

KARDIOVASKULÁRNO-RENÁLNO-METABOLICKÝ SYNDRÓM: NOVODEFINOVANÁ KLINICKÁ JEDNOTKA

Cardiovascular–kidney-metabolic (CKM) syndrome: A newly defined clinical unit

Andrej DUKÁT¹, Peter JACKULIAK¹, Jan KYSELOVIČ¹, Lucia MISTRÍKOVÁ², Andrea GAŽOVÁ³, Juraj PAYER¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

²Klinika kardiovaskulárnej chirurgie VUSCH v Košiciach, prednosta doc. MUDr. Adrián Kolesár, PhD., MPH

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. M. Wawruch, PhD.

Abstrakt

Epidemiológia kardiovaskulárnych ochorení sa v súčasnosti mení v tom, že zahŕňa predtým nie celkom známu asociáciu s chronickým obličkovým ochorením a diabetizitou. Tento patofyziologický komplex v rozvinutých a rozvíjajúcich krajinách sveta eskaluje vo forme epidémie a predstavuje novoidentifikovaný klinický stav. Zároveň mení dosiaľ zaužívané postupy v kardiovaskulárnej prevencii, pretože tento patofyziologický stav postihuje väčšinu najdôležitejších systémových orgánov, ako srdce, mozog, obličky a pečeň. História identifikácie a pomenovanie tohto syndrómu sa datuje minulým rokom, kedy ho klinici AHA definovali ako celé spektrum sprevádzajúcich faktorov a následne ich odborné spoločnosti zakotvili do svojich nových platných odporúčaní (tab. 5, obr. 3, lit. 43). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: syndróm CKM, epidemiológia, klinický obraz, diagnostika, manažment.

Lek Obz 2025, 74 (1): 21-27

Abstract

Epidemiology of cardiovascular diseases is currently changing, as it now includes a previously less-recognized association with chronic kidney disease and obesity in addition to nephrocardiology. This pathophysiological complex in developed and developing countries escalated to the form of epidemic and represents a newly identified clinical condition. It leads to the changing of established cardiovascular preventive measures because this pathophysiological state affects the majority of the most important organs, such as the heart, brain, vessels, kidneys and liver. The history of the identification and naming of the CKM syndrome dates back to last year, when AHA clinicians defined the whole spectrum of its features and scientific bodies transferred the new findings into the guidelines (Tab. 5, Fig. 3, Ref. 43). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: CKM syndrome, epidemiology, clinical picture, diagnostics, management.

Lek Obz 2025, 74 (1): 21-27

Úvod

V súčasnej kardiovaskulárnej medicíne zaznamenáme zmenu v metodológii. Je zapríčinená posunom dosiaľ klasifikovaných trendov od nefrokardiológie (kardio-renalného syndrómu – KRS) ku kardio-reno-metabolizmu (kardiovaskulárneho – nefrologického – metabolického syndrómu – CKM) (1, 2, 3). Dôvodom zmeny tohto posunu je súčasný stav epidemiológie diabetizity vo všetkých krajinách vo svete. Kardio-renalný syndróm (nefrokardiológia, KRS) sa v klinike rozpoznať a definoval už pred dvoma desaťročiami (4, 5). CKM ako veľmi dôležitý klinický stav však definovali iba celkom nedávno (6). Je to dané faktom, že v súčasnosti je jedna z troch osôb v americkej populácii nositeľom najmenej troch rizikových faktorov CKM syndrómu (7, 8). O epidemiológii v našich podmienkach zatiaľ nemáme údaje. „Metabolický“ vyjadruje zvýšený prísun energie z potravy a patofyziologický zahŕňa ďalšie dve klinické jednotky: obezitu a diabetes mellitus 2. typu. Je preto úlo-

hou súčasnej preventívnej medicíny redefinovať riziká, určiť možnosti prevencie a manažmentu takto postihnutých pacientov.

Epidemiologické implikácie

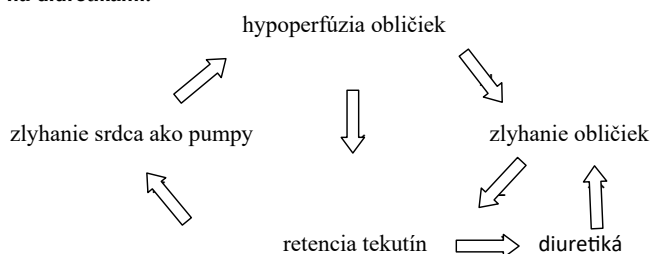
Celé desaťročia v medicíne predstavujú kardiovaskulárne ochorenia najzávažnejšou príčinou mortality vo svete vo všetkých etnických a rasových populáciách (9). Ako vieme z výsledkov sledovania základnej Framinghamskej štúdie zásadnú úlohu v morbidite a mortalite predstavujú rizikové faktory v súčasnosti nazývané ako kardiometabolické rizikové faktory (2, 10). Kardiometabolické riziko predstavuje komplex tradičných rizikových faktorov asociovaných s metabolickým syndrómom (11). Tento komplex zahŕňa modifikovateľné, ako aj nemodifikovateľné rizikové faktory. Posledné desaťročia v epidemiológii zaznamenávajú extrémny nárast diabetizity. V roku 2021 už IDF (International Diabetes Federation) uvádza, že len samotný diabetes

