

Editorial – Diabetes mellitus sa dostáva od „nevýznamnej Popolušky“ ku zdravotníckemu problému číslo 1 v podmienkach každodennej klinickej praxe

A. Dukát

Vzhľadom na extrémne vysoké náklady u pacientov s diabetes mellitus (napr. viac než 10 biliónov libier v Spojenom kráľovstve) bol v uplynulých dvoch rokoch realizovaný audit tohto ochorenia. Je to totiž ochorenie s devastujúcimi vážnymi komplikáciami s následkom predčasného úmrtia. Komplikácie ako infarkt myokardu, cieвна mozgová príhoda či obličkové zlyhanie následne zvyšuje ekonomické dôsledky v krajine o ďalšie bilióny libier. Podľa údajov NHS Digital (britská spoločnosť poskytujúca národné informačné, dátové a informačné systémy pre zdravotnícke a opatrovateľské služby) pacienti s diabetes mellitus, ktorí vynechajú pravidelnú ročnú kontrolu, majú až dvojnásobne vyššie riziko predčasného úmrtia. Pripočítateľné riziko u pacientov s diabetes mellitus I. typu bolo o 127,8 % vyššie a u pacientov s diabetes mellitus II. typu bolo toto riziko o 28,4 % vyššie [1]. V roku 2015 vo Veľkej Británii zomrelo 102 010 pacientov s diabetes mellitus, z nich tretina – 33,4 % na cieвне ochorenia: ischemickú chorobu srdca, srdcové zlyhanie či mozgovocievnu príhodu. (V tejto populácii v rovnakom roku cieвне príčiny predstavovali 28,5 % úmrtí.)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) na základe auditu tohto ochorenia v rokoch 2015–2016 [1] odporučila pre klinickú prax u nich kontrolu deviatich ukazovateľov:

- glykémia (HbA_{1c}),
- krvný tlak,
- cholesterol,

- retinálny skrining,
- dolné končatiny,
- vyšetrenie moča,
- krvných parametrov funkcie obličiek,
- telesnej hmotnosti,
- fajčiarsky status.

Pričom ich sledovanie sa má realizovať bez ohľadu na vek pacienta a jeho miesta.

Z uvedeného vyplýva dôležitosť liečby a hlavne včasnej liečby od začiatku ochorenia – prediabetu. O takejto liečbe už bolo referované na tomto mieste aj v minulosti. Význam liečby metformínom u prediabetu vyplynul aj z nedávno publikovaných výsledkov z longitudinálnych kohortových štúdií, že táto vedie ku zníženiu obsahu koronárneho kalcia [2].

ŠTÚDIE DPP A DPPOS

Štúdie DPP (Diabetes Prevention Program) a DPPOS (Diabetes Outcomes Study) u viac ako 2 000 sledovaných sériovými meraniami koronárneho kalcia upozornili, že liečba metformínom primárne u pacientov s diabetes mellitus môže viesť ku zníženiu kardiovaskulárneho rizika. A to napriek súčasnej antihypertenzívnej a hypolipidemickej liečbe statínom (čiže aj u nediabetickej populácie). V tomto kontexte teda liečba metformínom môže mať prídodatný význam. Na pripomenutie – DPP štúdia publikovaná pred 15 rokmi sledovala 3 234 osôb s prediabetom a ukázala 31% pokles výskytu diabetu pri liečbe metformínom a 58% pri intervencii za-

meranej na zmenu životného štýlu. Následne 2 776 z pôvodnej štúdie bolo sledovaných v DPPOS v dodržiavaní zmeny životného štýlu z tej kohorty, ktorí boli intervenovaní metformínom. Po 10 rokoch sledovania bolo u 74 % (2 029 pacientov) vyšetrené aj koronárne kalcium. (Priemerný vek bol 67 rokov u mužov a 63 rokov u žien, priemerná dĺžka trvania liečby metformínom bola 9,6 roka.) Kým desaťročné sledovanie zmeny životného štýlu a placebovej skupiny nepreukázala významne zmeny z hľadiska koronárneho kalcia u oboch pohlaví, pri liečbe metformínom bol po adjustácii na vek tento vplyv významný. (Bol najvýraznejší v skupine sledovaných vo veku 25 – 44 rokov.) Pri vyhodnoteniach multivariátnou analýzou vplyv metformínu nebol ovplyvnený demografickými, antropometrickými a metabolickými faktormi, rozvojom diabetu ani liečbou statínom. Tento pokles koronárneho kalcia bol však viditeľný iba u mužov, nebol významný u žien. Vysvetlenie pre rozdiel v odpovedi na liečbu metformínom u žien oproti mužom zatiaľ nie je známy. (V inej štúdii sa ukázalo, že metformín vedie ku poklesu hladiny testosteronu u žien, ale nie u mužov.)

