

Aktuálne postavenie agonistov GLP1-receptorov v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Current position of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus treatment

Zbynek Schroner

Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Súhrn

V posledných rokoch došlo k významným zmenám v odporúčaní a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností pre manažment liečby diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Podľa týchto odporúčaní (guidelines) majú agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) významné miesto v liečbe DM2T. Liečba GLP1-RA vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), kardiovaskulárnu (KV) protektivitu, spomalenie progresie nefropatie, ochranu funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov), zníženie krvného tlaku (hlavne systolického), lipidov (hlavne triglyceridov), biomarkerov KV-rizika a markerov chronického subklinického zápalu.

Kľúčové slová: agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) – diabetes mellitus 2. typu (DM2T) – terapeutické miesto

Summary

In last years significant changes happened in recommendations and algorithms of national and international societies for management of treatment of type 2 diabetes mellitus. Therapy with GLP-1 receptors agonists shows various multiorgan benefits. By these guidelines GLP-1 receptor agonists have important place in the therapy of type 2 diabetes. Possible reasons of preference of this treatment are: efficacy, decrease of weight, CV protectivity, slow down the progression of nephropathy, protection of function of B-cells, safety (low risk of hypoglycemia, small incidence of serious adverse events), decrease of blood pressure, lipids, biomarkers of CV risk, markers of chronic subclinical inflammation.

Key words: GLP-1 receptor agonists – therapeutic place – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 13. 3. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 9. 4. 2024

Úvod

V posledných rokoch došlo k významným zmenám v odporúčaní a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností pre manažment liečby diabetes mellitus (DM) 2. typu (DM2T). Prispeli k tomu hlavne výsledky veľkých randomizovaných štúdií zameraných na kardiovaskulárnu (KV) a renálnu problematiku. Podľa týchto odporúčaní (guidelines) majú agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) významné miesto v liečbe DM2T [1–3].

Epidemiológia a patofyziológia kardiometabolických ochorení

Väčšina pacientov s DM2T má prekrývajúce sa rôzne kardiometabolické rizikové faktory.

Takmer 70 % pacientov s DM2T má hypertenziu, 60 % dyslipidémiu, 90 % trpí nadváhou alebo obezitou. Nedostatočná kontrola glykémie a hmotnosti sú kľúčovými rizikovými faktormi komplikácií súvisiacich s DM2T. Môžeme hovoriť o duálnej pandémii, ktorá je zodpovedná za komplikácie súvisiace s DM [4]. Akékoľvek zníženie HbA_{1c} môže znížiť riziko komplikácií; najnižšie

riziko je u pacientov s $HbA_{1c} < 6,0\%$. Nedostatočná glykemická kompenzácia vedie k zvýšeniu rizika rozvoja rôznych KV-ochorení (KVO) u pacientov s DM2T. Prierezová štúdia, prvá svojho druhu – CAPTURE, zmapovala prevalenciu KVO u dospelých s DM2T. Zúčastnilo sa jej takmer 10 000 účastníkov z 13 krajín na 5 kontinentoch. Štúdia zistila, že viac ako tretina pacientov s DM2T má prítomné KVO, 9 z 10 pacientov s DM2T a potvrdeným KVO má KVO na podklade aterosklerózy (ASKVO) [5].

DM ovplyvňuje niekoľko ciest, ktoré prispievajú k patofyziológii aterosklerózy (schéma 1): dyslipidémia, hyperglykémia a inzulínová rezistencia vedú k spektru rôznych zmien, vrátane tvorby aterogénneho lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL), konečných produktov pokročilej glykácie (AGEs – Advanced Glycation End Products) a aktivácie prozápalovej signalizácie, ktorá ovplyvňuje rôzne typy buniek arteriálnej steny, čo vedie k rozvoju aterosklerotickej lézie.

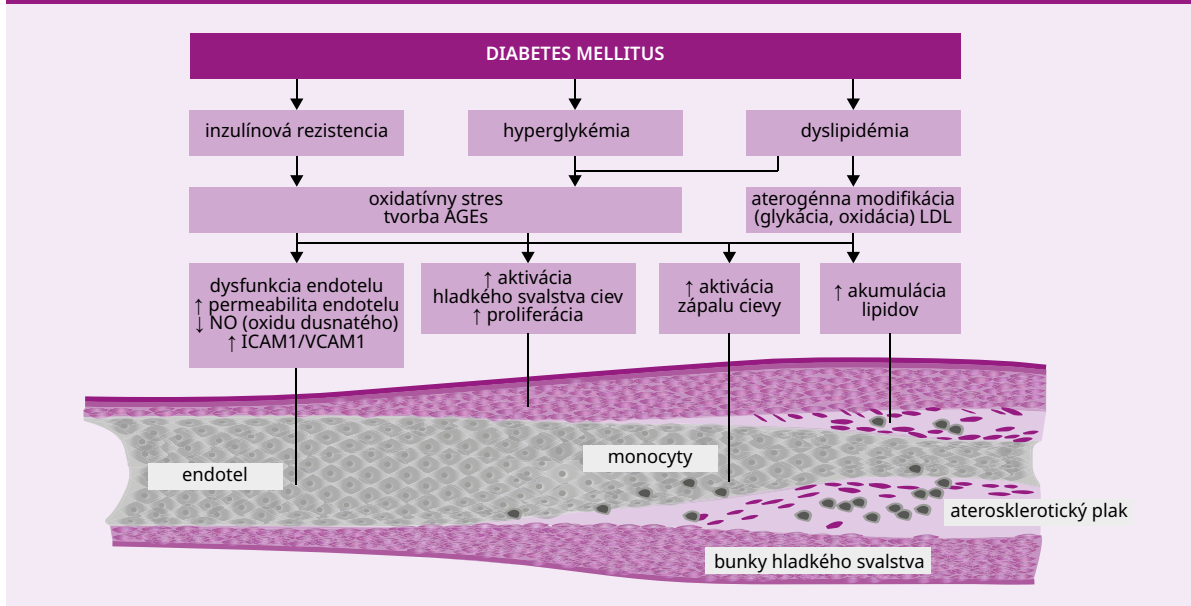
Zvýšené riziko vzniku a progresie KVO u diabetikov má viacero príčin. Podiel jednotlivých príčin je u každého diabetika individuálny. Tradičné rizikové faktory pre vznik koronárnej choroby srdca (vysoký krvný tlak, zvýšený cholesterol, fajčenie, obezita a pod) sa u pacientov s DM2T násobia. Veľkú úlohu majú aj metabolické zmeny a poruchy vyplývajúce zo samotného DM. Môžeme tak vo všeobecnej rovine hovoriť o tzv. diabetickom srdci a diabetických cievach, obličkách