mellitus predstavuje celých 11 % globálnej populácie (2, 12). Predstavuje jeden zo zásadných rizík podieľajúcich sa na morbidite a mortalite z uvedených kardiorenálnych príčin. Výsledkom je súčasný veľmi vysoký výskyt oboch typov srdcového zlyhávania (so zachovanou aj zníženou funkciou ľavej komory srdca) (13). Z existujúcej dnešnej epidemiológie v medicíne dnes dochádza ku reklasifikácii z CK (kardiorenálneho) na CKM (kardio-reno-metabolický) syndróm. CKM sy teda prekrýva všetky uvedené patofyziologické stavy. U osoby so všetkými tromi syndrómu jeho riziko primárnej závažnej príhody predstavuje HR:2,16 (95% CI 1,72 – 2,72) (14). Pre extrémne dôležitú potrebu včasnej prevencie a liečby sa súčasné authority teda rozhodli preklasifikovať dosiaľ všeobecne akceptovanú prijatú terminológiu.

Patofyziologické implikácie

Pôvodná patofyziologická predstava o tzv. circulus vitiosus, kde základom je zlyhanie srdca a obličiek, sa s časom zmenila, a to predovšetkým počas posledných len niekoľkých rokov. Myslelo sa totiž, že KRS sa začína zlyhaním srdca ako pumpy a hypoperfúziou obličiek, čo vedie k retencii tekutín a následnému zhoršovaniu srdcového zlyhávania. Diuretická liečba komplexného syndrómu vedúcemu k obličkovému zlyhávaniu ďalej zhoršuje exacerbáciu kardiorenálnej patofyziológie (15). Tento vzťah je schematicky znázornený na obrázku 1.

Obrázok 1. Circulus vitiosus u kardiorenálneho syndrómu, zhoršená diuretikami.



Následne boli potom definované stupne akútneho a chronického poškodenia obličkových funkcií (15, 16). Vzťahy medzi kardiologickou a nefrologickou medicínou sú však hlbšie, ako len samotná zistená asociácia s kardiovaskulárnym systémom, albuminúriou a poklesom glomerulárnej filtrácie (17). Ako bude ďalej uvedené, v CKM syndróme bol navrhnutý stupňovací systém. Manažment postihnutých pacientov si však v súčasnosti vyžaduje integrovaný systém jednotlivých štádií, ktorý by zlepšil možnosti včasnejšieho začatia cieľenej intervencie (18). Stupňovací systém, ktorý lepšie odráža patofyziológiu a rizikovosť pacientov, je veľmi zjednodušene schematicky znázornený v tabuľke 1.

Patofyziológia CKM syndrómu je teda charakterizovaná vzájomným komplexom hemodynamických a neurohumorálnych mechanizmov, nadmernou aktivitou sympatiku, renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), oxidačného stresu a viacerými mediátormi, ako oxid dusnatý, prostaglandíny, endotelíny, atď. (1, 19).

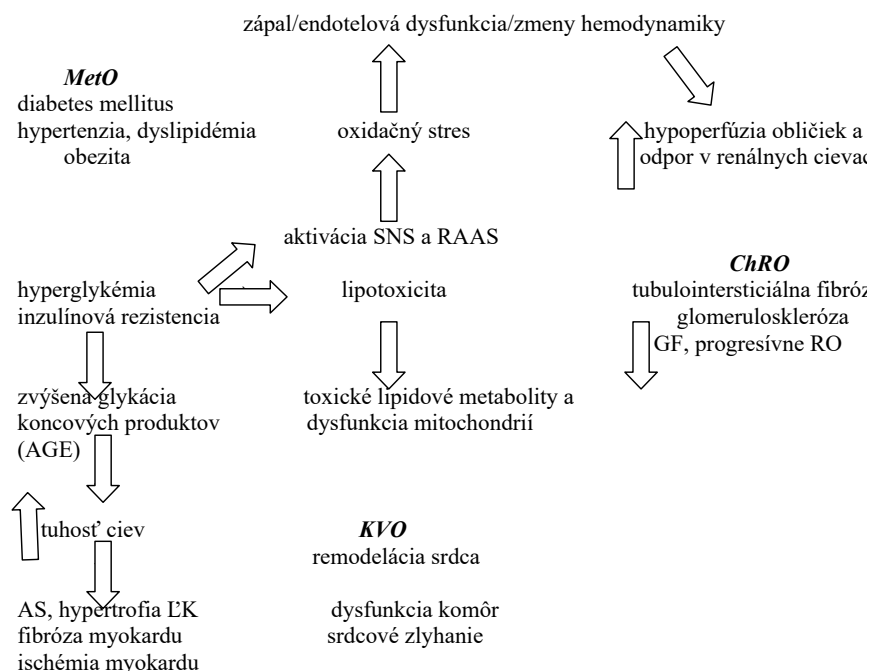
Tabuľka 2. Stupne CKM syndrómu podľa AHA (American Heart Association).

