby vysokorizikových pacientov pomocou agonistov receptora pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1) alebo inhibítormi kotransportéra 2 pre glukózu a sodík (SGLT2) za účelom zníženia závažných nepriaznivých kardiovaskulárnych príhod (MACE), hospitalizácií pre zlyhanie srdca (hHF), smrti z kardiovaskulárnej príčiny alebo progresie chronického renálneho ochorenia (CKD), pričom potreba liečby by mala byť posudzovaná nezávisle od východiskovej hodnoty HbA_{1c} alebo individualizovanej cieľovej hodnoty HbA_{1c}, (2) možnosť podávania agonistov receptora pre GLP-1 diabetikom 2. typu, ktorí nemajú potvrdené kardiovaskulárne ochorenie (CVD), ale sú u nich prítomné špecifické indikátory vysokého rizika a (3) odporúčanie liečby inhibítormi SGLT2 pre diabetikov 2. typu so srdcovým zlyhaním, najmä tých so srdcovým zlyhaním a zníženou ejekčnou frakciou, za účelom zníženia výskytu hHF, MACE a CVD smrti, ako aj pre diabetikov 2. typu s CKD (eGFR od 30 až do 60 ml.min⁻¹. [1,73 m]⁻² alebo pomer albumín/kreatinín v moči > 30 mg/g, a najmä > 300 mg/g) za účelom prevencie progresie CKD, hHF, MACE a kardiovaskulárnej smrti.

Kľúčové slová chronické ochorenie obličiek · diabetes mellitus 2. typu · hypoglykémia · kardiovaskulárne ochorenie · liečba na zníženie glykémie · odporúčania · starostlivosť zameraná na pacienta · zástava srdca

M. J. Davies and J. B. Buse boli spoločne vedúcimi autorského kolektívu pre Konsenzuálnu správu. D. D'Alessio a D. J. Wexler boli členmi autorského kolektívu za ADA. C. Mathieu, G. Mingrone, P. Rossing a A. Tsapas boli členmi autorského kolektívu za EASD.

Tento článok bol súbežne publikovaný Európskou asociáciou pre štúdium diabetu (the European Association for the Study of Diabetes) a Americkou diabetologickou asociáciou (the American Diabetes Association) v časopisoch *Diabetologia* (<https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>) a *Diabetes Care* (<https://doi.org/10.2337/dci19-006>)

✉ Melanie J. Davies
melanie.davies@uhl-tr.nhs.

- ¹ Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA
- ² Department of Medicine and Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
- ³ Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- ⁴ Second Medical Department, Aristotle University Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
- ⁵ Steno Diabetes Center Copenhagen, Gentofte, Denmark
- ⁶ University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
- ⁷ Fondazione Policlinico Universitario A. Gerelli IRCCS, Roma, Italia

Opava k tomuto článku bola publikovaná v časopise *Diabetologia* 2020; 63(2): 221–228: 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD); John B. Buse, Deborah J. Wexler, Apostolos Tsapas, Peter Rossing, Geltrude Mingrone, Chantal Mathieu, David A. D'Alessio, Melanie J. Davies. License Number 4903550763659

Preložené so súhlasom | Translated by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH; Springer Nature: *Diabetologia* 2020; 63(2): 221–228: 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD); John B. Buse, Deborah J. Wexler, Apostolos Tsapas, Peter Rossing, Geltrude Mingrone, Chantal Mathieu, David A. D'Alessio, Melanie J. Davies. License Number 4903550763659

© European Association for the Study of Diabetes and American Diabetes Association 2019

- ⁸ Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia
- ⁹ Diabetes and Nutritional Sciences, King's College London, London, UK
- ¹⁰ Clinical and Experimental Endocrinology, UZ Gasthuisberg, KU Leuven, Leuven, Belgium
- ¹¹ Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA
- ¹² Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester General Hospital, Leicester, UK

Skratky

CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CKD	Chronic kidney disease chronická choroba obličiek
CREDESCENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
CV	Cardiovascular kardiovaskulárny
CVD	Cardiovascular disease kardiovaskulárne ochorenie
CVOT	Cardiovascular outcomes trial štúdia sledujúca kardiovaskulárne výsledky
DAPA-HF	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure dapagliflozin a prevencia nežiadúcich výsledkov pri zlyhaní srdca dipeptyl peptidáza 4
DPP-4	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Trombolysis in Myocardial Infarction 58
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Trombolysis in Myocardial Infarction 58
EF	Ejection fraction ejekčná frakcia
GLP-1	Glucagon like peptide 1 glukagónu podobný peptid 1
GLP-1 RA	GLP-1 receptor agonist agonista receptora pre GLP1
HF	Heart failure srdcové zlyhanie
HfrEF	Heart failure with reduced ejection fraction srdcové zlyhanie so zníženou ejekčnou frakciou
hHF	Hospitalisation for heart failure hospitalizácia pre srdcové zlyhanie
MACE	Major adverse cardiovascular závažná kardiovaskulárna príhoda
REWIND	Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2 sodíkovo glukózový kotransportér 2
SGLT2i	sodíkovo glukózový kotransportér 2 inhibítora SGLT2
UACR	Urinary albumin to creatinine ratio pomer albumín/kreatinín v moči

