

Moderní farmakologická léčba diabetes mellitus 2. typu

M. Flekač

III. interní klinika endokrinologie a metabolismu, VFN v Praze

Souhrn

Diabetes mellitus 2. typu představuje při rostoucí prevalenci a zvyšujícím se výskytu chronických komplikací závažný zdravotní problém. Nová doporučení odborných společností zdůrazňují individuální přístup k léčbě osob s diabetem. Cílem léčby je časné dosažení a udržení optimální kompenzace diabetu, prevence a léčba chronických komplikací a snížení mortality, zejména z kardiovaskulárních příčin. V současné době se léčba diabetu zahajuje, kromě dietních a režimových opatření, metforminem. Ovšem s ohledem na progresující charakter diabetu je nutné obvykle léčbu intenzifikovat přidáním dalších antidiabetik do kombinační terapie.

Klíčová slova

diabetes mellitus – antidiabetika – individualizace – kardiovaskulární prospěšnost – cíle léčby

Modern pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus

Abstract

Type 2 diabetes mellitus presents a serious health problem with an increasing prevalence and incidence of chronic complications. New recommendations emphasise a personalised approach to the treatment of diabetes patients. The goal of the treatment is to achieve and maintain an early optimal control of diabetes, prevent and treat chronic complications and reduce mortality, especially from cardiovascular causes. Currently, the initial treatment of diabetes includes dietary regimens and metformin. However, given the progressive nature of diabetes, the treatment usually has to be intensified by adding other antidiabetics within combination therapies.

Key words

diabetes mellitus – antidiabetic drugs – individualisation – cardiovascular benefit – therapeutic target

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je heterogenní skupina onemocnění, které vzniká kombinací porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. Nezbytným předpokladem vzniku DM2 je přítomnost obou poruch, na nichž se podílejí jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí. Podle statistických údajů došlo v průběhu posledních 30 let ke ztrojnásobení počtu osob s DM2 v ČR. Jak je uvedeno v řadě doporučení odborných společností týkajících se léčby DM2, je cílem léčby prodloužení a zkvalitnění života osob s diabetem. Cílem je redukovat mortalitu a morbiditu, zejména související s kardiovaskulárními (KV) komplikacemi, a udržet dlouhodobě optimální metabolickou kompenzaci, tedy zpomalit vznik a rozvoj chronických mikrovaskulárních komplikací diabetu. V neposlední řadě se v léčbě současně snažíme mini-

malizovat riziko akutních komplikací, zejména hypoglykemie. Ve studiích UKPDS [1] bylo prokázáno, že léčba hyperglykemie snižuje riziko pozdních mikrovaskulárních komplikací diabetu, nicméně riziko makrovaskulárních komplikací bylo ovlivněno jen v menší míře, pod hranicí statistické významnosti. Jedinou výjimkou byl efekt metforminu u menší skupiny pacientů s vyšším BMI po ukončení intervenční části studie UKPDS – také díky tomuto výsledku získal metformin primární postavení mezi antidiabetiky a je dodnes preferován jako lék první volby v léčbě DM2 [2]. Jedním z novějších poznatků moderní diabetologie je pozitivní efekt léčby hyperglykemie na makrovaskulární komplikace v dlouhodobém horizontu. S odstupem desítek let od zahájení studie UKPDS se ukázalo, že pacienti léčení v průběhu studií po stránce hyperglykemie intenzivněji mají i po 20 letech od ukončení léčby a převedení na intenzifikovanější režimy významně nižší výskyt nejen mi-

krovaskulárních, ale i KV komplikací [3]. Současným principem léčby diabetu je tedy snaha vyhledat pacienta s diabetem co nejdříve, co nejdříve začít léčit a udržet uspokojivou kompenzaci diabetu po co nejdelší dobu. Většinou je nutné použití kombinační léčby, mnohdy časné, vč. časného nasazení inzulínu a adekvátního nastavení dávkovacího schématu. S vývojem nových antidiabetik zaznamenala léčba DM2 v posledních letech významných změn. Současná aktuální doporučení ADA a EASD (American diabetic association a European association for the study of diabetes) zdůrazňují individualizaci léčby a léčebných cílů se zaměřením na snížení nežádoucích rizik, zejména hypoglykemie [4]. V současné době jsme svědky stále narůstajícího množství antidiabetik rozdělených do řady kategorií a máme z čeho vybírat. Léčba se tak dnes stala složitější, ale významně účinnější než dříve. Samozřejmě není jednoduché vybrat optimální léčbu pro kon-