ŠTÚDIA EXSCEL

V poslednom období sme svedkami viacerých správ o znížení kardiovaskulárnych príhod v súvislosti s liečbou antidiabetikami (GLP-1 agonistami – liraglutid, SGLT-2 inhibítormi – empagliflozín). V poslednom období sa ukázala byť v tomto

kontexte bezpečná aj liečba GLP-1 agonistom exanatidom podávaným raz týždenne (štúdia EXSCEL). Výsledky boli zverejnené na EASD v septembri 2017. Keďže však liečba týmito látkami má iba malý priamy vplyv na proces aterosklerózy a kardiovaskulárne ochorenie, význam včasnej liečby metformínom môže byť v budúcnosti ešte vyšší [3,4]. Z klinického hľadiska do budúcnosti sa veľmi očakávajú výsledky štúdie DECLARE s dapagliflozínom, ale aj potenciál liečby u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním – štúdia DAPAHF (obe v roku 2019).

ŠTÚDIA CVD-REAL

V tomto kontexte sú však zvlášť dôležité pre našu klinickú prax výsledky štúdie CVD-REAL, ktoré boli zverejnené iba celkom nedávno [5]. Predstavuje pohľad na reálnu klinickú prax z národných registrov šiestich krajín (USA, Nórska, Dánska, Švédsko, Nemecko a Veľkej Británie) na liečbu antidiabetík triedy liečiv SGLT-2 inhibítorov. Celkovo bolo sledovaných 309 056 matchovaných pacientov, u ktorých bola zahájená liečba buď SGLT-2 inhibítormi, alebo perorálnymi hypoglykemikami. Každé rameno

z uvedených malo 154 528 pacientov. Do prvej skupiny patrila liečba canagliflozínom, dapagliflozínom a empagliflozínom (početnosti boli 53, 42 a 5 %). Liečba inhibítormi SGLT-2 oproti ostatným perorálnymi liečenými hypoglykemikami viedla ku nižšiemu výskytu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie HR 0,61 (95% CI 0,51 – 0,73; $p < 0,001$) a úmrtí HR 0,49 (95% CI 0,41 – 0,57; $p < 0,001$) a oboch sledovaných parametrov hospitalizácií pre srdcové zlyhanie a úmrtia HR 0,54 (95% CI 0,48 – 0,60; $p < 0,001$), bez heterogenosti z hľadiska krajín. Tieto výsledky poukázali nielen na benefit liečby SGLT-2 inhibítormi, ale aj na preventívne možnosti liečby u tejto skupiny pacientov (približne 87 % pacientov nemalo známe dokázané prítomné kardiovaskulárne ochorenie). Pre každodennú klinickú prax to znamená 39% zníženie relatívneho rizika hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, 51% zníženie relatívneho rizika pre všetky príčiny a 46% zníženie relatívneho rizika pre horeuvedené dve príčiny. Z regionálnych rozdielov v liečbe bolo vidieť, že v USA prevládala liečba canagliflozínom (76 %) a v Európe dapagliflozínom (92 %).

Literatúra

1. The National Diabetes Audit 2015 – 2016 Diabetes UK. WebMH Health News 2017. Available at: <https://www.diabetes.org.uk/Professionals/Resources/National-Diabetes-Audit>.
2. Goldberg RB, Aroda VR, Bluemke DA et al. Effect of long-term metformin and lifestyle in the diabetes prevention program and its outcome study on coronary artery calcium. *Circulation* 2017; 136(1): 52–54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S1–S129.
4. Svensson E, Baggesen LM, Johnsen SP et al. Early glycaemic control and magnitude of HbA_{1c} reduction predict cardiovascular events and mortality: population-based cohort study of 24 752 metformin initiators. *Diabetes Care* 2017; 40(5): 800–807. doi: 10.2337/dc16-2271.
5. Kosiborod M, Cavender A, Fu AZ et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sgl-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. The CVD-REAL Study. *Circulation* 2017; 136(3): 249–259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP
II. interná klinika LF UK a UN Bratislava
andrej.dukat@med.uniba.sk