

# Implementujeme aktuálne odporúčania ADA/EASD do liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu dostatočne?

## Do we sufficiently implement the current ADA/EASD recommendations for treating patients with type 2 diabetes mellitus?

Emil Martinka

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

✉ doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 3. 4. 2019

Prijaté po recenzii 28. 4. 2019

### Abstrakt

Hlavnou príčinou morbidity a mortality pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) sú kardiovaskulárne príhody a ochorenia (KVO<sup>+</sup>). Ich výskyt je u DM2T nielen 2–5-krát častejší než u rovesníkov bez DM2T, ale má aj závažnejší priebeh, liečba je náročnejšia a horšia je aj prognóza. Výskyt KVO<sup>+</sup> je u bežných slovenských pacientov s DM2T pomerne vysoký (približne 37 %) a je vyšší než 30% priemer v Európe a 32,2% vo svete). KVO<sup>+</sup> sú vo významnej miere (22 %) prítomné už v čase diagnózy (22%), ako aj v prvých rokoch ochorenia u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom v monoterapii (31 %). Mortalita pacientov s DM2T a KVO<sup>+</sup> je 3-krát vyššia (35,3/1000 pacientov za rok/ptr) než pacientov s KVO<sup>-</sup> (11,8/1000 ptr). Kým v krajinách Európy sa mortalita pacientov s DM2T uvádza v rozmedzí 16–50 úmrtí na 1 000 ptr, podľa výsledkov slovenskej štúdie NEFRITI-II (2014–2018) to bolo 20,5/1 000 ptr. Podľa aktuálnych terapeutických odporúčaní Americkej diabetologickej asociácie (American Diabetes Association – ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (European Association for the Study of Diabetes – EASD) z roku 2018 musí byť jednou z kľúčových úvah pri výbere liečby otázka, či pacient trpí aterosklerotickým KVO<sup>+</sup> vrátane ochorení periférnych artérií, či prekonal kardiovaskulárnu príhodu (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda), má prejavy srdcového zlyhávania, alebo má prítomnú chronickú chorobu obličiek (CKD<sup>+</sup>). Ak pacient spadá do takejto kategórie, odporúčaným postupom je prídanie a preferencia liekov s potvrdeným kardiovaskulárnym, resp. renálnym benefitom, ktorý aktuálne preukazujú SGLT2i alebo GLP1Ra, s ohľadom na ich kontraindikácie. Podľa výsledkov štúdie NEFRITI-II však využívanie kardioprotektívnych skupín antidiabetík výrazne zaoštráva za výskytom KVO<sup>+</sup> a je rovnaké u pacientov s KVO<sup>+</sup> ako aj KVO<sup>-</sup>, čo poukazuje na fakt, že pri výbere týchto antidiabetík sa ešte stále uplatňuje viac glykemická než kardiovaskulárna či renálna indikácia. Je preto potrebné zdôrazňovať význam problematiky KVO<sup>+</sup> v práci diabetológa a poukazovať prínos SGLT2i a GLP1Ra u pacientov s KVO<sup>+</sup>. Jednou z kľúčových otázok kvalitatívneho zlepšenia medikamentózneho liečby našich pacientov je tiež sprístupnenie SGLT2i do dvojkombinácie k metformínu úpravou znenia indikačných obmedzení.

**Kľúčové slová:** kardiovaskulárna – morbidita – mortalita – odporúčania ADA/EASD 2018

### Abstract

The main cause of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2T) are cardiovascular events and diseases (CVD<sup>+</sup>). Their occurrence is not only 2–5 times more frequent in DM2T than in non-DM2T peers, but it also has a more severe course, the treatment is more demanding and the prognosis is worse. The incidence of CVD<sup>+</sup> is relatively high on average in Slovak DM2T patients (about 37%, which is more than 30% in Europe and 32.2% in the world). CVD<sup>+</sup> is already significantly (22%) present at the time of diagnosis (22%), as well as in the first years of disease in patients not adequately controlled with metformin monotherapy (31%). The mortality of patients with DM2T and CVD<sup>+</sup> is 3 times higher (35.3/1000 patients per year/PPY) than those with CVD<sup>-</sup> (11.8/1000 PPY). While in Europe, mortality rates for DM2T patients range from 16 to 50 deaths per 1,000 PPY, according to the results of the Slovak NEFRITI-II study (2014–2018), this was 20.5/1,000 PPY. According to the latest recommendations of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) of 2018, one of the major considerations in the choice of treatment is whether the patient is suffering from atherosclerotic

CVD<sup>+</sup>, including peripheral arterial disease, whether he has experienced a cardiovascular event (myocardial infarction, stroke), has heart failure, or has chronic kidney disease (CKD<sup>+</sup>). If the patient is in such a category, the recommended procedure is to add and prefer a drug with a confirmed cardiovascular, resp. a renal benefit that is currently demonstrated by SGLT2i or GLP1Ra. However, according to the results of the NEFRITI-II study, the use of cardioprotective groups of antidiabetic agents lags significantly behind the prevalence of CVD<sup>+</sup> and is the same in patients with CVD<sup>+</sup> and CVD<sup>-</sup>, suggesting that more glycaemic than cardiovascular or renal indications are still being used to select these antidiabetic agents. It is therefore necessary to emphasize the importance of CVD<sup>+</sup> in the work of diabetologists and to point out the benefits of SGLT2i and GLP1Ra in patients with CVD<sup>+</sup>. One of the key issues for the qualitative improvement of the medical treatment of our patients is also making SGLT2i available in a dual combination to metformin by modifying the indication limitations.

**Key words:** cardiovascular – morbidity – mortality -ADA/EASD recommendations 2018

### Kardiovaskulárne ochorenia ako hlavná príčina morbidity a mortality pacientov s DM2T a stav na Slovensku

Hlavnou príčinou morbidity a mortality pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) sú kardiovaskulárne (KV) príhody a ochorenia. Ich výskyt je u DM2T nielen 2–5-krát častejší než u rovesníkov bez DM2T, ale majú aj závažnejší priebeh, liečba je náročnejšia a horšia je aj prognóza [7,19,24]. Hoci mortalita, obzvlášť KV-mortalita, má podľa viacerých literárnych údajov klesajúcu tendenciu aj u pacientov s DM2T, pretrvávajú asi 2-násobné riziko oproti osobám bez diabetu [7,19,24]. Navyše, vysoké reziduálne riziko u pacientov s DM2T pretrvávajú aj napriek intenzívnej kontrole klasických KV-rizikových faktorov [4].