Zdravá strava, kontrola hmotnosti, zvýšená fyzická aktivita

<p>Monoterapie</p> <p>účinnost</p> <p>riziko hypoglykemie.....</p> <p>hmotnost</p> <p>nežádoucí účinky</p> <p>cena</p>	<p>Metformin</p> <p>vysoká</p> <p>nízké</p> <p>neutrální/pokles</p> <p>GI/laktátová acidóza</p> <p>nízká</p>
---	---

↓

Není-li dosaženo cíle (pokles HbA_{1c}) po třech měsících monoterapie, přejděte k dvojkombovacii léků.
(Pořadí nemá udávat preferenci pro volbu léčby která závisí na množství faktorů spojených s pacientem a onemocněním.)

<p>Dvojkombovacie</p> <p>účinnost</p> <p>riziko hypoglykemie</p> <p>hmotnost</p> <p>nežádoucí účinky</p> <p>cena</p>	<p>Metformin +</p> <p>sulfonylurea</p>	<p>Metformin +</p> <p>thiazolidion</p>	<p>Metformin +</p> <p>inhibitor DPP4</p>	<p>Metformin +</p> <p>inhibitor SGLT2</p>	<p>Metformin +</p> <p>agonista receptoru GLP1</p>	<p>Metformin +</p> <p>inzulin (bazální)</p>
	vysoká	vysoká	střední	střední	vysoké	nejvyšší
	střední	nízké	nízké	nízké	nízké	vysoké
	nárůst	nárůst	neutrální	pokles	pokles	nárůst
	hypoglykemie ..	edémy, SS, zlomeniny	vzácné	močopohlavní, dehydratace	GI	hypoglykemie
	nízká	nízká	vysoká	vysoká	vysoká	různá

↓

Není-li dosaženo cíle (pokles HbA_{1c}) po třech měsících léčby dvojkombovací, přejděte k trojkombovacii léků.
(Pořadí nemá udávat preferenci pro volbu léčby která závisí na množství faktorů spojených s pacientem a onemocněním.)

<p>Trojkombovacie</p> <p>nebo</p> <p>nebo</p> <p>nebo</p> <p>nebo</p> <p>nebo</p>	<p>Metformin +</p> <p>sulfonylurea</p> <p>+</p>	<p>Metformin +</p> <p>thiazolidion</p> <p>+</p>	<p>Metformin +</p> <p>inhibitor DPP4</p> <p>+</p>	<p>Metformin +</p> <p>inhibitor SGLT2</p> <p>+</p>	<p>Metformin +</p> <p>agonista receptoru GLP1</p> <p>+</p>	<p>Metformin +</p> <p>inzulin (bazální)</p> <p>+</p>
	thiazolidion	sulfonylurea	sulfonylurea	sulfonylurea	sulfonylurea	thiazolidion
	inhibitor DPP4	inhibitor DPP4	thiazolidion	thiazolidion	thiazolidion	inhibitor DPP4
	inhibitor SGLT2	inhibitor SGLT2	inhibitor SGLT2	inhibitor DPP4	inzulin	inhibitor SGLT2
	agonista receptoru GLP1	agonista receptoru GLP1	inzulin	inzulin		agonista receptoru GLP1
	inzulin	inzulin				

↓

Není-li dosaženo cíle (pokles HbA_{1c}) po třech měsících léčby trojkombovací a pacient užívá kombinaci perorálních antidiabetik, přejděte na injekční formu;
a užívá-li agonistu receptoru GLP1, přidejte bazální inzulín; užívá-li optimálně tirovaný bazální inzulín, přidejte agonistu receptoru GLP1 nebo inzulín podávaný v průběhu jídla.
U pacientů nereagujících na léčbu zvažte přidání thiazolidionu nebo inhibitoru SGLT2.