Americká diabetologická asociácia (ADA) a Európska asociácia pre štúdiu diabetu (EASD) inicializovali stručnú aktualizáciu odporúčaní pre manažment hyperglykémie z roku 2018 [1,2]. Udialo sa to na základe dôležitých výskumných poznatkov uverejnených v roku 2019, so zvláštnym zameraním na nové zistenia veľkých štúdií, ktoré skúmali kardiovaskulárny výstup (štúdie CVOT). Autori začali pracovať na tejto stručnej aktualizácii v júli 2019 a zaslali ju na uverejnenie v periodikách *Diabetes Care* a *Diabetologia* v októbri 2019. Práce prebiehali formou viacerých telefonických hovorov a elektronickej komunikácie. Uvedená stručná aktualizácia prináša súhrn dopadov nových zistení

na odporúčania týkajúce sa manažmentu hyperglykémie pri diabete 2. typu (pozri orámovaný text), ktoré sú podrobnejšie rozoberané v dokumente ADA Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 (<https://professional.diabetes.org/SOC>). Aktualizácia by mala byť interpretovaná v spojení s konsenzuálnou správou z roku 2018 [1,2].

Štúdia Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) s použitím dulaglutidu, agonistu receptora pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1), zahŕňala väčší podiel jedincov s diabetom 2. typu a s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, avšak bez zisteného kardiovaskulárneho ochorenia (CVD) (68,5 %) a s predĺženou dobou sledovania (v priemere 5,4 roka) v porovnaní s predošlými štúdiami CVOT [3]. Primárny výstup v podobe závažnej nepriaznivej kardiovaskulárnej príhody (MACE) sa vyskytol s častotou 2,7 na 100 pacient-rokov s HR 0,88 (95%CI 0,79–0,99) v prospech dulaglutidu. Medzi subpopuláciami s a bez anamnézy CVD nebol z pohľadu MACE zistený žiaden rozdiel, hoci liečebný účinok dulaglutidu nedosiahol štatistickú významnosť, keď skupiny boli posudzované osobitne. Väčšina ďalších štúdií CVOT s agonistami receptora pre GLP-1, zahŕňajúca menšinu pacientov len s rizikovými faktormi, nepotvrdila prínos z pohľadu MACE v nízkorizikových podskupinách. Nie je jasné, či rozdiely medzi skúmanými podskupinami bez potvrdeného CVD mohli súvisieť s metodikou štúdie alebo nastavenou liečbou. V štúdiu REWIND bolo CVD definované ako anamnéza infarktu myokardu, ischemickej mozgovej príhody, nestabilnej anginy pectoris so zmenami na EKG, ischemie myokardu na zobrazení alebo počas záťažového testu, prípadne koronárnej, karotickej alebo periférnej revaskularizácie. V predošlých odporúčaných postupoch bolo konštatované, že prítomnosť CVD je jednoznačnou indikáciou na liečbu agonistami receptora pre GLP-1 alebo inhibítormi sodíkovo-glukózo-vého kotransportéra 2 (SGLT2).

Aktualizované odporúčanie znie, že na zníženie rizika MACE je možné pacientom s diabetom 2. typu bez potvrdeného CVD, ale s existujúcim vysokým rizikom, podávať agonistov receptora pre GLP-1, konkrétne ide o pacientov vo veku nad 55 rokov, s koronárnou, karotickou alebo arteriálnou stenózou dolnej končatiny > 50 %, hypertrofiou ľavej komory, eGFR < 60 ml.min⁻¹. [1,73 m]² alebo albuminúriou. K dnešnému dňu je sila dôkazov podporujúcich podávanie agonistov receptora pre GLP-1 na primárnu prevenciu najsilnejšia v prípade dulaglutidu, avšak absentuje v prípade ostatných agonistov GLP-1 receptora.

Štúdia sledujúca účinky dapagliflozínu, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events -Trombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58), porovnávala dapagliflozín ako inhibítora SGLT2 s placebom a súčasne zahŕňovala väčší podiel pacientov s diabetom 2. typu bez predošlej anamnézy CVD, no s viacerými rizikovými faktormi (59,4 %) a dlhším obdobím sledovania (v priemere 4,2 roka) v porovnaní s inými štúdiách s inhibítormi SGLT2 [4]. Dapagliflozín preukázal kardiovaskulárnu (CV) bezpečnosť, ale nebol pozorovaný žiaden prínos pre sledo-

Zmeny v odporúčaniach konsenzu

Predtým sme odporúčali, aby v prípade diabetu 2. typu bolo potvrdené CVD jednoznačnou indikáciou na liečbu agonistom receptora pre GLP-1 alebo inhibítorom SGLT2. V súčasnosti tiež odporúčame nasledujúce:

Všeobecná úvaha

- U vhodných vysokorizikových jedincov s diabetom 2. typu by sa malo rozhodnutie o liečbe agonistom receptora GLP-1 alebo inhibítorom SGLT2 za účelom zníženia MACE, hHF, rizika úmrtia z CV príčin alebo progresie CKD riadiť nezávisle od východiskovej alebo individualizovanej cieľovej hodnoty HbA_{1c}.
- Poskytovatelia by sa mali zapájať do spoločného rozhodovania o iniciálnej kombinovanej liečbe novozistených prípadov diabetu 2. typu.