Epidemiologické údaje o mortalite pochádzajú väčšinou z registrových a databázových štúdií a sú relatívne rozdielne nielen medzi kontinentmi, ale aj medzi rôznymi regiónmi v rámci rovnakých kontinentov, na čom sa podieľa celý rad faktorov. V krajinách Európy sa mortalita pacientov s DM2T uvádza v rozmedzí 16–50 úmrtí na 1 000 pacientov za rok (ptr) [3,10,17,22,29]. Podľa výsledkov slovenskej štúdie NEFRITI-II (2014–2018) došlo v priebehu 4 rokov v randomizovanom súbore 1 429 ambulantných pacientov s DM2T s priemerným vekom na začiatku sledovania 64,1 rokov k 117 úmrtiam, čo predstavovalo incidenciu 20,5/1 000 ptr [14]. Spomedzi hodnotených faktorov sa mortalita najviac združovala s prítomnosťou kardiovaskulárnych ochorení (KVO), u ktorých predstavovala 35,3 úmrtí/1 000 ptr, kým u pacientov bez KVO bola 3-krát nižšia a predstavovala 11,9 úmrtí/1 000 ptr. Pre porovnanie, v randomizovanej kontrolovanej kardiovaskulárnej (Randomized Clinical Trial/Cardiovascular Outcome Trial – RCT/CVOT) štúdií EMPA-REG OUTCOME, v ktorej boli zaradení pacienti s DM2T s už prítomným KVO<sup>+</sup> (resp. s prekonanou KV-príhodou, predstavovala celková mortalita vo vetvi s placebom 28,6/1 000 ptr [31] a podobný údaj (25/1 000 ptr), pochádza aj z inej RCT CVOT štúdie LEADER s obdobným spektrom pacientov [11]. V RCT CVOT štúdií DECLARE-TIMI [30], v ktorej takmer 60 % tvorili pacienti bez známeho aterosklerotického KVO predstavovala priemerná mortalita v placebovej vetvi 16,4/1 000 ptr.

Za sledované obdobie 4 rokov v štúdií NEFRITI-II zomrelo 8,2 % pacientov. Hlavnou príčinou úmrtia boli KVO-príčiny

(50,4 %) a onkologické príčiny (12,8 %). Priemerný výskyt KVO u bežných ambulantných pacientov s DM2T randomizovane zaradených v roku 2014 predstavoval v čase zaradenia 36,7 % a v roku 2018 (po 4 rokoch sledovania) stúpil v tejto kohorte na 46,2 % [14]. Okrem toho, v roku 2018 bol pridaný aj nový randomizovane vybratý súbor reprezentujúci bežných pacientov na diabetologických ambulanciách v roku 2018 s výskytom KVO 37 %, čo bolo rovnaké ako v roku 2014. V porovnaní s literárnymi údajmi vo svete (32,2 %), resp. v Európe (30 %) [3], je výskyt KVO u pacientov s DM2T na Slovensku pomerne vysoký a nepriaznivá je aj mortalita týchto pacientov, čo zdôrazňuje potrebu cieľeného záujmu o problematiku KVO u pacientov s DM2T a cieľeného využívania postupov, ktoré môžu situáciu zlepšiť.

### Reziduálne KV-riziko je možné ďalej redukovať aj liečbou niektorými novšími farmakami pre liečbu diabetes mellitus

Nedávne veľké randomizované kontrolované štúdie zamerané na kardiovaskulárne výsledky (RCT CVOT) z posledných 3 rokov ukázali, že reziduálne riziko je možné ďalej redukovať aj niektorými novšími farmakami vyvinutými pre liečbu DM2T, a to zo skupiny SGLT2 inhibítorov (SGLT2i) a agonistov GLP1-receptorov (GLP1Ra), ktoré okrem efektu na redukciu glykémie preukázali aj významný kardiovaskulárny a renálny benefit [8,11–13,30,31], a to aj u pacientov s adekvátne vedenou kardio-protéktívnou liečbou. Pri empagliflozine a liraglutide obe tieto vlastnosti odrážajú aj ich najnovšie SPC vydané Americkým úradom pre kontrolu potravín a liečiv (U.S. Food And Drug Administration – FDA) a Európskou liekovou agentúrou (European Medicines Agency – EMA) [27,28]. Pri SGLT2i empagliflozine [31], kanagliflozine [20] a dapagliflozine [30] protektívita spočívala v redukcii počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ) a v redukcii progresie chronickej choroby obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD). Okrem toho, liečba empagliflozínom [24] (nie však kanagliflozínom a dapagliflozínom) viedla aj k významnej redukcii KV a celkovej mortality. K redukcii KV aj celkovej mortality viedol aj GLP1Ra liraglutid [11], zatiaľ čo semaglutid viedol k redukcii nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP) a potreby periférnej revaskularizácie, nie však mortality, a obe molekuly viedli k reduk-

cii progresie CKD [11,12]. Ostatné molekuly z tejto skupiny mali skôr neutrálny efekt. Najlepšie výsledky redukcie mortality boli dosiahnuté v štúdiu EMPA-REG OUTCOME [31], v ktorej empagliflozín viedol k poklesu KV-mortality až o 38 % a celkovej mortality až o 32 %. V tejto štúdiu empagliflozín viedol aj k redukcii hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, a to až o 35 % [31]. Empagliflozín je aktuálne považovaný za preferovanú molekulu v rámci SGLT2i, a to tak v referenčných terapeutických odporúčaní ADA/EASD [2,25], ako aj v odporúčaníach SDS a SDiA [13]. V rámci skupiny GLP1Ra najväčší KV-benefit prejavujú liraglutid a semaglutid [2].