Stupeň 0	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
bez RF	↑ dysfunkčného	metabolické RF	subklinické KVO	klinické KVO
	tukového tkaniva	a ChOCh	pri CKM syndróme pri CKM syndróme	

RF – rizikové faktory, KVO – kardiovaskulárne ochorenie, ChOO – chronické obličkové ochorenie, CKM – kardio-renálno-metabolický syndróm

Molekulové metabolické mechanizmy sú komplexom hyperglykemického stavu, zvýšeným influxom glukózy do buniek, tvorbou superoxidu v mitochondriách a opäť oxidačného stresu (19, 20). Všetky uvedené patofyziologické mechanizmy sa následne zúčastňujú na poškodení všetkých cieľových orgánov. K poškodeniu tkanív dochádza cez zvýšený oxidačný stres polyolovou a hexosamínovou cestou, aktiváciou proteínkinázy C (PKC), tvorbou glykácie koncových produktov (AGE). Je výsledkom neenzymatickej glykácie proteínov a up-reguláciou ich bunkových receptorov RAGE (21, 22). AGE môžu priamo poškodzovať srdce, cievy a obličky, pôsobením cez matrixové proteíny zvýšením ich tuhosti. AGE sa zároveň podieľajú na orgánovom poškodení pri diabetes mellitus, ako diabetická kardiomyopatia, nefropatia a ateroskleróza. Podstatnú úlohu tu má dysfunkcia endotelu pri ich mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikáciách (21, 22). Hyperglykémia je pritom spojená s aktiváciou lokálneho RAAS v myokarde, ako aj v obličkách, čo má zásadný vplyv na oba orgány zvýšenou vazokonstrikciou, fibrózou a exacerbáciou dysfunkcie orgánov (23). Na poškodení sa podieľajú aj stres endoplazmatického retikula (ER), abnormálne procesy kalcia, oxidačný stres a chronický zápal, ktoré majú dopad na apoptózu kardiomyocytov a urýchleniu procesu aterotrombózy. Svoju úlohu v oxidačnom strese majú voľné kyslíkové radikály, ktoré sa v organizme zúčastňujú na bunkovej signalizácii a udržiavajú tak fyziologické odpovede. Tvorbu voľných radikálov (ROS) možno rozdeliť na tvorbu reaktívnych dusíkov (RNS), ktoré regulujú rast a diferenciáciu buniek, relaxáciu hladkého svalstva a inhibíciu adhézie trombocytov. Nevyrovnanie homeostázy redoxu vedie k prozápalovému a profibrotickému stavu. Tento stav sa podieľa na porušení signalizácie metabolizmu inzulínu, znížení endotelom mediovanej vazorelaxácii a celom rade štruktúrnych a funkčných abnormalít v kardiovaskulárnom a renálnom systéme (21, 22). Zvýšenie nutričie s nadmerným príjmom stravy s vysokým obsahom tukov a cukrov spolu s angiotenzínom II a aldosterónom zvyšuje inzulínovú rezistenciu. Aktiváciou cesty rapamycínkinázy (mTOR/56) v kardiovaskulárnom a renálnom tkanive sa obe spájajú pri syndróme CKM (24, 25). Vzájomné patofyziologické vzťahy pri CKM syndróme sú schematicky znázornené na obrázku 2. Tu však treba korektne povedať, že viaceré patofyziologické procesy pri CKM syndróme dosiaľ nie celkom poznáme.

Obrázok 2. Vzájomné patofyziologické vzťahy pri CKM syndróme



(MetO - metabolické ochorenie, ChRO - chronické obličkové ochorenie, KVO - kardiovaskulárne ochorenie, SNS - sympatikový nervový systém, RAAS - renín-angiotenzín-aldosteronový systém, GF - glomerulárna filtrácia, RO - renálne ochorenie, AGE - ateroskleróza, LK - ľavá komora srdca).

Klinické implikácie

Ako bolo spomenuté vyššie, bol navrhnutý holistický stupňovací prístup, ktorý by adresoval CKM syndróm ako významný zdravotný stav. AHA (American Heart Association) v októbri 2023 kategorizovala tento syndróm do štádií od 0 do 4 (tab. 1). Jednotlivé štádiá odrážajú rôzne stupne progresie a závažnosti v celom spektre tohto ochorenia. Sú užitočné aj v kontexte odporúčaného manažmentu daných pacientov postihnutých s týmto syndrómom.

Každé štádium totiž si bude vyžadovať individualizovaný spôsob ich manažmentu: od primordiálnej prevencie až po špecializovanú liečbu.

Štádium 0: (bez prítomnosti rizikových faktorov)

Toto štádium bolo navrhnuté pre osoby, ktoré v súčasnosti nemajú žiadne dokázateľné rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení, obličkového, alebo metabolického ochorenia. Primárnym dôvodom návrhu pre toto štádium bola primordiálna prevencia zameraná na udržanie zdravia dodržiavaním ôsmich odporúčaných preventívnych postupov AHA. Sú to zdravá diéta, pravidelná telesná aktivita, pravidelný spánok, nefajčenie, udržanie optimálnej telesnej hmotnosti, krvného tlaku, glykémie a celkového cholesterolu podľa veku špecifických kritérií.