a pod. Hlavným negatívnym faktorom je dlhodobou zvýšená hladina glukózy, ktorá dokáže priamo spustiť aterosklerózu, podporuje jej progresiu a nestabilitu. Hyperglykémia zvyšuje riziko prasknutia aterosklerotických plátov či vytvorenia zrazeniny, ktorá môže čiastočne až úplne zúžiť cievu. Hyperglykémia stimuluje tiež tvorbu toxických kyslíkových radikálov, ktoré poškodzujú bunky cievnej steny a srdca. Glukóza samotná preniká do tkanív, v ktorých sa viaže na dôležité proteíny cievnej steny, ale aj myokardu [6]. Vo všeobecnosti ale môžeme povedať, že takmer všetci dospelí pacienti s DM2T majú vysoké alebo veľmi vysoké KV-riziko. Stredné KV-riziko majú len osoby s dĺžkou trvania diabetu do 10 rokov, bez orgánového poškodenia či ďalších KV-rizikových faktorov, s ktorými sa stretávame ojedinele [2].

Aktuálne postavenie agonistov GLP1-RA v liečbe DM2T

Dôvodov, prečo majú v súčasnosti GLP1-RA také významné postavenie v liečbe DM2T, je určite viac. Liečba GLP1-RA vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), KV-protektívitu, spomalenie progresie nefropatie, ochranu funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov), zníženie

Schéma 1 | Diabetes ovplyvňuje niekoľko ciest, ktoré prispievajú k patofyziológii aterosklerózy. Upravené podľa [5,6]



AGEs – koncové produkty pokročilej glykácie/Advanced Glycation End Products GLP-1RA – GLP1-receptorové agonisty/Glucagon Like Peptide Receptor Agonist HbA_{1c} – glykovaný hemoglobín/glycated haemoglobin ICAM1 – intercelulárna adhezívna molekula 1/InterCellular Adhesion Molecule 1 LDL – lipoproteín o nízkej hustote/Low-Density Lipoprotein NO – kyslíčnik dusnatý/Nitric Oxide VCAM1 – vaskulárna bunková adhezívna molekula 1/Vascular Cell Adhesion Molecule 1

Tab. | Prehľad hlavných KV-výsledkov ukončených klinických randomizovaných štúdií zameraných na vplyv GLP1-RA na KV-morbidity a mortalitu (HR 95% CI). Štatisticky signifikantné výsledky sú označené tučným písmom. Upravené podľa [7]