Odporúčania pre agonistov GLP-1 receptora

- U pacientov s diabetom 2. typu a preukázaným aterosklerotickým CVD (ako napr. predchádzajúci infarkt myokardu, ischemická cievna mozgová príhoda, nestabilná angina pectoris so zmenami EKG, ischemia myokardu na zobrazení alebo pri záťažovom teste alebo revaskularizácia koronárnych, karotických alebo periférnych tepien), u ktorých je MACE najzávažnejšou hrozbou, je sila dôkazov o prínose pre MACE najväčšia v prípade agonistov receptora GLP-1
- Na zníženie rizika MACE prichádza užívanie agonistov receptora GLP-1 do úvahy aj u pacientov s diabetom 2. typu bez preukázaného CVD, avšak s indikátormi vysokého rizika, konkrétne ide o pacientov vo veku 55 rokov a viac, so stenózou koronárnych, karotických tepien alebo tepien dolných končatín > 50 %, hypertrofiou ľavej komory, eGFR < 60 ml.min⁻¹. [1,73 m]² alebo albuminúriou.

Odporúčania pre SGLT2 inhibítory

- U pacientov s alebo bez aterosklerotickej CVD, ale s HFrEF (EF < 45 %) alebo CKD (eGFR 30 až ≤ 60 ml.min⁻¹. [1,73 m]² alebo UACR > 30 mg/g, najmä UACR > 300 mg/g), je najvyššia sila dôkazov o prínose v prípade inhibítorov SGLT2.
- Inhibítory SGLT2 sú odporúčané u pacientov s diabetom 2. typu a HF, najmä u pacientov s HFrEF, za účelom zníženia hHF, MACE a rizika úmrtia z CV príčin.
- Inhibítory SGLT2 sú odporúčané na prevenciu progresie CKD, hHF, MACE a rizika úmrtia z CV príčin u pacientov s diabetom 2. typu a s CKD.
- Pacienti s vredmi na nohách alebo s vysokým rizikom amputácie by mali byť liečení inhibítormi SGLT2 iba po dôkladnom spoločnom zvážení rizik a výhod, s poskytnutím komplexného poučenia o starostlivosti o nohy a možnostiach prevencie amputácie.

vaný ukazovateľ MACE (HR 0,93, 95% CI 0,84–1,03). Dapagliflozín bol asociovaný s prínosom pre ďalší primárny sledovaný ukazovateľ, kardiovaskulárnu smrť alebo hospitalizáciu pre zlyhanie srdca (hHF), s HR 0,83 (95% CI 0,73–0,95), ako aj s renálnymi ukazovateľmi.

V prípade MACE, bola hodnota HR v skupine s viacnásobnými rizikovými faktormi bez dokázaného arteriosklerotického vaskulárneho postihnutia rovná 1,01, ale súčasne existovali silné dôkazy o benefite z hľadiska zloženého ukazovateľa pozostávajúceho z kardiovaskulárnej smrti alebo hHF. Metaanalýza CVOT štúdií skúmajúcich SGLT2 inhibítory naznačuje ich spoločný vplyv na znižovanie výskytu hHF a progresie chronického obličkového ochorenia (CKD) v podskupinách s vysokým a nižším rizikom CVD, bez vplyvu na MACE pri absencii aterosklerotického vaskulárneho ochorenia [5].

Analýza dvoch CVOT štúdií inhibítorov SGLT2, DECLARE – TIMI 58 [6] a programu Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) [7] naznačuje, že výhody inhibítorov SGLT2 z pohľadu hHF, MACE a kardiovaskulárnej smrti sú najväčšie u osôb s predchádzajúcim zlyhaním srdca a zníženou ejekčnou frakciou (HFrEF)

v porovnaní bez HFrEF. Je dôležité poznamenať, že hHF bol sekundárnym sledovaným ukazovateľom a relatívne málo pacientov malo na začiatku tejto štúdie HF a údaje o ejekčnej frakcii (EF) boli k dispozícii iba u niektorých z nich. V štúdií DECLARE-TIMI 58 neboli u osôb s HF bez zníženej EF, ako ani u osôb bez HF, potvrdené výhody liečby dapagliflozínom za účelom zníženia MACE a rizika kardiovaskulárnej smrti. Vplyv na hHF bol najvýznamnejší u tých, ktorí mali na začiatku štúdie EF < 30 %, významný u pacientov s EF < 45 % a marginálny u pacientov s EF ≥ 45 % alebo u osôb bez HF. Štúdia Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) s dapagliflozínom bola prvou štúdiou zameranou na sledovanie srdcového zlyhania pri anti diabetickej liečbe [8]. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s diabetom 2. typu a bez neho, ktorí mali srdcové zlyhanie s EF ≤ 40 % a bol u nich potvrdený benefit z pohľadu poklesu primárneho zloženého sledovaného ukazovateľa v podobe smrti z CV príčin, hHF a urgentných návštev z dôvodu HF, ako aj vplyv na HF príhody a mortalitu (CV a celkovú), ak boli skupiny posudzované osobitne. V súčasnosti **navrhujeme, aby bola pacientom s diabetom 2. typu a HF odporúčaná liečba**

inhibítormi SGLT2, najmä však pacientom s HFrEF, a to za účelom zníženia hHF, MACE a CV smrti.

