

# Kardiovaskulárna diabetológia a aktuálne problémy v kardiologickej starostlivosti u pacientov s diabetes mellitus



Problematika kardiovaskulárnych (KV) ochorení (KVO) u pacientov s diabetes mellitus (DM) je čoraz častejšie diskutovanou témou na odborných podujatiach, nakoľko práve KVO sú najčastejšou príčinou morbiditu a mortality pacientov s DM. Táto problematika nezahŕňa len problematiku akcelerovanej koronárnej aterosklerózy, tradične radenej k makroangiopatickým komplikáciám DM, ale aj problematiku srdcového zlyhávania, problematiku porúch srdcového rytmu a problematiku ďalších KV-komplikácií asociovaných s DM. Preto neprekvapuje, že možno vo vedecko-výskumnej, ale čoraz častejšie aj v klinickej praxi pozorovať trend k formácii tzv. kardiovaskulárnej diabetológie ako samostatného pododboru diabetológie a kardiológie. Uvedený trend možno v zásade považovať za racionálny, nakoľko množstvo a rýchlosť rozvíjajúcich sa poznatkov v oblasti KVO asociovaných s DM stúpa rapídne a komplexnosť týchto ochorení si v budúcnosti s najväčšou pravdepodobnosťou vyžiada špecializovanú starostlivosť u odborníkov, ktorí sa budú cielene zaoberať problematikou ochorení srdca a ciev u pacientov s DM.

Predkladané číslo je koncipované práve v duchu KV-diabetológie a multidisciplinárnej starostlivosti (diabetológ, kardiológ, hemostazeológ), ktorá je nevyhnutná pre optimálny manažment srdcovo-cievnych ochorení u pacientov s diabetes mellitus. V čísle autori z popredných slovenských kardiologických, diabetologických a hemostazeologických pracovísk rozoberajú vybrané aktuálne problémy v kardiologickej starostlivosti u pacientov s DM, ako je problematika včasnej detekcie a katérovej liečby porúch srdcového rytmu, problematika aktuálnej liečby akútnych koronárnych príhod, problematika dlhodobej antitrombotickej liečby pacientov s DM a fibriláciou predsiení, problematika venóznej tromboembolickej choroby a problematika aktuálnych možností využitia modernej anti-diabetickej liečby v prevencii KV-príhod u pacientov s DM. V ďalších článkoch sa autori venujú niektorým častým, avšak niekedy opomínaným ochoreniam, ako je hypertrofia ľavej komory a pľúcna artériová hypertenzia, ktoré môžu (avšak aj nemusia) byť priamo spojené s DM a ktorých včasná detekcia, správna diferenciálna diagnostika a prípadná špecifická liečba môže výrazne zlepšiť prognózu pacienta.

Vážení čitatelia, verím, že takto zostavené číslo obohatí vaše poznatky z problematiky KV-ochorení u pacientov s DM a pomôže vám pri rutínnej starostlivosti o vašich pacientov.

S pozdravom

doc. MUDr. Matej Samoš, PhD.  
editor tohto čísla časopisu Forum Diabetologicum

# Obsah

## editoriál | editorial

<b>Kardiovaskulárna diabetológia a aktuálne problémy v kardiologickej starostlivosti u pacientov s diabetes mellitus</b>   Cardiovascular diabetology and current problems in cardiovascular medicine in diabetic patients   M. Samoš	73
---	----

## prehľadové práce | reviews

<b>Moderné trendy v liečbe akútnych koronárnych syndrémov u pacientov s diabetes mellitus</b>   Modern trends in therapy of acute coronary syndromes in patients with diabetes mellitus   T. Bolek, J. Benko, J. Jurica, M. J. Pěč, M. Cingel, M. Samoš, M. Mokáň	75
---	----

<b>Dlhodobá antikoagulačná liečba u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení – možnosti a úskalia</b>   Long-term anticoagulant therapy in patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation – possibilities and hazards   M. Samoš, T. Bolek, D. Prídavková, I. Škorňová, K. Grilusová, J. Staško, M. Mokáň	81
---	----

<b>Katétrová ablácia fibrilácie predsiení u pacientov s diabetes mellitus</b>   Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus   M. Škamla, L. Horváthová	88
--	----

<b>Diabetes mellitus a oligosymptomatické arytmie: ako môžeme využiť implantovateľný slučkový EKG-záznamník?</b>   Diabetes mellitus and oligosymptomatic arrhythmias: how can we use an implantable ECG loop recorder?   P. Ďurčíková	94
--	----

<b>Venózný tromboembolizmus u pacientov s diabetes mellitus</b>   Venous thromboembolism in diabetic patients   L. Stančiaková, M. Dobrotová, P. Hollý, T. Bolek, M. Samoš, P. Galajda, M. Mokáň, P. Kubisz, J. Staško	99
--	----

<b>Diabetes mellitus a pľúcna artériová hypertenzia</b>   Diabetes mellitus and pulmonary arterial hypertension   B. Kafková	104
--	-----

<b>Kardioprotektívny efekt liečby GLP1-analógmi vo svetle výsledkov najnovších klinických štúdií</b>   Cardioprotective effect of treatment by GLP-1 analogues in the view of results of newest clinical studies   M. Mokáň, P. Galajda	111
---	-----

<b>Hypertrofia ľavej komory u pacientov s diabetes mellitus: na čo nemyslíme?</b>   Left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: what we don't think about?   M. Gbúr	117
---	-----

<b>Kortikosteroidy v liečbe diabetického edému makuly</b>   Corticosteroids in the treatment of diabetic macular edema   J. Štefaničková, S. Krajčovičová	124
---	-----

<b>Alternatívne spôsoby podávania inzulínu</b>   Alternative ways of insulin application   I. Dravecká	132
--	-----

<b>Imunometabolický pohľad na inzulínovú rezistenciu</b>   Immune metabolic view on insulin resistance   M. Mokáň, P. Galajda	139
---	-----

## klinické štúdie | clinical trials

<b>Skríning diabetikov v ambulanciách všeobecných lekárov</b>   Screening of diabetic patients in general practitioners offices   R. Mužik, V. Knapčoková, K. Nováková, I. Tkáč	147
---	-----

# Moderné trendy v liečbe akútnych koronárnych syndrómov u pacientov s diabetes mellitus

## The modern trends in therapy of acute coronary syndromes in patients with diabetes mellitus

Tomáš Bolek, Jakub Benko, Jakub Jurica, Martin Jozef Péč, Marek Cingel, Matej Samoš, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ MUDr. Tomáš Bolek, PhD. | ato.bolek@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 16. 4. 2021

Prijaté po recenzii 11. 5. 2021

### Abstrakt

Prevalencia diabetes mellitus (DM) má narastajúci trend, pričom pacienti majú vyššie riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní s pacientmi bez DM. Mortalita pacientov s DM bez predchádzajúceho infarktu je porovnateľná s mortalitou pacientov bez DM s predchádzajúcim infarktom myokardu. Prognóza pacientov s DM a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) je horšia ako u pacientov bez DM. Práve pre uvedené je dôležitá modernizácia a zlepšovanie efektívnosti liečby u diabetikov s AKS. Za posledné obdobie došlo k veľkej renesancii v oblasti antitrombotickej liečby, hypolipidemickej liečby a intervenčnej liečby s použitím nových liekových stentov. V tomto prehľadovom článku sumarizuje moderné trendy v antitrombotickej terapii u pacientov s DM, ako sú nové antagonisty receptorov ADP (prasugrel, tikagrelor, kangrelor), aktuálne dostupné práce o používaných antikoagulanciách u diabetikov s AKS. Tiež popisujeme aktuálne údaje o použití nových liekových stentov a sumarizujeme údaje o použití nových hypolipidemík u pacientov s AKS a DM.

**Kľúčové slová:** akútny koronárny syndróm – antitrombotická liečba – diabetes mellitus – nové liekové stenty – inhibítory PCSK9

### Abstract

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is rising, and patients with DM are at higher risk of cardiovascular diseases compared with patients without DM. The mortality of patients with DM and without a previous myocardial infarction is comparable to the mortality of patients without DM with a previous myocardial infarction. Furthermore, the prognosis of patients with DM and acute coronary syndrome (ACS) is worse than in patients without DM. Thus, it is important to improve the efficacy of treatment in diabetic patients with ACS. Recently, there has been a great renaissance in the field of antithrombotic treatment, lipid lowering treatment and in treatment by percutaneous coronary intervention with the use of new drug-eluting stents. This review article summarizes the modern trends in antithrombotic therapy in patients with DM, focusing on novel ADP receptor blockers (prasugrel, ticagrelor, cangrelor), and summarizes currently available data on anticoagulation in diabetic patients with ACS. Finally, we review current data about new drug-eluting stents and summarize data about the use of novel lipid lowering drugs in patients with ACS and DM.

**Key words:** acute coronary syndrome – antithrombotic therapy – diabetes mellitus – new drug-eluting stents – PCSK 9 inhibitors

### Úvod

Prevalencia diabetes mellitus (DM) má svetovo narastajúci trend. Pacienti s DM majú 2- až 4-krát vyššie riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní s pa-

cientmi bez DM. Mortalita pacientov s DM bez predchádzajúceho infarktu je porovnateľná s mortalitou pacientov bez DM s predchádzajúcim infarktom myokardu (IM). U pacientov s DM je priebeh hospitalizácie v prí-

pade akútneho koronárneho syndrómu (AKS) komplikovanejšia a rekurencia AKS je vyššia ako u pacientov bez DM. Prognóza pacientov s DM a AKS je horšia ako u pacientov bez DM [1,2]. Práve pre uvedené je dôležitá modernizácia a zlepšovanie efektívnosti liečby diabetikov s AKS. Za posledné obdobie došlo k veľkej renesancii v oblasti antitrombotickej liečby, hypolipidemickej liečby a liečby perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI – Percutaneous Coronary Intervention) s použitím nových liekových (alebo liekom poťahovaných) stentov. Táto prehľadová práca sumarizuje moderné trendy v liečbe AKS u pacientov s DM.

## Protidoštičková liečba u pacientov s AKS a DM

Viaceré štúdie preukázali, že diabetes je asociovaný s rezistenciou na liečbu klopidogrelom, ktorá je nezávislým rizikovým faktorom ischemických nežiaducich príhod u pacientov podstupujúcich PCI [2–4]. Práve z uvedeného dôvodu sú v súčasnosti odporúčané u diabetikov s AKS tzv. nové blokátory receptorov ADP (ADPRB – Adenosine-DiPhosphate Receptor Blockers), ktoré preukázali konzistentnú účinnosť aj v tejto podskupine pacientov [1].

Prasugrel je tienopyridínový ADPRB, indikovaný u pacientov s AKS a plánovanou PCI. Prasugrel v porovnaní s klopidogrelom vykazuje konzistentnejšiu inhibíciu P2Y<sub>12</sub> receptora ADP a má nižšiu intraindividuálnu variabilitu účinnosti [4]. Randomizovaná klinická štúdia TRITON (TIMI 38) porovnávala účinnosť klopidogrelu s prasugrelom u pacientov s AKS podstupujúcich PCI, pričom v tejto štúdii malo DM 776 pacientov. Pacienti s DM liečení prasugrelom mali signifikantne nižší výskyt primárneho cieľu (end-pointu) v porovnaní so skupinou liečenou klopidogrelom (12,2 % vs 17,0 %;  $p < 0,001$ ). Incidencia AKS bola liečbou prasugrelom znížená o 18 % u jedincov bez DM ( $p < 0,01$ ) a o 40 % u jedincov s DM ( $p < 0,001$ ). Miera krvácajúcich komplikácií sa signifikantne u pacientov s DM nelíšila v závislosti od použitia klopidogrelu alebo prasugrelu (2,6 % vs 2,5 %) [5]. V ďalšej randomizovanej klinickej štúdii liečba prasugrelom u pacientov s DM 2. typu (DM2T) dosiahla lepšiu inhibíciu funkcie trombocytov v porovnaní s liečbou klopidogrelom [6]. V prospektívnej, observačnej štúdii sme nepreukázali vplyv DM na inhibíciu funkcie trombocytov na liečbe prasugrelom a ani tikagrelom [7]. V recentne publikovanej štúdii ale preukázali, že pacienti s DM mali signifikantne vyšší výskyt primárneho end-pointu (definovaného ako IM, CMP alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin) na liečbe prasugrelom alebo tikagrelom ako pacienti bez DM [8].

Tikagrelor je ďalším z tzv. nových ADPRB, ktorý je indikovaný u pacientov s AKS (bez ohľadu na plánovanie PCI) [1,4]. V randomizovanej, klinickej štúdii PLATO, ktorá porovnávala účinnosť tikagreloru a klopidogrelu v prevencii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s AKS, bol výskyt primárneho end-pointu – mortality z akýchkoľvek príčin a výskyt trombózy stentu – nižší u pacientov

na liečbe tikagrelom. Výskyt krvácajúcich komplikácií bol podobný u pacientov s DM liečených tikagrelom aj klopidogrelom [9]. Bolo tiež preukázané, že inhibícia trombocytov na liečbe tikagrelom je u diabetikov signifikantne silnejšia aj v porovnaní s intenzifikovanou liečbou klopidogrelom [10]. V recentne publikovanej metaanalýze klinických štúdií bol porovnávaný tikagrelor s prasugrelom u pacientov s DM2T s AKS podstupujúcich PCI. Táto metaanalýza preukázala porovnateľný výskyt ischemických aj krvácajúcich príhod v skupinách liečených tikagrelom a prasugrelom [11].

Kangrelor je ďalším z nových ADPRB, ktorý je podávaný parenterálne [1,4]. V súčasnosti je relatívne málo publikovaných prác, ktoré by špecificky hodnotili vplyv DM na účinnosť a bezpečnosť liečby kangrelomom u pacientov s AKS podstupujúcich PCI. Jednou z najväčších je metaanalýza, ktorá porovnávala účinnosť liečby kangrelomom u diabetikov s AKS podstupujúcich PCI v porovnaní s klopidogrelom a preukázala, že pacienti liečení kangrelomom mali porovnateľný výskyt ischemických príhod so skupinou liečenou klopidogrelom. V tejto metaanalýze bol ale zistený vyšší výskyt krvácajúcich komplikácií u pacientov s DM [12].

Sumárne teda možno konštatovať, že účinnosť liečby prasugrelom a tikagrelomom je u diabetikov s AKS podstupujúcich PCI signifikantne vyššia v porovnaní s klopidogrelom, preto by mala byť v tejto rizikovej skupine zvolená preferenčne. Liečba kangrelomom u diabetikov s AKS sa zdá byť porovnateľná s klopidogrelom, avšak je zaťažena vyšším rizikom krvácania. Prasugrel a tikagrelor sa zdajú byť u pacientov s DM a AKS porovnateľné v účinnosti a bezpečnosti.

## Antikoagulačná liečba u pacientov s AKS a DM

Pacienti s AKS podstupujúci PCI majú byť spolu s duálnou protidoštičkovou liečbou liečení aj parenterálnou antikoagulačnou liečbou. Ako antikoagulans môže byť u pacientov s AKS podstupujúcich PCI použitý nefrakcionovaný heparín, enoxaparín, fondaparín a bivalirudín (pozn. bivalirudín však nie je v súčasnosti na Slovensku registrovaný) [1,4]. V tejto časti článku sa venujeme len antikoagulačnej terapii podávanej v akútnom štádiu AKS, nie následnej antikoagulačnej liečbe po prekonaní AKS.

Nefrakcionovaný heparín (UFH) je zlatým štandardom liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácií úseku ST (STE-AKS), pričom bolo preukázané, že enoxaparín bol v primárnych end-pointoch superiorný v porovnaní s UFH u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom s eleváciami úseku ST (NSTEMI-AKS) [13]. V subanalýzach randomizovaných klinických štúdií však bolo preukázané, že u pacientov s DM nebol preukázaný benefit enoxaparínu v porovnaní s UFH [14], a to ani u pacientov s vysokým ischemickým rizikom [15].

Bivalirudín má výhodu v jeho priamom pôsobení na trombín, má krátky polčas (menej ako 25 minút), je vylučovovaný obličkami a má nižšie riziko krvácania v porovnaní s heparínmi [4]. V subanalýze randomizovanej

klinickej štúdie bola porovnávaná účinnosť bivalirudínu s UFH u diabetikov s NSTE-AKS a bolo preukázané, že pacienti na liečbe bivalirudínom mali nižší výskyt primárneho end-pointu (úmrtie, IM, urgentná revaskularizácia alebo závažné krvácanie) ako pacienti na liečbe UFH a inhibítorom glykoproteínu IIb/IIIa [16].

Fondaparinux sa má podávať na základe odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) u pacientov s NSTE-AKS v triede odporúčania Ia [1,4]. Toto odporúčanie vychádza z randomizovanej klinickej štúdie OASIS 5, v ktorej bol porovnávaný fondaparinux s enoxaparínom u pacientov s NSTE-AKS a bola preukázaná noninferiorita v ischemických príhodách a signifikantne nižší výskyt krvácajúcich komplikácií v skupine liečenej fondaparinuxom. Tieto výsledky boli paralelné aj v podskupine diabetikov [17]. Účinnosť fondaparinuxu bola sledovaná aj u pacientov s STE-AKS v klinickej štúdii OASIS 6. V tejto štúdii bol fondaparinux v porovnaní s UFH noninferiorný v zmysle ischemických príhod u pacientov s STE-AKS podstupujúcich primárnu PCI. Pacienti s DM neboli v rámci tohto súboru špecificky hodnotení [18].

Na základe dostupných dát by sme teda mali u diabetikov s STE-AKS podávať liečbu UFH a u diabetikov s NSTE-AKS preferenčne liečbu fondaparinuxom.

### Použitie nových liekových stentov u pacientov s AKS a DM

U pacientov s akútnym koronárnym syndróm I. typu dochádza k čiastočnému alebo úplnému uzáveru epikardiálnych koronárnych artérií, z tohto dôvodu je základom terapie revaskularizačná liečba. V súčasnosti máme u pacientov s AKS 3 možnosti revaskularizácie myokardu, a to: farmakologická (fibrinolytická liečba) revaskularizácia, intervenčná (PCI) alebo chirurgická (koronárny arteriový bypass – CABG/Coronary Artery Bypass Graft) revaskularizácia [1–4]. U pacientov s AKS a DM je najčastejšie v súčasnosti realizovaná PCI, pričom je dnes štandardom použitie tzv. novogeneračných liekových/liekom potahovaných stentov (DES – Drug-Eluting Stent) [1]. Novogeneračné DES sú vyrobené z nekoroďujúcej zliatiny kobalt-chróm alebo platina-chróm, sú tenšie, majú lepšiu rádiopacitu a biokompatibilitu v porovnaní s prvogeneračnými DES [19]. U prvogeneračných DES používali výrobcovia ako liečivo paklitaxel a sirolimus. Sirolimus je prírodným antibiotikom so silnou imunosupresívnou aktivitou, má lepšiu farmakokinetiku a širší terapeutický index, preto dosahuje aj lepšiu antirestenotickú účinnosť [19,20]. Novogeneračné DES využívajú práve liekovú zložku odvodenú od

sirolimusu a táto sa líši v štruktúre, molekule hmotnosti, lipofilicite a účinku, napr. everolimus, zotarolimus, umirolimus, novolimus a amfilimus [20]. Prehľad novogeneračných DES so základnými charakteristikami je uvedený v tab [21].

Metaanalýza randomizovaných klinických štúdií preukázala, že pacienti s DM po PCI majú porovnateľný výskyt skorých trombóz stentu, ale majú signifikantne vyšší výskyt oneskorených trombóz stentu v porovnaní s pacientmi bez DM [22]. Práve pre uvedené je u pacientov s DM a AKS nevyhnutné používanie stentov s najnižším potenciálom trómbozy stentu, ako sú novogeneračné DES. Štúdie, ktoré by priamo porovnávali účinnosť a bezpečnosť jednotlivých novogeneračných DES len u pacientov s AKS a DM, v súčasnosti nie sú dostupné. V multicentrickej, randomizovanej, klinickej štúdii TWENTE II, s 5-ročným klinickým sledovaním bola porovnávaná účinnosť novogeneračných DES, konkrétne zotarolimus obsahujúci DES a everolimus obsahujúci DES u pacientov indikovaných na PCI, pričom do tejto štúdie boli zaradení aj pacienti s DM. Celkovo bolo zaradených 1 811 pacientov, ktorí boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na liečbu PCI s použitím DES obsahujúceho everolimus, alebo DES obsahujúceho zotarolimus. Táto štúdia preukázala porovnateľnú účinnosť aj bezpečnosť oboch DES [23]. Park et al hodnotili v prospektívnych registroch (EXCELLENT a RESOLUTE – Korea) u pacientov liečených PCI s použitím DES obsahujúceho everolimus a DES obsahujúceho zotarolimus účinnosť a bezpečnosť liečby v závislosti od prítomnosti DM. Táto štúdia preukázala porovnateľnú klinickú účinnosť a bezpečnosť DES obsahujúceho everolimus a DES obsahujúceho zotarolimus u pacientov s DM počas 1-ročného sledovania. V skupine pacientov s DM bol však zaznamenaný vyšší výskyt reinfarktov, ischemických príhod a trombóz stentu ako u pacientov bez DM [24]. Subanalýza randomizovanej klinickej štúdie BIONICS (BioNIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System in Coronary Stenosis) u pacientov s a bez DM preukázala, že pacienti liečení PCI s použitím DES obsahujúceho ridaforolimus v porovnaní s DES obsahujúcim zotarolimus mali porovnateľný výskyt restenóz, ale pacienti s DM mali signifikantne vyšší výskyt restenóz ako pacienti bez DM v oboch ramenách [25]. Recentne publikovaná subanalýza 2 randomizovaných klinických štúdií (BIO-RESORT a BIONYX) nepreukázala rozdiel vo výskyte restenóz u pacientov s DM po PCI s použitím DES obsahujúceho sirolimus, DES obsahujúceho everolimus alebo DES obsahujúceho zotarolimus počas 2-ročného klinického sledovania [26].

Tab | Základná charakteristika novogeneračných liekových stentov. Upravené podľa [21]

stent	materiál	čas absorpcie	liek	čas elúcie lieku
Xience Alpine	CoCr	permanentný	everolimus	120 dní
Xience Sierra	L-605 CoCr	permanentný	everolimus	120 dní
Resolute Integrity	CoNi	permanentný	zotarolimus	180 dní
Resolute Onyx	CoNi s PtIr	permanentný	zotarolimus	180 dní
Synergy	PtCr	3-4 mesiace	everolimus	3 mesiace

CoNi – kobalt-nikel CoCr – kobalt-chróm PtCr – platina-chróm PtIr – platina-iridium



Na základe dostupných dát teda možno povedať, že DES obsahujúci zotarolimus a DES obsahujúci everolimus sa zdajú byť u pacientov s AKS a DM porovnateľné v účinnosti a bezpečnosti, avšak pacienti s DM majú napriek použitiu týchto stentov vyšší výskyt restenóz v porovnaní s pacientmi bez DM. Stále však chýbajú výsledky randomizovaných štúdií, ktoré by špecificky porovnávali výskyt restenóz u diabetikov a nediabetikov s AKS po PCI s použitím novogeneračných DES.

### Inhibítory PCSK9 u pacientov s AKS a DM

Medzi základnú farmakoterapiu u pacientov s AKS patria statíny, ktoré majú okrem hypolipidemického účinku aj protizápalový efekt, stabilizujú aterosklerotický plát, a tým bránia možným restenózam [1,27]. Pacienti s DM a s hypercholesterolémiou sú vo vysokom riziku tvorby nestabilných aterosklerotických plátov, a teda vo vysokom riziku rozvoja AKS. Podľa odporúčaní ESC z roku 2019 u pacientov s veľmi vysokým rizikom je cieľová hodnota LDL-cholesterolu (LDL-C) < 1,4 mmol/l a je potrebné dosiahnuť najmenej 50 % redukciu oproti východiskovým hodnotám LDL-C [27]. Na docielenie týchto koncentrácií LDL-C sa u pacientov s veľmi vysokým rizikom odporúča kombinovaná hypolipidemická liečba, pričom u pacientov s AKS by sme mali zväziť prídanie inhibítorov PCSK9 (PCSK9i – Proprotein konvertáza subtilisín/kexin typu 9 Inhibitors) čo najskôr po AKS [27]. V randomizovanej klinickej štúdií EVOPACS bola hodnotená účinnosť PCSK9i evolokumabu spolu so statínom vo vysokých dávkach u pacientov po AKS v porovnaní s placebom. Táto štúdia preukázala, že prídanie evolokumabu do liečby počas hospitalizácie signifikantne znížilo koncentrácie LDL-C (z 3,61 na 0,79 mmol/l v skupine liečenej evolokumabom vs z 3,42 na 2,06 mmol/l v placebovej skupine; 95 % interval spoľahlivosti (CI): –45,2 na –36,2 %;  $p < 0,001$ ) v priebehu 8 týždňov [28]. Recentne publikovaná metaanalýza 39 randomizovaných štúdií (celkovo analyzujúca údaje 66 478 pacientov) preukázala, že liečba alirokumabom a evolokumabom bola asociovaná so signifikantnou redukciou výskytu IM, CMP a koronárnej revaskularizácie v porovnaní s placebom [29]. Liečba evolokumabom v randomizovanej štúdií GLAGOV bola asociovaná s redukciou objemu aterosklerotického plátu (meraného intravasculárnou ultrasonografiou) a tiež s redukciou inflamácie cievnej steny (stanovené pomocou PET/CT s použitím 18-fluoro-deoxyglukózy) [30]. Podobne v randomizovanej štúdií u japonských pacientov autori preukázali regresiu aterosklerotického plátu po liečbe alirokumabom [31]. U pacientov po AKS prebiehajú v súčasnosti štúdie PACMAN-AMI s alirokumabom a HUYGENS s evolokumabom, ktoré hodnotia vplyv týchto PCSK9i na objem aterosklerotických plátov [32]. Je však potrebné poznamenať, že u diabetikov s AKS neboli doposiaľ publikované práce, ktoré by špecificky hodnotili účinnosť PCSK9i vo vzťahu k redukcii ďalších kardiovaskulárnych príhod. Samotný hypolipidemický efekt liečby PCSK9i v skupine pacientov s DM bol však hod-

notený v niekoľkých klinických štúdiách. V randomizovanej klinickej štúdií u 421 diabetikov liečených evolokumabom spolu so statínom bol identifikovaný signifikantný pokles LDL-C v porovnaní s placebom, pričom evolokumab nemal vplyv na glykemickú variabilitu [33]. Podobné výsledky priniesla randomizovaná klinická štúdia ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMI, v ktorej u pacientov s DM 2. typu (liečených statínom s alirokumabom) došlo k signifikantnému poklesu non-HDL-cholesterolu, pričom nedošlo k ovplyvneniu glykémii v tejto skupine v porovnaní s placebom [34].

Doposiaľ publikované štúdie stále nedávajú jednoznačnú odpoveď, či liečba PCSK9i môže u diabetikov s AKS signifikantne znížiť riziko restenóz, reinfarktov a znížiť kardiovaskulárnu mortalitu. Na základe dostupných údajov ale možno povedať, že liečba PCSK9i spolu so statínom signifikantne znižuje koncentrácie LDL-C. U pacientov na liečbe PCSK9i tiež došlo k signifikantnej redukcii objemu aterosklerotického plátu, preto sa zdá byť vhodné u diabetikov s AKS iniciovať liečbu PCSK9i čo najskôr je to možné. Na potvrdenie jednoznačného benefitu liečby PCSK9i u diabetikov s AKS bude potrebná realizácia ďalších klinických štúdií.

### Záver

Diabetici s AKS sú vysoko rizikovou skupinou pacientov a majú horšiu prognózu ako pacienti bez DM. Liečba novými ADPRB môže signifikantne znižovať riziko reinfarktov a trombóz stentu. Novým trendom v liečbe AKS u pacientov s DM je použitie novogeneračných liekových stentov, ako je DES obsahujúci zotarolimus a DES obsahujúci everolimus, ktoré sa zdajú byť u pacientov s AKS a DM dostatočne účinné a bezpečné. Ďalším novým trendom v liečbe AKS u pacientov s DM je liečba PCSK9i, ktorá môže signifikantne redukovať objem aterosklerotického plátu, preto sa zdá byť vhodná u diabetikov s AKS a je zrejme vhodné túto liečbu iniciovať, čo najskôr je to možné.

*Práca bola podporená projektom ITMS2014+: 313011V344.*

### Konflikt záujmu a prehlásenie o pôvodnosti práce

*Autori článku nemajú konflikt záujmu.*

*Autori článku prehlasujú, že všetky ilustračné prílohy (grafy, schémy a obrázky) sú pôvodné autorské.*

### Literatúra

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021; 42(14): 1289–1367. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>>.
2. Samoš M, Bolek T (eds) et al. Akútne koronárne syndrómy. Jozef Chajmík Quick Print: Martin 2018. ISBN 978–80–972594–3–3.
3. Samoš M, Bolek T (eds) et al. Laboratórne monitorovanie, diabetes mellitus a ďalšie faktory ovplyvňujúce účinok antitrombotickej liečby. Jozef Chajmík Quick Print: Martin 2019. ISBN 978–80–972594–4–0.
4. Samoš M, Bolek T (eds) et al. Antitrombotická liečba v kardiológii. P+M: Turany 2020. ISBN 978–80–89694–73–0.

5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001–2015. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>>.
6. Wallentin L, Varenhorst C, James S et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12-receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29(1): 21–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm545>>.
7. Samoš M, Fedor M, Kovář F et al. The Impact of Type 2 Diabetes on the Efficacy of ADP Receptor Blockers in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Prospective Study. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2909436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2909436>>.
8. Ndrepepa G, Kastrati A, Menichelli M et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13(19): 2238–2247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2020.07.032>>.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. [PLATO Investigators]. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045–1057. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>>.
10. Alexopoulos D, Perperis A, Koniari I et al. Ticagrelor versus high dose clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction patients with high platelet reactivity post fibrinolysis. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40(3): 261–267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1183-9>>.
11. Yang H, Tang B, Xu CH et al. Ticagrelor Versus Prasugrel for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2019; 10(1): 81–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-018-0537-7>>.
12. Lu H, Guan W, Zhou Y et al. Cangrelor or Clopidogrel in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Ther* 2019; 10(3): 937–950. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-0593-7>>.
13. Fox KA, Antman EM, Cohen M et al. Comparison of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris/non-ST-segment elevation acute myocardial infarction having subsequent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 90(5): 477–482. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02517-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02517-1)>.
14. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292(1): 45–54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.1.45>>.
15. Mahaffey KW, Cohen M, Garg J et al. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. *JAMA* 2005; 294(20): 2594–2600. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.20.2594>>.
16. Gurm HS, Sarembock IJ, Kereiakes DJ et al. Use of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus: an analysis from the randomized evaluation in percutaneous coronary intervention linking angiomas to reduced clinical events (REPLACE)-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(12): 1932–1938. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.074>>.
17. Peters R, SR M. Mortality benefit of fondaparinux versus enoxaparin in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): a subanalysis of OASIS-5. *P-M-683. J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl 2).
18. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008; 29(3): 324–331. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm616>>.
19. Urban P, Meredith IT, Abizaid A et al. [LEADERS FREE Investigators]. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2038–2047. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503943>>.
20. Garot P, Morice MC, Tresukosol D et al. [LEADERS FREE Investigators]. 2-year outcomes of high bleeding risk patients after polymer-free drug-coated stents. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(2): 162–171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.009>>.
21. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(4): 299–307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.061>>.
22. Yuan J, Xu Ma G. Early and Late Stent Thrombosis in Patients with Versus Without Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18(6): 483–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40256-018-0295-y>>.
23. Zocca P, Kok MM, Tandjung K et al. 5-Year Outcome Following Randomized Treatment of All-Comers With Zotarolimus-Eluting Resolute Integrity and Everolimus-Eluting PROMUS Element Coronary Stents: Final Report of the DUTCH PEERS (TWENTE II) Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(5): 462–469. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.11.031>>.
24. Park WK, Lee MJ, Kang HS et al. Everolimus-Eluting Xience V/Promus Versus Zotarolimus-Eluting Resolute Stents in Patients With Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7(5): 471–481. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2013.12.201>>.
25. Konigstein M, Yehuda BO, Smits CP et al. Outcomes Among Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Contemporary Drug-Eluting Stents: Analysis From the BIONICS Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(24): 2467–2476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2018.09.033>>.
26. Ploumen HE, Buiten AR, Kok MM et al. Treating diabetic all-comers with contemporary drug-eluting stents: Prespecified comparisons from the BIO-RESORT and the BIONYX randomized trials. *Int J Cardiol* 2021; 325: 37–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.10.051>>.
27. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2299–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
28. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(20): 2452–2462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>>.
29. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; ehz430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430>>.
30. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316(22): 2373–2384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>>.
31. Ako J, Hibi K, Tsujita K et al. Effect of alirocumab on coronary atheroma volume in Japanese patients with acute coronary syndrome—the ODYSSEY J-IVUS Trial. *Circ J* 2019; 83(10): 2025–2033. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0412>>.
32. Claessen BE, Guedeney P, Gibson CM et al. Lipid Management in Patients Presenting With Acute Coronary Syndromes: A Review. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(24): e018897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.018897>>.
33. Rosenson RS, Daviglius ML, Handelsman Y et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia* 2019; 62(6): 948–958. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-4856-7>>.
34. Colhoun HM, Leiter LA, Müller-Wieland D et al. Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-020-0991-1>>.

# Dlhodobá antikoagulačná liečba u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení – možnosti a úskalia

## Long-term anticoagulant therapy in patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation – possibilities and hazards

Matej Samoší, Tomáš Bolek<sup>1</sup>, Dana Prídavková<sup>1</sup>, Ingrid Škorňová<sup>2</sup>, Kristína Grilusová<sup>1</sup>, Ján Staško<sup>2</sup>, Marián Mokáň<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

<sup>2</sup>Národné centrum trombózy a hemostázy SR, Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

✉ doc. MUDr. Matej Samoší, PhD. | matej.samos@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 11. 4. 2021

Prijaté po recenzii 27. 4. 2021

### Abstrakt

Fibrilácia predsiení (FiP) je najčastejšou supraventrikulárnou poruchou srdcového rytmu u pacientov s diabetes mellitus (DM), pričom DM je spojený s vyšším rizikom vzniku cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s FiP. Nie celkom objasnenou otázkou ostáva, aká je účinnosť a bezpečnosť perorálnej antikoagulačnej liečby v skupine pacientov s DM a či prítomnosť DM ovplyvňuje klinický efekt dlhodobej perorálnej antikoagulačnej liečby pacientov s FiP. Tento článok sumarizuje údaje o účinnosti a bezpečnosti súčasne dostupnej perorálnej antikoagulačnej liečby u pacientov s DM a diskutuje niektoré úskalia a neobjasnené otázky súvisiace s touto liečbou.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – fibrilácia predsiení – priame perorálne antikoagulanty

### Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent supraventricular heart rhythm disorder in patients with diabetes mellitus (DM). DM is connected with higher risk of stroke and systemic embolism in patients with AF. Recently, it is not entirely clear how efficient and safe is long-term anticoagulation in patients with DM and whether DM affects the clinical efficacy of long-term oral anticoagulation in patients with AF. This article reviews data on efficacy and safety of recently available oral anticoagulant therapy in patients with DM and discusses on some of the hazards and unexplained questions which are connected with this therapy.

**Keywords:** atrial fibrillation – diabetes mellitus – direct oral anticoagulants

### Úvod

Fibrilácia predsiení je častou poruchou srdcového rytmu u pacientov s diabetes mellitus (DM), na čo upozorňujú aj niektoré publikované práce [1]. Za vyšší výskyt FiP u pacientov s DM môže byť zodpovedných niekoľko patofyziologických mechanizmov asociovaných s DM, ako je s DM asociovaná štrukturálna, mechanická a elektrická remodelácia predsiení, diabetická autonómna neuropatia, endotelová dysfunkcia, prozápalový stav, aktivácia systému renín-angiotenzín a diabetom indukovaná patologická neoangiogenéza [2].

Diabetes je spojený s vyšším rizikom vzniku cievnej mozgovej príhody (CMP) a systémovej embolizácie u pa-

cientov s FiP. Navyše kardioembolická CMP má u pacientov s DM horší priebeh a je zaťažená vyšším rizikom vzniku následných komplikácií [3].

Kardioembolická CMP je pritom devastácnou komplikáciou FiP, ktorá môže viesť k dlhodobej invalidizácii, odkázanosti na pomoc inej osoby, nutnosti poskytovania dlhodobej ošetrovateľskej starostlivosti v zdravotníckom zariadení alebo zariadení sociálnych služieb, prípadne až k úmrtiu [4]. Z uvedeného dôvodu je u väčšiny pacientov s FiP indikovaná dlhodobá perorálna antikoagulačná liečba vitamín K-dependentými perorálnymi antikoagulantami (VKA) alebo priamymi (direktnými, nonvitamín K-dependentnými) alebo starším termínom



novými) perorálnymi antikoagulanciami (Direct/Non-vitamin K/New Oral AnticCoagulant drugs – DOAC/NOAC, resp. DOAK) [5]. Nie celkom objasnenou otázkou ostáva, aká je účinnosť a bezpečnosť perorálnej antikoagulačnej liečby v skupine pacientov s DM a či prítomnosť DM ovplyvňuje klinický efekt dlhodobej perorálnej antikoagulačnej liečby pacientov s FiP [6]. Tento článok sumarizuje údaje o účinnosti a bezpečnosti súčasne dostupnej perorálnej antikoagulačnej liečby u pacientov s DM a diskutuje niektoré úskalia a neobjasnené otázky súvisiace s touto liečbou.

### Vitamín K dependentné perorálne antikoagulanciá u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

Vitamín K-dependentné perorálne antikoagulanciá (VKA), u nás zastúpené warfarínom (schéma a tab), sa v indikácii prevencie CMP u pacientov s FiP používajú desaťročia. Warfarín je antikoagulanciom kumarínového typu. Warfarín vyvoláva antikoagulačný účinok kompetitívnou blokádou vitamín K-reduktázy, čím zabraňuje karboxylácii koagulačného faktora VII, IX a X a ich aktivácii v koagulačnom procese. Účinná antikoagulácia sa vo všeobecnosti dosahuje po 5 dňoch liečby a terapeutický účinok odznieva 4–5 dní po ukončení liečby. Warfarín sa po perorálnom podaní vstrebáva úplne (súčasny príjem potravy však znižuje rýchlosť vstrebávania), maximálna koncentrácia v plazme je dosiahnutá v rozmedzí 3–9 hod, má malý distribučný objem a vysokú väzbu na plazmatické proteíny. Metabolizuje sa na inaktívny metabolit najmä prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450 (CYP) 1A2, 3A4, 2C9 a karbonylreduktázou. Počas warfarínu sa pohybuje medzi 21–89 hodinami. Neaktívne metabolity warfarínu sa vylučujú močom.

Napriek tomu, že doteraz neboli publikované údaje upozorňujúce na zníženú účinnosť alebo zlý bezpečnostný profil liečby VKA u diabetikov, liečba VKA bola v predchádzajúcej práci u pacientov s DM asociovaná so zvýšenou variabilitou terapeutických hodnôt [7], čo je rizikové z hľadiska vzniku nežiaducich príhod. V súvislosti s použitím u pacientov s DM môže mať ďalej dlhodobá liečba VKA niekoľko nevýhod. Pri liečbe VKA je potrebné časté laboratórne monitorovanie a úprava dávkovania, VKA majú dlho pretrvávajúcu antikoagulačnú aktivitu a dosiahnutie optimálnych terapeutických hodnôt môže byť náročné v dôsledku početných liekových a potravinových interakcií a genetickej variability metabolizmu [8]. Pri zohľadnení skutočnosti, že diabetici majú často zavedenú polyfarmakoterapiu v liečbe DM a jeho komplikácií [9], neprekvapuje, že u diabetikov existuje zvýšené riziko nežiaducich liekových interakcií s VKA s možným dopadom na účinnosť liečby.

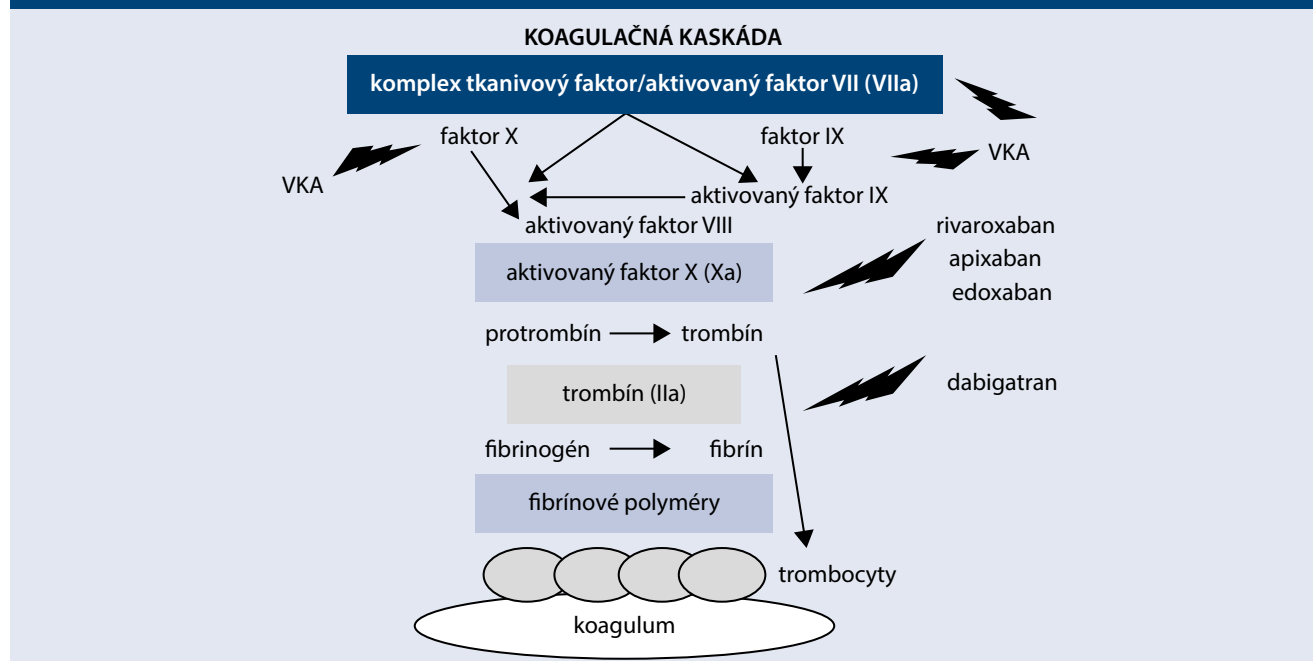
Naproti tomu DOAK majú niekoľko potencionálnych terapeutických výhod – predvídateľnejší antikoagulačný účinok, rýchlejší nástup a odznenie účinku, kratší plazmatický polčas, nižšie riziko liekových a potravinových interakcií a skutočnosť, že pri liečbe DOAK nie je potrebné rutinné laboratórne monitorovanie účinku liečby. Všetky uvedené vlastnosti DOAK môžu byť výhodné pri dlhodobej antikoagulačnej liečbe pacientov s DM [6].

### Priame perorálne antikoagulanciá u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

#### Dabigatran

Dabigatran (schéma a tab) je priamy inhibítor trombínu (aktivovaného faktora II). Dabigatran-etexilát sa po ab-

Schéma | Koagulačná kaskáda a cieľové faktory perorálnych antikoagulancií



VKA – antagonisty vitamínu K

sorpcii (ktorá je pH-dependentná) rýchlo konvertuje na aktívnu formu – dabigatran. Dabigatran je substrátom glykoproteínu P (P-gp), jeho metabolizmus je však nezávislý od CYP. Má plazmatický polčas 14–17 hod a eliminuje sa najmä obličkami (glomerulovou filtráciou). Zmena pH žalúdočnej šťavy, transportnej kapacity P-gp a glomerulovej filtrácie teda môže ovplyvniť farmakokinetiku dabigatranu [10].

Informácie o účinnosti dabigatranu u pacientov s DM a FiP prináša subanalýza štúdie RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [11] a niekoľko postmarketingových štúdií [12,13]. Subanalýza populácie pacientov s DM zaradených do štúdie RE-LY (23,3 % z 18 113 pacientov v štúdiu, t. j. 4 221 pacientov s DM) preukázala, že miera absolútnej redukcie CMP a systémovej embolizácie liečbou dabigatranom oproti warfarínu bola výraznejšia u pacientov s DM oproti pacientom bez DM, pričom riziko závažného krvácania bolo u pacientov s DM pri liečbe dabigatranom porovnateľné s rizikom pri liečbe warfarínom. Záverom tejto subanalýzy jej autori konštatovali, že v štúdiu RE-LY mali pacienti s DM a FiP pri liečbe dabigatranom vyššiu absolútnu redukciu rizika embolických príhod [11]. Podobné výsledky priniesla aj analýza národného diabetologického projektu v Taiwane, v ktorej porovnanie pacientov s DM a FiP liečených dabigatranom oproti warfarínu preukázalo signifikantne nižšiu mortalitu (hazard ratio 0,348, 95 % interval spoľahlivosti 0,157–0,771) pri liečbe dabigatranom [12]. Otázkou, či DM ovplyvňuje koncentrácie DOAK (vrátane dabi-

gatranu) sme sa zaoberali v našej pilotnej prospektívnej štúdiu, v ktorej boli koncentrácie DOAK stanovené špecifickými koagulačnými testami pre jednotlivé DOAK [13]. V tejto štúdiu sme nezistili signifikantný rozdiel v bazálnych a maximálnych koncentráciách dabigatranu u pacientov s DM a FiP v porovnaní s pacientmi bez DM. V súčasnosti dostupné dáta (aj keď limitované) teda naznačujú, že dabigatran dosahuje u pacientov s DM a FiP lepšiu účinnosť v porovnaní s warfarínom pri porovnateľnom bezpečnostnom profile a že DM pravdepodobne neovplyvňuje plazmatické koncentrácie dabigatranu. Dabigatran je však kontraindikovaný u pacientov so stredne závažným a závažným poškodením funkcie obličiek, čo limituje použitie tohto lieku u pacientov s DM, FiP a (diabetickým) ochorením obličiek.

### Apixaban

Apixaban (schéma a tab) je priamy perorálny inhibítor aktivovaného faktora X (FXa). Apixaban je aktívny metabolit, ktorý vykazuje pH-independentnú rozpustnosť vo vode, lineárnu farmakokinetiku a > 50 % biologickú dostupnosť. Maximálne plazmatické koncentrácie sú po perorálnom podaní apixabanu dosiahnuté za 2–4 hodiny, priemerný polčas eliminácie apixabanu je 8–15 hod. Relatívne krátky polčas apixabanu spôsobuje relatívne rýchle odznenie antikoagulačnej aktivity apixabanu v prípade prerušenia jeho podávania, apixaban teda vykazuje rýchly nástup, ale aj rýchle odznenie antikoagulačného účinku. Účinnosť liečby apixabanom

Tab | Perorálne antikoagulancia

	DOAK				VKA
	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN	WARFARÍN
cieľový faktor	Ia	Xa	Xa	Xa	VII, IX, X
indikácie	NV-FiP profylaxia HVT a PE liečba HVT a PE	NV-FiP profylaxia HVT a PE liečba HVT a PE	NV-FiP profylaxia HVT a PE liečba HVT a PE	NV-FiP liečba HVT a PE	NV-FiP liečba HVT a PE profylaxia trombózy mechanických protéz liečba intrakardiálnej trombózy liečba CTEPH
lieková forma	proliek (dabigatran etexilát)	priamo pôsobiaci	priamo pôsobiaci	priamo pôsobiaci	priamo pôsobiaci
hepatálny metabolizmus	ÁNO (glukuronidácia)	ÁNO (CYP3A4, CYP2J2)	ÁNO (CYP3A4/5, CYP21A2, CYP5C8, CYP2C9/19, CYP2J2)	ÁNO (karboxylesteráza 1, CYP3A4/5)	ÁNO (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2 dilučný C9, karbonylreduktáza)
renálny klírens	75–80 %	60–65 %	25–30 %	45–50 %	100 % (neaktívny metabolit)
väzba na proteíny	35 %	95 %	87 %	20 %	97 %
polčas	12–17 hod	9–13 hod	8–15 hod	8–10 hod	21–89 hod
nástup účinku	0,5–2 hod	2–4 hod	1–3 hod	1–2 hod	5 dní
test na laboratórne monitorovanie	dilučné trombínové časy ekarínové časy	anti-Xa-aktivita	anti-Xa-aktivita	anti-Xa-aktivita	INR

CYP – cytochróm P450 CTEPH – chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia HVT – hlboká venózna trombóza INR – „international normalized ratio“ Quickovho testu NV-FiP – nevalvulová fibrilácia predsiení PE – pľúcna embólia

sa nezdá byť ovplyvnená vekom a pohlavím pacienta. Súčasný príjem potravy viedol k zmene maximálnych plazmatických koncentrácií apixabanu o 14 %, čo sa nepovažuje za klinicky relevantné. Apixaban sa teda môže užívať pred alebo po podaní potravy. Apixaban sa vstreba najmä v distálnej tretine tenkého čreva, má malý distribučný objem, metabolizuje sa enzýmami CYP 3A4 a v menšej miere aj CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. Apixaban je tiež substrátom P-gp a má 87 % väzbu na plazmatické bielkoviny. Po perorálnom podaní je väčšina vstrebaného apixabanu vylúčená biliárnou alebo intestinálnou exkréciou stolicou. Renálnou exkréciou je eliminovaných zhruba 27 % zo vstrebaného apixabanu [14].

Účinnosť apixabanu v populácii pacientov s DM a FiP bola overovaná v subanalýze štúdie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Do tejto multicentrickej randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie bolo zaradených 4 547 pacientov s DM (celkovo 24,9 % z pacientov zaradených do štúdie). Pacienti s DM liečení apixabanom mali v tejto štúdii signifikantne nižšie riziko CMP a systémovej embolizácie (hazard ratio: 0,75, 95 % interval spoľahlivosti: 0,53–1,05), nižšiu celkovú mortalitu (hazard ratio: 0,83, 95 % interval spoľahlivosti: 0,67–1,02), nižšiu kardiovaskulárnu mortalitu (hazard ratio: 0,89, 95 % interval spoľahlivosti: 0,66–1,20) a nižší výskyt mozgového krvácania (hazard ratio: 0,49, 95 % interval spoľahlivosti: 0,25–0,95) ako pacienti s DM liečení warfarínom [15]. Navyše naša štúdia spomenutá vyššie nepreukázala signifikantné ovplyvnenie bazálnych a maximálnych koncentrácií apixabanu prítomnosťou DM [13].

Na základe farmakologických vlastností a výsledkov už spomenutých štúdií sa teda apixaban zdá byť vhodným perorálnym antikoagulanciom pre dlhodobú prevenciu CMP a systémovej embolizácie u pacientov s DM a FiP. Výhodou podania apixabanu u pacientov s DM môže byť aj skutočnosť, že apixaban má nízku úroveň renálnej eliminácie a že bolo opakovane dokumentované jeho bezpečné použitie u pacientov s chronickým ochorením obličiek, vrátane terminálneho štádia tohto ochorenia [16]. Nedávno publikovaná randomizovaná štúdia AUGUSTUS (Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation and ACS/PCI) preukázala lepší bezpečnostný profil pridania apixabanu do dvojkombinovanej a trojkombinovanej antitrombotickej liečby oproti warfarínu u pacientov podstupujúcich perkutánne koronárne intervencie, pričom účinnosť liečby z hľadiska nežiaducich ischemických príhod bola porovnateľná [17]. Do tejto štúdie bolo zahrnutých 1 678 pacientov s DM (36,4 %). Vzhľadom na skutočnosť, že pacienti s DM a FiP pomerne často podstupujú koronárne a iné vaskulárne intervencie (často ako následok diabetickej makroangiopatie) býva u nich po týchto výkonoch pomerne častá potreba podávania kombinovanej antitrombotickej liečby. Výsledky tejto spomenutej štúdie jednoznačne potvrdili lepší bezpečnostný profil použitia DOAK v kombinovanej liečbe oproti warfarínu a apixaban sa na jej základe javí ako

veľmi vhodný liek do kombinovanej antitrombotickej liečby, a to aj u pacientov s DM.