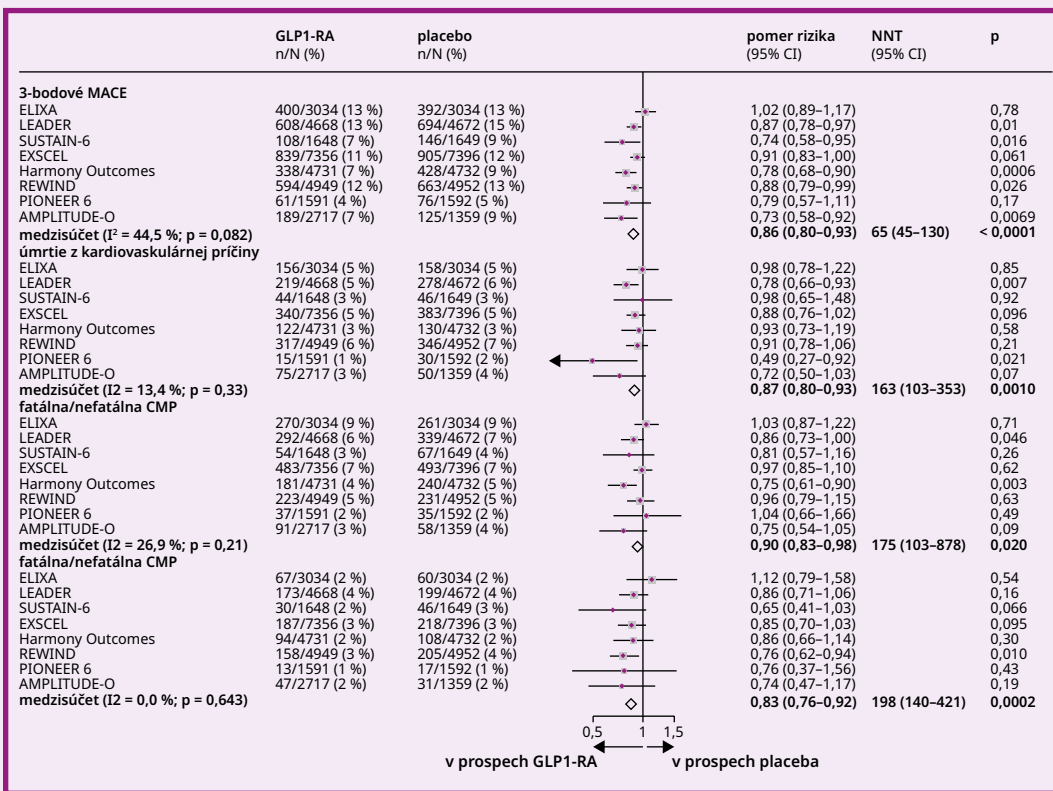
štúdia	primárny KV-výsledok	KV-mortalita	nefatálny IM	nefatálna CMP
ELIXA (lixisenatid)	1,02 (0,89–1,17)	0,98 (0,78–1,22)	1,03 (0,87–1,22)	1,12 (0,79–1,59)
LEADER (liraglutid)	0,87 (0,78–0,97)	0,78 (0,66–0,93)	0,86 (0,71–1,00)	0,86 (0,71–1,06)
SUSTAIN-6 (semaglutid)	0,74 (0,58–0,95)	0,98 (0,65–1,48)	0,74 (0,51–1,08)	0,61 (0,38–0,99)
PIONEER-6 (semaglutid p.o.)	0,79 (0,57–1,11)	0,49 (0,27–0,92)	1,18 (0,73–1,90)	0,74 (0,35–1,57)
HARMONY (albiglutid)	0,78 (0,68–0,90)	0,93 (0,73–1,19)	0,75 (0,61–0,90)	0,86 (0,66–1,14)
EXSCEL (exenatid QW)	0,91 (0,83–1,00)	0,88 (0,76–1,02)	0,97 (0,85–1,10)	0,85 (0,70–1,03)
REWIND (dulaglutid)	0,88 (0,79–0,99)	0,91 (0,78–1,06)	0,96 (0,79–1,15)	0,76 (0,62–0,94)

CMP – cievná mozgová príhoda IM – infarkt myokardu

Graf 1 | KV-benefit liečby DM2T pomocou GLP1-RA (metaanalýza RCT). Upravené podľa [7]

aterosklerózou podmienené KVO (ASKVO)

parameter	HR (95% CI)	p
3-bodové MACE	0,86 (0,80–0,93)	< 0,0001
KV-úmrtnie	0,87 (0,80–0,94)	< 0,001
f/nf IM	0,90 (0,83–0,98)	< 0,020
f/nf CMP	0,86 (0,76–0,92)	< 0,0002



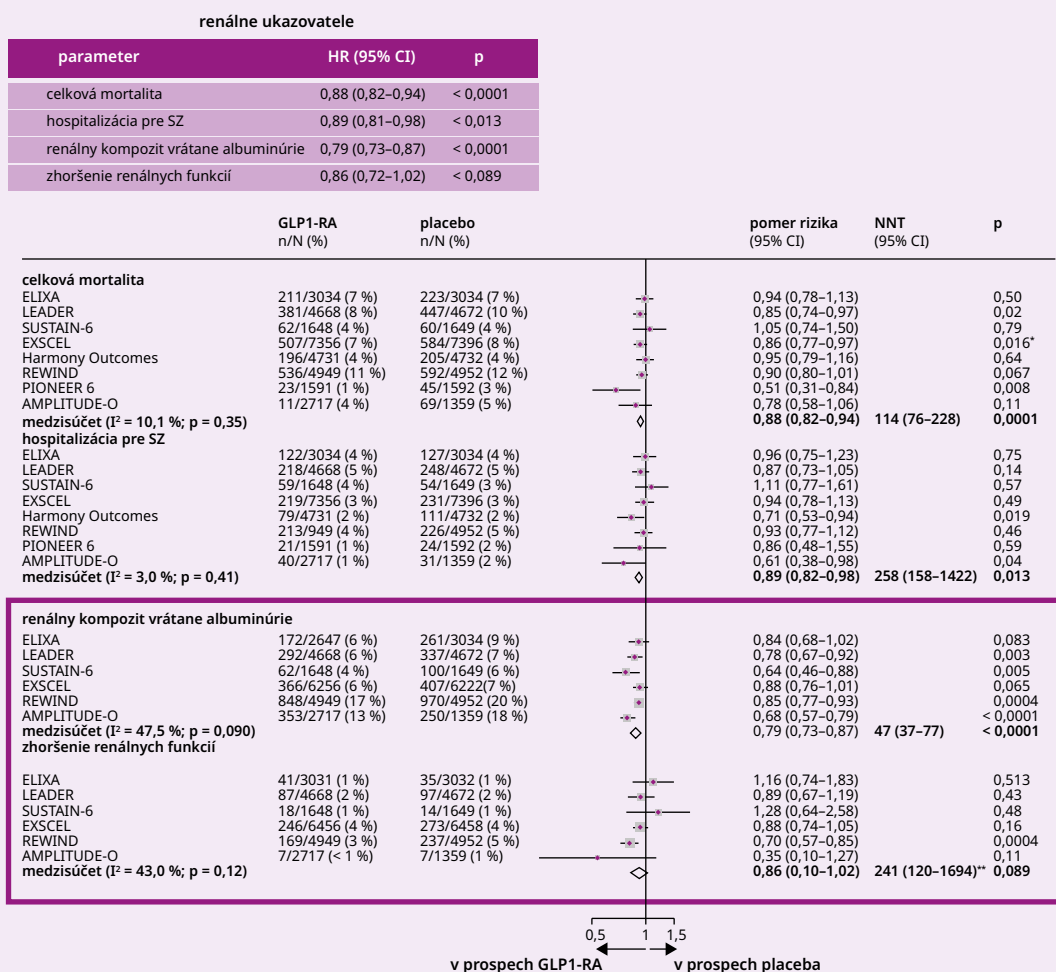
ASKVO – aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenie CMP – cievná mozgová príhoda f – fatálny HR – pomer rizík/Hazard Ratio IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárny MACE – veľké kardiovaskulárne príhody/Major Adverse Cardiovascular Events nf – nefatálny NNT – priemerný počet pacientov, ktorí musia byť liečení, aby sa zabránilo ďalšej nežiaducej udalosti/Number Needed to Treat RCT – randomizovaná kontrolovaná štúdia/Randomized Controlled Trial 3P MACE – 3-bodové MACE