Štúdia REWIND s dulaglutidom, agonistom GLP-1 receptora, nemala stanovenú spodnú hranicu HbA_{1c} z pohľadu zaradenia pacientov do štúdie a preukázala ekvivalentnú účinnosť z hľadiska znižovania MACE nad aj pod mediánom HbA_{1c} 55 mmol/mol (7,2 %) [3]. Žiadna z CVOT štúdií s inhibítormi SGLT2 a primárnymi koncovými ukazovateľmi MACE nezaradovála pacientov s HbA_{1c} < 48 mmol/mol (< 6,5 %) a existuje len málo údajov o klinickom hodnotení pacientov s HbA_{1c} < 53 mmol/mol (< 7 %) [9]. Zdá sa však, že výsledný prínos pozorovaný v CVOT štúdiách nie je limitovaný na pacientov so zvýšenou hladinou HbA_{1c}. Koniec koncov, v štúdií DAPA-HF boli zaradení pacienti s HFrEF a diabetom, ako aj bez neho [8]. Prínos dapagliflozínu na zníženie miery úmrtnosti a HF bol významný v oboch podskupinách, čo naznačuje, že účinky dapagliflozínu na tieto sledované parametre sú nezávislé od HbA_{1c} [8]. **Aktuálne odporúčame, aby u vysokorizikových jedincov s diabetom 2. typu bolo rozhodovanie o nasadení agonistu receptora GLP-1 alebo inhibítora SGLT2 za účelom zníženia MACE, hHF, rizika kardiovaskulárnej smrti alebo progresie CKD posudzované nezávisle od východiskovej alebo individualizovanej cieľovej hodnoty HbA_{1c}.** Dnes neexistujú žiadne špecifické analýzy vzťahujúce sa k hodnotám HbA_{1c} < 48 mmol/mol (< 6,5 %). Naďalej odporúčame, aby substitúcia lieku s potvrdeným CVD, CKD a hHF benefitom za liek bez známeho prínosu bola u vysokorizikových pacientov robená vtedy, ak pacienti dosahujú individualizované glykemické ciele.

Štúdia The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) s inhibítormi SGLT2 kanagliflozínom bola prvou štúdiou, ktorá sledovala renálne výsledky pri liečbe antidiabetikami [10] s primárnym zloženým koncovým ukazovateľom v podobe konečného štádia renálneho ochorenia (dialýza, transplantácia alebo trvalá eGFR < 15 ml.min⁻¹. [1,73 m]²), zdvojnásobenia hladiny kreatinínu v sére alebo úmrtia z obličkových či kardiovaskulárnych príčin. Do štúdie boli zaradení pacienti s diabetom 2. typu a CKD na maximálne tolerovanej dávke ACE inhibítora alebo blokátora receptorov angiotenzínu (ARB), s pomerom albumín/kreatinín v moči 300–5 000 mg/g a eGFR 30 až < 90 ml.min⁻¹. [1,73 m]². Táto štúdia preukázala jasný prínos kanagliflozínu (100 mg) z hľadiska viacerých sledovaných renálnych parametrov, vrátane progresie do konečného štádia ochorenia obličiek a v zmysle kardiovaskulárnej mortality, MACE a hHF. Okrem toho výsledky štúdie CREDENCE potvrdili, že výhody, ktoré prináša kanagliflozín, pokiaľ ide o zníženie MACE, hHF, riziko úmrtia z kardiovaskulárnych príčin a sledovaných renálnych parametrov, boli podobné, a to bez ohľadu na východiskový kardiovaskulárny stav a stupeň CKD 2–3 [11]. Z toho dôvodu teraz **odporúčame, aby boli inhibítory SGLT2 podávané na prevenciu hHF, MACE a CV smrti a progresie CKD u pacientov s diabetom 2. typu**

a CKD. Prínos je zreteľný najmä u tých pacientov, ktorí majú UACR > 300 mg/g a eGFR 30–90 ml.min⁻¹. [1,73 m]² a menej významný v prípade nižších stupňov CKD, podľa analýzy sekundárnych sledovaných ukazovateľov v CVOT štúdií.

Znepokojením v štúdií CANVAS bolo zvýšené riziko amputácie pri liečbe kanagliflozínom v porovnaní s placebom [7]. Hoci v štúdií CREDENCE [10] bolo riziko amputácie celkovo vyššie v porovnaní s inými štúdiami s inhibítormi SGLT2, pri liečbe dávkou 100 mg kanagliflozínu oproti placebo nebolo pozorované žiadne významne zvýšenie tohto rizika (HR 1,11, 95% CI 0,79, 1,56). To mohlo byť spôsobené použitými stratégiami na zmiernenie rizika: vylúčenie pacientov s anamnézou traumatickej amputácie v anamnéze do 12 mesiacov od skrínungu alebo aktívnym vredom nôh, osteomyelitidami, gangrénou alebo kritickou ischémiou dolnej končatiny do 6 mesiacov od skrínungu a prerušením terapie z dôvodu výskytu ktorejkoľvek z vyššie uvedených situácií s dôkladným zvážením individuálnych rizík a prínosov pred reštartovaním liečby kanagliflozínom po odstránení udalosti. **Aktuálne odporúčame, aby sa pacienti s vredmi na nohách alebo s vysokým rizikom amputácie liečili s inhibítormi SGLT2 iba po starostlivom spoločnom zvážení rizík a výhod s komplexným poučením o prevencii a ochrane pred amputáciou.**