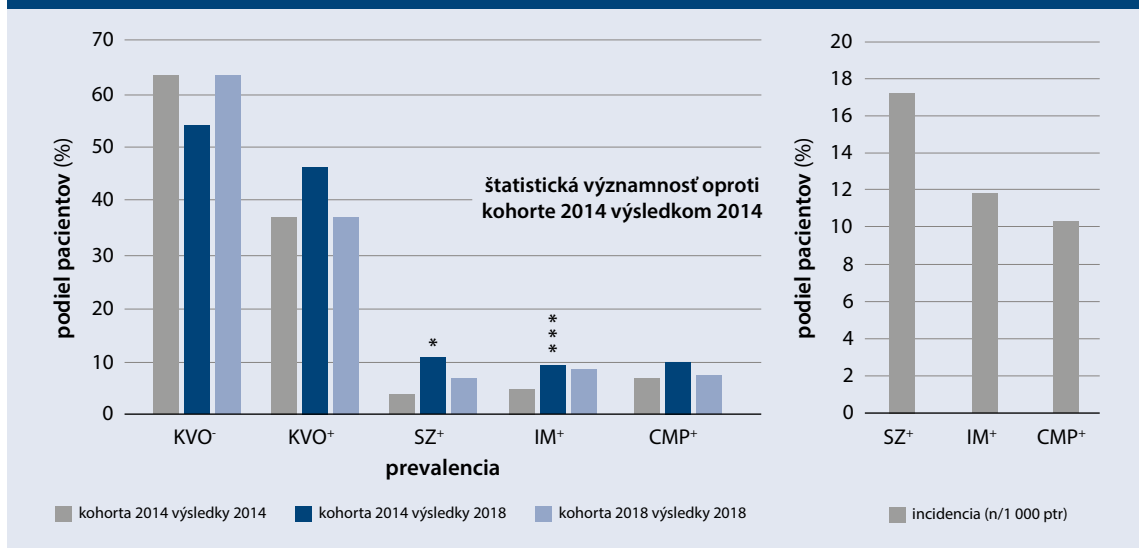
### Aktuálne terapeutické odporúčania zdôrazňujú individualizovaný prístup k liečbe DM2T so zameraním sa na prítomnosť KVO a CKD

SDS a SDiA v roku 2016 a následne v roku 2018 vydali novú formu filozofie terapeutických odporúčaní pre liečbu DM2T, ktorá už zohľadňuje a aplikuje do praxe aj presvedčivé a mimoriadne významné výsledky vyššie spomenutých RCT CVOT s SGLT2i a GLP1Ra a definuje entity, ktoré môžeme liečbou priaznivo ovplyvniť [2,13,25]. Túto filozofiu medzi prvými navrhli odporúčania skupiny CEEDEG [25] a aktuálne ju uplatňujú aj referenčné terapeutické odporúčania Americkej diabetologickej asociácie (American Diabetes Association – ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (European Association for the Study of Diabetes – EASD) z roku 2018 [2]. Jednou z krucálnych úvah pri výbere liečby je v týchto odporúčaní otázka, či pacient trpí aterosklerotickým KVO, vrátane ochorení periférnych artérií, či prekonal kardiovaskulárnu príhodu (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda), má prejavy

srdcového zlyhávanie, alebo má prítomnú CKD (CKD<sup>+</sup>) [2,13,25]. Ak pacient spadá do takejto kategórie, odporúčaným postupom je pridanie a preferencia liekov s potvrdeným KV, resp. renálnym benefitom, ktorý aktuálne preukazujú SGLT2i alebo GLP1Ra [2,13,25]. Aj keď za liek prvého výberu na začiatku liečby je naďalej považovaný metformín, pridanie SGLT2i, resp. GLP1Ra odporúča sa čo najskôr po zistení prítomnosti KVO, resp. CKD, po prítomnosti ktorých je preto potrebné aktívne a cielene pátrať. Pri rozhodovaní sa medzi SGLT2i a GLP1Ra je jedným z dôležitých faktorov prítomnosť srdcového zlyhávanie (SZ<sup>+</sup>) a stav renálnych funkcií, konkrétne odhadnutá glomerulárna filtrácia (Estimated Glomerular Filtration – eGF) [2,13,25]. Pri SZ<sup>+</sup> sú preferenciou SGLT2i. Na druhej strane, prítomnosť CKD, resp. eGF je dôležitým faktorom nielen z hľadiska nefroprotektívneho efektu, ktorý prejavujú SGLT2i aj GLP1Ra, ale aj z hľadiska možnosti použitia týchto skupín liekov. Podľa SPC, pri poklese eGF < 60, resp. 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa podľa aktuálnych SPC nemajú SGLT2i používať, zatiaľ čo GLP1Ra je možné použiť až do eGF 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, resp. 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [27,28].

Pokiaľ sa jedná o iné skupiny antidiabetík a KVO<sup>+</sup>, viaceré staršie (glitazóny, sulfonylurea), ale aj niektoré novšie antidiabetiká (saxagliptin, alogliptin) môžu zvyšovať riziko SZ aj mortality, a preto u pacientov s KVO<sup>+</sup> nepatria medzi preferované [2,23,26]. A podobne, ako už predtým ukázali viaceré štúdie, aj prílišná snaha o normalizáciu glykémii u pacientov s DM2T s KVO<sup>+</sup> môže zvyšovať riziko SZ a mortality [1]. Inými slovami, hoci glykemická kontrola patrí aj v súčasnosti medzi kľúčové ciele liečby diabetu, nejedná sa o jediný cieľ liečby a spomedzi jednotlivých skupín antidiabetík sa odporúča preferovať tie, ktoré prinášajú potvrdený morbidit-

Graf 1 | Prevalencia a incidencia kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s DM2T



CMP<sup>+</sup> – prítomnosť cievnej mozgovej príhody IM<sup>+</sup> – prítomnosť infarktu myokardu KVO<sup>+</sup> – prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia KVO<sup>-</sup> – neprítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia ptr – pacientov/rok SZ<sup>+</sup> – prítomnosť srdcového zlyhávanie \*p < 0,05 \*\*\*p < 0,001

no-mortalitný benefit, čo v prípade prítomnosti KVO<sup>+</sup> a CKD<sup>+</sup> znamená preferenciu SGLT2i a GLP1Ra.

### Využívame antidiabetiká s kardioprotektívnym účinkom na Slovensku dostatočne?

Jedným z cieľov štúdie NEFRITI-II [14,15] bolo posúdiť spektrum antidiabetickej liečby, podiel jednotlivých skupín antidiabetík a využívanie kardioprotektívnych antidiabetík u pacientov s DM2T s prítomným (KVO<sup>+</sup>), resp. neprítomným kardiovaskulárnym ochorením (KVO<sup>-</sup>) alebo srdcovým zlyháváním, vrátane zohľadnenia faktorov, ktoré toto využívanie môžu ovplyvňovať, a výsledky porovnať s aktuálnymi názormi na optimálnu liečbu týchto pacientov. Kým výsledky mortality v štúdií NEFRITI-II boli už opísané v prvom odstavci, výskyt a incidencia troch kľúčových KVO, ako sú srdcové zlyhávanie (SZ), infarkt myokardu (IM) a cievná mozgová príhoda (CMP) sú uvedené na grafe 1.