krvného tlaku (hlavne systolického), lipidov (hlavne triglyceridov), biomarkerov KV-rizika, markerov chronického subklinického zápalu [3].

GLP1-RA sa používajú v liečbe DM2T už takmer 20 rokov. Štúdie KV-bezpečnosti vyžadované regulačnými agentúrami (FDA – Food and Drug Administration, EMA – European Medicines Agency) ukázali, že tieto preparáty sú nielen bezpečné, ale vedú aj k významnému zníženiu incidence závažných KV-príhod, ako aj KV- a celkovej mortality v porovnaní s placebom ako prídavná liečba [6], tab. Najdôležitejším záverom nedávno publikovanej metaanalýzy **Marsico et al** bolo zistenie, že efekt GLP1-RA sa vo vzťahu k redukcii výskytu 3-bodového MACE významne neodlišoval medzi pacientmi s prítomným KVO a tými pacientmi,

u ktorých boli prítomné len KV-rizikové faktory – pooled interaction effect vyjadrený ako pomer rizík (HR – Hazard Ratio) pre tieto dve skupiny bol 1,06 (95% CI: 0,85–1,34; p = 0,495). Čiže nám metaanalýza ukázala, že efekt GLP1-RA bol vo vzťahu k redukcii výskytu 3-bodového MACE homogený, či už pacienti s DM2T mali alebo nemali prítomné KVO [8]. Druhá veľká metaanalýza **Sattar et al** porovnávala údaje z 8 veľkých KV-štúdií. Metaanalýza spolu zahŕňala 60 080 pacientov. Okrem 3-bodového MACE boli hodnotené aj ďalšie koncové ukazovatele: úmrtie zo všetkých príčin, hospitalizácia v dôsledku srdcového zlyhávania (SZ), kompozitný renálny ukazovateľ (klinická manifestácia makroalbuminúrie, zdvojnásobenie koncentrácie sérového kreatinínu alebo zníženie eGF min o 40 %, nutnosť dialýzy a úmrtie z re-

Graf 2 | Renálny benefit liečby DM2T pomocou GLP1-RA (metaanalýza RCT). Upravené podľa [7]