Na základe doteraz publikovaných štúdií sa domnievame, že **u pacientov s diabetom 2. typu a s potvrdeným aterosklerotickým CVD (ako sú pacienti s predchádzajúcim infarktomyokardu, ischemickou cievnou mozgovou príhodou, nestabilnou angínou so zmenami EKG, ischémiou myokardu pri zobrazovaní alebo záťažovým testom alebo po revaskularizácii koronárnych, karotických alebo periférnych tepien), u ktorých je najzávažnejšou hrozbou MACE, existuje najväčšie množstvo dôkazov o prínose z pohľadu MACE práve pri agonistoch receptora pre GLP-1.**

The Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6 (PIONEER 6), štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti perorálne podávaného semaglutidu, agonistu receptora pre GLP-1, zahŕňala 3 183 pacientov s diabetom 2. typu a hoci v nej pacienti boli sledovaní v priemere len po dobu 16 mesiacov, štúdia potvrdila jeho adekvátnu kardiovaskulárnu bezpečnosť (HR 0,79, 95% CI 0,57, 1,11) a silný signál na znížovanie miery CV úmrtnosti (HR 0,49, 95% CI 0,27, 0,92) [12]. Tento preparát semaglutidu bol schválený na uvedenie na trh v USA a čoskoro sa očakáva podobné rozhodnutie v EÚ.

U pacientov s aterosklerotickým CVD alebo bez neho, ale s HFrEF alebo CKD (eGFR 30 až ≤ 60 ml.min⁻¹. [1,73 m]² alebo UACR > 30 mg/g, najmä UACR > 300 mg/g), existuje najväčšie množstvo dôkazov o prínose práve v prípade inhibítora SGLT2. U pacientov s diabetom 2. typu, nízkym kardiovaskulárnym rizikom a nemajúcich CKD sa neuskutočnili žiadne štúdie, ktoré by skúmali kardiovaskulárny alebo renálny prínos agonistov GLP-1 receptorov či inhibítora SGLT2.



PRVOU LÍNIU LIEČBY JE METFORMÍN A ÚPRAVA ŽIVOTNÉHO ŠTYLU (VRÁTANE ÚPRAVY TELESNEJ HMOTNOSTI A FYZICKEJ AKTIVITY)

NIE

INDIKÁTORY VYSOKÉHO RIZIKA ALEBO POTVRDENÉ ASCVD, CKD ALEBO HF

potrebné hodnotiť nezávisle na HbA_{1c}, alebo individualizovanej cieľovej hodnote HbA_{1c}

DOMINUJE ASCVD

- potvrdené ASCVD
- indikatory vysokého rizika pre ASCVD (vek > 55 rokov + LVH alebo koronárna, karotická alebo dolnokončatinová arteriálna stenóza > 50%)

PREFEROVAŤ
GLP-1 RA s potvrdeným CV benefitom[†] alebo SGLT2i s potvrdeným CV benefitom[†] ak je eGFR adokválna[†]

ak je HbA_{1c} nad cieľovú hodnotu

ak je potrebná ďalšia intenzifikácia alebo pacient netoleruje GLP-1 RA alebo SGLT2i voľte liek, ktoré sú CV bezpečné:

- u pacientov na GLP-1 RA zväžť prídanie SGLT2i s potvrdeným CV benefitom[†] DPP-4i ak neuznáva GLP-1 RA
- bazálny inzulín[†]
- TZD⁵
- SU⁶

DOMINUJE HF ALEBO CKD

- najmä HFpEF (LVEF < 45%)
- CKD: špecifický eGFR 30-60 ml min⁻¹ [1,73 m]² alebo UACR > 30 mg/g
- obzvlášť UACR > 300 mg/g

PREFEROVAŤ
SGLT2i s dôkazmi o redukcii HF a/alebo progresie CKD v CVOT štúdiách, ak je normálna eGFR[†] alebo ak nie sú SGLT2i tolerované alebo sú kontraindikované alebo ak je eGFR pod normou[†], možné pridať GLP-1 RA s potvrdeným CV benefitom[†]

ak je HbA_{1c} nad cieľovú hodnotu

- potrebné vysadiť TZD v prípade HF
- voľť potrebné lieky CV bezpečné:
- prídanie GLP-1 RA s potvrdeným CV benefitom[†]
- HF (ak neuznáva GLP-1 RA)
- bazálny inzulín[†]
- SU⁶

ZREJMÁ POTREBA MINIMALIZÁCIE HYPOGLYKÉMIE

ak je HbA_{1c} nad individualizovanú cieľovú hodnotu postupujte ako uvedené nižšie

DPP-4i	GLP-1 RA	SGLT2i [†]	TZD
ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu	ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu	ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu	ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu
SGLT2i [†] alebo TZD	GLP-1 RA alebo DPP-4i alebo TZD	GLP-1 RA alebo DPP-4i alebo TZD	SGLT2i [†] alebo DPP-4i alebo GLP-1 RA
ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu			
pokračovať s prídanim ďalšej liečby ako uvedené vyššie			
ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu			
zväžť prídanie SU ⁶ alebo bazálneho inzulínu:			
• voľť novšie preparáty SU s nižším rizikom hypoglykémie			
• zväžť bazálny inzulín s nižším rizikom hypoglykémie [†]			