### Porovnanie využívania jednotlivých skupín antidiabetík v randomizovane vybratej skupine ambulantných pacientov, ktorí boli do štúdie zaradení v roku 2014, oproti tým, ktorí boli zaradení v roku 2018

Najčastejšie používanou účinnou látkou pre liečbu DM2T bol u KVO<sup>+</sup> (vrátane SZ<sup>+</sup>, IM<sup>+</sup> a CMP<sup>+</sup>) aj KVO<sup>-</sup> metformín, a to tak u pacientov zaradených v roku 2014, ako aj u pacien-

tov zaradených v roku 2018 (tab, graf 2.1 a graf 2.2). Tento podiel možno považovať za adekvátny aj v súlade s aktuálnymi terapeutickými odporúčaniami využívania metformínu ako iniciálnej a pokračujúcej liečby [2]. Druhou najčastejšie používanou skupinou boli prípravky na báze sulfonylurey (SU). Hoci priemer ich používania v rámci všetkých DM2T sa medzi rokmi 2014 a 2018 prakticky nelíšil, pacienti s KVO<sup>+</sup> boli týmito prípravkami liečení ešte vo vyššej miere než KVO<sup>-</sup>, a to tak v roku 2014 ako aj v roku 2018, čo nie je v súlade s aktuálnymi odporúčaniami. Treťou najčastejšie používanou skupinou antidiabetík bol inzulín s porovnateľným podielom v roku 2014, resp. 2018 v rámci celej skupiny, a opäť, častejším využívaním u pacientov s KVO<sup>+</sup> v porovnaní s KVO<sup>-</sup>. Porovnateľné v rámci celej skupiny bolo aj využívanie inhibítorov DPP4 (DPP4i), pričom ich využívanie u KVO<sup>+</sup> a KVO<sup>-</sup> sa nelíšilo. Najväčší významný rozdiel sa v rámci celej skupiny DM2T týkal používania SGLT2i. Kým v roku 2014 sa táto skupina ešte nepoužívala, nakoľko ešte nebola dostupná, v roku 2018 boli SGLT2i využívané u 5,73 % spomedzi všetkých ambulantných pacientov s DM2T. Medzi pacientmi s KVO<sup>+</sup> a KVO<sup>-</sup> však rozdiel zistený nebol. Podobne, v roku 2018 oproti roku 2014 významne stúplo aj používanie GLP1Ra, a to podielom 3,89 % oproti 0,98 %. Medzi KVO<sup>+</sup> a KVO<sup>-</sup> ani tu nebol

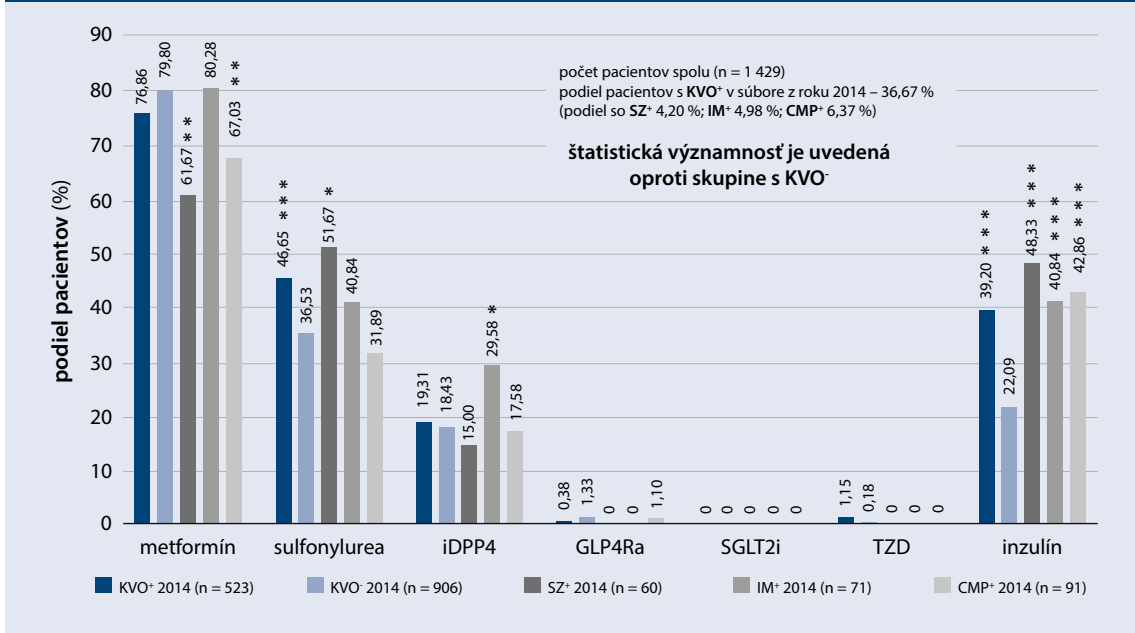
**Tab | Využívanie jednotlivých skupín farmák u pacientov s DM2T zaradených v roku 2014 a v roku 2018. Porovnanie medzi rokmi 2014 a 2018. Všetky údaje sú v percentách (%)**