### Rivaroxaban

Rivaroxaban (schéma a tab) je ďalší selektívny priamy FXaI schválený pre prevenciu embolických príhod u pacientov s FiP. Rivaroxaban je dobre rozpustný vo vode, rýchlo sa absorbuje, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa po jeho perorálnom podaní dosiahli za 2–4 hod. Rivaroxaban má vysokú absolútnu biologickú dostupnosť (80–100 %). Vstrebávanie rivaroxabanu je urýchlené pri jeho súčasnom podávaní s potravou. Rivaroxaban má vysokú väzbu (92–95 %) na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín. Rivaroxaban sa vylučuje buďto nezmenený obličkami (36 %) alebo po jeho enzymatickej metabolizácii a degenerácii hepatobiliárnym traktom. Rivaroxaban je substrátom P-gp, metabolizuje sa prostredníctvom CYP 3A4/5, CYP 2J2, ako aj metabolickými cestami independentnými od CYP. Plazmatický polčas rivaroxabanu je 5–9 hod u mladších jedincov a 11–13 hod u starších pacientov. Celková expozícia rivaroxabanu je zvýšená u starších jedincov, najskôr v dôsledku zníženej renálnej eliminácie. Rivaroxaban má málo liekových interakcií. Absorpcia a farmakokinetický profil rivaroxabanu sa nezdajú byť ovplyvnené žalúdočným pH. Farmakokinetika rivaroxabanu nebola v predchádzajúcich štúdiách významne ovplyvnená súčasným podávaním naproxénu, kyseliny acetylsalicylovej, klopidogrelu, enoxaparínu ani warfarínu [18].

Subanalýza účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu u pacientov s DM a FiP (5 695 pacientov = 40 %) zaradených do štúdie ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) preukázala, že účinnosť rivaroxabanu a warfarínu bola u pacientov s DM podobná ako u jedincov bez DM, nebol zistený ani významnejší rozdiel vo výskyte nežiaducich krvácaní. Pacienti s DM mali však v tejto štúdii 1,2-krát vyšší výskyt CMP, 1,5-krát vyššiu vaskulárnu mortalitu a 1,9-krát vyšší výskyt IM v porovnaní s pacientmi bez DM [19]. Už zmienená analýza pacientov s DM liečených NOAK, ktorí boli zahrnutí do národného diabetologického programu v Taiwane [12] tiež preukázala porovnateľnú účinnosť a porovnateľný bezpečnostný profil liečby rivaroxabanom a warfarínom u pacientov s DM a FiP. Taktiež už v spomenutej našej pilotnej analýze vplyvu DM na koncentrácie DOAK u pacientov s FiP, prítomnosť DM signifikantne neovplyvnila bazálne ani maximálne koncentrácie rivaroxabanu [13]. Pridanie rivaroxabanu do kombinovanej liečby s protidoštičkovou liečbou sa zdá byť bezpečnejšie ako pridanie warfarínu [20], čo tiež preferuje použitie DOAK (apixabanu, dabigatranu a rivaroxabanu) v kombinovanej antitrombotickej liečbe u pacientov s DM a FiP, ktorí podstupujú perkutánne koronárne a iné perkutánne vaskulárne intervencie. Pomerne zaujímavé sa v kontexte účinnosti liečby rivaroxabanom u pacientov s DM a FiP zdá byť analýza súboru 32 078 pacientov s DM a FiP liečených

rivaroxabanom (porovnávaná so súborom 83 971 pacientov s DM a FiP liečených warfarínom), ktorá pozorovala 10 % relatívnu redukciu vaskulárnej mortality a menej hospitalizácii pre krvácanie u pacientov liečených rivaroxabanom [21]. Na druhej strane Peacock et al vo svojej štúdii zameranej na výskyt závažného krvácania pri liečbe rivaroxabanom (súbor 44 793 pacientov s FiP liečených rivaroxabanom, z ktorých 12 039 malo DM) upozornili na skutočnosť, že výskyt závažného krvácania pri liečbe rivaroxabanom bol vyšší u pacientov s DM (3,68 verus 2,51 príhod na 100 osôb za rok) v porovnaní s jedincami bez DM [22]. Najnovšia metaanalýza klinických štúdií s rivaroxabanom u pacientov s DM a FiP [23] publikovaná len nedávno (január 2021) preukázala, že liečba rivaroxabanom (v porovnaní s VKA) signifikantne redukovala výskyt CMP a systémovej embolizácie ( $p = 0,002$ ), IM ( $p < 0,001$ ) a závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod ( $p = 0,02$ ) a bola asociovaná s nižším rizikom závažného ( $p = 0,02$ ), mozgového ( $p < 0,001$ ) a závažného gastrointestinálneho ( $p = 0,04$ ) krvácania. Táto metaanalýza teda potvrdila výhodný pomer benefit/riziko použitia rivaroxabanu (oproti použitiu VKA) u diabetikov s FiP.

Rivaroxaban teda u pacientov s DM a FiP vykazuje minimálne porovnateľnú (najskôr však vyššiu) účinnosť a minimálne porovnateľnú bezpečnosť ako liečba VKA. Rivaroxaban môže byť bezpečne použitý aj v kombinovanej liečbe s protidoštičkovými liekmi u pacientov s DM a FiP, ktorí podstupujú vaskulárnu intervenčnú liečbu. Je však možné, že výskyt významných krvácaní pri liečbe rivaroxabanom je vyšší u pacientov s DM v porovnaní s jedincami bez DM.

## Edoxaban

Edoxaban (schéma a tab) je posledný z perorálnych FXaI uvedených do klinickej praxe. Edoxaban má rýchlu absorpciu a predikovatelný, od dávky – závislý antikoagulačný účinok. Edoxaban má 65 % biologickú dostupnosť a jeho absorpcia nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy. Maximálne plazmatické koncentrácie sú dosiahnuté za 1–3 hod od jeho perorálneho podania, 55 % vstrebanej dávky sa viaže na plazmatické proteíny, plazmatický polčas edoxabanu je 7–10 hod. Približne 50 % z podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Zvyšné množstvo sa metabolizuje v pečeni hydrolyzou a enzymatickými procesmi sprostredkovanými CYP 3A4. Edoxaban je substrátom P-gp, potentné induktory, a inhibítory tohto transportného proteínu môžu teda ovplyvniť farmakokinetiku edoxabanu [24].

Subanalýza populácie pacientov s DM zaradených do štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48) s edoxabanom porovnávala výsledky liečby edoxabanom v porovnaní s warfarínom v skupine 7 624 pacientov s FiP a DM oproti skupine 13 481 pacientov s FiP a bez DM. Pacienti s DM v tejto štúdii boli celkovo mladší, mali vyšší body mass index, vyššie riziko CMP a systémovej embolizácie a vyššiu

anti-Xa aktivitu. Pacienti s DM mali porovnateľný výskyt CMP a systémovej embolizácie ako jedinci bez DM, mali však signifikantne vyššie riziko závažného krvácania. Účinnosť liečby edoxabanom (oproti liečbe warfarínom) v tejto štúdii nebola modifikovaná prítomnosťou DM [25]. V ďalšej postmarketingovej analýze Russa et al [26] autori porovnávali klinický efekt liečby edoxabanom oproti VKA v súbore 270 pacientov s DM a FiP (135 liečených edoxabanom a 135 liečených VKA) počas obdobia sledovania  $27 \pm 3$  mesiacov. V tejto analýze mali pacienti liečení edoxabanom porovnateľný výskyt nežiaducich embolických ako aj krvávacích príhod. Žiadne ďalšie štúdie porovnávajúce klinický efekt liečby edoxabanom u pacientov s DM a FiP neboli doteraz publikované. Doteraz dostupné (aj keď veľmi limitované – z 2 štúdií) dáta teda svedčia pre porovnateľnú účinnosť edoxabanu a VKA v prevencii nežiaducich embolických príhod u diabetikov s FiP, nie je však vylúčené, že diabetici liečení edoxabanom majú vyššie riziko nežiaduceho krvácania ako jedinci bez DM.

## Niektoré nezodpovedané úskalia dlhodobej antikoagulačnej liečby (DOAK) u pacientov s diabetes mellitus

V prvom rade je potrebné uviesť, že stále existujú nezodpovedané otázky ohľadom liekových interakcií medzi liečbou (direktnými) perorálnymi antikoagulantami a anti-diabetickou liečbou, pričom ako už bolo spomenuté, polyfarmakoterapia je v liečbe pacientov s DM pomerne častá [9]. Napriek skutočnosti, že DOAK majú v zásade lepší farmakologický profil v porovnaní s VKA a metabolický profil väčšiny antidiabetík nevedie k predpokladu takejto liekovej interakcie, doteraz nebola publikovaná štúdia, ktorá by špecificky sledovala vplyv liečby derivátmi sulfonylurey, inkretínovými mimetikami, inhibítormi sodíkového-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) a inzulínmi na anti-IIa a anti-Xa aktivitu DOAK [6]. Je nepochybné, že v blízkej budúcnosti bude potrebné realizovať takéto štúdie.

Druhou nezodpovedanou otázkou ostáva, ako postupovať pri dlhodobej antikoagulačnej liečbe u diabetikov s chronickým ochorením obličiek a zníženou eliminačnou schopnosťou obličiek. Pri voľbe stratégie dlhodobej antikoagulačnej liečby u pacientov s DM je vždy potrebné zohľadniť skutočnosť, že prevalencia chronického ochorenia obličiek je v tejto skupine pacientov pomerne vysoká (28,4–35,5 %) a že pacienti s DM sú riziková aj vo vzťahu k náhlemu poklesu obličkových funkcií. Je potrebné uviesť, že pacienti s významným poškodením funkcie obličiek boli vylúčení zo všetkých štúdií 3. fázy klinického skúšania DOAK. Ďalej je potrebné uviesť, že doteraz neexistuje štúdia, ktorá by špeciálne overovala účinnosť a bezpečnosť liečby DOAK u pacientov s diabetickým ochorením obličiek. Tieto údaje môžu byť získané len zo štúdií u pacientov s neselektovaným typom obličkových ochorení, pričom sa zdá, že u pacientov s ľahko a stredne významne redukovanou glomerulovou filtráciou v zásade dosahuje liečba DOAK lepšiu účin-



nosť (nižšie riziko CMP), ako aj lepší bezpečnostný profil (nižšie riziko závažného krvácania) v porovnaní s liečbou VKA [27]. Bezpečnostný profil tejto liečby je však stále otáznym najmä v prípade použitia dabigatranu, nakoľko v prípade tohto lieku boli popísané prípady život ohrozujúceho krvácania u jedincov s akútnym poškodením obličiek/akútnym zhoršením chronického ochorenia obličiek [28]. Podľa doteraz dostupných údajov sa u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek zdá byť bezpečná liečba apixabanom a edoxabanom [29,30], pričom použitie apixabanu v tejto skupine pacientov bolo schválené v Spojených štátoch liekovou agentúrou US FDA. Napriek uvedenej skutočnosti je na Slovensku stále liečba DOAK u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek kontraindikovaná. Liečbu DOAK možno použiť teda len u diabetikov s ľahkým a stredne významným poškodením obličkových funkcií (po zohľadnení pomeru rizika a výhod) [6].

Nakoniec je potrebné si uvedomiť, že štúdie 3. fázy klinického skúšania s DOAK neboli primárne zamerané na overenie účinnosti a bezpečnosti DOAK u pacientov s DM a že doteraz nebola publikovaná žiadna prospektívna štúdia, ktorá by priamo porovnala účinnosť a bezpečnosť jednotlivých DOAK (dabigatran verus apixaban verus rivaroxaban verus edoxaban) u pacientov s DM a FiP. Akékoľvek porovnanie jednotlivých DOAK publikované v odbornej literatúre je teda nepriame a vychádza zo štúdií na odlišných súboroch pacientov, ktoré porovnávali konkrétny DOAK oproti warfarínu alebo z retrospektívnych analýz súborov pacientov a registrov. Dokiaľ nebude uskutočnená takáto prospektívna štúdia, nebude jednoznačne možné povedať, ktorý DOAK je u pacientov s DM a FiP najvhodnejší a konkrétna voľba bude stále v rukách ošetrojúceho lekára, ktorý by mal pri voľbe zohľadniť rizikový profil každého konkrétneho pacienta a možné benefity/riziká konkrétneho DOAK.

## Záver

DOAK podľa dostupných štúdií vykazujú u pacientov s FiP a DM lepší farmakologický profil (porovnateľnú alebo lepšiu účinnosť a porovnateľnú alebo lepšiu bezpečnosť) ako liečba VKA, a preto by mali byť preferované pri dlhodobej antikoagulačnej liečbe diabetikov s FiP. Pri použití DOAK u pacientov s DM a FiP je však stále potrebné zohľadniť doteraz nie celkom zodpovedané otázky diskutované v tomto článku.

## Podakovanie

Práca bola podporená projektom ITMS2014+: 313011V344: „Dlhodobý strategický výskum prevencie, intervencie a mechanizmov obezity a jej komorbidít“.

## Konflikt záujmu

Autori článku nemajú konflikt záujmu.

## Literatúra

1. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation.

Diabetes Care 2009; 32(10): 1851–1856. Dostupné z DOI: <http://doi:10.2337/dc09-0939>.

2. Tadic M, Cuspodi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. Arch Cardiovasc Dis 2015; 108(4): 269–276. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1016/j.acvd.2015.01.009>.

3. Klem I, Wehinger C, Schneider B et al. Diabetic atrial fibrillation patients: mortality and risk for stroke or embolism during a 10-year follow-up. Diabetes Metab Res Rev 2003; 19(4): 320–328. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1002/dmrr.386>.

4. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ et al. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989–1990. Stroke 2002; 33(4): 1034–1040. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1161/01.str.0000012515.66889.24>.

5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. [ESC Scientific Document Group]. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2021; 42(5): 373–498. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1093/eurheartj/ehaa612>.

6. Prídavková D, Samoš M, Bolek T et al. Type 2 Diabetes, Atrial Fibrillation, and Direct Oral Anticoagulation. J Diabetes Res 2019; 2019: 5158308. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1155/2019/5158308>.

7. Liang HF, Du X, Zhou YC et al. Control of Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin: A Study from the Chinese Atrial Fibrillation Registry. Med Sci Monit 2019; 25: 4691–4698. Dostupné z DOI: <http://doi:10.12659/MSM.917131>.

8. Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. J Thromb Thrombolysis 2011; 31(3): 249–258. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1007/s11239-011-0555-z>.

9. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S et al. Pill Burden in Patients With Type 2 Diabetes in Germany: Subanalysis From the Prospective, Non-interventional PROVIL Study. Clin Diabetes 2015; 33(2): 55–61. Dostupné z DOI: <http://doi:10.2337/diaclin.33.2.55>.

10. Antonijević NM, Zivkovic ID, Jovanovic LM et al. Dabigatran-Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug Metab 2017; 18(7): 622–635. Dostupné z DOI: <http://doi:10.2174/1389200218666170427113504>.

11. Brambatti M, Darius H, Oldgren J et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. Int J Cardiol 2015; 196: 127–131. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.141>.

12. Hsu CC, Hsu PF, Sung SH et al. Is There a Preferred Stroke Prevention Strategy for Diabetic Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation? Comparing Warfarin, Dabigatran and Rivaroxaban. Thromb Haemost 2018; 118(1): 72–81. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1160/TH17-02-0095>.

13. Samoš M, Bolek T, Stančiaková L et al. Does type 2 diabetes affect the on-treatment levels of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation? Diabetes Res Clin Pract 2018; 135: 172–177. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1016/j.diabres.2017.11.024>.

14. Kubisz P, Stančiaková L, Dobrotova M et al. Apixaban-Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug Metab 2017; 18(7): 609–621. Dostupné z DOI: <http://doi:10.2174/1389200218666170424151551>.

15. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2015; 1(2): 86–94. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1093/ehjcvp/pvu024>.

16. Siontis KC, Zhang X, Eckard A et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. Circulation 2018; 138(15): 1519–1529. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418>.

17. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. [AUGUSTUS Investigators]. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2019; 380(16): 1509–1524. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1056/NEJMoa1817083>.

18. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z et al. Rivaroxaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug

- Metab 2017; 18(7): 636–642. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2174/1389200218666170518165443>>.
19. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL et al. [ROCKET AF Steering Committee and Investigators]. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015; 170(4): 675–682. e8. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.ahj.2015.07.006>>.
20. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25): 2423–2434. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1611594>>.
21. Coleman CI, Costa OS, Brescia CW et al. Thromboembolism, bleeding and vascular death in nonvalvular atrial fibrillation patients with type 2 diabetes receiving rivaroxaban or warfarin. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 52. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/s12933-021-01250-5>>.
22. Peacock WF, Tamayo S, Sicignano N et al. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2017; 119(5): 753–759. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.023>>.
23. Hua Y, Sun JY, Su Y et al. The Safety and Efficacy of Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 21(1): 51–61. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s40256-020-00407-z>>.
24. Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J* 2014; 35(28): 1844–1855. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/eurheartj/ehu181>>.
25. Plitt A, Ruff CT, Goudev A et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2020; 304: 185–191. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.009>>.
26. Russo V, Attena E, Rago A et al. Clinical Outcome of Edoxaban vs. Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: Results from a Multicenter, Propensity-Matched, Real-World Cohort Study. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1621. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.3390/jcm9061621>>.
27. Zou R, Tao J, Shi W et al. Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res* 2017; 160: 41–50. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.thromres.2017.10.013>>.
28. Pfrepper C, Peschka A, Weidhase L et al. Management of Dabigatran-associated bleeding in two elderly patients with acute renal failure. *Ann Hematol* 2018; 97(12): 2519–2521. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s00277-018-3376-8>>.
29. Pathak R, Pandit A, Karmacharya P, Aryal MR, Ghimire S, Poudel DR, Shamoun FE. Meta-analysis on risk of bleeding with apixaban in patients with renal impairment. *Am J Cardiol* 2015; 115(3): 323–327. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.amjcard.2014.10.042>>.
30. Fazio G, Dentamaro I, Gambacurta R et al. Safety of Edoxaban 30 mg in Elderly Patients with Severe Renal Impairment. *Clin Drug Investig* 2018; 38(11): 1023–1030. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s40261-018-0693-6>>.

# Katétrová ablácia fibrilácie predsiení u pacientov s diabetes mellitus

## Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus

Martin Škamla, Ľubica Horváthová

Oddelenie arytmií SÚSCCH, a. s., Banská Bystrica

✉ MUDr Martin Škamla | skamla.martin@suscch.eu | www.old.suscch.eu

Doručené do redakcie 4. 3. 2021

Prijaté po recenzii 13. 4. 2021

### Abstrakt

Fibrilácia predsiení je najčastejšie sa vyskytujúca arytmia v klinickej praxi. Diabetes mellitus sa zaraďuje medzi nezávislé rizikové faktory pre vznik fibrilácie predsiení a zvyšuje riziko vzniku fibrilácie predsiení o 40 %. Katétrová ablácia fibrilácie predsiení patrí medzi etablované terapeutické postupy s preukázanou vyššou efektivitou v porovnaní s medikamentóznou liečbou. V liečebnej stratégii kontroly rytmu u diabetikov má svoje pevné miesto s viacerými špecifikami ku ktorým treba prihliadať pri selekcii vhodných pacientov. Pacienti s diabetom sú typickí kumuláciou rizikových faktorov pre vznik a progresiu fibrilácie predsiení. Pre zabezpečenie dostatočnej efektivity katérovej ablácie a celej stratégie kontroly rytmu je potrebné ich súčasné radikálne a komplexné ovplyvnenie.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – fibrilácia predsiení – katétrová ablácia – rizikové faktory fibrilácie predsiení

### Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinical practice. Diabetes mellitus is an independent risk factor for atrial fibrillation and increases the risk of atrial fibrillation by 40 %. Catheter ablation of atrial fibrillation is one of the established therapeutic procedures with proven higher effectiveness compared to drug treatment. It has a firm place in the treatment strategy of rhythm control in diabetics with several specifics that must be taken into account when selecting suitable patients. Patients with diabetes are characterized by an accumulation of risk factors for the onset and progression of atrial fibrillation. To ensure sufficient effectiveness of catheter ablation and the whole rhythm control strategy, a radical and comprehensive modification of all risk factors and comorbidities is necessary.

**Key words:** atrial fibrillation – catheter ablation – diabetes mellitus – risk factors for atrial fibrillation

### Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšie sa vyskytujúca arytmia v klinickej praxi. Postihuje 2–4 % populácie a je asociovaná so zvýšenou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou [1,2]. Diabetes mellitus (DM) sa zaraďuje medzi nezávislé rizikové faktory pre vznik FP. Pacient s DM má približne o 40 % vyššie riziko vzniku FP ako pacient bez diabetu [3]. Prevalencia FP ako aj diabetu má narastajúci trend a ich koexistencia rastie s dlhším trvaním a horšou kontrolou DM [3]. Prítomnosť FP u pacienta s DM má významné kardiovaskulárne dôsledky z hľadiska morbidity, mortality a prognózy. Manažment FP u diabetika vychádza zo zásad definovaných v odporúčaníach pre liečbu FP. Katétrová ablácia fibrilácie predsiení patrí medzi etablované terapeutické postupy s pre-

ukázanou vyššou efektivitou v porovnaní s medikamentóznou liečbou [2]. V liečebnej stratégii kontroly rytmu u diabetikov má svoje pevné miesto s viacerými špecifikami ku ktorým treba prihliadať pri selekcii vhodných pacientov.

### Patofyziologické aspekty výskytu fibrilácie predsiení u pacienta s DM

Patofyziológia vzniku FP v teréne DM je multifaktoriálne podmienená. Pacienti s DM sú často polymorbídni, s typickou kumuláciou komorbidít a rizikových faktorov, ktoré sa v rôznej miere spolupodieľajú na etiopatogenéze FP (artériová hypertenzia, obezita, srdcové zlyhávanie, koronárna choroba, dyslipidémia, renálna insuficiencia a spánkové apnoe). FP v prostredí DM je v zásade spôsobená remo-

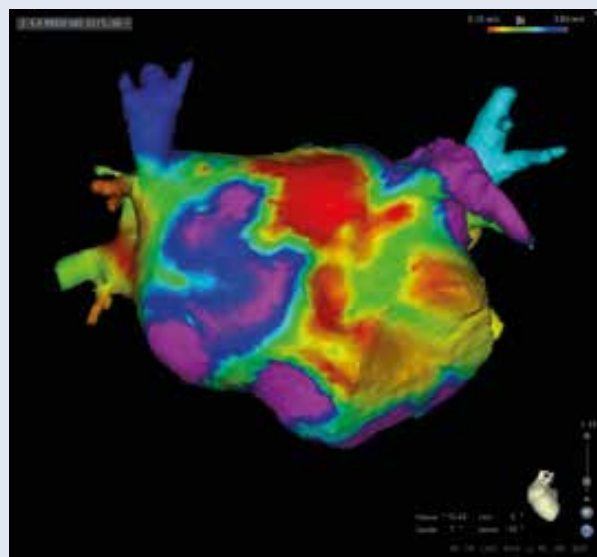
deláciou predsieňového tkaniva, nemožno ju teda považovať za idiopatickú. Boli identifikované viaceré mechanizmy, ktoré indukujú štrukturálnu, elektrickú a autonómnu remodeláciu predsiení asociovanú s DM [4,5]. Medzi najvýznamnejšie patrí vysoká aktivita prozápalových mediátorov, zvýšená produkcia koncových produktov neenzymovej glykácie (AGE) a profibrotických rastových faktorov (TGF $\beta$ ), oxidatívny stres, chronická hyperglykémia, glykemické výkyvy, inzulínová rezistencia a endoteliálna dysfunkcia [4,5]. Základným substrátom pre FP asociovanú s DM je **štrukturálna remodelácia** predsiení v zmysle difúznej intersticiálnej fibrózy a dilatácie predsiení (diabetická atriálna kardiomyopatia). Fibrotizácia atriálneho myokardu sa priamo podieľa na atriálnej dysfunkcii, iniciácii, udržiavaní a progresii FP do chronických foriem [4,6]. Na predsieňovú dilatáciu, fibrotizáciu a arytmogenezu má súčasne výrazný vplyv diastolická dysfunkcia s hemodynamickým preťažením ľavej predsieni (ĽP) pri artériovej hypertenzii a obezite [5,7]. Perzistencia FP následne tieto štrukturálne zmeny ďalej umocňuje s progresiou do chronickej FP („fibrilácia plodí fibriláciu“). Uvedené fakty majú rozsiahle klinické a terapeutické dôsledky. Štrukturálna remodelácia ĽP je v súčasnosti jednoducho vizualizovateľná pri elektroanatomickom mapovaní ĽP počas katérovej ablácie FP metodikou vysoko denzitného mapovania pomocou špeciálnych multipolárnych katétrov (obr. 1,

obr. 2). Zóny fibrotickej degenerácie tkaniva majú korelát v nižšej voltáži a patologickej frakcionácii lokálnych elektrogramov. Identifikácia týchto oblastí počas elektrofyziologického vyšetrenia môže následne priamo ovplyvňovať rozsah katérovej ablácie fibrilácie predsiení. Pri tzv. **substrátovej modifikácii** ablačnými léziami ovplyvňujeme takto anatomicky zmenené miesta v ĽP, typicky zadnú stenu ĽP (box izolácia zadnej steny), strop, interatriálne septum (obr. 3, s. 90). Táto metodika sa používa ako jedna z ablačných stratégií pri katérovej ablácii perzistujúcej FP a dlhodobo perzistujúcej FP ako doplnok k izolácii pľúcnych žíl. **Autonómna remodelácia** predsiení je charakterizovaná heterogénne zvýšenou lokálnou sympatikovou inerváciou, poklesom aktivity parasympatiky a autonómnu neuropatiou [5]. **Elektrická remodelácia** sa manifestuje spomalením a heterogenitou vedenia elektrického vzruchu, abnormalitami v trvaní akčného potenciálu a atriálnej efektívnej refraktérnej periódy. Tieto zmeny uľahčujú vznik a udržanie atriálnych tachyarytmií [5].

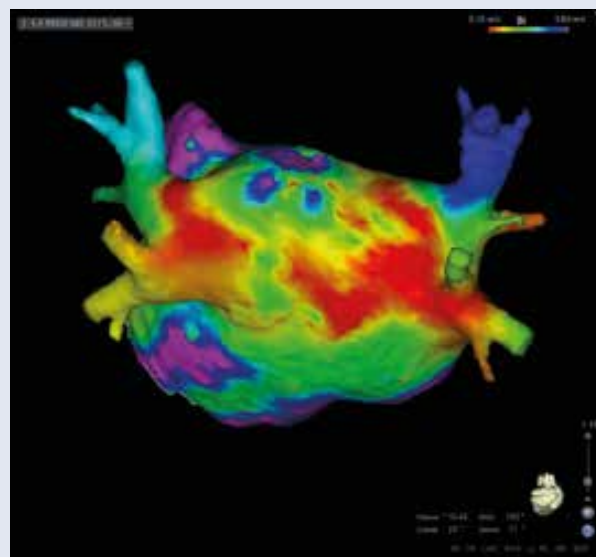
### Klinické dôsledky fibrilácie predsiení u pacienta s DM

Klinické charakteristiky a dôsledky FP u diabetikov možno dobre dokumentovať na veľkom registry ORBIT-AF, ktorý analyzoval takmer 10 000 pacientov s FP [8]. DM bol diagnostikovaný u 30 % pacientov s FP. Koincidenca FP a DM

**Obr. 1 | Štrukturálna remodelácia ĽP u pacienta s DM (pohľad spredu).** Elektroanatomická mapa ĽP (vysoko denzitné mapovanie, systém CARTO 3) s vizualizáciou rozsiahlych zón s minimálnou amplitúdou lokálnych elektrogramov ako analógiu fibrotickej prestavby ĽP. Spektrum červenej, žltej a zelenej a modrej farby zobrazuje zóny s minimálnym potenciálom (0,1-0,4 mV). Fialová farba reprezentuje normálnu výšku potenciálov (nad 0,5 V). Pacient s dlhodobo perzistujúcou FP a DM. *Archív autora*



**Obr. 2 | Štrukturálna remodelácia ĽP u pacienta s DM (pohľad zozadu).** Elektroanatomická mapa ĽP (vysoko denzitné mapovanie, systém CARTO 3) s vizualizáciou rozsiahlych zón s minimálnou amplitúdou lokálnych elektrogramov ako analógiu fibrotickej prestavby ĽP. Spektrum červenej, žltej, zelenej a modrej farby zobrazuje zóny s minimálnym potenciálom (0,1-0,4 mV). Fialová farba reprezentuje normálnu výšku potenciálov (nad 0,5 mV). Pacient s dlhodobo perzistujúcou FP a DM. *Archív autora*





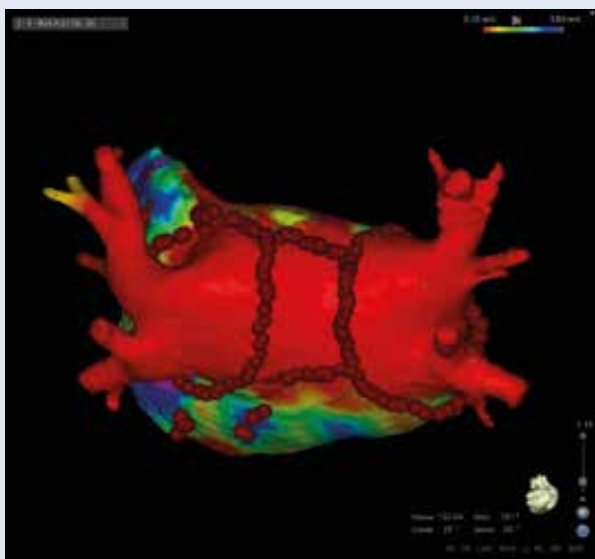
bola asociovaná so signifikantným zvýšením kardiovaskulárnej a celkovej mortality, hospitalizácií, závažnejšou symptomatológiou a zníženou kvalitou života v porovnaní s pacientami s FP bez DM [8]. Pacienti s FP a DM boli mladší, mali vyšší body mass index (BMI) a častú anamnézu typických komorbidít (artériová hypertenzia, obezita, dyslipidémia, koronárna choroba, periférne artériové ochorenie, cievna mozgová príhoda alebo srdcové zlyhávanie). Z hľadiska symptomatológie vykazovali diabetici vyšší stupeň symptómov podľa klasifikácie EHRA (European Heart Rhythm Association), pričom sa menej často vyskytovali typické palpitácie, ale signifikantne častejšie bola dominantným symptómom námahová dýchavica a únava. Priemerné CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-skóre bolo u diabetikov až 5 a len minimálne percento pacientov s DM malo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-skóre 1 (0,7%). V porovnaní s pacientmi bez DM mali častejší výskyt perzistujúcej alebo permanentnej FP. Z hľadiska liečebnej stratégie sa u pacientov s DM častejšie uplatňovala kontrola prevodu ako kontrola rytmu a menej často sa realizovala kardioverzia alebo katérová ablácia FP. V prevencii tromboembolizmu malo vysoké percento pacientov s DM zavedenú antikoagulačnú liečbu, s čím zrejme aj súvisí porovnateľný výskyt cievnych príhod v skupine s DM aj bez DM. Nepreukázala sa rýchlejšia progresia z paroxyzmálnej do perzis-

tujúcej/permanentnej FP, čo je v kontraste s inými prácami, ktoré naopak tento vzťah u diabetikov potvrdili [9]. Ďalšie práce poukazujú na častejšie zlyhanie antiarytmik a vyššiu rekurenciu FP po kardioverzii ako aj katérovej ablácii pre FP [10,11]. Uvedené klinické charakteristiky majú veľký vplyv na výber terapeutických modalít pre diabetika s FP.

### Katérová ablácia fibrilácie predsiení

Katérová ablácia fibrilácie predsiení je štandardnou liečebnou modalitou na prevenciu recidív fibrilácie predsiení. U selektovanej skupiny pacientov s FP je pri akceptovateľne nízkom riziku komplikácií schopná zabezpečiť efektívnejšiu kontrolu rytmu v porovnaní s medikamentóznou antiarytmickou liečbou [12]. Patrí medzi rutinné výkony v kardiocentrách. Zárok sa realizuje v analgosedácii, prípadne v celkovej anestéze. Po kanylácii femorálnych vén sa realizuje transseptálna punkcia a do ĽP sa zavádzajú 1 alebo 2 transseptálne zavádzače a následne diagnostický a ablačný katéter. V súčasnosti sú na Slovensku k dispozícii 2 varianty zákroku – kryoablácia a rádiovfrekvenčná ablácia. Základom katérovej ablácie fibrilácie predsiení je izolácia pľúcnych žíl. Pri kryoablácii sa používa špeciálny balónový katéter, ktorým sa dočasne obturuje ústie pľúcnej žily s následnou jednorázovou aplikáciou kryoablácie na ostiálno-antrálnu oblasť okolo pľúcnej žily. Pri rádiovfrekvenčnej ablácii sa rádiovfrekvenčná energia aplikuje fokálne a technikou bod po bode sa postupne dosiahne elektrická izolácia pľúcnych žíl. Samotná izolácia pľúcnych žíl je postačujúca pre paroxyzmálnu FP a niektoré formy perzistujúcej FP, u ktorých majú v patomechanizme dominantnú úlohu ektopické zdroje v pľúcnych žilách. Kryoablácia sa používa len na izoláciu pľúcnych žíl. Pri neparoxyzmálnych formách FP so štrukturálne remodelovanou ĽP samotná izolácia pľúcnych žíl nemusí zabezpečiť dostatočné ovplyvnenie patomechanizmu pre udržiavanie FP. Výkon sa často rozširuje o aditívne lézie v predsieňovom tkanive v rôznych variantoch (lineárna ablácia, izolácia zadnej steny, fokálna ablácia abnormálnych potenciálov, substrátová modifikácia atď). Katérovú abláciu FP je optimálne realizovať v štádiu paroxyzmálnej FP, kedy je postačujúca čistá izolácia pľúcnych žíl a predpokladaná úspešnosť v zmysle dlhodobého udržania sinusového rytmu je okolo 80%. Pri neparoxyzmálnych formách FP je výkon podstatne rozsiahlejší s nižšou predpokladanou úspešnosťou (50–70%) a vyššou pravdepodobnosťou opakovania zákroku. Pacienti s FP predstavujú heterogénnu populáciu od jedincov bez definovateľného štrukturálneho ochorenia srdca s fokálnou FP z pľúcnych žíl až po závažne polymorbídnych pacientov s ťažkým kardiálnym/extrakardiálnym postihnutím s rozsiahlou remodeláciou predsieňového tkaniva. Katérová ablácia FP preto nemôže byť univerzálne použiteľná u každého pacienta [13]. V zásade každé závažné kardiálne alebo extrakardiálne ochorenie definuje skôr nevhodného pacienta, ktorý z katérovej ablácie nebude profitovať a u ktorého po realizácii ablácie dôjde k veľmi skoréj rekurencii FP (pa-

**Obr. 3 | Substrátová modifikácia ĽP katérovou abláciou (pohľad zozadu). Elektroanatomická mapa ĽP (vysoko denzitné mapovanie, CARTO 3) po rozsiahlej substrátovej modifikácii (identický pacient s obr. 1 a obr. 2). Realizovaná široká antrálna izolácia pľúcnych žíl, izolácia remodelovanej zadnej steny ĽP (box), fokálna ablácia v miestach abnormálnej fokálnej elektrickej aktivity. Abláčné body zobrazené tmavočervenou. Svetločervená farba znázorňuje absenciu elektrických potenciálov v pľúcnych žilách a v izolovanej zadnej stene ĽP po katérovej ablácii (< 0,1 mV).  
Archív autora**



cienti s ťažkými chlopňovými chybami, s ťažkým srdcovým zlyháváním nesúvisiacim s FP, pľúcnou hypertenziou, ťažkou obštrukčnou chorobou pľúc, ťažkou obezitou, renálnym zlyháváním a pod). Pre indikácia na katérovú liečbu FP u diabetikov platia rovnaké pravidlá ako u pacientov bez DM. Podľa posledných odporúčaní pre liečbu FP je katérová ablácia FP indikovaná u symptomatických pacientov s FP ako **druholíniová liečba** po zlyhaní/intolerancii antiarytmík triedy I alebo III (tab. 1) [2]. Pre paroxyzmálnu FP a perzistujúcu FP bez významných rizikových faktorov pre rekurenciu je ablácia indi-

kovaná v triede IA, pre perzistujúcu FP s rizikovými faktormi pre rekurenciu v triede IB. Aktuálne nie je katérová ablácia FP indikovaná pre asymptomatických pacientov. Výnimkou je pacient s tachykardiou indukovanou kardiomyopatiou, kedy je ablácia indikovaná bez ohľadu na symptómy v triede IB za účelom reverzie dysfunkcie ĽK. Ako **prvolíniovú liečbu je možné abláciu zväziť** u selektovaných pacientov s paroxyzmálnou FP (IIB) a perzistujúcou FP (IIC) bez rizikových faktorov rekurencie ako alternatívu antiarytmík triedy I alebo III. Aktuálne odporúčania sa v podstatne väčšej miere venujú

**Schéma | Rizikové faktory pre vznik a progresiu fibrilácie predsiení. Cílené ovplyvnenie rizikových faktorov s preukázaným vplyvom na kontrolu rytmu a efektívnosť katérovej ablácie fibrilácie predsiení. Upravené podľa [2]**



**Tab | Indikácie na katérovú abláciu fibrilácie predsiení. Upravené podľa [2]**

Katérová ablácia po zlyhaní farmakologickej liečby		
sa odporúča na kontrolu rytmu po zlyhaní/intolerancii AA IC/III na redukcii symptómov u pacientov s		
paroxyzmálnou FP	I	A
perzistujúcou FP bez významných rizikových faktorov rekurencie		A
perzistujúcou FP s významnými rizikovými faktormi rekurencie		B
sa môže zväziť na kontrolu rytmu po zlyhaní/intolerancii <b>betablokátorov</b> na redukcii symptómov u paroxyzmálnej/perzistujúcej FP	Ila	B
Katérová ablácia ako prvolíniová liečba		
mala by/môže byť zvážená u selektovaných symptomatických pacientov ako alternatíva k antiarytmikám triedy I/III, po zvážení rizik/benefitu/volby pacienta		
pri paroxyzmálnej FP	Ila	B
pri perzistujúcej FP bez významných rizikových faktorov rekurencie	Ilb	C
katérová ablácia FP		
odporúča sa pri suspektnej tachykardii indukovanej kardiomyopatiou za účelom reverzie dysfunkcie ĽK bez ohľadu na symptómy	I	B
mala by byť zvážená u selektovaných pacientov s HFREF za účelom redukcii hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a redukcii mortality	Ila	B
mala by byť zvážená ako alternatíva implantácie kardiostimulátora u bradykardií závislých od FP a symptomatických preautomatických páuz po terminácii FP	Ila	C
Úprava životného štýlu a iné stratégie na zlepšenie výsledkov katérovej ablácie FP		
odporúčaná je redukcia hmotnosti u obeznych pacientov, obzvlášť u tých, u ktorých je zvažovaná katérová ablácia	I	B
odporúča sa striktná kontrola rizikových faktorov a vyhýbanie sa spúšťačom FP ako súčasť stratégie na kontrolu rytmu	I	B

HFREF – Heart Failure with reduced Ejection Fraction/srdcové zlyhávanie s redukovanou funkciou ľavej komory

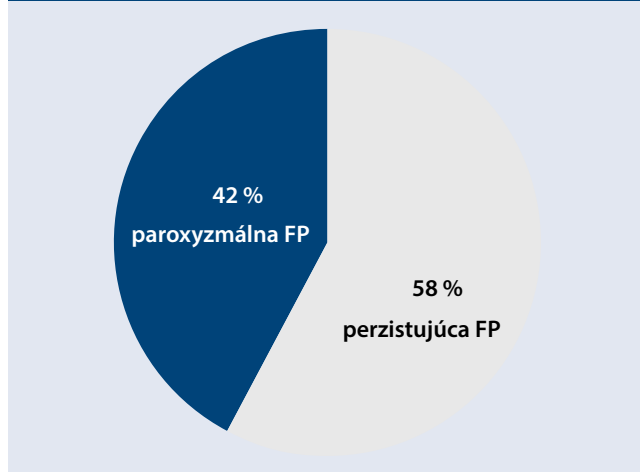
rizikovým faktorom pre FP a asociovaným komorbiditám. Ako integrálnu súčasť liečebnej stratégie kontroly rytmu odporúčajú **komplexné a systematické ovplyvnenie rizikových faktorov pre progresiu/rekurenciu FP** [2]. Obzvlášť zdôrazňujú túto potrebu u pacientov plánovaných na katérovú abláciu (obr. 3). Práve populácia pacientov s DM je charakterizovaná kumuláciou týchto faktorov (artériová hypertenzia, obezita, spánkové apnoe, srdcové zlyhávanie, fyzická inaktivita atď), ktoré komplexným mechanizmom ovplyvňujú predsieňový substrát pre FP. Odzrkadľuje sa to vo vyššom percente rekurencie FP po katérovej ablácii, v dôsledku čoho až 40 % diabetikov po katérovej ablácii pre FP podstupuje opakovaný výkon [11]. Obrovský význam cieleného, systematického a lekárom riadeného ovplyvnenia rizikových faktorov pre progresiu FP ako aj efektívnosť katérovej ablácie dokumentovala štúdia ARREST-AF (Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation). Pacienti v aktívnom ramene mali až 5-krát vyššiu pravdepodobnosť dlhodobej efektívnosti katérovej ablácie FP [14]. Pri zohľadnení potreby opakovanej katérovej ablácie bolo na konci sledovaného obdobia bez FP až 87 % pacientov v aktívnom ramene. Naopak v skupine pacientov, v ktorej neprebíhalo agresívne systematické ovplyvňovanie rizikových faktorov bolo na konci sledovaného obdobia v sinusovom rytme sotva 18 % pacientov [14]. Z praktického hľadiska ide predovšetkým o agresívnu redukciu hmotnosti, striktnú kontrolu artériovej hypertenzie, dyslipidémie, dlhodobú kontrolu hyperglykémie, zanechanie fajčenia, abúzu alkoholu, pravidelnú fyzickú aktivitu, diagnostiku a liečbu spánkového apnoe (schéma). Takéto cielené systematické ovplyvňovanie rizikových faktorov, komorbidít a celková zmena životného štýlu dostalo v odporúčaníach pre liečbu FP triedu odporúčania IB a odporúča sa u všetkých pacientov s FP, obzvlášť u pacientov plánovaných na katérovú abláciu [2]. Najrozsiahlejšie údaje o efektívnosti a bezpečnosti ka-

térovej ablácie FP v populácii diabetikov z reálneho života možno dokumentovať v metaanalýze zahrňujúcej okolo 1 500 pacientov [11]. Z hľadiska bezpečnosti, výskyt komplikácií sa vyskytoval v porovnateľnej miere ako v bežnej populácii (priemerne 3,5 %) [11]. Čo sa týka efektívnosti, po prvej procedúre bolo v sinusovom rytme 50 % pacientov, po započítaní opakovaných procedúr sa efektívnosť ablácie zvýšila a až 65 % pacientov nemalo dokumentovanú FP [11]. 40 % pacientov podstúpilo opakovaný výkon pre rekurenciu FP. Ako prediktory rekurencie FP boli identifikované vyšší vek a vyšší bazálny HbA<sub>1c</sub> [11]. Nedostatočnú kontrolu DM ako rizikový faktor pre zlyhanie katérovej ablácie potvrdili aj ďalšie práce [15]. Pacienti s hodnotou HbA<sub>1c</sub> > 9 % mali po ablácii dokumentovanú rekurentnú FP až v 70 %, ale pacienti s HbA<sub>1c</sub> < 7 % len v 30 % [15]. U pacientov, ktorí mali 12 mesiacov pred abláciou zhoršujúci sa trend v hodnote HbA<sub>1c</sub> recidivovala FP po ablácii až v 90 % prípadov. Naopak, ak mali pacienti 12 mesiacov pred výkonom zlepšujúci sa trend v HbA<sub>1c</sub> aspoň o 10 %, dosahovala miera rekurencie len 2 % [15]. Podobne redukcia hmotnosti aspoň o 10 % sa spája až s 6-násobnou vyššou pravdepodobnosťou dlhodobého udržania sinusového rytmu [16]. Tieto fakty sa logicky odzrkadlili aj v odporúčaníach pre liečbu FP.

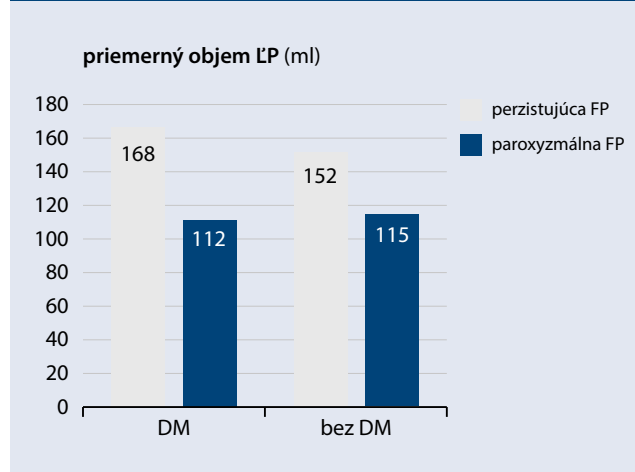
### Vlastné skúsenosti s katérovou abláciou FP u diabetikov

V Stredoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb doposiaľ podstúpilo katérovú abláciu FP takmer 800 pacientov. V súbore 794 výkonov tvorili pacienti s DM 8,2 % (65 procedúr). Oproti pacientom bez DM sa líšili vo viacerých aspektoch. Výrazne u nich prevažovala perzistujúca forma FP (58 % vs 30 %) pred paroxyzmálnou FP (42 % vs 52 %), graf 1. Percentuálne zastúpenie opakovaných procedúr sa nelíšilo u pacientov s DM a bez DM (12 % vs 13 %). Diabetici s perzistujúcou FP mali signifi-

**Graf 1 |** Percentuálne zastúpenie typov FP u pacientov s DM podstupujúcich katérovú abláciu pre FP (SUSCCH a.s.). V súbore diabetikov podstupujúcich katérovú abláciu FP dominuje perzistujúca FP



**Graf 2 |** Objem ĽP u pacientov s fibriláciou predsiení s DM a bez DM. Výpočet z 3D-rekonštrukcie ĽP v mapovacom systéme CARTO 3 alebo Rhythmia HDx. Pacienti s perzistujúcou FP a DM majú typicky výraznejšie dilatovanú ĽP.



kantne vyšší objem ĽP oproti pacientom s perzistujúcou FP bez DM (168 ml vs 152 ml), **graf 2**. V prípade paroxyzmálnej FP sa priemerný objem ĽP u diabetikov a nediabetikov výrazne nelíšil (112 ml vs 115 ml). Nezaznamenali sme vyšší výskyt komplikácií. V našom súbore pacientov s DM sa potvrdilo predpokladané dominantné zastúpenie neparoxyzmálnej formy FP a signifikantne väčší objem ĽP u pacientov s neparoxyzmálnou FP a DM v porovnaní s pacientmi bez DM. U všetkých pacientov s neparoxyzmálnou formou FP sme štandardne realizovali vysoko denzitné mapovanie ĽP za účelom vizualizácie substrátu pre FP a u väčšiny bola potrebná substrátová modifikácia predsieňového tkaniva nad rámec izolácie pľúcnych žíl (spravidla vo forme izolácie zadnej steny ĽP a fokálnej ablácie v oblasti septa), **obr. 2**. U pacientov s paroxyzmálnou FP sa výkon limituje na izoláciu pľúcnych žíl. V praxi za najvýznamnejší dôvod relatívne malého zastúpenia diabetikov v súbore pacientov po ablácii možno považovať hlavne výraznú obezitu a neschopnosť pacienta redukovať hmotnosť.

### Záver a odporúčania pre prax

Katérová ablácia FP patrí v súčasnosti medzi štandardné liečebné modality s efektivitou výrazne vyššou oproti antiarytmickej liečbe. Ideálny pacient s najvyššou pravdepodobnosťou priaznivého efektu katérovej ablácie je neobézny pacient s paroxyzmálnou FP, bez závažných komorbidít, so štrukturálne normálnym srdcom, bez významnej dilatácie ĽP [13]. V praxi však značná časť pacientov tomuto profilu nezodpovedá. Populácia diabetikov je charakteristická častou kumuláciou rizikových faktorov a komorbidít zapríčínujúcich vznik a progresiu FP. V liečebnej stratégii kontroly rytmu u diabetikov má katérová ablácia svoje pevné miesto s viacerými špecifikami, ku ktorým treba prihliadať pri selekcii vhodných pacientov. Katérovú abláciu je vhodné indikovať skôr u mladšieho pacienta, optimálne ešte v štádiu paroxyzmálnej FP s dobrou dlhodobou kontrolou diabetu a schopného aktívne spolupracovať v manažmente prítomných rizikových faktorov, obzvlášť obezity. Ako nevhodného pre katérovú abláciu možno definovať pacienta vo vyššom veku s mnohoročnou anamnézou nedostatočne kontrolovaného DM v štádiu dlhodobo perzistujúcej FP s výrazne dilatovanou ĽP, vysokým BMI, neschopného aktívnej spolupráce v ovplyvňovaní koexistujúcich rizikových faktorov. Výsledky katérovej ablácie FP súčasne do značnej miery závisia od úspešnosti aktívneho systematického ovplyvňovania rizikových faktorov progresie FP. Žiaľ v reálnej každodennej praxi sme často svedkami simplifikácie problematiky FP na oblasť užívania antiarytmík a antikoagulačnej liečby. Pacient sa ponecháva v pozícii pasívneho prijímateľa lekárskeho odporúčania, pričom práve pacient svojim aktívnym prístupom v modifikácii rizikových faktorov môže kľúčovým spôsobom ovplyvniť výsledky liečby. Príprava na katérovú abláciu FP by mala začať v dostatočnom predstihu a vytvára priestor pre multidisciplinárnu starostlivosť o pacienta s DM.

### Literatúra

1. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ et al. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): 1807–1824. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.093>>.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>>.
3. Dobbin S, Fisher M, McKay G. Management of atrial fibrillation in diabetes. *Pract Diabetes* 2018; 35(1): 27–31. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/pdi.2155>>.
4. Wang A, Green JB, Halperin JL et al. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(8): 1107–1115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>>.
5. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *Int J Cardiol* 2015; 184: 617–622. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.052>>.
6. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 90: 84–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.011>>.
7. Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S et al. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13(12): 1016–1023. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jes084>>.
8. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients with and without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(11): 1325–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.755>>.
9. Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB et al. Predisposing Factors Associated With Development of Persistent Compared With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.000916>>.
10. Ebert M, Stegmann C, Kosiuk J et al. Predictors, management, and outcome of cardioversion failure early after atrial fibrillation ablation. *Europace* 2018; 20(9): 1428–1434. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/europace/eux327>>.
11. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015; 17(10): 1518–25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv214>>.
12. Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace* 2018; 20(1): 157–208. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/europace/eux275>>.
13. Škamla M, Bystriansky A. Ideálny kandidát na katérovú liečbu fibrilácie predsiení. *Kardiologická Prax* 2017; 15(1): 26–29.
14. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation: The ARREST-AF Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): 2222–2231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028>>.
15. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M et al. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5(8): 897–903. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2019.05.018>>.
16. Pathak Rajeev K, Middeldorp ME, Meredith M et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20): 2159–2169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002>>.