ZREJMÁ POTREBA MINIMALIZÁCIE NÁRASTU, ALEBO ZNÍŽENIA HMOTNOSTI

bud/ alebo

GLP-1 RA s dobrým účinkom na chudnutie ⁸	SGLT2i [†]	GLP-1 RA s dobrým účinkom na chudnutie ⁸	TZD ¹⁰
ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu	ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu	ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu	ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu
SGLT2i [†]	GLP-1 RA	GLP-1 RA	TZD ¹⁰ alebo SU ⁶
ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu			
ak je potrebná štvorkombinácia liečby, alebo SGLT2i a/alebo GLP-1 RA sú zle tolerované/ kontraindikované, je potrebné voľť režim s minimálnym rizikom priberania hmotnosti			
PREFEROVAŤ			
DPP-4i (ak neuznáva GLP-1 RA) s minimálnym vplyvom na hmotnosť			
ak DPP-4i nie je tolerovaný alebo je kontraindikovaný alebo pacient užíva GLP-1 RA, s opatrnosťou pridať:			
• SU ⁶ • TZD ⁵ • bazálny inzulín			

DÔLEŽITÉ SÚ NÁKLADY¹⁰

SU ⁶	TZD ¹⁰	SU ⁶	TZD ¹⁰
ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu	ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu	ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu	ak je HbA _{1c} nad cieľovú hodnotu
• inzulinová liečba s najnižšou cenou			
alebo			
• zväžť DPP-4i alebo SGLT2i s najnižšou cenou ¹⁰			

1. Preukázaný CV benefit znamená, že podľa SPC liek redukuje počty CV udalostí.
 2. Pozor, indikácia SGLT2i sa líši v závislosti od regiónu a konkrétneho preparátu, pokiaľ ide o povolenú hodnotu eGFR pre zložité liečby a jej pokračovanie.
 3. Empagliflozin, kanagliflozin a dapagliflozin preukázali vplyv na zníženie výskytu HF a zníženie progresie CKD v CVOT štúdiách. Prímerné údaje o vplyve kanagliflozínu na funkciu srdca sú zo štúdie CREDENCE, pričom údaje o vplyve dapagliflozínu na štíhlo srdcového zlyhania sú zo štúdie DAPA-HF.
 4. Degludec a U100 glargín majú preukázanú CV bezpečnosť.
 5. Nižšie dávky môžu byť lepšie tolerované, aj keď je menej preskúmaná; príkladu vplyvu na CVD.
 † Vykonná sa vždy, keď sa tieto stanú novými klinickými údajmi, bez ohľadu na užité lieky na zníženie glykémie.
 LVH = hypertrofia ľavej komory srdca; HFpEF = zlyhanie srdca s retlikovanou glejkovou frakciou; UACR = pomer albumínu/kreatíninu v vzorke moču; LVEF = ežekcia ľavej komory srdca

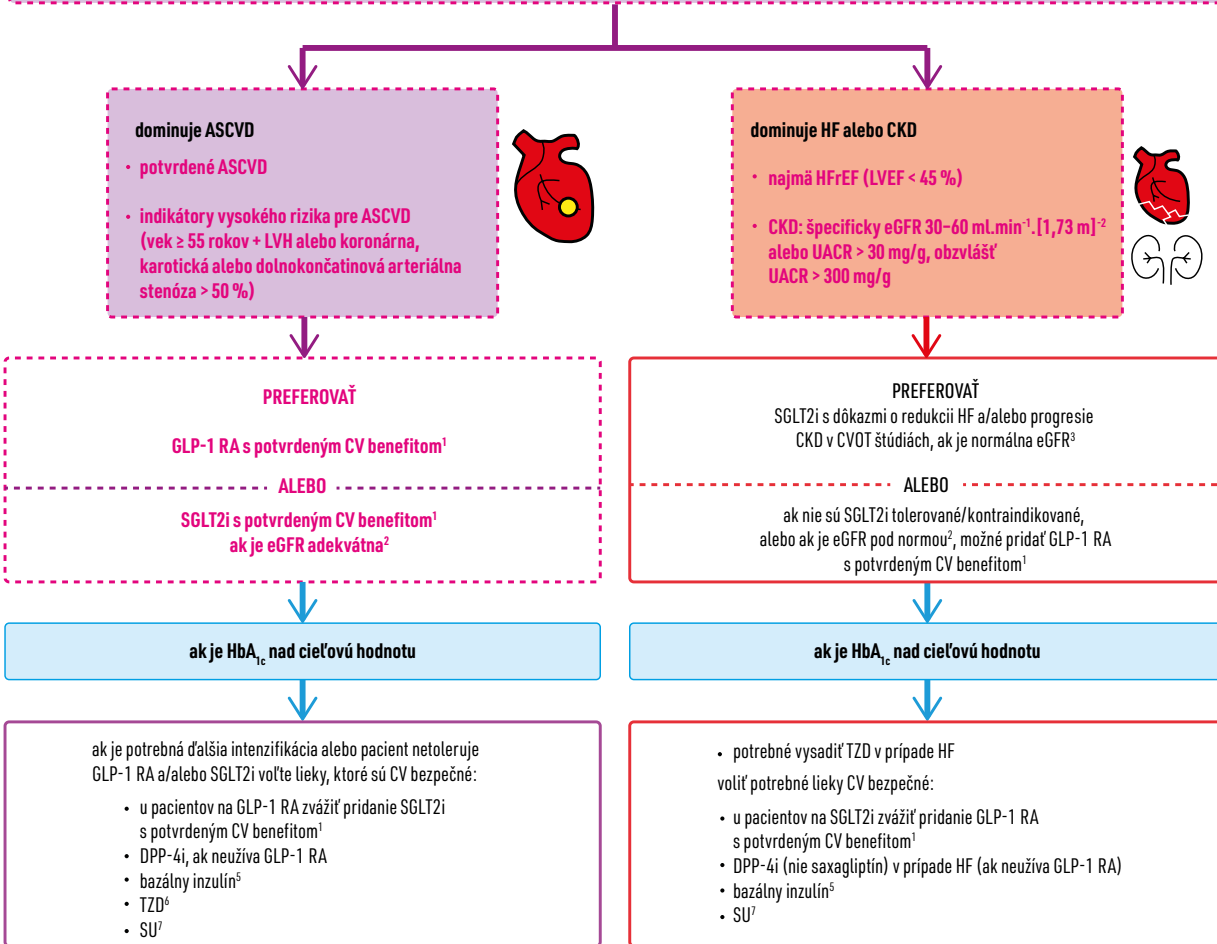
Obř. 1. Lieky na zníženie hladiny glukózy pri diabete 2. typu: celkový prístup. Upravené podľa [2] so súhlasom Springer. © European Association for the Study of Diabetes and American Diabetes Association 2018