	MFM	SU	DPP4i	GLP1Ra	SGLT2i	TZD	INZ
<b>celý súbor zaradení 2014 (n = 1 429)</b>							
stav v 2014	78,73	40,24	18,75	0,98	0	1,12	28,36
stav v 2018	67,04 <sup>c</sup>	36,11 <sup>a</sup>	22,51 <sup>a</sup>	3,86 <sup>c</sup>	9,05 <sup>c</sup>	0,42	33,06 <sup>b</sup>
zaradení 2018 (n = 873)	78,80	37,57	20,39	3,89 <sup>c</sup>	5,73 <sup>c</sup>	1,14	30,24
<b>KVO<sup>+</sup> zaradení 2014</b>							
stav v 2014 (n = 523; 36,67 %)	76,86	46,65 <sup>f</sup>	19,31	0,38	0	1,15	39,20 <sup>f</sup>
stav v 2018 (n = 660; 46,19 %)	60,79 <sup>c,f</sup>	37,84 <sup>b</sup>	20,37	2,43 <sup>b(d)</sup>	10,64 <sup>c</sup>	0	42,43 <sup>f</sup>
zaradení 2018 (n = 323; 36,99 %)	74,38 <sup>d</sup>	41,98 <sup>d</sup>	19,14	3,40 <sup>b</sup>	5,86 <sup>c</sup>	0 <sup>d</sup>	38,58 <sup>e</sup>
<b>KVO<sup>-</sup> zaradení 2014</b>							
stav v 2014 (n = 906; 63,33 %)	79,80	36,53	18,43	1,33	0	0,18	22,09
stav v 2018 (n = 769; 53,81 %)	72,40	34,64	24,35 <sup>b</sup>	5,08 <sup>c</sup>	7,68 <sup>c</sup>	0,78	25,07
zaradení 2018 (n = 550; 63,01 %)	81,14	34,97	21,13	4,19 <sup>b</sup>	5,64 <sup>c</sup>	1,72 <sup>b</sup>	25,32
<b>SZ<sup>+</sup> zaradení 2014</b>							
stav v 2014 (n = 60; 4,20 %)	61,67 <sup>e</sup>	51,67 <sup>d</sup>	15,00	0	0	0	48,33 <sup>f</sup>
stav v 2018 (n = 146; 10,22 %)	52,45 <sup>f</sup>	38,46	18,88	1,39	12,59 <sup>a</sup>	0	54,41 <sup>f</sup>
zaradení 2018 (n=57; 6,53 %)	73,68	40,35	7,02	7,02	7,02	0	45,61 <sup>e</sup>
<b>IM<sup>+</sup> zaradení 2014</b>							
stav v 2014 (n = 71; 4,98 %)	80,28	40,84	29,58 <sup>d</sup>	0	0	0	40,84 <sup>f</sup>
stav v 2018 (n = 135; 9,45 %)	61,65 <sup>b(d)</sup>	39,01	21,05	0,75 <sup>d</sup>	17,29 <sup>c,f</sup>	0	46,72 <sup>f</sup>
zaradení 2018 (n = 75; 8,59 %)	69,33 <sup>d</sup>	48,00 <sup>d</sup>	20,0	2,66	8,00 <sup>a</sup>	0	42,66 <sup>e</sup>
<b>CMP<sup>+</sup> zaradení 2014</b>							
stav v 2014 (n = 91; 6,37 %)	67,03 <sup>e</sup>	31,89	17,58	1,1	0	0	42,86 <sup>f</sup>
stav v 2018 (n = 142; 9,94 %)	65,47	33,09	20,14	2,16	10,07 <sup>b</sup>	0	48,85 <sup>f</sup>
zaradení 2018 (n = 64; 7,32 %)	78,13	43,75	21,88	6,25	4,69	0	32,81

CMP<sup>+</sup> – prítomnosť cievnej mozgovej príhody IM<sup>+</sup> – prítomný infarkt myokardu KVO<sup>+</sup> – prítomné kardiovaskulárne ochorenie KVO<sup>-</sup> – neprítomné kardiovaskulárne ochorenie SZ<sup>+</sup> – prítomné srdcové zlyhávanie

<sup>a</sup>p < 0,05 <sup>b</sup>p < 0,01 <sup>c</sup>p < 0,001 (oproti stavu v 2014) <sup>d</sup>p < 0,05 <sup>e</sup>p < 0,01 <sup>f</sup>p < 0,001 (oproti KVO<sup>-</sup> v príslušnom roku)

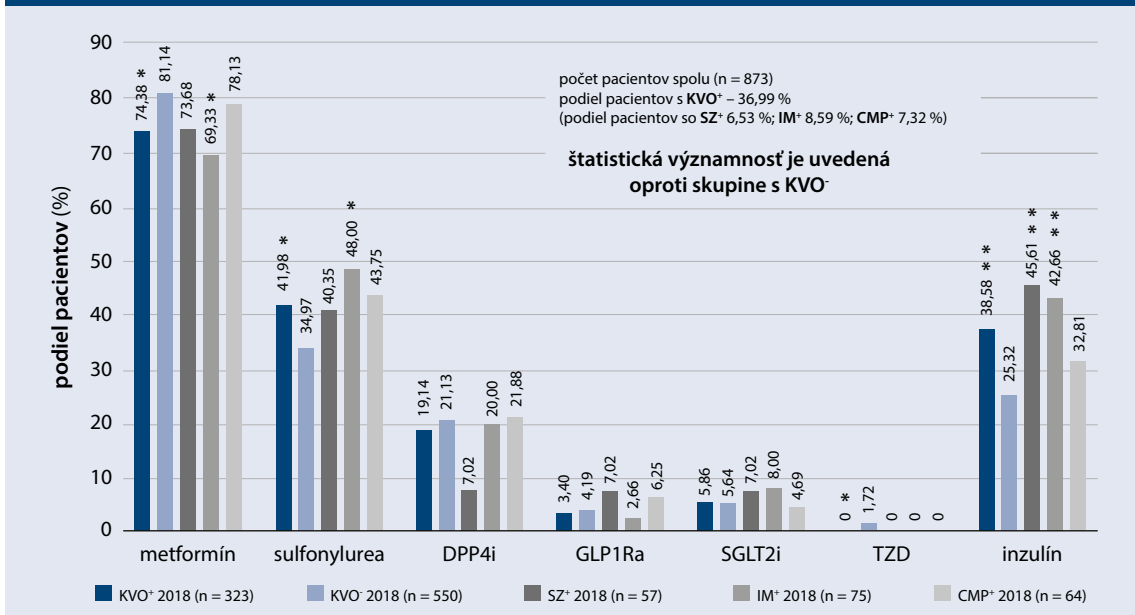
**Graf 2.1 | Využívanie antidiabetickej liečby v súbore bežných ambulantných pacientov s DM2T randomizovane vybraných a zaradených v roku 2014. Stav liečby u týchto pacientov v roku 2014, po rozdelení podľa prítomnosti/nepítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia (KVO<sup>+</sup>/KVO<sup>-</sup>) v roku 2014**



GLP1Ra – agonisty GLP1 receptorov CMP – cievná mozgová príhoda DPP4i – inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 IM – infarkt myokardu SGLT2i – inhibitory SGLT2 kotransportu SZ – srdcové zlyhávanie TZD – tiazolidindióny

\*p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\*p < 0,001

**Graf 2.2 | Využívanie antidiabetickej liečby v súbore bežných ambulantných pacientov s DM2T randomizovane vybraných a zaradených v roku 2018. Stav liečby podľa prítomnosti/nepítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia (KVO<sup>+</sup>/KVO<sup>-</sup>) v roku 2018**



GLP1Ra – agonisty GLP1 receptorov CMP – cievná mozgová príhoda DPP4i – inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 IM – infarkt myokardu SGLT2i – inhibitory SGLT2 kotransportu SZ – srdcové zlyhávanie TZD – tiazolidindióny

\*p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\*p < 0,001

zistený rozdiel. Ostaté skupiny, ako napr. tiazolidindióny (TZD), boli využívané len okrajovo (tab).