Štádium 1: prítomnosť nadmerého dysfunkčného tukového tkaniva

V tomto štádiu už majú osoby prítomné rizikové faktory, ako nadmerný obsah telesného tuku s jeho abnormálnou distribúciou (abdominálna obezita), zhoršená

glukózová tolerancia, alebo prediabetes. Je definovaný ako BMI ≥ 25 kg/m² (v ázijskej populácii ≥ 23 kg/m²), obvod pása $\geq 88/102$ cm u žien/mužov (v ázijskej populácii $\geq 80/90$ cm), glykémia nalačno ≥ 100 až 124 mg/dl, alebo HbA1C medzi 5,7 % až 6,4 %. Primárnym dôvodom preventívneho postupu osôb v tomto štádiu je zavedenie princípov zdravého spôsobu života ako v predchádzajúcom štádiu, 5 % redukcia telesnej hmotnosti, ovplyvnenie glukózovej intolerancie, ak je potrebné. Skriningové vyšetrenie sa má realizovať každé dva - tri roky, kde sa zistia hodnoty krvného tlaku, glykémie, celkového cholesterolu a triacylglycerolov.

Štádium 2: prítomnosť metabolických rizikových faktorov a obličkového ochorenia

Zahrňuje pacientov s hypertenziou (v štádiách 1 a 2), metabolickým syndrómom, diabetes mellitus 2-typu, hypertriacylglycerolémiou (≥ 135 mg/dl), a obličkovým ochorením. Okrem horeuvedených preventívnych postupov sa v ich liečbe používajú inhibítory sodíkovno-glukózového transport proteínu (SGLT-2), agonisty glukagónu-podobnému peptidu 1 (GLP-1). Tu sú už potrebné ročné kontroly krvného tlaku, sérových hladín celkového cholesterolu a triacylglycerolov, glykémie a obličkových funkcií.

Štádium 3: prítomnosť subklinického kardiovaskulárneho ochorenia

Do tohto štádia patria asymptomatickí pacienti so včasným kardiovaskulárnym ochorením, (napr. subklinickou aterosklerózou, alebo subklinickým zlyhávaním

srdca) s metabolickými rizikovými faktormi, alebo obličkovým ochorením, alebo s vysokým príspevkom kardiovaskulárnym rizikom. U pacientov so subklinickou aterosklerózou, kde je koronárne kalcium (CAC > 0), sa odporúča liečba statínom pri intermediárnom riziku. Ak je CAC > 100, odporúča sa liečba aspirínom u pacientov s nízkym rizikom krvácania. Je možná aj ďalšia liečba na zníženie celkového rizika podľa CKM profilu. U pacientov so subklinickým srdcovým zlyhávaním pri ejekčnej frakcii < 40 % ACE-inhibítora, alebo AT1-blokátora a betablokátora. U pacientov s diabetes mellitus liečba SGLT2-inhibítormi.

Štádium 4: prítomnosť klinického kardiovaskulárneho ochorenia) 4a – bez zlyhávania obličiek, 4b – so zlyháváním obličiek

Toto štádium zahŕňa pacientov s prítomným symptomatickým a klinickým kardiovaskulárnym ochorením s metabolickými rizikovými faktormi, alebo obličkovým ochorením. Ide teda o CKM syndróm so spoluprotomným kardiovaskulárnym ochorením. V liečbe títo pacienti vyžadujú individualizovanú liečbu kardiovaskulárneho ochorenia na základe CKM profilu. Ak majú srdcové zlyhávanie – potrebujú liečbu podľa platných odporúčaní (guide-line-directed medical therapy – GDMT). Pri kardiovaskulárnom ochorení sú to aj statíny s vysokou dávkou a aspirín (ak je potrebné v liečbe aj pridanie ezetimibu a PCSK9-inhibítora) podľa zistených hladín LDL-cholesterolu.

Okrem tohto odporúčaného náčrtu je však do hodnotenia globálneho rizika daného pacienta uvažovať ešte s ďalšími rizikovými faktormi, ktoré sa aditívne pripočítavajú k celkovému riziku (26). V literatúre sa označujú ako „risk-enhancing factors“, vrátane sociálnych faktorov (social determinants of health – SDOH) (27). V jednotlivých populáciách (pri dnešnom neustálom obrovskom procese migrácie) je potrebné hodnotiť aj etnické rozdiely, ktoré sa podieľajú na genetickej variácii. Je to obzvlášť vyznačené pri interetnických variáciách vo vzťahu k diabetes mellitus 2. typu a metabolickému syndrómu v porovnaní s populáciou pôvodných Európanov – belochov. Na CKM syndróme sa teda bude spolupodieľať aj veľmi úzky vzťah genetiky a vonkajšieho prostredia. Práve faktory vonkajšieho prostredia: teplota, expozícia znečistenia mikroplastmi, či prachu obrovského rozmeru, potravinových aditív a farbív, spolu so sociodemografickými faktormi bude meniť naše doterajšie zaužívané (a odporúčané) hodnotenia celkového rizika danej osoby. Gény sa totiž zúčastňujú na regulácii hormónov glukózového, lipidového a urikemického metabolizmu, či energetiky a regulácii bunkového cyklu. Všetky uvedené faktory sa teda budú podieľať na pravdepodobnosti manifestácii budúcich kardiovaskulárných príhod. Toto riziko menia uvedené rôzne genetické varianty a polygenické rizikové skóre (PRS) (28, 29). Napokon je potrebné veľmi korektné uviesť, že tieto komplexné mechanizmy zďaleka ešte nepoznáme a budú vyžadovať intenzívny výskum v bu-

