

Key words: cardio-renal-metabolic syndrome, dyslipidaemia, finerenone, GLP-1 receptor agonists, inclisiran, PCSK9 inhibitors, SGLT2 inhibitors, treatment sequencing.

Úvod

V ambulancích internistů, diabetologů, nefrologů a kardiologů se stále častěji setkáváme s pacienty, u nichž se kombinuje obezita, hyperglykemie, dyslipidemie, hypertenze, snížená glomerulární filtrace (eGFR – estimated glomerular filtration rate) a často také anamnéza proběhlé kardiovaskulární (KV) příhody. Americká kardiologická asociace (AHA) v Presidential Advisory v roce 2023 tento komplex formalizovala jako kardio-reno-metabolický (KRM) syndrom s pěti stadii (0–4) a doporučila integrovaný, multimodální přístup (1, 2). Postupné vyplnění mezer v důkazech díky studiím FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, EMPA-KIDNEY, DAPA-CKD, FLOW, SELECT, FINEARTS-HF a v roce 2025 i CONFIDENCE – přesunulo terapeutické rozhodování z volby jedné třídy na sekvenování a kombinaci čtyř léčebných pilířů: inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i), agonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA), hypolipidemik (statin, ezetimib, inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 [PCSK9i], inklisiran, kyselina bempedová) a nesteroidního antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) finerenonu (3–10).

Cílem tohoto článku je přehledně shrnout patofyziologický rámec KRM, evidenci pro každou ze zmíněných tříd a praktický algoritmus jejich kombinace s důrazem na nedávno publikované studie a doporučení (KDIGO 2026 draft, ADA 2026, ESC/EAS 2025 focused update, ACC/AHA 2026 cholesterol) (14, 20, 21).

Kardio-reno-metabolický syndrom a jeho stadia

AHA rozlišuje pět stadií KRM (1). Stadium 0 představuje jedince bez metabolických rizikových faktorů. Stadium 1 zahrnuje pacienty s nadměrnou nebo dysfunkční tukovou tkání (nadváha, abdominální obezita, prediabetes). Stadium 2 přidává klasický metabolický rizikový faktor – diabetes mellitus 2. typu (DM2T), hypertenzi, hypertriglyceridemii, metabolický syndrom nebo CKD G1–G2 s albuminurií. Stadium 3 představuje subklinické KV poškození (koronární kalciové skóre, snížená eGFR, vysoká albuminurie, subklinické srdeční selhání [HF]) u pacienta s metabolickými rizikovými faktory. Stadium 4 (4a bez HF, 4b s HF) odpovídá manifestní aterosklerotické KV nemoci nebo HF u pacienta s metabolickými rizikovými faktory či CKD (1, 2).

V centru KRM leží inzulinová rezistence indukovaná dysfunkční tukovou tkání. Z ní pramení systémová lipotoxicita, glukotoxicita, neurohumorální aktivace (sympatikus, systém renin-angiotenzin-aldosteron, RAAS), endoteliální dysfunkce, chronický zánět a oxidační stres, které postupně mění strukturu a funkci kardiomyocytů, glomerulů a tubulů, vedou k mikro- a makrovaskulárnímu poškození a vyvolávají remodelaci s rozvojem HF, aterosklerotického KV onemocnění (ASCVD) a CKD (2, 11). Společné mechanismy vysvětlují, proč léky cílící primárně na metabolismus (SGLT2i a GLP-1 RA) přinášejí výhody i u pacientů bez diabetu a proč modulace MR a up-regulace/recyklace LDL receptoru přesahují původní rámec (Obr. 1).

SGLT2i: kardio-renální základ

SGLT2i (**empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin**) inhibují reabsorpci glukózy a sodíku v proximálním tubulu. Výsledkem je glykosurie, mírná natriuréza, snížení preloadu, obnovení tubulárně-glomerulární zpětné vazby, snížení intraglomerulárního tlaku a konečně i šetření ATP v kardiomyocytech a tubulech (12).

Ve velkých KV outcomových studiích (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS CV) SGLT2i konzistentně snížily riziko hospitalizace pro srdeční selhání (HHF – hospitalisation for heart failure) až o 35 % a zpomalily progresi CKD; efekt na závažné kardiovaskulární endpointy (MACE) byl menší a závisel na vstupním ASCVD riziku, zatímco efekt na KV mortalitu nebyl ve všech studiích konzistentní (12). U pacientů s HF prokázaly DAPA-HF a EMPEROR-Reduced (HFpEF – HF se sníženou ejekční frakcí) a EMPEROR-Preserved s DELIVER (HFpEF – HF se zachovalou ejekční frakcí) konzistentní snížení kompozitu KV smrti nebo HHF napříč ejekční frakcí, u pacientů s DM2T i bez něj (12). V nefrologii pak glifloziny ve studiích DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY snížily progresi CKD (definovanou jako trvalý pokles eGFR ≥ 40 %, terminální selhání ledvin (ESKD – end-stage kidney disease), renální nebo KV smrt) o 28–39 %, i u nediabetické CKD a do eGFR 20 ml/min/1,73 m² (5, 6).

V praxi by tedy SGLT2i měl být prvním krokem u prakticky každého pacienta s KRM od stadia 2, pokud není kontraindikován. Iniclace je možná při eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² (dapagliflozin, empagliflozin); při zhoršení eGFR během léčby není dle KDIGO 2024 nutné lék vysazovat (13). Bezpečnostní rizika představují genitální mykotické infekce, vzácně euglykemická diabetická ketoacidóza (vysazení 3 dny před elektivní operací) a u kanagliflozinu mírně zvýšené riziko amputací. V monoterapii nezpůsobují SGLT2i hypoglykémii.

Agonisté receptoru pro GLP-1

GLP-1 RA (**liraglutid, semaglutid, dulaglutid, exenatid** a duální GLP-1/GIP [glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid] agonista **tirzepatid**) stimulují glukózo-dependentně sekreci inzulinu, suprimují glukagon, zpomalují vyprazdňování žaludku, centrálně snižují chuť k jídlu a tělesnou hmotnost a mají antiaterogenní efekt na cévní stěnu (15).

KV outcomové studie LEADER (liraglutid), SUSTAIN-6 (semaglutid s. c.), REWIND (dulaglutid) a PIONEER 6 (semaglutid p. o.) prokázaly redukcí 3-bodového MACE o 12–26 % u pacientů s DM2T (15). Ovšem ne všechny tyto studie byly na stejné úrovni. Nejsilnější důkaz redukce MACE u DM2T mají liraglutid, semaglutid s. c. a dulaglutid; u perorálního semaglutidu byla v PIONEER 6 prokázána kardiovaskulární bezpečnost s příznivým numerickým trendem. Studie SELECT (2023) prokázala redukcí MACE o 20 % u pacientů bez diabetu, s nadváhou nebo obezitou a ASCVD (8). Studie FLOW (2024) u DM2T a CKD prokázala 24% snížení kompozitního renálního cíle se semaglutidem 1,0 mg s. c. (7). U pacientů s obezitou a HFpEF semaglutid ve studiích STEP-HFpEF a STEP-HFpEF DM zlepšil symptomy, kvalitu života, funkční kapacitu a snížil tělesnou hmotnost (16, 17). Tirzepatid ve studii SUMMIT u pacientů s HFpEF