# Diabetes mellitus a oligosymptomatické arytmie: ako môžeme využiť implantovateľný slučkový EKG-záznamník?

## Diabetes mellitus and oligosymptomatic arrhythmias: how can we use an implantable ECG loop recorder?

Petra Ďurčíková

Oddelenie arytmií Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica

✉ MUDr. Petra Ďurčíková | durcikova.petra@suscch.eu | www.old.suscch.eu

Doručené do redakcie 4. 3. 2021

Prijaté po recenzii 10. 4. 2021

### Abstrakt

Diabetes mellitus patrí medzi najčastejšie chronické ochorenia a v súčasnosti sa považuje za jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení. Aj keď hlavnou kardiovaskulárnou komplikáciou súvisiacou s diabetes mellitus je ochorenie koronárnych artérií, jeho podiel na výskyte porúch srdcového rytmu je rovnako nezanedbateľný. Vzťah medzi diabetes mellitus a arytmiami je zložitý a multifaktoriálny. Najčastejšiu arytmiu u pacientov s diabetes mellitus predstavuje fibrilácia predsiení. U pacientov s fibriláciou predsiení je diabetes mellitus jeden z rizikových faktorov tromboembolizmu, najmä cievnej mozgovej príhody. Po fibrilácii predsiení, ako aj arytmogénnej príčine synkopy nejasnej etiológie, či klinicky významných palpitáciách, je možné pátrať prostredníctvom kontinuálneho EKG monitorovania pomocou implantovateľného slučkového záznamníka. Indikácie pre túto invazívnu diagnostickú metódu sú u pacientov s diabetes mellitus rovnaké ako u pacientov bez neho.

**Kľúčové slová:** arytmie – diabetes mellitus – implantovateľný slučkový EKG-záznamník – kardiovaskulárne ochorenia

### Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases and is currently considered one of the most important risk factors for cardiovascular disease. Although the main cardiovascular complication associated with diabetes mellitus is coronary artery disease, its contribution to heart rhythm disorders is also not negligible. The relationship between diabetes mellitus and arrhythmias is complex and multifactorial. The most common arrhythmia in patients with diabetes mellitus is atrial fibrillation. In patients with atrial fibrillation, diabetes mellitus is one of the risk factors for thromboembolism, especially stroke. Atrial fibrillation, as well as the arrhythmogenic cause of syncope of unclear etiology or clinically significant palpitations, can be examined through continuous ECG monitoring using an implantable loop recorder. The indications for this invasive diagnostic method are the same in patients with diabetes mellitus as in patients without it.

**Key words:** arrhythmias – cardiovascular disease – diabetes mellitus – implantable ECG loop recorder

Diabetes mellitus (DM) prispieva k mnohým typom srdcových arytmií, ktoré sprevádzajú koronárnu chorobu srdca, avšak najobsiahlejšie študovaná bola doposiaľ korelácia diabetes mellitus a fibrilácie predsiení (FP). Fibrilácia predsiení je prítomná u 10–20 % pacientov s DM. Súvislosť medzi DM a FP je väčšinou dôsledkom komorbidity pacientov s DM zvyšujúcich exponovanosť voči FP [1]. Koexistencia diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a FP sa spája s podstatne vyšším rizikom kardiovaskulárnej

úmrtnosti, cievnej mozgovej príhody a srdcového zlyhávania, čo naznačuje vhodnosť skríningu FP u vybraných pacientov s DM.

Fibrilácia predsiení je najbežnejšie diagnostikovanou srdcovou arytmiou na svete. Jedinci s FP majú zvýšené riziko mozgovej príhody a majú dvojnásobnú úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia v porovnaní s tými, ktorí majú sínusový rytmus. DM nie je u pacientov s FP zriedkavé. DM a FP majú spoločné predchádzajúce rizikové

ukazovatele, ako je artériová hypertenzia, srdcové zlyhávanie, ochorenie koronárnych artérií a obezita. Supraventrikulárne extrasystoly sú u pacientov s DM rovnako časté a môžu predisponovať k rozvoju FP. Pacienti s DM majú v čase prvomanifestácie FP zvýšené riziko akútneho srdcového zlyhávania v dôsledku straty predsieňovej kontrakcie, predsieňovo – komorovej dyssynchrónie a zhoršenej náplne ľavej komory.

Pretože FP je často asymptomatická alebo oligosymptomatická, u významnej časti pacientov s DM2T sa môže odporučiť skrining FP rutinnými diagnostickými metódami ako je 12-zvodový elektrokardiogram (EKG), palpácia pulzu, prioritne na radiálnej tepne, 24- až 72-hodinový holterovský monitoring EKG alebo inými vyvíjajúcimi sa diagnostickými technikami schopnými diagnostikovať asymptomatické a oligosymptomatické epizódy FP. V súčasnej dobe medzi uvedenú diagnostickú techniku patrí implantovateľný EKG slučkový záznamník, detekcia FP pri meraní krvného tlaku prostredníctvom tlakomeru, hodinky so vstavaným elektrokardiogramom na detekciu FP.

U pacientov s paroxyzmálnou, perzistujúcou alebo permanentnou FP zvyšuje DM riziko ischemickej cievy mozgovej príhody (CMP). DM je jedným z rizikových faktorov ischemickej CMP v skórovacom systéme tromboembolickeho rizika, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-skóre, v ktorom DM predstavuje 1 bod. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-skórovací systém – srdcové zlyhávanie, hypertenzia, vek ≥ 75, ochorenie DM, cieva mozgová príhoda, vaskulárne ochorenie, vek 65–74 rokov a kategória pohlavia (ženy), je založený na bodovom systéme, v ktorom sú 2 body pridelené za anamnézu ischemickej CMP, prechodného tranzitórneho ischemického ataku (TIA), periférnej embolizácie alebo za vek ≥ 75 rokov a 1 bod za ostatné premenné [2].

Je dôležité si uvedomiť, že pre diagnostický skrining FP a iných arytmií platia u pacientov s DM rovnaké postupy ako u pacientov bez DM.

V populácii vo veku ≥ 65 sa odporúča skrining FP palpáciou pulzu alebo prostredníctvom 12-zvodového EKG. Oba diagnostické postupy preukázali v populácii ≥ 65 rokov prevalenciu FP v zastúpení 4,4 % [3]. Opakované 12-zvodové EKG-záznamy v sledovaní 2 týždňov v neselektovanej populácii vo veku 75–76 rokov zvýšili detekciu asymptomatickej FP až na 7,4 % u osôb s 2 alebo viacerými rizikovými faktormi ischemickej CMP [4]. Na definitívne stanovenie diagnózy FP je nutnosť jej zdokumentovania na 12-zvodovom EKG alebo jej preukázania na 1-zvodovom EKG, a to minimálne v trvaní ≥ 30 s.

U všetkých pacientov s FP je dôležitý dôsledný odber anamnézy, jej dokumentovanie na EKG, stanovenie odhadovaného rizika tromboembolizmu prostredníctvom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-skóre, základný laboratórny skrining na vylúčenie minerálovej dysbalancie, obličkovej dysfunkcie, stanovenie tyreoidálneho statusu, zápalovej aktivity, doplnenie transtorakálnej echokardiografie (TTE). V selektovanej skupine pacientov s FP je vhodné doplniť 24- až 72-hodinový holterovský monitoring EKG za účelom

posúdenia adekvátnosti srdcovej frekvencie, transezofageálnu echokardiografiu (TEE) na vylúčenie trombu v ušku ľavej predsieňe, závažnosti chlopňových chýb, u pacientov so suspektnou koronárnou chorobou srdca zobrazenie koronárnych tepien prostredníctvom selektívnej koronarografie, CT-koronarografie alebo iných zobrazovacích metód na stanovenie ischemie, CT/ MRI mozgu pri podozrení na ischemickú CMP.

V súčasnej dobe nám čoraz viac k stanoveniu diagnózy FP napomáha implantovateľný EKG slučkový záznamník.

### Implantovateľný slučkový EKG-záznamník

Implantovateľný slučkový EKG-záznamník (Implantable Loop Recorder – ILR, reveal) predstavuje invazívnu diagnostickú metódu na stanovenie porúch srdcového rytmu. Jedná sa o implantovateľný monitor, ktorý sa implantuje subkutánne v ľavej prepektorálnej oblasti, parasternálne vľavo (obr. 1). Jeho úlohou je zaznamenávať subkutánny elektrokardiogram (EKG) a uchovávať udalosti na základe automaticky preddefinovaných kritérií a po aktivácii pacientom. Slučkové EKG-záznamníky majú vo všeobecnosti retrospektívnu (slučkovú) pamäť, ktorá kontinuálne zaznamenáva a vymazáva EKG záznam pacienta.

Prvá implantácia ILR na svete sa uskutočnila v roku 1998. V tom čase batéria vydržala približne 14 mesiacov. Vývoj ILR však postupne napredoval, a to najmä v oblasti zdokonaľovania detekcie arytmií, predovšetkým algoritmov na detekciu P vln a atriálnych tachyarytmií, čo bolo v detekcii FA nevyhnutné. Rovnako žiadaná však bola aj postupná miniaturizácia prístrojov a dlhšia výdrž batérie. V starších modeloch predstavovala problém detekcia falošne pozitívnych nálezov a artefaktov, čo si vyžadovalo jej zdokonalenie. V súčasnosti máme v Slovenskej republike k dispozícii ILR od 3 firiem, v klinickej praxi sa však využívajú iba 2 (obr. 2). Súčasne dostupné modely Reveal LINQ a Confirm Rx sa okrem vyššie uvedených „vylepšení“ vyznačujú najmä simplifikovanou technikou implantácie. Ide o implanto-

**Obr. 1 | Umiestnenie implantovateľného slučkového záznamníka v prepektorálnej oblasti, parasternálne vľavo**



vateľný monitor, ktorý sa implantuje subkutánne v ľavej prepektorálnej oblasti, a to jednoduchou implantačnou technikou. Veľkou výhodou je možnosť sledovania pacientov s implantovaným ILR diaľkovo, prostredníctvom diaľkového monitorovania pomocou internetu, pričom generované záznamy prinášajú viacero klinicky užitočných a relevantných informácií.

Za zlatý štandard pri pátraní po FP sa v bežnej klinickej praxi stále považuje 24-hodinový holterovský monitoring EKG. V porovnaní s touto diagnostickou metódou sa pri ILR preukázala vysoká presnosť v detekcii záťaže FP, a to 97,2 % pozitívna prediktívna hodnota a 99,7 % negatívna prediktívna hodnota [5].

ILR v súčasnej dobe zodpovedá veľkosťou zhruba jednej tretine AA článku (batérie AAA) so životnosťou batérie približne 2–3 roky. Prístroj je podmienene MRI-kompatibilný pre MR-prístroje s 1,5 a 3 Tesla. Pri absolvovaní MRI nie je nutnosť kontroly prístroja, nakoľko jeho úloha je len diagnostická, nie terapeutická. Táto informácia v klinickej praxi, vrátane kardiologickej, častokrát absentuje, a tak zbytočnými kontrolami prístroja predstavuje záťaž ako pre pacienta, tak aj arytmologický lekársky personál.

Medzi **všeobecné indikácie** dlhodobého EKG-monitorovania pomocou implantovateľných prístrojov patria:

- pacienti s klinickými stavmi a syndrómami s vysokým rizikom arytmií

- pacienti s prechodnými ťažkosťami v zmysle synkopy, závratov, palpitácií alebo bolesťami na hrudníku, u ktorých ako príčinu ťažkostí predpokladáme poruchu srdcového rytmu

Podľa odporúčaní a usmernení odborných kardiologických a rytmologických spoločností predstavuje dlhodobý EKG-monitoring prostredníctvom ILR dôležitú diagnostickú metódu v diagnostickom algoritme pre uvedené:

- synkopálne stavy nejasnej etiológie, resp. s vysokou suspekciou z arytmogénnej príčiny
- pacienti po prekonaní ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP)
- palpitácie
- manažment pacientov s fibriláciou predsiení

### Synkopálne stavy

Pri synkopálnych stavoch je ILR indikovaný v relatívne včasnej fáze diagnostického zhodnotenia pacientov s rekurentnými synkopami nejasnej etiológie, a to v prípade pacientov:

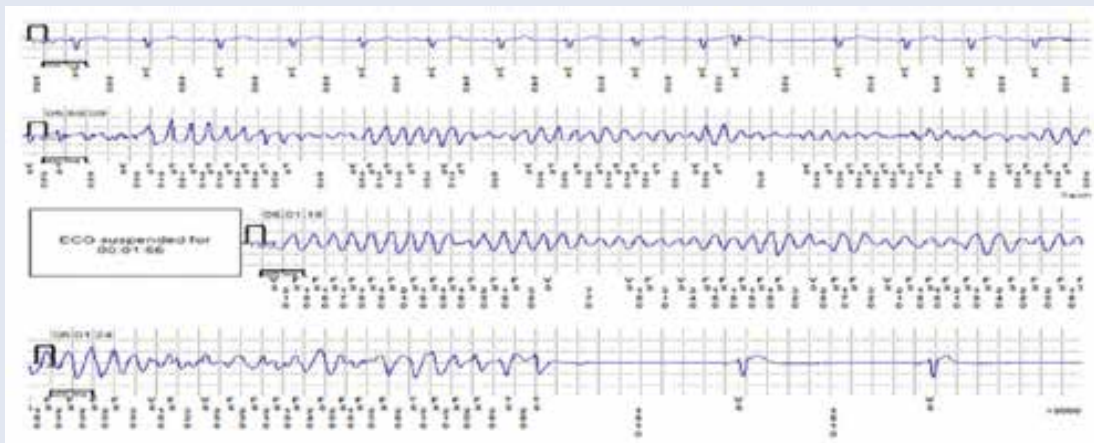
- ktorí nespĺňajú v diagnostike synkopy kritériá vysokého rizika, a tým nevyžadujú okamžitú hospitalizáciu alebo intenzívne vyšetrovanie (napr. závažné štrukturálne ochorenia srdca, závažné koronárne postihnutie, stav po infarkte myokardu, závažná systolická dysfunkcia ľavej komory, zmeny na EKG a pod)
- u ktorých je vysoká pravdepodobnosť zopakovania sa synkopy počas životnosti batérie ILR, a tým preukázania/vyvrátenia arytmogénnej príčiny synkopy
- s vysokým rizikom po synkope, u ktorých ani komplexné zhodnotenie a vyšetrovanie neodhalili príčinu synkopy alebo nevedli k špecifickej liečbe [6]

Z uvedenej indikácie sme na našom pracovisku na Oddelení arytmií a kardiostimulácie SÚSCCH a.s., v Banskej Bystrici, implantovali ILR 75 pacientom (28 mužov, 47 žien) po synkope nejasnej etiológie v období 1. 1. 2017–15. 9. 2019 (13 ± 9,1 mesiacov). Priemerný vek pacientov v čase implantácie ILR predstavoval 61 ± 16,6 rokov;

Obr. 2 | Dostupný implantovateľný slučkový záznamník od jednotlivých firiem



Obr. 3 | Záchyt pretrvávajúcej polymorfnej komorovej tachykardie so spontánnou termináciou v pamäti implantovateľného slučkového záznamníka. Z archívu autorky



(vekový rozptyl 20–90 rokov). Jednalo sa o pacientov po jednej alebo recidivujúcich synkopách, pričom priemerný počet synkop na pacienta bol  $3,5 \pm 3,6$ ; medián počtu synkop predstavovali 3 synkopy. V uvedenom sledovaní sa arytmogénna príčina synkopy preukázala u 24 % pacientov (17 pacientov), a to v zastúpení: syndróm chorého sínusu (SSS) bradyforma u 11 % (8 pacientov), AVB III. stupňa u 4 % (3 pacienti), FP s asystolickými pauzami  $> 5$  s v 3 % (2 pacienti), FP s významnými postkonverznými pauzami v 3 % (2 pacienti), pretrvávajúca hemodynamicky významná komorová tachykardia v 3 % (2 pacienti). Záchyt uvedených porúch rytmu si vyžadoval implantáciu kardiostimulátora u 15 pacientov (21 %) a implantáciu implantovateľného kardioverter-defibrilátora (ICD) u 2 pacientov (3 %). Počet mesiacov do záchytu VT/bradyarytmie bol  $6,3 \pm 6,5$  mesiacov; rozptyl dní do záchytu arytmie 2–745; medián time záchytu arytmie predstavoval 4 mesiace. U 4 pacientov (6 %) bola arytmia detekovaná prostredníctvom diaľkového monitorovania, korelácia symptómov a záchytu arytmie bola preukázaná u 11 pacientov (17 %). Počet pacientov s DM bol v zastúpení 23 % (15 pacientov). V uvedenej skupine pacientov s prítomným DM sa u jednej pacientky vo veku 18 rokov verifikovala pretrvávajúca polymorfna komorová tachykardia s nutnosťou implantácie ICD (obr. 3), bradyforma SSS u 1 pacientky, rovnako u 1 pacientky záchyt FP s asystolickou pauzou  $> 5$  sekúnd s nutnosťou implantácie kardiostimulátora.

### Pacienti po prekonaní ischemickej cievnej mozgovej príhody

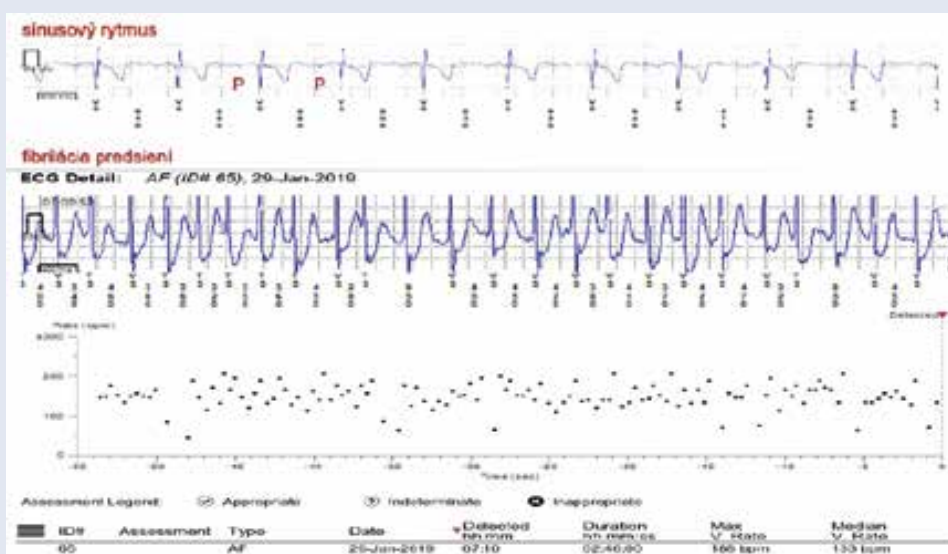
U pacientov po prekonaní ischemickej CMP sa odporúča zvážiť dodatočné dlhodobé EKG-monitorovanie, a to

buď neinvazívne alebo invazívne pomocou ILR s cieľom pátrania po „tichej“ fibrilácii predsiení. Osobitne sa to týka pacientov po prekonaní kryptogénnej CMP, u ktorých komplexné diagnostické vyšetrenia po prekonaní ischemickej CMP vrátane krátkodobého monitorovania EKG, neobjasnili príčinu CMP. Signifikantný prínos ILR oproti štandardnému EKG monitorovaniu u pacientov po kryptogénnej CMP priniesla možnosť dlhodobého EKG monitorovania, ktorý sa potvrdil aj v štúdiách Crystal AF a Reveal AF.

Pri 12-mesačnom sledovaní v štúdiu CRYSTAL AF sa fibrilácia predsiení detegovala u 12,4 % pacientov (29 pacientov) s implantovaným ILR v porovnaní s 2,0 % (4 pacienti) v kontrolnej skupine. Medián time od randomizácie pacientov s implantovaným ILR do detekcie FP bol 84 dní (rozptyl 18–265 dní) a 53 dní v kontrolnej skupine (rozptyl 17–212 dní). FP bola asymptomatická u 23 pacientov z 29 pacientov s implantovaným ILR (79 %) u 2 zo 4 pacientov (50 %) v kontrolnej skupine [7].

Sledovaniu diagnostickému prínosu ILR v záchyte FP u pacientov po prekonaní ischemickej CMP sme sa venovali aj na našom pracovisku. V období od 1. 1. 2017–15. 9. 2019 ( $13 \pm 9,1$  mesiacov) sme implantovali ILR z uvedenej indikácie u 80 pacientov (46 mužov, 34 žien), priemerný vek pacientov v čase implantácie ILR bol  $59 \pm 11,1$  rokov; (rozptyl 31–80 rokov). Pacienti boli po prekonaní jednej alebo recidivujúcich iCMP; priemerný počet iCMP na pacienta predstavoval  $1,5 \pm 0,9$ . V našom súbore sa FP preukázala u 13 % pacientov (10 pacientov). Medián time od implantácie ILR do záchytu FP bol 92 dní, počet mesiacov do záchytu FA predstavoval  $5,8 \pm 3,7$ , čo predstavovalo  $166 \pm 111$  dní. U 1 pacienta bola FP detekovaná prostredníctvom diaľkového monitoringu (obr. 4). Počet pacientov s DM predstavoval

**Obr. 4 | Záchyt paroxysmu fibrilácie predsiení prostredníctvom implantovateľného slučkového záznamníka u pacienta po prekonaní ischemickej CMP. Výpis z diaľkového monitoringu. V hornej časti obrázka EKG so sínusovým rytmom, pod ním EKG so záchytom fibrilácie predsiení v trvaní 2 hodiny a 46 minút. V dolnej časti obrázka plotový diagram vyjadrujúci nepravidelnú a rýchlu komorovú aktivitu pri fibrilácii predsiení. Z archívu autorky**





19 % (15 pacientov), z toho len u 1 pacienta sa preukázala FP ako príčina ischemickej CMP.

## Palpitácie

ILR môže byť indikovaný ako diagnostická metóda v selektovanej skupine pacientov s palpítáciami, bez súčasného dokumentovania na EKG, ak sú symptómy zriedkavé, ale významné, veľmi zle pacientom tolerované a pokiaľ doterajšie iné EKG-monitorovacie diagnostické postupy v odhalení príčiny palpítácií zlyhali. Implantácia ILR z uvedenej indikácie je však zriedkavá, v praxi najmenej využívaná. Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti predstavuje táto indikácia na implantáciu ILR len triedu a úroveň dôkazov IIb (mohlo by sa zväziť) [8].

## Manažment pacientov s fibriláciou predsiení

V rámci manažmentu pacientov s FP nám ILR umožňuje:

- jednoznačnú koreláciu symptómov pacienta s výskytom FP a posúdenie celkového výskytu FP vrátane výskytu asymptomatických epizód (AF burden)
- posudzovanie efektivity liečebných stratégií (predovšetkým intervenčných postupov) meraním percentuálneho výskytu FP
- zvažovanie pokračovania orálnej antikoagulačnej liečby u pacientov s „intermediárnym“ rizikom tromboembolických komplikácií.

V súčasnosti predstavuje veľkú výhodu monitorovanie pacientov na diaľku prostredníctvom diaľkového monitoringu využívaním internetu. Táto možnosť sa týka takmer všetkých pacientov s implantovaným elektroimpulzogenátorom, ako aj pacientov s implantovaným ILR. Generované záznamy prinášajú klinicky užitočné a relevantné informácie. V prípade záchytu fibrilácie predsiení, významnej bradykardie alebo tachykardie, je odoslaná notifikácia prostredníctvom SMS (Short Message Service) alebo e-mailu určenému zodpovedajúcemu lekárovi v kardiocentre. Po prehladnutí lekárom umožnia uvedené záznamy odhaliť poruchu rytmu a iniciovať včasnú farmakologickú alebo intervenčnú liečbu. V kontexte záchytu FP predstavuje diaľkové monitorovanie ILR dôležitú úlohu vo včasnom nastolení antikoagulačnej liečby, a tým zabráneniu opätovných recidív ischemickej CMP.

Na základe klinických ťažkostí pacienta môže byť FP asymptomatická, oligosymptomatická alebo symptomatická. Terapeutický manažment je rovnaký ako u nediabetických pacientov, a to antikoagulačná liečba a liečba stratifikácie kontroly rytmu alebo kontroly prevodu. Výber antiarytmickej terapie určenej na nastolenie sínusového rytmu a prevenciu recidív symptomatickej FP sa riadi rovnakými pravidlami ako u nediabetikov. Vzhľadom na dočasný efekt antiarytmickej liečby a s ňou súvisiace komplikácie sa u symptomatických a oligosymptomatických pacientov dostáva do popredia invazívne katetrizačné

ablačné riešenie FP – antrálna izolácia pľúcnych žíl. Táto liečebná metodika v súčasnej dobe vzhľadom na narastajúci počet pacientov s FP patrí medzi popredné ablačné výkony na arytmiologických pracoviskách, vrátane nášho.

## Záver

Diabetes mellitus je silným prediktorom kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych ochorení. Aj keď jeho hlavnou kardiovaskulárnou komplikáciou je koronárna choroba srdca, jeho podiel na výskyte porúch srdcového rytmu je rovnako nezanedbateľný. Diagnostický a liečebný manažment pri poruchách srdcového rytmu je rovnaký ako u nediabetických pacientov. U mnohých pacientov si diagnostika možných arytmií vyžaduje dlhodobé EKG-monitorovanie. V dĺžke kontinuálneho EKG-monitoringu má prvenstvo ILR. Vzhľadom na dlhodobý EKG-monitoring, miniatúru prístroja, neprítomné limitácie pre pacienta, možnosť sledovania diaľkovým monitoringom, predstavuje obľúbenú diagnostickú metódu ako pre pacientov, tak aj lekárskeho personál. Jeho limitáciu v súčasnej dobe predstavujú len vymedzené indikácie stanovené odbornými kardiologickými a rytmologickými spoločnosťami.

## Literatúra

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18): 2370–2375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>>.
2. Camm A, Lip G, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33(21): 2719–2747. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>>.
3. Lowres N, Neubeck L, Redfern J et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013; 110(2): 213–222. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/TH13-02-0165>>.
4. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M et al. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013; 127(8): 930–937. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126656>>.
5. Sanders P, Pürerfellner H, Pokushalov E et al. Performance of a New Atrial Fibrillation Detection Algorithm in a Miniaturized ICM: Results from the Reveal LINQ Usability Study. *Heart Rhythm* 2016; 13(7): 1425–1430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.005>>.
6. Brignole M, Moya A, J. de Lange F et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39(21):1883–1948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>>.
7. Sanna T, Diener HC, Passman RS et al. [CRYSTAL AF Investigators]. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370(26): 2478–2486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>>.
8. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41(5): 655–720. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>>.

# Venózný tromboembolizmus u pacientov s diabetes mellitus

## Venous thromboembolism in diabetic patients

Lucia Stančiaková<sup>1</sup>, Miroslava Dobrotová<sup>1</sup>, Pavol Holly<sup>1</sup>, Tomáš Bolek<sup>2</sup>, Matej Samoš<sup>2</sup>, Peter Galajda<sup>2</sup>, Marián Mokáň<sup>2</sup>, Peter Kubisz<sup>1</sup>, Ján Staško<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Národné centrum hemostázy a trombózy, KHaT JLF UK a UNM, Martin

<sup>2</sup>I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ MUDr. Lucia Stančiaková, PhD. | stanciakova2@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 17. 4. 2021

Prijaté po recenzii 5. 5. 2021

### Abstrakt

Kardiovaskulárne ochorenia sú vedúcou príčinou mortality u pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu. DM je jedným z rizikových faktorov vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE). DM je známym rizikovým faktorom ischemickej choroby srdca vyplývajúcej z aterosklerózy, ale jeho úloha v etiopatogenéze VTE nebola doposiaľ celkom upresnená. Veľa odhadov z predchádzajúcich štúdií totiž nezohľadnilo potenciálny skresľujúci účinok obezity. Keďže klinické prejavy a diagnostika oboch chorobných stavov sú veľmi dobre známe, budeme sa v článku venovať predovšetkým etiopatogenéze a prevenciou tejto život ohrozujúcej komplikácie DM. Zároveň pripájame kapitolu o VTE pri DM a CoronaVirus Disease 19 (COVID-19).

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – etiopatogenéza – venózný tromboembolizmus

### Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in patients with diabetes mellitus (DM) type 2. DM is one of the risk factors of the development of venous thromboembolism (VTE). DM is well-known risk factor of ischemic heart disease associated with atherosclerosis, but its role in the etiopathogenesis of VTE has not been fully clarified. Many estimates from previous studies did not take into account potentially confounding effect of obesity. As the clinical manifestations and diagnostics of both clinical states are described elsewhere, in this article, we will focus predominantly on etiopathogenesis and prevention of this life-threatening complication of DM. Simultaneously, we add the chapter about VTE in DM and CoronaVirus Disease 19 (COVID-19).

**Key words:** diabetes mellitus – etiopathogenesis – venous thromboembolism

### Úvod

V posledných desaťročiach bola rastúca prevalencia diabetes mellitus (DM) potvrdená v takmer všetkých regiónoch sveta. Nárast počtu prípadov DM alebo s dlhším trvaním tejto diagnózy zvyšuje pravdepodobnosť poškodenia ostatných orgánov, najmä v rámci dôsledkov pre diabetes-špecifických komplikácií, akými sú obličkové zlyhanie a periférne artériové ochorenie. Epidemiológia ostatných klinických stavov často asociovaných s DM vrátane kardiovaskulárnych ochorení (KVO) môže tiež meniť kvalitu života a v neposlednom rade aj požiadavky na zdravotnícky systém [1].

### Epidemiológia VTE pri DM

Podľa Medzinárodnej federácie pre diabetes (The International Diabetes Federation – IDF), v súčasnosti žije

352 miliónov dospelých jedincov s porušenou glukózovou toleranciou, u ktorých existuje riziko rozvoja DM v budúcnosti. V roku 2017 sa odhadovalo, že na svete je 425 miliónov ľudí vo veku 20–79 rokov s DM, a odhaduje sa, že toto číslo sa do roku 2045 zvýši na 629 miliónov [2]. DM 2. typu (DM2T) je najčastejšia forma DM, ktorá predstavuje približne 90–95 % všetkých prípadov [3].

Presný počet pacientov s VTE nie je známy, no predpokladá sa, že každý rok by mohlo byť v Spojených štátoch amerických postihnutých až 900 000 ľudí (1–2/1 000 prípadov) [4]. Odhaduje sa, že u pacientov s DM sa riziko VTE zvyšuje 1,4-krát [5]. 80 % pacientov s DM zomrie v dôsledku trombózy. 75 % z týchto úmrtí sa pripisuje kardiovaskulárnym komplikáciám a zvyšok vzniká v dôsledku cerebrovaskulárnych príhod a periférnych vas-

kulárnych komplikácií [6]. DM 1. typu (DM1T) je spájaný s 2- až 10-násobne vyššou mortalitou a rizikom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení [7]. Najvyššie riziko VTE je u týchto pacientov vo veku 29–40 rokov [8].

### Etiopatogenéza VTE pri DM

DM je systémové, chronické ochorenie charakterizované prolongovanou eleváciou glykémie, čo spôsobuje abnormálnu absorpciu glukózy endotelovými bunkami vystielajúcimi krvné cievy. Po určitom čase na základe tejto skutočnosti dochádza k permanentnému poškodeniu krvných ciev s následnou endotelovou dysfunkciou, porušenou aktiváciou trombocytov a hyperkoagulabilitou, čo vedie k zvýšenému riziku vzniku trombozy [9].

Niektorým štúdiám sa však nepodarilo nájsť asociáciu medzi pľúcnou embóliou alebo VTE a DM. Táto situácia však mohla nastať v dôsledku toho, že osoby s DM sú často hospitalizované z dôvodu rozsiahleho chirurgického výkonu, akútnej komplikácie zdravotného stavu, alebo sú odkázané na domácu ošetrovateľskú starostlivosť, respektíve chronické rehabilitačné zariadenie s obmedzenou pohyblivosťou, pričom všetky tieto vplyvy sú zároveň rizikovými faktormi VTE. Diabetes môže byť komplikovaný mikrovaskulárnou okluzívnou chorobou, ktorá sa prejavuje ako diabetická retinopatia, nefropatia alebo neuropatia. Avšak predpokladá sa, že rovnaký proces, ktorý spôsobuje takéto artériové cievné poškodenie, vedie aj k vzniku VTE pri DM [5]. Tradičné rizikové faktory aterosklerózy (obezita, DM, artériová hypertenzia, hypercholesterolemia a hypertriglyceridémia) by totiž mohli mať pozitívnu koreláciu aj vo vzťahu voči riziku

vzniku VTE [10]. Potvrdilo sa tiež, že diabetes zvyšuje riziko hlbokoj venózne trombozy (HVT) u pacientov po náhrade kolenného kĺbu [11].

### Endotelová dysfunkcia

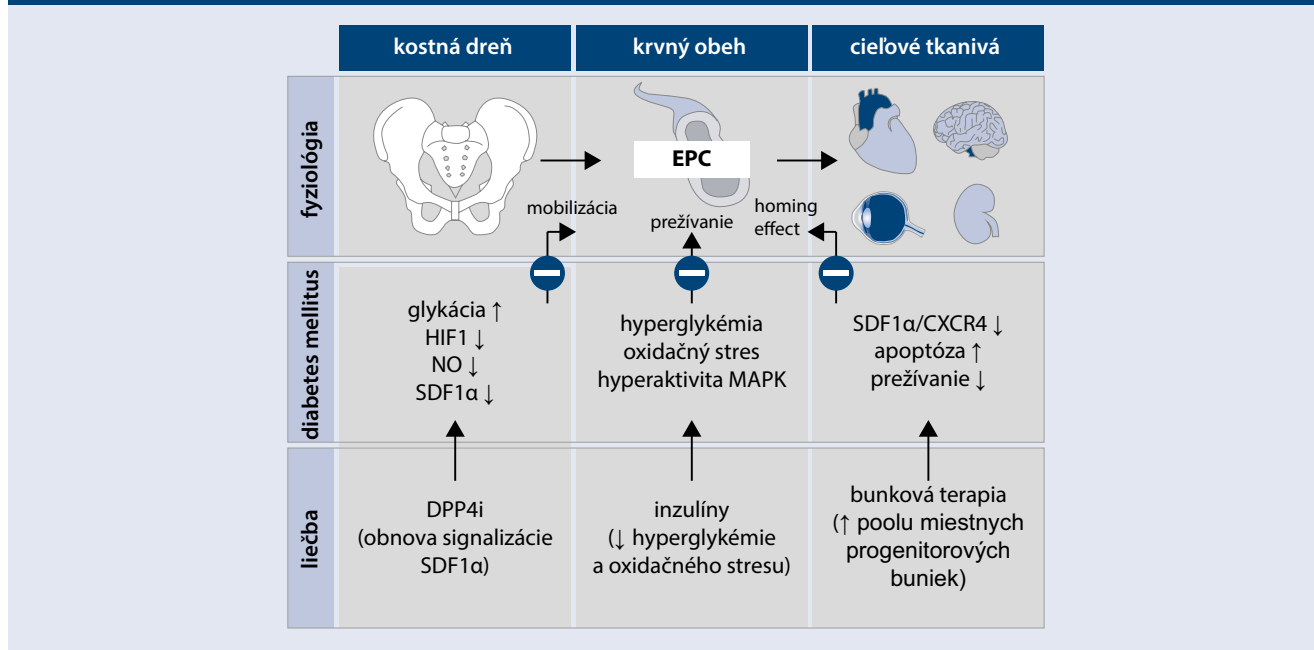
Pomerne rozsiahle údaje z dostupnej literatúry poukazujú na včasný vznik endotelovej dysfunkcie pri DM1T kvôli hyperglykémii indukovanému oxidačnému stresu. Tento činiteľ má vplyv aj na hladkú svalovinu ciev. Pri DM2T je riziko vzniku kardiovaskulárnych (KV) komplikácií 2- až 4-krát vyššie.

Endotelové bunky poskytujú za fyziologických okolností fyzikálnu bariéru medzi cievnou stenou a lumenom cievy a produkujú mediátory, ktoré regulujú agregáciu trombocytov, procesy koagulácie, fibrinolýzy a tonusu ciev. Tieto mediátory môžu sprostredkovať vazokonstrikciu (endotelín 1 a tromboxan A2) aj vazodilatáciu (oxid dusnatý – NO, prostacyklín a hyperpolarizujúci faktor odvodený od endotelu). U pacientov s DM je endotelová dysfunkcia typickým prejavom a vedie k poruche produkcie a aktivity NO. Endotelium má len obmedzené možnosti samoobnovy a je tvorené bunkami s nízkym proliferatívnym potenciálom. To je dôvodom, prečo je proces obnovy endotelových buniek sprevádzaný endotelovými progenitorovými bunkami – EPCs (schéma 1) [12].

### Porušená aktivácia trombocytov

Diabetickú trombocytopatiu charakterizuje zvýšená aktivita trombocytov, ktorá môže byť prejavom dysfunkcie megakaryocyto-trombocytového systému, alebo ako dôsledok komplikácií DM, akými sú chronická hyperglyk-

Schéma 1 | Schematická biologická úloha endotelových progenitorových buniek (EPC) pri DM a potenciálne dostupné liečebné možnosti úpravy ich cirkulujúcej koncentrácie. Upravené podľa [12]



**CXCR4** – chemokínový receptor typu 4 **DPP4-inhibítory** – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 **EPC** – endotelové progenitorové bunky **HIF1α** – hypoxiou indukibilný faktor 1alfa **MAPK** – mitogénmi aktivovaná proteínkináza **NO** – oxid dusnatý **SDF1α** – faktor odvodený od stromálnych buniek 1alfa

émia a diabetická endotelopatia. Zároveň sa pri DM potvrdila zvýšená hladina markerov aktivácie trombocytov – koncentrácia doštičkového faktora 4 (PF4) a B-tromboglobulínu (BTG). V praxi môžeme okrem hodnotenia hladín PF4 a BTG enzymoimunoanalýzou (EIA) posúdiť funkčný stav trombocytov pomocou stanovenia stredného objemu trombocytov (MPV), solubilného P-selektínu (CD62P), glykoproteínu V (GPV) a tromboxanu B2 (TXB2), ktorý vzniká z tromboxanu A2 (TXA2). Nevyhnutnou podmienkou je však čo najšetrnejší odber krvi s minimalizáciou traumatického vpichu a rýchly transport do laboratória na ďalšie spracovanie.

Pri oboch typoch DM tiež existuje zvýšená agregabilita trombocytov po rôznych induktoroch, akými sú trombín, kolagén, adenosín difosfát (ADP), adrenalin alebo kyselina arachidónová. U pacientov s DM1T sa v súvislosti s hyperglykémiou potvrdila zvýšená produkcia TXA2 a agregabilita trombocytov po ADP a trombíne. Podporná liečba inzulínom so zlepšením kompenzácie DM1T znižuje hladiny P-selektínu, TXB2 a upravuje hyperagregabilitu trombocytov. Pri obezite a DM2T sa však znižuje citlivosť na antiagregačný účinok inzulínu (schéma 2) [13,14].

### Hyperkoagulabilita

Pri hyperkoagulačných protrombotických stavoch vrátane DM dochádza k zvýšeniu regulovanej trombinogenézy v korelácii s aktiváciou cievného systému, na ktorej sa podieľajú aj proteázy koagulačnej kaskády. U pacientov s DM sa potvrdili rôzne prejavy aktivácie koagulačnej kaskády – zvýšená expresia tkanivového faktora (TF) na monocytoch, solubilného TF, zvýšená aktivita koagulačného faktora VII (FVII), VIII, XI, XII, kalikreínu, von Willebrandovho faktora, fibrinogénu, ako aj markerov aktivácie koagulácie a fibrinolýzy (fragmentov protrombínu F1+2, komplexov trombín-antitrombín (TAT), fibrinopeptidu A, komplexov inhibítora cesty tkanivového faktora a aktivovaného koagulačného faktora X (TFPI/FXa), fibrínových monomérov, fibrínových degradačných produktov a D-dimérov, ako aj plazmín/antiplazmínových

komplexov) [6,13]. Na druhej strane je pri DM znížená aktivita antikoagulačného proteínu C (PC) a fibrinolytického systému, ktorý je v dôsledku vzostupu koncentrácie inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) rovnako znížený (schéma 3) [6].

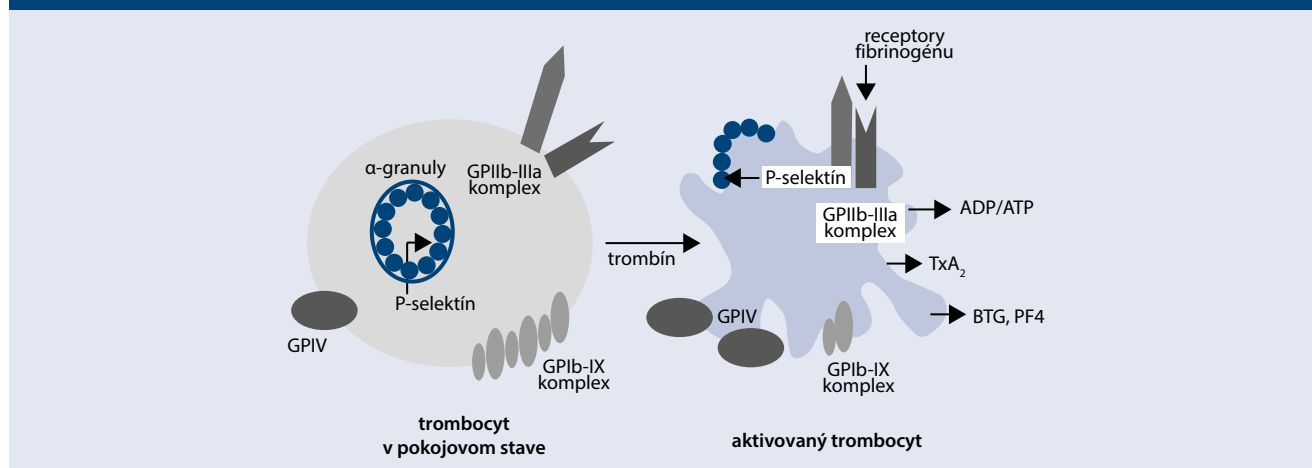
Výsledky viacerých štúdií predpokladajú, že DM a hlavne diabetická ketoacidóza predstavujú protrombotický stav asociovaný so zníženou aktivitou proteínu C a voľnej formy proteínu S. Ketoacidóza tak narúša stabilitu endotelových buniek. Ketoacidóza zvyšuje tiež počet trombocytov a skracuje aktivovaný parciálny trombotický čas (aPTT), čím prispieva k protrombotickému stavu pacientov s DM. V neposlednom rade ťažká dehydratácia vznikajúca pri diabeticko ketoacidóze môže prispievať k zvýšenej rigidite erytrocytov a hyperviskozite krvi [15].

### Manažment VTE pri DM

Pacienti s DM a VTE majú byť podľa dostupných odporúčaní liečení rovnako ako pacienti s VTE bez tejto metabolickej poruchy [16]. Štandardné metódy liečby VTE používané podľa dostupnej literatúry pri DM sú antagonizmy vitamínu K, inhibítory koagulačného faktora X – nefrakcionovaný heparín (UFH) a heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), fondaparinux, priame perorálne antikoagulanty (DOAK) a priamy trombínový inhibítor bivalirudín [17]. Bolo napr. dokázané, že rivaroxaban by mohol byť špecificky účinný v prevencii HVT po endoprotéze bedrového kĺbu u starších pacientov s DM a fraktúrou krčka femuru [18]. Dokázalo sa tiež, že pacienti hospitalizovaní kvôli DM asociovanému s hyperosmolaritou, majú zvýšené riziko vzniku VTE počas pobytu v nemocnici aj počas 3 mesiacov po prepustení. Preto by sa malo zväziť predĺženie trombo-profylaxie u takýchto pacientov [19].

Avšak práve na úrovni DM existujú určité opatrenia, ktoré by mohli prispieť k zlepšeniu možnosti prevencie tohto život ohrozujúceho stavu u pacientov s DM. Inzulínová rezistencia prispieva veľkou mierou k rozvoju KV-komplikácií u pacientov s metabolickým syndrómom

Schéma 2 | Markery dysfunkcie trombocytov pri DM. Upravené podľa [14]



ADP – adenosín difosfát ATP – adenosín trisfosfát BTG – B-tromboglobulín GPIb/IX – komplex glykoproteínov Ib/IX GPIIb/IIIa – komplex glykoproteínov IIb/IIIa GPIV – glykoproteín IV PF4 – doštičkový faktor 4 TXA2 – tromboxan A2



a DM2T. Preto liečba inzulínovými senzitizermi ako napr. metformínom môže prispieť k zlepšeniu endotelovej funkcie a hyperaktivity trombocytov [20]. Ďalším dôležitým cieľom prevencie alebo aj liečby trombózy pri DM by mohol byť glukózový transportér 3 (GLUT3). Pri pokusoch na myšiach došlo pri jeho aplikácii k redukcii výskytu trombózy o 22 % [21]. U oboch liečiv sa však zatiaľ podarilo dokázať viac menej dominantný efekt v prevencii artériovej trombózy.

## DM, VTE a COVID-19

V súčasnosti jedno z najviac medializovaných a život ohrozujúcich infekčných ochorení – CoronaVirus Disease 19 (COVID-19), zapríčinené vírusom ťažkého akútneho respiračného syndrómu 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, SARS-CoV-2) sa prejavuje hyperkoagulabilitou, pulmonálnou intravaskulárnou koaguláciou, mikroangiopatiou a VTE alebo artériovou trombózou. Pritom predisponujúcimi rizikovými faktormi ťažkého priebehu je mužské pohlavie, KV-komorbidity, nesprávne kontrolovaný DM alebo artériová hypertenzia, obezita a pokročilý vek [22].

DM je častá komorbidita, rizikový faktor a nezávislý prognostický faktor pri COVID-19. Horšia prognóza u pacientov s DM a COVID-19 sa pripisuje faktu, že zápal pľúc sa vyvíja v priebehu viacerých klinických štádií, v tomto prípade s vyššou rezistenciou na liečbu, potrebou oxigenoterapie a umelej pľúcnej ventilácie s nevyhnutnosťou hospitalizáciou na jednotke intenzívnej starostlivosti. DM a aj hyperglykémia nalačno sú nezávislé prediktory úmrtia a pacienti s obezitou a glukózovou intoleranciou sú riziková pre ťažšiu formu COVID-19 a úmrtie. Navyše, často bola u pacientov s COVID-19 pozorovaná ketoacidóza.

Naopak, COVID-19 tiež môže vyvolať vznik nových prípadov DM, keďže podporuje vznik inzulínovej rezistencie alebo priamo vplyva na aktivitu Langerhansových

vých ostrovčekov pankreasu. Enzým konvertujúci angiotenzín 2 by mohol byť terapeutickým cieľom na zlepšenie mikrocirkulácie v ostrovoch, keďže sa zároveň tvorí v B-bunkách pankreasu. Z vyššie uvedených dôvodov by sa mal ďalší výskum zamerať na udržiavanie glukózovej homeostázy. Predpokladá sa totiž, že liečba určitými hypoglykemizujúcimi liekmi by mohla zmierňovať klinické prejavy ochorenia [23].

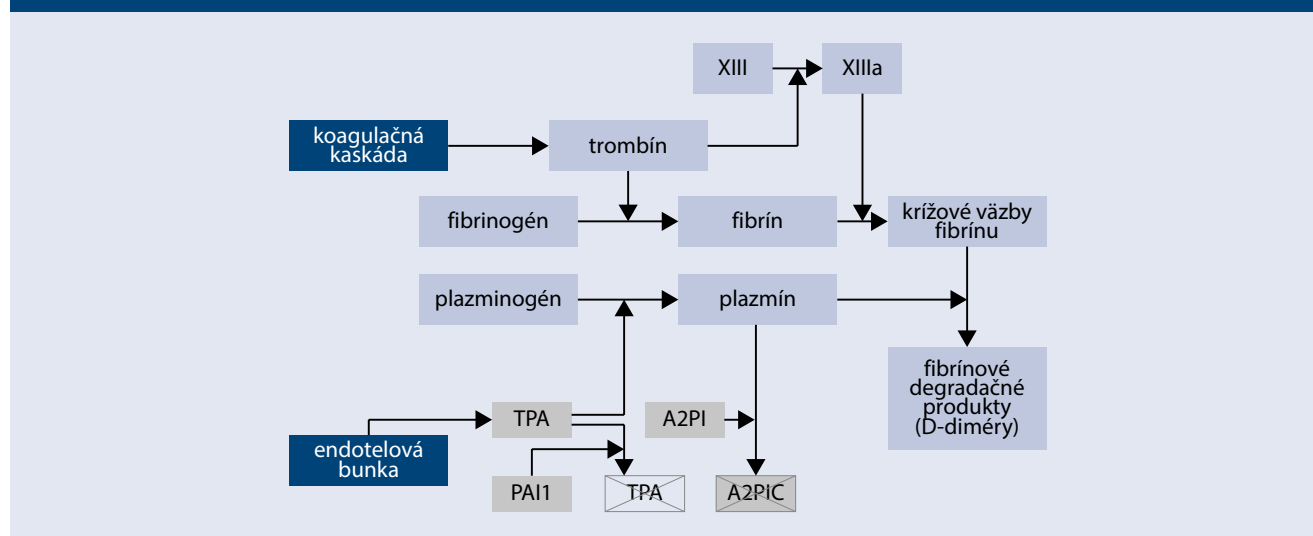
Hoci presný vzťah medzi DM a COVID-19-indukovanými závažnými komplikáciami je stále nejasný, podľa dostupných údajov sa medzi markery týchto komplikácií považujú interleukín (IL) 1, IL6, C-reaktívny proteín a D-diméry [24].

U pacientov s vaskulárnym ochorením alebo rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych chorôb, ktorí sú liečení v domácom prostredí, sa odporúča hodnotenie rizika vzniku VTE a u vysokorizikových osôb trombotopofylaxia s použitím rivaroxabanu, betrixabanu alebo LMWH. U pacientov s vaskulárnym ochorením alebo rizikovými faktormi vzniku KVO hospitalizovaných pre COVID-19 je odporúčaná rutinná trombotopofylaxia s intermediárnymi dávkami LMWH prispôbenými podľa hmotnosti pacienta, pokiaľ takýto postup nie je kontraindikovaný. LMWH je považovaný za liek voľby a mal by byť preferovaný pred UFH alebo DOAK v prípade liečby VTE alebo hyperkoagulabilného stavu. Odborná skupina tiež odporúča monitoring koncentrácie D-dimérov za účelom optimalizácie antitrombotickej liečby a hodnotenie rizika rozvoja VTE pred prepustením z nemocnice používaním IMPROVE-D-dimer skóre. Po prepustení tiež navrhuje prolongovanú trombotopofylaxiu s rivaroxabanom, betrixabanom alebo LMWH [22].

## Záver

Napriek častému výskytu DM je výskum tohto ochorenia stále veľmi významný, lebo umožňuje hľadať čo najúčinnejšie a zároveň bezpečné lieky zasahujúce do meta-

Schéma 3 | Hyperkoagulačný stav pri DM. Upravené podľa [6]



XIII – koagulačný faktor XIII XIIIa – aktivovaný koagulačný faktor XIII A2PI – alfa2-antiplazmín A2PIC – C-terminálny koniec alfa2-antiplazmínu PAI-1 – inhibítor aktivátora plazminogénu 1 TPA – tkanivový plazminogénový aktivátor

bolických procesov organizmu s cieľom jeho dobrej kompenzácie a minimalizácie vzniku kardiovaskulárnych ochorení vrátane rozvoja VTE. V manažmente VTE pri DM má nezastupiteľné miesto aj medziodborová spolupráca hematológa s ďalšími špecialistami (internistom, anesteziológom, cievny chirurgom a inými), a v neposlednom rade i s praktickým lekárom.