VÝBER HYPOGLYKEMÍK U PACIENTOV S UKAZOVATEĽMI VYSOKÉHO RIZIKA ALEBO POTVRDENÝM ATEROSKLEROTICKÝM KARDIOVASKULÁRNYM OCHORENÍM (ASCVD), CHRONICKOU CHOROBOU OBLIČIEK (CKD) ALEBO SRDCOVÝM ZLYHANÍM (HF)



užívajte metformín, pokiaľ nie je kontraindikovaný a je pacientom tolerovaný

- Pokračujte v podávaní metformínu, pokiaľ nie je kontraindikovaný (nezabudnite upraviť dávku/vysadiť metformín pri klesajúcej eGFR).
- Pridajte SGLT2i alebo GLP-1 RA s preukázaným benefitom¹ pre prevenciu CVD (pridanie zväzťe nezávisle od individualizovaného cieľa HbA_{1c}).
- Ak bol dosiahnutý individualizovaný cieľ HbA_{1c} na duálnej terapii alebo viacerých liekoch znižujúcich glykémiu, pri pridani SGLT2i alebo GLP-1 RA zväzťe vysadenie alebo zníženie dávky inej terapie znižujúcej hladinu glykémie, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.



1. Preukázaný CV benefit znamená, že podľa SPC liek redukuje počty CV udalostí.
2. Pozor, indikácia SGLT2i sa líši v závislosti od regiónu a konkrétneho preparátu, pokiaľ ide o povolenú hodnotu eGFR pre začatie liečby a jej pokračovanie.
3. Empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín preukázali vplyv na zníženie výskytu HF a zníženie progresie CKD v CVOT štúdiách. Primárne údaje o vplyve kanagliflozínu na funkciu obličiek sú zo štúdie CREDESCENCE, primárne údaje o vplyve dapagliflozínu na riziko srdcového zlyhania sú zo štúdie DAPA-HF.
4. Opatrnosť potrebná s GLP-1 RA pri ESRD.
5. Degludec a U100 glargín majú preukázanú CV bezpečnosť.
6. Nízka dávka môže byť lepšie tolerovaná, aj keď je menej preskúmaná z pohľadu vplyvu na CVD.
7. Na zníženie rizika hypoglykémie voľte SU novej generácie, glimepirid má preukázanú CV bezpečnosť podobne ako DPP-4i.

LVH = hypertrofia ľavej komory srdca; HFrEF = zlyhanie srdca s redukovanou ejekčnou frakciou; UACR = pomer albumín / kreatínin vo vzorke moča; LVEF = ejekčná frakcia ľavej komory srdca

Obr. 2. Liečba na zníženie hladiny glukózy pri diabete 2. typu: celkový prístup. Upravené podľa [2] so súhlasom Springer. ©European Association for the Study of Diabetes and American Diabetes Association 2018

Niektoré metaanalýzy [5,13,14] naznačili prítomnosť heterogenity v odhadoch MACE a úmrtí z CV príčin pri agonistoch receptora pre GLP-1, hoci to bolo väčšinou spôsobené práve zaradením výsledkov ojedinelej štúdie s lixisenatidom. Podobne tak existuje určitá heterogenita aj v odhade úmrtí z CV príčin pri užívaní inhibítorov SGLT2. Nie je jasné, či rozdiely v odhadoch úžitku a škody sú výsledkom rozdielov v účinkoch liekov, metodiky a priebehu štúdií alebo vplyvom náhody. Pri klinickom rozhodovaní a predpisovaní konkrétneho lieku tak musí byť pozornosť venovaná faktorom špecifickým danému pacientovi, jeho preferenciám, údajom v SPC k lieku ako aj výsledkom metaanalýz a primárneho výskumu. U mnohých pacientov v niektorých zdravotníckych systémoch môže byť liečba agonistom receptora pre GLP-1 alebo inhibítorom SGLT2 značne nákladná, a preto je tento faktor z hľadiska jeho vplyv na celkovú pohodu pacienta potrebné zohľadniť v rozhodovaní.