dúcnosti (keď budú financie na tento výskum, ak sa raz prejde z vojnovnej na mierovú ekonomiku) všade vo svete. V tabuľkách 2 – 5 sú uvedené základné črty CKM syndrómu.

Tabuľka 2. Symptómy CKM syndrómu.

Bolesť na hrudníku
Dyspnoe
Synkopa
Edémy
Klaudikačná bolesť
Únavnosť
Strata chuti do jedla/zvýšenie chuti do jedla
Pollakisúria
Suchosť kože
Apnoe v spánku
Dna

Tabuľka 3. Rizikové faktory CKM syndrómu.

Obezita
Zvýšenie intraabdominálneho tuku
Zvýšenie hladiny cholesterolu
Zvýšenie krvného tlaku
Obličkové ochorenie
Metabolický syndróm
Diabetes mellitus

Tabuľka 4. Komplikácie CKM syndrómu.

Srdcové zlyhávanie
Arytmie
Infarkt myokardu
Náhla mozgovocievna príhoda

Tabuľka 5. Prevencia CKM syndrómu.

Zdravá výživa
Dostatok spánku
Nefajčenie
Manažment prítomných rizikových faktorov (hypertenzia, hyperglykémia, dyslipidémia)
Pravidelná telesná aktivita (≈ 30 min denne)
Udržanie primeranej telesnej hmotnosti

Manažment pacienta s CKM syndrómom

Sú navrhované komplexné strategické postupy v manažmente pacientov s CKM syndrómom. Zahŕňujú odporúčané nefarmakologické opatrenia na zmenu štýlu života, medikamentóznou liečbu a multidisciplinárny integrovaný prístup. Na tieto potom nadväzuje prevencia a cieleňé odporúčané skríningové strategické postupy.

Modifikácia životného štýlu. Kľúčovým miestom v CKM syndróme je obezita, ktorá predstavuje v súčasnosti kardiometabolickú epidémiu. Zároveň je vedúcim prvkom každého preventívneho programu, kde diéta, pohybová aktivita a zníženie telesnej hmotnosti sú jej základom. Ako preukázala už Framinghamská štúdia, vzostup telesnej hmotnosti o viac ako 2,25 kg po dobu 16 rokov vedie k zvýšeniu rizika metabolického syndrómu o 21 – 45 % (30). Nefarmakologické intervenčné postupy sú preto základom v prevencii metabolického syndrómu a jeho komplikáciám (29, 30). 15-ročné sledovania ukázali, že udržanie normálnej telesnej hmotnosti v adolescentnom veku vedie iba k minimálnej progresii rizikových faktorov a súčastí metabolického

syndrómu (31). Ukázalo sa tiež, že počas sledovaného obdobia stačí iba mierny pokles telesnej hmotnosti nízkokalorickou diétou na úpravu systolického a diastolického krvného tlaku, koncentrácií glykémie, triacylglycerolov a celkového cholesterolu. Základom je zníženie celkového množstva a druhu tukov spolu so znížením cukrov v diéte, ktoré sa menia a ukladajú ako tuk. Zvýšený príjem cukrov vedie k zvýšeniu koncentrácií triacylglycerolov a zníženiu koncentrácií HDL-cholesterolu, čo urýchľuje proces aterosklerózy a podieľajú sa aj na zvýšení hodnôt krvného tlaku (32). Diétne princípy typu DASH preukázali významné zníženie systolického krvného tlaku so súvisiacim zlepšením metabolických koncentrácií (30)