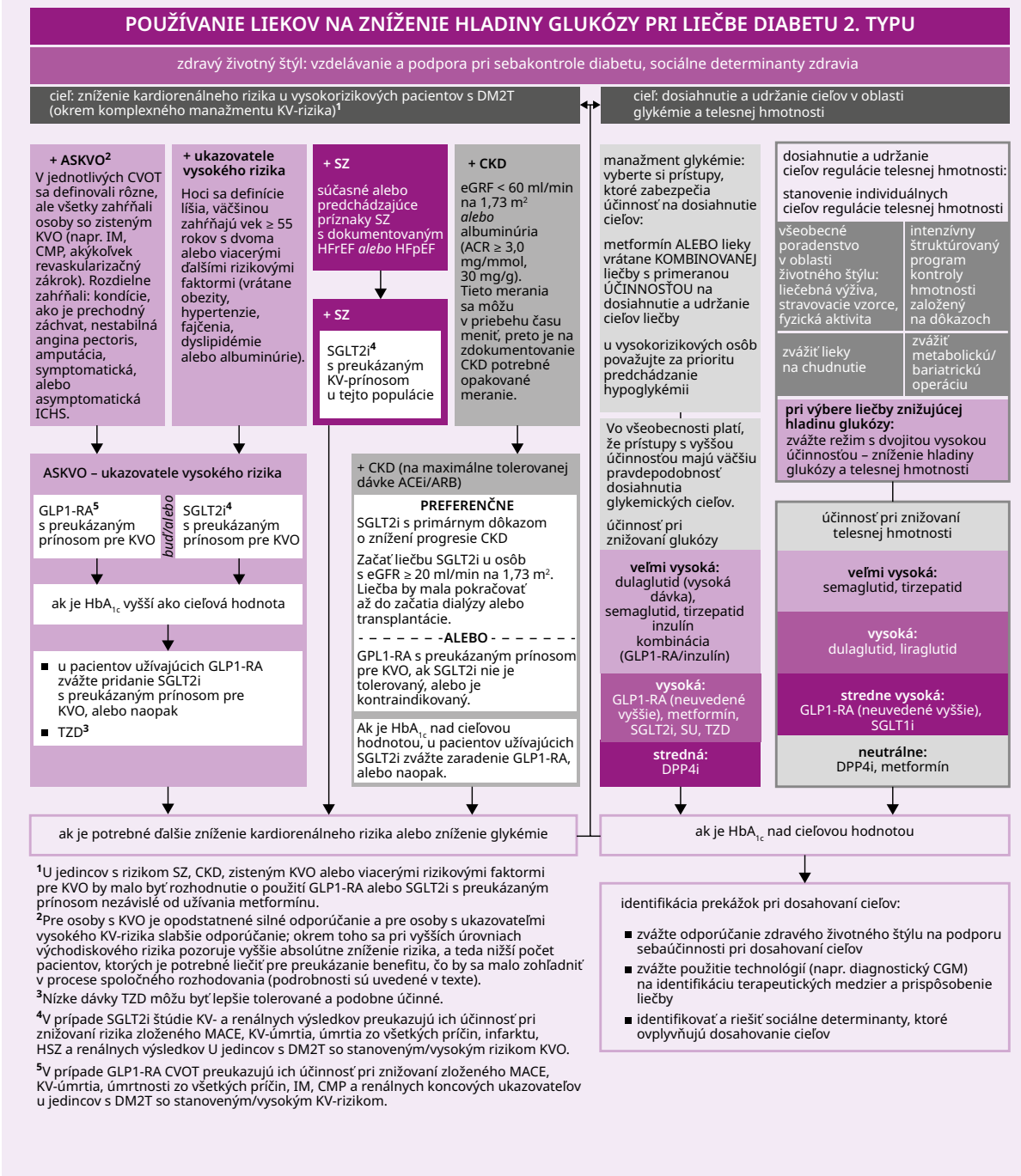


* GLP1-RA redukovávajú najmä albuminúriu o 21 % až 22 %

** štúdia FLOW priamo porovnáva účinok semaglutidu vs placebo u DM2T s CKD

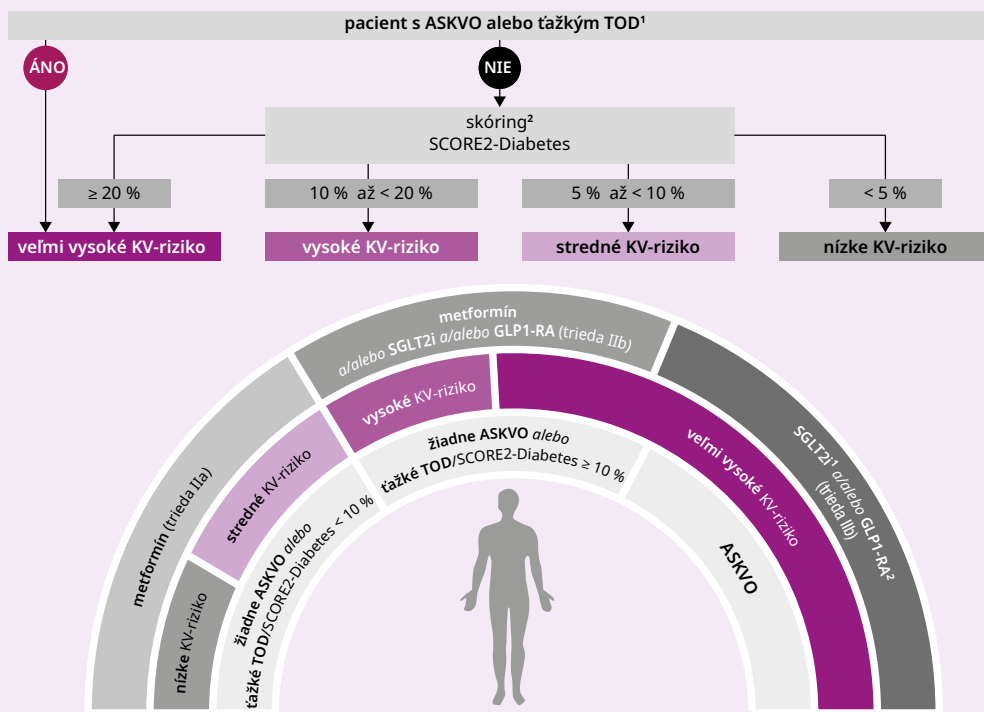
CI – konfidenčný interval/Confidence Interval CKD – chronické obličkové ochorenie/Chronic Kidney Disease NNT – priemerný počet pacientov, ktorí musia byť liečení, aby sa zabránilo ďalšej nežiaducej udalosti/Number Needed to Treat RCT – randomizovaná kontrolovaná štúdia/Randomized Controlled Trial SZ – srdcové zlyhanie

Schéma 2 | ADA/EASD konsenzus report 2022: Manažment liečby u pacientov s DM2T. Upravené podľa [1]