V štúdií The Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA) boli randomizovaní dospelí jedinci s vysokým kardiovaskulárnym rizikom na liečbu inhibítorom dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) linagliptínom alebo preparátom sulfonylurey, glimepiridom za účelom posúdenia primárneho koncového ukazovateľa MACE. Nebol preukázaný žiaden rozdiel medzi skupinami v tomto primárnom koncovom ukazovateli (HR 0,98, 95% CI 0,84, 1,14). Na konci pokusu bol v prospech linagliptínu oproti glimepiridu preukázaný úbytok na telesnej hmotnosti 1,5 kg, žiadny rozdiel v HbA_{1c} alebo potrebe nasadenia liekov na zníženie glykémie po zaradení do štúdie a podstatný prínos v zmysle zníženia výskytu hypoglykémii, hoci tie závažné boli pri podávaní glimepiridu zriedkavé (0,45/100 pacient-rov) [15]. Po spárovaní s výsledkami inými CVOT štúdií sledujúcich inhibítory DPP-4, vrátane štúdie Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin (CARMELINA) [16], v ktorej bola preukázaná CV bezpečnosť linagliptínu, je toto uisťujúci signál o bezpečnosti glimepiridu, lacnej a účinnej formy sulfonylmočoviny. Nie je jasné, či sa tieto zistenia vzťahujú aj na iné sulfonylmočoviny.

Aj keď sme predtým uviedli, že existuje len málo dát s dôkazmi pre počiatočnú kombinovanú liečbu, štúdia Vildagliptin Efficacy in Combination with Metformin for Early Treatment of Type 2 Diabetes (VERIFY) priniesla ďalšie informácie. Iniciálna kombinovaná liečba inhibítorom DPP-4 vildagliptínom a metformínom priniesla nižšiu mieru sekundárneho zlyhania kontroly glykémie pri HbA_{1c} \geq 53 mmol/mol (\geq 7 %) v porovnaní so samotným metformínom alebo sekvenčným pridávaním metformínu a vildagliptínu [17]. Dnes preto **navrhujeme, aby sa poskytovatelia zapojili do spoločného rozhodovania o počiatočnej kombinovanej liečbe novozistených prípadov diabetu 2. typu.**

Existuje niekoľko hlavných otázok týkajúcich sa optimálneho využívania nových liekov na liečbu cukrovky. Jedna zrejmá otázka, ktorá vyplýva z nedávnych výsledkov štúdií je, či kombinovaná liečba agonistom receptora pre

GLP-1 a inhibítorom SGLT2 poskytuje dodatočný prínos v prevencii progresie MACE, úmrtia z CV príčin, hFrEF a CKD. Tri štúdie preukázali vplyv kombinovanej liečby na pokles hodnôt HbA_{1c} a zníženie telesnej hmotnosti [18–20], ale žiadna z nich nasledovala dopad kombinácie liekov na kardioresné koncové ukazovatele. Druhá otázka, ktorá vstala z nedávnych sekundárnych analýz štúdií inhibítorov SGLT2 je, či existujú podskupiny pacientov, ktorí majú z liečby najnovšími antidiabetikami nevyrovnaný alebo veľmi malý úžitok. Existujúce dôkazy, že inhibítory SGLT2 môžu byť obzvlášť užitočné pri prevencii nepriaznivých výstupov u pacientov s diabetom a HFrEF, zvyšujú možnosť cielenejšieho využívania týchto liekov. Napokon, mechanizmus (mechanizmy), ktorým(i) agonisti GLP-1 receptora a inhibítory SGLT2 dosahujú kardioresné benefity pri diabete, nie je známy. Výskum v tejto oblasti bude veľmi užitočný z pohľadu optimalizácie dnes jasného potenciálu týchto antidiabetik za účelom potlačenia kardiovaskulárných a obličkových komplikácií diabetu. Modifikácie hlavných schém z predchádzajúceho zverejnenia sú navrhované tak, ako sú znázornené na obr. 1 a obr. 2.

Literatúra

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al (2018) 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* 41(12):2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al (2018) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 61(12):2461–2498. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al (2019) Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 394(10193):121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al (2019) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380(4):347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
5. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al (2019) Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 139(17):2022–2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>
6. Kato ET, Silverman MG, Mosenson O et al (2019) Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 139(22):2528–2536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>
7. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD et al (2019) Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 139(22):2591–2593. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057>
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
9. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D et al (2018) Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycaemic control. *Circulation*. 138(17):1904–1907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759>

10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380(24):2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
11. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S et al (2019) Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation*. 140(9):739–750. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007>
12. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al (2019) Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2
13. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K (2019) GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab* 21(11):2576–2580. <https://doi.org/10.1111/dom.13847>
14. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS et al (2019) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(10):776–785. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
15. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al (2019) Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 322(12):1155. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>
16. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al (2019) Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CAR-MELINA randomized clinical trial. *JAMA* 321(1):69–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
17. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang YT, Stumvoll M, del Prato S (2019) Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 394(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
18. Zinman B, Bhosekar V, Busch R et al (2019) Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)
19. Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ et al (2018) Dulaglutide as add-on therapy to SGLT-2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10) : a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(5):370–381. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30023-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30023-8)
20. Frias JP, Guja C, Hardy E et al (2016) Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(12):1004–1016. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.