Je dokázaný inverzný vplyv miernej telesnej záťaže na kardiovaskulárnu mortalitu, viac preukázanejším so zvyšovaním jej intenzity a objemu (33). Napriek tomu štúdie ukazujú, že až 60 % populácie USA nedosahujú odporúčanú optimálnu fyzickú aktivitu, z čoho až 14 % mladšej populácie nepreukazuje žiadnu (34). Vyššia aktivita má predstavovať 75 minút týždenne vo forme behu, joggingu, alebo bicyklovaniu rýchlosťou najmenej 15 km/h, alebo športovými aktivitami, ako tenis, či plávanie. Je dokázaný negatívny vzťah medzi stupňom telesnej záťaže a črtami metabolického syndrómu. V primárnej prevencii obezity sa odporúča 150 – 200 minút záťaže miernej intenzity týždenne, spolu s energetickým ekvivalentom 1200 – 2000 kcal/týždenne na prevenciu pribúdania telesnej hmotnosti (30, 33). Na dosiahnutie jej zníženia záťaž má byť 225 – 420 minút týždenne a na jej následné udržanie sa odporúča 200 – 300 minút týždenne (34). Aeróbna záťaž významne znižuje riziko kardiovaskulárneho ochorenia a odporové cvičenie nielen zlepšuje fyzické funkcie, ale znižuje koncentrácie glykémie a hodnoty krvného tlaku (30, 34). Keďže samotná záťaž je menej efektívna na zníženie telesnej hmotnosti, odporúča sa jej kombinácia s diétou s kalorickou reštrikciou. Preto sa dnes využívajú princípy kognitívno-behaviorálnej liečby. Behaviorálne znaky počas detstva perzistujú do dospelosti, kde sa potom uplatňujú genetické a environmentálne faktory, ktoré majú podstatnú úlohu pri CKM syndróme (30, 35).

Farmakologická liečba. Uvedené algoritmy syndrómu CKM štádií 0 – 3 sa primárne zameriavajú na prevenciu kardiovaskulárnych závažných príhod, štádiom 4 prioritne na liečbu CKM faktorov. Nové farmakologické postupy liečby podložené medicínou dôkazov na zníženie glykémie zásadným spôsobom rozšírili liečebné možnosti navyše od zníženia glykémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (36, 37). SGLT2-inhibítory a GLP-1-agonisty významne znižujú všetky kritické kardiovaskulárne a renálne endpointy, ale nielen u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (38, 39). Ich protektívne vlastnosti zahŕňujú aj antiaterosklerotické a imunomodulačné mechanizmy (38, 39). Ich vplyvy dosahujú aj u pacientov so srdcovým zlyháváním (SGLT2i), znižujú výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod (MACE), ako aj koncového zlyhania obličiek (aj nezávisle od glykemickej kontroly) (40). Tieto lieky poskytujú ochranu

pred hospitalizáciami pre srdcové zlyhávanie, znižujú MACE a progresiu chronického obličkového ochorenia aj u pacientov bez diabetes mellitus 2. typu. Napriek tomu, že účinok SGLT2-inhibítora na znižovanie glykémie sa znižuje so znižovaním renálnych funkcií, ich renoprotekcia je dokázaná aj vo vyšších štádiách chronického obličkového ochorenia (40). GLP-1-agonisty zlepšujú glykemickú kontrolu, znižujú telesnú hmotnosť, znižujú MACE a kardiovaskulárnu mortalitu. Duálny agonista GIP/GLP1 tirzepatid aktivuje dve inkretínové cesty, má synergický vplyv na kontrolu glykémie a telesnej hmotnosti, zlepšuje tak viac metabolickú kontrolu v porovnaní so selektívnymi GLP-1 agonistami (39). Finerenon, selektívny antagonist mineralokortikoidových receptorov, je indikovaný u pacientov s chronickou obličkovou chorobou pri diabete, obzvlášť u osôb s glomerulárnou filtráciou (eGFR > 25 ml/min) (40). Znižuje kardiovaskulárne, ako aj renálne príhody na iných úrovniach. Nadmerná mineralokortikoidová aktivácia je pritom prozápalová a profibrotická, čo je obzvlášť vyznačené u pacientov s kardio-renálnymi komplikáciami pri diabetes mellitus 2. typu (41). Odporúčané cieľové hodnoty krvného tlaku pri CKM syndróme sú < 130/80 mm Hg (27). V skupine pacientov s kardiovaskulárnym a renálnym ochorením je indikovaná liečba so zásahom do RAAS systému (ACE inhibítory/AT1 blokátory). GDTM princípy uvažujú v liečbe aj etnicitu. Individualizovaná liečba pacientov zahŕňa statíny s intenzifikáciou a podľa potreby i kombináciou hypolipidemie liečby (33). V štádiu 4 s vysokým asociovaným rizikom liečba zahŕňa aj aspirín/P2Y12-inhibítory.

Integrované multidisciplinárne postupy

Základom k prístupu pri CKM syndróme bude založenie iniciatívy a organizačnej štruktúry na všetkých úrovniach: lokálnej, regionálnej, národnej s cieľom integrovaného postupu na jeho zvládnutie. Musí byť centrálny orientovaný na pacienta a pritom multidisciplinárny na zlepšenie prognózy, kvality života a udržanie/zníženie zdravotných nákladov v komunite. Spoločný tím, v ktorom budú lekári (praktický lekár, internista, kardiológ, nefrológ, endokrinológ/diabetológ, farmakológ/farmaceut, nutricionista, posudkový a revízny lekár), administratíva, poskytovateľ zdravotnej starostlivosti, atď. Ide teda celkovo o celý transformačný proces, v príprave ktorého musia byť sofistikované edukačné programy. Iba multidisciplinárny postup môže zvládnuť taký závažný problém zdravotníctva v súčasnosti v komunite (tab. 6).