<p>Kombinovaná injekční terapie</p>	<p>Metformin +</p> <p>bazální inzulín + inzulín podávaný v průběhu jídla nebo agonista receptoru GLP1</p>
--	--

DPP4 – dipeptidyl dipeptidáza 4, GI – gastrointestinální, GLP1 – glukagonu podobný peptid, SGLT2 – sodíko-glukózové transportery 2. typu, SS – srdeční selhání

Obr. 1. Doporučení pro léčbu osob s diabetes mellitus 2. typu dle ADA v roce 2017. Lék první volby je metformin a ostatní antidiabetika druhé volby jsou dána na stejné úrovni. Výběr optimálního antidiabetika do dvoj-, resp. trojkombovacie je individuální. Upraveno dle [26].

krétního pacienta. Možnost výběru terapie dle různých kritérií máme k dispozici vždy a měli bychom zvolit variantu, která přinese zlepšení, v ideálním případě umožní dosáhnout cílo-

vých hodnot, ale současně se zlepší nebo alespoň zůstane zachována kvalita života osoby s diabetem. Samotná redukce hladiny glykovaného hemoglobinu již nestačí, k základním

požadavkům na nová antidiabetika patří bezpečnost, zejména ve smyslu rizika výskytu hypoglykemií a KV bezpečnost. DM2 je progresivní onemocnění a léčba zaměřená pouze na

jeden patofyziologický cíl nemusí vést k adekvátní kontrole glykemie. V důsledku toho je často nezbytná kombinační léčba antidiabetiky. Porozumění patofyziologickým mechanismům hyperglykemie a farmakologickému účinku široké škály antidiabetik je nutné pro správné vedení léčby.

Metformin jako antidiabetikum první volby u osob s DM2

Metformin je účinné antidiabetikum ve smyslu redukce glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a má řadu dalších pozitivních vedlejších účinků mimo přímého působení na hladinu glukózy v krvi. Je proto významné, že metformin je v algoritmech léčby DM2 podáván prakticky u všech pacientů. Jedinou výjimkou jsou bohužel pacienti, kteří pro obvyklé gastrointestinální nežádoucí účinky metformin mít nemohou nebo ho nemohou mít pro zhoršené renální funkce. Tito pacienti tak přicházejí o mnoho benefitů léčby. Na diabetes působí metformin extrapancreatickým efektem [5]. Metformin inaktivuje komplex tzv. mammalian target of rapamycin (mTOR) [6]. Tento komplex je u diabetiků 2. typu nadměrně aktivován. Metformin inaktivací suprimuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní citlivost tkání na inzulin. Metformin je i mírným inhibitorem DPP-4 a vedle hlavního antidiabetického efektu je přítomen také efekt blízký gliptinům [7]. Metformin výrazně snižuje riziko vzniku nádorů, a to dokonce na úroveň nižší než v nediabetické populaci [8]. V poslední době se dokonce zdá, že metformin má efekt nejen v prevenci vzniku nádorů, ale je testován i v protinádorové léčbě. Metformin snižuje KV riziko podle řady studií. Ve studii UKPDS snížil metformin riziko infarktu myokardu (IM) více než jiné léky při srovnatelném efektu na glykemii. Vazoprotektivní efekt je nezávislý na glykemii, lipidech, zánětu, hemostáze, endoteliální a destičkové funkci. Ve studii UKPDS došlo u diabetiků 2. typu k nejmenšímu vzestupu hmotnosti ze všech užívaných antidiabetik právě po metforminu. Ve studii DPP zaměřené na prevenci pacientů s prediabetem po metforminu redukovali hmotnost. Protože diabetici buď již mají cévní postižení, nebo žijí ve zvýšeném KV riziku, je významné stále připomínat i dobře doložené pozitivní KV efekty metforminu.