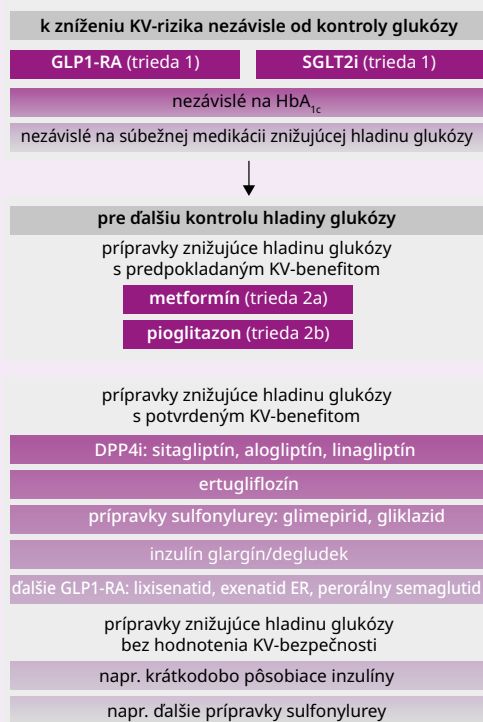
ACEi – ACE-inhibítory ARB – blokátory receptora pre angiotenzín ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie CGM – kontinuálne monitorovanie hladiny glukózy/Continuous Glucose Monitoring CMP – cievná mozgová príhoda CKD – chronická obličková choroba/Chronic Kidney Disease CVOT – kardiovaskulárne štúdie/Cardiovascular Outcome Trial DPP4i – DPP4-inhibítory DR – pozvoľné uvoľňovanie/Delayed Release eGFR – odhadovaná hodnota glomerulárnej filtrácie/estimated Glomerular Filtration Rate GLP1-RA – GLP1-receptorový agonista HFREF – srdcové zlyhanie s redukovanou ejekčnou frakciou/Heart Failurewith reduced ejection fraction HFpEF – srdcové zlyhanie so zachovanou ejekčnou frakciou/ Heart Failurewith preserved ejection fraction ICHS – ischemická choroba srdca IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárny KVO – kardiovaskulárne ochorenie MACE – veľká kardiovaskulárna príhoda/Major Adverse Cardiovascular Event SGLT2i – SGLT2-inhibitor SU – sulfonylurea SZ – srdcové zlahčovanie TZD – tiazolindión

Schéma 3 | Odporúčania ESC 2023 pre manažment KVO u pacientov s DM2T. Upravené podľa [10]



¹SGLT2i s preukázaným KV-benefitom: empagliflozín, kanagliflozín, dapagliflozín, sotagliflozín

²GLP1-RA s preukázaným KV-prínosom: liraglutid, semaglutid s.c., dulaglutid, efpeglenatid



ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie GLP1-RA – receptorové agonisty pre GLP1 KV – kardiovaskulárne KVO – kardiovaskulárne ochorenia SGLT2i – inhibítory SGLT2 TOD – poškodenie cieľového orgánu/Target Organ Damage

nálnych príčin). Výsledky ukazujú **graf 1** a **graf 2**. Táto metaanalýza okrem potvrdenia homogénneho efektu na redukcii KV-koncových ukazovateľov u pacientov s prítomným KVO a bez jeho prítomnosti, zvýraznila priaznivé KV-účinky tejto skupiny liekov vrátane zníženia rizika hospitalizácie pre SZ, poukázala tiež na klinicky významné renálne benefity [7].

KV-protektia GLP1-RA sa vysvetľuje vzhľadom na prítomnosť GLP1-RA v mnohých tkanivách ich pleiotropným efektom. Tento efekt spočíva jednak v účinku na klasické rizikové faktory aterosklerózy, ako sú HbA_{1c}, tlak krvi, hladina triacylglycerolov a telesná hmotnosť. Okrem toho GLP1-RA majú pravdepodobne aj priamy antiaterogénny efekt v artériách, priaznivo ovplyvňujú proces aterogenézy a trombogenézy aj svojim priamym účinkom na bunky cievneho systému – od priaznivého ovplyvnenia funkcie endotelu, zníženia zápalového procesu v cievnej stene až po zníženie aktiváciu trombocytov. Redukcia telesnej hmotnosti sa zdá byť veľkým prídavným benefitom liečby GLP1-RA. Hlavnými mechanizmami vedúcimi k tejto redukcii sú zrejme útlm príjmu potravy cez GLP1-RA v centrálnom nervovom systéme a spomalenie transportu potravy gastrointestinálnym traktom [5].

Tieto preparáty by sme mali podávať už vo včasných štádiách DM, v ktorých je proces aterosklerózy menej rozvinutý a často skrytý bežným diagnostickým testom. Dlhodobो pôsobiaci antiaterosklerotický účinok sprostredkovaný GLP1-RA je teda nezávislý od telesnej hmotnosti a glukózy.

Najnovšie odporúčania EASD/ADA z roku 2022 (**schéma 2**) na liečbu DM2T zdôrazňujú komplexný (holistický) prístup. Pokiaľ myslíme na to, že pacient s diabetom je kardiovaskulárne rizikový, mali by sme zvažovať liečbu, ktorá pozitívne ovplyvní jeho KV-systém, čo v súčasnosti poskytujú pacientom len inhibítory SGLT2 a GLP1-RA. GLP1-RA s dokázaným KV-benefitom sú preferované, ak dominuje aterosklerotické postihnutie koronárnych, cerebrálnych alebo periférnych artérií alebo ak pacient má prítomné indikátory ich zvýšeného rizika (vek nad 55 rokov a súčasne prítomné 2 alebo viac rizikových faktorov (obezita, hypertenzia, dyslipidémia, fajčenie, albuminúria). GLP1-RA zároveň prinášajú pacientovi s DM2T veľmi vysokú účinnosť na kontrolu glykémie aj hmotnosti. Nové guidelines Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment KVO pacientov s DM2T z roku 2023 (**schéma 3**) sú v zhode s najnovším ADA/EASD konsenzom z roku 2022 a odporúčajú GLP1-RA alebo inhibítory SGLT2 s potvrdeným KV-benefitom ako prvotníovú liečbu nezávisle od súbežnej antidiabetickej liečby a HbA_{1c}. Na individualizáciu liečebnej stratégie súčasné ESC-odporúčania predstavujú nové SCORE (SCORE2-Diabetes) špe-

ciálne pre pacientov s DM2T bez ASKVO alebo závažných poškodení cieľového orgánu.

