

# Interaktivní webinář: 1. díl – Kardiovaskulární prevence a diabetes

Kristýna Čillíková

Česká společnost pro aterosklerózu, z.s.

✉ Mgr. Kristýna Čillíková | komunikace@athero.cz | www.athero.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 5. 5. 2020

I letos Česká společnost pro aterosklerózu navázala na své tradiční interaktivní webináře a 11. února odvysílala z Charvátova sálu III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze 1. díl cyklu zaměřeného na kardiovaskulární prevenci z pohledů různých onemocnění. Tentokrát patřila pozornost prevenci srdečně-cévních příhod u pacientů s prediabetem a diabetem.

Cyklus těchto preventivně orientovaných webinářů probíhá v roce 2020 ve spolupráci s nově etablovanou Asociací preventivní kardiologie České kardiologické společnosti (ČKS). Pozvání do Charvátova sálu přijala prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., doc. MUDr. Jan Bruthans, CSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., a as. MUDr. Jan Škrha jr, Ph.D. Webinář moderoval prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., předseda ČSAT a nově též Asociace preventivní kardiologie ČKS.

## Srovnává se délka života diabetiků a nediabetiků?

J. Bruthans ve svém epidemiologicky laděném příspěvku připomněl, že v České republice (ČR) je přibližně milion diabetiků a dalších 300 tisíc o své chorobě neví. Odhaduje se, že v populaci ve věku 65–75 let má diabetes 2. typu asi třetina osob. V ČR narůstá výskyt prediabetu, prevalence je asi 3–5%. Studie EUROASPIRE V, hodnotící prediabetes pomocí oGTT, zjistila, že v populaci osob s ICHS roste podíl osob s prediabetem, resp. zhoršenou glukózovou tolerancí a jen čtvrtina této populace má metabolismus glukózy v normě. Roční konverze prediabetu na diabetes činí 5–10 %. Klíčový je fakt, že riziko makrovaskulárních komplikací se rozvíjí již v prediabetu, a proto je nutné intervenovat brzy a u osob s ICHS hospitalizovaných pro koronární příhody vyšetřit stav glukózového metabolismu (pomocí oGTT) ihned. Komplexní medikamentózní léčba diabetu a přidružených rizikových faktorů (RF – dyslipidemie, hypertenze, obezita) by rovněž neměla být odkládána, osoby s ICHS by měly užívat také antiagregancia. Mění se díky současným léčebným možnostem obecně prognóza diabetu? Lze říci, že se očekávaná délka života výrazně neliší mezi staršími diabetiky a nediabetiky? Práce Rawshaniho A et al (NEJM, 2018) analyzující data švédských registrů a ukázala, že jsou-li u diabetika všechny základní RF (vysoké hodnoty HbA<sub>1c</sub> a LDL-cholesterolu, hypertenze, albuminurie, kouření) dobře kontrolovány a je dosaženo hodnot nižších než

hraničních, pak je mortalita téměř stejná jako u nediabetiků, riziko akutního IM a iktu je dokonce mírně nižší. Kompenzace diabetu a dalších RF však nesnížila riziko hospitalizace pro srdeční selhání (HF) – u diabetiků zůstává riziko o polovinu vyšší. Nejnížší relativní celková mortalita i nejnížší relativní riziko KV-příhod v porovnání s nediabetickou populací stejného věku byly zjištěny u osob v nejstarší analyzované skupině nad 80 let a ukázalo se, že čím nižší je věková skupina, tím vyšší je relativní riziko v porovnání s nediabetickou populací stejného věku. Limitací registrové studie je především to, že u kontrolní skupiny, tedy nediabetiků, nebyl znám počet RF a míra jejich kontroly. K diabetikovi s kontrolovanými RF tak mohl být přiřazen nediabetik s nekontrolovanými RF. Tak lze do určité míry vysvětlit podobnou mortalitu a riziko příhod u kontrolovaných diabetiků a nediabetické populace, ale i klesající relativní celkovou mortalitu a výskyt KV příhod s rostoucím věkem diabetiků (J. Bruthans). Studie nicméně přináší zásadní důkazy o potřebě a prospěšnosti kontroly KV-rizikových faktorů k doporučeným hodnotám právě u diabetiků obecně a u mladších diabetiků zvláště.