Kombinační terapie antidiabetiky v klinické praxi

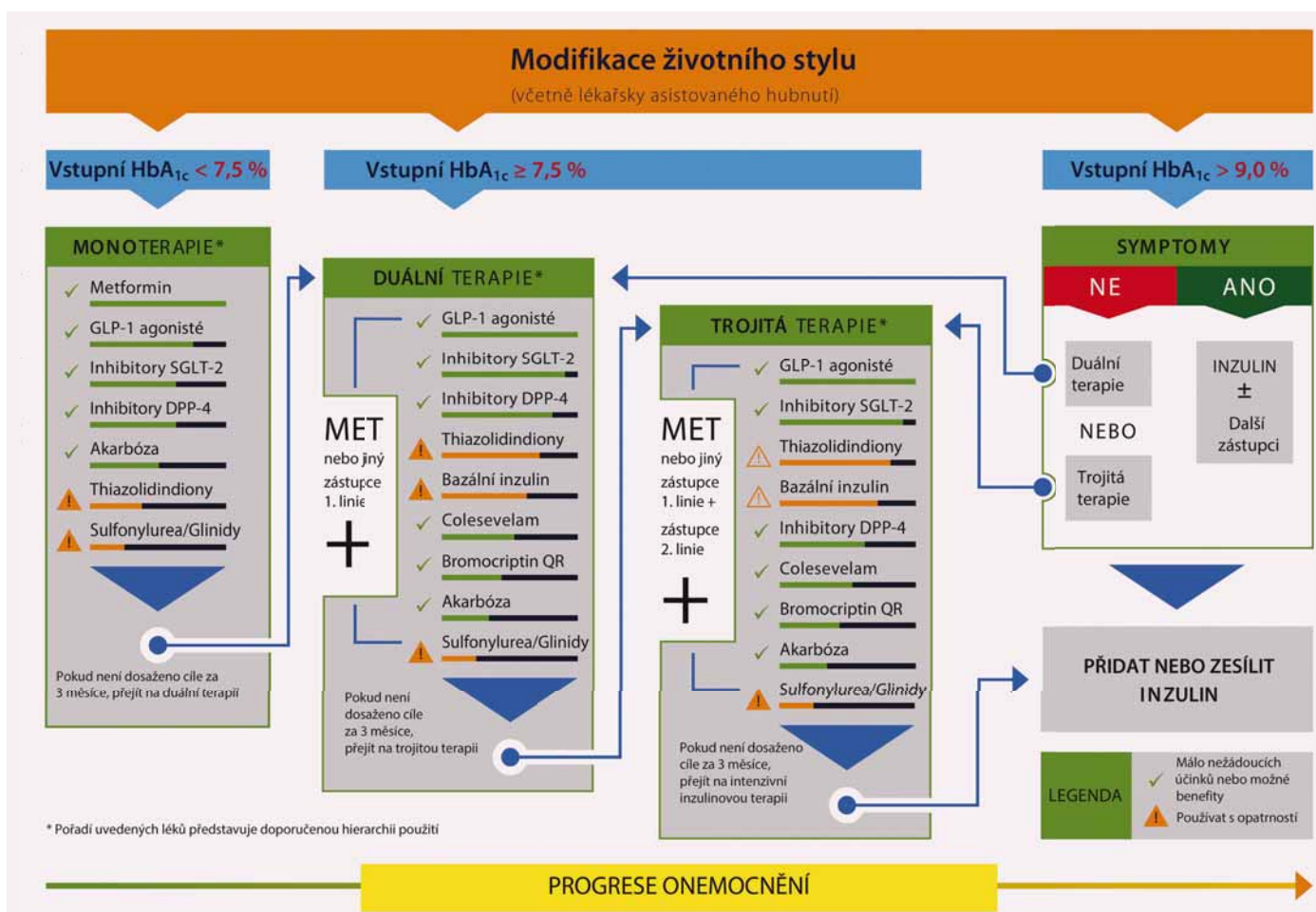
Lékem první volby je metformin a pokud nedosáhneme cílových hodnot léčby nebo není

metformin tolerován či je kontraindikován, přistoupíme k druhému kroku. Ve druhém a třetím kroku můžeme velmi individuálně volit další kombinace léků podle řady kritérií [9]. Opakovaně bylo prokázáno, že kombinace léků přináší větší efekt než zvyšování dávky jednoho léku do maximálních dávek, to platí např. u metforminu. Dále platí, že DM2 je důsledkem více patogenetických odchylek, tradičně je akceptováno 8 základních faktorů deFronzova pověstného oktetu [10] a ty je třeba zasáhnout obvykle co nejúčinněji (obr. 1). Obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba, zvyšují dávky antidiabetik nebo se upravuje jejich kombinace včetně inzulinu, je podle doporučení České diabetologické společnosti hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) kolem 53 mmol/mol.