Preventívne programy

Ako vyplynulo z predloženého textu o novom syndróme v medicíne je včasná diagnostika – pacientov, hneď prvých štádiách CKM syndrómu. Môže tak identifikovať osobu, odhaliť komorbidity, ich riziká a začať zavčas intervenčnú stratégiu na ich správny manažment.

Ďalším strategickým postupom bude posun včasnej prevencie do prenatálneho obdobia obzvlášť pri pozitív-

nej rodinnej anamnéze. Úlohou pediatrie bude ma-
nažment ich rizika v detstve a počas dospievania (42).

Tabuľka 6. Desať princípov CKM syndrómu podľa AHA (2023).

1.	CKM syndróm je definovaný ako porucha zdravia zapríčinená spojením obezity, diabetes mellitus, chronického obličkového ochorenia a kardiovaskulárneho ochorenia, vrátane srdcového zlyhávania, fibrilácie predsiení, koronárnej choroby srdca, mozgovocievnej príhody a periférneho artériového ochorenia. Syndróm zahŕňa riziko kardiovaskulárneho ochorenia a už existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia.
2.	CKM syndróm určuje stupne na základe patofyziologického rizikového spektra a možnosti prevencie. Rizikové faktory určujú pravdepodobnosť progresie do vyšších syndrómových štádií.
3.	Skríning rizikových faktorov je potrebný počas celého života na začatie prevencie a liečby od mladosti až po dospelosť s intenzitou a frekvenciou závislou od štádií syndrómu.
4.	Zavedené nové liečebné prístupy rizík kardiovaskulárneho ochorenia a srdcového zlyhávania je potrebné začať od 30. rokov života podľa rizikového kalkulátora.
5.	Tieto stratégie vyžadujú interdisciplinárnu starostlivosť o pacientov s komorbiditami pri tomto syndróme.
6.	Zvýšená záťaž tohto syndrómu sa podieľa na negatívnych sociálnych determinantoch zdravia (SDOH) a vyžaduje včasný skríning na predikciu rizika, ako súčasť klinickej starostlivosti.
7.	Nadmerné zvýšenie dysfunkčnej adipozity je potrebné ovplyvňovať úpravou životného štýlu, znížením telesnej nadhmotnosti s cieľom regresie v rámci CKM štádií.
8.	Odporúčaný je konkrétny návod na zníženie kardiovaskulárneho rizika prostredníctvom selektívnej kardioprotektívnej liečby.
9.	V klinickej praxi sa odporúčajú včasné hodnotenia klinického stavu pomocou biomarkerov s presným návodom na kardio-reno-metabolické riziká.
10.	Optimalizácia zdravia v celkovej populácii vyžaduje dostupnosť interdisciplinárneho prístupu od edukácie po implementáciu dokázaných strategických prístupov naprieč zdravotným centrami v rôznych komunitách.

Záver

Počas obdobia posledného roka bola v medicíne novo definovaná klinická jednotka, ktorá bola nazvaná ako CKM syndróm. Oproti pôvodne definovanému kardiorenálnemu syndrómu sa teraz upriamila pozornosť na spoločné patofyziologické mechanizmy troch systémov: kardiovaskulárneho, renálneho a metabolického systému. Imperatívum v preventívnej medicíne bude nasmerovanie výskumu CKM syndrómu vo všetkých jeho asociáciách s cieľom zavedenia efektívnych odporúčaní EBM v klinike (43).*

*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch. Autori prehlasujú, že štúdiá bola realizovaná v súlade s etickými štandardmi príslušnej komisie zodpovednej za klinické štúdie a Helsinskou deklaráciou z roku 1975, revidovanou v roku 2000.

Konflikt záujmov: vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

- MARASSI M, FADINI GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2023, 22 (1): 195.
- SEBASTIAN SA, PADDA I, JOHAL G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Problem in Cardiol* 2024, 49: 102344.

- BANSAL N, WEINER D, SARNAK M, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health Syndrome: What Does the American Heart Association Framework Mean for Nephrology? *J Amer Soc Nephrol* 2024, 1 – 4. Doi.org/10.1681/
- HATAMIZADEH P. From cardiorenal syndrome to nephrocardiology: The journey of exploring the interconnection between nephrology and cardiovascular medicine. *Trends in Cardiovasc Med* 2024, 13 (46):1 – 6. Doi.org/10.1016/j.tcm.2024.03.002.
- HATAMIZADEH P. Introducing nephrocardiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022, 17: 311 – 313.
- NDUMELE CHE, NEELAND IJ, TUTTLE KR, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023,148: 1636 – 1664.
- RONCO C, MCCULLOUGH P, AMKER SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010, 31: 703 – 711.
- NDUMELE CHE, RANGASWAMI JR, CHOW SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023, 148: 1606 – 1635.
- ROGER VI, GO AS, LLOYD-JONES DM, et al. American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart diseases and stroke statistics-2012 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2012, 125 (1): e2 – e220.
- STEFAN N, SCHIBORN C, MACHANN J, et al. Impact of higher BMI on cardiometabolic risk: does height mater? *Lancet endocrinol* 2024, 12: 514 – 515.
- ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA, et al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019, 140 (11): e596 – e646.
- AFSHIN A, FOROUZANFAR MH, REITSMA MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017, 377: 13 – 27.
- LLOYD-JONES DM, ALLEN NB, ANDERSON CAM, et al. American heart association. Life ´s essential 8: Updating and enhancing the American heart association ´s construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American heart association. *Circulation* 2012, 146 (5): e18 – e43.
- BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetes complications. *Nature* 2001, 414: 813 – 820.
- RONCO C, HAAPIO M, HOUSE AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52 (19):1527 – 1539.
- RANGASWAMI J, BHALLA V, BLAIR JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2019, 139 (16): e840 – ee78.
- GEORGIANOS PI, AGARWAL R. Advances in the area of cardiorenal medicine: clinical research highlights from selected papers published in *NDT. Nephrol Dial Transpl* 2022, 37 (9): 1595 – 1597.
- HATAMIZADEH P. Cardiorenal syndrome: an important subject in nephrocardiology. *Cardiol Clin* 2021, 39 (3): 455 – 469.
- KADOWAKI T, MAEGAWA H, WATADA H, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders:a narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab* 2022, 24 (12): 2283 – 2296.