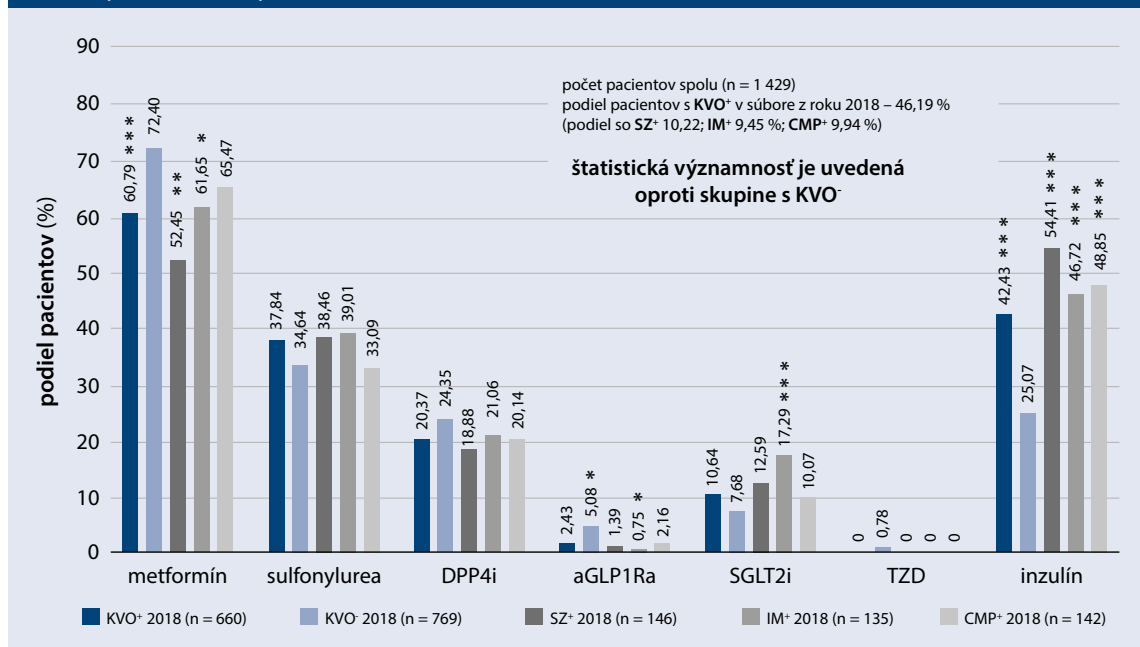
Keďže SGLT2i a GLP1Ra boli v posledných rokoch zdôrazňované najmä u pacientov s KVO<sup>+</sup> a CKD<sup>+</sup>, dalo by sa očakávať, že aj nárast pri používaní SGLT2i, resp. GLP1Ra bude súvisieť najmä s ich častejším využívaním práve u týchto pacientov, s cieľom zlepšiť ich morbiditnú aj mortalitnú prognózu [2,13,25]. Avšak, vzhľadom na reálny podiel pacientov s KVO<sup>+</sup> v bežnej populácii pacientov s DM2T (36,7 %, resp. 37 %), ktorí by mohli z liečby profitovať, očakávalo by sa, že tieto farmaká budú využívané v podstatne širšej miere (tab, graf 2.1 a graf 2.2). A ako už bolo spomenuté, nebol zistený rozdiel v ich používaní medzi pacientami s KVO<sup>+</sup> a KVO<sup>-</sup>. Na druhej strane, pomerne často boli využívané prípravky na báze sulfonylurey, ktoré nie sú u pacientov s KVO<sup>+</sup> považované za preferované [2,13,25]. Naopak, s výnimkou gliklazidu MR, sa môžu spájať so zvýšeným KV-rizikom [20]. U pacientov s KVO<sup>+</sup> boli prípravky na báze sulfonylurey používané dokonca významne častejšie než u pacientov s KVO<sup>-</sup> (tab, graf 2.1 a graf 2.2). Tento stav môže súvisieť so skutočnosťou, že použitie nových farmák sa v indikačných obmedzeniach často podmieňuje práve súčasnou, alebo predchádzajúcou liečbou sulfonylureou, čo je už v zmysle aktuálnych vedeckých názorov na liečbu nesprávne [2,13,25]. Podobne, významne častejšie bol u pacientov s KVO<sup>+</sup> používaný inzulín, čo môže súvisieť s často náročnejšou glykemickou

kontrolou a horšími funkciami obličiek u pacientov s KVO<sup>+</sup>, známou aj z klinickej praxe.

Tab. a graf 2.1 a graf 2.2 znázorňujú aj využívanie jednotlivých skupín antidiabetík aj v podskupinách pacientov s vybratými KVO, ako je srdcové zlyhávanie (SZ<sup>+</sup>), infarkt myokardu (IM<sup>+</sup>) a cievná mozgová príhoda (CMP<sup>+</sup>) čomu sa však bližšie venujeme v inej práci [14,15]. Zarážajúce je opäť veľmi časté používanie prípravkou SU u pacientov so SZ<sup>+</sup> a IM<sup>+</sup>, ktoré bolo ešte frekventnejšie než u KVO<sup>-</sup>. Podobne tomu bolo aj pri podávaní inzulínu: pacienti so SZ<sup>+</sup>, IM<sup>+</sup> aj CMP<sup>+</sup> boli inzulínom liečení významne častejšie než pacienti s KVO<sup>-</sup>.

U významnej časti pacientov s KVO<sup>+</sup> mohla byť limitom používania SGLT2i znížená funkcia obličiek, keď pacientov s eGF < 60 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> u pacientov zaradených v roku 2014 bol 2,5-krát (11,65 % vs 27,69 %) a u pacientov zaradených v roku 2018 až 3-krát (9,04 % vs 27,42 %) vyšší než u KVO<sup>-</sup> [14,15]. Zásadným faktorom ovplyvňujúcim použitie SGLT2i sú aj indikačné obmedzenia, lebo liečba týmito farmakami je ešte stále podmienená predošlou liečbou metformínom a sulfonylureou alebo metformínom a inzulínom. Metformín však pomerne veľa pacientov netoleruje a sulfonylurea podľa viacerých autorov môže riziko KV-morbidity a mortality dokonca zvyšovať. Okrem toho, mnoho pacientov s DM2T a KVO<sup>+</sup>, ktorí by mohli z liečby SGLT2i profitovať, sú liečení metformínom samotným alebo inzulínom samotným, alebo sú liečení inými antidiabetikami, ktoré ne-

**Graf 2.3| Využívanie antidiabetickej liečby v súbore bežných ambulantných pacientov s DM2T randomizovane vybratých a zaradených v roku 2014. Stav liečby u týchto pacientov v roku 2018, po rozdelení podľa prítomnosti/neprítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia (KVO<sup>+</sup>/KVO<sup>-</sup>) v roku 2018**



GLP1Ra – agonisty GLP1 receptorov CMP – cievná mozgová príhoda DPP4i – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 IM – infarkt myokardu SGLT2i – inhibítory SGLT2 kotransportu SZ – srdcové zlyhávanie TZD – tiazolidindióny

\*p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001



umožňujú spoločnú kombináciu s SGLT2i. Výsledky nedávnej štúdie DiaSTATUS-2 [16], ktorá sa zameriavala na výber liečby a stav glykemickej kontroly v čase intenzifikácie predošlej liečby metformínom, ukázali, že KVO<sup>+</sup> má až 31 % takýchto pacientov. Tieto zistenia nepriamo poukazujú, že pri indikácii SGLT2i boli ešte stále zohľadňované viac glykemicke než KV indikácie, čo v praxi významne ochudobňuje využitie ich morbiditno-mortalitného benefitu. Pri GLP1Ra bol problém ešte vypuklejší, keď u pacientov s KVO<sup>+</sup> boli používané numericky ešte menej než u KVO<sup>-</sup> (tab, graf 2.1 a graf 2.2).

### Hodnotenie vývoja využívania jednotlivých skupín antidiabetík v kohorte pacientov, ktorí boli do sledovania zaradení v roku 2014 po uplynutí 4 rokov (tab, graf 2.1, 2.3)

V rámci celého súboru pacientov došlo k významnému poklesu používania metformínu, čo zrejme súvisí s prirodzenou dynamikou poklesu eGF a nárastom výskytu intolerancie a iných kontraindikácií tohto lieku v priebehu času. K poklesu došlo aj pri používaní prípravkov na báze sulfonylurey. Naopak, k významnému nárastu došlo pri SGLT2i z 0 % na 9,05 %, GLP1Ra z 0,98 % na 3,86 %, DPP4i z 18,8 % na 22,5 % a inzulínu z 28,4 na 33,1 % (tab, graf 2.1 a graf 2.3). Avšak, hoci pri SGLT2i aj GLP1Ra došlo k žiadúcemu nárastu ich využívania, nedosiahla sa očakávaná adekvátna miera ich používania s ohľadom na prítomnosť KVO<sup>+</sup>, ktorých výskyt medzi rokmi 2014–2018 v kohorte stúpil z 36,7 % na 46,2 % (tab, graf 2.1 a graf 2.3). A ani v tejto kohorte pacientov nebol ani v roku 2018 zistený významný rozdiel v používaní SGLT2i medzi KVO<sup>+</sup> a KVO<sup>-</sup> (10,6 % vs 7,7 %), tab, graf 2.1 a graf 2.3. V súlade s aktuálnymi terapeutickými odporúčaniami [2,13,25] však bolo významne častejšie využívanie SGLT2i v podskupine pacientov s IM<sup>+</sup> (17,29 % vs 7,68 %), a numericky, nie však štatisticky častejšie u pacientov so SZ<sup>+</sup> (12,6 % vs 7,7 %), v porovnaní s KVO<sup>-</sup>. Tento priaznivý trend zrejme súvisel s incidenciou nových prípadov KVO počas 4 rokov [14] a vplyvom nových terapeutických odporúčaní u pacientov s DM2T a KVO<sup>+</sup>, obzvlášť IM<sup>+</sup> a SZ<sup>+</sup> [2,13,25]. Hoci aj v tomto prípade sa ako významná objektívna limitujúca príčina ukázali funkcie obličiek, keď odhadovanú glomerulárnu filtráciu (eGF) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> malo v roku 2018 až 45,5 % pacientov so SZ<sup>+</sup>, 29,6 % pacientov s IM<sup>+</sup> a 29,3 % pacientov s CMP<sup>+</sup>, veľkú časť limitácií predstavujú aktuálne indikačné obmedzenia, ktoré umožňujú liečbu pomocou SGLT2i len v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou alebo v trojkombinácii s inzulínom a metformínom [18]. Mnoho pacientov, ktorí by mohli, resp. mali byť indikovaní k liečbe SGLT2i sa tak nachádza mimo možností indikačného obmedzenia. Používanie GLP1Ra u pacientov so SZ<sup>+</sup> resp., IM<sup>+</sup> resp. CMP<sup>+</sup> stúplo len nevýznamne z 0 % na 1,39 % resp. z 0 % na 0,75 % resp. z 1,1 % na 2,16 % v roku 2018 a celkovo sa GLP1Ra u KVO<sup>+</sup> používali ešte menej než u KVO<sup>-</sup>, čo nie je v súlade s aktuálnymi EBM [11] a referenčnými terapeutickými odporúčaniami [2,13,25]. Na druhej strane, v liečbe pacientov

so SZ<sup>+</sup>, IM<sup>+</sup> aj CMP<sup>+</sup> pretrvával významný podiel prípravky na báze sulfonylurey. Prípravky na báze sulfonylurey nelenže nie sú u týchto pacientov odporúčanou preferenčnou voľbou, ale naopak, môžu (s výnimkou gliklazidu MR) riziko SZ<sup>+</sup> aj KV-mortality zvyšovať [26]. Používanie DPP4i sa u SZ<sup>+</sup>, IM<sup>+</sup> ani CMP<sup>+</sup> medzi rokmi 2014 a 2018 prakticky nezmenilo, a bolo porovnateľné aj medzi KVO<sup>+</sup> a KVO<sup>-</sup>, a to aj napriek tomu, že v tomto období sa formovali názory na benefit a bezpečnosť týchto farmák, a to od potenciálneho benefitu [9] cez zrejmu obavu z rizika SZ, ktorá vyplynula zo štúdií so saxagliptínom a čiastočne aj alogliptínom [23], až po ubezpečenie sa o kardiovaskulárnej bezpečnosti sitagliptínu a linagliptínu v štúdiách TECOS [6] a CARMELINA [21] a najmä možnosti ich využívania aj u pacientov s výrazným poklesom renálnych funkcií [21]. Sitagliptín a linagliptín sú v rámci DPP4i považované za preferované aj v slovenských terapeutických odporúčaníach SDS a SDiA [15]. Častejšie bol u pacientov so SZ<sup>+</sup> v porovnaní s KVO<sup>-</sup> používaný inzulín, ktorý však má nátrium retenčný efekt a nepatrí medzi preferovaný výber u pacientov so SZ<sup>+</sup> [2,13,25]. Na druhej strane, častejšie používanie inzulínu mohlo súvisieť s nižšou eGF a mnohokrát náročnejšou glykemickou kontrolou u týchto pacientov v porovnaní s KVO<sup>-</sup>.

### Aký je z toho všetkého záver?

Výskyt KVO<sup>+</sup> je u bežných slovenských pacientov s DM2T pomerne vysoký (približne 37 %) a je vyšší než priemer v Európe (30 %) a než svetový priemer (32,2 %). KVO<sup>+</sup> sú na Slovensku vo významnej miere prítomné už v čase diagnózy (22 %), ako aj v prvých rokoch ochorenia u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom v monoterapii (31 %) [16]. Morbidita a mortalita pacientov s KVO<sup>+</sup> je 3-krát vyššia než pacientov s KVO<sup>-</sup>. Využívanie kardioprotektívnych skupín antidiabetík výrazne zaostáva za výskytom KVO<sup>+</sup> a je rovnaké u pacientov s KVO<sup>+</sup> ako aj KVO<sup>-</sup>, čo poukazuje na fakt, že pri výbere týchto antidiabetík sa ešte stále uplatňuje viac glykemická než kardiovaskulárna indikácia. Je preto potrebné naďalej zdôrazňovať význam KV-problematiky v práci diabetológa a poukazovať na prínos SGLT2i a GLP1Ra u pacientov s KVO<sup>+</sup>. Jednou z kľúčových otázok kvalitatívneho zlepšenia medikamentózne liečby našich pacientov je tiež sprístupnenie SGLT2i do dvojkombinácie k metformínu úpravou znenia indikačných obmedzení.

### Literatúra

1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group]. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743ACCORD>.
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. 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* 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
3. Einarson TR, Acs A, Ludwig Caetal. *CardiovascDiabetol* 2018, 17(11):83. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.

4. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580–591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>>.
5. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: An epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet* 2018; 391(10138): 2430–2440. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30314-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30314-3)>.
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
7. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>>.
8. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al., on behalf of the EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239.
9. Johansen OE1, Neubacher D, von Eynatten M et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-3>>.
10. Loukine L., Waters, Ch et al.: Impact of diabetes mellitus on life expectancy and health-adjusted life expectancy in Canada. *Popul Health Metr* 2012; 10(1): 7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1478-7954-10-7>>.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
12. Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
13. Martinka E, Tkáč I, Mokáč M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(2; Suppl 1): 5–153.
14. Martinka E. Kardiovaskulárna morbidita a mortalita pacientov s diabetes mellitus 2. typu na Slovensku. Výsledky štúdie NEFRITI II. Edukačný portál SDiA 2019. Dostupné z WWW: <<http://lekar.sdia.sk/sdia-lekarske-profesne-zdruzenie-aktuality/170/kardiovaskularna-morbidita-a-mortalita-pacientov-s-diabetes-mellitus-2-typu-na-slovensku-vysledky-studie-nefriti-ii/>>.
15. Martinka E. Spektrum liečby a využívanie kardioprotektívnych molekúl u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s prítomným kardiovaskulárnym ochorením na Slovensku. Výsledky štúdie NEFRITI II. Edukačný portál SDiA 2019. Dostupné z WWW: <<http://lekar.sdia.sk/sdia-lekarske-profesne-zdruzenie-aktuality/177/spektrum-liecby-a-vyuzivanie-kardioprotektivnych-molekul-u-pacientov-s-diabetes-mellitus-2-typu-s-pritomnym-kardiovaskularnym-ochorenim-na-slovensku-vysledky-studie-nefriti-ii/>>.
16. Martinka E. Výber liečby do dvojkombinácie pri nedostatočnej liečbe metformínom samotným. Výsledky štúdie DiaSTATUS-2. *Forum Diab* 2019; 8(2): 117–127.
17. Monesi L, Baviera M, Marzona I et al. Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study. *Diabet Med* 2012; 29(3): 385–392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03446.x>>.
18. MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 3. 2019–31. 3. 2019. Dostupné z WWW: <<http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201903>>.
19. McEwen LN, Karter AJ, Waitzfelder BE et al. Predictors of Mortality Over 8 Years in Type 2 Diabetic Patients. *Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD)*. *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1301–1309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2281>>.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
21. Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH <https://cardiab.biomed-central.com/articles/10.1186/s12933-018-0682-3> – Aff3et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17:39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0682-3>>.
22. Pildava S, Strēle I, Briģis G. The mortality of patients with diabetes mellitus in Latvia 2000–2012. *Medicina (Kaunas)* 2014; 50(2): 130–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2014.06.005>>.
23. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
24. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(2): 105–113. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)>.
25. Scherthner G, Lehmann R, Prázny M et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0622-7>>.
26. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32(15): 1900–1908. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>>.
27. SPC Jardiance. Dostupné z WWW: <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5441/smpc>>.
28. SPC Victoza. Dostupné z WWW: <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6585/smpc>>.
29. Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Groenier KH et al. Prevalence, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective population-based study in The Netherlands (ZODIAC-1). *Eur J Epidemiol* 2003; 18(8): 793–800.
30. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
31. Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.