Odporúčané terapeutické postupy SDS/SDiA z roku 2023 (**schéma 4**) sú v súlade s odporúčaniami všetkých medzinárodných spoločností. Dávajú podrobný návod na manažment liečby pacientov s DM2T vo vysokom a veľmi vysokom KV-riziku: srdcové zlyhanie (SZ), chronická obličková choroba (CKD – Chronic Kidney Disease), ASKVO, cievna mozgová príhoda (CMP), infarkt myokardu (IM) aj s prípadnými alternatívami liečby. U pacientov s už rozvinutým ASKVO alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia, alebo CKD sú GLP1-RA preferovanou a s dôrazom odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hladiny HbA_{1c} na akomkoľvek stupni liečby, s cieľom redukcii rizika KV- aj celkovej mortality, redukcii progresie aterosklerózy a ASKVO a redukcii novej alebo progresie existujúcej CKD. Ak je pacient v čase pridania GLP1-RA na 2-kombinácii alebo viac-kombinácii iných antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre HbA_{1c}, z hľadiska redukcii rizika hypoglykémie sa odporúča redukcii dávky alebo ukončenie podávania inej účinnej látky. Od marca 2023 došlo k významnému rozšíreniu možností využívania GLP1-RA ako liečby hradenej zo zdravotného poistenia, vrátane voľných a fixných kombinácií s inzulínom, nezávisle od hodnoty indexu telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index) a pokračovaním liečby nezávisle od poklesu HbA_{1c}. Kombinácia GLP1-RA s bazálnym inzulínom má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémie nalačno a GLP1-RA postprandiálne glykémie), pri nižšej dávke inzulínu, bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Minimalizovaný je tiež vzostup hmotnosti pri tejto kombinácii [9].

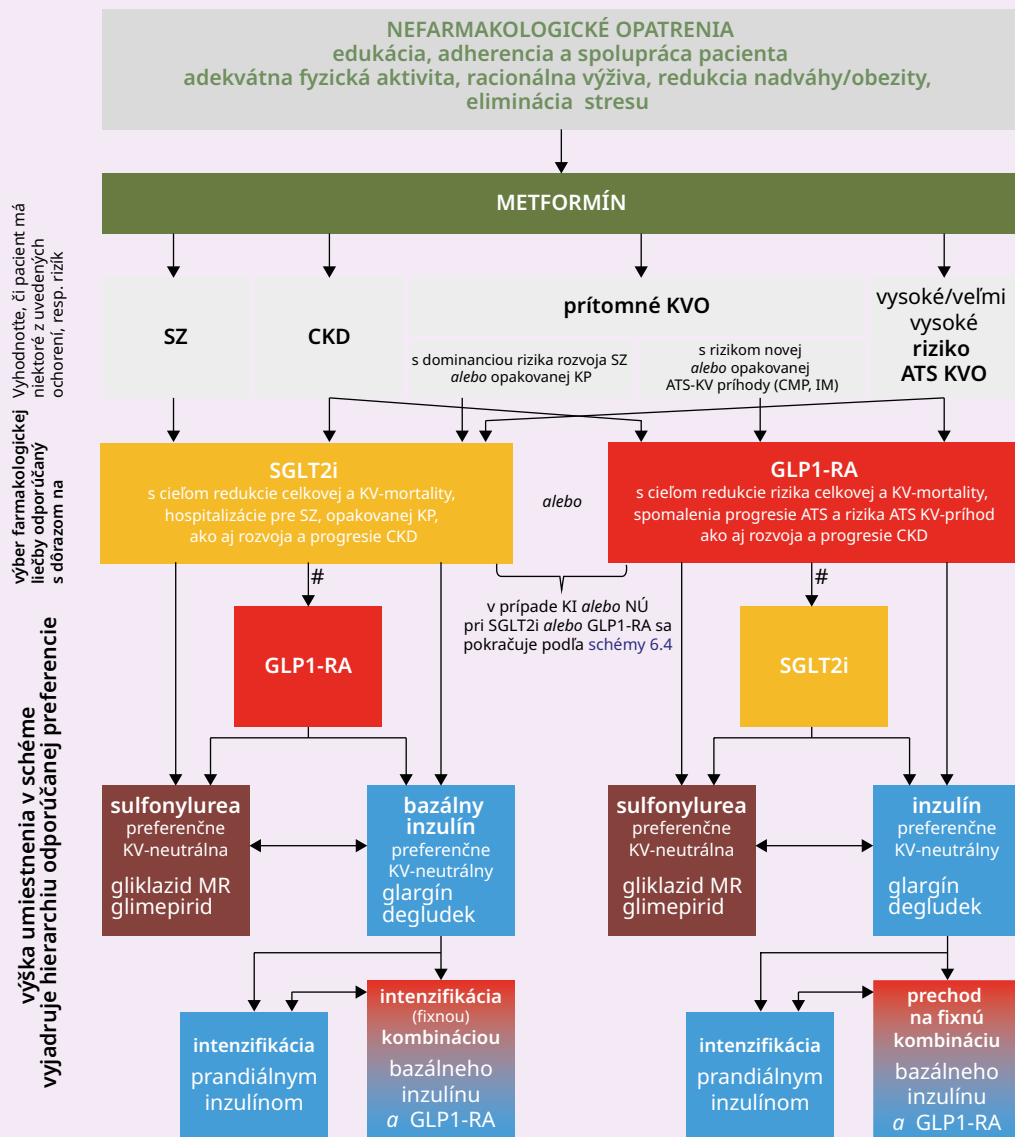
Literatúra

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753–2786. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci22-0034>>.
2. Marx N, Federici M, Schut K et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44(39): 4043–4140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>>.
3. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. Typu – 2023. *Forum Diab* 2023; 12(2): 93–133.
4. Bays HE, Taub PR, Epsstein E et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol* 2021; 5: 100149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100149>>.
5. Mosenson O, Alguwaihies A, Leon LJA et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):154. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12933-021-01344-0>>.