-
20. FORBES JM, COOPER ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013, 93 (1): 137 – 188.
 21. GIACCO F, BROWNLE E. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010, 107 (9): 1058 – 1070.
 22. LIM HS, MACFADYEN RJ, LIP GY. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart. *Arch Intern Med* 2004, 164 (16): 1737 – 1748.
 23. WHALEY-CONNELL A, SOWERS JR. Oxidative stress in the cardiovascular metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2012, 14 (4): 360 – 365.
 24. PULAKAT I, DEMARCO VG, ARDHANARI S, et al. Adaptive mechanisms to compensate for over-nutrition-induced cardiovascular abnormalities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011, 301 (4): R885 – R895.
 25. LAMBETH JD. Nox enzymes, ROS, and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic Biol Med* 2007, 43 (3): 332 – 347.
 26. DUKÁT A, VALENT P, KYSELOVIČ J, PAYER J. Rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení, ktoré klinická prax spravida prehliada. *Lek Obz* 2023, 72 (10): 445 – 449.
 27. NDUMELE CE, RANGASWAMI J, CHOW SL, et al. American heart association. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American heart association. *Circulation* 2023, 148 (20):1606 – 1635.
 28. WILSON PW, KANNEL WB, SILBERSHATZ H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999, 159 (10): 1104 – 1109.
 29. KIM HL, CHUNG J, KIM KJ, et al. Lifestyle modification in the management of metabolic syndrome: statement from Korean society of cardiometabolic syndrome. *Korean Circ J* 2022, 52 (2): 93 – 109.
 30. LLOYD-JONES DM, LIU K, COLANGELO LA. Consistently stable of decreased body-mass index in young adulthood and longitudinal changes of metabolic syndrome components: the coronary artery risk development in young adults study. *Circulation* 2007, 115 (9): 1004 – 1011.
 31. CARNETHON MR, LORIA CM, HILL JO, et al. Coronary artery risk development in young adults study. Risk factors for the metabolic syndrome:the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study, 1985 – 2001. *Diabetes Care* 2004, 27 (11): 2707 – 2715.
 32. VIVEKANANTHAN DP, PENN MS, SAPP SK, et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003, 361: 2017 – 2023.
 33. US Department of Health and Human Services: Physical activity and health: a report of the surgeon general executive summary. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2023. www.cdcgov/nccdphp/sgr/summary.htm. assessed Dec.03.
 34. SWIFT DL, JOHANNSEN NM, LAVIE CJ, et al. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis* 2014, 56 (4): 441 – 447.
 35. MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A, et al. SUSTAIN-6 investigators. Semaglutide and cardio-vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375 (19): 1834 – 1844.
 36. USSHER JR, DRUCKER DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol* 2023, 20 (7): 463 – 474.
 37. PANICO C, BONORA B, CAMERA A, et al. Pathophysiological basis of the cardiometabolic benefits of SGLT-2 inhibitors: a narrative review. *Cardiovasc Diabetol* 2023, 55 (1): 164. [Doi.org/10.1186/s12933-023-01855-y](https://doi.org/10.1186/s12933-023-01855-y).
 38. FISMAN EZ, TENENBAUM A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol* 2021, 20 (1): 225. [Doi.org/10.1186/s12933-021-01412-5](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01412-5).
 39. GONZALES-JUANATEY JR, GÓRRIZ JL, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* 2023, 55 (1): 502 – 513.
 40. BELHUIS IE, LAM CSP, TESTANI JM, et al. Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease. *Circulation* 2023, 145: 693 – 712.
 41. HEMMINGSON E. Early childhood obesity risk factors: socioeconomic adversity, family dysfunction, offspring distress, and junk food self-medication. *Curr Obes Rep* 2018, 7: 204 – 209.
 42. HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022, 145: e895 – e1032.

Do redakcie došlo 2. 9. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
V. interná klinika LF UK a UNB
Rožňavská 6
826 06 Bratislava
E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk