

# Koncept kardio-reno-metabolického syndrómu

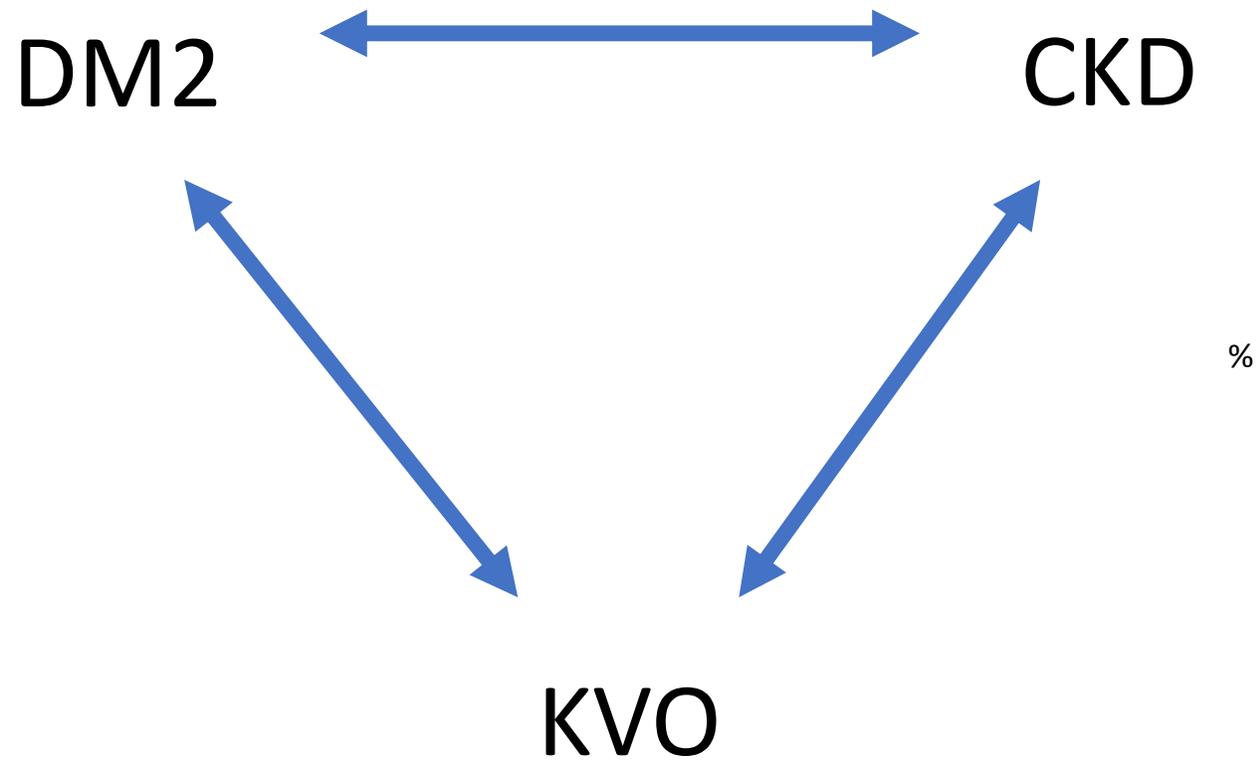
Milan Luknár

Kardiologická klinika

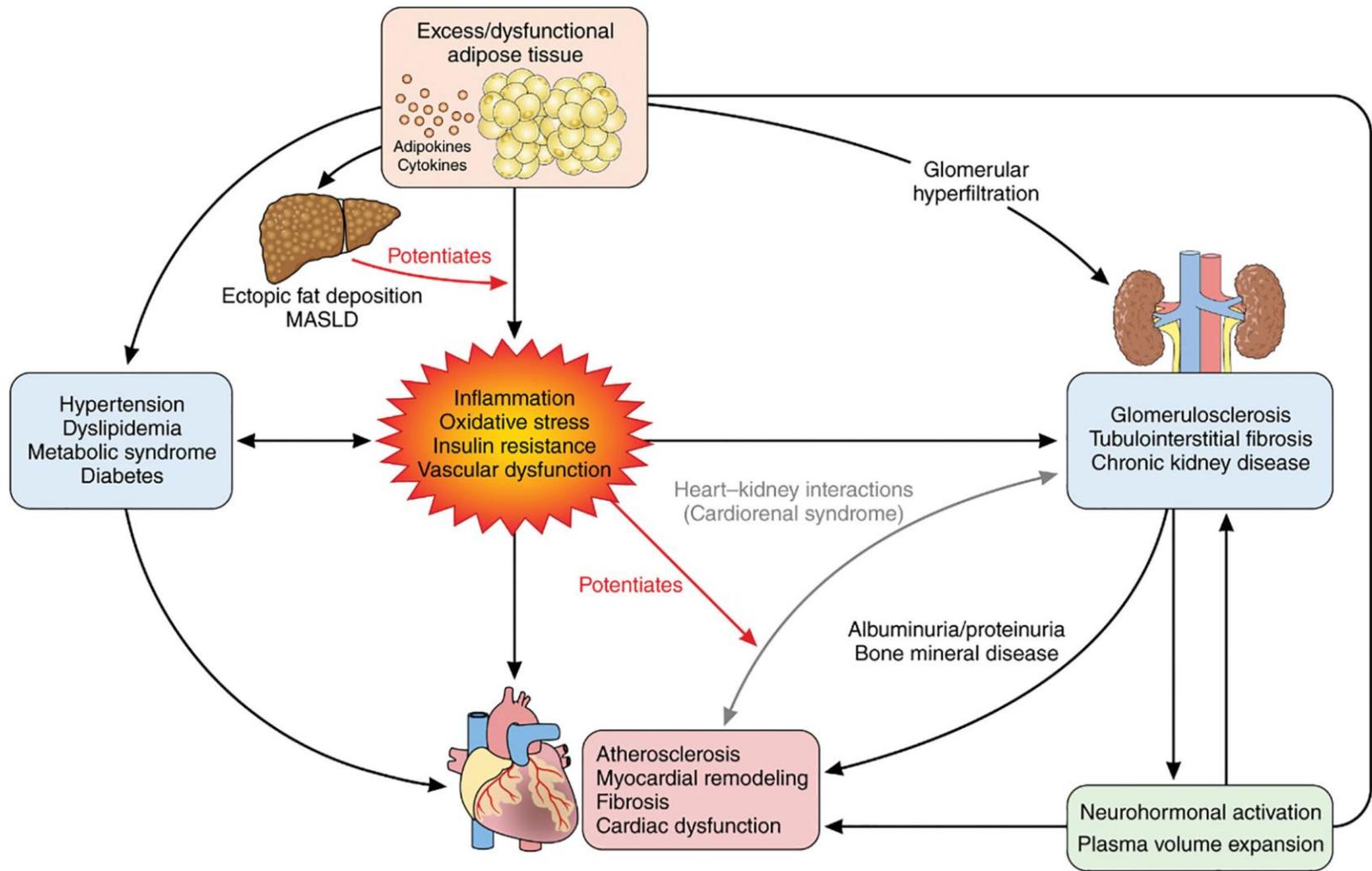
Lekárska fakulta a Národnú ústav srdcových a cievnych chorôb

Bratislava

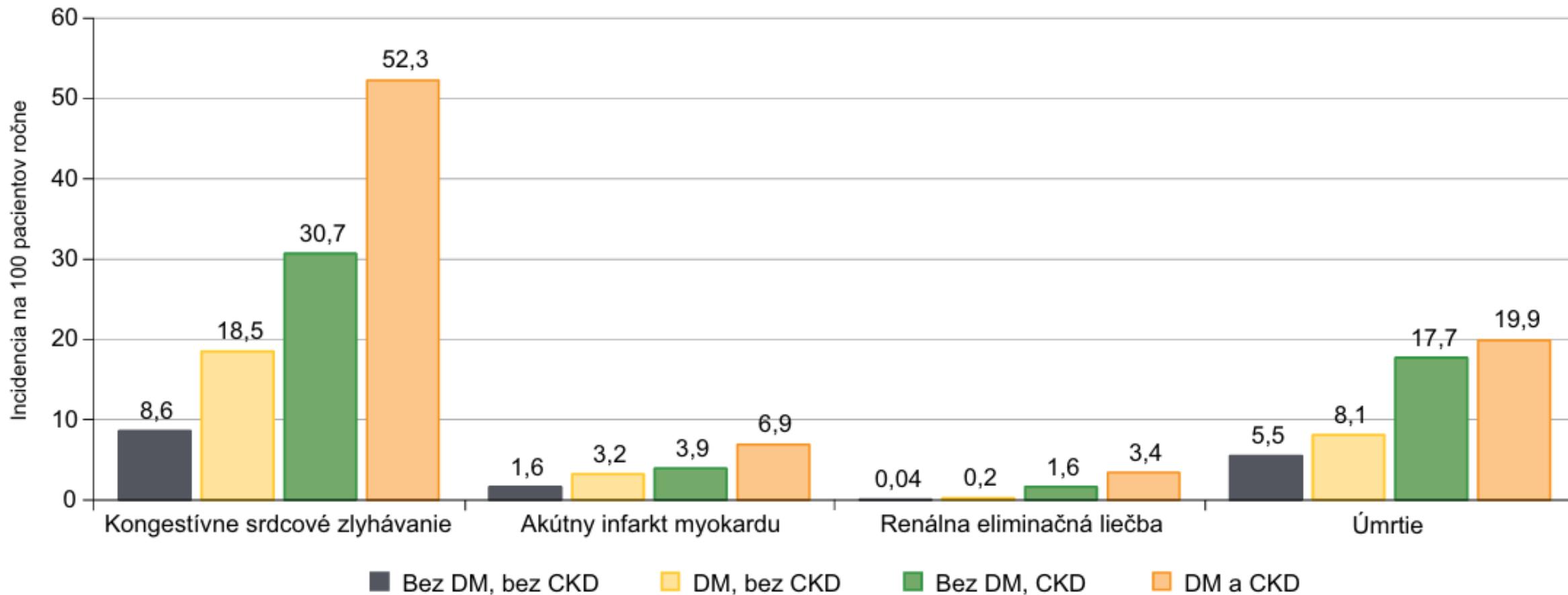
# Vztáh DM, CKD a KVO



# Vztah mezi metabolickými rizikovými faktory, CKD a KV systémem



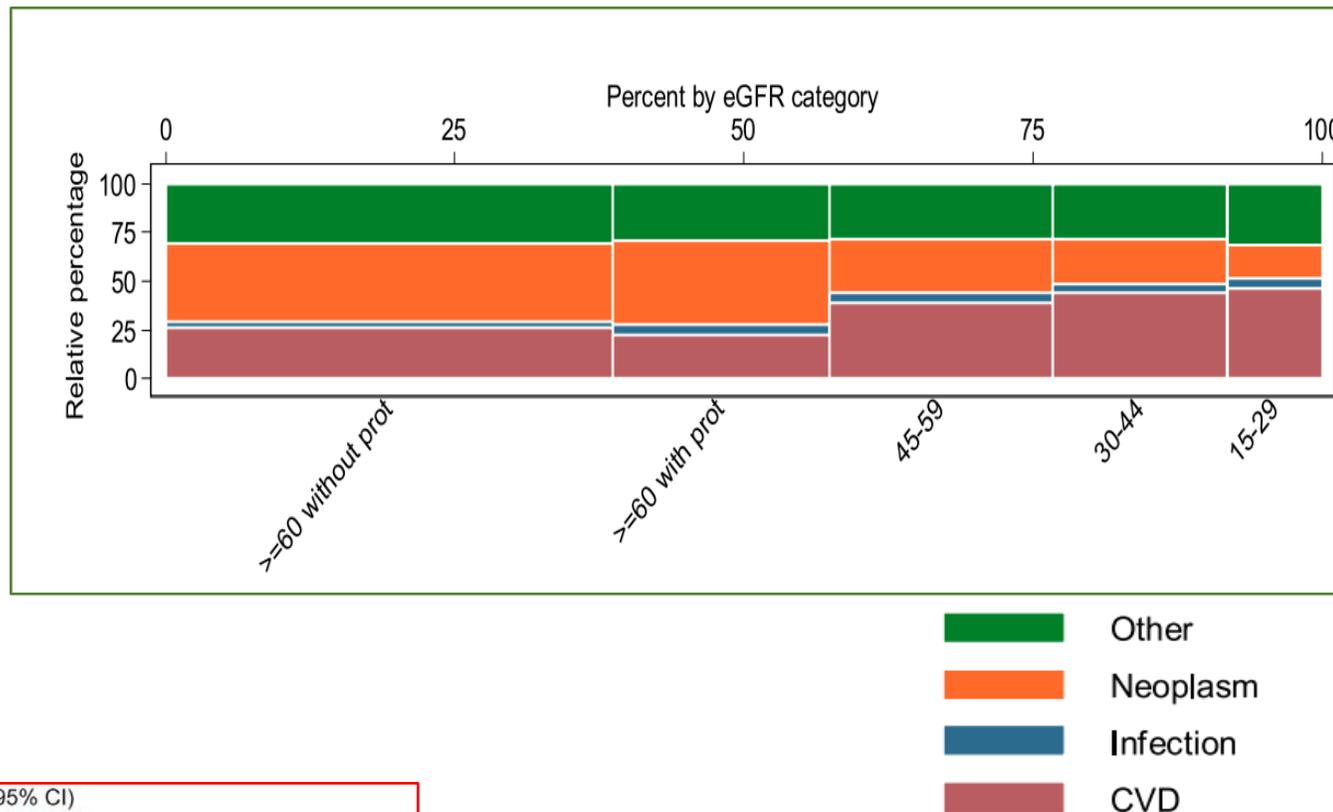
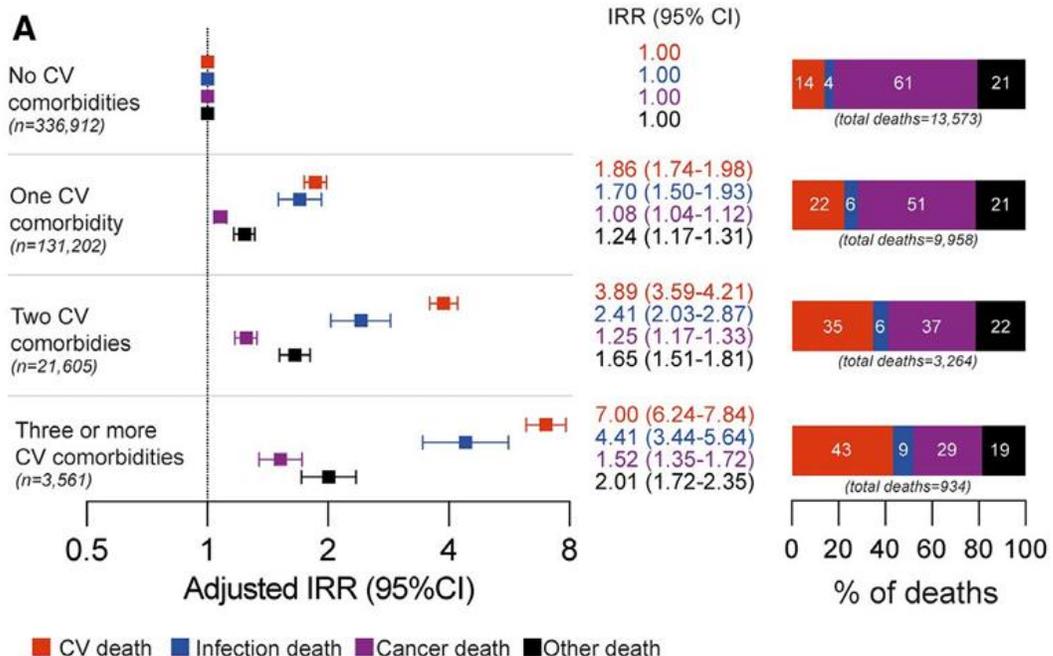
# CKD a DM2 zvyšujú incidenciu KVO



# KVO je jednou z dominantných príčin úmrtia pri:

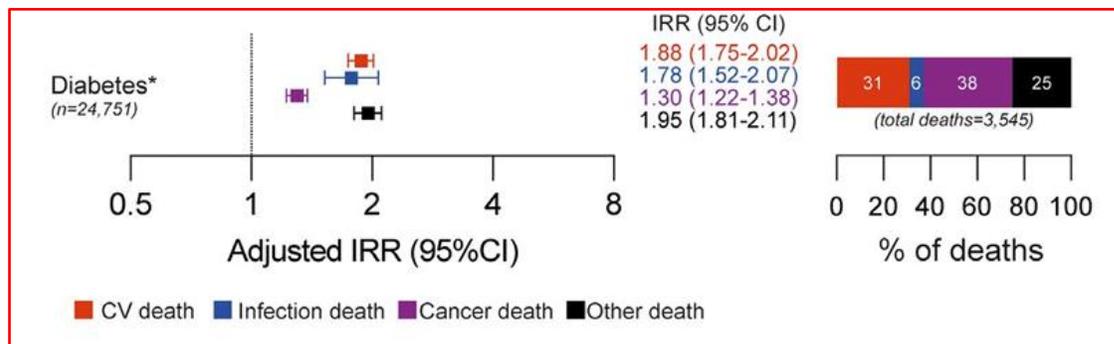
## KVO<sup>1</sup>

## CKD<sup>2</sup>



n=493 280

## DM<sup>1</sup>



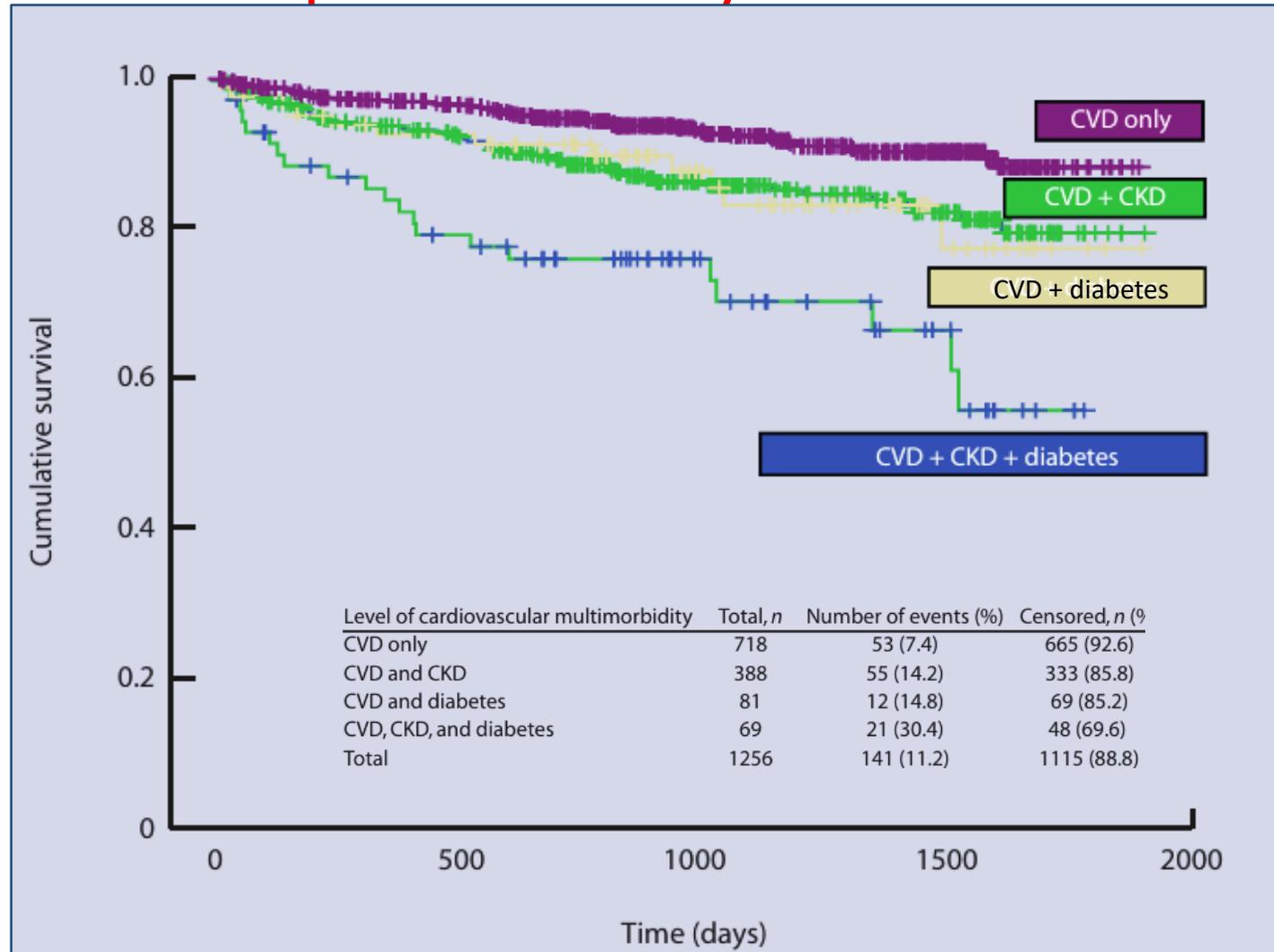
<sup>1</sup>Drozd M et al.

J Am Heart Assoc. 2021;10:e023188

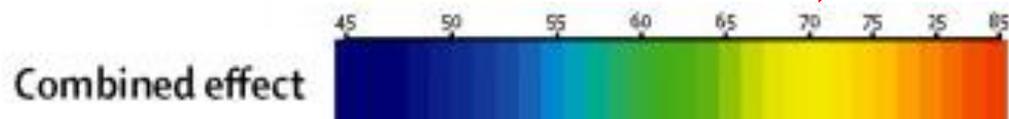
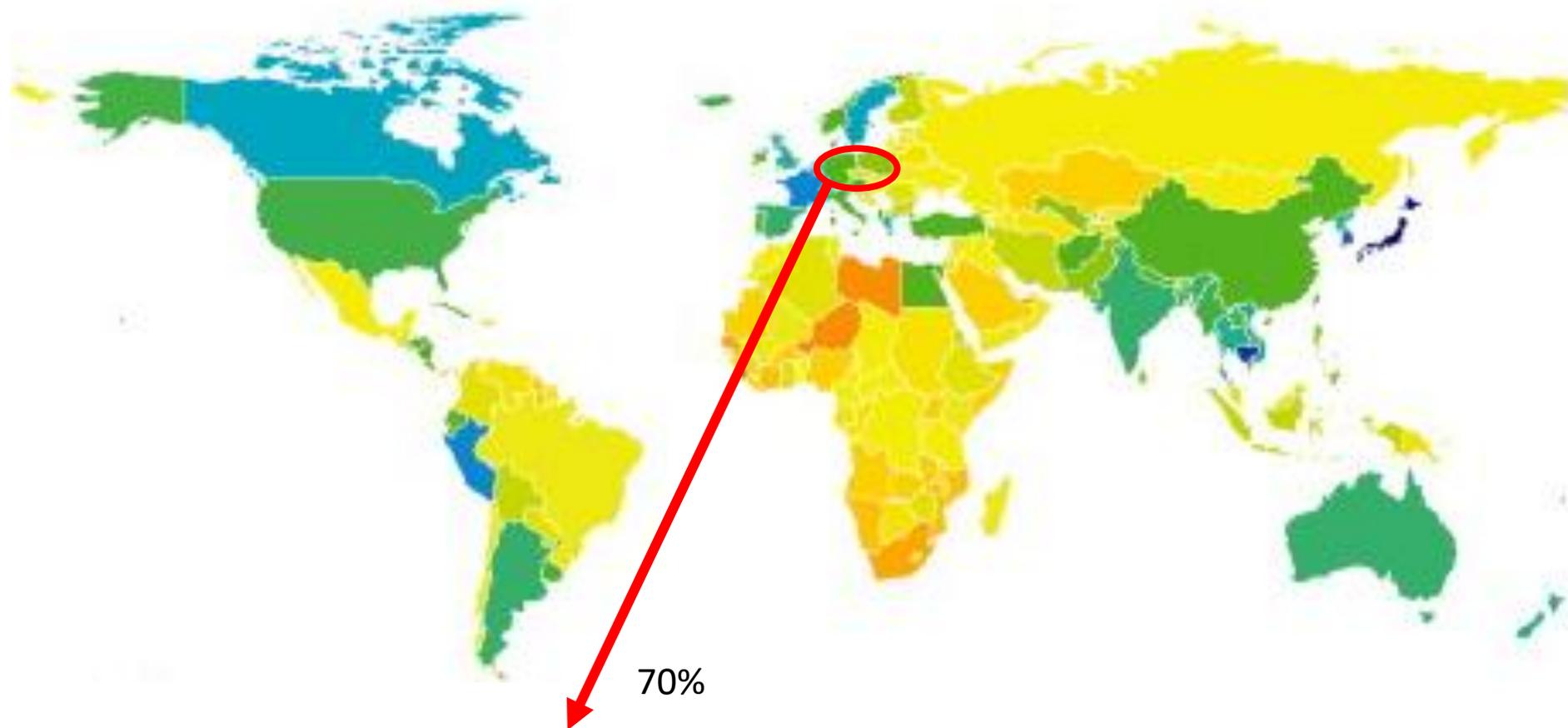
<sup>2</sup>Thompson S et al. J Am Soc Nephrol

2015;26: 2504–2511

# Celková mortalita pri KVO závisí od prítomnosti pridružených stavov



# SR, ČR: podiel úmrtí na KVO, DM a CKD pripísateľné efektu ↑BMI, hypertenzie, G a CH

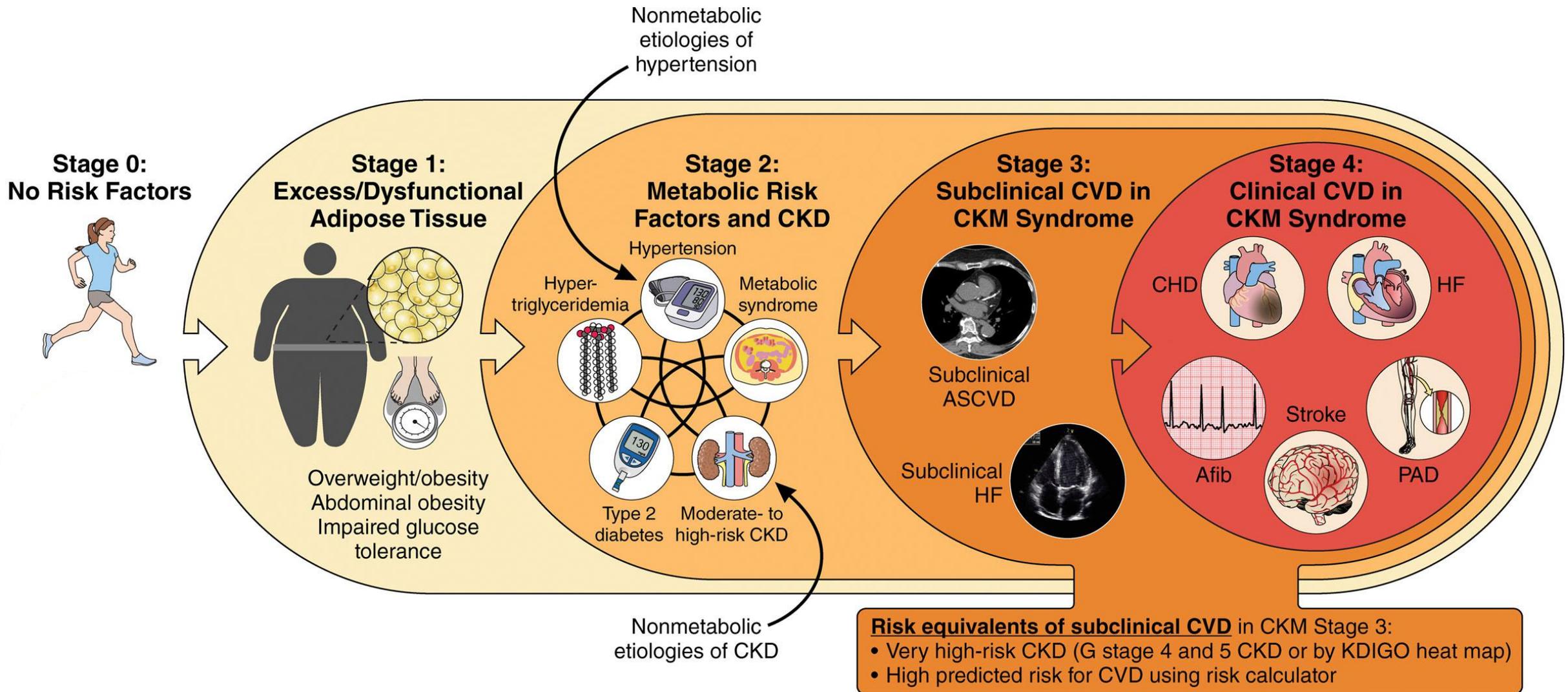


Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(8):634-47.

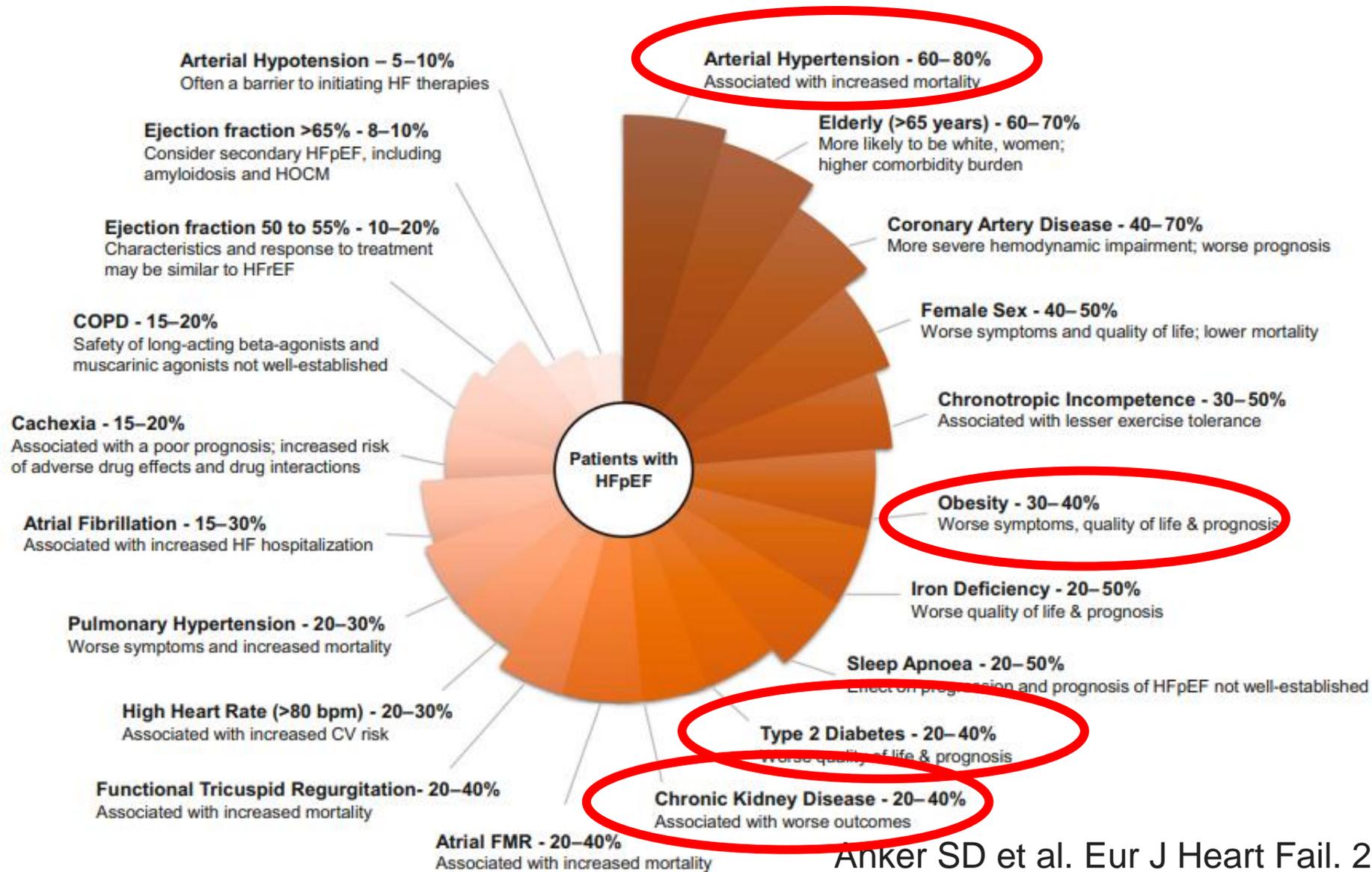
# Kardio-reno-metabolický (CRM) syndróm

- systémové postihnutie, ktoré charakterizujú vzájomné patofyziologické interakcie medzi metabolickými rizikovými faktormi, obličkami a KV systémom
- vedú k multiorgánovej dysfunkcii a vysokému výskytu KV príhod (SZ, IM, NCMP, PAO, FP)
- nejde o samostatné ochorenie, ale súbor koexistujúcich a vzájomne prepojených stavov
- vytvára nové kontinuum medzi zdravými osobami, osobami s rizikom KVO a pacientmi s KVO
- označí osoby s vysokým rizikom KV príhod, u ktorých môžu tradičné schémy riziko podhodnotiť

# Klasifikácia CRM syndrómu: 5 štádií



# HFpEF ako prototyp postihnutia srdca pri CRM sy



# Diagnostika CRM sy

## Obezita

- **Predklinická:** BMI + pás/boky, pás/výška, celkový tuk
- **Klinická obezita:** s poruchou funkcie orgánov / funkčnou limitáciou

## DM2

- **príznaky** + prílež.  $G > 1,1$  mmol/l
- **G nalačno**  $> 7$  mmol/l
- **oGTT 2h**  $> 11,1$  mmol/l
- **HbA1c**

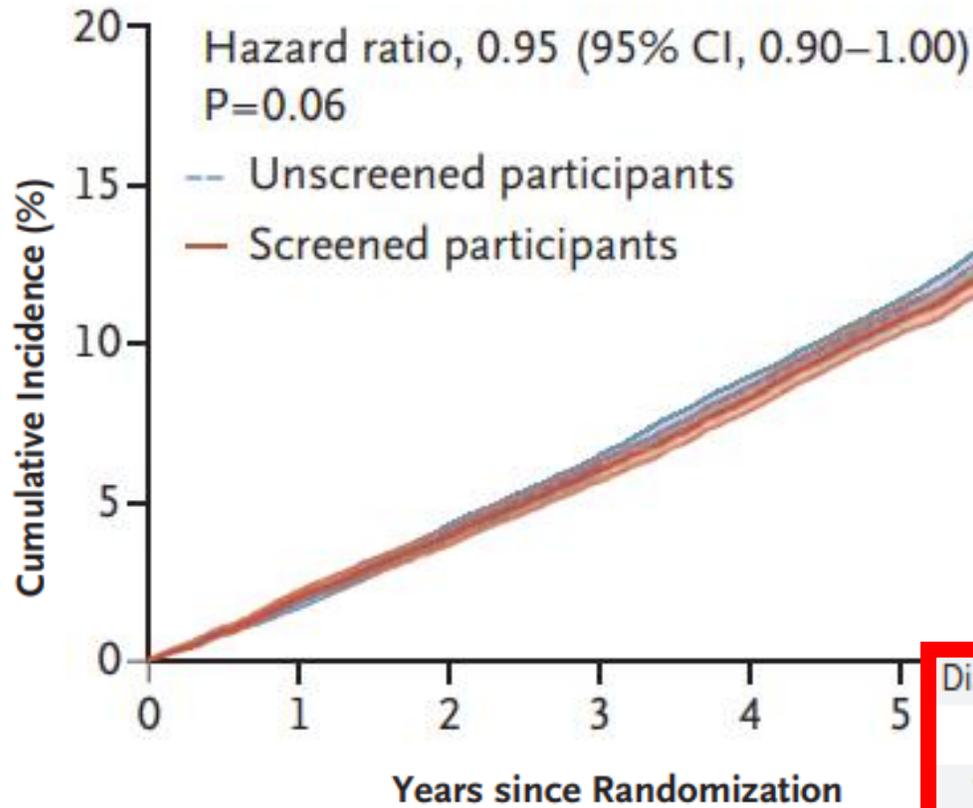
## CKD

- **eGF**  $< 1$  ml/s
- **UACR**  $> 3$  mg/mmol

## KVO

- **symptómy**
  - SZ
  - ASKVO
  - PAO
- **pulz – FP**
- **skrining?**

# Skríning KVO u diabetikov: nemá význam



Subgroup	Screened Invited Participants <i>no. of events per 1000 person-yr</i>	Unscreened Invited Participants <i>no. of events per 1000 person-yr</i>	Hazard Ratio (95% CI)
<b>Diabetes mellitus at baseline</b>			
No	21.63	22.54	0.96 (0.90–1.02)
Yes	36.41	39.91	0.91 (0.81–1.03)

Subgroup	Screened Invited Participants <i>no. of events per 1000 person-yr</i>	Unscreened Invited Participants <i>no. of events per 1000 person-yr</i>	Hazard Ratio (95% CI)
Age			
<70 yr	18.73	20.90	0.89 (0.83–0.96)
≥70 yr	30.71	30.33	1.01 (0.94–1.09)
Cardiovascular disease			
No	20.32	21.40	0.95 (0.89–1.01)
Yes	47.50	47.93	0.99 (0.89–1.10)
Stroke			
No	22.64	23.65	0.96 (0.90–1.01)
Yes	42.57	44.19	0.97 (0.80–1.17)
Ischemic heart disease			
No	23.03	24.26	0.95 (0.90–1.00)
Yes	35.10	34.02	1.03 (0.82–1.29)
Heart failure			
No	22.31	23.44	0.95 (0.90–1.00)
Yes	79.61	80.07	0.99 (0.81–1.21)
Peripheral occlusive arterial disease			
No	22.35	23.72	0.94 (0.89–0.99)
Yes	81.96	72.74	1.13 (0.91–1.40)
Aortic aneurysm			
No	23.09	24.25	0.95 (0.90–1.00)
Lipid-lowering therapy at baseline			
No	22.21	22.27	1.00 (0.93–1.07)
Yes	25.63	28.54	0.90 (0.83–0.97)

0.6      1.0      1.5

← Screening Better      No Screening Better →

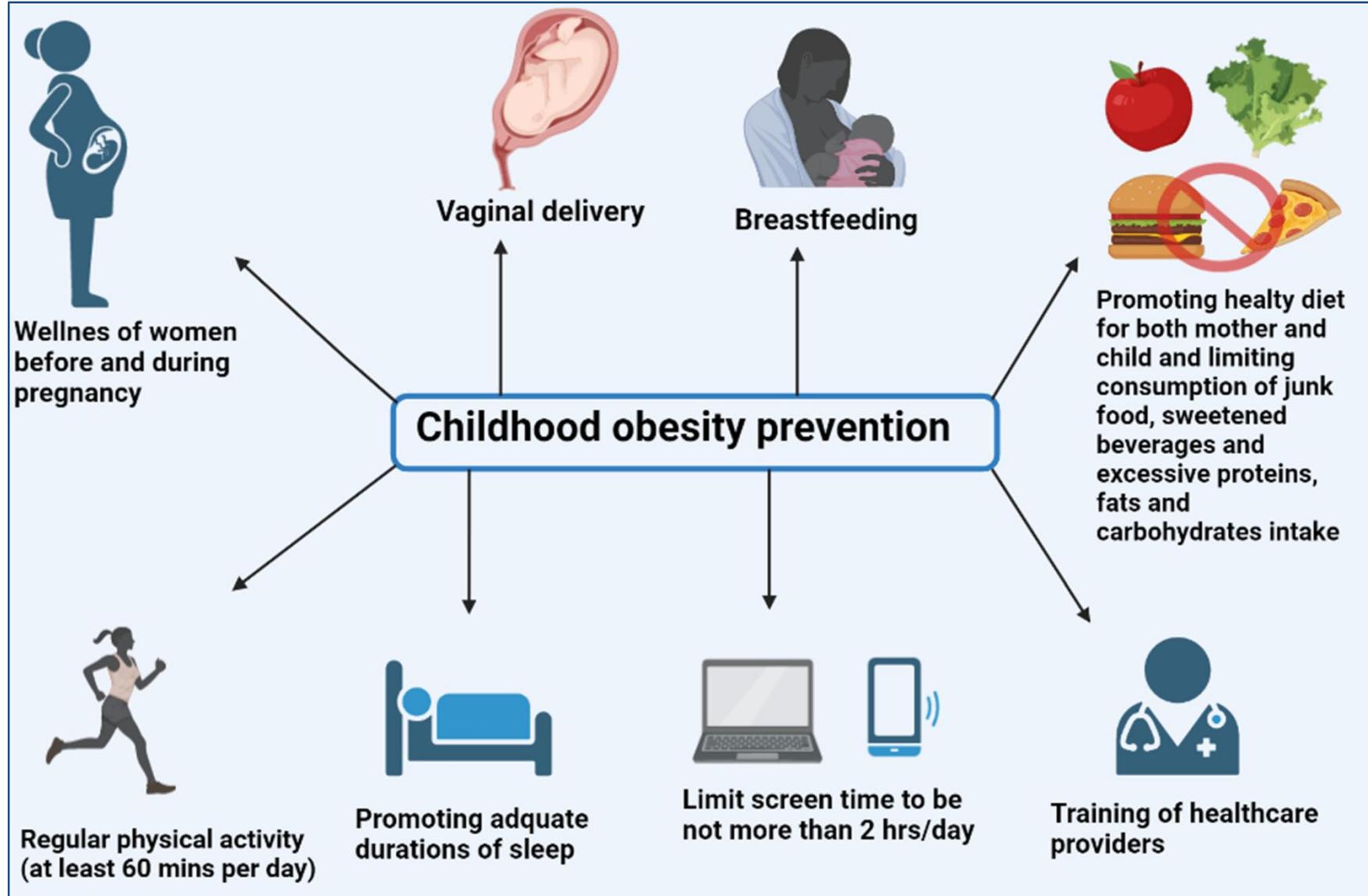
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	
Unscreened participants	29,790	29,242	28,552	27,907	27,182	19,712	10,409
Screened participants	16,736	16,390	16,072	15,720	15,330	11,591	5,837

# Terapeutický manažment

Štádium	Charakteristika	Obezita	RF	CKD	Subklinické KVO	Manifestné KVO	Prevenčia	Liečba
0	Bez RF CRM syndrómu	-	-	-	-		Obezita	-
1	Excesívny alebo dysfunkčný tuk	+	IGT	+/-	-	-	RF	Obezita
2	Metabolické RF a CKD	+	+	+/-	-	-	Subklinické KVO	RF
3	Subklinické KVO pri CRM syndróme	+	+	+/-	+	-	Manifestné KVO	Subklinické KVO a RF
4	Manifestné KVO pri CRM syndróme							
	4a: bez zlyhania obličiek	+	+	+/-	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF
	4b: so zlyhaním obličiek	+	+	+	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF

Štádium	Charakteristika	Obezita	RF	CKD	Subklinické KVO	Manifestné KVO	Prevenčia	Liečba
0	Bez RF CRM syndrómu	-	-	-	-	-	Obezita	-
1	Excesívny alebo dysfunkčný tuk	+	IGT	+/-	-	-	RF	Obezita
2	Metabolické RF a CKD	+	+	+/-	-	-	Subklinické KVO	RF
3	Subklinické KVO pri CRM syndróme	+	+	+/-	+	-	Manifestné KVO	Subklinické KVO a RF
4	Manifestné KVO pri CRM syndróme							
	4a: bez zlyhania obličiek	+	+	+/-	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF
	4b: so zlyhaním obličiek	+	+	+	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF

# Štádium 0: Včasná prevencia obezity

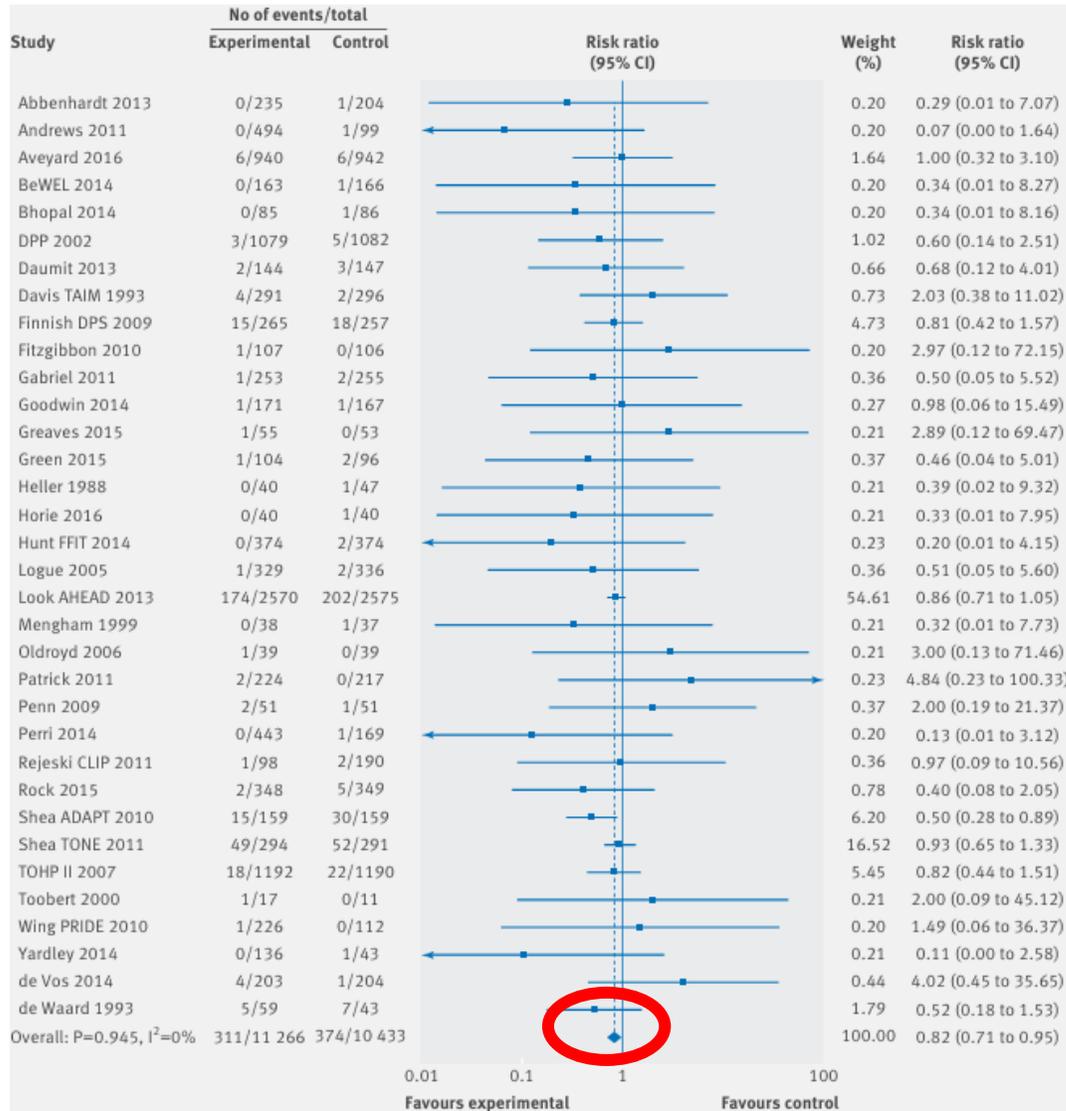


Štádium	Charakteristika	Obezita	RF	CKD	Subklinické KVO	Manifestné KVO	Prevenčia	Liečba
0	Bez RF CRM syndrómu	-	-	-	-	-	Obezita	-
1	Excesívny alebo dysfunkčný tuk	+	IGT	+/-	-	-	RF	Obezita
2	Metabolické RF a CKD	+	+	+/-	-	-	Subklinické KVO	RF
3	Subklinické KVO pri CRM syndróme	+	+	+/-	+	-	Manifestné KVO	Subklinické KVO a RF
4	Manifestné KVO pri CRM syndróme							
	4a: bez zlyhania obličiek	+	+	+/-	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF
	4b: so zlyhaním obličiek	+	+	+	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF

# Liečba obezity bez ohľadu na štádium CRM

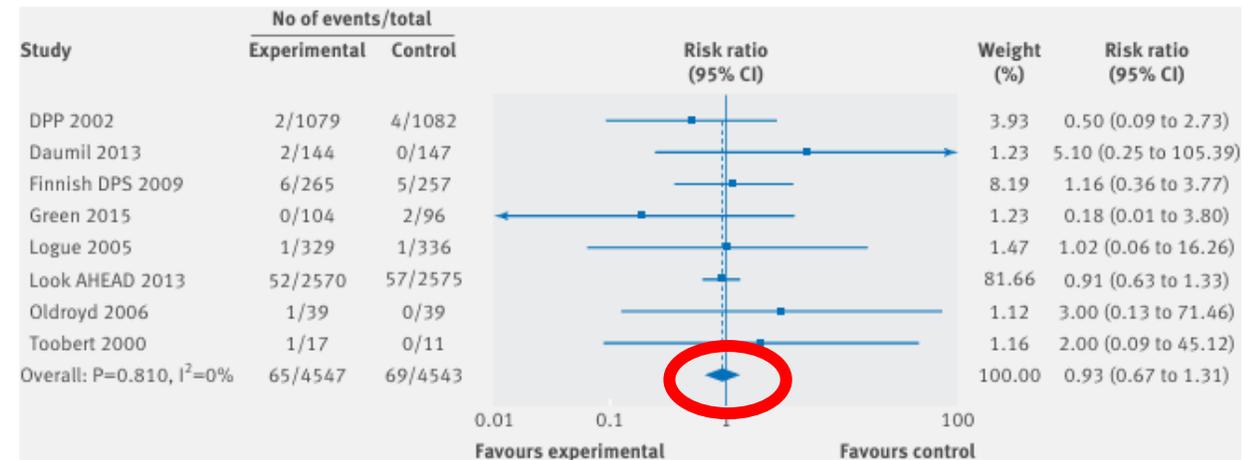
- Behaviorálne metódy
- Bariatrická chirurgia
- Farmakoterapia

# Celková mortalita

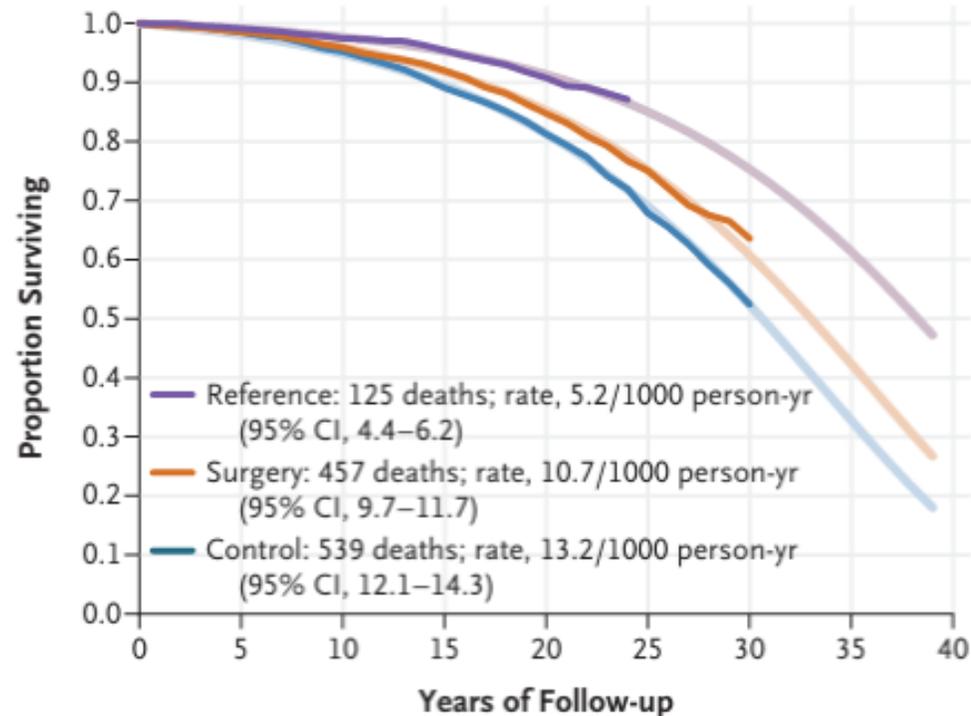
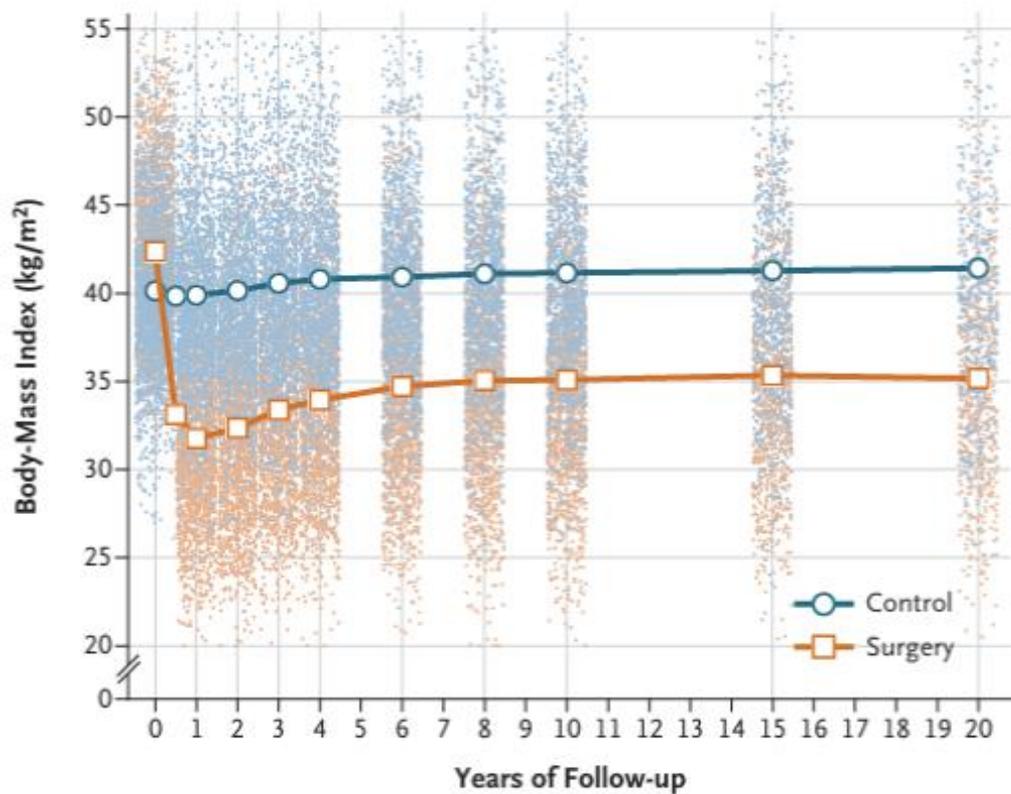


# Vplyv redukčnej diéty na mortalitu metaanalýza n=30206

## KV mortalita



# Bariatria redukuje kardiovaskulárne úmrtia



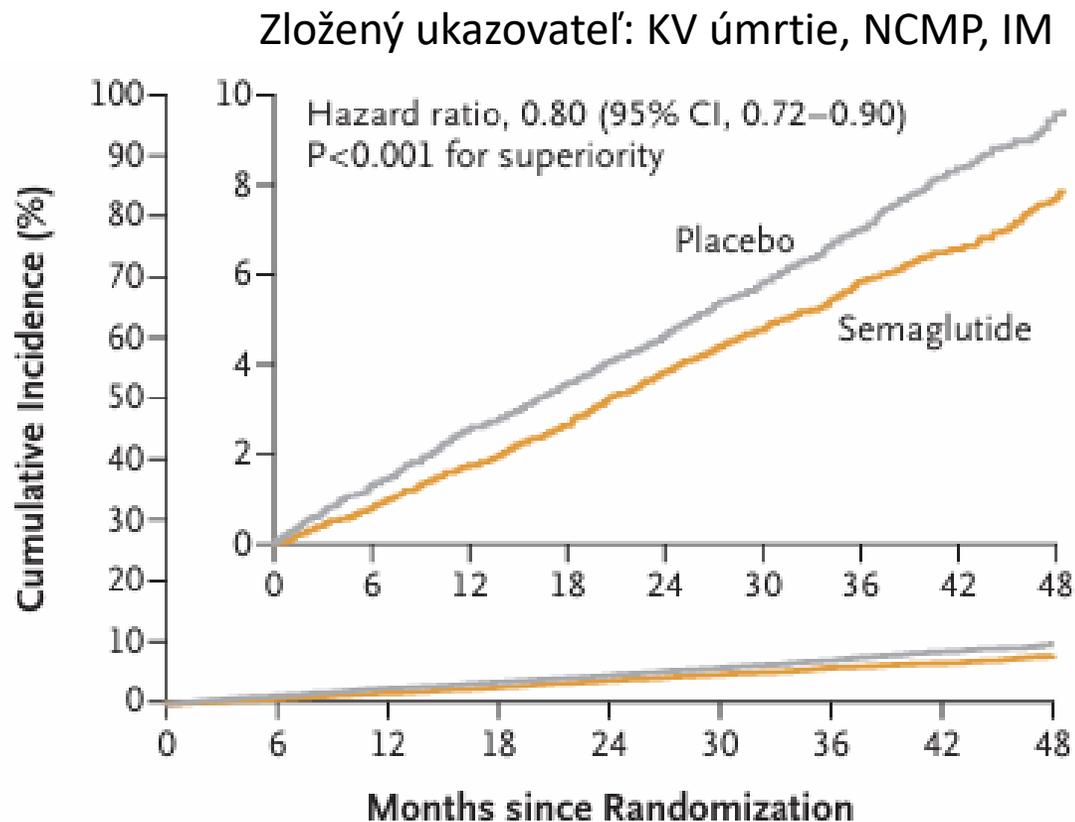
## No. at Risk

Reference	1135	1125	1106	1083	905	0	0
Surgery	2007	1915	1837	1744	1390	580	34
Control	2040	1961	1815	1589	1238	488	26

# Semaglutid: redukcia hmotnosti sa spája s priaznivým ovplyvnením metabolických parametrov a osudom pacientov

n = 17604

- BMI > 27
- Bez DM
- S KVO: IM, NCMP, PAO

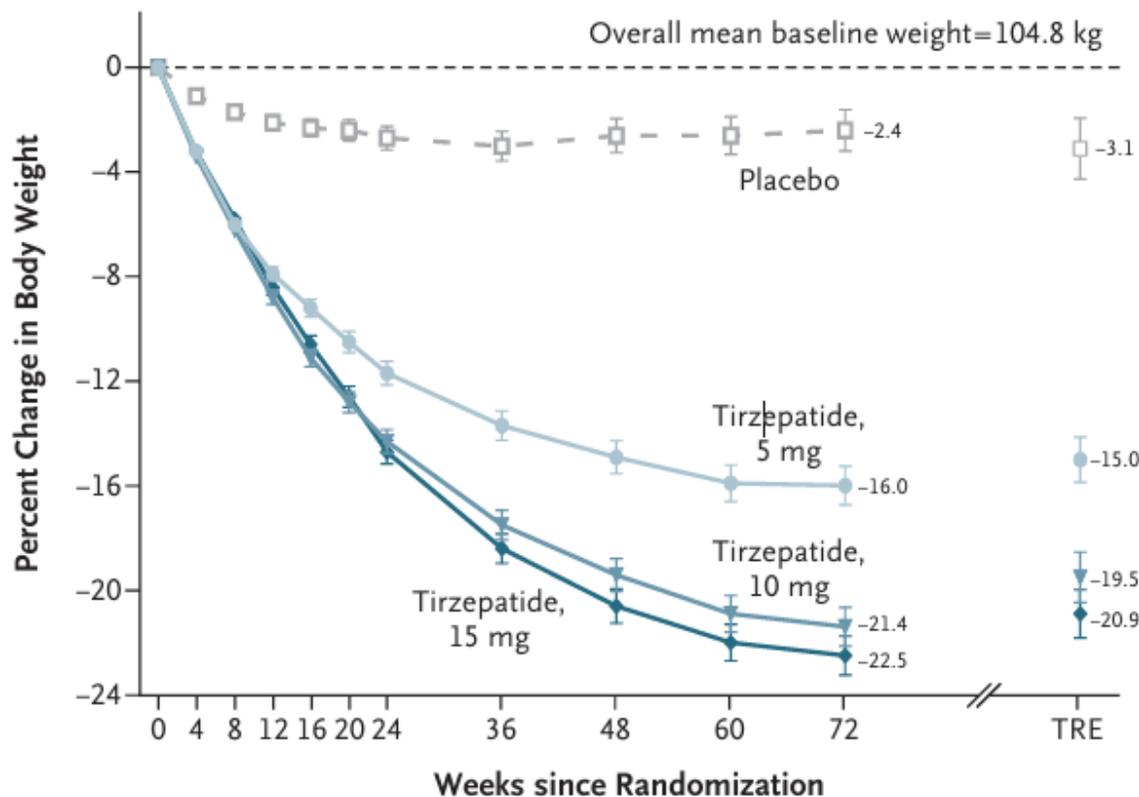


#### No. at Risk

Placebo	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672
Semaglutide	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734

# Tirzepatid: priaznivý vplyv na hmotnosť a RF KVO

hmotnosť



metabolické ukazovatele

End Points	Pooled Tirzepatide Groups <sup>†</sup>	Placebo (N=643)	Estimated Treatment Difference from Placebo (95% CI)
	<i>least-squares mean (95% CI)</i>		
<b>Key secondary end points<sup>‡</sup></b>			
Change from baseline to week 20 in body weight — kg§	-12.8 (-13.1 to -12.5)	-2.7 (-3.2 to -2.2)	-10.1 (-10.7 to -9.6)
Change in measure			
SF-36 physical function score¶	3.6 (3.2 to 4.0)	1.7 (0.8 to 2.6)	1.9 (1.0 to 2.9)
Systolic blood pressure — mm Hg	-7.2 (-7.8 to -6.7)	-1.0 (-2.3 to -0.3)	-6.2 (-7.7 to -4.8)
Percentage change in level			
Triglycerides — mg/dl	-24.8 (-26.3 to -23.1)	-5.6 (-10.0 to -1.2)	-20.3 (-24.3 to -16.1)
Non-HDL cholesterol — mg/dl	-9.7 (-10.7 to -8.6)	-2.3 (-4.9 to -0.2)	-7.5 (-10.1 to -4.9)
HDL cholesterol — mg/dl	8.0 (6.9 to 9.1)	-0.7 (-2.9 to 1.5)	8.8 (6.1 to 11.5)
Fasting insulin — mIU/liter**	-42.9 (-44.9 to -40.9)	-6.6 (-15.3 to 2.2)	-38.9 (-44.8 to -32.4)
<b>Additional secondary end points<sup>††</sup></b>			
Change in diastolic blood pressure — mm Hg	-4.8 (-5.2 to -4.4)	-0.8 (-1.6 to 0.0)	-4.0 (-4.9 to -3.1)
Percentage change in level			
Total cholesterol — mg/dl	-4.8 (-5.6 to -4.0)	-1.8 (-3.7 to 0.1)	-3.1 (-5.2 to -1.0)
LDL cholesterol — mg/dl	-5.8 (-6.9 to -4.6)	-1.7 (-4.6 to 1.3)	-4.2 (-7.2 to -1.0)
VLDL cholesterol — mg/dl	-24.4 (-25.9 to -22.9)	-4.8 (-9.2 to -0.4)	-20.6 (-24.6 to -16.4)
Free fatty acids — mmol/liter	-7.5 (-10.7 to -4.3)	9.5 (3.8 to 15.3)	-15.6 (-20.8 to -9.9)

Štádium	Charakteristika	Obezita	RF	CKD	Subklinické KVO	Manifestné KVO	Prevenčia	Liečba
0	Bez RF CRM syndrómu	-	-	-	-		Obezita	-
1	Excesívny alebo dysfunkčný tuk	+	IGT	+/-	-	-	RF	Obezita
2	Metabolické RF a CKD	+	+	+/-	-	-	Subklinické KVO	RF
3	Subklinické KVO pri CRM syndróme	+	+	+/-	+	-	Manifestné KVO	Subklinické KVO a RF
4	Manifestné KVO pri CRM syndróme							
	4a: bez zlyhania obličiek	+	+	+/-	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF
	4b: so zlyhaním obličiek	+	+	+	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF

# Základné ciele liečby

## DM 2

- ↓ mortality
- prevencia makrokomplikácií
- prevencia mikrokomplikácií
- minimalizácia hypoglykémie
- prevencia hospitalizácií

## CKD

- ↓ mortality
- odsun/zastavenie progresie
- diagnostika a liečba patologických prejavov CKD
- prevencia hospitalizácií
- včasné plánovanie eliminačnej liečby

# Základné ciele liečby

**DM 2**

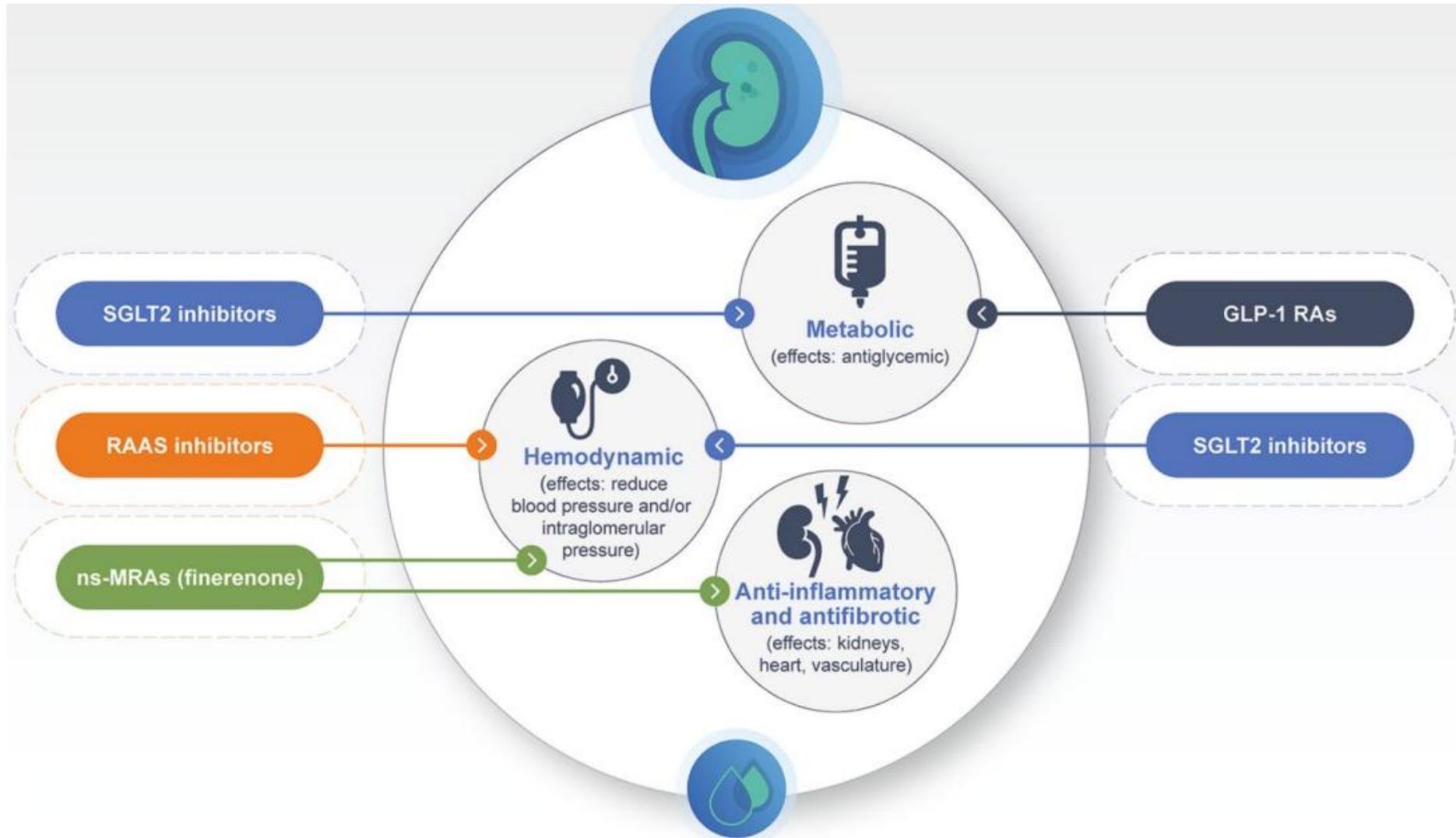
**CKD**

**prevencia KVO**

- hypoglykémie
- prevencia hospitalizácií

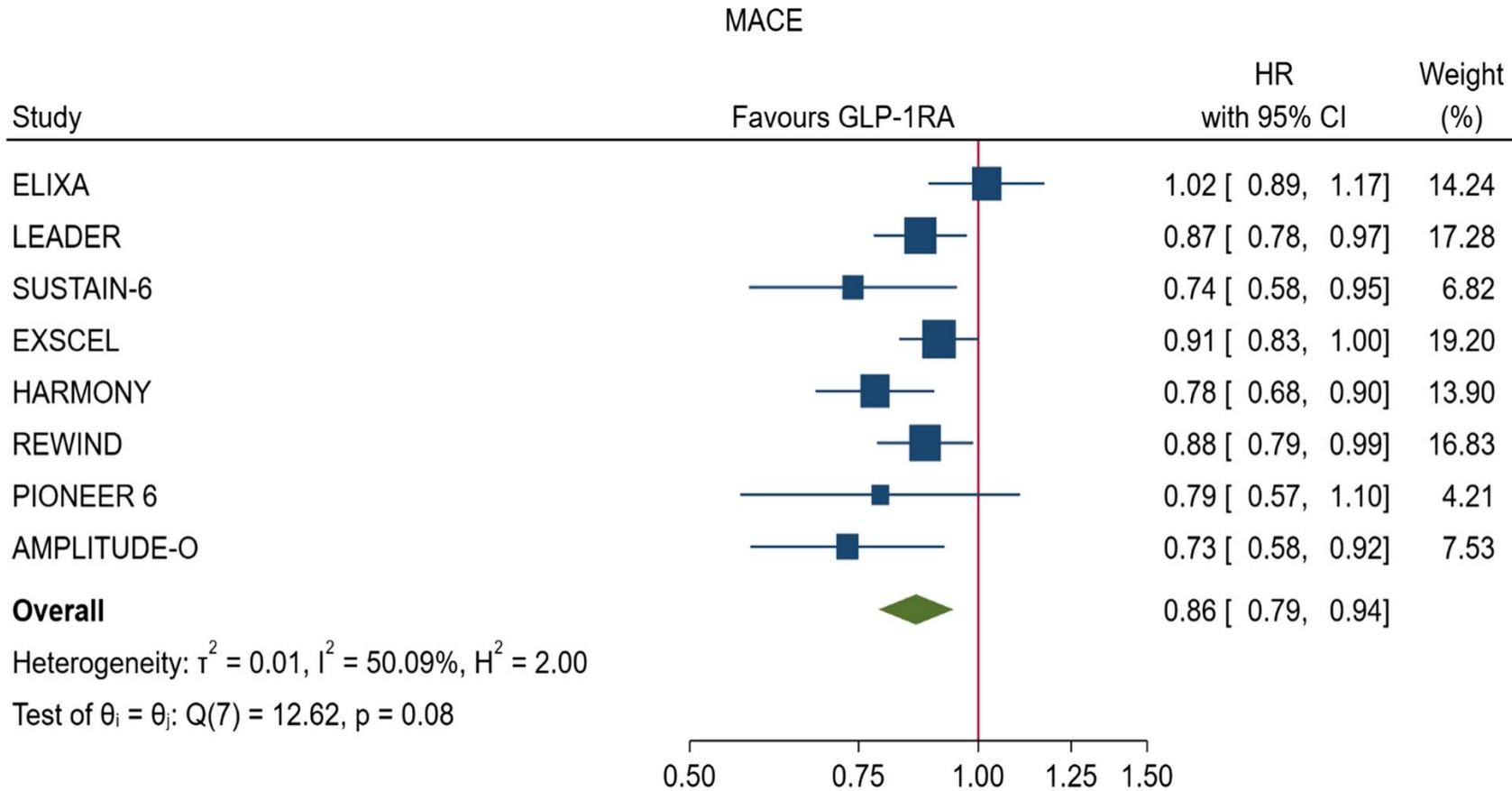
- prevencia hospitalizácií
- včasné plánovanie eliminačnej liečby

# Hlavné farmaká používané s účinkom na prevenciu KVO pri CRM 2 a 3



# GLP-1R agonisty a KV výsledky

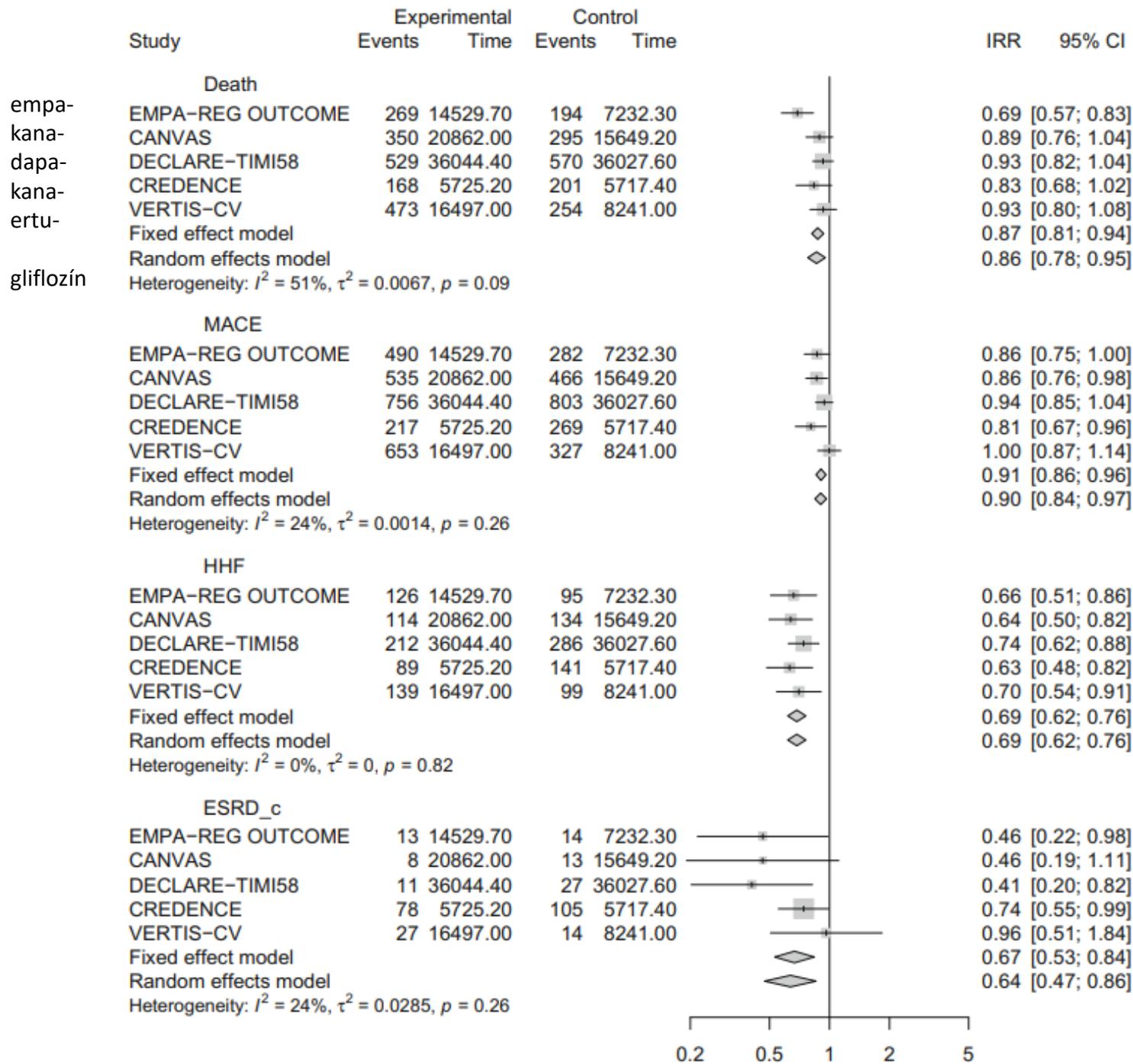
metaanalýza 8 RKŠ u pacientov s DM2  
n=60080, KVO 72%



## redukcia v porovnaní s placebo:

- MACE 14%
- KV úmrtie 13 %
- nefat. NCMP 16%
- hosp. pre SZ 10%
- celk. mortalita 12%
- zložený obličkový ukazovateľ (najmä makroalbuminúria) 17%

Random-effects empirical Bayes model  
Knapp-Hartung standard errors



# Inhibítory SGLT2 v štúdiách liečby DM: KV a renálne dopady

*metaanalýza RKŠ  
n = 46 969*

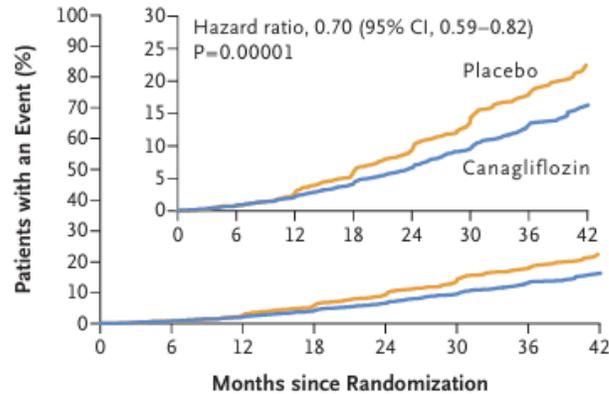
*MACE – KV smrť, IM, NCMP*

Marilly E et al. Diabetologia.  
2022;65(12):2000-2010.

# Inhibitory SGLT2 pri CKD

## CREDESCENCE (DKD)<sup>1</sup>

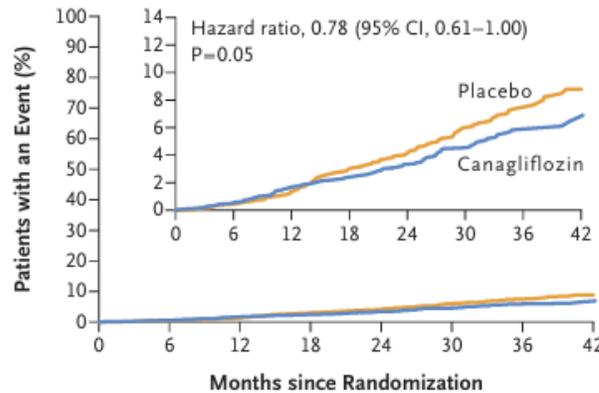
### A Primary Composite Outcome



#### No. at Risk

Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Canagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

### B Death from Cardiovascular Cause



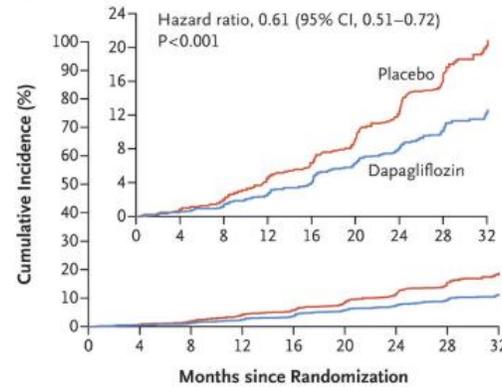
#### No. at Risk

Placebo	2199	2185	2160	2106	1818	1220	688	189
Canagliflozin	2202	2187	2155	2120	1835	1263	687	212

## DAPA-CKD<sup>2</sup>

38 % pacientov anamnéza KVO

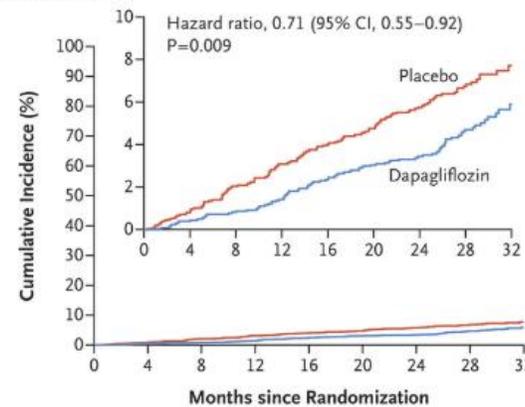
### Primary Composite Outcome



#### No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

### Composite of Death from Cardiovascular Causes or Hospitalization for Heart Failure



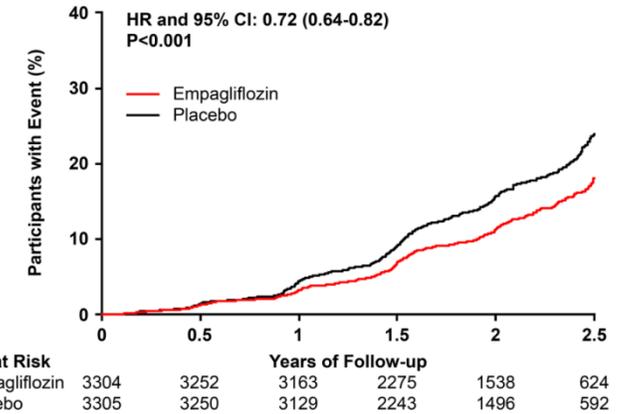
#### No. at Risk

Placebo	2152	2023	1989	1957	1927	1853	1451	976	360
Dapagliflozin	2152	2035	2021	2003	1975	1895	1502	1003	384

## EMPA-KIDNEY<sup>3</sup>

26% pacientov anamnéza KVO

### Primary composite outcome



#### No. at Risk

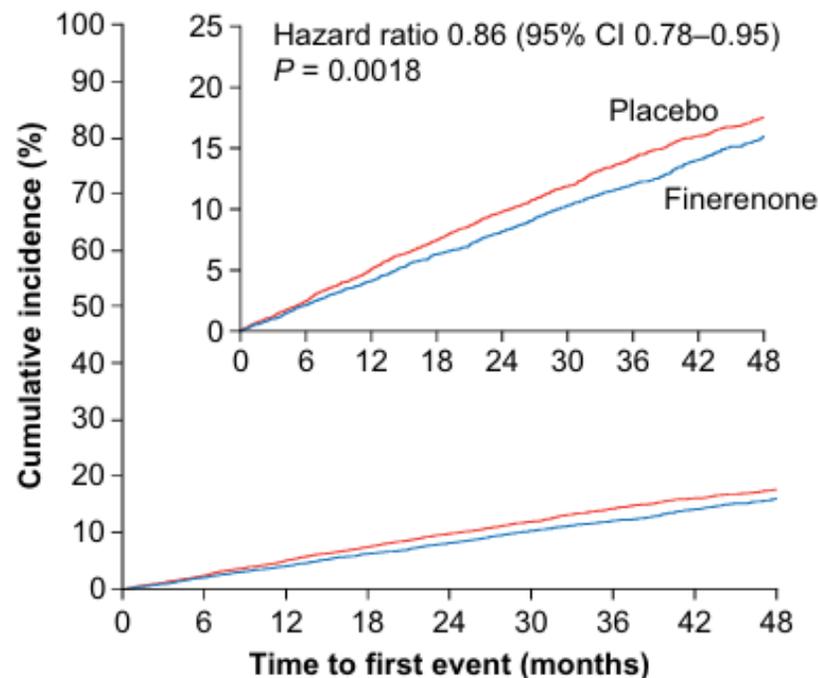
Empagliflozin	3304	3252	3163	2275	1538	624
Placebo	3305	3250	3129	2243	1496	592

1. Perkovic V et al. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306.
2. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
3. The EMPA KIDNEY Collaborative Group N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446.

# Finerenón redukuje výskyt KV príhod pri DKD

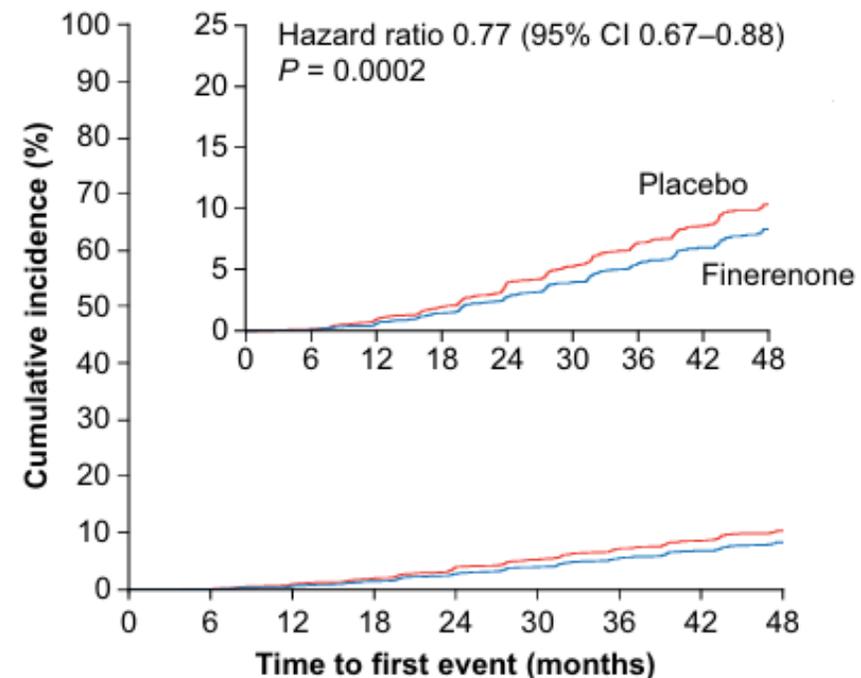
KV úmrtie, NCMP, HHF

**A Composite cardiovascular outcome**



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	6507	6330	6125	5938	5184	4147	2969	2135	1082
Finerenone	6519	6360	6202	6009	5273	4207	3065	2187	1087

**B eGFR  $\geq$ 57% composite kidney outcome**



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	6507	6292	6071	5815	4949	3932	2798	1988	962
Finerenone	6519	6291	6107	5848	5027	3973	2815	2024	959

Štádium	Charakteristika	Obezita	RF	CKD	Subklinické KVO	Manifestné KVO	Prevenčia	Liečba
0	Bez RF CRM syndrómu	-	-	-	-		Obezita	-
1	Excesívny alebo dysfunkčný tuk	+	IGT	+/-	-	-	RF	Obezita
2	Metabolické RF a CKD	+	+	+/-	-	-	Subklinické KVO	RF
3	Subklinické KVO pri CRM syndróme	+	+	+/-	+	-	Manifestné KVO	Subklinické KVO a RF
4	Manifestné KVO pri CRM syndróme							
	4a: bez zlyhania obličiek	+	+	+/-	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF
	4b: so zlyhaním obličiek	+	+	+	n. a.	+	Sekundárna prevencia KVO	Manifestné KVO a RF

# Základné ciele liečby

## DM 2

- ↓ mortality
- prevencia makrokomplikácií
- prevencia mikrokomplikácií
- minimalizácia hypoglykémie
- prevencia hospitalizácií

## CKD

- ↓ mortality
- odsun/zastavenie progresie
- diagnostika a liečba patologických prejavov CKD
- prevencia hospitalizácií
- včasné plánovanie eliminačnej liečby

## KVO (ASKVO, SZ, FP)

- ↓ mortality
- prevencia náhlej smrti
- ↓ symptómov
- prevencia nežiaducich príhod
- ↑ kvalita života
- prevencia hospitalizácií

# CRM - štádium 4: Základné ciele liečby

**DM 2**

**CKD**

**KVO**  
(ASKVO, SZ,  
FP)

„sekundárna“ prevencia  
KVO

- hypoglykémie
- prevencia hospitalizácií

- prevencia hospitalizácií
- včasné plánovanie eliminačnej liečby

- ↓ mortality
- prevencia náhlej smrti
- ↓ symptómov
- prevencia nežiaducich príhod
- ↑ kvalita života
- prevencia hospitalizácií

# CRM - štádium 4: Základné ciele liečby

**DM 2**

**CKD**

**KVO**

„sekundárna“ prevencia  
KVO

špecifické prístupy  
pre jednotlivé typy  
KVO +  
„pleiotropné“  
efekty iných farmák

- prevencia hospitalizácií

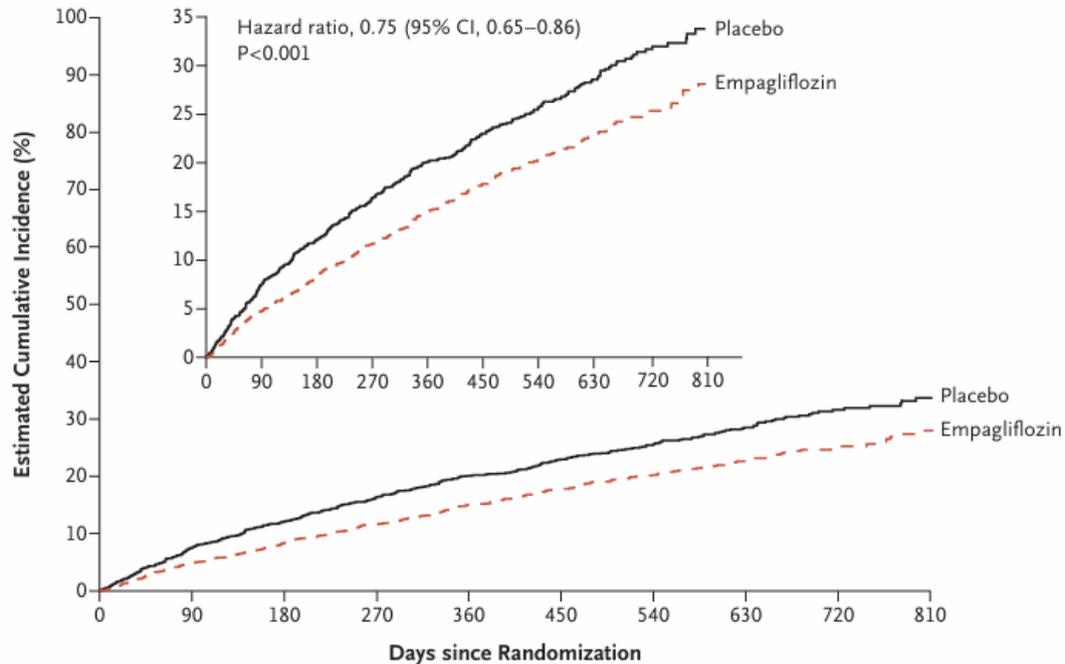
- včasné plánovanie  
eliminačnej liečby

- prevencia hospitalizácií

# SGLT2I pri HFrEF

## EMPEROR REDUCED - empagliflozín

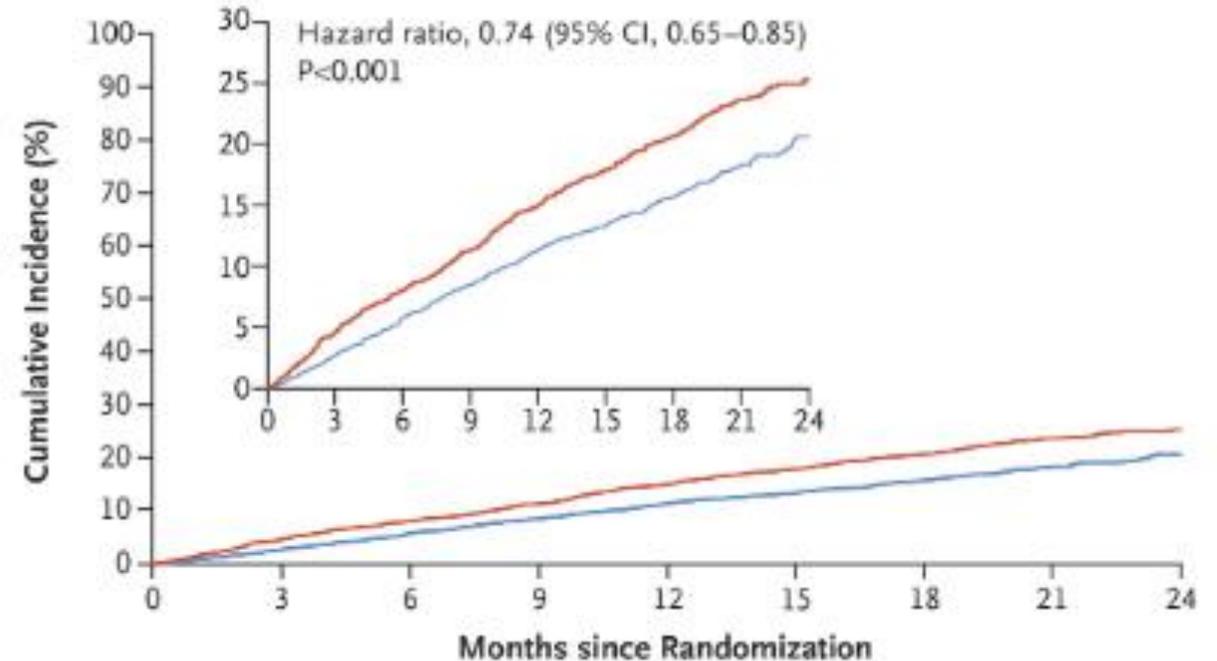
KV úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ



No. at Risk	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

## DAPA-HF - dapagliflozín

zhoršenie SZ (neplánovaná hospitalizácia alebo návšteva pohotovosti pre SZ) alebo KV úmrtie



risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210
Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210