*Autori by sa chceli poďakovať podpore projektov Vedeckej grantovej agentúry (Vega) 1/0549/19, Vega 1/0168/16 a Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV) APVV-16-0020.*

## Literatúra

- Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019; 62(1): 3–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>>.
- Aynalem SB, Zeleke AJ. Prevalence of Diabetes Mellitus and Its Risk Factors among Individuals Aged 15 Years and Above in Mizan-Aman Town, Southwest Ethiopia, 2016: A Cross Sectional Study. *Int J Endocrinol.* 2018; 2018: 9317987. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/9317987>>.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>>.
- Data and Statistics on Venous Thromboembolism. In: Centers for Disease Control and Prevention. Dostupné z WWW: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/data.html>>. [28–04–2021].
- Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA et al. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based Case-Control Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(9): 1399–1405. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.189290>>.
- Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15(1): 44–54. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1056-8727\(00\)00132-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1056-8727(00)00132-x)>.
- Lespagnol E, Dauchet L, Pawlak-Chaouch M et al. Early Endothelial Dysfunction in Type 1 Diabetes Is Accompanied by an Impairment of Vascular Smooth Muscle Function: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00203>>.
- Peng YH, Lin YS, Chen CH et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of venous thromboembolism: A retrospective population-based cohort study. *PLoS One* 2020; 15(1): e0226997. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0226997>>.
- Leonard J, Caputo LM, Carrick MM et al. Does diabetes type increase the odds of venous thromboembolism following traumatic injury? *Trauma Surg Acute Care Open* 2016; 1(1): e000003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/tsaco-2016-000003>>.
- Mi Y, Yan S, Lu Y et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis. A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(32): e4495. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004495>>.
- Yang G, Meng F, Liu Y et al. Diabetes mellitus and risk of deep vein thrombosis after total knee replacement: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(6): 9086–9092.
- Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes. The role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S285–S290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-s239>>.
- Galajda P, Mokáň M. Poruchy hemostázy pri diabetes mellitus. *Osveta: Martin* 2001. ISBN-13: 978–80–88866–18–3. ISBN-10: 80–88866–18–9.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS et al. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1476–1485. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1476>>.
- Scordi-Bello I, Kirsch D, Hammers J. Fatal Pulmonary Thromboembolism in Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Seven-Case Series and Review of the Literature. *Acad Forensic Pathol* 2016; 6(2): 198–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.23907/2016.022>>.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149(2): 315–352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>>.
- Pechlivani N, Ajjan RA. Thrombosis and Vascular Inflammation in Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2018.00001>>.
- Zhang YM, Jiang X, Sun YS. Effect of rivaroxaban on preventing deep vein thrombosis in aged diabetics with femoral neck fractures after hip replacement. *Biosci Rep* 2017; 37(3): BSR20170289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1042/BSR20170289>>.
- Keenan CR, Murin S, White RH. High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6): 1185–1190. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02553.x>>.
- Lu DY, Huang CC, Huang PH et al. Metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with reduced risk of deep vein thrombosis: a non-randomized, pair-matched cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14:187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-14-187>>.
- Managing Patients with Diabetes for Risk of Thrombosis. In: *EndocrineWeb*. Dostupné z WWW: <<https://www.endocrineweb.com/professional/endocrinology/role-glucose-update-metabolism-blood-clotting-uncovered>>. [28–04–2021].
- Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost* 2020; 120(12): 1597–1628. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715798>>.
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm9051417>>.
- Roy S, Mazumder T, Banik S. The Association of Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus with COVID-19 (SARS-CoV-2) and Their Possible Mechanisms. *SN Compr Clin Med* 2020; 1–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s42399-020-00376-z>>.

# Diabetes mellitus a pľúcna artériová hypertenzia

## Diabetes mellitus and pulmonary arterial hypertension

Bibiána Kafková

I. kardiologická klinika LF UPJŠ v Košiciach a VÚSCH a.s., Košice

✉ MUDr. Bibiána Kafková | bkafkova@vusich.sk | www.vusich.sk

Doručené do redakcie 17. 3. 2021

Prijaté po recenzii 15. 4. 2021

### Abstrakt

Pľúcna artériová hypertenzia je progresívne ochorenie charakterizované patologickou remodeláciou cievneho riečiska a abnormálnym zvýšením tlaku v pľúcnej cirkulácii, ktoré postupne vedie k zlyhávaniu pravej komory a smrti. Hyperglykémia a inzulínová rezistencia majú negatívny vplyv na patogenézu pľúcnej artériovej hypertenzie, vývoj dysfunkcie pravej komory, a tým aj prognózu pacienta. Modifikácia rizikových faktorov pre diabetes mellitus a jeho dôsledná liečba môžu oddialiť progresiu pľúcnej artériovej hypertenzie a zlepšiť kvalitu života chorých.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – pľúcna artériová hypertenzia – pravá komora – srdcové zlyhávanie

### Abstract

Pulmonary arterial hypertension is a progressive disorder characterized by pathological remodeling of the pulmonary vasculature, abnormally elevated pressure in pulmonary circulation, leading to right ventricular failure and death. Glucose intolerance and insulin resistance are increasingly thought to influence pathogenesis of pulmonary arterial hypertension, development of right ventricular dysfunction and prognosis of the patient. Modification of risk factors for diabetes and targeted treatment of diabetes mellitus if it develops, may delay the progression of pulmonary arterial hypertension and improve patient quality of life.

**Key words:** diabetes mellitus – heart failure – pulmonary arterial hypertension – right ventricle

### Úvod

Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) je progresívne ochorenie charakterizované patologickou remodeláciou cievneho riečiska a abnormálnym zvýšením tlaku v pľúcnej cirkulácii, ktoré postupne vedie k zlyhávaniu pravej komory a smrti. Je všeobecne známa úloha diabetu v patogenéze systémovej mikro- a makroangiopatie, ako aj hypertrofiie a dysfunkcie ľavej komory. Existuje však čoraz viac dôkazov, že hyperglykémia a inzulínová rezistencia majú vplyv aj na patogenézu pľúcnej artériovej hypertenzie, afterload pravej komory, progresiu fibrózy, dysfunkcie pravej komory, a tým aj prognózu pacienta.

### Pľúcna hypertenzia, pľúcna artériová hypertenzia: aktuálna klasifikácia a liečba

Pľúcna hypertenzia (PH) je definovaná ako zvýšenie stredného tlaku v pľúcnici  $> 20$  mm Hg [1]. Je spoločným nálezom pri rôznych ochoreniach. Aktuálna klasifikácia pľúcnej hypertenzie zahŕňa 5 skupín: 1. pľúcna artériová hypertenzia, 2. PH pri postihnutí ľavého srdca,

3. PH pri postihnutí pľúc alebo hypoxii, 4. PH pri obštrukcii pľúcnice, 5. PH s nejasným alebo multifaktoriálnym mechanizmom (tab).

**Pľúcna artériová hypertenzia** (PAH) je ochorenie postihujúce dominantne pľúcne arterioly muskulárneho typu s priemerom 500–700  $\mu\text{m}$  [2], charakterizované ich progresívnou obliteráciou – nadmernou vazokonstrikciovou, proliferáciou endotelových a svalových buniek, fibrózou intimy a adventície, ako aj trombózou. Ochorením sú v rôznej miere postihnuté aj kapilárne riečisko a postkapilárne venózne riečisko. Hemodynamicky ide o prekapilárnu pľúcnu hypertenziu s pľúcnou vaskulárnou rezistenciou  $\geq 3$  Woodove jednotky a normálnymi plniacimi tlakmi ľavej komory (tlak v zaklínení PAWP  $\leq 15$  mm Hg) [1].

Do tejto skupiny patrí predovšetkým idiopatická PAH (IPAH), hereditárna PAH (HAPH), PAH indukovaná liekmi a toxínmi a asociované formy – najčastejšie s ochoreniami spojiva, HIV-infekciou, portálnou hypertenziou a vrodenými ochoreniami srdca. Hlavným patogenetickým mechanizmom je endotelová dysfunkcia a relatívna nadprodukcia faktorov s účinkami vazokonstričnými,

rastovými a trombogénnymi oproti faktorom s účinkami vazodilatačnými, antiproliferačnými a antitrombotickými.

Tento proces vedie postupne k zmenšeniu celkového prievitu pľúcneho artériového riečiska, vzostupu pľúcnej vaskulárnej rezistencie a spolu so zvýšenou tuhosťou veľkých elastických artérií (hlavných, lobárnych, segmentálnych) k zvýšeniu afterloadu pravej komory. Tlakové preťaženie pravej komory spôsobuje jej hypertrofiu, dilatáciu, neskôr jej zlyhanie a smrť pacienta. Prognóza pacienta závisí najmä od schopnosti pravej komory dlhodobo tolerovať zvýšený afterload.

Liečba PAH ovplyvňuje tri dôležité biochemické cesty. Inhibítory fosfodiesterázy PDE5 a agonisti solubilnej guanýlátcyklázy vedú k zvýšeniu cyklického guanozínmonofosfátu (GMP) a následnej vazodilatácii. Antagonisti endotelínových receptorov blokujú vazokonstričný účinok endotelínu. Analógy prostacyklínu (prostanoidy) a agonisti prostacyklínového receptoru majú vazodilatačný a antiproliferačný účinok (schéma).

### Klinický význam diabetes mellitus u pacientov s PAH

Aktuálna populácia pacientov s PAH je v porovnaní s kohortami v 80. a 90. rokoch 20. storočia staršia a má viac komorbidít. V súčasnom registri REVEAL je priemerný vek 53,1 roka [3] oproti priemeru 36 rokov v NIH registri v 90. rokoch [4]. Výskyt diabetes mellitus (DM) u staršej populácie je logicky významne vyšší [5]. Viaceré menšie

štúdie poukazujú na horšiu prognózu chorých s DM a PAH. V jednej z nich bola hodnota glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ) < 5,7 % nezávislým prediktorom prežívania ( $p < 0,002$ ) [6], v ďalšej štúdii diabetici s PAH mali signifikantne nižšie 10-ročné prežívanie v porovnaní s pacientmi bez DM ( $p = 0,04$ ) [7].

DM ovplyvňuje patogenézu PAH na úrovni postihnutia pľúcnej vaskulatury (malé arterioly, kapilárne venózne riečisko, veľké artérie elastického typu), ako aj štruktúry a funkcie pravej komory.

### Diabetes mellitus a pľúcna vaskulatúra

Pľúcna artériová hypertenzia je ochorením postihujúcim dominantne malé arterioly muskulárneho typu. Je charakterizovaná proliferáciou endotelových a svalových buniek, vedúcou k zúženiu prievitu až obliterácii ciev a zvýšeniu pľúcnej vaskulárnej rezistencie. Hlavným patogenetickým mechanizmom je relatívna nadprodukcia faktorov s účinkami vazokonstričnými, rastovými a trombogénnymi oproti faktorom s účinkami vazodilatačnými, antiproliferačnými a antitrombotickými.

Dôležitými vazodilatačnými a antiproliferačnými mediátormi, ktorých hladiny sú znížené pri PAH, sú oxid dusnatý (NO), prostacyklín a PPR $\gamma$  (peroxizome proliferator-activated receptor gamma) – antiproliferačný a antiapoptotický transkripčný faktor, ktorý bráni nadmernej endotelialnej proliferácii. Naopak nadmerná je expresia vazokonstričného a mitogénneho endotelínu, TGF $\beta$

Tab | Klinická klasifikácia PH. Upravené podľa [1]

PAH	idiopatická	
	hereditárna	
	indukovaná liekmi a toxínmi	
	asociovaná s	ochoreniami spojiva
		infekciou HIV
		portálnou hypertenziou
		vrodenými chybami srdca
		schistosomiázou
	PAH s dlhodobou odpoveďou na kalciové blokátory	
	s črtami venózneho alebo kapilárneho postihnutia	
perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov		
PH pri postihnutí ľavého srdca	pri srdcovom zlyhávaní so zachovalou ejekčnou frakciou ľavej komory	
	pri srdcovom zlyhávaní so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory	
	chlopňové chyby	
	vrodené/získané stavy vedúce k pľúcnej hypertenzii	
PH pri ochorení pľúc alebo hypoxii	obštrukčné choroby pľúc	
	reštrikčné choroby pľúc	
	iné choroby so zmiešaným obrazom reštrikcie a obštrukcie	
	hypoxia bez ochorenia pľúc	
	vývojové chyby pľúc	
PH pri obštrukcii pľúcnice	chronická tromboembolická choroba pľúc	
	iné obštrukcie pľúcnice	
PH s nejasným alebo multifaktoriálnym mechanizmom	hematologické choroby	
	systémové a metabolické choroby	
	iné	
	komplexné vrodené chyby srdca	



(Transforming Growth Factor Beta) a IGLF1 (Insulin Like Growth Factor 1), ktorých lokálna up-regulácia vedie k proliferácii hladkej svaloviny arteriol [8].

Hyperglykémia ovplyvňuje všetky uvedené patofyziologické cesty. Inhibuje endotelovú NO-syntázu (eNOS), a tým znižuje produkciu NO [9], navyše reaktívne formy kyslíka znižujú biodostupnosť NO nezávisle na eNOS [10]. Aktivácia proteinkinázy C (PKC) pri hyperglykémii vedie k zníženej syntéze NO, zvyšuje hladiny endotelínu, TGFβ a mediátorov zápalu [11] a inhibuje vazodilatačný efekt prostacyklínu [12]. Inzulínová rezistencia takisto znižuje hladiny antiproliferatívneho PPRy [13].

Regionálna hyperglykémia a oxidatívny stres zvyšujú permeabilitu pľúcnych kapilár [14], čím spôsobujú ďalšie poškodenie pľúcnej vaskulatury.

Pľúcna vaskulárna rezistencia predstavuje cca 75 % celkového afterloadu pravej komory. Približne 25 % celkového afterloadu predstavuje tzv. pulzatilná zložka, tuhosť (stiffness) a. pulmonalis. Pravostrannou katetrizáciou môžeme merať kapacitanciu a elastanciu. Kapacitanciu určíme podľa vzorca:

$$\frac{SV}{STK - DTK \text{ v a. pulmonalis}}$$

Elastanciu určíme podľa vzorca:

$$\frac{STK \text{ a. pulmonalis}}{SV}$$

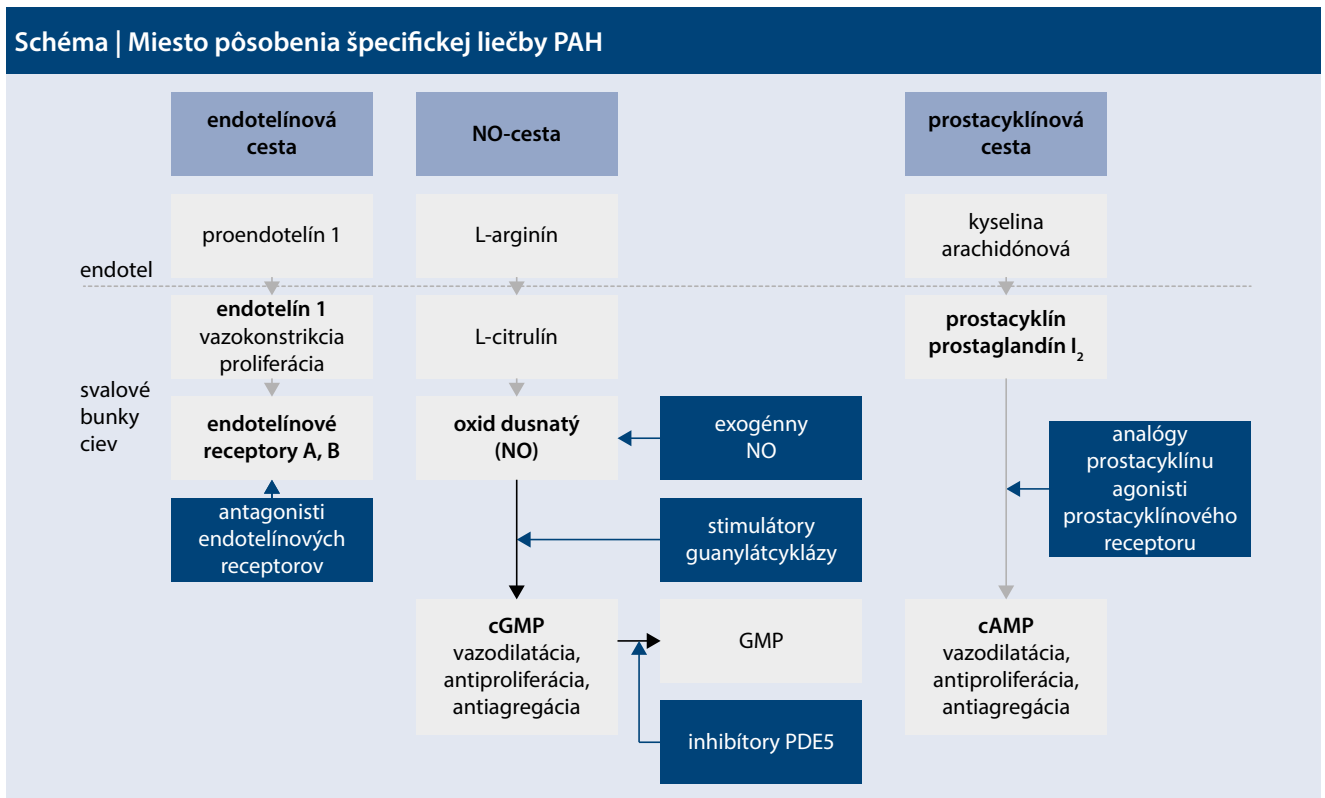
DTK – diastolický tlak krvi STK systolický tlak krvi SV – vývrhový objem/ Stroke Volume

U pacientov s DM a PAH nachádzame známky zvýšenej tuhosti a. pulmonalis – zníženie kapacitancie, zvýšenie elastancie [15], ktoré zhoršujú tlakové preťaženie pravej komory nad rámec zvýšenej pľúcnej vaskulárnej rezistencie a môže byť jednou z príčin horšej funkcie pravej komory, a tým aj prognózy u diabetikov s PAH.

### Diabetes mellitus a pravá komora

Prognóza pacienta s PAH závisí od schopnosti pravej komory tolerovať tlakové preťaženie spôsobené pľúcnou hypertenziou. Adaptácia pravej komory na tlakové preťaženie je kontinuum od adaptívnej remodelácie charakterizovanej zvýšenou masou pravej komory s jej miernou dilatáciou, zachovaným vývrhovým objemom (Stroke Volume – SV), systolickou funkciou a normálnymi plniacimi tlakmi – po maladaptívnu remodeláciu (dilatovaná pravá komora so zníženým SV, zníženou systolickou funkciou a zvýšením plniacich tlakov) [16]. Na zvýšenie afterloadu pravej komory reaguje pravá komora zvýšením kontraktility a hypertrofiou svaloviny. V neskorších štádiách v záujme zachovať srdcový výdaj pravá komora dilatuje, zvyšuje sa srdcová frekvencia, posun komorového septa doľava negatívne ovplyvňuje tiež plnenie a funkciu ľavej komory. Zvyšujú sa metabolické nároky svalových buniek a spotreba kyslíka. Typická je redukcia oxidácie mastných kyselín a prevaha glykolýzy. Vysoké metabolické nároky a progresívny pokles srdcového výdaja sú terminálnym štádiom zlyhania pravej komory pri pľúcnej hypertenzii [17].

Viacero zobrazovacích a hemodynamických štúdií dokumentuje negatívny vplyv DM na pravú komoru. Echokardiograficky nachádzame u chorých s DM a PAH menší



cAMP – cyklický adenozínmonofosfát cGMP – cyklický guanozínmonofosfát GMP – guanozínmonofosfát PDE5 – fosfodiesteráza typu 5

end-diastolický rozmer pravej komory [18] a nižší SV, horšiu systolickú aj diastolickú funkciu pravej komory, ako aj parametre deformácie pravej komory a pravej predsieni [19] nezávisle na pľúcnej vaskulárnej rezistencii. Takisto pri vyšetrení hemodynamiky majú diabetici v porovnaní s pacientmi bez DM horšiu funkciu pravej komory: nižší RVSWI (Right Ventricular Stroke Work Index) [20] a vyšší tlak v pravej predsieni [21]. V štúdiu AMBITION mali diabetici takisto horší 6-minútový test chôdzou, čo je rovnako parametrom funkcie pravej komory.

Fibróza pravej komory pri tlakovom preťažení je menšia ako fibróza ľavej komory napríklad pri aortálnej stenóze, čo vysvetľuje reverzibilitu dysfunkcie PK po transplantácii pľúc u pacientov s PAH [22]. U pacientov s DM však nachádzame vyšší stupeň fibrózy v porovnaní s ostatnými pacientmi [23]. DM predisponuje k fibróze, hypertrofii a ischémii pravej komory rôznymi biochemickými cestami.

Chronická hyperglykémia indukuje tvorbu reaktívnych foriem kyslíka (ROS – Reactive Oxygen Species), ktoré spúšťajú viaceré biochemické kaskády: aktivácia produktov pokročilej glykácie (AGEs – Advanced Glycation Endproducts), hexosaminovú a polyolovú cestu, aktiváciu PCK. AGEs vedú k akumulácii kolagénu v cievnej stene a v myokarde. ROS navyše zhoršujú endotelovú funkciu, vedú k nadmernej expresii rastových faktorov (PDGF, TGF $\beta$ ) a zápalových cytokínov. Aktivácia PKC prispieva k fibróze myokardu, naopak v experimentálnych štúdiách inhibícia PKC redukuje hypertrofiu kardiomyocytov, ukládanie kolagénu, a tým diastolickú dysfunkciu.

Ďalšími patofyziologickými mechanizmami sú alterácia kalciovej homeostázy, abnormálny metabolizmus voľných mastných kyselín, dysregulácia miRNA, dysregulácia exozómov [24]. Hyperglykémia vplyva na aktiváciu endotelínu 1 s potentným vazokonstrikčným a profibrotickým účinkom [25].

## Záver

Zvyšujúci sa vek pacientov s PAH znamená aj vyššie zastúpenie rôznych komorbidít (arteriálnej hypertenzie, obezity, diabetes mellitus, ischemickej choroby srdca, spánkového apnoe, chronickej obštrukčnej choroby pľúc, depresie). Mnoho z nich môžu maskovať symptómy PAH, sťažovať diagnostiku aj liečbu pacienta, ale môžu aj ovplyvniť priebeh a prognózu základného ochorenia [26].

Diabetes mellitus je významnou komorbiditou u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Hyperglykémia a inzulínová rezistencia negatívne ovplyvňujú patogenézu aj prognózu ochorenia. Mnohé menšie štúdie dokumentujú vplyv DM na známe patogenetické mechanizmy PAH (vazokonstrikciu, proliferáciu endotelových a svalových buniek cievnej steny). Diabetes navyše zvyšuje tuhosť veľkých elastických artérií, čo zvyšuje afterload pravej komory nad rámec zvýšenia pľúcnej vaskulárnej rezistencie. Hyperglykémia a inzulínová rezistencia prispieva k zhoršenej funkcii pravej komory v porovnaní s populáciou bez DM akceleráciou jej hypertofie, fibrózy a ischémie.

Pľúcna artériová hypertenzia je napriek pokrokom v liečbe progredujúce nevyliciteľné ochorenie. Diabetici s PAH majú signifikantne nižšie 10-ročné prežítanie, preto je diabetes mellitus z hľadiska prognózy pacienta klinicky významnou komorbiditou. Pacienti s PAH by mali byť edukovaní o modifikovateľných rizikových faktoroch DM a pravidelne na prítomnosť DM testovaní. Samozrejmosťou je adekvátna liečba diabetes mellitus v rámci multidisciplinárnej starostlivosti o pacienta s PAH. Identifikácia a včasná liečba všetkých komorbidít môže zlepšiť kvalitu života aj prognózu pacienta.

## Literatúra

1. Simmoneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2019; 53(1): 1801913. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>>.
2. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801887. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>>.
3. Hoeper M, Gibbs S. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implication for patient care. *Eur Resp J* 2014; 23(134): 450–457. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00007814>>.
4. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107(2): 216–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>>.
5. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 186(8): 790–796. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0383OC>>.
6. Gómenez A, Bialostozky D, Zajarias A et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Card* 2001; 38(4): 1137–1142. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01496-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01496-6)>.
7. Benson L, Brittain EL, Pugh ME et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2014; 4(2): 311–318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/675994>>.
8. Grinnan D, Farr G, Fox A et al. The Role of Hyperglycemia and Insulin Resistance in the Development and Progression of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2481659. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2481659>>.
9. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97(17): 1695–1701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.97.17.1695>>.
10. Callaghan MJ, Ceradini DJ, Gurtner GC. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species and impaired endothelial progenitor cell function. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7(11–12): 1476–1482. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/ars.2005.7.1476>>.
11. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813–820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/414813a>>.
12. Kizub IV, Klymenko KI, Soloviev AI. Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2014; 174(2): 230–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.117>>.
13. West J, Niswender KD, Johnson JA et al. A potential role for insulin resistance in experimental pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2013; 41(4): 861–871. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00030312>>.

14. Clemmer JS, Xiang L, Lu S et al. Hyperglycemia-mediated oxidative stress increases pulmonary vascular permeability. *Microcirculation* 2016; 23(3): 221–229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/micc.12267>>.
15. Whitaker ME, Vineet N, Shripad S et al. Diabetes mellitus associates with increased right ventricular afterload and remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Med* 2018; 131(6): 702.e7–702.e13. Dostupné z DOI: <[10.1016/j.amjmed.2017.12.046](http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.046)>
16. Vonk NA, Chin KM, Haddad F et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801900. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01900-2018>>.
17. Vonk NA, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(2): 236–243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.047>>.
18. Widya RL, Van der Meer RW, Smit JW et al. Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 457–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0474>>.
19. Tadic M, Celic V, Cuspidi C et al. Right heart mechanics in untreated normotensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a two- and three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(3): 317–327. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.017>>.
20. Benson L, Brittain EL, Pugh ME et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2014; 4(2): 311–318. <<http://dx.doi.org/10.1086/675994>>.
21. Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S et al. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2015; 5(1): 117–123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/679705>>.
22. Vonk NA, Haddad F, Chin KM et al. Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension: Physiology and Pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D22–D33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.027>>.
23. Nunoda SI, Genda A, Sugihara N et al. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1985; 1(1): 43–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02066486>>.
24. Kang Y, Wang S, Huang J et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019; 316(1): H113–H122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00440.2018>>.
25. Hua H, Goldberg HJ, Fantus IG et al. High glucose-enhanced mesangial cell extracellular signal—regulated protein kinase activation and  $\alpha 1(\text{IV})$  collagen expression in response to endothelin-1: role of specific protein kinase C isozymes. *Diabetes* 2001; 50(10): 2376–2383. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.50.10.2376>>.
26. Lang IM, Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21(Suppl K): K21–K28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/suz205>>.

# Kardioprotektívny efekt liečby GLP1-analógmi vo svetle výsledkov najnovších klinických štúdií

## Cardioprotective effect of treatment by GLP-1 analogues in the view of results of newest clinical studies

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin | mokanmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 19. 3. 2021

Prijaté po recenzii 12. 4. 2021

### Abstrakt

Agonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 GLP1-RA sú modernou skupinou antidiabetickej liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu s dokázanou dobrou účinnosťou a bezpečnosťou. V porovnaní s inými antidiabetickými liekmi majú lepší efekt na glykemické parametre, pri nízkom riziku hypoglykémie. Významne znižujú telesnú hmotnosť, zlepšujú krvný tlak a hladiny krvných lipidov. Priaznivo ovplyvňujú proces aterosklerozy, majú dokázaný kardiovaskulárny benefit, nefroprotektívny účinok a ochranný efekt na funkciu B-buniek pankreasu. Sú odporúčanou preferovanou liečbu u diabetických pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom alebo už existujúcim aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením. Na trhu sú dostupné preparáty s podávaním 1-krát týždenne. Dlhodobý pôsobiaci semaglutid spĺňa kritériá dostatočnej účinnosti a bezpečnosti, ako aj dôkaz jeho kardiovaskulárnej protektivity.

**Kľúčové slová:** agonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 – diabetes mellitus 2. typu – kardiovaskulárny benefit – semaglutid

### Abstract

Glucagon like peptide-1 receptor agonists are modern group of antidiabetic treatment in type 2 diabetes mellitus patients with documented good effect and safety. They are better effective on glycaemic parameters compared to other antidiabetic drugs with low risk of hypoglycaemia. They significantly decrease body weight and they have documented cardiovascular benefit, nephroprotectivity and protective effect on B-cells function. These drugs are recommended preferred treatment in diabetic patients with high cardiovascular risk or pre-existing atherosclerotic cardiovascular disease. On the market there are available drugs applied once weekly. Long acting semaglutide meets criteria of effectivity and safety as well as cardiovascular protectivity.

**Key words:** cardiovascular benefit – glucagon like peptide 1 receptor agonists – semaglutide – type 2 diabetes mellitus

### Úvod

Agonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid-1 (GLP1-RA) sú modernou skupinou antidiabetickej liečby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s dokázaným pleiotrofným benefitom. Sú dostatočne účinné pri dosahovaní poklesu glykemických parametrov, vrátane glykémie nalačno, postprandiálnej glykémie a hladiny glykovaného hemoglobínu HbA<sub>1c</sub>, pričom riziko hypoglykémie je nízke. Ich priaznivý antidiabetický účinok

zahŕňa aj významný pokles telesnej hmotnosti ako priamy zásah do etiopatogenetického mechanizmu DM2T. Otvplyvňujú nielen rizikové faktory kardiovaskulárných ochorení (KVO), ako sú tlak krvi a hladiny lipidov v krvi, ale u mnohých liekov z tejto skupiny sa dokázal aj priaznivý kardiovaskulárny (KV) benefit. Dokumentovaný je aj ich nefroprotektívny účinok a ochranný efekt na sekrečnú funkciu B-buniek pankreasu. Hoci liečba GLP1-RA patrí medzi odporúčanú a preferovanú liečbu, podľa štatis-



tických údajov z roku 2018 na Slovensku ju používalo iba 3,9 % pacientov, čo je 5–10-krát menej než v iných európskych krajinách [1,2].

Jednou z najnovších inovácií liečby pomocou GLP1-RA je možnosť ich výhodného podávania **iba 1-krát týždenne**. Na Slovensku boli postupne z tejto skupiny GLP1-RA dostupné exenatid QW, dulaglutid a semaglutid. V tomto článku sme sa bližšie zamerali na posúdenie účinnosti, bezpečnosti a KV-benefitu semaglutidu, ako najnovšie u nás registrovaného zo skupiny dlhodobopôsobiacich GLP1-RA.

### Semaglutid v kontexte účinnosti a bezpečnosti agonistov GLP1-receptorov

Účinnosť a bezpečnosť semaglutidu bola posúdená v programe klinického skúšania v desiatich ukončených klinických štúdiách fázy III (SUSTAIN 1–5, 7–10), trvajúcich 30–56 týždňov, ktorých sa zúčastnilo viac ako 10 tisíc pacientov s DM2T. Tieto parametre sa hodnotili aj v štúdií SUSTAIN-6, trvajúcej 2 roky a zameranej na posúdenie KV-bezpečnosti prípravku [3–12].

#### Účinnosť

Účinnosť semaglutidu bola v programe SUSTAIN sledovaná v monoterapii, alebo v kombinácii s perorálnymi anti-diabetikami, alebo bazálnym inzulínom a porovnávaná s placebom, alebo aktívnymi komparátormi (sitagliptín, kanagliflozín, inzulín glargín, liraglutid, exenatid s predĺženým uvoľňovaním, dulaglutid). Liečba semaglutidom v rôznych podskupinách pacientov sa spájala s významným poklesom HbA<sub>1c</sub> a tento efekt bol superiórny v porovnaní s placebom ako aj komparátormi vrátane sitagliptínu, kanagliflozínu, liraglutidu, exenatidu ER aduglutidu [3–12].

#### Riziko hypoglykémie

Výskyt závažnej, alebo symptomatickej hypoglykémie pri liečbe semaglutidom v porovnaní s komparátormi nebol vo väčšine štúdií štatisticky významne rozdielny. V štúdií SUSTAIN-4 bol výskyt hypoglykémie významne nižší v porovnaní s liečbou inzulínom glargín. Pri používaní semaglutidu ako monoterapie neboli pozorované žiadne prípady závažnej hypoglykémie, ktorá sa viac vyskytovala iba v prípade jeho kombinácie s derivátmi sulfonylurey (SU), alebo inzulínom. Toto riziko je možné redukovať znížením dávky SU alebo inzulínu [3–12].

#### Zníženie telesnej hmotnosti

Liečba semaglutidom sa spája s poklesom telesnej hmotnosti, a to celkovej (pokles Body Mass Indexu – BMI), ako aj centrálnej (zmenšenie obvodu pásu). V zmysle poklesu telesnej hmotnosti sa potvrdila superiorita podávania semaglutidu nad placebom, sitagliptínom, kanagliflozínom, inzulínom glargín, liraglutidom, exenatidom QR a dulaglutidom. Telesná hmotnosť pri liečbe semaglutidom poklesla priemerne o 3,5–6,5 kg, a tento priaznivý efekt podľa výsledkov štúdie SUSTAIN-6 dlhodobopretrvával v priebehu 2 rokov sledovania. Na po-

klese telesnej hmotnosti sa uplatňuje zníženie chuti do jedla s menšou preferenciou jedla s vysokým obsahom tukov, a tým menší energetický príjem v potrave [3–12].

#### Gastrointestinálne nežiaduce účinky

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky podávania semaglutidu, tak ako pri iných GLP1-RA patrili gastrointestinálne ťažkosti, a to nauzea (17–20 %), hnačka (12–13 %) a vracanie (5–8 % pacientov) v závislosti od dávky. Viac sa vyskytli u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou, skôr na začiatku v prvých mesiacoch liečby a viedli k ukončeniu liečby iba v menej ako 5 % prípadov. V štúdiách so semaglutidom, tak ako v prípade iných GLP1-RA, sa nepotvrdilo zvýšené riziko akútnej pankreatitídy alebo karcinómu pankreasu. S liečbou sa, podobne ako pri liraglutide, spájala zvýšená incidencia ochorení žlčníka súvisiacich s cholelitiázou [3–12].

#### Diabetická retinopatia

V štúdií SUSTAIN-6 sa pri liečbe semaglutidom v porovnaní s placebom zistilo zvýšené riziko rozvoja komplikácií spojených s diabetickou retinopatiou o 76 % (HR 1,76). Takýto výsledok nebol v predchádzajúcich štúdiách SUSTAIN 1–5 pozorovaný, preto sa bližšie analyzovali možné súvislosti. V prípade zhoršeného nálezu išlo o skupinu pacientov s DM2T s horšou glykemickou kontrolou v úvode, existujúcou diabetickou retinopatiou a liečených aj inzulínom, u ktorých došlo k rýchlemu a výraznejšiemu zlepšeniu glykemických parametrov s poklesom HbA<sub>1c</sub> až o 1,7 % za prvé 4 mesiace. Odporúča sa preto opatrnosť pri liečbe a monitorovanie pacientov s takouto rizikovou predispozíciou. Nepredpokladá sa, že by GLP1-RA mali zhoršovať nejakým iným mechanizmom diabetickú retinopatiu, ich stimulačný efekt na neovaskularizáciu retiny sa nepreukázal [8,13,14].

#### Klinické štúdie zamerané na kardiovaskulárny benefit agonistov GLP1-receptorov

Posúdenie KV-bezpečnosti sa vyžaduje od roku 2009 pri každom novom antidiabetickom lieku ako dôsledok možného KV-rizika pri intenzívnej liečbe spojenjej s vyšším rizikom hypoglykémie. V týchto štúdiách zameraných na KV-príhody tzv. CVOT (Cardiovascular Outcome Trials) sa hodnotí vplyv GLP1-RA na združený primárny kompozit, zahŕňajúci výskyt nefatálneho infarktu myokardu (IM), nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP) ako aj mortalitu z KV-príčin, prípadne hospitalizáciu pre nestabilnú angínu pectoris v porovnaní s placebom. Z tohto hľadiska boli posúdené všetky GLP1-RA, dostupné na našom trhu [2].

#### Lixisenatid

Prvá publikovaná štúdia ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) zahŕňala viac ako 6 tisíc pacientov s DM2T, liečených lixisenatidom po dobu 2,1 roka. Ako postregistračná štúdia zahŕňala z hľadiska KVO vysokorizikových pacientov, u ktorých potvrdila

KV-bezpečnosť (noninferioritu), ale na rozdiel od ďalších štúdií nepreukázala kardioprotektívny účinok (superioritu) v zmysle vplyvu na primárny kompozit a jeho jednotlivé komponenty. Jedným z vysvetlení chýbania dôkazu o KV-benefite lixisenatidu je jeho veľmi krátky polčas v krvi (2–3 hod), ale poukazuje sa aj na odlišnosti v protokole štúdie, ktorá v oboch ramenách zahŕňala 2-krát vyšší počet vysokorizikových pacientov s nedávno prekonaným akútnym koronárnym syndrómom oproti iným štúdiám [15].

### Liraglutid

Štúdia LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), zahŕňajúca viac ako 9 300 vysokorizikových pacientov s DM2T liečených liraglutidom 3,8 roka, bola prelomová z hľadiska posúdenia KV-benefitu inkretínovej liečby. Ako prvá dokázala nielen KV-bezpečnosť liečby, ale aj KV-protekcii preparátu zo skupiny GLP1-RA v zmysle zníženia primárneho KV-kompozitu o 13 %. Z jednotlivých komponentov došlo pri podávaní liraglutidu k štatisticky významnému zníženiu výskytu fatálneho a nefatálneho IM o 14 %, mortality z KV-príčin o 22 %, ako aj celkovej mortality o 15 % [16].

### Semaglutid

Štúdia SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes), zahŕňajúca takmer 3 300 vysokorizikových pacientov s DM2T, liečených semaglutidom po dobu 2,1 roka bola ďalšou CVOT štúdiou potvrdzujúcou KV-protektivitu GLP1-RA. Liečba dlhodobo pôsobiacim semaglutidom, podávaného 1-krát týždenne, sa spájala so štatisticky významným poklesom primárneho kompozitu o 26 % a z jednotlivých komponentov s redukciami nefatálnej CMP o 39 %. Kým v prípade liraglutidu sa iba zaznamenal štatisticky nevýznamný trend k poklesu incidencie CMP o 11 %, pri semaglutide išlo o prvý dôkaz aj o cerebrovaskulárnej protekcii GLP1-RA. Bola zaznamenaná aj redukcia potreby koronárnej alebo periférnej revaskularizácie o 35 % [8].

Nedávno boli publikované prvé výsledky štúdie PIONEER-6 (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) u viac ako 3 100 pacientov s DM2T liečených novou perorálnou formou semaglutidu zatiaľ iba 15,9 mesiacov. Liečba sa spájala s 21 % redukciami primárneho kompozitu, čo však bolo zhodnotené ako štatisticky významné iba v prípade noninferiority v porovnaní s placebom. Už počas tohto obdobia však došlo k štatisticky významnému poklesu mortality z KV-príčin o 50 %, ako aj celkovej mortality z akejkoľvek príčiny o 49 %. Po zahrnutí väčšieho množstva pacientov a dlhšej doby podávania sa očakávajú ďalšie výsledky ohľadom KV-benefitu perorálne podávaného semaglutidu [17].

### Exenatid QW s dlhodobým uvoľňovaním

Štúdia EXSCEL (EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) zahŕňala veľkú skupinu viac ako 14 700 vyso-

korizikových pacientov s DM2T liečených dlhodobo pôsobiacim exenatidom QW po dobu 3,2 roka. Hoci došlo len k hraničnej redukcii primárneho KV-kompozitu, liečba exenatidom QW sa spájala s významným poklesom celkovej mortality z akýchkoľvek príčin o 14 % [18].

### Dulaglutid

Štúdia REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes), zahŕňala 9 900 pacientov s DM2T liečených dulaglutidom až 5,4 roka a do tejto štúdie boli zaradení aj pacienti bez KVO. Liečba dlhodobo pôsobiacim dulaglutidom sa spájala so štatisticky významným poklesom primárneho KV-kompozitu o 12 %, a to u pacientov s KVO, ako aj bez KVO. Z jednotlivých kompozitov sa ako štatisticky významný prejavil vplyv dulaglutidu na zníženie incidencie CMP o 24 % [19].

### Albiglutid

Hoci tento GLP1-RA nie je dostupný na trhu, je treba pripomenúť, že aj v štúdiu HARMONY, (Hypertension Analysis of Stress Reduction Using Mindfulness Meditation and Yoga) zahŕňajúcej takmer 9 500 vysokorizikových pacientov s DM2T sa liečba albiglutidom v trvaní 1,6 roka spájala so štatisticky významným poklesom KV-kompozitu o 22 % a redukciami výskytu nefatálneho IM o 25 % [20].

Aj keď existujú rozdiely medzi jednotlivými GLP1-RA v štatistickej významnosti pri dosahovaní poklesu primárneho kompozitu a jeho jednotlivých komponentov, možno konštatovať, že skupina GLP1-RA ako celok vykazuje KV-benefit. To potvrdzujú aj metaanalýzy výsledkov spomínaných štúdií CVOT [21]. Vo väčšine štúdií CVOT sa pri liečbe GLP1-RA dokázala redukcia primárneho KV-kompozitu (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) s poklesom výskytu aterosklerotických KV-príhod, a zatiaľ ako v jedinej skupine antidiabetík aj špecifický vplyv na pokles incidencie CMP (semaglutid, dulaglutid). Priaznivo je ovplyvnená nielen mortalita z KV-príčin, ale aj výskyt úmrtí z akejkoľvek príčiny. Jednotlivé rozdiely medzi štúdiami s GLP1-RA môžu súvisieť aj s dizajnom štúdie (bezpečnostná štúdia, alebo štúdia zameraná na KV-príhody), počtu zahrnutých vysokorizikových pacientov s KV-príhodami, ako aj s dobou sledovania pacientov.

### Nefroprotektivita

V klinických štúdiách zameraných na KV-príhody sa ako sekundárny kompozit hodnotil vplyv GLP1-RA na kombinované obličkové parametre zahŕňajúce pretrvávajúcu makroalbuminúriu, trvalé zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v krvi alebo potrebu trvalej dialyzačnej liečby, resp. transplantáciu obličky. Nefroprotektívny účinok bol potvrdený u viacerých GLP1-RA, čím sa rozšírilo spektrum ich pleiotropných benefitov. S redukciami kombinovaného obličkového kompozitu sa spájala liečba liraglutidom (o 22 %), semaglutidom (o 36 %) a dulaglutidom (o 15 %). K poklesu incidencie makroalbuminúrie viedla

liečba liraglutidom (o 26 %), semaglutidom (o 46 %), exenatidom QW (o 21 %) a dulaglutidom (o 23 %). Aj liečba lixisenatidom sa spája redukciami albuminúrie u pacientov s makroalbuminúriou, a nižším rizikom novo vzniknutej makroalbuminúrie. Nefroprotektívny účinok GLP1-RA sa v súčasnosti overuje v štúdiách zameraných na obličkové parametre ako primárny kompozit [8,15–19].

### Mechanizmus kardioprotektívneho účinku agonistov GLP1-receptorov

Kardioprotektívny benefit GLP1-RA sa vysvetľujú ich pleiotropným účinkom na spomalenie procesu aterosklerózy, ktorý sa začne prejavovať v priebehu niekoľkých mesiacov ich podávania. Okrem zníženia hyperglykémie priaznivo ovplyvňujú viaceré rizikové KV-faktory, ako sú arteriálna hypertenzia, aterogénna dyslipidémia a obezita. Ovplyvňujú systémový subklinický zápal a priamo antiaterogénne pôsobia na cievny systém [22–24].

### Vplyv na tlak krvi

S liečbou GLP1-RA sa spája pokles systolického tlaku krvi (STK) v rozmedzí 2–6 mm Hg. Tento účinok sa objavuje skoro, už po 2 týždňoch liečby, a tým nezávisle od neskoršieho zníženia telesnej hmotnosti. Mechanizmus zníženia STK pôsobením GLP1-RA nie je celkom objasnený, ale podľa experimentálnych štúdií môže zahŕňať viaceré priame účinky GLP1 na obličky a cievny artériový systém. GLP1 zlepšuje vazodilatačnú schopnosť artérií závislú od endotelu aktiváciou syntézy oxidu dusnatého (NO). Infúzia GLP1 u ľudí zvyšuje prietok krvi končatinou pri pletyzmografickom vyšetrení. V obličkách GLP1 inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) a priamo pôsobí aj na tubulárne bunky v proximálnom tubule, v ktorom moduluje funkciu sodíko-vodíkového výmeníku-3 (NHE-3), čím sa zvyšuje natriureza. Tieto mechanizmy sa zároveň uplatňujú aj na nefroprotektívnom účinku GLP1-RA [22–24].

### Vplyv na krvné lipidy

Podávanie GLP1-RA u pacientov s DM2T zlepšuje parametre aterogénnej dyslipidémie viacerými mechanizmami. Zlepšením inzulínovej rezistencie (IR) a sekrécie inzulínu v B-bunkách pankreasu sa znižuje syntéza triacylglycerolov a zvyšuje oxidácia mastných kyselín v pečeni. Zároveň GLP1 redukuje postprandiálnu tvorbu chylomikrónov v tenkom čreve, a to priamym inhibičným účinkom na absorpciu lipidov z potravy a sekréciu apolipoproteínu B48 v intestinálnych bunkách, nezávisle od jeho vplyvu na zníženie chuť do jedla, spomalené vyprázdňovanie žalúdka a pokles telesnej hmotnosti [22–24].

### Vplyv na telesnú hmotnosť a remodeláciu tukového tkaniva

Liečba GLP1-RA typicky vedie k poklesu telesnej hmotnosti v rozmedzí 2–5 kg, čím sa zlepšuje aj IR ako jeden z hlavných etiopatogenetických mechanizmov DM2T. Experimentálne štúdie však naznačujú, že GLP1, okrem redukcie tukovej masy a veľkosti adipocytov, priamo

pôsobí aj na imunitné bunky v tukovom tkanive, a tak sa môže podieľať na jeho priaznivej remodelácii. Z výsledkov štúdií u experimentálnych zvierat vyplýva, že GLP1 redukuje zápalovú M1 polarizáciu a zvyšuje protizápalovú M2 polarizáciu makrofágov v tukovom tkanive, znižuje aktiváciu zápalovej NFκB a JNK-kaskády, ako aj produkciu zápalových cytokínov typu faktora nekrotizujúceho nádory α (TNFα) a interleukínu 6 (IL6). GLP1 zvyšuje aj počet protizápalových Treg-lymfocytov. Pri DM2T expandované tukové tkanivo výrazným spôsobom zodpovedá za produkciu zápalových cytokínov a adipokínov, preto jeho redukcia a protizápalová remodelácia pri podávaní GLP1-RA vedie k zníženiu systémovej subklinickej zápalovej reakcie [25–28].

### Vplyv na cievny artériový systém

GLP1-RA priaznivo ovplyvňujú proces aterosklerózy a trombogenézy aj svojim priamym účinkom na bunky cievneho systému. Okrem zlepšenia vazodilatačnej schopnosti, závislej od NO, GLP1 znižuje permeabilitu endotelu pre aterogénne lipidové častice. Má lokálny protizápalový účinok. Podávaním GLP1-RA sa znižuje expresia adhezívnych molekúl, ako intercelulárna adhezívna molekula ICAM1, a tým adhezivita leukocytov na povrchu endotelu. Zároveň sa stimuluje protizápalová polarizácia M2-makrofágov v cievnej stene a znižujú prejavy zápalu a oxidačného stresu. Protitrombotický účinok endotelu pri podávaní GLP1 sa zlepšuje zvýšením produkcie NO s následným znížením agregability trombocytov a inhibíciou tvorby inhibítora plazminogénového aktivátora 1 (PAI1) v endotelových bunkách. GLP1 má antiproliferatívny účinok na bunky hladkého svalstva ciev, ktorých proliferácia patrí ku včasným známkam aterosklerózy. Experimentálne podávanie GLP1-RA u modelových aterogénnych zvierat sa spája s menším množstvom a veľkosťou aterosklerotických plátov, ich menšou zápalovou infiltráciou, redukovaným nekrotickým jadrom a väčšou stabilitou [22–24].

### Vplyv na srdce

Hoci experimentálne podávania GLP-1 zlepšuje funkciu ľavej komory myokardu a znižuje počet arytmiických epizód, štúdie CVOT nepreukázali vplyv liečby GLP1-RA na počet hospitalizácií pre srdcové zlyhanie. Mierne zvýšenie tepovej frekvencie pri podávaní GLP1-RA najskôr súvisí so zlepšením sekrécie inzulínu a ním stimulovanou aktivitou sympatikového systému. Štúdie CVOT však nepreukázali, že by tento účinok GLP1-RA nepriaznivo ovplyvnil ich dokázaný KV-benefit [29].

### Záver

GLP1-RA sú modernou skupinou antidiabetickej liečby s dokázanou dobrou účinnosťou a bezpečnosťou. V porovnaní s inými antidiabetickými liekmi majú lepší efekt na glykemické parametre ako glykémia nalačno, postprandiálna glykémia a HbA<sub>1c</sub>, pri nízkom riziku hypoglykémie. Významne znižujú telesnú hmotnosť, zlepšujú krvný tlak



a hladiny krvných lipidov. Priaznivo ovplyvňujú (spomaľujú) proces aterosklerozy a majú dokázaný KV-benefit. Okrem toho majú nefroprotektívny účinok a ochranný efekt na funkciu B-buniek pankreasu. GLP1-RA sú tak ideálnou voľbou dočasnej kombinácie s metformínom ako aj ďalších kombinácií, vrátane kombinácie s inzulínom u všetkých pacientov s DM2T, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované [1,2]. Pripravované inovované Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus v zmysle medzinárodných štandardov zaraďujú podávanie GLP1-RA medzi s dôrazom odporúčanú preferovanú liečbu u pacientov s vysokým KV-rizikom, alebo už jestvujúcim aterosklerotickým KVO.

Okrem liečby pacientov s DM2T bol liraglutid ako prvý zástupca GLP1-RA indikovaný aj na liečbu nadhmotnosti a obezity. Táto indikácia sa v súčasnosti oficiálne rieši aj pre semaglutid na základe priaznivých výsledkov uceleného programu klinických skúšaní na liečbu nadhmotnosti a obezity STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) [30].

Na našom trhu sú už dostupné GLP1-RA s podávaním 1-krát týždenne (exenatid QW, dulaglutid, semaglutid). Semaglutid ako najnovší predstaviteľ tejto skupiny spĺňa podmienky dostatočnej účinnosti a bezpečnosti s dokázaným KV-benefitom. Je dostupný v predplnenom pere v dávke 0,25 mg, 0,5 mg a 1 mg. Je ho možné podávať aj pri poklese funkcie obličiek s eGFR  $\leq$  15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Literatúra

- Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(Suppl 1): 5–153.
- [American Diabetes Association]. Cardiovascular disease and risk management: standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S125–S150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S010>>.
- Sorli C, Harashima SI, Tsokas GM et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(4): 251–260. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X)>.
- Ahren B, Masmiquel L, Kumar H et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5): 341–354. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X)>.
- Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 258–266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0417>>.
- Aroda VR, Bain SC, Cariou B et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5): 355–366. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)>.
- Rodbard HW, Lingvay I, Reed J et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(6): 2291–2301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-00070>>.
- Marso SP, Bain SC, Conso A et al. SUSTAIN-6 Investigators. 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>>.
- Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4): 275–288. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)>.
- Lingvay I, Catarig AM, Frias JP et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(11): 834–844. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0)>.
- Zinman B, Bhoosekar V, Busch R et al. 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* 2019; 7(5): 356–367. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)>.
- Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020; 46(2): 100–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>>.
- Douros A, Filion KB, Yin H et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of incident diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2018; 41(11): 2330–2338. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-2280>>.
- Gaborit B, Julla JB, Besbes S et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists, diabetic retinopathy and angiogenesis: The AngioSafe Type 2 Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4): e1549–e1560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz069>>.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. [ELIXA Investigators]. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247–2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>>.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. [LEADER Steering Committee. LEADER Trial Investigators]. 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>>.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>>.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. [REWIND Investigators]. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519–1529. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
- Tkáč I. Výsledky štúdie EXSCEL v kontexte predchádzajúcich štúdií s agonistami GLP-1 receptorov. *Interná Med* 2017; 17(11): 429–432.
- Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF et al. GLP-1RAs in type 2 diabetes: Mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0800-2>>.
- Del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Dia-*



betes Res 2018; 2018: 4020492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/4020492>>.

24. Iorag AR, Balabasa N, Carsote M et al. Metabolic and cardiovascular benefits of GLP-1 agonists, besides the hypoglycemic effect. *Exp Ther Med* 2020; 20(3): 2396–2400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/etm.2020.8714>>.

25. Lee YS, Park MS, Choung JS et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(9): 2456–2468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2592-3>>.

26. Vinué Á, Navarro J, Herrero-Cervera A et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1801–1812. <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4330-3>>.

27. Wan S, Sun H. Glucagon-like peptide-1 modulates RAW264.7 macrophage polarization by interfering with the JNK/

STAT3 signaling pathway. *Exp Ther Med* 2019; 17(5): 3573–3579. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.7347>>.

28. Hadjiyanni I, Siminovitch KA, Danska JS et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells. *Diabetologia* 2010; 53(4): 730–740. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1643-x>>.

29. Sharma A, Ambrosy AP, DeVore AD et al. Liraglutide and weight loss among patients with advanced heart failure and a reduced ejection fraction: Insights from the FIGHT trial. *ESC Heart Fail.* 2018; 5(6): 1035–1043. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12334>>.

30. Kushner RF, Calanna S, Davies M et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: Key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(6): 1050–1061. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22794>>.

# Hypertrofia ľavej komory u pacientov s diabetes mellitus: na čo nemyslíme?

## Left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: what we don't think about?

Miroslav Gbúr

I. kardiologická klinika VÚSCH a.s. a LF UPJŠ v Košiciach

✉ MUDr. Miroslav Gbúr | mgbur@vusch.sk | www.vusch.sk

Doručené do redakcie 15. 3. 2021

Prijaté po recenzii 13. 4. 2021

### Abstrakt

Hypertrofia ľavej komory (ĽK) je častým nálezom u pacientov s diabetes mellitus (DM). Prevalencia DM a jeho komorbidít v populácii je vysoká a preto prítomnosť ďalšieho ochorenia vedúceho k hypertrofii ĽK u pacienta s DM nie je vylúčená. Manažment a prognóza hypertrofie ĽK sa líšia v závislosti od vyvolávajúcej príčiny, preto jej diferenciálna diagnostika veľmi dôležitá. Cieľom článku je stručný prehľad etiológie a diagnostického postupu u pacientov s hypertrofiou ľavej komory so zameraním na klinicky najvýznamnejšie, ale menej často diagnostikované ochorenia.

**Kľúčové slová:** amyloidóza srdca – diabetická kardiomyopatia – hypertrofia ľavej komory – Fabryho choroba

### Abstract

Left ventricular hypertrophy (LVH) is a common finding in patients with diabetes mellitus (DM). DM and its comorbidities are common in the population and therefore the presence of another disease leading to LVH in a patient with DM can't be ruled out. Management and prognosis of LVH vary depending on the underlying cause, so its differential diagnosis is very important. The aim of the article is a brief overview of the etiology and diagnostic procedure in patients with left ventricular hypertrophy with a focus on the most clinically important but less frequently diagnosed diseases.

**Key words:** diabetic cardiomyopathy – cardiac amyloidosis – Fabry disease – left ventricular hypertrophy

### Úvod

Hypertrofia ľavej komory (ĽK) je zvyčajne definovaná zväčšením masy alebo zvýšenou hrúbkou stien ĽK. Zvýšená masa ĽK (LVM) je dôležitý rizikový faktor a silný prediktor kardiovaskulárnych príhod [1,2]. Výskyt hypertrofie ĽK a zastúpenie jednotlivých príčin závisí od charakteristík študovanej populácie (vek, etnikum, socio-ekonomické faktory a s nimi súvisiaca prevalencia hypertenzie, obezity a diabetes mellitus) ako aj použitej diagnostickej metódy. Základnou vyšetrovacou metódou pre identifikáciu a hodnotenie hypertrofie ĽK je vzhľadom k svojej dostupnosti a diagnostickej výťažnosti transtorakálna echokardiografia (TTE). Prevalencia echokardiograficky diagnostikovanej hypertrofie ĽK v bežnej populácii sa udáva v rozmedzí 9–19 % [3,4]. Spektrum možných príčin

je široké, od spomínaných najčastejších populačných ochorení cez časté (aortálna stenóza, hypertrofická kardiomyopatia) až po ochorenia vyslovene zriedkavé (vrodené poruchy metabolizmu, vrodené syndrómy). V posledných rokoch bol dosiahnutý veľký pokrok v diagnostike ako aj liečbe niektorých špecifických foriem hypertrofie ĽK. Novšie práce ukazujú, že etiológiu hypertrofie ĽK možno systematickým vyšetrením stanoviť až u 90 % pacientov [5]. Rôzne príčiny hypertrofie si vyžadujú rôzne terapeutické prístupy, či už z pohľadu použitia konvenčnej farmakologickej aj nefarmakologickej liečby ako aj pohľadu indikácie špecifickej liečby zasahujúcej do patogenézy konkrétneho ochorenia. Historicky ide najmä o enzým-substitučnú liečbu napríklad pri Fabryho chorobe (FD) [6], novšie o stabilizátory transtyretínu (TTR) v liečbe transty-

retínovej amyloidózy (ATTR) [7] alebo včasnú indikáciu hematologickej liečby pri primárnej amyloidóze srdca (AL) [8]. To pochopiteľne význam presného určenia etiológie hypertrofie u každého pacienta ešte zvyrazňuje.

Z pohľadu diabetickej populácie je dôležité, že diabetes mellitus (DM) nezávisle od iných rizikových faktorov spája so zvýšením LVM. Prítomnosť diabetes DM 2. typu (DM2T) zvyšuje riziko hypertrofie ĽK 1,5-násobne [9]. Diabetická kardiomyopatia (KMP), charakterizovaná ako abnormálna štruktúra a funkcia srdca u diabetika v neprítomnosti iných kardiálnych rizikových faktorov a ochorení bola popísaná pred viac ako 40 rokmi [10]. Napriek tomu sú údaje o jej prevalencii stále obmedzené. Súvisí to so samotnou definíciou a doposiaľ chýbajúcimi špecifickými diagnostickými testami/parametrami na jej identifikáciu ako aj typickým zhlukovaním kardiovaskulárnych rizikových faktorov u diabetikov, čo jej diagnózu per se vylučuje. O jej prítomnosti však nepriamo svedčí známa vysoká incidencia srdcového zlyhávania (SZ) u diabetikov – 2,4-násobne vyššia u mužov a 5,1-násobne u žien v porovnaní s osobami bez DM [11]. Riziko vzniku SZ u diabetikov tiež koreluje s mierou glykemicko-kontroly [12]. Zároveň DM svojimi orgánovými komplikáciami (nefropatia, polyneuropatia apod) môže imitovať extrakardiálne prejavy niektorých ochorení, ktoré zvažujeme v diferenciálnej diagnostike hypertrofie ĽK.

## Diagnostika hypertrofie ĽK

Zväčšenie LVM môže byť dôsledkom zvýšenej hrúbky stien alebo zväčšenia dutiny ĽK, prípadne oboch. Meranie masy ĽK spočíva v stanovení objemu svaloviny ĽK, ktorý potom násobíme mernou hmotnosťou (hustotou) myokardu (cca 1,05 g/ml). Objem svaloviny možno merať priamo – volumetricky pomocou 3D-echokardiografie, magnetickej rezonancie srdca (CMR) a výpočtovej tomografie (CT – Computed Tomography) alebo v praxi častejšie kalkulovať z TTE meraní hrúbky stien a enddiastolického rozmeru ĽK v M-móde a 2D-zobrazení. Hodnoty LVM závisia okrem použitej metódy aj od pohlavia, veku, telesnej veľkosti a hmotnosti a etnika, preto sa zistené hodnoty rôznym spôsobom indexujú (najčastejšie na povrch tela). Napriek tomu je definí-

cia univerzálnych referenčných hodnôt komplikovaná a je stále predmetom diskusií [13]. Normálne hodnoty akceptované aktuálne platnými odporúčaniami a klasifikáciu geometrických typov hypertrofie ĽK sumarizuje tab. 1. a schéma.

Hodnotenie LVM nie je vhodné na kvantifikáciu hypertrofie ĽK pri jej asymetrickej distribúcii, často napríklad pri hypertrofickkej KMP. V týchto prípadoch hodnotíme hypertrofiu ĽK na základe merania hrúbky stien jednotlivých segmentov ĽK. Hypertrofická kardiomyopatia (KMP) je definovaná hrúbkou steny  $\geq 15$  mm aspoň v jednom segmente zistená akoukoľvek zobrazovacou metódou. Geneticky podmienené aj získané ochorenia sa však môžu prejavovať aj menším zhrubnutím steny (13–14 mm), ktoré si tiež vyžadujú ďalšiu diagnostiku [14].

Elektrokardiografia (EKG) má stále význam ako skríningová metóda v špecifických populáciách (športovci) [15] a do istej miery aj v diferenciálnej diagnostike príčin hypertrofie. Vo všeobecnej populácii je však použitie EKG limitované relatívne nízkou senzitivitou (klasické voltážové kritéria približne 20–40 %, novší index Peguero-Lo Presti približne 62 %) [16].

### Schéma | Hodnotenie geometrie ĽK na základe masy (LVM) a relatívnej hrúbky stien ĽK (RWT). RWT je kalkulovaná ako 2-krát hrúbka zadnej steny/enddiastolický rozmer ĽK. Upravené podľa [13]

relatívna hrúbka stien (RWT)	> 0,42	koncentrická remodelácia	koncentrická hypertrofia
	$\leq 0,42$	normálna geometria ĽK	excentrická hypertrofia
		$\leq 95$ (♀) $\leq 115$ (♂)	> 95 (♀) > 115 (♂)
masa ĽK (LVMI) g/m <sup>2</sup>			

**Tab. 1 | Normálne hodnoty masy ĽK (LVM), masy ĽK indexovanej na povrch tela (LVMI), relatívnej hrúbky stien ĽK (RWT), hrúbky interventrikulárneho septa (IVSd) a zadnej steny (ZSd) ĽK v diastole pri TTE. Upravené podľa [13]**

		ženy	muži
lineárne merania	LVM (g)	67–162	88–224
	LVMI (g/m <sup>2</sup> )	43–95	49–115
	RWT	0,22–0,42	0,22–0,42
	IVSd (cm)	0,6–0,9	0,6–1,0
	ZSd (cm)	0,6–0,9	0,6–1,0
2D-merania	LVM (g)	66–150	96–200
	LVMI (g/m <sup>2</sup> )	44–88	50–102

IVSd – hrúbka interventrikulárneho septa/InterVentricular Septum dimension RWT – relatívna hrúbka stien ĽK/Relative Wall Thickness ZSd – hrúbka (dimension) zadnej steny

Naopak CMR je považovaná za zlatý štandard diagnostiky. Umožňuje presné a reprodukovateľné hodnotenie masy, geometrie a funkcie ĽK aj v prípadoch, v ktorých je výťažnosť echokardiografického vyšetrenia limitovaná zlou vizualizáciou. Špeciálnym prínosom CMR je možnosť charakterizácie tkaniva (prítomnosť a lokalizácia fibrózy, hodnotenie objemu extra- a intracelulárneho kompartmentu), čím významne prispieva k určeniu príčiny hypertrofie [17]. Hlavnými limitáciami CMR sú jej kontraindikácie a obmedzená dostupnosť [17,18].

V týchto prípadoch možno na presnejšie zhodnotenie morfológie a funkcie ĽK použiť CT srdca. Výhodou je možnosť súčasne vyšetriť koronárne riečisko, nevýhodou radiačná záťaž a zatiaľ chýbajúca schopnosť dostatočnej charakterizácie tkaniva [18].

## Etiológia a diferenciálna diagnostika hypertrofie ĽK

Hypertrofia ĽK môže byť podmienená hypertrofiou kardiomyocytov (zmnosenie a zväčšenie sarkomérov, intracelulárne hromadenie rôznych látok), zmnosením extracelulárnej matrix (v dôsledku fibrózy, depozície abnormálnych proteínov) alebo ich kombináciou. U väčšiny pacientov je hypertrofia ĽK zistená pri vyšetrení ich klinických ťažkostí. Nezriedka však môže byť aj náhodným nálezom pri TTE alebo inom zobrazovacom vyšetrení vykonanom z rôznych iných dôvodov. Prvým krokom v diferenciálnej diagnostike je vždy vylúčenie najčastejších príčin. Kontrolu hypertenzie a prípadnú dosiaľ nediagnostikovanú hypertenziu je vhodné overiť, resp. potvrdiť ambulantným monitorovaním tlaku krvi. Klinické vyšetrenie a TTE umožní identifikáciu chlopňových a vrodených chýb (hlavne aortálnej stenózy), ktoré vedú k tlakovému alebo objemovému preťaženiu ĽK. Zároveň však prítomnosť takejto bežnej príčiny nevylučuje možnú koincidenciu s ďalším, zriedkavejším ochorením. Fabryho choroba (Fabry Disease – FD) bola zistená takmer u 1 % hypertonikov s hrúbkou steny ĽK  $\geq 13$  mm [19], ATTR amyloidóza u 16 % pacientov podstupujúcich transkatérovú implantáciu aortálnej chlopne pre závažnú aortálnu stenózu [20]. Vo všeobecnosti sa systematické došetrenie etiológie hypertrofie ĽK odporúča u pacientov s hrúbkou steny ĽK  $\geq 13$  mm [21]. Takáto hypertrofia bola pri CMR prítomná u 4,6 % osôb bez zjavného kardiovaskulárneho ochorenia vo veku 45–84 rokov [22].

Ďalším krokom je odobratie kompletnej rodinnej a osobnej anamnézy. Zameriavame sa na extrakardiálne príznaky systémových ochorení, resp. syndrémov, ktoré slúžia ako tzv. red flags a zvyšujú pravdepodobnosť prítomnosti špecifického ochorenia. Ide predovšetkým o neurologické príznaky ako cievná mozgová príhoda v mladom veku, poruchy chôdze a rovnováhy, sluchu, neuropatická bolesť, príznaky autonómnej neuropatie, svalová slabosť, syndrém karpálneho tunela a podobne. Ďalej sú to kožné zmeny, hyper- a hypohidróza, renálne postihnutie, gastrointestinálne príznaky, ale aj DM (pri mitochondriálnych ochoreniach) [14,21]. V rodinnej anamnéze pátrame po kardiálnych manifestáciách u blízkych príbuzných

(známa KMP alebo vrodené ochorenie, náhle úmrtie a podobne) s cieľom určiť typ dedičnosti. Autozomálne dominantná dedičnosť je typická pre hypertrofickú KMP (sarkomérové mutácie) a vrodenú ATTR amyloidózu, autozomálne recesívna dedičnosť pre Pompeho chorobu a na X-chromozóm viazaná dedičnosť hlavne pre Fabryho a Danonovu chorobu. Charakteristické nálezy, ktoré usmeria ďalší diagnostický postup, môžeme nájsť aj na EKG. Prítomnosť AV-blokád je častá pri infiltratívnych, metabolických a mitochondriálnych KMP. Extrémne vysokú voltáž QRS, niekedy sprevádzanú hlbokými (gigantickými) negatívnymi T-vlnami, nájdeme pri „strádatých“ ochoreniach (Pompeho a Danonova choroba, FD). Naopak nízka voltáž QRS ukazuje na možnú amyloidózu. Negatívne T-vlny v prekordiálnych zvodoch sú tiež časté pri apikálnej forme hypertrofickej KMP. V laboratórnom náleze sa môžeme stretnúť s eleváciou kreatinínu a proteinúriou pri renálnom postihnutí (FD, amyloidóza). Zvýšené hodnoty transamináz a kreatínkinázy (z postihnutia skeletálneho svalstva) nájdeme pri Danonovej chorobe a mitochondriálnych ochoreniach. Tie sa tiež môžu spájať s laktátovou acidózou a myoglobínúriou [21]. Veľmi dôležitý je opakovaný nález mierneho zvýšenia kardiálnych troponínov, ktorý svedčí pre pretrvávajúce dlhodobé poškodenie myokardu a mal by iniciovať pátranie po jeho možných neischemických príčinách (hlavne amyloidózy, ale aj FD a ďalšie). Srdcové troponíny spolu s nátriuretickými peptidmi tiež predstavujú dôležité prognostické parametre pri srdcovej amyloidóze [23]. Dôležitú úlohu v diferenciálnej diagnostike hrajú zobrazovacie metódy. Ich správny výber, indikácia a interpretácia patrí do rúk kardiológa, ideálne zaoberajúceho sa diagnostikou kardiomyopatií a presahuje zámer tohto článku.

Genetické vyšetrenie by malo byť zamerané na potvrdenie supponovanej diagnózy s cieľom umožniť rodinný skrining a cielenú včasnú diagnostiku ochorenia u blízkych príbuzných. Výsledkom genetického vyšetrenia môže byť nález rôznych genetických variantov, často s nejasnou patogenicitou a klinickým významom, a naopak negatívny výsledok nevylučuje prítomnosť familiárnej hypertrofickej KMP. Genetická analýza sa preto neodporúča ako iniciálny diagnostický alebo skriningový test. Jednou z mála výnimiek je genetické vyšetrenie u žien v rámci skriningu FD (viď nižšie) [14]. Prehľad najdôležitejších príčin hypertrofie ĽK uvádza tab. 2, tri najdôležitejšie špecifické príčiny hypertrofie ĽK aj z pohľadu diabetickej populácie sú bližšie opísané v ďalšom texte.

## Amyloidóza srdca

Amyloidóza je ochorenie spôsobené extracelulárnym ukladaním nerozpustných fibril amyloidu v tkanivách. Fibrily vznikajú agregáciou proteínových prekurzorov a obsahujú aj nefibrilárne komponenty (sérový amyloidový proteín a proteoglykán heparánsulfát). Amyloid sa môže ukladať len lokálne alebo častejšie systémovo v rôznych orgánoch. Poznáme viac ako 30 proteínových prekurzorov s rôznou orgánovou distribúciou amyloidu [24]. Z pohľadu kardiálneho postihnutia sú najdôleži-



tejšie 2 typy amyloidózy. Prvou je primárna systémová amyloidóza (AL), pri ktorej sú proteínom tvoriacim fibrily monoklonálne ľahké reťazce (častejšie lambda ako kappa) produkované patologickým kmeňom plazmatických buniek. Tento klon môže (približne 5–10 % prípadov), ale častejšie nespĺňa diagnostické kritéria pre mnohopočetný myelóm (> 20 % infiltrácia kostnej drene klonálnymi plazmatickými bunkami) [8]. Druhou je transtretinová amyloidóza (ATTR), pri ktorej sú fibrily tvorené transtretinom (TTR). TTR je transportný proteín syntetizovaný prakticky výlučne v pečeni. Do obehu sa z pečene dostáva ako tetramér, ktorý viaže a transportuje hormóny štítnej žľazy a retinol. Tetramér destabilizuje buď v dôsledku bodovej mutácie (ATTRv – variant, mutovaný TTR) alebo z nejasných príčin hlavne vo vyššom veku (ATTRwt – wild type TTR, v minulosti senilná amyloidóza) na monomér, ktorý agreguje a vytvára fibrily [24,25]. Pri oboch ochoreniach je postihnutie srdca rozhodujúce pre prognózu pacientov. V oboch prípadoch však ide o systémové ochorenia a rozpoznanie extrakardiálnych prejavov môže nasmerovať diagnostiku správnym smerom. Pre AL je typická makroglosia, podkožné krvácania v dôsledku zvýšenej fragility malých ciev a nefrotický syndróm. Podobne ako pri ATTR medzi extrakardiálne príznaky patrí aj polyneuropatia a syndróm karpálneho tunela, ktorý predchádza kardiálnej manifestácii aj o niekoľko rokov [8]. Ešte častejšie sa s ním stretávame pri ATTRwt. V dôsledku ukladania amyloidu do šliach vzniká aj lumbálna spinálna stenóza (prejavujúca sa neurogénymi klaudikáciami) a spontánna ruptúra šľachy bicepsu s typickou deformitou svalu (príznak Pepka námorníka). Pri oboch formách ATTR sa stretávame aj so senzoricou, moto-

rickou a autonómnou neuropatiou, vrátane postihnutia gastrointestinálneho traktu. Tieto sú typické pre neurologickú formu ATTRv, ktorá sa nazýva familiárna amyloidná polyneuropatia (FAP). Spektrum postihnutia (prevaha kardiálneho alebo neurologického) pri ATTRv závisí od konkrétnej mutácie a jednotlivé mutácie majú väčšinou typický geografický výskyt [25].

Postihnutie srdca sa manifestuje častejšie u mužov, vo veku nad 40 rokov, pri ATTRw zvyčajne viac ako 60 rokov. Pri EKG je typická nízka voltáž QRS komplexu (obr. 1), ktorá je v protiklade s významnou hypertrofiou ľK pri echokardiografii. Často je prítomný obraz pseudonekrózy s Q-kmitmi, AV-blokády a predovšetkým v neskorších štádiách fibrilácia predsieni. Echokardiograficky nachádzame symetrickú koncentrickú hypertrofiu ľK (hrúbka stien  $\geq 14$  mm). Hypertrofia ľK je sprevádzaná diastolickou dysfunkciou (väčšinou 2.–3. stupňa) s dilatáciou ľavej predsieni, ejekčná frakcia býva spočiatku zachovaná, alebo mierne znížená, častá je malá perikardiálna efúzia. Typická je porucha longitudinálnej funkcie ľK so znížením globálneho longitudinálneho strainu, ktorá relatívne najmenej postihuje apikálne segmenty ľK (tzv. obraz apical sparing). Tieto nálezy by u pacienta s hypertrofiou ľK mali viesť k doplneniu ďalších vyšetrení za účelom potvrdenia a diferenciacie srdcovej amyloidózy. Klinicky sa amyloidóza srdca manifestuje príznakmi SZ, dominuje slabosť, dýchavica a opuchy. Častý je sklon k hypotenzii a intolerancia antihypertenzívnej a štandardnej liečby SZ [23,25]. Podozrenie by preto mala vzbudiť progresia hypertrofie ľK u hypertonika, ktorému bola redukovaná antihypertenzívna liečba pre „normalizáciu“ tlaku krvi.

Tab. 2 | Prehľad možných príčin hypertrofie ľK

patofyziologický podklad hypertrofie ľK	ochorenia
remodelácia ľK pri zvýšenom zaťažení	fyziológická hypertrofia
	artérová hypertenzia
	aortálna stenóza (valvulárna, subvalvulárna), aortálna a mitrálna regurgitácia
	vrodené vývojové chyby (koarktácia aorty, defekt komorového septa, perzistujúci ductus arteriosus)
endokrinopatie a metabolické ochorenia	obezita
	diabetická KMP
sarkomérové mutácie	akromegália, feochromocytóm
	hypertrofická KMP
infiltrácia myokardu	amyloidózy (AL, ATTRv, ATTRwt)
	hemochromatóza
vrodené poruchy metabolizmu	Fabryho choroba
	Pompeho choroba
	Danonova choroba
	PRKAG2 KMP
mitochondriálne ochorenia	syndrómy Kearns-Sayre, MERFF, MELAS
vrodené syndrómy	Noonanovej syndróm, Friedreichova ataxia
nádory srdca	fibróm, lipóm, sarkóm, lymfóm, metastázy a ďalšie
lieky	anabolické steroidy, takrolimus

AL – primárna systémová amyloidóza ATTRv – vrodená transtretinová amyloidóza ATTRwt – senilná amyloidóza KMP – kardiomyopatia MELAS – mitochondriálna myopatia, encefalopatia s laktátovou acidózou a stroke-like epizódami MERRF – syndróm myoklonickej epilepsie asociovaný s výskytom „ragged red fibres“ PRKAG2 – gamma 2 podjednotka adenosín-monosfátom aktivovanej proteinkinázy

Prvým krokom v diagnostike je skrining monoklonálnej gamapatie (vyšetrenie imunofixácie v sére a moči a voľných ľahkých reťazcov v sére) a scintigrafia skeletu (osteoscan). Fibrily ATTR doposiaľ neznámym mechanizmom viažu osteotropné rádiofarmaká a miera ich vychytávania v myokarde sa hodnotí pomocou vizuálneho 3-stupňového Peruginiho skóre [26]. Nález významnej akumulácie rádiofarmaka (2. a 3. stupeň Peruginiho skóre) u pacienta s vylúčenou monoklonálnou gamapatiou je diagnostický pre srdcovú ATTR [27]. V prípade potvrdenia monoklonálnej gamapatie je indikované hematologické vyšetrenie a biopsia postihnutých orgánov s cieľom potvrdenia a typizácie amyloidu. U pacientov s negatívnym alebo nekonkluzívnym výsledkom prvotných vyšetrení je možné podozrenie na amyloidózu podporiť vyšetrením CMR a následne zväziť histologizáciu, najčastejšie cestou endomyokardiálnej biopsie [8,25].

### Fabryho choroba

Fabryho choroba je progresívne, na X-chromozóm viazané genetické ochorenie spôsobené chýbajúcou alebo nedostatočnou aktivitou lyzozomálneho enzýmu alfa-galaktozidázy A (GLA). Tento funkčný defekt má za následok hromadenie glykosfingolipidov, hlavne globotriaosylceramidu (Gb3) a jeho deacylovaného derivátu globotriaosylsfinгоzínu (lyso-Gb3) v lyzozómoch a telesných tekutinách. Postihnuté sú najmä bunky srdca, obličiek, kože, neuróny a endotel ciev [28]. Ochorenie vo svojej klasickej forme postihuje hlavne mužov (hemizygotov). V súčasnosti ale vieme, že aj heterozygótne ženy (ktoré sú z genetického hľadiska mozaiky) môžu mať závažné klinické prejavy vrátane kardiovaskulárnych [29]. Tie môžu byť sprevádzané, resp. pri nerozpoznannej klasickej forme predchádzané ďalšími príznakmi FD, po ktorých treba

anamnesticky pátrať. V detstve ide hlavne o záchvatovité akroparestézie a bolesti končatín, hypohidrózu s intoleranciou tepla a námahy a záchvaty bolestí brucha. Diagnosticky najcennejšími znakmi sú angiokeratómy na trupe a cornea verticillata (šedo-hnedé depozity v rohovke vyskytujúce sa aj pri užívaní niektorých liekov, hlavne amiodarónu). Z orgánových komplikácií je to predovšetkým proteinúria, progredujúca renálna insuficencia a kryptogénne cievne mozgové príhody v mladej dospelosti (približne v 20.-30. roku veku) [30]. Takzvaná neskorá forma ochorenia sa manifestuje takmer výlučne kardiálnym postihnutím s pomalšou progresiou [28].

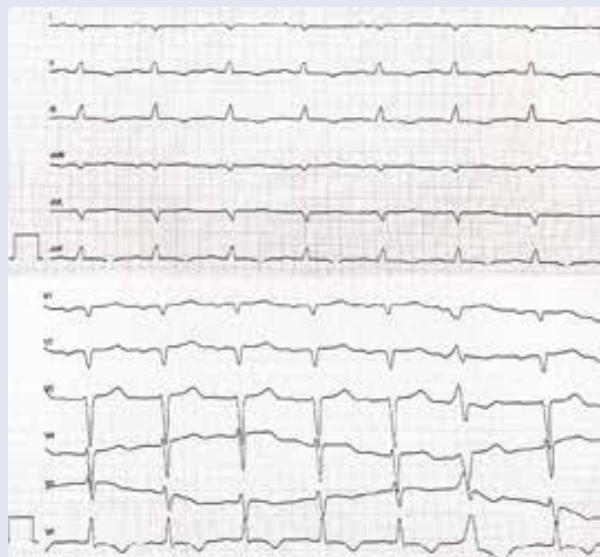
Na EKG sú väčšinou prítomné znaky hypertrofie ĽK s repolarizačnými zmenami v zvodoch z ľavého prekordia. V počiatočných štádiách býva skrátený interval PQ bez preexcitácie, neskôr sa prevodové intervaly predlžujú a pacienti často vyžadujú implantáciu kardiostimulátora pre pokročilé atrioventrikulárne (AV) blokády [31].

Hlavnou kardiálnou manifestáciou je symetrická koncentrická hypertrofia ĽK, bez obštrukcie vo výtokovom trakte ĽK. Je prítomná u viac ako polovice mužov s FD (zvyčajne po 30. roku veku) a viac ako tretiny žien (obvyčajne po 40. roku života). Diastolická dysfunkcia je prítomná u všetkých pacientov, ejekčná frakcia ĽK býva zachovaná, zhoršuje sa až v štádiu pokročilého ochorenia, kedy sa rozvíja reštriktívny typ plnenia ĽK [32].

Pri CMR je neskoré vychytávanie gadolína (LGE) z nejasných príčin najčastejšie prítomné v strednej vrstve myokardu bazálne a midpapiplárne inferolaterálne. Ďalším charakteristickým nálezom sú nízke natívne hodnoty v T1-zobrazení, ktoré odlišujú postihnutie pri FD od hypertrofie ĽK pri sarkomérových mutáciách, amyloidóze a hypertenzii [33].

**Obr. 1 | Príklady EKG pacientov so špecifickými príčinami hypertrofie ĽK: a) EKG pacienta s AL amyloidózou srdca – nízka voltáž QRS v štandardných zvodoch, obraz pseudonekrózy Q V1-2, AV-blokáda 1. stupňa (PQ 220 ms) b) EKG pacienta s Fabryho chorobou – vysoká voltáž QRS, repolarizačné zmeny v inferolaterálnych zvodoch, hraničné PQ (120 ms). Archív autora**

Obr. 1.1



Obr. 1.2



Základom diagnostiky je skriningové vyšetrenie pomocou metódy tzv. suchej kvapky, ktoré je indikované u všetkých pacientov s hypertrofiou ĽK (hrúbka stien  $\geq 13$  mm u mužov vo veku  $> 30$  rokov a žien  $> 40$  rokov) [34]. Komerčne dostupné testy umožňujú stanovenie aktivity GLA (u mužov), genetickú analýzu (u žien a mužov s potvrdeným deficitom GLA) ako aj vyšetrenie koncentrácie lyzo-Gb3. Podľa štúdií možno pozitívny nález očakávať asi u 0,5–1 % pacientov s hypertrofickou KMP [35].

## Diabetická kardiomyopatia

Diabetická KMP je najčastejšie definovaná ako dysfunkcia myokardu u pacienta s DM, ktorá sa vyvinie v neprítomnosti iných kardiovaskulárnych ochorení ako koronárna choroba, nekontrolovaná hypertenzia, významné valvulopatie a vrodené srdcové chyby. Jej patogenéza nie je plne objasnená [12]. Najväčšiu úlohu (predovšetkým u pacientov s DM2T) pravdepodobne zohráva inzulínová rezistencia, kompenzačná hyperinzulinémia a pretrvávajúca hyperglykémia. Tieto vedú v myokarde k zvýšenému metabolizmu voľných mastných kyselín, lipotoxicite a oxidatívne stresu. Ukladanie konečných produktov pokročilej glykácie (AGEs) stimuluje produkciu kolagénu, a tým vznik fibrózy. Na progresii sa tiež podieľa endotelová a mikrovaskulárna dysfunkcia, neurohormonálne zmeny (zvýšená aktivita adrenergického a renín-angiotenzín-aldosterónového systému) a rôzne subcelulárne zmeny (mitochondriálna dysfunkcia, preťaženie – stres endoplazmatického retikula, poruchy homeostázy kalcia a ďalšie), ktoré podporujú rozvoj koncentrickej remodelácie a hypertrofie ĽK a spolu s fibrózou vedú z zvýšenej tuhosti a diastolickej dysfunkcii ĽK [12,36]. Tieto zmeny charakterizujú reštriktívny fenotyp diabetickej KMP, ktorý sa klinicky manifestuje ako SZ zo zachovanou EF ĽK. U pacientov s DM 1. typu dochádza aj k úbytku kardiomyocytov, čo vedie k poruche systolickej funkcie a dilatácii ĽK – tzv. dilatačný fenotyp diabetickej KMP. Či a ako často môže prechádzať reštriktívny fenotyp do dilatačného, nie je jasné [37].

Diagnostika diabetickej KMP je v klinickej praxi ťažká. Klinický ani echokardiografický obraz nie sú špecifické. Úloha CMR a biomarkerov je v štádiu výskumu. V praxi však o nej treba uvažovať u diabetika s echokardiografickým nálezom hypertrofie ĽK a prejavmi SZ po vylúčení koronárnej choroby, nekontrolovanej hypertenzie a iných príčin hypertrofie.

## Záver

Hypertrofia ĽK je síce pomerne bežným nálezom, vyžaduje však pozornosť nielen kardiológov, ale aj ďalších odborností zainteresovaných v manažmente pacienta. Aj keď DM a komorbidity, ktoré ho sprevádzajú, môžu samy viesť k rozvoju hypertrofie ĽK, nemali by sme predovšetkým pri náleze významnej hypertrofie (s hrúbkou steny ĽK  $\geq 13$  mm) zabúdať ani na jej menej časté príčiny. Ich rozpoznanie je založené na poznaní hlavných typických znakov (red flags) a následnej správnej indikácii do-

plňujúcich zobrazovacích, laboratórnych a genetických vyšetrení. Včasná diagnostika potom v mnohých prípadoch umožní kauzálnu špecifickú liečbu, ktorá môže zásadne ovplyvniť prognózu pacienta.

## Literatúra

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322(22): 1561–1566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejm199005313222203>>.
2. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA et al. The Relationship of Left Ventricular Mass and Geometry to Incident Cardiovascular Events. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2148–2155. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.014>>.
3. Levy D, Anderson KM, Savage DD et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108(1): 7–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-108-1-7>>.
4. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population; The Tromsø Study. *Eur Heart J* 1999; 20(6): 429–438. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/ehhj.1998.1314>>.
5. Beneyto M, Cariou E, Brunel J et al. Tip of the iceberg: a tertiary care centre retrospective study of left ventricular hypertrophy aetiologies. *Open Hear* 2021; 8(1). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2020-001462>>.
6. Baig S, Vijapurapu R, Alharbi F et al. Diagnosis and treatment of the cardiovascular consequences of Fabry disease. *QJM* 2019; 112(1): 3–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcy120>>.
7. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379(11): 1007–1016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>>.
8. Falk RH, Alexander KM, Liao R et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(12): 1323–1341. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.053>>.
9. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol* 2008; 101(12): 1787–1791. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.082>>.
10. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30(6): 595–602. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90595-4](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90595-4)>.
11. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34(1): 29–34. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90089-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7)>.
12. Tan Y, Zhang Z, Zheng C et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(9): 585–607. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0339-2>>.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1): 1–39. e14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>>.
14. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(39): 2733–2779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>>.
15. Pelliccia A, Sharma S, Gati S et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardio-

- vascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021; 42(1): 17–96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>>.
16. Peguero JG, Lo Presti S, Perez J et al. Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(13): 1694–1703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.037>>.
  17. Burrage MK, Ferreira VM. Cardiovascular Magnetic Resonance for the Differentiation of Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Heart Fail Rep* 2020; 17(5): 192–204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11897-020-00481-z>>.
  18. Ommen SR, Mital S, Burke MA et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 142(25): e558–e631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>>.
  19. Terryn W, Deschoenmakere G, De Keyser J et al. Prevalence of Fabry disease in a predominantly hypertensive population with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2013; 167(6): 2555–2560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.069>>.
  20. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38(38): 2879–2887. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>>.
  21. Linhart A, Cecchi F. Common presentation of rare diseases: Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Int J Cardiol* 2018; 257: 344–350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.006>>.
  22. Massera D, McClelland RL, Ambale-Venkatesh B et al. Prevalence of Unexplained Left Ventricular Hypertrophy by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in MESA. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(8): e012250. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.012250>>.
  23. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142(1): e7–e22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>>.
  24. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018; 25(4): 215–219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>>.
  25. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(22): 2872–2891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>>.
  26. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propionidocarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(6): 1076–1084. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>>.
  27. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016; 133(24): 2404–2412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>>.
  28. Linhart A, Germain DP, Olivetto I et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(7): 1076–1096. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/ehjhf.1960>>.
  29. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016; 89(1): 44–54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cge.12613>>.
  30. Mehta A, Beck M, Eyskens F et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103(9): 641–659. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcq117>>.
  31. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J* 2013; 34(11): 802–808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs166>>.
  32. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007; 28(10): 1228–1235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153>>.
  33. Thompson RB, Chow K, Khan A et al. T1 mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(5): 637–645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000482>>.
  34. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K et al. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 551–558. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S247814>>.
  35. Elliott P, Baker R, Pasquale F et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011; 97(23): 1957–1960. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300364>>.
  36. Paolillo S, Marsico F, Prastaro M et al. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *Heart Fail Clin* 2019; 15(3): 341–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2019.02.003>>.
  37. Negishi K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: where are we now? *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8(1): 47–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/cdt.2018.01.03>>.



# Kortikosteroidy v liečbe diabetického edému makuly

## Corticosteroids in the treatment of diabetic macular edema

Jana Štefaničková, Silvia Krajčovičová

Klinika oftalmológie LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ MUDr. Jana Štefaničková, PhD. | jstefanicka@gmail.com | www.unb.sk

Doručené do redakcie 14. 1. 2021

Prijaté po recenzii 1. 3. 2021

### Abstrakt

Diabetický edém makuly je hlavnou príčinou poklesu zrakovej ostrosti u pacientov s diabetom v rozvinutých krajinách. Etiopatogeneticky ide o multifaktoriálne ochorenie, v ktorom zohráva úlohu zvýšená produkcia cievného endotelového rastového faktoru, oxidačný stres, zápal a rôzne metabolické pochody, čo v konečnom dôsledku vedie k zrušteniu hemoretinálnej bariéry, strate pericytov, narušeniu tesných spojení endotelových buniek a vzniku edému makuly. Po dobu viac ako 30 rokov bola zlatým štandardom v liečbe diabetického edému makuly laserkoagulácia. V posledných rokoch sa do prvej línie liečby diabetického edému makuly dostali antirastové faktory, ale kortikosteroidy majú dôležité postavenie u určitej skupiny pacientov. Využívajú sa pre svoj protizápalový, antiapoptotický, antiedematózný a antiangiogénny účinok. Táto liečba môže byť efektívna u pseudofakických očí refraktérnych na liečbu blokátormi cievného endotelového rastového faktoru alebo u recidivujúcich edémov, je metódou voľby u tehotných a kojacich žien alebo u pacientov, ktorí nie sú schopní z rôznych dôvodov podstúpiť početné mesačné intravitreálne aplikácie. V súčasnosti sa používa triamcinolon acetonid, intravitreálny implantát dexametazónu a intravitreálny implantát fluocinolónu. Dlhodobou používaný triamcinolon acetonid intravitreálne je tzv. off-label liečba v tejto indikácii. Vedľajšie účinky používania intravitreálnych steroidov sú vznik a progresia katarakty a zvýšenie vnútroočného tlaku, nežiadúcim účinkom intravitreálnej liečby, našťastie zriedkavým, je endoftalmitída, odlúčenie sietnice a krvácanie. Pomaly uvoľňujúce intravitreálne implantáty dexametazónu a fluocinolónu redukujú výskyt vedľajších účinkov a znižujú počet aplikácií v manažmente pacienta s diabetickým edémom makuly.

**Kľúčové slová:** cieвне endotelové rastové faktory – dexametazón – diabetický edém makuly – fluocinolón – kortikosteroidy – laserkoagulácia sietnice – triamcinolón

### Abstract

Diabetic macular edema is the main cause of decreased vision in diabetic patients in developing countries. Pathogenesis is multifactorial, upregulation of vascular endothelial growing factor, oxidative stress, inflammation and different metabolic pathways lead to breakdown of hemoretinal barrier, loss of pericytes, endothelial cells tight junction disruption and formation of macular edema. For more than 30 years, lasercoagulation has been the gold standard in the treatment of diabetic macular edema. Although antivascular endothelial growing factors are the first – line treatment option in eyes with DME, corticosteroids have the important role as well. The main advantage of corticosteroids is their antiinflammatory, antiapoptotic, antiedematous and antiangiogenic effects. This treatment could be especially effective in pseudophakic patients poorly responsive or refractive to antiVEGF treatment, as well as method of choice in pregnant and lactating women or in patients unwilling to come for numerous monthly injections. Currently available triamcinolone acetonide has been used for many years, but is not approved for this indication yet. Intravitreal-steroid-related side effects are cataract and elevation of intraocular pressure corticosteroids are triamcinolon acetonide, dexamethasone and fluocinolone acetonide intravitreal implants, injection – related side effects are endophthalmitis, retinal detachment and bleeding. Sustained release of intravitreal implants of dexamethasone and fluocinolone reduce complications and decreased number of injections in the management of patients with diabetic macular edema.

**Key words:** corticosteroids, diabetic macular edema – dexamethasone – fluocinolone – retinal lasercoagulation – triamcinolone – vascular endothelial growing factor

## Úvod

V súčasnej ére medicíny sme zaznamenali veľký pokrok v liečbe diabetickeho edému makuly (DEM). Mnoho klinických štúdií nám ponúka dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečiv v manažmente DEM, ako napríklad protilátok proti cievnemu endotelovému rastovému faktoru (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor). Desaťročia klinických skúšaní od čias štúdie Early Treatment Diabetic Retinopathy Studie (ETDRS) [1] až po veľké randomizované klinické štúdie posunuli cieľ liečby od prevencie straty videnia k maximálnemu zisku najlepšej korigovanej centrálnej ostrosti zraku (NKCOZ/Best Corrected Visual Acuity – BCVA).

V čase zvyšujúceho sa počtu diabetickeho pacientov rastie aj potreba riešenia očných komplikácií. Manažment diabetickeho je založený na výsledkoch veľkých epidemiologických štúdií a klinických skúšaní ako napríklad ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) a DCCT (The Diabetes Control and Compliance Trial), ktoré potvrdili dôležitosť prísnej kontroly glykémie, hodnôt krvného tlaku krvi a sérových lipidov, čo redukuje incidenciu a závažnosť diabetickej retinopatie (DR) u diabetickeho 1. alebo 2. typu [1–4].

V patogeneze DEM majú kľúčovú úlohu látky VEGF a zápalové cytokíny [5–7]. Cievný endotelový rastový faktor je kritický stimulus pre rozvoj DR a DEM. Blokátory VEGF sú používané ako prvá línia liečby DEM. V protokole I prospektívnej multicentrickej štúdie DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) približne 40 % pacientov randomizovaných v skupine očí liečených ranibizumabom malo perzistujúci DEM v 24. týždni liečby [8]. Predpokladá sa, že aj iné faktory sa podieľajú na vzniku opuchu ako napríklad zápalové faktory. Je dokázané, že zápal má dôležitú úlohu v patogeneze atrotrombózy a mikroalbuminúrie u pacientov s diabetom [9,10]. Neskôr sa zistilo, že vznik zápalovej reakcie je dôležitý všeobecne pri vzniku a zhoršení DR [11] a čiastočne aj pri DEM [7].

Kortikosteroidy sú nešpecifické protizápalové látky, ktorých efekt je podmienený dvoma základnými mechanizmami:

- zníženie tvorby zápalových buniek a mediátorov
- stimulácia produkcie protizápalových mediátorov

Zápalové mediátory, ktorých tvorba je kortikosteroidmi inhibovaná, sú histamín, jednotlivé zložky komplementu, niektoré interleukíny (IL1, IL2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) a ďalšie cytokíny. Súčasne je suprimovaná aj produkcia niektorých buniek zúčastňujúcich sa zápalovej reakcie, napr. leuko-

cytov, čo redukuje kapilárnu permeabilitu. Čo sa týka protizápalových mediátorov, najdôležitejšími sú tzv. lipokortíny indukované kortikosteroidmi v leukocytoch. Dnes je známych minimálne 5 druhov lipokortínov, ktorých gény boli klonované. Hlavným účinkom lipokortínov je inhibícia PLA<sub>2</sub> (fosfolipáza A<sub>2</sub>), ktorá je kľúčovým enzýmom uvoľňujúcim z membránových fosfolipidov kyselinu arachidónovú. Prerušením tohto stupňa sa znižuje tvorba faktora aktivujúceho doštičky (PAF – Platelet-Activating Factor) a všetkých mediátorov COX (cyklooxygenázy) a LOX (lipooxygenázy), a to konkrétne prostaglandínov, tromboxánov a leukotriénov [12]. Kortikosteroidy sa správajú ako stabilizátory hematoretinálnej bariéry, zvyšujú hustotu a aktivitu tesných spojení sietnicových endotelových buniek a zlepšujú oxygenáciu sietnice, na druhej strane majú aj vedľajšie účinky, ktoré sú pomerne bežné [6,7]. Najčastejšie sú to vzostup vnútroočného tlaku a vznik a progresia sivého zákalu. Pre tieto nežiaduce účinky sú kortikosteroidy preferované u pseudofakických očí, ktoré majú perzistentný alebo rekurentný DEM nereagujúci na antiVEGF preparáty alebo u špeciálnej skupiny pacientov, ktorí nie sú schopní podstúpiť liečbu antiVEGF preparátmi, napr. z kardiovaskulárneho hľadiska, alebo nie sú schopní tak často dochádzať na liečbu [2,6].

V súčasnosti sa v liečbe DEM používajú tieto 3 intravitreálne kortikosteroidy: triamcinolón acetonid, dexametazón a fluocinolón.

## Triamcinolon

Triamcinolón acetonid (TA) je syntetický steroid s 5-krát silnejšou protizápalovou aktivitou než hydrokortizón. Dlhotrvajúci účinok má vďaka svojej nízkej rozpustnosti vo vode. Terapeutický účinok 4 mg intravitreálne podaného TA pretrváva v oku približne 3 mesiace [13]. Audren et al [14] skúmali farmakokinetiku TA na súbore 37 očí s difúznym DEM. Priemerný polčas eliminácie TA zo sklovcovej dutiny bol 15,4  $\pm$  1,9 dňa.

V roku 2008 boli publikované výsledky štúdie porovnávajúcej TA 2 mg vs TA 4 mg intravitreálne pod názvom ISIS (Intravitreal Steroid Injection Study) [15]. Táto prospektívna randomizovaná štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť podania TA v liečbe refraktérneho DEM. Boli zaradení pacienti s klinicky signifikantným makulárnym edémom (KSME) trvajúcim  $\geq$  3 mesiace po maximálnej možnej laserovej liečbe s najlepšie korigovanou centrálnou ostrosťou zraku (NKCOZ)  $\leq$  20/40. Priemerný zisk NKCOZ v skupine TA 2 mg bol +7,1 písmena vs +12,5 písmena, v skupine TA 4 mg po 3 mesiacoch. Percento pacientov, ktorí nadobudli zisk NKCOZ +15 písmen v 3. mesiaci bolo

Tab. 1 | Prehľad výsledkov štúdie ISIS. Upravené podľa [5]

skupina	zisk NKCOZ po 3 mesiacoch	zisk NKCOZ > 15 písmen po 3 mesiacoch	zisk NKCOZ > 15 písmen po 6 mesiacoch	nárast IOT > 10 mm Hg
TA 2 mg	+7,1 písmena	23 %	0 %	19 %
TA 4 mg	+12,5 písmena	33 %	21 %	41 %

TA – triamcinolón acetonid

v skupine TA 2 mg a TA 4 mg, 23 % a 33 %, v 6. mesiaci 0 % a 21 %. Zlepšenie NKCOZ bolo častejšie u pacientov s cystoidným edémom makuly oproti difúznemu typu. Zvýšenie intraokulárneho tlaku (IOT)  $\geq 10$  mm Hg bolo pozorované u 19 % očí v skupine TA 2 mg a u 41 % očí skupiny TA 4 mg (tab. 1). Štúdia dokázala pozitívny krátkodobý efekt obidvoch dávok TA na refraktérny DEM, pričom dávka TA 4 mg preukázala vyššiu účinnosť na resorpciu DEM [15].

### Prospektívna štúdia DRCR.net

Prospektívna štúdia DRCR.net **protokol B** [16] porovnávala bezpečnosť a účinnosť TA bez konzervačných látok v 3-ročnom sledovaní. Pacienti boli randomizovaní do 1 z 3 skupín – 1. skupina: TA 1 mg intravitreálne, 2. skupina: TA 4 mg intravitreálne vs 3. skupina pacientov, ktorí boli ošetrovaní fokálnou/grid (mriežkovou) laserkoaguláciou makuly. V skupinách s triamcinolonom bolo možné replikovať TA po 4 mesiacoch pri perzistentnom alebo rekurentnom DEM. Najväčší zisk NKCOZ po 4 mesiacoch bol zaznamenaný v skupine TA 4 mg (+3,8 písmena), ale žiadny významný rozdiel medzi skupinami nebol zaznamenaný na konci 1. roku liečby. Na konci 2. roku liečby najväčší zisk NKCOZ bol v skupine liečenej laserom, čo bolo potvrdené na optickej koherenčnej tomografii (OCT). Na konci 3. roku liečby laserová skupina dosiahla zisk NKCOZ o 5 písmen, kým skupiny s TA nedosiahli zmenu NKCOZ oproti začiatku liečby. Čo sa týka vedľajších účinkov, elevácia vnútroočného tlaku  $> 10$  mm Hg bola v jednotlivých skupinách (laser, TA 1 mg a TA 4 mg) 4 %, 18 % a 33 % (tab. 2) a kumulatívna pravdepodobnosť operácie sivého zákalu vzrástla v skupinách liečených TA na 46 % a 83 %. Na základe týchto pozorovaní bolo zhodnotených, že TA v dávke 1 mg a alebo 4 mg intravitreálne neprináša dlhotrvajúci benefit v liečbe DEM v porovnaní s laserovou foto-koaguláciou makuly [16,17].

Skupina DRCR.net neskôr spustila veľkú randomizovanú klinickú štúdiu DRCR.net **Protokol I** [8,18], v ktorej porovnávala 4 liečebné skupiny: ranibizumab v dávke 0,5 mg + skorá laserkoagulácia (LK) makuly, ranibizumab v dávke 0,5 mg + odložená LK makuly, TA 4 mg + skorá LK makuly, placebo (sham) + skorá LK makuly. Po 1. roku bol zisk NKCOZ v jednotlivých skupinách +9/+9/+4/+3 písmená, v 2. roku liečby +3,7/+5,8/-1,5 písmena (tab. 3). Od 2. roku liečby pacienti v skupine TA + skorý LK mohli dostať ranibizumab (RNB) pri pretrvávajúcom edému, ale v 5. roku táto skupina nedosiahla taký zisk NKCOZ ako skupiny liečené s ranibizumabom od začiatku. Pacienti, ktorí boli pri zaradení do štúdie pseudofakickí, v ramene TA 4 mg + skorá LK zaznamenali podobné zlepšenie NKCOZ (+8 písmen) ako v skupinách ranibizumab 0,5 mg + skorá LK makuly (+8 písmen) a ranibizumab 0,5 mg + odložená LK makuly (+7 písmen). Priemerne na nižšom zisku písmen v skupine TA + skorá LK sa veľkou mierou podieľal rozvoj katarakty. Operácia katarakty bola nevyhnutná u 55 % pacientov liečených TA na rozdiel od 12 % v skupine pacientov liečených ranibizumabom.

Medzi pseudofakickými pacientmi v ramene TA + skorá LK bol zisk NKCOZ väčší než v skupine s LK a bol porovnateľný so ziskom NKCOZ v skupinách s RNB. Avšak riziko elevácie IOT v skupine TA + skorá LK bolo vyššie (38 %) ako v ramene RNB + skorá LK. Podľa výstupov z DRCR.net Protokolu I je RNB efektívny v liečbe DEM a TA je vhodnou alternatívou u pseudofakických očí [8,18].

**Protokol J** štúdie DRCR.net hodnotil krátkodobý efekt intravitreálne podaného RNB a TA u pacientov s DEM, ktorí dostali LK – grid/fokálny + panretinálnu fotokoaguláciu sietnice. Záverom tohto protokolu bol pozitívny vplyv intravitreálne podaného RNB (2 injekcie) a TA (1 injekcia) na NKCOZ a edém makuly v 14. týždni liečby [19].

**Tab. 2 | Vedľajšie účinky liečby v DRCR.net protokole B počas sledovacej doby 3 rokov v jednotlivých skupinách. Upravené podľa [16]**

skupiny	vzostup IOT o 10 mm Hg	kumulatívna pravdepodobnosť operácie katarakty
fokálna/grid laserkoagulácia	4 %	31 %
TA 1 mg	18 %	46 %
TA 4 mg	33 %	83 %

**Tab. 3 | Hodnotenie NKCOZ po 1., 2. a 5. roku liečby, vedľajšie účinky liečby po 2. roku v DRCR.net Protokole I v jednotlivých ramenách. Upravené podľa [8,18]**

skupiny	NKCOZ 1. rok	NKCOZ 2. rok	NKCOZ 5. rok	zisk +15 písmen 5. rok	kumulatívna pravdepodobnosť operácie katarakty 2. rok	vzostup IOT o 10 mm Hg 2. rok
RNB + skorá LK	+9	+3,7	+7,2	27 %	12 %	5 %
RNB + odložená LK	+9	+5,8	+9,8	38 %	12 %	----
TA + skorá LK	+4	-1,5	----	----	55 %	38 %
placebo/sham + skorá LK	+3	----	----	----	----	----

IOT – vnútroočný tlak RNB – ranibizumab TA – triamcinolon

**Protokol E** štúdie DRCR.net porovnával peribulbárnu aplikáciu TA s laserovou fotokoaguláciou u pacientov s miernym DEM a NKCOZ 20/40 a lepšou. Pacienti boli randomizovaní do 5 skupín: fokálna/grid LK, predná subtenonská injekcia TA, predná subtenonská injekcia TA+ LK, zadná subtenonská injekcia TA a zadná subtenonská injekcia TA + LK. Výsledná NKCOZ nebola štatisticky rozdielna medzi skupinami [20].

### Zmeny v morfológii retiny u pacientov s DME pri liečbe TA a RAN: analýza

V nedávnej detailnej analýze na 25 očiach s DEM Karts et al [21] porovnávali zmeny v sietnicovej morfológii na SD-OCT – cysty vo vonkajšej nukleárnej vrstve (Outer Nuclear Layer – ONL) a vo vnútornej nukleárnej vrstve (Inner Nuclear Layer – INL) počas 12-mesačnej liečby RNB alebo TA. Pacienti liečení RNB mali lepšie výsledky NKCOZ po 12-mesiacoch než oči liečené TA, avšak redukcia edému po 12 mesiacoch bola porovnateľná. Subretinálna tekutina a cysty vo vnútornej nukleárnej vrstve sa zmenšili skôr než tekutina akumulovaná vo vonkajšej nukleárnej vrstve, ktorá sa zdala byť viac perzistentná v obidvoch ramenách. Na fluoresceínovej angiografii sa oblasť presakovania zmenšila signifikantne v obidvoch skupinách. Napriek vyššej dávke TA boli obidve terapie bezpečné a efektívne pri liečbe DEM. Pri porovnaní obidvoch skupín nahromadenie tekutiny vo vnútorných vrstvách sietnice a subretinálne odpovedala na liečbu lepšie než kolekcia tekutiny vo vonkajších častiach sietnice [21,22].

### Štúdia TANZANITE

V 2. fáze klinického skúšania/štúdie TANZANITE [23] bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť 1 suprachoroidálnej injekcie TA (Zuprata, 40 mg/ml, Clearside Biomedical, Alpharetta, GA) u pacientov s edémom makuly po uzávere sietnicovej žily podanej súčasne s intravitrealnou injekciou afliberceptu. Ako komparátor bola použitá skupina pacientov liečených len afliberceptom. Výsledky ukázali, že 78 % pacientov liečených kombinovanou liečbou nevyžadovali dodatočnú aplikáciu po dobu 3 mesiacov v porovnaní s 30 % v kontrolnej skupine [23].

Na základe týchto výsledkov začala multicentrická štúdia HULK [24] hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť 1 suprachoroidálnej injekcie TA (CLS-TA) podanej súčasne s intravitrealnou injekciou afliberceptu. Do štúdie bolo zaradených 20 pacientov, rozdelených do 2 skupín, bez predchádzajúcej liečby základného ochorenia a už predtým liečení pacienti. Pacienti v obidvoch skupinách boli liečení CLS-TA na prvej návšteve a v skupine doteraz

neliečených pacientov bola aplikovaná ešte 1 injekcia afliberceptu intravitrealne. Reaplikácia bola možná podľa potreby a podľa vopred určených kritérií. Podanie TA do suprachoroidálneho priestoru maximalizuje hladiny účinnej látky v sietnici a zároveň minimalizuje hladiny TA v prednej komore, čo potenciálne redukuje rozvoj katarakty a eleváciu vnútroočného tlaku. Doteraz sú k dispozícii 6-mesačné výsledky prezentované na AAO Subspecialty Days v novembri 2017 v New Orleans dr. Wykoffom. Priemerná zmena NKCOZ u všetkých pacientov bola +5,2 písmena, v skupine doteraz neliečených pacientov +8,5 písmena v porovnaní s +1,1 písmena v skupine doteraz liečených pacientov. Priemerná redukcia centrálnje hrúbky makuly (Central Macular Thickness – CMT) za 6 mesiacov bola od 100–348  $\mu$ m u všetkých pacientov. Priemerný vnútroočný tlak u všetkých pacientov bol relatívne stabilný s eleváciou 1–2,5 mm Hg v 4. a 5. mesiaci. 2 pacienti v ramene doteraz liečenom dosiahli zvýšenie vnútroočného tlaku > 10 mm Hg. Priemerný počet CLS-TA u všetkých pacientov bol 3 za 6 mesiacov sledovacej doby, a 50 % pacientov vyžadovalo žiadnu alebo 1 reaplikáciu. Čo sa týka bezpečnosti, žiadny vážny očný ani systémový vedľajší účinok nebol zaznamenaný [23,24].

### Terapeutický prínos

Intravitrealne podávaný TA je efektívny v liečbe DEM [2,13,21–24]. V súčasnosti je jeho použitie „off-label“. Jeho nižšia účinnosť v niektorých sledovaniach je s najväčšou pravdepodobnosťou v dôsledku rozvoja katarakty. Triamcinolón acetonid sa ale stále používa v praxi najmä u pseudofakických očí, očí suboptimálne reagujúcich na antiVEGF liečbu a očí so slabou NKCOZ. Opatrnosť v používaní treba u očí so známym glaukómovým ochorením v anamnéze [8,17].

### Dexametazón

Dexametazón (DEX) vo forme intravitrealneho implantátu bol vyvinutý za účelom redukcie rizika komplikácií spojených s opakovaným podávaním TA intravitrealne. Je to biodegradabilný kopolymér kyseliny polymliečnej-glykolovej zložený z mikronizovaného dexametazónu schopný uvoľňovať kortikosteroid do sklovцovej dutiny približne počas 6 mesiacov (Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA). Je 5-krát účinnejší ako TA a 2-krát účinnejší ako fluocinolon acetonid (FA) [25].

### Štúdia MEAD

Pilotná 3-ročná randomizovaná štúdia MEAD [26] (n = 1 048) hodnotila bezpečnosť a účinnosť podávania in-

Tab. 4 | Prehľad 3-ročných výsledkov štúdie MEAD. Upravené podľa [26]

skupina	priemerný počet injekcií	zisk NKCOZ > 15 písmen (%)	redukcia CMT ( $\mu$ m)	rozvoj katarakty (%)	vzostup IOT > 10 mm Hg (%)
DEX 0,7 mg	4,1	22,2	-111,6	67,9	27,7
DEX 0,35 mg	4,4	18,4	-107,9	64,2	24,8
kontrolné	3,3	12	-41,9	20,4	9,1



travitreálneho implantátu dexametazónu v dávkach 0,35 mg a 0,7 mg u pacientov s DEM, s možnosťou opakovanej aplikácie na základe preddefinovaných kritérií nie častejšie ako 6 mesiacov (tab. 4).

Priemerný počet aplikácií v jednotlivých skupinách – DEX 0,7 mg, DEX 0,35 mg a kontrolná skupina počas 3-ročnej sledovacej doby bol: 4,1/ 4,4/ 3,3 injekcie. Zlepšenie NKCOZ o  $\geq 15$  písmen dosiahlo v jednotlivých skupinách: 22,2 %/ 18,4 %/ 12 % zaradených pacientov. V podskupine pacientov s DEM predtým liečených intravitreálne antiVEGF preparátmi, TA alebo ich kombináciou bol zaznamenaný zisk NKCOZ  $\geq 15$  písmen u 21,5 % pacientov liečených DEX 0,7 mg vs 11,1 % pacientov kontrolnej skupiny. Najväčšia redukcia priemernej CMT bola zaznamenaná v ramene DEX 0,7 mg (-111,6  $\mu\text{m}$ ). Z vedľajších účinkov bol najčastejšie zaznamenaný rozvoj katarakty – DEX 0,7 mg, DEX 0,35 mg a kontrola: 67,9 %, 64,2 % a 20,4 %. Vzostup vnútroočného tlaku o  $\geq 10$  mm Hg bol najčastejšie v skupinách s DEX – implantátom 27,7 %, resp. 24,8 %. Antiglaukómová chirurgická liečba bola nutná len u 0,6 %, resp. 0,3 % očí. Zaradení boli väčšinou pacienti s dlhotrvajúcim DEM (priemer 23 mesiacov) s predchádzajúcou LK makuly (65 %), liečbou inými kortikosteroidmi (16,5 %) alebo antiVEGF preparátmi (7,1 %) [26].

### Štúdia PLACID

V štúdii PLACID (n = 253) pacienti s difúznym DEM boli liečení DEX 0,7 mg alebo placebo/sham s naslednou laserkoaguláciou makuly po 1 mesiaci. V oboch skupinách bola LK opakovaná v 3-mesačných intervaloch. Po 12 mesiacoch liečby nebol zaznamenaný signifikantný rozdiel v NKCOZ medzi skupinami. Avšak NKCOZ bola signifikantne zlepšená v 1. a 9. mesiaci liečby (+7,9 písmena v ramene DEX + LK vs +2,3 písmen v ramene placebo/sham + LK). Vzostup vnútroočného tlaku o  $\geq 10$  mm Hg bol u 15,2 % pacientov v skupine liečenej DEX + LK. Liečba bola len medikamentózna. Po 12 mesiacoch od začiatku liečby 3,2 % pacientov podstúpilo operáciu katarakty [27].

### Štúdia BEVORDEX

Za účelom porovnania účinnosti DEX – implantátu a liečby antiVEGF bola nadizajnovaná štúdia BEVORDEX [28]. Pacienti boli randomizovaní do 2 skupín: bevacizumab

(BCZ) podávaný každé 4 týždne alebo DEX 0,7 mg každých 16 týždňov v režime PRN (pro re nata, t.j. v čase potreby). Štúdia zahŕňovala 88 očí 61 pacientov s DEM. Zisk NKCOZ o  $\geq 10$  písmen bol zaznamenaný u 40 % pacientov skupiny BCZ a 41 % pacientov skupiny DEX. Žiadne z očí v BCZ-ramene nestratilo  $\geq 10$  písmen, kým v DEX-ramene 11 % pacientov malo pokles vo videní hlavne kvôli katarakte. Priemerný počet injekcií za 12 mesiacov v BCZ-ramene bol 8,6 a len 2,7 v DEX-ramene (tab. 5) [17,28].

Vzhľadom na rastúce množstvo vitrektómii medzi pacientmi s DR je potrebná liečba s dlhým účinkom trvania.

### Štúdia CHAMPLAIN

V prospektívnej multicentrickej štúdii CHAMPLAIN [29] bolo sledovaných počas 26 týždňov 55 očí s refraktérnym DEM po pars plana vitrektómii trvajúcim priemerne 43 mesiacov, ktoré boli liečené DEX – implantátom. V 8. týždni 30,4 % pacientov malo zisk  $\geq 10$  písmen a 42,9 % zisk  $\geq 5$  písmen [29]. Implantát DEX je jediný liek, ktorý má zrealizovanú prospektívnu randomizovanú štúdiu na očiach po pars plana vitrektómii (PPV).

### Štúdia DRCCR.net protokol U

Štúdia DRCCR.net protokol U [30] (n = 129) hodnotila efekt pridania DEX-implantátu k terapii preparátom antiVEGF u pacientov s perzistujúcim DEM s NKCOZ 20/32–20/320 a predchádzajúcou liečbou blokátormi VEGF. Pacienti boli randomizovaní do 2 skupín: kombinovaná liečba (DEX + RNB) a kontrolná skupina (RNB). Priemerná zmena NKCOZ od randomizácie po 24. týždeň bola v kombinovanom ramene +2,7 písmena a v RNB-ramene +3,0 písmena. Priemerný pokles CMT v kombinovanej skupine bol -110  $\mu\text{m}$  a v RNB-ramene -62  $\mu\text{m}$ . Antiglaukómová liečba bola nutná u 29 % pacientov v kombinovanom ramene. Pridanie DEX-implantátu k liečbe antiVEGF u pacientov pokračujúcich v liečbe RNB neprinieslo výraznejšie zlepšenie NKCOZ po 24 týždňoch [30].

V apríli 2018 Busch et al [31] publikovali výsledky retrospektívnej multicentrickej štúdie (n = 110) porovnávajúcej pokračujúcu antiVEGF-liečbu vs liečbu DEX-implantátom po úvodných 3 aplikáciách antiVEGF-preparátu u pacientov s refraktérnym DEM. Boli zaradení pacienti so ziskom  $\leq 5$  písmen alebo pacienti s redukciou

Tab. 5 | Prehľad zmien počas 12 mesiacov sledovania v štúdii BEVORDEX. Upravené podľa [28]

rameno	zisk NKCOZ > 10 písmen (%)	pokles NKCOZ < 10 písmen (%)	redukcia CMT ( $\mu\text{m}$ )	počet injekcií
BCZ	40	0	-122	8,6
DEX 0,7 mg	41	11	-187	2,7

BCZ – bevacizumab DEX – mikronizovaný dexametazonový implantát

Tab. 6 | Prehľad zmien počas sledovacej doby 24 mesiacov štúdie FAME. Upravené podľa [32]

skupina	zisk NKCOZ > 15 písmen (%)	zmena NKCOZ po 2 rokoch (písmena)	operácia katarakty (%)	glaukómová operácia (%)
0,5 $\mu\text{g}/\text{deň}$	28,6	+5,4	50,9	8,1
0,2 $\mu\text{g}/\text{deň}$	28,7	+4,4	41,1	3,7
kontrola	16,2	+1,7	7,0	0,5

CMT  $\leq 20$  % po úvodných 3 dávkach antiVEGF-liečby. Priemerná zmena NKCOZ po 12 mesiacoch liečby v skupine antiVEGF bola  $-0,4 \pm 10,8$  písmena vs  $+6,1 \pm 10,6$  písmena v DEX-skupine. Oči v DEX-skupine mali väčšiu pravdepodobnosť získať  $\geq 10$  písmen po 12. mesiacoch liečby. U pacientov s refraktórnym DEM po 3 aplikáciách antiVEGF-preparátu v DEX-skupine boli zaznamenané lepšie funkčné aj anatomicke výsledky oproti pacientom, ktorí naďalej pokračovali len v samotnej antiVEGF-liečbe [31].

## Fluocinolón

Fluocinolón acetonid (FA) je biologicky nerozložiteľný (na rozdiel od dexametazónu) mikroimplantát s postupným uvoľňovaním (Iluvien, Alimera, Alpharetta, GA, USA) aplikovateľný predplneným 25-gauge injektorom s postupným uvoľňovaním 0,2  $\mu\text{g}/\text{deň}$  [13].

## Štúdiá FAME

Dlhotrvajúci klinický účinok FA implantátu 0,2  $\mu\text{g}/\text{deň}$  vs 0,5  $\mu\text{g}/\text{deň}$  bol hodnotený v prospektívnej, randomizovanej, dvojito maskovanej multicentrickej štúdií FAME [32,33] (Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema), do ktorej bolo zaradených 956 očí. Oči boli randomizované do 3 skupín: oči, ktorým bol aplikovaný implantát s vyššou dennou dávkou (0,5  $\mu\text{g}/\text{deň}$ ), oči s implantátom s nižšou dennou dávkou (0,2  $\mu\text{g}/\text{deň}$ ) a falošná injekcia (kontrolná skupina). V skupinách liečených s FA implantátom bolo dosiahnuté zlepšenie NKCOZ  $\geq 15$  písmen už po 3 týždňoch u 28,6 %, resp. 28,7 % očí. Tento zisk NKCOZ sa udržal počas celej sledovacej doby štúdie, taktiež ako výrazný pokles CMT (tab. 6) [32].

V liečených skupinách bola častejšia operácia katarakty oproti kontrolnej skupine. Operácia katarakty bola realizovaná v jednotlivých skupinách (0,5  $\mu\text{g}/\text{deň}$ , 0,2  $\mu\text{g}/\text{deň}$  a kontrola) u 50,9 %, 41,1 % a 7 % očí. Zlepšenie NKCOZ u očí, ktoré podstúpili operáciu katarakty, bolo podobné ako u očí, ktoré boli pseudofakické pri randomizácii. Nárast intraokulárneho tlaku bol zaznamenaný v oboch liečených skupinách. Chirurgické riešenie glaukómu bolo realizované u 8,1 % očí liečených implantátom s vyššou dennou dávkou, resp. u 3,7 % s nižšou dávkou [32,33].

Po 36 mesiacoch boli dosiahnuté lepšie funkčné výsledky u očí s trvaním edému viac ako 3 roky (34,0 % vs 22,3 %). Tento zaujímavý výsledok autori vysvetľujú výraznejšou úlohou VEGF v počiatočnom rozvoji DEM, kým

DEM v chronickom štádiu je potencovaný zápalovými cytokínmi [32,33]. Účinnosť preparátu FA u dlhotrvajúcich DEM bola následne overená aj viacerými real-life štúdiami [34–37].

## Diskusia

Blokátory cievneho endotelového rastového faktoru (VEGF) sú celosvetovo používané ako prvá voľba v liečbe DEM. Aj napriek tejto účinnej liečbe je skupina pacientov s refraktórnym edémom, ktorí slabo odpovedajú na túto liečbu [17].

Dôležitosť kortikosteroidov v liečbe refraktérneho DEM nereagujúceho optimálne na doterajšie liečebné možnosti bola dokázaná vo viacerých klinických skúšaních [8,15,16,18–20,26–29,32,33].

Triamcinolón acetonid, dexametazón a fluocinolón sa líšia v sile, rozpustnosti a farmakokinetickom profile (tab. 7). Vďaka nízkej rozpustnosti TA sa používa bolusová injekcia do sklovca, v ktorom sa čiastočky TA rozpúšťajú postupne.

Dexametazónový implantát (Ozurdex), najrozpuštniejší zo všetkých troch preparátov, je vpravený do oka prostredníctvom injektora.

Fluocinolón neresorbovateľný implantát sa aplikuje v podobe intravitreálnej injekcie pomocou predplneného injektora. Tieto odlišné cesty dopravenia účinnej látky do oka podmieňujú rôzne trvania ich terapeutického účinku. Pre liečivá s väčšou gramážou (TA, DEX) je najvyššia účinnosť pozorovaná počas úvodnej fázy a s následným poklesom. Fluocinolón si stabilný účinok udržiava počas celého trvania terapeutického efektu. Jedno z vysvetlení dôležitosti postupného denného uvoľňovania účinnej látky je, že vysoká dávka by „šokovala“ systém a bunky by sa stali dependentné od vysokých koncentrácií účinnej látky [38].

Post hoc analýza protokolov I DRRCR.net a FAME ukázala, že kortikosteroidy majú potenciál nielen znížiť hrúbku sietnice, ale aj oddialiť progresiu diabetickej retinopatie do proliferatívneho štádia.

Keďže sú známe nežiaduce účinky kortikosteroidnej liečby, jedným z cieľov liečby je maximalizovať dávku a zároveň minimalizovať vznik nežiadúcich účinkov. Minimalizáciou styku účinnej látky s trámčinou trabekula prostredníctvom zadného uloženia implantátu sa môže výška elevácie intraokulárneho tlaku znížiť [38]. V klinických štúdiách s FA je počet antiglaukómových operácií pri použití preparátu Iluvien 7-krát nižší ako pri liečbe inými kortikosteroidnými preparátmi [33]. Môžeme to

**Tab. 7 | Prehľad farmakokinetických vlastností jednotlivých kortikosteroidných preparátov. Upravené podľa [38]**

preparát	dávka (mg)	denné uvoľnenie účinnej látky	aplikácia	trvanie terapeutického účinku
Ozurdex	0,7	neznáme	injekčne	2–4 mesiace
TA	4,0	neznáme	injekčne	1–3 mesiace
Iluvien	0,19	0,2 $\mu\text{g}/\text{deň}$	injekčne	36 mesiacov

TA – triamcinolón acetonid

vysvetliť nízkou dennou dávkou účinnej látky uvoľnenej z implantátu a jeho umiestnenia v zadnej časti oka [38].

Aplikácia kortikosteroidov sa odporúča u pacientov, ktorí suboptimálne reagujú na liečbu blokátormi VEGF alebo už pri začiatku liečby majú chronický DEM. Skorý prechod na liečbu kortikosteroidmi môže zlepšiť výsledky liečby [17,22,31].

Okrem toho je tu špeciálna skupina pacientov, u ktorých by mali byť kortikosteroidy zvolené ako prvá línia liečby:

- pacienti s čerstvou kardiovaskulárnou príhodou
- tehotné a kojace ženy
- pacienti, ktorí nie sú schopní alebo odmietajú absolvovať časté aplikácie
- u očí s DME podstupujúcich operáciu sivého zákalu
- u očí po PPV [39,40]

## Záver

Neustále napredovanie zobrazovacích metód nám umožňuje veľmi skorý záchyt diabetických zmien a efektívny monitoring ochorenia. Vzhľadom na multifaktoriálnosť diabetu musí byť liečba DEM komplexná, od úpravy stravovacích návykov až po farmakoterapiu či chirurgické riešenie. Snaha o kompenzáciu základného ochorenia vedie k spomaleniu progresie komplikácií.

V prípade fokálneho edému nezasahujúceho centrum makuly je vhodnou liečbou fokálna laserkoagulácia makulárnej krajiny. Prvou voľbou farmakologickej liečby pri DEM sú blokátory cievneho endotelového rastového faktoru, prípadne v kombinácii s odloženou laserkoaguláciou makuly. Bolo dokázané, že v úvode rozvoja DEM zohrávajú kľúčovú úlohu okrem iného hlavne cievne endotelové rastové faktory, kým vo fáze chronicity sú prítomné viac zápalové cytokiníny. Na základe toho možno liečbu perzistujúceho DEM doplniť o intravitreálne podávané kortikosteroidy, ktoré si dokážu efektívne poradiť s lokálnou zápalovou reakciou. Najnovšie preparáty ponúkajú rôzne možnosti podania kortikosteroidu intravitreálne, buď v podobe injekcie alebo implantátu s postupným uvoľňovaním účinnej látky za účelom znížiť počet injekcií a zlepšiť adhérenciu pacienta k liečbe.

## Literatúra

1. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12): 1796–1806.
2. Demirel S, Argo C, Agarwal A et al. Updated on clinical trials in diabetic macular edema. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2016; 23(1): 3–12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0974-9233.172293>>.
3. [UKPDS Study Group]. Intensive blood – glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. (*UKPDS*). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
4. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*

- 1993; 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>>.
5. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003; 110(9): 1690–1696. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00568-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00568-2)>.
6. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112(5):806–816. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.11.045>>.
7. Funatsu H, Noma H, Mimura T et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116(1): 73–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.037>>.
8. Elman MJ, Bressler NM, Qin H et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow – up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 609–614. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.033>>.
9. Ridker Pm, Hennekens CH, Bouring JE et al. C- reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342(12): 836–843. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003233421202>>.
10. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W et al. Plasma concentrations of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia*1999; 42(3): 351–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001250051162>>.
11. Funatus H, Yamashita H, Noma H et al. Aqueous humor levels of cytokines are associated to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(1): 3–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00417-004-0950-7>>.
12. Mirossay L, Mojžiš J et al. Základná farmakológia a farmakoterapia. *Equilibria: Košice* 2009: 185–186. ISBN 9788089284436.
13. Whitcup SM, Cidlowski JI, Csaky KG et al. Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(1): 1–12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1167/iovs.17-22259>>.
14. Audren F, Tod M, Massin P et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(10): 3435–3441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1167/iovs.03-1110>>.
15. Kim JE, Pollack JS, Miller DG et al. ISIS-DME: A Prospective, Randomized, Dose-Escalation Intravitreal Steroid Injection Study for Refractory Diabetic Macular Edema. *Retina* 2008; 28(5):735–740. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e318163194c>>.
16. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP et al. [Diabetic Retinopathy Clinical Research Network]. Three-year Follow Up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(3): 245–251. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2008.610>>.
17. Schwartz SG, Scott IU, Stewart MW et al. Update on corticosteroids for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1723–1730. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S115546>>.
18. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs. Deferred Laser Treatment: 5-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 2015; 122(2): 375–381. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.047>>.
19. Google J, Brucker AJ, Bressler NM et al. [Diabetic Retinopathy Clinical Research Network]. Randomized Trial Evaluating Short-Term Effects of Intravitreal Ranibizumab or Triamcinolone Acetonide on Macular Edema Following Focal/Grid Laser for Diabetic Macular Edema in Eyes Also Receiving Panretinal Photocoagulation. *Retina* 2011; 31(6): 1009–1027. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e318217d739>>.
20. Chew E, Strauber S, Beck R et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial of peribulbar triamcinolone aceto-

- nide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology* 2007; 114(6): 1190–1196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.02.010>>.
21. Karst SG, Lammer J, Mitsch C et al. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(1): 49–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00417-017-3828-1>>.
  22. Urias EA, Urias GA, Monickaraj F et al. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: Beyond VEGF. *Vision Res* 2017; 139: 221–227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2017.06.015>>.
  23. Campochiaro PA, Wykoff CC, Brown DM et al. Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Retinal Vein Occlusion: Results of the Tanzanite Study. *Ophthalmol Retina* 2018; 2(4): 320–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2017.07.013>>.
  24. Wykoff CC. Visual acuity gains seen in HULK trial. *Healio Ophthalmology* [online]. [13–11–2017]. Dostupné z WWW: <<https://www.healio.com/ophthalmology/retina-vitreous/news/online/%7Bfc-d4aff1-8064-4698-a608-dbc0a890d92e%7D/visual-acuity-gains-seen-in-hulk-trial>>.
  25. Chang Lin JE, Burke JA, Peng Q et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non vitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7): 4605–4609. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1167/iov.10-6387>>.
  26. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr et al. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year randomized, sham-controlled of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(10): 1904–1914. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>>.
  27. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS et al. [Ozurdex PLACID Study Group]. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1843–1851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.018>>.
  28. Gillies MC, Lim LL, Campain A et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2473–2481. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.002>>.
  29. Boyer DS, Faber D, Gupta S et al. [Ozurdex Champlain Study Group]. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011; 31(5): 915–923. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e318206d18c>>.
  30. Maturi RK, Glassman AR, Liu D et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema. *DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(1): 29–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4914>>.
  31. Busch C, Zur D, Frasel-Bell S et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2018; 55(8): 789–796. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1151-x>>.
  32. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. [FAME study group]. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 626–635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.028>>.
  33. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. [FAME study group]. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119(10): 2125–2132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.030>>.
  34. Figueira J, Henriques J, Amaro M et al. A Nonrandomized, Open-Label, Multicenter, Phase 4 Pilot Study on the Effect and Safety of ILUVIEN® in Chronic Diabetic Macular Edema Patients Considered Insufficiently Responsive to Available Therapies (RESPOND). *Ophthalmic Res* 2017; 57(3): 166–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000455235>>.
  35. Massin P, Erginay A, Dupas B et al. Efficacy and safety of sustained-delivery fluocinolone acetonide intravitreal implant in patients with chronic diabetic macular edema insufficiently responsive to available therapies: a real-life study. *Clinical Ophthalmol* 2016; 10: 1257–1264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S105385>>.
  36. Pessoa B, Coelho J, Correia N et al. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant 190 µg (ILUVIEN®) in Vitrectomized versus Nonvitrectomized Eyes for the Treatment of Chronic Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res* 2018; 59(2): 68–75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000484091>>.
  37. Agarwal A, Parriott J, Demirel S et al. Nonbiological pharmacotherapies for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(17): 2625–2635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.1100172>>.
  38. Yang Y, Bailey C, Loewenstein A et al. Intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema. *Pharmacokinetic Considerations*. *Retina* 2015; 35(12): 2440–2449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000726>>.
  39. Zur D, Iglicki M, Loewenstein A. Steroids in the management of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2019; 62(4): 231–236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000499540>>.
  40. Concillado M, Lund-Anderson H, Mathiesen ER et al. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2016; 165: 7–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.02.004>>.



# Alternatívne spôsoby podávania inzulínu

## Alternative ways of insulin application

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

✉ **doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.** | [ingrid.dravecka@upjs.sk](mailto:ingrid.dravecka@upjs.sk) | [www.upjs.sk](http://www.upjs.sk)

Doručené do redakcie 22. 2. 2021

Prijaté po recenzii 11. 3. 2021

### Abstrakt

Liečba inzulínovou pumpou u diabetikov 1. typu má priaznivý vplyv na zlepšenie metabolickej kontroly a kvality života. V súčasnosti používané pumpy sú spoľahlivé, malé, ľahké a čoraz sofistikovanejšie. Vývoj technológií inzulínových púmp zjednodušuje technické aspekty pri užívaní tohto zariadenia. Implantovateľné a bezhadičkové náplastové inzulínové pumpy zvyšujú pohodlie pacienta. Subkutánna aplikácia, ako tradičný spôsob podávania inzulínu pri liečbe diabetes mellitus, je pre mnohých pacientov nepohodlná a bolestivá. Sľubným riešením by mohli byť inteligentné inzulínové systémy reagujúce na glykémiu.

**Kľúčové slová:** bezhadičková inzulínová pumpa – implantovateľná inzulínová pumpa – inteligentný inzulínový systém reagujúci na glykémiu

### Abstract

The insulin pump treatment in patients with type 1 diabetes has a beneficial effect on improvement of their metabolic control and quality of life. The current pumps are reliable, small and light, and are becoming more and more sophisticated. Development in insulin pump technology simplifies the technical aspects of using this device. Implanted insulin pumps and tubeless patch pumps enhance patient's comfort. Subcutaneous injection as the traditional insulin administration in the diabetes treatment is for many patients inconvenient and painful. Smart glucose-responsive insulin delivery systems could be the promising solutions.

**Key words:** implanted insulin pump – smart glucose-responsive insulin delivery system – tubeless patch pump

### Úvod

Benefit glykemickkej kontroly a lepšia kvalita života diabetikov predovšetkým 1. typu liečených inzulínovou pumpou sú dávno známe. Inzulínové pumpy užívané v súčasnosti sú spoľahlivé, bezpečné, malé a ľahké. Ich integrovaný softvér sa taktiež vyvíja a je schopný dávkovať inzulín a merať glykémiu, má funkciu bolusového kalkulátora a povolené prepojenie s inými kompatibilnými systémami. Edukácia o užívaní pumpy a zavedení katétra sú časovo náročné, niektorí pacienti majú psychologický problém byť závislí od externého zariadenia, problémy s upchatím alebo zalomením kanyly, potrebou odpojenia od pumpy napríklad počas sprchovania. Súčasný výskum technológií v oblasti púmp prináša implantovateľné inzulínové pumpy, inzulínové pumpy vo forme náplasti a inteligentné inzulínové systémy prepojené s glukózovými senzormi [1].

### Implantovateľné pumpy

Subkutánna absorpcia inzulínu je pomalá, variabilná a indukuje sekundárnu hyperinzulinémiu a lipodystrofiu. Tieto limitácie viedli k alternatívnym spôsobom kontinuálnej infúzie inzulínu. Pri **intraperitoneálnej** aplikácii inzulínu sa inzulín fyziologicky primárne resorbuje do portálnej žily, v ktorej sa počas prvej pasáže pečeno degraduje asi 50 % inzulínu. Intraperitoneálna aplikácia inzulínu indukuje menšiu periférnu inzulinémiu, čo umožní lepšie vstrebávanie a rýchlejší návrat k bazálnym plazmatickým hladinám. Táto farmakokinetika inzulínu je viac fyziologická a upravuje odpoveď glukagónu na hypoglykémiu. Katéter je zavedený do abdominálnej dutiny, kým samotná pumpa je implantovaná do brušnej steny [1].

### Inzulínové náplastové (patch) pumpy

„Patch“ (náplast) pumpy zjednodušujú technické aspekty a sú pre pacienta komfortnejšie. Termín „náplast“

však môže byť zavádzajúcim označením. Hoci sú tieto pumpy menšie a nepotrebnú hadičku, takisto využívajú subkutánnu kanylu na podávanie inzulínu. Kombinujú funkcie konvenčných inzulínových púmp s ďalšími výhodami ako eliminácia hadičky, sú jednoduchšie a diskrétné. **Omnipod**, obsahujúci pumpu/rezervoár (tzv. pod) (200 U), je adhezívne aplikovaný na telo a mení sa každé 3 dni. Pod (integrováný infúzny set a automatický zavádzač) bezdrôtovo komunikuje s vreckovým personálnym dátovým manažérom (PDM), ktorý manažuje dávkovanie inzulínu [1,2]. Medzi najjednoduchšie patch systémy patrí **V-Go™**, pretože nevyžaduje batérie, programovanie ani vreckové zariadenie. Umožňuje 24-hodinové podanie bazálnej a bolusovej dávky a je vhodný pre pacientov na intenzifikovanom inzulínovom režime. Zariadenie sa naplní analógovým inzulínom, stlačením tlačidla sa ihla zavedie do podkožia a pumpa začne dávkovať 20, 30 alebo 40 jednotiek inzulínu ako bazál, pumpa taktiež umožňuje podávať bolusy [2]. Bezhadčková náplastová inzulínová pumpa **Equil**, bezdrôtovo ovládaná prostredníctvom PDM, umožňuje dávkovanie inzulínu po 0,025 jednotky inzulínu, má bolusový kalkulátor a možnosť 3 bazálnych profilov (obr. 1) [3].

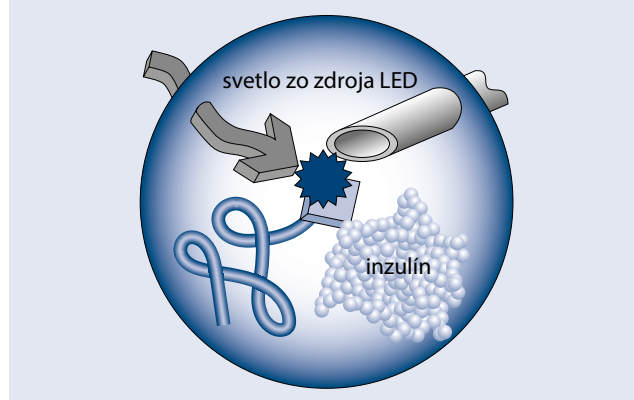
**Obr. 1 | Bezdrôtová náplastová inzulínová pumpa Equil obsahujúca personálny dátový manažér a jednotku pumpa/rezervoár. Upravené podľa [3]**



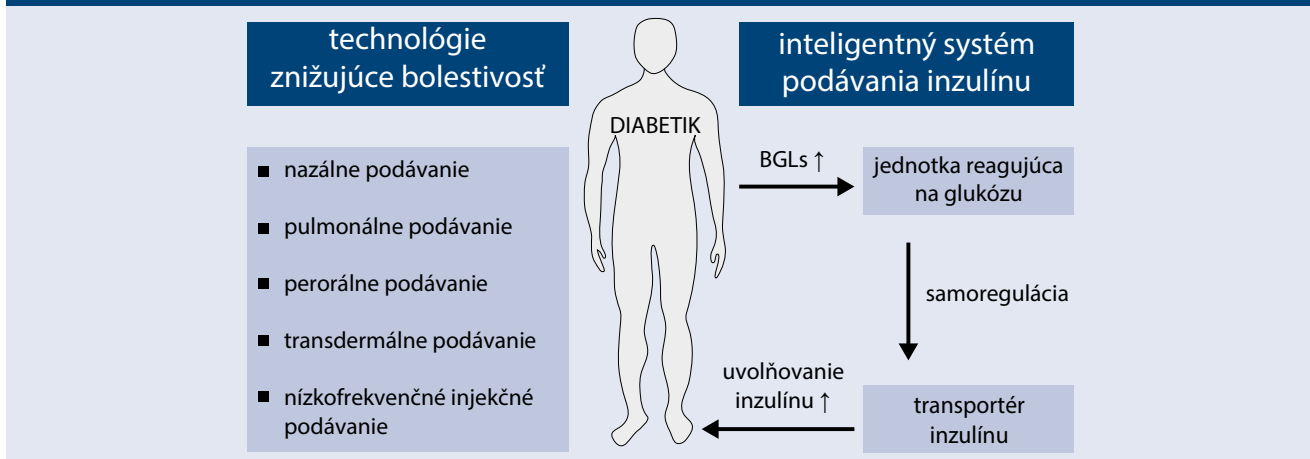
## Svetlom indukované uvoľňovanie inzulínu (Insulin PhotoActivated Depot – PAD)

Materiál obsahujúci inzulín sa podá do kože, kde zostáva neaktívny. Na povrch kože v mieste vpichu sa umiestni malá svetelná dióda obsahujúca LED. Ako odpoveď na koncentráciu glukózy z kontinuálneho glukózového monitoringu (Continuous Glucose Monitoring – CGM), svetelný zdroj vysiela svetelné pulzy cez kožu, ktoré stimulujú uvoľňovanie inzulínu. Zmenou intenzity a/alebo trvania svetla zo zdroja sa môže meniť množstvo inzulínu uvoľňovaného z depa (obr. 2). Zariadenia **1. generácie** dosahujú túto svetlom stimulovanú rozpustnosť inzulínu spojením inzulínu s injikovateľným, ale nerozpustným polymérom. Ako materiál 1. generácie sa používala polyetylén-glykolová živica. Po ožiarení správnou vlnovou dĺžkou svetla sa štípi a uvoľní natívny rozpustný inzulín. Koncentrácia inzulínu v krvnom riečisku bola pozorovaná do 5 minút po ožiarení, čo je rovnaká farmakokinetika ako pri najrýchlejšom inzulíne [4]. Do **2. generácie** PAD patria tzv. makropolyméry. Ďalšou možnosťou je prídanie **katiónových skupín**, ktoré účinne posunú izoelektrický bod modifikovaného inzulínu z normálnej hodnoty pH 5,3 na hodnotu blízku 7. Výsledkom je, že tieto modifikované in-

**Obr. 2 | Svetlom aktivované uvoľňovanie inzulínu (PAD – Photoactivated Insulin Depot). Upravené podľa [6]**



**Schéma 1 | Inteligentné systémy podávania inzulínu a technológie znižujúce bolesť. Upravené podľa [5]**



**BGLs** – Blood Glucose Levels/hladiny glukózy v krvi

zulíny sú vo formulácii rozpustné pri mierne kyslých hodnotách pH, ako je napr. 5, ale rýchlo sa zrážajú po injekcii do neutrálneho prostredia, ako je pokožka, pri pH 7. Takto môžu zostať vo formulácii homogénne a po injekcii účinne tvoriť depo. Po fotolýze sa kationové skupiny odštiepia a natívny rozpustný inzulín sa uvoľní a začne vstrebávať do systémovej cirkulácie. Najnovším spôsobom eliminácie polymérov sú **nepolárne skupiny** [5]. Pri tejto metóde sa nerozpustnosť dosiahne spojením nepolárnej skupiny s inzulínom. Výsledkom je vysoko nerozpustný materiál, ktorý obsahuje viac ako 90 % inzulínu. Materiál je možné mechanicky rozomlieť na častice s nízkym priemerom mikróvov. Získané suspenzie po injekčnom podaní uvoľňujú po fotolýze natívny rozpustný inzulín. Injekcia s obsahom 140 µl takejto suspenzie obsahuje pre bežného dospelého pacienta ekvivalent inzulínu približne na 1 týždeň [4].

### Inteligentné inzulínové systémy

Inteligentný inzulínový systém pozostáva zo senzora na detekciu glykémie a inzulínového nosiča. Aby sa vyhol bolesti pri aplikácii inzulínu perom alebo kanylou (Continuous subcutaneous insulin infusion – CSII), sú inzulínové aplikačné systémy zamerané na menej frekventné podávanie. Alternatívou je perorálne, nazálne, transdermálne podanie, aplikácia do pľúc alebo menej frekventné injekčné podanie inzulínu [2]. Obr. 3 znázorňuje možnosti aplikácie inzulínu a inteligentný inzulínový systém [7].

Vedci vytvorili množstvo inteligentných inzulínových systémov vrátane hydrogélv, membrán, nanočastíc, náplasti a lipozómov na podávanie inzulínu reagujúce

na glykémiu. Schopnosť týchto systémov uvoľňovať inzulín je spustená naviazaním glukózy (obr. 4) [5]. Mikrosféry, častice a hydrogély naplnené inzulínom sú do tela podané **injekčne**, pričom čas uvoľňovania inzulínu z nich je oveľa dlhší ako pri klasickom podaní inzulínu [7]. Nebolestivé ihly, napr. tzv. mikroihlové náplasti (MNPs – Micro Needle Patches) pre transdermálnu aplikáciu inzulínu môžu byť vyrobené z kovu, oxidu kremičitého a polymérov. Ďalšou možnosťou je **perorálne** podanie inzulínu. Ale ako sa vyhnúť enzymatickej degradácii a dosiahnuť lepšiu črevnú permeabilitu? Častice a hydrogély naplnené inzulínom sú potiahnuté protektívnou vrstvou a látkami zvyšujúcimi absorpciu, napr. CPP (Cell Penetrating Peptide) [7,8]. Medzi nebolestivé formy patrí aj podanie inzulínu vo forme prášku do nosovej dutiny a pľúc. Pri **nazálnej** aplikácii je problémový mukociliárny klírens a nedostatočná permeabilita cez epitel, takže zariadenie na aplikáciu inzulínu musí obsahovať aj látky zvyšujúce absorpciu [7]. Prehľad preparátov pre neinvazívne podávanie inzulínu je uvedený v tab.

### Inhalačné podanie inzulínu

Súhlas FDA mali len dva produkty (inhalátory so suchým práškom) – Exubera, ktorá získala súhlas aj EMA, a Afrezza. Avšak v roku 2007 bola Exubera stiahnutá z trhu kvôli dizajnu inhalátora, ktorý bol veľký a nevhodný na nosenie. Exubera vyžadovala tréning na užívanie, sťažene sa dávkovala a vyžadovala pravidelné kontroly funkcie pľúc. Afrezza je neinvazívny, rýchloúčinkujúci inhalovateľný humánny inzulín. Mikročastice dodávajú inzulín do pľúc. Alveolárna tekutina je vhodné prostredie pre rozpuste-

Tab | Možnosti neinvazívneho podania inzulínu. Upravené podľa [9]

spôsob podania	názov produktu	spoločnosť	technológia	status
inhalačná	Exubera	Pfizer	inhalátor inzulínového prášku	stiahnutý z trhu
	Afrezza	Sanofi a MannKind	inhalátor rýchloúčinkujúceho inzulínu	na trhu
	Technosphere	PDC/MannKind Corp	inhalátor mikro-enkapsulového regulárneho inzulínu	na trhu
bukálne	Rapid Mist/Oralin (Oral-lyn)	Generex Biotechnology Corp	oral-lyn: tekutá forma rekombinantného DNA humánneho bukálneho inzulínového spraya	FDA súhlas (09/2009) dostupný na trhu
	Midaform	Monosol Rx, Midatech Company	nanočastice inzulínového filmu	fáza II
perorálne	Capsulin	Diabetology	inzulínové kapsuly potiahnuté obalom, ktorý chráni pred natrávením v žalúdku a čreve	fáza II
	NIN 058	Nobex Corporation and GlaxoSmithKline	inzulínové tablety	fáza III typ 2 fáza II typ 1
	ORMD-0801	Oramed Pharmaceuticals	kapsuly zo solí EDTA	fáza II
	Oral HDV-1	Diasome Pharmaceutical	kapsuly s hepatálnymi vezikulami inzulínu	fáza II
nazálne	ChiSys	Wst Pharmaceutical Services	absorpcia na podklade stimulácie chitosanom	fáza I
okulárne	Gelfoam	Pfizer	absorbovateľná želatínová špongia obsahujúca inzulín v okulárnom matrice	dostupný na trhu
transdermálne	Insupatch	Insuline Medical Ltd	zariadenie ohrievajúce podkožné tkanivo počas podávania inzulínu do tela pumpou	fáza I
	PassPort	Altea Therapeutics	využíva teplo na tvorbu mikropórov na koži na zlepšenie absorpcie inzulínu	fáza II
	U-strip	Encapsulation System, Inc	kombinácia mikroelektronických a ultrazvukových technológií	fáza I

nie mikročastíc inzulínu. Afrezza sa podáva ako bolusový inzulín. Ďalší inhalačný inzulín je menší, diskretný a vhodnejší na nosenie. Inhalátor Dance-501 obsahuje vibračnú mikropumpu. Keďže v náplni je tekutý aerosol, výskyt kašľa je nižší v porovnaní so suchým práškom. Nedostatkom je, že uvoľnenie inzulínu je aktivované dychom, čo bez správneho tréningu by mohlo viesť k fluktuácii biologickej dostupnosti, podobne ako pri dostupných inhalátoroch pri respiračných ochoreniach. Dávka inhalovaného inzulínu by mala byť 10-krát vyššia ako subkutánneho. Inhalovaný inzulín dosiahne signifikantne skôr sérovú koncentráciu v porovnaní so subkutánnym podaním [10].

### Bukálne podanie inzulínu

MidaForm Insulin PharmFilm je rekombinantný humánny inzulín viazaný na glykanom obalené GNP-častice (Gold NanoParticle) nekovalentnou väzbou a vložený do polymérického mukoadhezívneho filmu, ktorý sa vstrebáva cez bukálnu sliznicu. Technológia GNP pomáha liekom pri prechode cez membrány, čím sa zvyšuje stabilita. Častice sú inertné a biokompatibilné. Vzhľadom na malú veľkosť sa GNP vylučujú pečeňou a obličkami. Hoci je technológia sľubná, biologická dostupnosť transbukálneho filmu je nižšia v porovnaní so subkutánnou aplikáciou. Je nepravdepodobné, že MidaForm Insulin sa bude v budúcnosti zdokonaľovať. Ďalším produktom je OralIn spray, ktorý sa podáva ako prandiálny humánny inzulín. Surfaktanty, ktoré formujú micely obsahujúce inzulín, podporujú vstrebávanie inzulínu. Inzulín sa vstrebáva v bukálnej sliznici [10].

### Perorálne podanie inzulínu

GIPET (GastroIntestinal Permeation Enhancement Technology) systém bol vyvinutý pre perorálne podanie inzulínu vo forme tabliet. Patria sem dlho účinkujúci analóg

GIPET I a inzulínové analógy OI320GT, NN-1957, ORMD-0801 vo forme kapsúl. Technológia Protein Oral Delivery (POD) obsahuje enterosolventnú kapsulu, ktorá obsahuje inzulín spolu s inhibítorom proteáz a látkami zvyšujúcimi absorpciu, ktoré uľahčujú vstrebávanie v tenkom čreve [10].

### Transdermálne podanie inzulínu

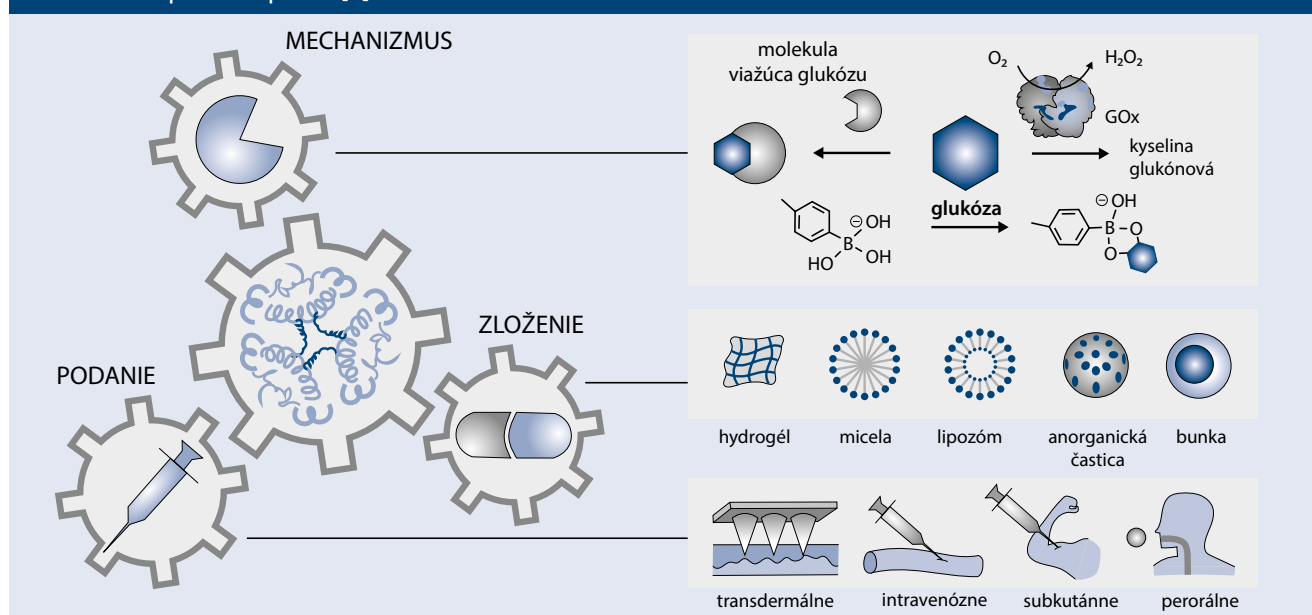
Neinvasívna ultrasonická prúžková (U-Strip) transdermálna náplast je dvojzložkový systém pozostávajúci z inzulínovej náplasti (patch) a U-Strip regulátora, ktorý generuje jedinečný ultrasonický prenos. U-Strip systém využíva dva typy ultrasonických vln. U-strip podáva inzulín (lispro), len ak je aktivovaný ultrazvuk. Náplast je programovateľná a uchováva dáta [10].

**Molekuly a supramolekuly reagujúce na glykémii** sú modifikované glukózooxidázou (GOx), kyselinou fenylboronovou (PBA), čo umožňuje schopnosť reagovať na glukózu. Tieto molekuly sú injekčne podané do cirkulácie. Chemicky modifikované inzulíny viažu alifatické reťazce a PBA. Alifatické domény boli navrhnuté na predĺženie obdobia merania glykémie, kým PBA-skupiny poskytujú modifikovaným molekulám inzulínu schopnosť reagovať na glukózu. **Častice** s veľkosťou od nm po  $\mu\text{m}$  naplnené inzulínom reagujú po injekčnom podaní na glukózu. **Makroskopické hydrogély reagujúce na glykémii** (v mm rozmeroch) pôsobia ako inzulínom naplnené platformy s komplexnejšími štruktúrami v porovnaní s molekulami a časticami. Rýchlosť uvoľňovania inzulínu závisí od veľkosti vnútorných kanálov, ktoré sú regulované zmenou hydrofilnosti. Môžu sa podávať injekčne, transdermálne alebo perorálne (obr. 4) [5,7].

### Systémy založené na GOx

GOx v prítomnosti kyslíka katalyzuje glukózu za tvorby peroxidu vodíka a kyseliny glukónovej. Vzhľadom na

Schéma 2 | Schéma mechanizmu, systémov a spôsobov dodávania inzulínu reagujúceho na glukózu. Upravené podľa [5]





vysokú senzitivitu ku glukóze sa tento katalytický enzým prevažne používa v systémoch, ktoré reagujú na zmenu lokálneho pH, koncentrácií  $H_2O_2$  a hladín  $O_2$  vyvolaných oxidáciou glukózy glukózooxidázou [5,9].

### Systémy reagujúce na pH

Pokles pH asociovaný s konverziou glukózy na kyselinu glukónovú spúšťa konformačné a štruktúrne zmeny s následným uvoľnením inzulínu. Tento efekt sa využíva pri pH-senzitívnych hydrogélach a membránach, degradácii hydrogélach alebo časticiach, „on-off“ membránach a časticiach a biomimetických membránach. **pH-senzitívne hydrogély** sú založené na zmene objemu v reakcii na kolísanie pH v danom prostredí. Zásadité hydrogély sú ionizované, a preto napučávajú pri nižšom pH, zatiaľ čo kyslé hydrogély strácajú náboj, a teda sa pri tých istých podmienkach kontrahujú. To sa využíva pri uvoľňovaní enkapsulovaného inzulínu v závislosti od hladiny glukózy – obr. 5 [5,9]. **Degradácia hydrogélach alebo časticiach** je založená na enkapsulácii inzulínu vo formule rozpadajúcej sa v kyslom prostredí, ako hydrogély, lipozómy a polymérne vezikuly. V porovnaní s objemnými hydrogélmi, mikrogélmi alebo polymerickými vezikulami reagujú rýchlejšie na vonkajší stimul (glukózu) kvôli menšej veľkosti a väčšej špecifickej povrchovej vrstve [5].

„On-off“ membrány a častice s „bránou“ – Chu et al uviedli mikrokapsuly, ktoré reverzibilne reagujú na glukózu. Využili plazmatickú polyakrylovú kyselinu ako kanály reagujúce na pH uložené v membránových póroch, v ktorých GOx enzýmy účinkujú ako glukózové senzory a katalyzátory, ktoré vyvolávajú zmeny pH [11]. **Biomimetické**

**membrány** – fyziologická sekrécia inzulínu z B-buniek je sprostredkovaná vezikulo–membránovou fúziou medzi vezikulami obsahujúcimi inzulín a plazmatickou membránou [5]. Chen et al navrhli artificálnu B-bunkovú superštruktúru pre glukózou spúšťané membránovou fúziou mediované uvoľňovanie inzulínu (obr. 5). V tomto „vesicles in vesicle“ systéme sú malé vnútorné lipozómy naplnené inzulínovým roztokom (imitácia inzulínových granúl v B-bunkách), zatiaľ čo GOx a CAT (kataláza) sú vložené do vnútorného priestoru veľkých vonkajších lipozómov, ktoré sú následne spustené glukózovým transportérom 2 a protónovým kanálom gramicidín A. V euglykemických podmienkach sa systém udržiava blízko fyziologického pH, kým v hyperglykemickom prostredí v systéme pH signifikantne klesne, čo následne indukuje membránovú fúziu a uvoľnenie inzulínu. Systém je schopný zabezpečiť glukózo-dependentné pulzatívne uvoľňovanie inzulínu [12].

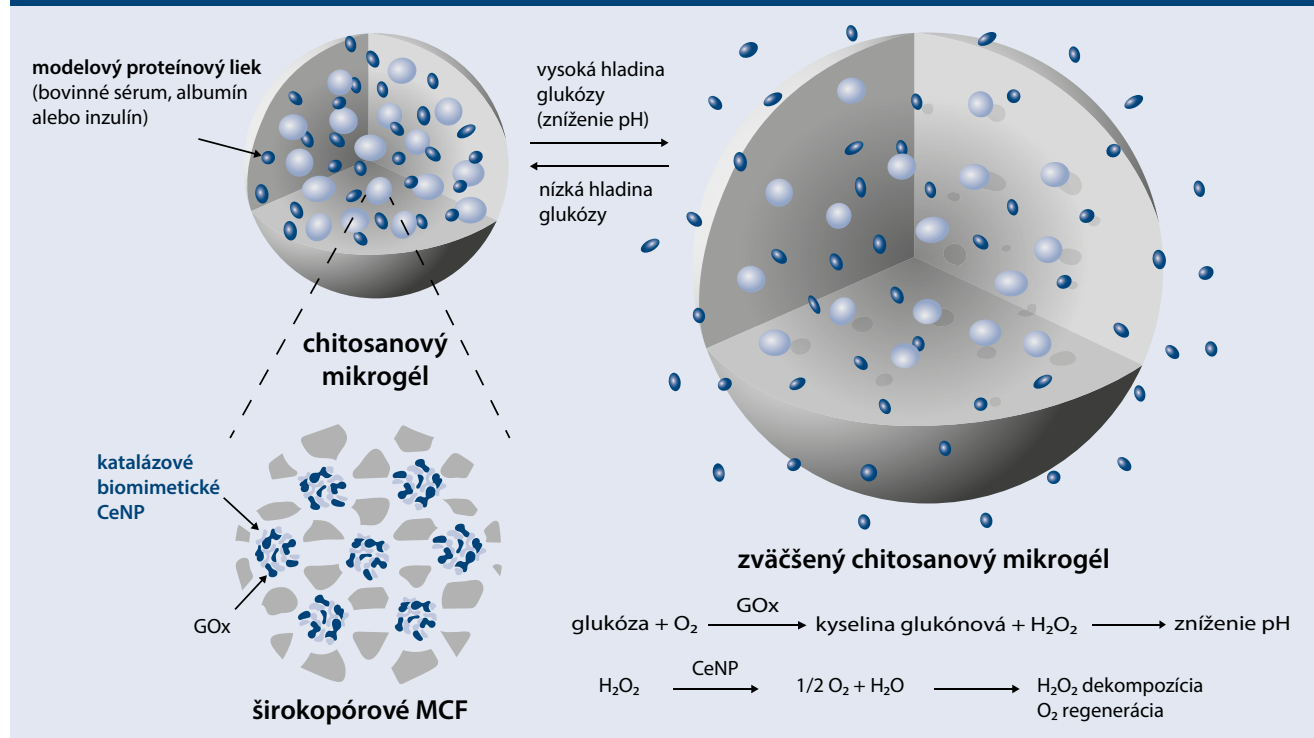
### Systémy reagujúce na hypoxiu a mikroihlové náplasti

Ako bolo uvedené vyššie, GOx v prítomnosti kyslíka katalyzuje glukózu za tvorby peroxidu vodíka a kyseliny glukónovej. Simultánne spotrebovaný kyslík navodzuje hypoxické mikroprostredie in situ. Materiál senzitívny na hypoxiu umožňuje rýchle uvoľnenie inzulínu reagujúce na glukózu pomocou mikroihlovej náplasti [5].

### Systémy reagujúce na $H_2O_2$

$H_2O_2$  ako výsledný produkt katalytickej GOx reakcie môže byť tiež využitý ako spúšťač uvoľňovania inzulínu pomocou mikroihlovej náplasti [5].

Schéma 3 | Chitosanové mikrogély naplnené glukózooxidázou. Upravené podľa [5]



GOx – glukózooxidáza CeNP – Cerium NanoParticle/cerium oxid nanočastice MCF – large pore Mesostructured Cellular Foam/štrukturovaná bunčková pena s veľkými pórmí

## Systémy založené na molekulách viažucich glukózu

Najviac preštudovanou molekulou viažucou glukózu je concavalin A (Con A), proteín z rodiny lektínov, ktorý môže s vysokou afinitou reverzibilne a špecificky viazať glukózu a manózu. Tetramér Con A viaže 4 molekuly glukózy. Najčastejšie sa využíva vo forme gélu. Gél expanduje pri vysokej koncentrácii glukózy. Tieto Con A-modifikované polyméry boli neskôr využité pri vývoji inteligentných inzulínových systémov [5].

## Systémy založené na PBA

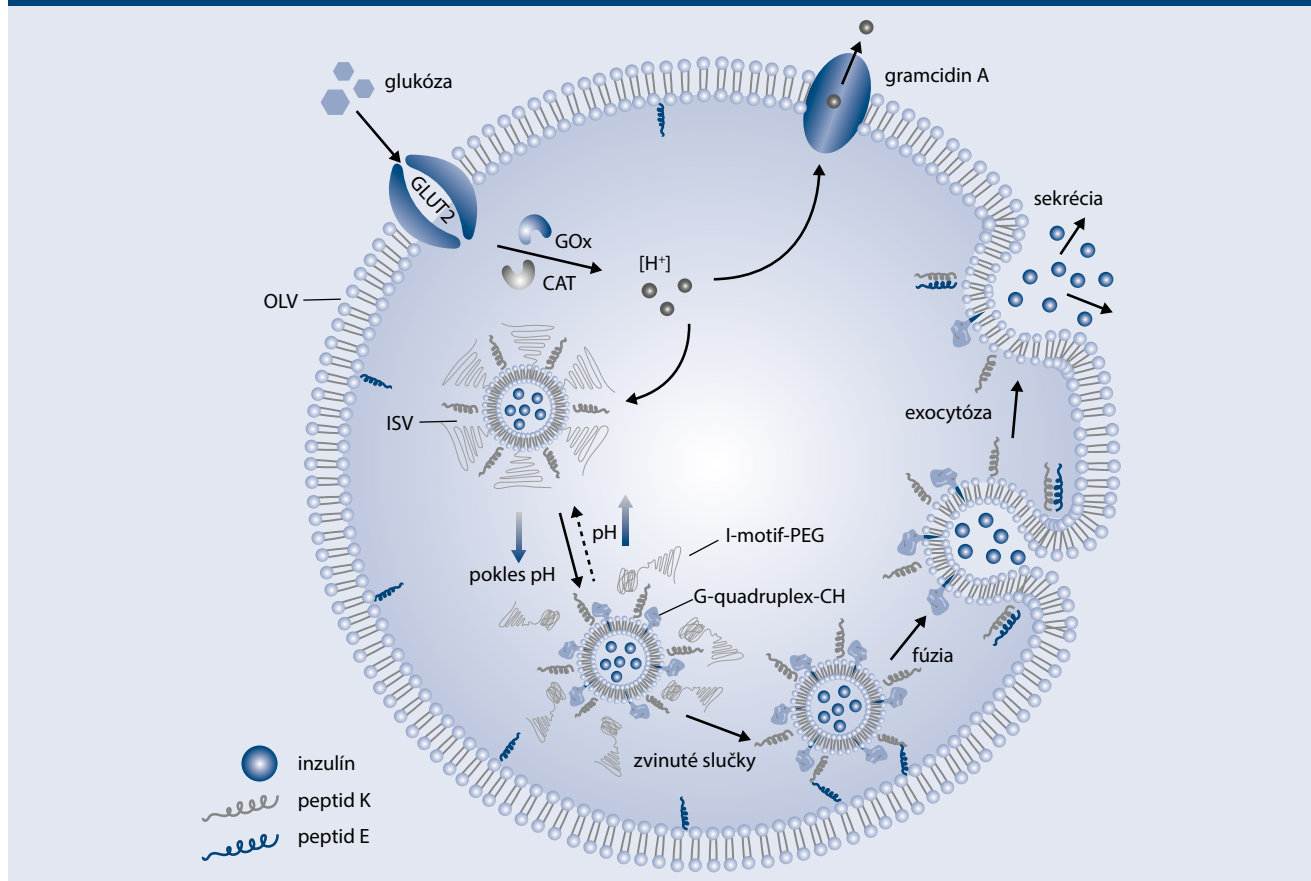
V porovnaní s GOx a glukózu viažucimi molekulami je PBA syntetická zlúčenina s vysokou stabilitou a odolnosťou vo fyziologickom prostredí, vďaka čomu sú tieto molekuly spoľahlivé glukózové senzory pri vývoji inteligentných inzulínových systémov. Z molekúl PBA a esteru boronátu sú pripravované objemné hydrogély, mikro/nanogély a micely. Zvýšené hladiny glukózy v okolitom prostredí vedú k rozpadu fenylborón-diolu s následným zväčšením objemu nosiča a uvoľnením inzulínu. **Hydrogély** sú 3D-štruktúry obsahujúce vodu a hydrogél, ktoré sú udržiavané chemicky alebo fyzikálne zosieťovaným 3D-polymérom. Vloženie PBA do polymérnej siete umožňuje reakciu na glukózu. Pridanie glukózy posúva rovnováhu smerom k tvorbe esteru boronátu. Zvýšená

hydrofilnosť alebo negatívny náboj vedie k väčšej vzdialenosti medzi reťazcami polyméru, čo v konečnom dôsledku vedie k uvoľneniu enkapsulovaného lieku. **Mikro/nanogély**, ktoré sa využívajú na tento účel, sú pripravované priamo na precipitáciu alebo polymerizáciu. Alternatívne môžu byť generované z makromolekulových reťazcov obsahujúcich PBA – diolové komplexy. Podobne ako pri hydrogélach, väzba voľnej glukózy na PBA oslabuje inter- alebo intramolekulárne príťažlivé sily, čo vedie k zväčšeniu objemu alebo disociácii mikro/nanogélu, čím sa spustí uvoľnenie inzulínu [5].

## Záver

Schopnosť inzulínových púmp komunikovať s CGM-senzormi viedla k vývoju algoritmov s automatickým zastavením alebo znížením bazálnej dávky pri hypoglykémii alebo riziku hypoglykémie a zvýšením pri hyperglykémii [13]. Systémy dávkujúce inzulín podľa glykémie prekonávajú tradičné podávanie inzulínu subkutánnou formou. Vedci pracujú na príprave inteligentných systémov dodávajúcich inzulín na základe glykémie s možnosťou aplikácie do tela nielen injekčne, ale aj perorálne, nazálne a pulmonálne. Kým uvoľňovanie inzulínu je priamo kontrolované glykémiou a koncentráciou inzulínu v systéme, dávky inzulínu uvoľňované po jedle vedú ku kontinuálnemu poklesu glykémie. Je nevyhnutné vyhnúť sa hypo-

Schéma 4 | Dizajn membránovou fúziou mediovaného uvoľňovania inzulínu na podnet glukózy. Upravené podľa [5]



GOx – glukooxidáza CAT – catalase/kataláza GLUT2 – glukózový transportér 2 OLV – outer large vesicle/vonkajšia veľká vezikula PEG – polyetylén glykol

glykémiám po opakovaných dávkach inzulínu. Pri prevencii hypoglykémie môže pomôcť náplasť s mikroihlou na podávanie glukagónu reagujúca na glykémiu [5]. Benefit je hlavne u vysoko rizikových pacientov so závažnými hypoglykémiami a fenoménom nevedomenia si hypoglykémie, hospitalizovaných pacientov za účelom monitorovania a kontroly infúzie inzulínu [14].

### Zoznam skratiek

**CAT** – catalase **CGM** – continuous glucose monitoring **Con A** – concavalin A **CPP** – cell penetrating peptide **CSII** – continuous subcutaneous insulin infusion **EMA** – European Medicines Agency **FDA** – Food and Drug Administration **GIPET** – gastrointestinal permeation enhancement technology **GNP** – gold nanoparticle **GOx** – glucose-oxidase **MNPs** – microneedle patches **PAD** – insulin photoactivated depot **PBA** – phenylboronic acid **PDM** – personal data manager

### Literatúra

- Schaepelynck P, Darmon P, Molines L et al. Advances in pump technology: insulin patch pumps, combined pumps and glucose sensors, and implanted pumps. *Diabetes Metab* 2011; 37(Suppl 4): S85–93. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(11\)70972-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70972-7)>.
- Gonzales W, Mobashsher AT, Abbosh A. The Progress of Glucose Monitoring – A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors. *Sensors (Basel)* 2019; 19(4): 800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/s19040800>>.
- Patch Insulin Pump System Instruction Manual. Dostupné z WWW: <[https://agentek.co.il/media/wysiwyg/Microtech/Manual\\_Eng.pdf](https://agentek.co.il/media/wysiwyg/Microtech/Manual_Eng.pdf)>.
- Friedman SH. Replacing Pumps with Light Controlled Insulin Delivery. *Current Diabetes Reports*. 2020; 19(11):122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-019-1233-3>>.
- Wang J, Wang Z, Yu J et al. Glucose-Responsive Insulin and Delivery Systems: Innovation and Translation. *Adv Mater* 2020; 32(13): e1902004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/adma.201902004>>.
- Jain PK, Karunakaran D, Friedman SH. Construction of a Photoactivated Insulin Depot. *Angew Chem Int Ed Engl* 2013; 52(5): 1404–1409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/anie.201207264>>.
- Shen D, Yu H, Wang L et al. Recent progress in design and preparation of glucose-responsive insulin delivery systems. *J Control Release* 2020; 321: 236–258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.02.014>>.
- Zhang Y, Yu J, Kahkoska AR et al. Advances in transdermal insulin delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2019; 139: 51–70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2018.12.006>>.
- Taraghdari ZB, Imani R, Mohabatpour F. A Review on Bioengineering Approaches to Insulin Delivery: A Pharmaceutical and Engineering Perspective. *Macromol Biosci* 2019; 19(4): e1800458. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/mabi.201800458>>.
- Easa N, Alany RG, Carew M et al. A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade. *Drug Discov Today* 2019; 24(2): 440–451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.010>>.
- Chu LY. Controlled release systems for insulin delivery. *Expert Opin Ther Pat* 2005; 15(9): 1147–1155. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1517/13543776.15.9.1147>>.
- Chen Z, Wang J, Sun W et al. Synthetic beta cells for fusion-mediated dynamic insulin secretion. *Nat Chem Biol* 2018; 14(1): 86–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.2511>>.
- Vettoretti M, Facchinetti A. Combining continuous glucose monitoring and insulin pumps to automatically tune the basal insulin infusion in diabetes therapy: a review. *Biomed Eng Online* 2019; 18(1): 37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12938-019-0658-x>>.
- Lee H, Hong YJ, Seungmin Baik S et al. Enzyme-Based Glucose Sensor: From Invasive to Wearable Device. *Adv Healthc Mater* 2018; 7(8): e1701150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/adhm.201701150>>.

# Imunometabolický pohľad na inzulínovú rezistenciu

## Immune metabolic view on insulin resistance

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin | mokanmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 21. 6. 2021

Prijaté po recenzii 2. 7. 2021

### Abstrakt

Inzulínová rezistencia sa definuje ako nedostatočný metabolický účinok inzulínu v cieľových tkanivách, ktorý zahŕňa utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve, supresiu produkcie glukózy v pečeni a supresiu lipolýzy v tukovom tkanive. Je jedným z ústredných etiopatogenetických mechanizmov prediabetických stavov, vrátane hraničnej glykémie nalačno a porušenej glukózovej tolerancie, metabolického syndrómu a ochorenia diabetes mellitus 2. typu. V etiopatogenéze inzulínovej rezistencie pri obezite sa uplatňuje expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, navodením subklinickej zápalovej reakcie a indukciou inzulínovej rezistencie zápalovými cytokínmi a lipidmi. Inzulínová rezistencia má primárne adaptačný význam pri akútnej obrannej reakcii proti mikroorganizmom. Zápalom navodená inzulínová rezistencia v metabolických tkanivách je potrebná na presun glukózy k rýchlo proliferujúcim imunitným bunkám, využívajúcich aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus. Dlhodobé navodenie inzulínovej rezistencie dôsledkom expanzie tukového tkaniva pri obezite vedie k vzniku metabolického syndrómu, diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnych ochorení.

**Kľúčové slová:** inzulínová rezistencia – subklinická zápalová reakcia – zápalová dysfunkcia tukového tkaniva – zápalové cytokíny – saturované mastné kyseliny

### Abstract

Insulin resistance is defined as insufficient insulin metabolic effect in target tissues, including glucose utilisation in skeletal muscle, suppression of hepatic glucose production and suppression of lipolysis in fat tissue. Insulin resistance is one of central etiopathogenetic mechanisms of prediabetic states, including impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Etiopathogenesis of insulin resistance in obesity implements expansion of dysfunctional adipose tissue with activation of immune system, induction of low grade inflammatory reaction and induction of insulin resistance by cytokine and lipids. Insulin resistance has primary adaptive importance in acute defense reaction against microorganism. Inflammatory induced insulin resistance in metabolic tissues is necessary for relocation of glucose to rapid proliferated immune cells utilized aerobic glycolysis such main energetic mechanism. Long-acting effect of insulin resistance due to expansion of adipose tissue in obesity is associated with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases.

**Keywords:** insulin resistance – low grade inflammatory reaction – inflammatory dysfunction of adipose tissue – inflammatory cytokines – saturated fatty acids

### Úvod

Inzulínová rezistencia (IR) je jeden z ústredných etiopatogenetických mechanizmov prediabetických stavov, vrátane hraničnej glykémie nalačno (IFG) a porušenej glukózovej tolerancie (IGT), metabolického syndrómu (MS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Definuje sa ako nedostatočný metabolický účinok inzulínu v cieľových tkanivách, ktorý zahŕňa hlavne utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve,

supresiu produkcie glukózy v pečeni a supresiu lipolýzy v tukovom tkanive. Sprevdázaná je kompenzačnou hyperinzulinémiou (HI). IR sa vyskytuje asi u 10 % európskej populácie bez akýchkoľvek klinických prejavov, fyziologicky je prítomná v puberte a počas gravidity; jej stupeň sa zvyšuje s vekom. V populácii je najrozšírenejšia forma IR pri obezite v súvislosti s expanziou bieleho tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému a indukciou IR



zápalovými cytokínmi a lipidmi. V rámci pleiotropného účinku inzulínu je špecificky blokovaný jeho metabolický signál, ostatné účinky podporujúce napr. proliferáciu buniek (mitogénny signál) môžu byť zachované. IR v oblasti metabolických tkanív (kostrový sval, pečeň, tukové tkanivo) je zároveň dôležitým adaptačným fenoménom a prechodne sa zjavuje ako súčasť obrannej reakcie počas stresovej reakcie, traumy a septických stavov [1].

### Inzulínový metabolický signál

Inzulín pôsobí cez špecifický **inzulínový receptor** (INZR), ktorý sa ako heterotetramér skladá z 2  $\alpha$ -jednotiek, zodpovedných za väzbu inzulínu a 2  $\beta$ -jednotiek s intracelulárnou tyrozínkinázovou doménou. Po naviazaní inzulínu na receptor a následnej oligomerizácii viacerých receptorov, dochádza ku autofosforylácii intracelulárnej tyrozínkinázovej domény a následnej aktivácii vnútrobunkovej signalizačnej kaskády väzbou rôznych adaptérových fosfotyrozín viažucich proteínov. Inzulínový metabolický signál sa spúšťa po naviazaní inzulínu na receptor hlavne v metabolických tkanivách (kostrový sval, pečeň, biele tukové tkanivo) a je podporovaný adaptérovými proteínmi z rodiny **SH2B** (Src Homology 2B), zahŕňajúcich **SH2B1/PSM** a **SH2B2/APS**. Tieto proteíny sú charakterizované SH2 (Src Homology 2) doménou, ktorá umožňuje ich dimerizáciu a väzbu ďalších proteínov, dôležitých pre vnútrobunkovú inzulínovú signalizáciu, vytvárajúce signálny komplex **IRS – PI3K – PKB/AKT**.

**IRS-1 – IRS-2** (Insulin Receptor Substrat) sú vnútrobunkové signálne proteíny, zahrnuté do inzulínového signálu, pričom zo 6 známych proteínov tejto rodiny pre inzulínový metabolický účinok majú význam hlavne IRS-1 a IRS-2. V kostrovom svale sa nachádzajú obe izoformy, kým v pečeni iba IRS-2 so špecifickým tzv. KRLB-motívom, čo sa môže podieľať na čiastočne odlišnom účinku inzulínu v pečeni. Tieto proteíny sa viažu na tyrozínkinázovú doménu intracelulárnej časti receptora po jej aktivácii a jej účinkom sú fosforylované, čím sa umožní väzba ďalších proteínov zahrnutých do inzulínového metabolického signálu. Na tejto úrovni je účinok inzulínu oslabený vplyvom polymorfizmov génov pre IRS-1 a IRS-2 alebo serínovou fosforyláciou účinkom kináz aktivovaných zápalovými cytokínmi a voľnými masnými kyselinami (VMK).

**PI3K** (fosfoinozitol-3-kináza) je enzým, ktorý ako heterodimér obsahuje 2 podjednotky – regulačnú p85 a katalytickú p110 s 2 izoformami p110 $\alpha$  a p110 $\beta$ . V kostrovom svale sa nachádzajú obe tieto izoformy, kým v pečeni iba p110 $\alpha$ . PI3K po väzbe na IRS1/2 katalyzuje uvoľnenie fosfoinozitol-3,4-bifosfátu (PIP2) a fosfoinozitol-3,4,5-trifosfátu (PIP3) z fosfolipidov bunkovej membrány, ktoré následne aktivujú **PI3K-dependentnú kinázu, nazývanú PDK1** (fosfoinozitol-dependentná kináza). Aktivujú sa aj ďalšie serínové kinázy AGC-rodiny (proteínkináza A, G, C) s následnou aktiváciou serín/treonínovej kinázy **PKB/AKT**.

**PKB/AKT** (proteínkináza B, alternatívne označená ako AKT) je spolu s atypickými formami proteínkinázy C aktivovaná priamo pomocou PDK1. V kostrovom svalstve existujú 2 izoformy **PKB/AKT** – **AKT1** a **AKT2**, pričom pre metabolizmus glukózy je dôležitejší účinok **AKT2**. **PKB** svojim účinkom na ďalšie molekuly potom zodpovedá za hlavné metabolické účinky inzulínu v jednotlivých metabolických tkanivách.

### Stimulácia vychytávania glukózy v kostrovom svalstve

Inzulínom aktivovaná **PKB** stimuluje fúziu endosómov obsahujúcich glukózový transportér **GLUT-4** s bunkovou membránou, čím sa umožní vychytávanie glukózy v myocytoch kostrového svalstva. Mechanizmus translokácie endosómov s **GLUT-4** účinkom **PKB** zahŕňa fosforyláciu komplexu GTPázu aktivujúcich proteínov **TBC1D4/AS160** a **TBC1D1**, čím sa inhibuje inaktivačný účinok tzv. Rab GTPázového proteínu.

### Stimulácia syntézy glykogénu a supresia glykogenolýzy v kostrovom svalstve a pečeni

**PKB** po aktivácii inzulínom stimuluje syntézu glykogénu, tým že fosforyláciou inhibuje **GSK3** (kinázu glykogénsyntázy), a tak odblokuje jej inhibičný účinok na glykogénsyntázu (**GS**), kľúčový enzým tvorby glykogénu z glukózy. Zároveň tlmí glykogenolýzu inhibíciou glykogén fosforylázy cestou inhibície fosforylázovej kinázy a aktivácie proteínovej fosfatázy1 (**PP1**).

### Inhibícia glukoneogenézy v pečeni

Inzulín cestou **PKB/AKT** fosforyluje transkripčný faktor **FOXO1** (Forkhead box O1), ktorý sa tak uvoľňuje z jadra a nie je schopný aktivovať gény pre glukoneogenézu vrátane jej hlavného regulačného enzýmu **PECKP** (fosfoenolpyruvátkarboxykinázy). Glukoneogenézu v pečeni inzulín suprimuje aj nepriamo, inhibíciou produkcie glukagónu v B-bunkách pankreasu.

### Stimulácia lipogenézy de novo a inhibícia sekrécie VLDL v pečeni

Pečeň získava substráty pre lipogenézu hlavne vychytávaním VMK z cirkulácie (60 %), resp. z lipidov zo vstrebanej potravy (15 %), ale okolo 25 % aj lipogenézou de novo, ktorá je stimulovaná inzulínom. Inzulín cestou **PKB/AKT** a následnou indukciou transkripčného faktora **SREBP1c** (Sterol Regulatory Element Binding Protein) spúšťa anabolický program aktiváciou génov pre lipogenetické enzýmy, ako sú acetyl-CoA karboxyláza 1 (**ACC1**), syntáza masných kyselín (Fatty Acid Synthase – **FAS**) a glycerol-3-fosfát acyltransferáza 1 (**GPAT1**). Zároveň inzulín v pečeni špecificky inhibuje sekréciu veľkých **VLDL1**-častíc tým, že potlačí tvorbu apolipoproteínu apoB a inhibíciou transkripčného faktora **FOXO1** sa potlačí aj tvorba apoCIII a tvorba mikrozomálneho proteínu transportujúceho triacylglyceroly (**MTP** – Microsomal Triglyceride transfer Protein), potrebného pre lipidáciu **VLDL**-častíc.

## Inhibícia lipolýzy a stimulácia lipogenézy v tukovom tkanive

Inzulín v bielom tukovom tkanive inhibuje lipolýzu a zároveň podporuje lipogenézu, a tým aj expanziu zásob tuku v organizme. Inzulín inhibíciou hormónsensitívnej lipázy (HSL) tlmí lipolýzu v postprandiálnom období. HSL je aktivovaná adrenergickým signálom cestou aktivácie cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) a proteinkinázy A (PKA), ktorá okrem HSL fosforyluje a aktivuje aj perilipín (PLIN), proteín nevyhnutný pre lipolýzu v tukovom tkanive. Inzulín cestou PKB/AKT aktivuje fosfodiesterázu 3B (PDE3B), ktorá degraduje cAMP, a tým potláča stimulačný vplyv cAMP/PKA na HSL a perilipín. Inzulín cestou aktivácie PI3K/PKB v bielom tukovom tkanive stimuluje vychytávanie VMK z cirkulujúcich triacylglycerolov (TAG), ktoré sa v adipocytoch tukového tkaniva ukladajú vo forme zásobných TAG. K tvorbe TAG je potrebná glukóza, ktorej vychytávanie z cirkulácie je tiež stimulované inzulínom, mechanizmom podobným ako v kostrovom svalstve. Na tieto účely sa však využíva iba malá frakcia z celotelovej využitia glukózy [1–6].

## Inzulínová rezistencia v oblasti metabolických tkanív

Inzulínová rezistencia sa pri obezite a MS uplatňuje v hlavných metabolických tkanivách – kostrovom svalstve, pečeni a tukovom tkanive. Prechodne sa však vyskytuje aj v rámci imunitných obranných reakcií voči invadujúcim mikroorganizmom. Pôsobenie inzulínu pri IR je blokované selektívne a nepostihuje všetky účinky inzulínu. Charakteristicky sa IR uplatňuje v oblasti využitia glukózy v kostrovom svalstve, supresie produkcie glukózy v pečeni a supresie lipolýzy v tukovom tkanive.

## Inzulínová rezistencia v kostrovom svalstve

Pri IR dochádza k zníženej využitiu glukózy, blokuje sa jej intracelulárna metabolizácia a syntéza glykogénu ako zásobárni rýchlo dostupnej energie pre sval. Tento mechanizmus zodpovedá najmä za hyperglykémiu v postprandiálnom období a je základným patofyziologickým mechanizmom vzniku izolovanej IGT a jeden z hlavných faktorov vzniku DM2T. Inzulín zodpovedá za 70–90 % inzulín-dependentného odsunu glukózy z plazmy, preto v rámci obranných reakcií proti mikroorganizmom sa dôsledkom IR šetrí energia pre imunitný systém.

## Inzulínová rezistencia v pečeni

Pri IR sa dôsledkom nedostatočnej supresie glukoneogenézy a glykogenolýzy zvyšuje produkcia glukózy v pečeni a zvyšuje sa glykémia nalačno. Tento mechanizmus zodpovedá za vznik izolovanej IFG. Pečeň je hlavným producentom glukózy počas hladovania a obranných imunitných reakcií, pri ktorých zápalom indukovaná IR prispieva k zvýšeniu glukoneogenézy. Dôsledkom IR sa zvyšuje aj lipogenéza a produkcia veľkých VLDL1-častíc.

## Inzulínová rezistencia v tukovom tkanive

sa prejaví najmä zvýšenou lipolýzou s následným zvýšením VMK v cirkulácii, ktoré sa podieľajú na IR v ďalších metabolických tkanivách (kostrový sval, pečeň). Znížené vychytávanie TAG v tukovom tkanive vedie k ich zvýšenej akumulácii v tzv. ektopických tukových tkanivách – kostrovom svalstve a pečeni, čo významne prispieva k IR v týchto tkanivách. IR pri obranných imunitných reakciách zvyšuje dostupnosť VMK ako energetického substrátu.

Zvýšená adipozita pri obezite sa spája s indukciou postreceptorového typu IR v oblasti metabolických tkanív, na ktorom sa podieľa lipotoxický účinok cirkulujúcich VMK a subklinická zápalová reakcia. Tieto mechanizmy sa rovnako uplatňujú aj pri obranných imunitných reakciách [1,6–9].

## Inhibícia metabolického inzulínového signálu

Pôvodne sa mechanizmus IR pri obezite a MS vysvetľoval reguláciou INZR smerom nadol (down regulation) účinkom kompenzačnej HI, nie je to však hlavný vysvetľujúci mechanizmus. Pôsobenie inzulínu je fyziologicky regulované smerom nadol na úrovni receptorov INZR ich internalizáciou a defosforyláciou. Kľúčovú úlohu v tomto procese má proteín **CEACAM1** (CarcinoEmbryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 1), ktorý je substrátom pre intracelulárnu doménu INZR. Následne sa viaže a aktivuje proteínová tyrozinová fosfatáza **PTB1B**, ktorá defosforyláciou inhibuje inzulínový signál. Proximálnu časť inzulínového signálu na úrovni INZR negatívne regulujú adaptérové proteíny z rodiny GRB (Growth factor Receptor-Bound protein), **GRB10** a **GRB14**. Tieto proteíny sa cez SH2-domény viažu na fosforylovanú intracelulárnu doménu INZR, čím inhibujú transdukciu inzulínového signálu, a tak vytvárajú negatívnu spätnoväzbovú slučku.

Inzulínový metabolický signál je pri obezite a MS inhibovaný až na ďalšej poreceptorovej úrovni viacerými intracelulárnymi molekulami, ktoré sa uplatňujú v navodení IR lipidmi a zápalovými cytokínmi [1,6].

## Lipidmi indukovaná inzulínová rezistencia

Na indukciu poreceptorového typu IR sa podieľa predovšetkým zvýšená adipozita. Vplyv viscerálnej obezity na vznik IR sa pôvodne vysvetľoval lipotoxickým účinkom zvýšenej hladiny VMK na využitiu glukózy v kostrovom svalstve prostredníctvom mechanizmu **Randleho cyklu** ako kompetenčného vzťahu medzi oxidačným metabolizmom glukózy a mastných kyselín. Tento mechanizmus, experimentálne overený ex vivo s perfundovanými orgánmi experimentálnych zvierat, sa za určitých okolností v metabolizme fyziologicky uplatňuje, ale nevysvetľuje komplexnosť problému IR pri obezite a MS in vivo.

Saturované VMK môžu priamo pôsobiť ako signálne molekuly, ktoré rôznymi mechanizmami inhibujú intracelulárny inzulínový signál. Inzulínovú rezistenciu priamo

indukujú aj rôzne molekuly lipidov, ako sú diacylglyceroly a sfingolipidy.

### Aktivácia zápalových mechanizmov cez Toll-like receptory (TLR)

TLR-proteíny sú rodinou membránových a intracelulárnych proteínov s významnou úlohou v indukcii imunitnej odpovede proti mikroorganizmom. Satureované VMK, ako kyselina laurová (C12:0), myristová (C14:0) a palmiová (C16:0), pôsobia ako nemikrobiálne agonisty receptora TLR4. V adipocytoch indukujú IR, spojenú so zvýšenou lipolýzou a uvoľnením VMK do cirkulácie, a tak ovplyvňujú aj systémovú periférnu IR.

### Aktivácia systému DAG/PKC

Vnútro bunková zvýšená hladina VMK vedie ku akumulácii diacylglycerolov (DAG), ktoré sú schopné aktivovať serínové/treonínové proteínové kinázy, tvoriace rodinu proteínovej kinázy-C (PKC). Cestou DAG môžu byť aktivované rodiny konvenčných PKC (PKC  $\alpha$ ,  $\beta$ I,  $\beta$ II,  $\gamma$ ) a nových PKC (PKC  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\eta$ ). Prostredníctvom DAG aktivované PKC- $\beta$ II, PKC- $\delta$ , PKC- $\epsilon$ , alebo PKC- $\theta$ , fosforyláciou serínových, alebo treonínových zvyškov znižujú tyrozínovú fosforyláciu IRS-1, čím sa znižuje aktivita IRS-1/PI3K kaskády a navodzuje IR. U experimentálne navodenej obezity u hlodavcov sa v súvislosti s IR zistila zvýšená svalová expresia PKC- $\theta$ , PKC- $\epsilon$  a PKC- $\delta$ , pričom deplécia ich génov chráni pred lipidmi navodenou IR. Zvýšená aktivita PKC- $\theta$  v kostrovom svalstve sa potvrdila aj u obéznych jedincov s DM2T.

### Aktivácia systému ceramid/PPA2

Pri obezite dochádza k zvýšenej orgánovej akumulácii ceramidu ako prekursora komplexných sfingolipidov tvoriacich súčasť bunkových membrán. Ceramid alostericky aktivuje proteínovú fosfatázu 2A (PPA2), ktorá defosforyluje a inaktivuje PKB/AKT, a tým inhibuje inzulínový metabolický signál. Ceramid priamo aktivuje aj atypické PKC (PKC $\lambda$ , PKC $\zeta$ ), ktoré blokujú aktiváciu PKB/AKT, a tým navodzuje IR [1,6,10–13].

### Zápalom indukovaná inzulínová rezistencia

Dôležitým induktorom poreceptorovej IR je zápalový stimul navodený zápalovými cytokínmi, produkovanými v expandovanom tukovom tkanive. Hlavným zdrojom zápalových cytokínov, ako nádory nekrotizujúci faktor (TNF $\alpha$ ), interleukín 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) a IL6, sú najmä makrofágy infiltrujúce tukové tkanivo pri obezite. Zdrojom interferónu- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) sú Th1-lymfocyty a iné imunitné bunky v stróme tukového tkaniva. Induktorom zápalovej odpovede je aj bakteriálny endotoxín, ktorého cirkulujúce hladiny sa pri obezite zvyšujú dôsledkom črevnej dysmikrobiie a zvýšenej permeability črevnej steny (metabolická endotoxémia). Podobným mechanizmom pôsobia aj satureované VMK, ktoré sa zvýšene lipolyticky uvoľňujú z tukového tkaniva pri obezite. Zápalové cytokíny cestou špecifických receptorov a satureované VMK spolu s endotoxínom cez TLR4 aktivujú viaceré intracelulárne dráhy, ktoré inhibujú inzulínový signál na úrovni IRS-1, čím navodzuje

IR a znižujú utilizáciu glukózy. Pre zápalom navodenú IR má najväčší význam aktivácia IKK (Inhibitor of NF $\kappa$ B Kinase), JNK1 a JNK2 (c-Jun N-terminal Kinase) a p38 MAPK (mitogénmi aktivovaná kináza p38).

### Aktivácia systému IKK/nukleárny faktor kappa B (NF- $\kappa$ B)

Aktivácia systému IKK/ NF $\kappa$ B súvisí s pôsobením TNF $\alpha$  cez špecifický TNF-receptor, alebo účinkom satureovaných VMK cez receptor TLR-4. Signalizačný komplex TNF receptora viaže multikomponentovú proteínovú kinázu IKK (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase), ktorá je aktivovaná ďalšou naviazanou serín-treonínovou kinázou RIP (Receptor-Interacting Protein). Aktivovaná IKK fosforyluje inhibičný proteín I $\kappa$ B $\alpha$  (Inhibitor of NF $\kappa$ B-alpha), ktorý sa uvoľní z komplexu s NF $\kappa$ B, čím sa umožní translokácia NF $\kappa$ B do jadra s následnou transkripciou viac ako 200 génov dôležitých pre zápalovú odpoveď a proliferáciu buniek. IKK fosforyluje serínové zvyšky na INZR a IRS-1, čím inhibuje inzulínový metabolický signál a blokáciou translokácie transportéra GLUT-4 znižuje utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve. Zvýšená aktivita systému IKK u experimentálnych zvierat súvisí s IR a potvrdila sa aj v kostrovom svalstve obéznych pacientov s DM2T.

### Aktivácia systému JNK

Intracelulárna kináza JNK (C-Junction N terminal kinase; c-Jun NH2-terminal kinase) patrí do rodiny mitogénmi aktivovaných kináz (MAPK) a aktivuje gény zápalovej odpovede cez transkripčné faktory NF $\kappa$ B a aktivačný proteín AP-1. Je aktivovaná viacerými zápalovými stimulmi, vrátane cytokínov TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , ako aj satureovanými VMK. JNK fosforyluje serínové zvyšky na IRS-1, čím inhibuje inzulínový metabolický signál. Zodpovedá za navodenie IR v metabolických orgánoch.

### Aktivácia kinázy p38 MAPK

Účinkom TNF $\alpha$  a satureovaných VMK sa aktivuje aj mitogénmi aktivovaná kináza p38 (p38 MAPK), ktorá znižuje tyrozínovú fosforyláciu IRS-1 a IRS-2 a inhibuje inzulínový metabolický signál, čím sa podieľa na vyvolaní IR v metabolických orgánoch.

### Aktivácia systému JAK/STAT

Zápalový cytokín IFN $\gamma$ , produkovaný Th1-lymfocytmi, navodzuje IR cestou aktivácie kináz JAK1 a JAK2 (Janus kinase) s následnou fosforyláciou transkripčných faktorov STAT1 a STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription). Mechanizmus navodenia IR zahŕňa aktiváciu proteínov SOCS1 a SOCS3 (Suppressor Of Cytokine Signaling), ktoré blokujú inzulínový signál na úrovni interakcie INZR s IRS-1-proteínom. Zvýšená aktivita SOCS3 v kostrovom svalstve sa spája s IR u experimentálnych hlodavcov a zvýšená expresia SOCS1 a SOCS3 v kostrovom svalstve sa potvrdila aj u obéznych pacientov s DM2T.

Zložité intracelulárne interakcie medzi inzulínovým signálom a zápalovými stimulmi, navodzuje porecep-



torovú IR, vyvolávajú otázku o ich funkčnom význame. Jedno z hlavných vysvetlení poskytuje imunometabolický pohľad na IR ako vzájomnú súhrnu metabolického a imunitného systému [1,6,14–18].

### Adaptačný význam zápalom navodenej inzulínovej rezistencie

Výskum mechanizmov IR pri obezite a MS poukázal na dôležitosť jej navodenia zápalovými mechanizmami v rámci subklinickej zápalovej reakcie a na úzku kooperáciu medzi metabolickým a imunitným systémom. Zdôraznil význam zápalom navodenej IR ako dôležitý adaptačný mechanizmus a súčasť obrannej reakcie proti invadujúcim mikroorganizmom.

Pri akútnej infekcii dochádza k aktivácii systému prirodzenej imunity, ku ktorej sa po 2–3-dňovom období pridáva systém adaptívnej imunity, ktorého aktivita v predantibiotickom období pretrvávala 3–4 týždne po definitívne zvládnutie a ukončenie infekcie. Funkcia imunitného systému je energeticky veľmi náročná a zásoby energie v tukovom tkanive pre jeho potreby vydržali približne na 3–5 týždňov v závislosti od ich množstva a závažnosti infekcie. V porovnaní s bazálnou energetickou spotrebou 2 500 kJ/deň (d) v mozgu, imunitný systém spotrebuje v pokoji 1 600 kJ/d, pri miernej aktivácii 2 100 kJ/d a pri väčšej okolo 3 000 kJ/d. Pri závažných septických stavoch je to však až 15 000 kJ/d, čo je viac ako potreba svalov pri väčšej fyzickej námahe a na porovnanie sa už blíži dennej potrebe energie pri extrémnom výcviku vojakov v arktickom prostredí alebo v džungli.

Spojenie imunitných reakcií a metabolizmu je dôležité pre prežívanie infekcií. Rýchlo proliferujúce imunitné bunky využívajú aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus a vyžadujú veľké množstvo glukózy. Zápalovými cytokínmi navodená IR v metabolických tkanivách je preto potrebná pre presun glukózy pre potreby imunitného systému a zvýšené uvoľnenie VMK z tukového tkaniva ako energetického substrátu pre glukoneogézu v pečeni. Energia pre imunitný systém sa šetrí aj fyzickou inaktivitou v rámci pokojového režimu pri infekcií, čím sa znižuje potrebu glukózy pre kostrový sval a navodenou IR sa znižuje aj jej utilizácia. Zápalové cytokíny spôsobením spavosti znižujú spotrebu energie v mozgu.

Súhra medzi imunitným a metabolickým systémom bola dôležitá pre prežitie človeka v jeho prirodzenom prostredí. Vyvažovanie zvýšenej činnosti zápalových imunitných buniek pri príjme potravy s mikrobiálnou náložou bol v minulosti vyvažovaný fyzickou aktivitou lovu a zberu, ktorá pôsobí imunosupresívne a znižuje postprandiálnu produkciu zápalových cytokínov ako aj metabolickú endotoxémiu. Príkladom je aj fyziologický diurnálny rytmus metabolizmu a imunitného systému. Kým denná mobilizácia energie katecholamínmi a glukokortikoidmi pre činnosť mozgu a kostrových svalov sa spája s ich imunosupresívnym účinkom, večer a v noci sa zvyšuje aktivita zápalového imunitného systému spojená s IR.

V súčasnosti pri tzv. západnom štýle života spojeného s nadbytočným príjmom energie v potrave a nízkou fyzickou aktivitou dochádza k expanzii dysfunkčného tukového tkaniva a navodeniu IR ako etiopatogenetického podkladu MS, DM2T a kardiovaskulárnych ochorení [1,19–22].

### Záver

Inzulínová rezistencia je jedným z ústredných etiopatogenetických mechanizmov prediabetických stavov, metabolického syndrómu a ochorenia diabetes mellitus 2. typu. V etiopatogenéze IR pri obezite sa uplatňuje expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, navodením subklinickej zápalovej reakcie a indukciou inzulínovej rezistencie zápalovými cytokínmi a lipidmi.

Zápalom navodená IR v metabolických tkanivách ako dôležitý adaptačný mechanizmus je súčasťou obrannej reakcie proti invadujúcim mikroorganizmom. Je potrebná na presun glukózy k rýchlo proliferujúcim imunitným bunkám, využívajúcim aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus. Pri tzv. západnom štýle života, spojeného s nadbytočným príjmom energie v potrave a nízkou fyzickou aktivitou sa však podieľa na vzniku metabolického syndrómu, diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnych ochorení.

*Autori deklarujú, že nemajú konflikt záujmov.*

### Literatúra

- Galajda P, Mokáň M. Metabolický syndróm, diabetes mellitus a pridružené ochorenia. Vydavateľstvo QuickPrint: Martin 2020. ISBN 978-80-969713-9-8.
- Keller SR, Lienhard GE. Insulin signalling: the role of insulin receptor substrate 1. *Trends in Cell Biology* 1994; 4(4): 115–119. Dostupné z DOI: <[http://doi:10.1016/0962-8924\(94\)90065-5](http://doi:10.1016/0962-8924(94)90065-5)>.
- Holman GD, Kasuga M. From receptor to transporters: insulin signalling to glucose transport. *Diabetologia* 1997; 40(9): 991–1003. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s001250050780>>.
- Kahn BB, Shepard PR. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999; 341(4): 248–257. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJM199907223410406>>.
- Marchand-Brustel Y. Molecular mechanism of insulin action in normal and insulin-resistant states. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(2): 126–132. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1055/s-0029-1212087>>.
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanism of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018; 98(4): 2133–2223. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1152/physrev.00063.2017>>.
- Mokáň M, Galajda P. Primárna a sekundárna inzulínová rezistencia. *Vnitřní lék* 2019; 65(4): 264–272.
- Galajda P, Prídavková D, Mokáň M, Michalová R jr, Mokáň M. Metabolický syndróm, prediabetické stavy a prevencia diabetes mellitus 2. typu. *Ateroskleróza* 2018; 22: 1143–1148.
- Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(2): 125–139. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.numecd.2006.10.005>>.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1996; 46(1): 3–10.



11. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999; 84(1A): 28J-32J. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/s0002-9149\(99\)00355-0](http://doi: 10.1016/s0002-9149(99)00355-0)>.
12. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K et al. Disordered fat storage and mobilisation in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Review* 2002; 23(2): 201–229. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1210/edrv.23.2.0461>>.
13. Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL et al. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis* 2016; 244: 211–215. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015>>.
14. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56(7): 1761–1772. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2337/db06-1491>>.
15. Jialal I, Rajamani U. Endotoxemia of metabolic syndrome: a pivotal mediator of meta-inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12(9): 454–456. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1089/met.2014.1504>>.
16. Eheim A, Medrikova D, Herzig S. Immune cells and metabolic dysfunction. *Semin Immunopathol* 2014; 36(1): 13–25. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s00281-013-0403-7>>.
17. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by innate immune system. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(1): 15–28. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1038/nrendo.2015.189>>.
18. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Molecular Metab* 2020; 34: 27–42. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.molmet.2019.12.014>>.
19. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspectives: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 1999; 42(11): 1367–1374. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s001250051451>>.
20. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017; 542(7640): 177–185. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1038/nature21363>>.
21. Pinheiro-Machado E, Gurgul-Convey E, Marzec MT. Immunometabolism in type 2 diabetes mellitus: tissue-specific interactions. *Archi Med Sci* 2020; Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.5114/aoms.2020.92674>>.
22. Pruimboom L, Raison CL, Muskiet FAJ. The selfish immune system when the immune system overrides the ‘selfish’ brain. *J Immunol Clin Microbiol* 2020; 5(1): 1–34. Dostupné z WWW: <<https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/936333>>.

# Skríning diabetikov v ambulanciách všeobecných lekárov

## Screening of diabetic patients in general practitioners offices

Roman Mužik<sup>1</sup>, Veronika Knapčoková<sup>1</sup>, Katarína Nováková<sup>1</sup>, Ivan Tkáč<sup>2</sup>

<sup>1</sup>DÔVERA zdravotná poisťovňa, a. s., Bratislava

<sup>2</sup>Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP Košice

✉ Ing. et Mgr. Mužik Roman, PhD. | muzik.roman@dovera.sk | www.dovera.sk

Doručené do redakcie 31. 5. 2021

Prijaté po recenzii 18. 6. 2021

### Abstrakt

Jedným z najčastejšie používaných nástrojov ako zlepšiť identifikáciu jedincov s diabetom je skríning. Skríning zdravých jedincov by mal viesť k včasnému odhaleniu a liečbe diabetu, avšak toto tvrdenie nie je dostatočne podporené randomizovanými štúdiami, ktoré by tieto výhody potvrdzovali. Preto je skríning odporúčaný preferenčne u jedincov s vysokým rizikom. V rámci štúdie bolo identifikovaných 589 diabetikov (7,2 % z osôb zaradených do skríningu) a 322 prediabetikov (4 % z osôb zaradených do skríningu), z celkovo 8 151 jedincov zaradených do skríningu. Z diagnostikovaných prediabetikov bolo 75,5 % rizikových jedincov a z diabetikov tvorili rizikovní jedinci 80,5 %. Úspešnosť identifikácie pacientov s diabetom bola v rizikovej skupine 2,75-krát (95 % CI 2,23–3,39) vyššia ako v nerizikovej skupine. V prípade prediabetikov bola v rizikovej skupine 1,98-krát (95 % CI 1,53–2,56) väčšia pravdepodobnosť identifikácie. Štúdia potvrdzuje účelnosť skríningu realizovanom na rizikových jedincoch, t.j. jedincoch s arteriálnou hypertenziou, hypercholesterolemiou, ischemickou chorobou srdca a s inými ochoreniami združenými s diabetom, za využitia dát zdravotnej poisťovne.

**Kľúčové slová:** glykémia – diabetes – prediabetes – skríning – všeobecné lekárstvo

### Abstract

One of the most commonly used tools to improve the identification of individuals with diabetes is screening. Screening of healthy individuals could lead to early detection and treatment of diabetes, but this is not well supported by randomized trials to confirm these benefits. Therefore, screening is preferentially recommended for individuals at high risk. In this study, 589 diabetics (7.2% of those screened) and 322 prediabetics (4.0% of those screened) were identified out of a total of 8,151 individuals screened. Of the diagnosed prediabetics, 75.5% were at-risk individuals, and of the diabetics, at-risk individuals accounted for 80.5%. The success rate of identifying patients with diabetes was 2.75 times (95% CI 2.23–3.39) higher in the at-risk group than in the non-risk group. For prediabetic patients, the probability of identification was 1.98 times (95% CI 1.53–2.56) higher in the risk group. The study confirms the usefulness of screening performed on at-risk individuals, i.e., individuals with arterial hypertension, hypercholesterolemia, CHD, and other diseases associated with diabetes using health insurance company data.

**Key words:** diabetes – general medicine – glycemia – prediabetes – screening

### Úvod

Diabetes mellitus (DM) je aj v 21. storočí civilizačnou chorobou s pandemickým charakterom a negatívnymi zdravotnými, sociálnymi, ekonomickými či psychickými dôsledkami. Celosvetovo sa na liečbu diabetu vynakladá 10 % výdavkov na zdravotnú starostlivosť [1].

Na Slovensku je odhadovaná prevalencia tohto ochorenia na úrovni 9,1 % u dospelých obyvateľov [1]. Epidemiologická štúdia z roku 2008, vykonaná na súbore 1 517 náhodne vybraných jedincov podľa vekovej štruktúry populácie, zistila na Slovensku prevalenciu DM 7,0 % [2]. Na základe analýzy registra poisťencov zdravotnej poisťovne Dôvera (DZP) tvorili v roku 2019 diagnostikovaní diabetici 7,1 % [3], pričom od roku 2012 (6,18 %) zaznamenávame podobne ako v ostatných krajinách stúpajúcu tendenciu [4]. Podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií došlo v roku 2019 k medziročnému nárastu v absolútnom počte diabetikov o 4,2 % [5]. Z údajov Medzinárodnej diabetologickej federácie vyplýva (IDF), že prevalencia diabetu u dospelých oby-

vateľov je vo väčšine susedných krajín porovnateľná alebo o niečo vyššia ako na Slovensku. V Maďarsku je na úrovni 9,3 %, v Poľsku na úrovni 8,1 % a v Rakúsku 9,7 % [1]. V Českej republike je prevalencia na základe štúdie, ktorú tvorila vzorka vo veku 25 až 64 rokov, na úrovni 9,6 % (n = 114) v prípade DM a až 27,8 % (n = 330) v prípade prediabetu [6].

Predpokladá sa, že 20–35 % diabetikov uniká záchytu [7–8]. Jedným z najčastejšie používaných nástrojov ako zlepšiť záchyt jedincov s diabetom je skríning. Vo všeobecnosti by skríning zdravých jedincov mal viesť k včasnému odhaleniu a liečbe diabetes mellitus 2. typu (DM2T), čím môže zabrániť alebo oddialiť vývoj súvisiacich komplikácií. Toto všeobecné tvrdenie však nie je dostatočne podporené randomizovanými štúdiami, ktoré by výhody včasnej diagnostiky skríningom asymptomatických jedincov evidentne potvrdzovali. Metaanalýza z roku 2020 identifikovala iba jednu štúdiu [9], ktorá spĺňala kritériá odpovede na otázku, či skríning DM vedie k prevencii jeho komplikácií, pričom ani tá neprináša žiaden jasný dôkaz týkajúci sa zdravotných výsledkov vyplývajúcich zo včasného skríningu DM2T. Efekt skríningu DM2T na úmrtnosť či úmrtnosť spojenú s diabetom je podľa autorov neistý [10]. K podobnému konštatovaniu sa uchylujú aj závery WHO [11].

Analýza odporúčaní a usmernení pre vykonávanie skríningu vydaných v období 2012 až 2019 z roku 2019 konštatuje, že skríning diabetes mellitus 1. typu u dospelých alebo u detí/adolescentov sa vo všeobecnosti neodporúča. Rovnako sa neodporúča plošný skríning na DM2T [12].

Na druhej strane existuje dostatok nepriamych dôkazov na opodstatnenosť príležitostného skríningu u jedincov s vysokým rizikom, a to aj z okolitých krajín. V štúdiu z Maďarska realizovanej v rokoch 2010 až 2011 bolo na základe analýzy skoro 68 500 dotazníkov vybraných 41 % (28 000) jedincov, ktorí boli v pásme zvýšeného rizika a boli vhodní na testovanie. Vyšetreniu orálnym glukózovým tolerančným testom (oGTT) sa tak podrobilo vyše 22 800 pacientov. Výsledkom bolo identifikovanie 7,6 % predtým nediagnostikovaných pacientov s DM2T. Celkovo 46,5 % jedincov malo abnormálnu toleranciu glukózy [13]. O niečo nižšie hodnoty záchytnosti priniesla skríningová štúdia z Poľska z roku 2004, ktorej sa zúčastnilo vyše 11 400 jedincov starších ako 45 rokov. Tí boli vybraní na základe skóre dotazníkov hodnotenia svojho zdravotného stavu. V štúdiu bolo 5,4 % novo zachytených diabetikov, 1,7 % pacientov so zvýšenou glykémiou nalačno a 1,3 % pacientov s poruchou glukózovej tolerancie [14]. Viaceré štúdie z roku 2020 navyše poukazujú na potenciál skríningu diabetu v zubných ambulanciách [15–17]. Vychádzajú predovšetkým z preselektovania jednotlivcov na základe dotazníkov (napr. FINDRISC) a existencie prediktorov ako paradentóza a stav chrupu.

Podľa analýzy odporúčaní a usmernení pre vykonávanie skríningu zmienenej vyššie sa skríning odporúča vykonávať iba u tých skupín jedincov, ktoré majú vysoké riziko vzniku diabetu. Prebiehať by mal cez validované do-

tazníkové metódy na DM2T a následne pomocou monitorovania hladiny glukózy v krvi u dospelých. Usmernenia dôsledne odporúčali interval skríningu každé 3 roky. Skríning na DM2T sa zároveň odporúča pre deti vo veku od 8 do 10 rokov, ktoré majú nadváhu alebo obezitu a majú aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre DM2T. V tomto prípade usmernenia odporúčali skríningový interval 2 roky. Ako skríningový test sa opäť odporúčali iba merania hladiny cukru v krvi [12]. Úspešný skríning by však nemal skončiť iba pri testovaní a prípadnom stanovení diagnózy, ale má po ňom nasledovať správne nastavenie liečby, pravidelné sledovanie stavu, prípadne edukácia pacienta [18].

Dôkazov nákladovej efektívnosti skríningu nie je v literatúre veľa a ich overenie v lokálnych podmienkach je vzhľadom na komplexnosť zdravotníckych systémov náročné. Podľa štúdie z Dánska náklady na zdravotnú starostlivosť boli významne nižšie v skrínovanej skupine v porovnaní so skupinou bez skríningu (rozdiel v priemerných celkových ročných nákladoch na zdravotnú starostlivosť bol 889 EUR na osobu s DM: 95 % konfidenčný interval (interval spoľahlivosti – CI) 581–1 196. Skríningový program bol po započítaní nákladov na jeho realizáciu spojený s úsporou nákladov na osobu s DM po dobu 5 rokov vo výške 2 688 EUR (95 % CI 1 421–3 995), pričom vstupné náklady na skríning na jedného pacienta boli vyvážené úsporou na zdravotnej starostlivosti do 2 rokov [19].

Cieľom predkladanej štúdie je vyhodnotiť výsledky skríningu jednotlivcov vo vzťahu k záchytnosti diagnóz prediabetes a diabetes mellitus v ambulanciách všeobecných lekárov pre dospelých (VLD) z databázy poistencov DZP. Navyše sme chceli nájsť odpoveď na otázku, či je rozdiel v záchytnosti diabetu a prediabetu u pacientov s prítomnými komorbiditami asociovanými typicky s DM2T (v ďalšom texte označovaných ako rizikovní) a bez týchto komorbidít (nerizikovní).

## Súbor a metódy

Štúdia bola dizajnovaná ako prierezová. Údaje zo skríningu sú z obdobia od novembra 2017 do decembra 2019, pričom údaje o zdravotnej starostlivosti sú za obdobie od novembra 2017 do novembra 2020. Vyhodnocované údaje boli poskytnuté od 73 VLD (s veľkosťou kmeňa 57 061 poistencov DZP), ktorí boli do štúdie zapojení nepretržite celé sledované obdobie a aktívne sa do nej zapojili (odmerali aspoň jednu glykémiu). Títo lekári pre potreby tejto štúdie odmerali celkovo 11 360 glykémií u 8 151 jednotlivcov. Priemerný počet odmeraných glykémií na poistenca je 1,4. Skríning prebiehal len medzi jednotlivcami poistenými v zdravotnej poisťovni Dôvera (veľkosť kmeňa = 1 611 356; podiel na trhu = 31,2 % v roku 2020).

V spolupráci so Slovenskou diabetologickou spoločnosťou (SDS) bol navrhnutý štandardný postup pre skríning diabetu a prediabetu. Pre identifikáciu rizikových pacientov bol pripravený dotazník, ktorý vychádzal z testovaného a publikovaného dotazníka od dánskych autorov

[20]. Jeho vizuálne prevedenie a preklad bol validovaný prostredníctvom kognitívnych rozhovorov s pacientami (n = 10) a kvantitatívnym testovaním s pacientami (n = 97) v dvoch ambulanciách VLD zapojených do štúdie. Na základe zistení z testovania bolo vykonaných niekoľko formálnych úprav. Finálne znenie bolo odsúhlasené výborom SDS. Dotazník tvorí prílohu 1. Lekárom zapojeným do štúdie bol pre potreby štúdie zabezpečený glukomer Wellion Calla Light.

**Postup VLD pri skríningu** (pre)diabetu môžeme rozdeliť do 3 krokov:

- podľa získaného počtu bodov z dotazníka, prípadne posúdenia rizika podľa uváženia, vykoná VLD u rizikového jednotlivca meranie náhodnej glykémie glukomerom z kapilárnej krvi a rozhodne či:
  - je jednotlivec „zdravý“ (pri výsledku < 5,6 mmol/l)
  - má jednotlivec rozvinutú poruchu metabolizmu glukózy (pri výsledku 5,6–11,0 mmol/l) a pozýva si ho preto o mesiac na kontrolu s odmeraním glykémie nalačno
  - má jednotlivec vysoko pravdepodobnú diagnózu diabetes mellitus (pri výsledku > 11,1 mmol/l) a VLD ho preto odosiela k diabetológovi
- podľa výsledku merania venóznej glykémie nalačno VLD:
  - pri výsledku < 5,6 mmol/l opakuje vyšetrenie o 24 mesiacov
  - pri výsledku 5,6–6,9 mmol/l vykoná oGTT
  - pri výsledku > 7,0 mmol/l VLD odosiela k diabetológovi
- podľa výsledku v 120. minúte oGTT určí VLD či:
  - ide o hyperglykémiu nalačno (pri výsledku < 7,8 mmol/l) a jednotlivec zostáva v sledovaní u VLD s režimovými opatreniami
  - ide o poruchu glukózovej tolerancie (pri výsledku 7,8–11,0 mmol/l) a jednotlivec zostáva v sledovaní u VLD s režimovými opatreniami

- je diagnóza diabetes mellitus 2. typu vysoko pravdepodobná (pri výsledku > 11,1 mmol/l) a odosiela jednotlivca k diabetológovi

Vyhodnocované údaje boli extrahované z databáz DZP na základe vykázananej zdravotnej starostlivosti od novembra 2017 do novembra 2020. Na porovnanie dvoch relatívnych výskytov bol použitý  $\chi^2$ -test. Pre porovnanie rozdielov v priemerných vekoch u prediabetikov a diabetikov bol použitý t-test. Na porovnanie úspešnosti skríningu v skupinách jednotlivcov bol vypočítaný pomer pravdepodobností (odds ratio – OR) s 95 % CI.

## Výsledky

### Jednotlivci zaradení do skríningu

Z 8 151 jednotlivcov tvorili muži 44,2 % (n = 3 600) a ženy 55,8 % (n = 4 551). Tento pomer medzi pohlaviami reflektuje štruktúru kmeňa DZP u 73 zapojených lekárov (muži 45,8 % vs ženy 54,2 %), resp. presne kopírujú štruktúru návštev (muži 44,2 % a ženy 55,8 %) v ich ambulanciách. Priemerný vek sledovaného jednotlivca bol 53,8 ± 15,4 rokov, pričom u žien bol 54,7 ± 15,3 rokov a u mužov 52,7 ± 15,3 rokov. Najväčší podiel (20,3 %) jednotlivcov zaradených do skríningu, ktorí v sledovanom období navštívili lekára, bol vo vekovej skupine 70–89 rokov.

U sledovaných jednotlivcov boli prítomné diagnózy, ktoré na základe literatúry [21] súvisia s prítomnosťou diabetu, zastúpené viac ako u zvyšnej časti poistencov DZP (bez diabetikov) lekárov zapojených v štúdiu. Hypertenziu malo 54,9 % jedincov zaradených do skríningu, čo je signifikantne viac ako u zvyšnej časti poistencov (39,3 %; p < 0,001). Poruchy metabolizmu lipoproteínov a iné lipidémie boli prítomné u 24,4 % vs 18,8 % (p < 0,001) a ischemické choroby srdca u 18,3 % vs 14,6 % (p < 0,001). Lekári teda vykonávali objektívne skrining u viac rizikových jedincov.

Tab. 1 | Počet zachytených prediabetikov a diabetikov na základe veku a pohlavia. Vlastné údaje autorov

veková skupina	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99	spolu
<b>prediabetes celkovo</b>	5	13	49	82	98	56	18	1	322
z toho muži	5	8	19	45	42	21	6	0	146
z toho ženy	0	5	30	37	56	35	12	1	176
<b>DM celkovo</b>	10	42	100	140	177	93	25	2	589
z toho muži	3	18	52	60	81	41	12	1	268
z toho ženy	7	24	48	80	96	52	13	1	321
<b>spolu</b>	15	55	149	222	275	149	43	3	911

Tab. 2 | Štruktúra liečby zachytených diabetikov na základe veku. Vlastné údaje autorov

veková skupina	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99	spolu
liečba režimovými opatreniami	7	25	50	58	92	63	14	2	311
liečba PAD	2	13	45	74	78	27	11	0	250
liečba inzulínom	1	1	4	2	2	2	0	0	12
liečba PAD + inzulínom	–	3	1	5	5	1	0	0	15
liečba inzulínovou pumpou	–	–	–	1	–	–	–	–	1
<b>spolu</b>	10	42	100	140	177	93	25	2	589



## Záchytnosť prediabetu a diabetu

Z 8 151 jedincov zaradených do skriningu bolo identifikovaných 589 diabetikov (7,2 %) a 322 prediabetikov (4 %). Priemerný vek u diabetikov bol  $58,2 \pm 13,3$  rokov, pričom u žien bol  $58,2 \pm 13,4$  a u mužov bol  $58,2 \pm 13,1$  rokov. Priemerný vek u prediabetikov bol signifikantne vyšší ( $p = 0,017$ ) ako u diabetikov, a to  $60,1 \pm 12,9$  rokov, pričom u žien bol  $61,8 \pm 12,4$  a u mužov bol  $58,1 \pm 13,3$  rokov. Najviac zachytených diabetikov ako aj prediabetikov bolo vo vekovej skupine 60–69 (tab. 1).

Po skriningu boli v období od novembra 2017 do novembra 2020 novo zachytení diabetici liečení hlavne režimovými opatreniami – mali kontakt u lekára s diagnózou E10 alebo E11 a zároveň im nebol predpísaný liek ATC skupiny A10B, A10A a nevidujeme ani záznam o výbere zdravotníckej pomôcky so skupinou D10 – (52,8 %;  $n = 311$ ) a perorálnymi antidiabetikami (PAD) (42,4 %;  $n = 250$ ). U jedného pacienta bola po skriningu zahájená liečba inzulínom, ktorá bola po 2,5 roku od skriningu upravená na liečbu inzulínovou pumpou (tab. 2).

## Úspešnosť skriningu z pohľadu miery rizika jedinca

V celkovej vzorke ( $n = 57\ 061$ ) sme identifikovali na počiatku štúdie v novembri 2017 ako rizikových 42,2 % jednotlivcov ( $n = 24\ 102$ ) a zvyšných 48,8 % ( $n = 27\ 841$ ) je označených v tejto analýze ako nerizikových. U lekárov zapojených v štúdiu tvorili existujúci diabetici 9,0 % ( $n = 5\ 118$ ) kmeňa DZP. Za rizikových boli považovaní tí jedinci, u ktorých boli na základe dát z vykázaných zdravotnej starostlivosti prítomné diagnózy ako hypertenzia, poruchy metabolizmu lipoproteínov a iné lipidémie, ischemické choroby srdca, choroby cievovky a sietnice,

ateroskleróza a iné ochorenia (príloha 2), ktoré na základe literatúry [21] súvisia s prítomnosťou diabetu.

VLD mali vykonávať skrining prevažne u rizikových jednotlivcov, ktorí mali byť preselektovaní na základe dotazníka (príloha 1) a uváženia lekára. Z pohľadu rizikovosti zadefinovanej vyššie, lekári vykonali skrining u 38,6 % ( $n = 3\ 143$ ) nerizikových jednotlivcov a 61,4 % ( $n = 5\ 008$ ) rizikových jednotlivcov.

Ďalej sme analyzovali úspešnosť diagnostiky diabetu a prediabetu podľa rizika sledovaných jednotlivcov. Z 322 diagnostikovaných prediabetikov (4,0 %) bolo 75,5 % rizikových jedincov a z 589 diabetikov (7,2 %) tvorili rizikoví jedinci 80,5 %. Úspešnosť identifikácie diabetu je v rizikovej skupine 2,75-krát vyššia (95 % CI 2,23–3,39;  $p < 0,001$ ) ako v nerizikovej skupine. V prípade prediabetikov je v rizikovej skupine 1,98-krát väčšia šanca na identifikáciu (95 % CI 1,53–2,56;  $p < 0,001$ ), tab. 3.

Zastúpenie diagnóz ako hypertenzia, poruchy metabolizmu lipoproteínov a iné bolo štatisticky významne väčšie u jednotlivcov, ktorým bol identifikovaný diabetes alebo prediabetes (tab. 4 a tab. 5). Žiaľ, vzhľadom na nízke vykazovanie diagnózy obezity, resp. nadhmotnosti do zdravotnej poisťovne je prítomnosť tohto ochorenia skreslená.

## Efektívnosť skriningu v porovnaní s preventívnymi prehliadkami

Pacienti majú zákonný nárok na preventívnu prehliadku raz za 2 roky, ktorej súčasťou je aj vyšetrenie glykémie [22]. Tá by mala zachytiť prítomnosť poruchy glukózovej tolerancie. Pri analýze pacientov zapojených do štúdie, ktorí boli poistení v DZP nepretržite v rokoch 2013–2017 ( $n = 51\ 042$ ), sme zistili, že 86,5–87,9 % poistencov bolo

**Tab. 3 | Úspešnosť záchytu diabetu a prediabetu z pohľadu prítomnosti komorbidít zvyšujúcich pravdepodobnosť manifestácie diabetu. Vlastné údaje autorov**

	všetci jedinci	sledovaní jedinci	počet diabetikov	diagnóza diabetu	počet prediabetikov	diagnóza prediabetu
rizikoví poistenci	24 102	5 008	474	9,5 %	243	4,9 %
nerizikoví poistenci	27 841	3 143	115	3,7 %	79	2,5 %
pomer pravdepodobností – OR (95 % CI; $p < 0,001$ )			2,75 (95 % CI 2,23–3,39)		1,98 (95 % CI 1,53–2,56)	

**Tab. 4 | Prevalencia sledovaných ochorení u novo diagnostikovaných jedincov s DM2T. Vlastné údaje autorov**

ochorenie	počet z identifikovaných diabetikov ( $n = 589$ )	podiel z identifikovaných diabetikov	počet zo sledovaných jednotlivcov bez identifikovaného diabetu alebo prediabetu ( $n = 7\ 240$ )	podiel zo sledovaných jednotlivcov bez identifikovaného diabetu alebo prediabetu	štatistická významnosť (p-value)
hypertenzia	429	72,8 %	3 825	52,8 %	$p < 0,001$
dyslipidémia	208	35,3 %	1 669	23,1 %	$p < 0,001$
ischemické choroby srdca	166	28,2 %	1 248	17,2 %	$p < 0,001$
choroby cievovky a sietnice	47	8,0 %	429	5,9 %	$p = 0,028$
ateroskleróza	32	5,4 %	381	5,3 %	$p = 0,467$
cievne choroby mozgu	38	6,5 %	326	4,5 %	$p = 0,020$
choroby šošovky	32	5,4 %	307	4,2 %	$p = 0,103$
obezita, nadváha	3	0,5 %	16	0,2 %	$p = 0,176$

v tomto období u lekára (poistenec má v danom roku priradenú návštevu v prípade, že navštívil lekára v tomto alebo predchádzajúcom roku, napr. poistenec navštívil lekára v roku 2014, ak aspoň raz navštívil lekára v roku 2013 alebo 2014). Vykonanú preventívnu prehliadku, počas ktorej bola vyšetrená aj hladina glukózy, malo s rastúcim trendom v čase iba 35,0 % (2014), resp. 42,9 % (2017) z nich.

Návštevnosť u lekára a vykonaná preventívna prehliadka sa líši v závislosti od toho, či je jednotlivец rizikový alebo nie. V rokoch 2016–2017 malo návštevu u VLD aspoň raz za tieto 2 roky až 97,1 % ( $n = 21\,655$ ) z rizikových poistencov ( $n = 22\,293$ ). Z nich malo preventívnu prehliadku aj s vyšetrením hladiny glukózy 46,2 % ( $n = 10\,007$ ). Na druhej strane, v tom istom období malo návštevu u VLD 1-krát za 2 roky 77,1 % ( $n = 18\,457$ ) jednotlivcov bez rizikových faktorov ( $n = 23\,924$ , t.j. o 20 % menej ako rizikovní). V tejto skupine malo preventívnu prehliadku aj s vyšetrením hladiny glukózy 38,9 % ( $n = 7\,177$ ), t.j. o 7,3 % menej ako u rizikových poistencov. V praxi evidujeme štatisticky významný rozdiel ( $p < 0,001$ ) vo vyšetrení glukózy v rámci preventívnej prehliadky medzi pacientami vo zvýšenom riziku (46,2 %) oproti pacientom, ktorí majú riziko nižšie (38,9 %).

Positívnym zistením je štatisticky výrazné zvýšenie ( $p < 0,001$ ) podielu preventívnych prehliadok s vyšetrením glukózy v čase u rizikových (z 37,3 % na 46,2 %) ako aj u nerizikových (z 32,9 % na 38,9 %) jedincov, ktoré však nebolo u oboch skupín rovnako veľké. V období medzi rokmi 2014 až 2017 lekári štatisticky významne zvýšili podiel vykonaných preventívnych prehliadok v rizikovej skupine jedincov oproti nerizikovej skupine – v priemere o 3,38 % ( $p < 0,001$ ), [graf 1](#).

Celkovo, bez ohľadu na to, kým bolo vyšetrenie glykémie indikované a realizované, mala značná časť jednotlivcov zapojených do skriningu v relatívne krátkom čase pred skriningom vyšetrenú glykémiu. Najneskôr 6 mesiacov pred skriningom malo takto vyšetrenú glykémiu 51,2 % novo diagnostikovaných prediabetikov a 62,0 % novo diagnostikovaných diabetikov. V horizonte jedného roka to bolo až 64,2 % prediabetikov, resp. 72,7 % diabetikov ([tab. 6](#)).

## Diskusia

V tejto štúdií referujeme výsledky skriningového programu diabetu a prediabetu v ambulanciách VLD počas obdobia od novembra 2017 do decembra 2019 u poistencov DZP. V súbore 8 151 jedincov zaradených do skriningu bolo novo diagnostikovaných 589 diabetikov (7,2 %) a 322 jedincov s prediabetom (4,0 %). To vcelku presne korešponduje so zastúpením diabetikov medzi poistencami DZP, ktoré v roku 2019 predstavovalo 7,1 % diabetikov [3]. Zvýšenie prevalence počtu diabetikov v poslednom desaťročí je zrejme, nakoľko zastúpenie diabetikov medzi poistencami DZP v roku 2010 bolo 5,5 % a v r. 2015 to bolo 6,1 % [4]. Celopopulačná štúdia z roku 2008 zistila prevalenciu diabetu 7,0 % v reprezentatívnej vzorke obyvateľov Slovenska nad 18 rokov [2]. Vzhľadom na vzostupnú tendenciu pozorovanú v celej strednej Európe je odhadovaná prevalencia diabetu na Slovensku v r. 2019 podľa ročenky IDF 9,1 % [1], teda vyššia ako prevalencia zistená v našej štúdií. Rozdiel môže súvisieť s nenáhodným výberom pacientov zaradených do skriningu v našej štúdií, ako aj podpriemernej zastúpením vekovej kategórie poistencov DZP nad 60 rokov (18 %) v porovnaní s celou populáciou Slovenska (24 %). Táto skutočnosť, v kombinácii s meraním náhodnej glukózy glukomerom môže mať vplyv aj na relatívne nízky podiel zachytených prediabetikov a ich signifikantne vyšší vek v porovnaní s diabetikmi.

Najvýznamnejším poznatkom štúdie z hľadiska možných praktických implikácií je pozorovanie výrazne vyššej efektivity skriningu ako diabetu, tak aj prediabetu, u rizikových pacientov s prítomným ochorením asociovaným s diabetom v porovnaní s nerizikovými jedincami. Pravdepodobnosť diagnózy diabetu vyjadrená pomerom pravdepodobností (OR) bola 2,75-krát vyššia u rizikových jedincov, pravdepodobnosť diagnózy prediabetu bola 1,98-krát vyššia a pravdepodobnosť zachytenia diabetu alebo prediabetu bola 2,54-krát vyššia u rizikových jedincov v porovnaní s nerizikovými. Zastúpenie diagnóz ako hypertenzia, poruchy metabolizmu lipoproteínov a iné bolo štatisticky významne väčšie u jednotlivcov, ktorým bol identifikovaný diabetes alebo prediabetes. Tieto zistenia sú v zhode so zisteniami zo štúdie

**Tab. 5 | Prevalencia sledovaných ochorení u novo diagnostikovaných jedincov s prediabetom. Vlastné údaje autorov**

ochorenie	počet z identifikovaných prediabetikov ( $n = 322$ )	podiel z identifikovaných prediabetikov	počet zo sledovaných jednotlivcov bez identifikovaného diabetu alebo prediabetu ( $n = 7\,240$ )	podiel zo sledovaných jednotlivcov bez identifikovaného diabetu alebo prediabetu	štatistická významnosť ( $p$ -value)
hypertenzia	224	69,6 %	3 825	52,8 %	$p < 0,001$
dyslipidémia	115	35,7 %	1 669	23,1 %	$p < 0,001$
ischemické choroby srdca	81	25,2 %	1 248	17,2 %	$p < 0,001$
choroby cievovky a sietnice	33	10,2 %	429	5,9 %	$p = 0,001$
ateroskleróza	16	5,0 %	381	5,3 %	$p = 0,541$
cievne choroby mozgu	19	5,9 %	326	4,5 %	$p = 0,149$
choroby šošovky	24	7,5 %	307	4,2 %	$p = 0,005$
obezita, nadváha	0	0,0 %	16	0,2 %	$p = 0,599$

z Pensylvánie, v ktorej bola analýza rizikových faktorov a predikcia diabetu taktiež realizovaná z dát z jednej zdravotnej poisťovne [23].

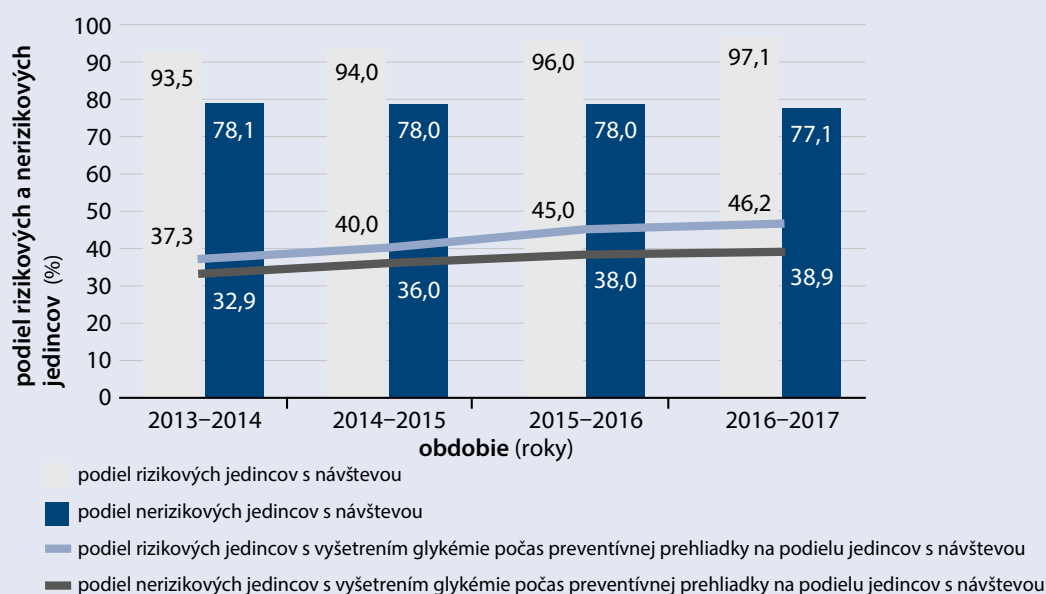
Naše zistenia potvrdzujú teórie, že skrining sa má zameriavať v prvom rade na rizikových jedincov, t.j. jedincov liečených na artériovú hypertenziu, hypercholesterolémiu a pod, v rozmedzí 40–70 rokov. K podobným záverom, t.j. vzťahom medzi rizikovými faktormi a vysokou zachytnosťou dospela aj nedávna štúdia zo susednej Českej republiky [6]. Dôvodom je nielen najvyššia zachytnosť nediagnostikovaného diabetu v tejto skupine pacientov, ale aj dostatok času na preventívne intervencie, ktoré môžu zabrániť fatálnym alebo invalidizujúcim komplikáciami diabetu ako ICHS, cerebrovaskulárna ateroskleróza, amputácia dolnej končatiny, potreba dialyzačnej alebo transplantlačnej liečby a zhoršenie zraku až slepota.

Ak by VLD v celej SR vykonali skrining podobne ako VLD zapojení v štúdiu, tak potenciálny počet nových zachytených diabetikov by bol na úrovni 229 781 (95 % CI 116 323–351 881) jedincov, čo je 5,3 % (95 % CI 2,7–8,1 %) populácie nad 20 rokov. Celkovo tak môže byť na Slovensku približne 614 414 diabetikov (95 % CI 466 166–

771 304), čo zodpovedá prevalencii 14,2 % (95 % CI 10,8–17,8 %). To je úroveň porovnateľná s krajinami ako napríklad Nemecko, v ktorom je národná prevalencia na úrovni 15,3 % a (95 % CI 12,6–17,0 %) alebo Izraelom 12,2 % (95 % CI 8,5–15,9 %) [24], kde existuje predpoklad, že vzhľadom na kvalitu zdravotných systémov majú lepší záchyt diabetikov.

Zo štúdie vyplýva, že viac ako dve tretiny novo diagnostikovaných diabetikov a prediabetikov malo vyšetrenú glykémiu najneskôr rok pred samotným potvrdením diagnózy v rámci skriningu. Uvedené zistenie poukazuje na skutočnosť, že samotné meranie glykémie bez následnej intervencie nenaplnia účel [18]. Malo by byť predmetom ďalších štúdií, prečo pri takom podiele odmeraných glykémii nebol DM odhalený a nebola zahájená jeho liečba. Kvantifikácia možných pochybení (nízky tlak na pacienta od VLD, nezaujem pacienta alebo chýbajúca cesta pacienta od namerania hodnoty ku návšteve diabetológa) by dokázala vytvoriť cielenejšie intervencie. Zároveň to nastoluje otázku potreby cieleho merania glykémie u rizikových pacientov častejšie ako iba počas preventívnej prehliadky, nakoľko ju absoluuje iba tretina obyvateľstva a zároveň sa u riziko-

**Graf 1 | Podiel rizikových a nerizikových poistencov s vyšetrením glykémie počas preventívnej prehliadky v rokoch 2014 až 2017. Vlastné údaje autorov**



**Tab. 6 | Čas medzi vyšetrením glykémie v rámci skriningu a vyšetrením glukózy akýmkoľvek lekárom. Vlastné údaje autorov**

ochorenie	čas medzi skriningom a vyšetrením glukózy (v mesiacoch)				
	0–6	7–12	13–18	19–24	bez vyšetrenia do 24 mesiacov
skupina jednotlivcov					
všetci pacienti, u ktorých bol vykonaný skrining (n = 8 151)	38,2 % (n = 3 116)	17,4 % (n = 1 415)	11,5 % (n = 936)	8,2 % (n = 665)	24,8 % (n = 2 019)
z toho skriningom zachytení prediabetici (n = 322)	51,2 % (n = 165)	13,0 % (n = 42)	10,9 % (n = 35)	8,1 % (n = 26)	16,8 % (n = 54)
z toho skriningom zachytení diabetici (n = 589)	62,0 % (n = 365)	10,7 % (n = 63)	7,3 % (n = 43)	5,9 % (n = 35)	14,1 % (n = 83)

vých jedincov v rámci horizontu 2 rokov medzi preventívnymi prehliadkami môže ochorenie DM rozvinúť.

Včasné multifaktoriálne intervencie po stanovení diagnózy diabetu sú nepriamo podporené analýzou modelov rizika publikovanou jedným z autorov. V štúdiu s 1 471 novo diagnostikovanými diabetikmi v roku 2005 zistili priemerný vek diagnostikovania diabetu 60 rokov. Títo pacienti mali podľa kalkulátora rizika UKPDS Risk Engine 10-ročné riziko mortality na ICHS 13,0 % (muži) a 8,4 % (ženy). Modelovanie prínosu agresívnej liečby diabetu, hypertenzie a hypercholesterolémie ukázalo, že pri dosiahnutí cieľových hodnôt HbA<sub>1c</sub>, LDL-cholesterolu a tlaku krvi by sa riziko mortality u oboch pohlaví znížilo na polovicu [25].

V súčasnosti sa do popredia dostáva potenciál využitia algoritmov strojového učenia pri identifikovaní rizikových skupín pacientov na základe existujúcich zdravotných údajov (napr. krvný tlak, BMI, vek, a pod) pre cieľný skrining pacientov alebo rozvoj komplikácií DM. Štúdia Univerzity v Novom Mexiku (USA) preukázala sľubné výsledky pri určení diagnózy DM2T jeden rok vopred, analýzou hodnôt BMI a triacylglycerolu (75 % senzitivita a 73 % špecificita) [26]. Naša štúdia poukázala na to, že napriek absencii klinických hodnôt ako aj iných socioekonomických rizikových faktorov dokážu dáta zdravotnej poisťovne viesť k účelnejšiemu skriningu v porovnaní s náhodným výberom. Vzhľadom na evidentné rozdiely medzi VLD pri selekcii jedincov zapojených do skriningu z pohľadu ich rizika môže byť využitie personalizovaného rizikového skóre účinnou pomôckou pre VLD pri cieľnom výbere pacientov pre skriningový program DM. Vzhľadom na vyťaženosť VLD považujeme za nevyhnutný predpoklad úspechu užívateľsky prívetivo integrovať „rizikovosť“ jedinca do ambulantného informačného systému. Rola zdravotnej poisťovne má výrazný potenciál posúvať sa z pozície pasívneho nákupcu zdravotnej starostlivosti do aktívneho poskytovateľa cenných informácií pre poskytovateľov. Využívanie administratívnych dát, ktoré nie sú založené na informáciách poskytnutých pacientom alebo výsledkoch laboratórnych testov, za účelom rizikovej stratifikácie incidencie diabetu, príp. jeho komplikácií sa javí ako účelný a efektívny prístup aj na základe viacerých štúdií zo zahraničia [27–29].

Za limitácie štúdie považujeme meranie glukózy prostredníctvom glukomeru z kapilárnej krvi. Zároveň vo vzorke boli viac zastúpení starší jedinci, čo je vysvetliteľné ich relatívne častejšou prítomnosťou v ambulanciách VLD. Po konfrontácii s priebežnými výsledkami skriningu lekári zároveň priznali relatívne nízke využívanie dotazníka. V praxi tak mohlo byť vykonávanie skriningu vykonávané na základe predselekcii prostredníctvom dotazníka ako aj na základe empirie a náhodnej selekcii. Výsledkom sú značné interpersonálne rozdiely: od VLD, ktorý dokázal podrobiť skriningu až 94,0 % (n = 140) jedincov zo skupiny rizikových poistencov DZP v jeho kmeni, pričom zo skupiny nerizikových jedincov podrobil skriningu len 45,0 % (n = 50) až po VLD, ktorý pod-

robil skriningu iba 18,2 % (n = 49) jednotlivcov zo skupiny rizikových poistencov DZP v jeho kmeni a až 46,1 % (n = 129) jednotlivcov zo skupiny nerizikových poistencov.

Zatiaľ iba jedna štúdia (ADDITION Cambridge) sledovala efekt skriningu diabetu na prevenciu mortality. V štúdiu nebol po 9,6 rokoch pozorovaný rozdiel v celkovej ani kardiovaskulárnej mortalite medzi diabetikmi identifikovanými cieľným a náhodným skriningom [9]. Štúdia bola vykonaná v prvom desaťročí tohto storočia a odvtedy pribudli viaceré lieky schopné pozitívne ovplyvniť rozvoj komplikácií diabetu (inhibítory SGLT2, agonisty GLP1-receptorov, inhibítory PCSK9 a inhibítory VEGF).

Dánska vetva uvedenej štúdie (ADDITION-Denmark) ukázala napriek tomu úsporu nákladov u jedincov identifikovaných skriningom počas 5-ročného obdobia vo výške skoro 2 700 EUR, čo zrejme súviselo s prevenciou nefatálnych komplikácií [19].

## Literatúra

- [International Diabetes Federation]. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. International Diabetes Federation: Belgium 2019. Dostupné z WWW: <<https://www.diabetesatlas.org/en>>.
- Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81(2): 238–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.002>>.
- Interné údaje zdravotnej poisťovne Dôvera.
- Lacka J, Ištokovičová P, Vražďová T et al. Prevalencia a mortalita pacientov s diabetes mellitus 2. typu v roku 2010 a 2015. *Interná Medicína* 2017; 17(4): 177–180.
- [Národné centrum zdravotníckych informácií]. Dostupné z WWW: <[http://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx](http://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx)>. [02–2021].
- Brož J, Malinová J, Nunes MA et al. Prevalence of diabetes and prediabetes and its risk factors in adults aged 25–64 in the Czech Republic: A cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 170: 108470. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108470>>. [04–2021].
- [Česká diabetologická spoločnosť ČLS JEP a Diabetická asociace ČR]. National diabetes programme 2012–2022. *DMEV* 2012; 15(3): 179–199.
- Schmutterer I, Delcour J, Griebler R. Österreichischer Diabetesbericht 2017. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen: Wien 2017. ISBN 978–3–903099–37–1.
- Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9855): 1741–1748. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61422-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61422-6)>.
- Peer N, Balakrishna Y, Durao S et al. Screening for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5(5): CD005266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005266.pub2>>.
- [World Health Organization]. Screening for Type 2 Diabetes, Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. 2003. World Health Organization: Geneva 2003. Dostupné z WWW: <[https://www.who.int/diabetes/publications/en/screening\\_mnc03.pdf](https://www.who.int/diabetes/publications/en/screening_mnc03.pdf)>.
- [Ludwig Boltzmann Institut. Health Technology Assessment]. Screening auf Diabetes mellitus. Leitlinien-Empfehlungen. Wien: 2019. LBI-HTA Projektbericht Nr. 118. ISSN 1992–0488. ISSN-online 1992–0496. Dostupné z WWW: <[https://eprints.aita.at/1213/1/HTA-Projektbericht\\_Nr.118.pdf](https://eprints.aita.at/1213/1/HTA-Projektbericht_Nr.118.pdf)>.
- Winkler G, Hídvégi T, Vándorfi G et al. Prevalence of undiagnosed abnormal glucose tolerance in adult patients cared for by gene-



- ral practitioners in Hungary. Results of a risk-stratified screening based on FINDRISC questionnaire. *Med Sci Monit* 2013; 19: 67–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12659/msm.883747>>.
14. Sieradzki J, Wilkins A, Szczepański M et al. SCREEN-POL 2 – active screening and early detection of type 2 diabetes in general practice in Poland. Results of multicentre, national screening survey. *Diabetologia Praktyczna* 2005; 6(3): 103–114.
  15. Naumova NV, Makedonova YA, Mikhailchenko DV et al. The Outcomes of the Dental Patients' Screening for Diabetes Mellitus. *J Int Dent Med Res* 2020; 13(3): 1071–1080.
  16. Su N, Teeuw WJ, Loos BG et al. Development and validation of a screening model for diabetes mellitus in patients with periodontitis in dental settings. *Clin Oral Investig* 2020; 24(11): 4089–4100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00784-020-03281-w>>.
  17. Schmalz G, Wolf C, Merle C et al. Evaluation of a questionnaire-based diabetes screening concept in German patients with Stage 3 or 4 periodontitis – A practice-based study. *J Periodontol* 2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/JPER.20-0297>>.
  18. [World Health Organization]. Cancer. Dostupné z WWW: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/>. [27–05–2020].
  19. Sortsø C, Komkova A, Anelli Sandbæk A et al. Effect of screening for type 2 diabetes on healthcare costs: a register-based study among 139,075 individuals diagnosed with diabetes in Denmark between 2001 and 2009. *Diabetologia* 2018; 61(6): 1306–1314. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4594-2>>.
  20. Glümer C, Carstensen B, Sandbaek A et al. A Danish Diabetes Risk Score for Targeted Screening. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 727–733. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.3.727>>.
  21. Köster IE, Huppertz, Hauner H et al. Costs of Diabetes Mellitus (CoDiM) in Germany, Direct Per-capita Costs of Managing Hyperglycaemia and Diabetes Complications in 2010 Compared to 2001. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122(9): 510–516. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1375675>>.
  22. Zákon č. 577/2004 Z. z. Zákon o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia a o úhradách za služby súvisiace s poskytovaním zdravotnej starostlivosti. Dostupné z WWW: <<https://www.zakonypreludi.sk/zz/2004-577>>. [02–2021].
  23. Razavian N, Blecker S, Ann Marie Schmidt AM et al. Population-Level Prediction of Type 2 Diabetes from Claims Data and Analysis of Risk Factors. *Big Data* 2015; 3(4): 277–287. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/big.2015.0020>>.
  24. [International Diabetes Federation]. IDF Europe members. Dostupné z WWW: <<https://www.idf.org/our-network/regions-members/europe/members>>. [26–05–2020].
  25. Tkáč I, Baldaufová L. Rizikový profil a očakávaný prínos farmakologickej liečby u novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu. *Interná Med* 2005; 5(9): 473–477.
  26. Mani S, Chen Y, Elasy T et al. Type 2 diabetes risk forecasting from EMR data using machine learning. *AMIA Annu Symp Proc* 2012; 2012: 606–615.
  27. McCoy GR, Nori VS, Smith SA et al. Development and Validation of HealthImpact: An Incident Diabetes Prediction Model Based on Administrative Data. *Health Serv Res* 2016; 51(5): 1896–1918. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1475-6773.12461>>.
  28. Longato E, Fadini GP, Sparacino G et al. A Deep Learning Approach to Predict Diabetes Cardiovascular Complications from Administrative Claims. *IEEE J Biomed Health Inform* 2021; Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1109/JBHI.2021.3065756>>.
  29. Ravaut M, Sadeghi H, Leung KK et al. Predicting adverse outcomes due to diabetes complications with machine learning using administrative health data. *NPJ Digit Med* 2021; 4(1): 24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41746-021-00394-8>>.

## Príloha 1 | Dotazník pred zaradením do skriningu

Označte správnu odpoveď.

Pokiaľ sa už liečite na diabetes 1. alebo 2. typu, tento test nemusíte vyplňať.

## 1. Aké je vaše pohlavie?

- muž  4 body  
žena  0 bodov

## 2. Koľko máte rokov?

- menej ako 49 rokov  0 bodov  
50-54 rokov  13 bodov  
viac ako 55 rokov  18 bodov

## 3. Bola vám aspoň raz nameraná vysoká hladina cukru v krvi?

- áno  2 body  
nie  0 bodov

## 4. Má alebo mal niektorý z vašich rodičov cukrovku?

- nemali cukrovku  0 bodov  
aspoň jeden z mojich rodičov má  7 bodov  
alebo mal cukrovku  0 bodov  
neviem  0 bodov

## 5. Užívali ste už niekedy lieky na vysoký krvný tlak?

- áno  10 bodov  
nie  0 bodov  
neviem  0 bodov

## 6. Bola vám aspoň raz nameraná vysoká hladina cholesterolu?

- áno  10 bodov  
nie  0 bodov  
neviem  0 bodov

## 7. Ktorá z vymenovaných aktivít popisuje najlepšie, ako trávite svoj voľný čas?

- prevažne sedím, čítam si alebo pozerám televízor  6 bodov  
aspoň 4 hodiny do týždňa sa bicyklujem, prechádzam, vykonávam práce okolo domu  6 bodov  
aspoň 3-krát do týždňa aktívne športujem alebo pravidelne vykonávam ťažkú fyzickú prácu  0 bodov  
súťažne športujem  0 bodov

## 8. Aké je vaše BMI – vyberte hodnotu podľa grafu na zadnej strane testu:

- pod 25 (zelená oblasť)  0 bodov  
25 – 29 (žltá oblasť)  7 bodov  
nad 30 (červená oblasť)  15 bodov

Zrátajte body.  
Súčet bodov:

DŔVERAPOMÁHA

## Príloha 2 | Rizikovní poistenci

Za rizikových poistencov považujeme takých, ktorým identifikujeme aspoň jedno z nasledujúcich ochorení:

## Hypertenzia

V časovom období 2 rokov bola akýmkoľvek lekárom:

- vykázaná diagnóza hypertenzie I10 – I13 alebo sekundárnej hypertenzie I15 počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca alebo
- bolo predpísaných viac ako 120 ŠDL z ATC skupín:
  - C02\* (okrem C02KX) antihypertenzíva
  - C03\* (okrem C03CA01) diuretiká
  - C07\* betablokátoary
  - C08\* (okrem C08CA06) kalciové blokátoary
  - C09\* lieky ovplyvňujúce renín-angiotenzínový systém

## Dyslipidémia, resp. poruchy metabolizmu lipoproteínov a iné lipidémie

V časovom období 2 rokov bola akýmkoľvek lekárom:

- vykázaná diagnóza E78 počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca alebo
- bolo predpísaných viac ako 120 ŠDL skupiny ATC C10\*

## Obezita, nadváha

V časovom období 2 rokov bola akýmkoľvek lekárom:

- vykázaná diagnóza E66 počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca

## Kardiovaskulárne ochorenia

V časovom období 2 rokov bola akýmkoľvek lekárom:

- vykázaná diagnóza I20 – I25 (ischemické choroby srdca) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza I50 (srdcové zlyhanie) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza I69.3 (neskoršie následky mozgového infarktu) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza I60 – I69 (cievne choroby mozgu) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza I70 (ateroskleróza) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza I70.2 (ateroskleróza končatinových artérií) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza I73 (iné choroby periférnych ciev) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza I79 (choroby tepien, tepničiek a vlásočnic pri chorobách zatriedených inde) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca

## Neuropatia

V časovom období 2 rokov bola akýmkoľvek lekárom:

- vykázaná diagnóza **G59** (mononeuropatia pri chorobách zatriedených inde počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **G62 – G64** (polyneuropatie a iné poruchy periférneho nervového systému) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **G73.0** (myastenický syndróm pri endokrinných chorobách) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **G99.0** (autonómna neuropatia pri endokrinných a metabolických chorobách) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca

## Retinopatia

V časovom období 2 rokov bola akýmkoľvek lekárom:

- vykázaná diagnóza **H25 – H28** (choroby šošovky) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **H30 – H36** (choroby cievovky a sietnice) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **H43 – H44** (choroby sklovca a očnej gule) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **H53 – H54** (poruchy videnia a slepota) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca

## Nefropatia

V časovom období 2 rokov bola akýmkoľvek lekárom:

- vykázaná diagnóza **N17 – N19** (zlyhanie obličiek) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **N04.9** (nefrotický syndróm: morfológická zmena bližšie neurčená) alebo **N05.9** (nefrotický syndróm, bližšie neurčený: morfológická zmena bližšie neurčená) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca

- vykázaná diagnóza **N26** (scvrknutá oblička, bližšie neurčená) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **N28.9** (choroba obličiek a močovodov, bližšie neurčená) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca

## Iné komplikácie

V časovom období 2 rokov bola akýmkoľvek lekárom:

- vykázaná diagnóza **E87.0** (hyperosmolalita a hypernatriémia) alebo **E87.2** (acidóza) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **L97** (vred predkolenia, nezatriedený inde) alebo **L98.4** (chronický vred kože, nezatriedený inde) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **M14.6** (neuropatická artropatia) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **R02** (gangréna, nezatriedená inde) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **R73.0** (abnormálny glukózový tolerančný test) alebo **R73.9** (hyperglykémia, bližšie neurčená) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **R82.4** (acetonúria) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **T82.4** (mechanická komplikácia zapríčinená cievny dialyzačným katétrom) alebo **Z49** (starostlivosť pri dialýze) alebo **Z94.0** (starostlivosť pri dialýze) alebo **Z99.2** (závislosť od obličkovej dialýzy) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **T86.1** (zlyhávanie a odvrhnutie transplantovanej obličky) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca
- vykázaná diagnóza **Z89** (získané chýbanie končatiny) počas dvoch rôznych dní v sledovanom období u daného jedinca