## Diabetes a hypertenze – maligní kombinace

Až 60 % diabetiků 2. typu má arteriální hypertenzi (HT), což u nich nesmírně zvyšuje riziko mikro- a makrovaskulárních komplikací. Společným prediktivním faktorem těchto komplikací je albuminurie. Poměr albumin-kreatinin (ACR) > 2 mg/mmol představuje patologii, která silně souvisí s rozvíjející se nefropatií jakéhokoli původu a jedná se o jednoznačný KV-RF (a současně prediktor u nemocných s HF a prediktor celkové mortality). H. Rosolová proto zdůraznila potřebu sledovat albuminurii u pacientů s diabetem a HT. Např. dle nových doporučení ESC/EASD 2019 pomáhá albuminurie diabetiky stratifikovat do jednotlivých kategorií KV-rizika. Jak lze albuminurii snižovat? Pacient by měl přestat kouřit, dodržovat pohybová a dietní opatření a mít kompenzovanou HT a dyslipidemii. Nová evropská guidelines pro léčbu HT z roku 2018 jasně doporučují každého hypertonika léčit už od začátku, tedy i od mírné hypertenze, a to dvojkombinací léčiv (inhibitory ACE/sartany s metabolicky neutrálními Ca-blokátory nebo diuretikem – u diabetiků by to měl být indapamid). Ve druhém kroku si lze stále vystačit s 1 tabletou (fixní trojkombinace ACEi/sar-

tanu s Ca-blokátorem a diuretikem). Betablokátoři (BB) u diabetiků 2. typu nemají být rozhodně diskvalifikováni, lze je podat v sekundární prevenci, nebo u pacientů se sklony k tachykardií. BB jsou značně heterogenní skupina léků, u diabetiků by měl být preferován metabolicky neutrální nebivolol nebo bisoprolol. Pokud ke kompenzaci HT nestačí ani trojkombinace, je vhodné odeslat pacienta do specializovaného centra. Jak uvedla H. Rosolová, u diabetiků je nejčastější mírná nebo středně těžká HT. V současnosti je léčba HT indikována u diabetiků s krevním tlakem (TK) 140/90 mm Hg nebo vyšším. Cílová hodnota u osob  $\leq 65$  let věku je systolický TK  $\leq 130$  mm Hg a u starších osob 130–139 mm Hg. Cílem nejsou hodnoty  $< 120$  mm Hg (u diabetiků po iktu lze usilovat o hodnoty  $< 130$  mm Hg). Diastolický TK by se měl u všech pacientů snížit  $< 80$  mm Hg. Zcela nová a zásadní v léčbě HT je přístup nečekat! Cílových hodnot TK je třeba dosáhnout do 3 měsíců od zahájení léčby. Dosud není shoda v tom, zda u osob s metabolickým syndromem (např. v USA i prediabetici) léčit už vysoký normální TK, tedy hodnoty  $>130/85$  mm Hg. Některé studie ukazují, že se to vyplatí a pacienti profitují snížením rizika HT a KV mortality (H. Rosolová).

### Jakými antidiabetiky ke snížení celkového rizika diabetiků?

Aktualizovaný pohled na antidiabetické armamentárium (D. Karásek) – základním lékem zůstává i nadále metformin, a to i přes nerecentnost dat dokládajících jeho pozitivní vliv na riziko IM, koronární úmrtí a náhlou smrt. Vhodnost pioglitazonu lze opřít o starší studii PROACTIVE (16% redukce KV-mortality, CMP a IM) i o novou studii IRIS – u prediabetiků a diabetiků po CMP snížil o 24 % redukci rekurentních CMP a IM. Metaanalýza obou studií pak ukázala asi 20% pokles rizika hlavních KV-příhod (MACE). Pioglitazon je navíc jediným lékem příznivě ovlivňujícím inzulinovou rezistenci (IR). Dokáže ovlivnit i diabetickou dyslipidemii, je proto vhodný u osob s metabolickým syndromem a v případech, v nichž z pohledu patofyziologie dominuje IR. Navíc pro pioglitazon neplatí omezení ( $HbA_{1c} > 60$  mmol/l), lze jej tedy nasadit záhy.

Hrdiny diabetologie se velmi nedávno staly agonisté GLP1-receptoru (GLP1 RA) a inhibitory SGLT2 (glifloziny). V první skupině vyniká především liraglutid a semaglutid díky redukci MACE. Liraglutid také snižuje KV a celkovou mortalitu. Glifloziny, resp. empagliflozin a kanagliflozin také prokázaly redukci MACE a u všech zástupců skupiny je potvrzen benefit léčby – snížení hospitalizací pro HF, což je favorizuje právě u diabetiků s touto komorbiditou. Guidelines ADA/

EASD z roku 2018 přinesla revoluční koncept – doporučila ihned po podání metforminu screening aterosklerózu podmíněných KVO (ASCVD), HF a chronického onemocnění ledvin (CKD) a na základě toho stanovila preferenci určitých antidiabetik (GLP1 RA nebo gliflozinů). Uvedené skupiny léků preferují také doporučení evropská (ESC/EASD) z roku 2019. Tato doporučení ovšem vzbudila kontroverze, protože vynechala metformin u lékově naivních pacientů s vysokým nebo velmi vysokým rizikem nebo v sekundární prevenci a doporučila začít léčbu okamžitě lékem s prokázanou KV-protektivitou. Dále update doporučení ADA/EASD z prosince 2019 radí postupovat podle dominujícího problému pacienta –vévodí-li ASCVD, preferují se GLP1 RA s prokázaným KV-benifitem, dominuje-li HF nebo CKD, preferují se glifloziny. Pro léčbu ASCVD upřednostnila GLP1 RA před glifloziny především studie REWIND s dulaglutidem a významně přispěla i studie PIONEER 6 s perorálním semaglutidem, který letos vstupuje na český trh. I v tomto americko-evropském update zůstává 1. volbou metformin.

J. Škrha jr upozornil, že je pro diabetology důležitou změnou možnost stratifikovat rizikovost diabetika nikoli podle výše  $HbA_{1c}$ , ale podle úrovně KV-rizika (střední, vysoké až velmi vysoké). Je-li riziko pacienta vysoké a je spojeno s CKD nebo HF, je kvalifikován pro moderní léčbu. Nezávislost terapie na výši  $HbA_{1c}$ , tak jak ji popisují nová doporučení, je založena na důkazech, nicméně zatím není zcela uplatnitelná v praxi vzhledem k preskripčním omezením opírajícím se ještě stále o hodnoty  $HbA_{1c}$ . Dále se zmínit o přístupu k relativně zdravým diabetikům, bez komorbidit a s krátkým trváním diabetu, u nichž lze využít i jiné léky, při jejichž volbě záleží na léčebném cíli. Nejčastěji se k metforminu volí gliptiny, které jsou vyzkoušené, bezpečné z pohledu rizika hypoglykemie, KV-bezpečné (CAVE: vyšší riziko HF u saxagliptinu) a dobře snášené pacienty. U časných diabetiků je dostatečný i jejich hypoglykemiující účinek.

M. Vrablík závěrem zdůraznil extrémní důležitost zjištění, že i prediabetes přináší z hlediska mortality u pacientů s ICHS identická rizika jako manifestní diabetes. Časování intervence tedy musí být podstatně rychlejší. J. Škrha jr souhlasil, byl však skeptičtější na možnosti rychlé realizace tohoto přístupu. Podle něj nejsou v současnosti diabetologové často z řady různých důvodů schopni léčit z velké části ani manifestovaný diabetes podle posledních nejlepších doporučení. Přenést tyto požadavky na prediabetickou populaci by jistě bylo správné a žádoucí, nicméně v praxi obtížné. Tlak na dřívější časování terapie nicméně může otevřít prostor především lékařům první linie.