- Poznyak A, Grechko AV, Poggio P et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020; 21(5): 1835. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21051835>>.
- Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(10): 653–662. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)>.

- Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized control-

Schéma 4 | SDS/SDiA 2023 odporúčané terapeutické postupy u pacientov s DM2T. Upravené podľa [3]



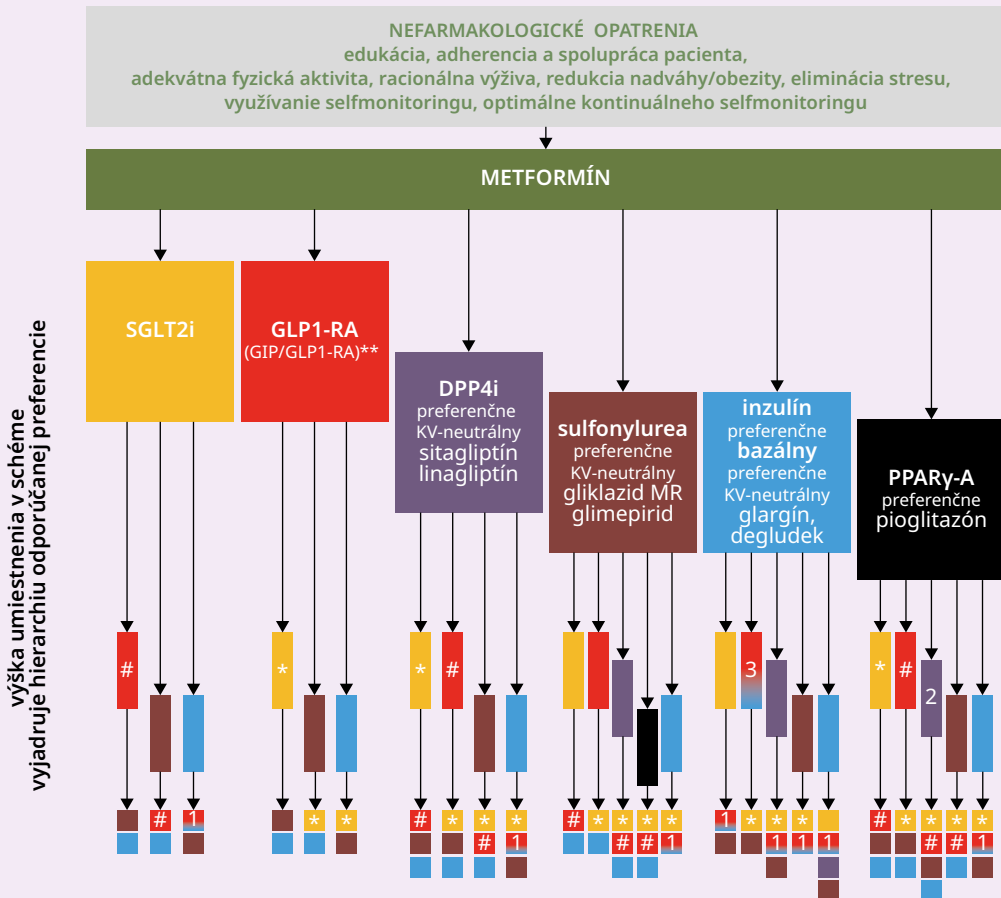
* pridanie SGLT2i k liečbe s GLP1-RA je možné na základe kardiologickej alebo nefrologickej indikácie (tab. 13 a 14, s. 131 [3])

IO: nie je hrazenou liečbou

led trials. Euro Heart J 2020; 41(35): 3346–3358. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa082>.

9. Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. Diabetes Obes Metab 2021; 23(Suppl 3): 5–29. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14496>.

10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. [ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group]. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42(34): 3227–3337. Dostupné z DOI: https://doi: <10.1093/eurheartj/ehab484>.



SGLT2-inhibitor	# IO: nie je hradenou liečbou	ATS – aterosklerotický
agonista GLP1-receptorov	* prídanie SGLT2i ku liečbe s GLP1-RA je možné na základe kardiologickej alebo nefrologickej indikácie (viď tab. 6.13 a 6.14 [3])	CKD – chronická choroba obličiek
DPP4-inhibitor	** na Slovensku nie je kategorizovaný	CMP – cievná mozgová príhoda
sulfonylurea	1 možný je prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA, ak pacient mal v liečbe bazálny inzulín	CSII – kontinuálna subkutánna infúzia inzulínu (podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy)
inzulín	2 IO: hradená je iba fixná kombinácia pioglitazónu a alogliptínu	ICHS – ischemická choroba srdca
fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1-RA	3 GLP1-RA je možné pridať k inzulínu v akomkoľvek režime podávania. Možný je tiež prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA.	IM – infarkt myokardu
PPARy-agonista		IO – indikačné obmedzenie
		KI – kontraindikácia
		KV – kardiovaskulárne
		KVO – kardiovaskulárne ochorenie
		PPARy-A – PPARy-agonista