Packer M et al. N Engl J Med 2020;383:1413-24

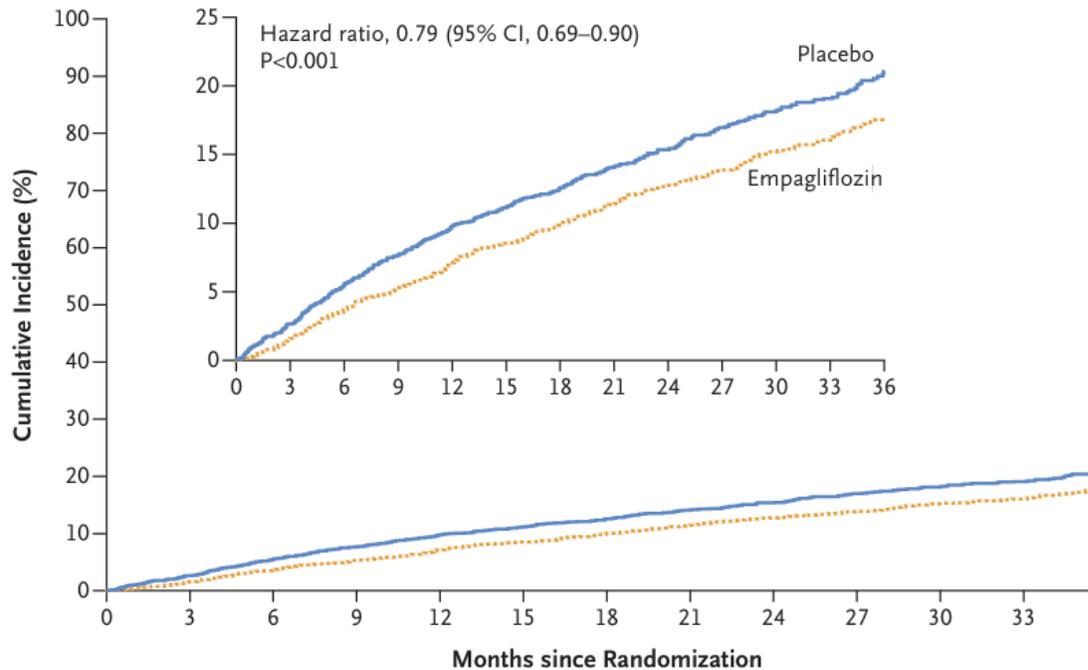
McMurray JJV et al. N Engl J

M. J. 2019;381:1025-35

# SGLT2I pri HFpEF

## EMPEROR PRESERVED - empagliflozín

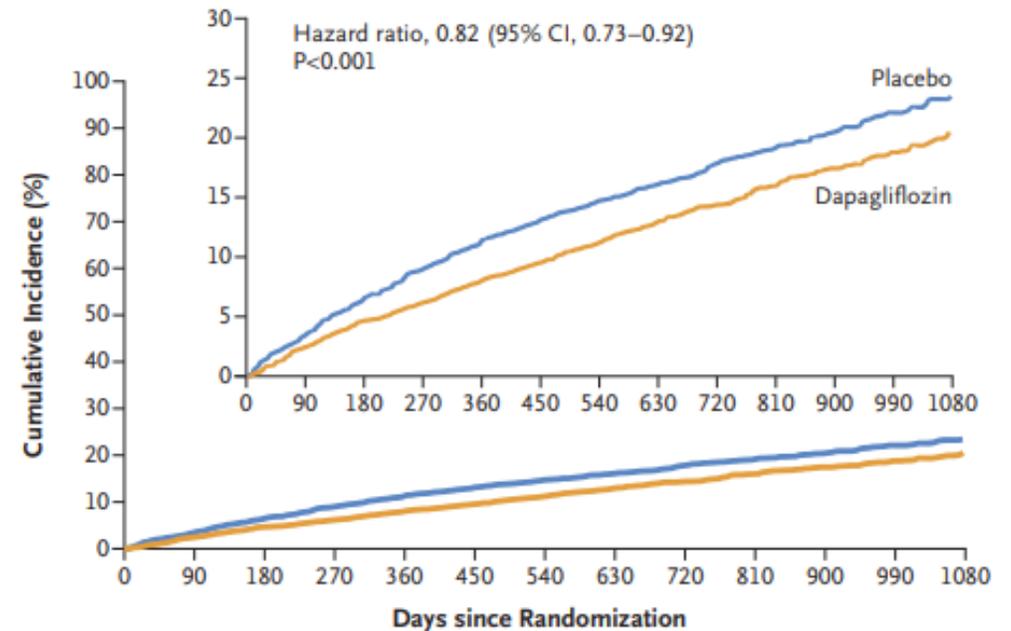
KV úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	402
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

## DELIVER - dapagliflozín

zhoršenie SZ (neplánovaná hospitalizácia alebo návšteva pohotovosti pre SZ) alebo KV úmrtie

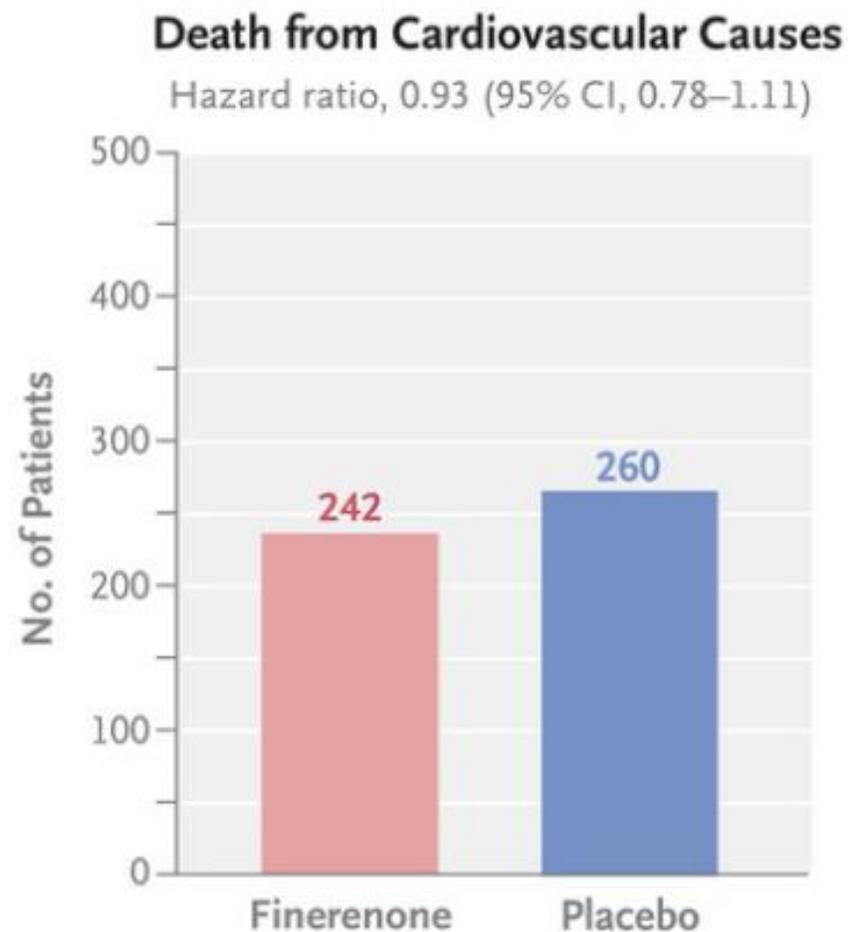
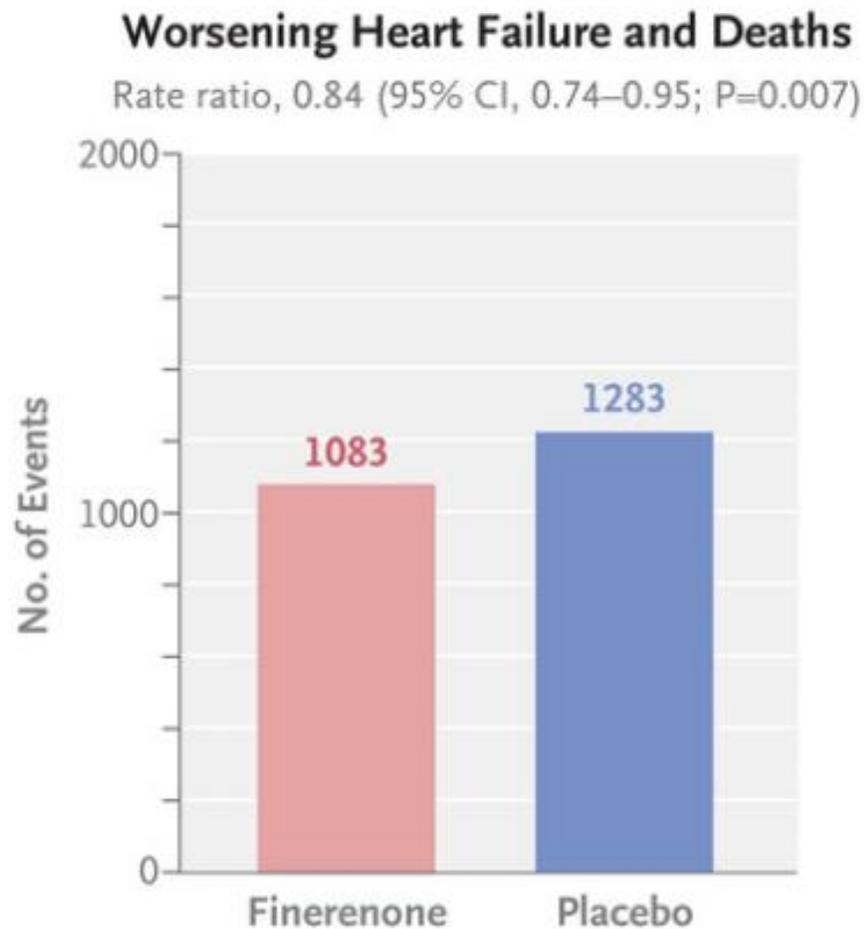


No. at Risk	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990	1080
Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383
Dapagliflozin	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389

Anker SD et al. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461

Solomon SD N et al. Engl J Med. 2022;387(12):1089-

# FINEARTS: finerenón pri HFmrEF/HFpEF

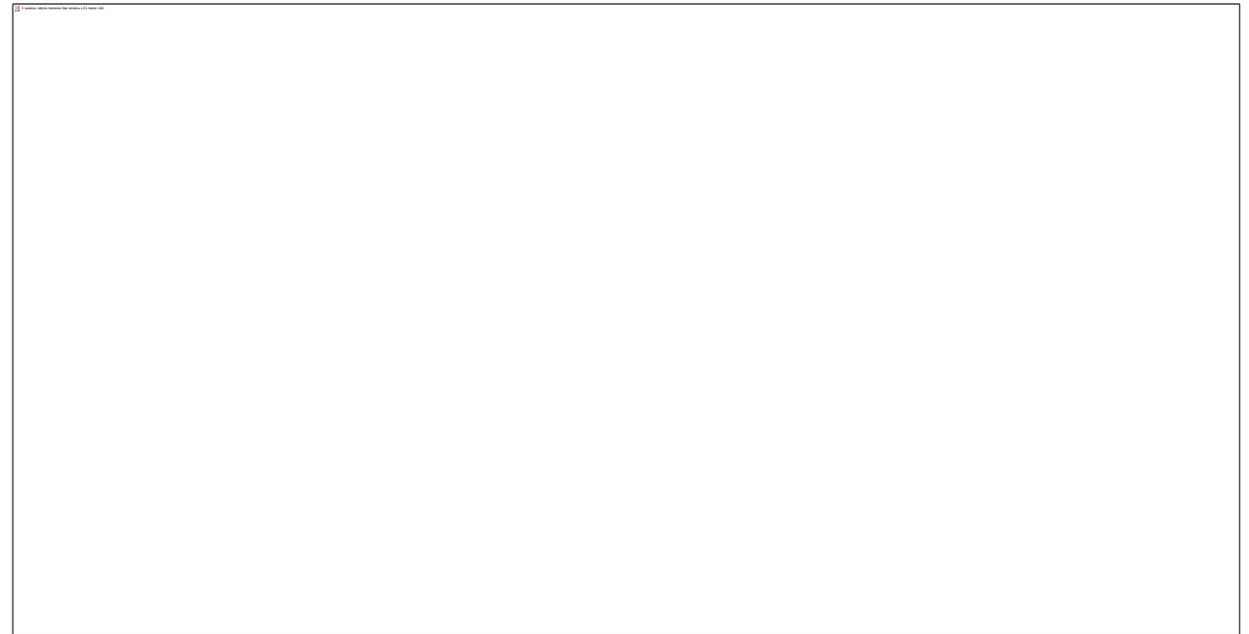
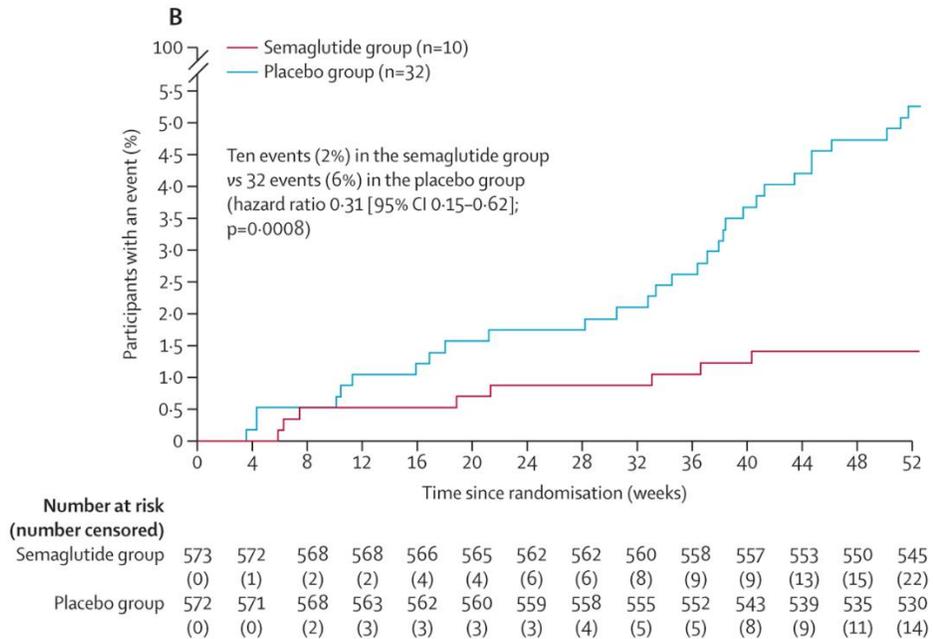


# GLP-1RA: HFpEF s obezitou

semaglutid

tirzepatid

čas do 1. HF príhody alebo KV úmrtia



# Čo CRM nie je ?

- KV ochorenie bez obezity
  - lone fibrilácia presiení a embolické KVO – IM, NCMP
  - DKMP, HKMP, RKMP, AVDR
  - hemoragická NCMP
  - a pod.
- CKD bez DM a obezity:
  - glomerulonefritída
  - amyloidóza
  - a pod.
- DM 1. typu

# Záver

- CRM syndróm je častý. Vyznačuje sa neproporčne vysokou mortalitou.
- Označuje kontinuum od zdravia cez obezitu, RF KVO ku KV príhodám.
- Prítomnosť CRM syndrómu znamená prídavné riziko ku KV riziku podľa súčasných schém.
- Manažment si vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu.
- Zároveň sa stierajú hranice medzi odbornosťami, diagnostika a liečba sa môže začať na viacerých ambulanciách.
- Kľúčová je prevencia a liečba obezity.
- Novšie farmaká cielia na viaceré komponenty CRM a v špecifických situáciách zabraňujú úmrtiam a ďalším KV príhodám.