Nejkomplexněji do poruch tzv. de Fronzova oktetu zasahují inkretinová léčba (GLP-1 receptoroví agonisté či inhibitory DPP-4 gliptiny) a léčba glifloziny (inhibitory zpětného vychytávání glukózy v tubulech ledvin – SGLT2 inhibitory). Zatímco podle aktuálně platných společných doporučení ADA/EASD jsou antidiabetika tzv. druhé volby dána na stejnou úroveň bez preference jedné oproti jiným skupinám (obr. 1), tak např. Americká společnost klinických endokrinologů (ACCE) publikovala schéma, kde jsou léky již uveřejněny v určitém pořadí, a lék uvedený výše má tedy preferenci před léky uvedenými pod ním (obr. 2) [11]. Česká diabetologická společnost v doporučeném postupu konstatovala, že u vybraných skupin nemocných by mělo být vždy zvaženo antidiabetikum s prokázaným příznivým efektem na danou komorbiditu, tj. u osob s vysokým či velmi vysokým KV rizikem – empagliflozin a/nebo liraglutid a u osob s rizikem srdečního selhání (SS) empagliflozin nebo canagliflozin. Každopádně do antidiabetik druhé volby po metforminu řadíme vedle nových skupin výše uvedených GLP-1 receptorových agonistů (GLP-1 RA), gliflozinů, gliptinů také starou skupinu derivátů sulfonylurey, pioglitazon a samozřejmě inzulin (viz níže). Deriváty sulfonylurey jsou sice velmi účinná antidiabetika (i když většinou dochází po různě dlouhé době k jejich selhání), ale v kontextu moderních antidiabetik je jejich jedinou výhodou nízká cena. Vedou totiž k vzestupu tělesné hmotnosti, mají vysoké riziko hypoglykemií, mnohdy protrahovaných, což může být velký problém zejména u starších osob s diabetem. Existují data ukazující na negativní dopad léčby deriváty sulfonylurey na

funkci betabuněk pankreatu. Podle některých zdrojů ve srovnání s jinými strategiemi (především s metforminem) je jejich podání spojeno s relativním rizikem vzniku SS. Obecně bychom v případě, že indikujeme tuto terapii, neměli využívat vysokých dávek DSU (deriváty sulfonylurey) a použít novější ze zástupců, zejména gliklazid MR. Poměrně málo využívaným antidiabetikem dnešní doby je pioglitazon. Je velmi účinný na pokles glykovaného hemoglobinu, má na rozdíl od DSU předpoklad dlouhodobé účinnosti a je to nejsilnější inzulinový senzitizer z dostupných antidiabetik. Z pohledu hledání optimálního pacienta, který bude s léčbou pioglitazonem spokojen, je protipólem gliptinů. Zatímco gliptiny jsou velmi dobře snášená antidiabetika a jsou bezpečná ve smyslu hypoglykemií i KV příhod, jsou oblíbená u lékařů i pacientů. Pioglitazon má řadu potenciálních vedlejších účinků, které mohou negativně ovlivnit adherenci osob k terapii. Nejvíce problematický může být vzestup tělesné hmotnosti a edémové stavy. Pioglitazon se nesmí podávat u osob se SS, onemocněním jater, anamnézou karcinomu močového měchýře či s neobjasněnou hematurií. Neměl by být podáván u osob s osteoporózou. Naopak může být předepsán u osob s renální insuficiencí až do stadia selhání ledvin, kdy už nemá být používán. S ohledem na diskutovanou problematiku KV bezpečnosti antidiabetik je nutné dodat, že pioglitazon ve studii PRO-ACTIVE prokázal nesignifikantní snížení incidence souhrnného primárního cíle (úmrť, nefatální IM, mozková příhoda, akutní koronární syndrom, amputace dolních končetin, koronární revaskularizace nebo revaskularizace dolních končetin), ale významně snížil riziko hlavního sekundárního cíle (úmrť, nefatální IM, mozková příhoda) u diabetiků 2. typu s velmi vysokým KV rizikem o 26 %. Ve skupině pioglitazonu byla zaznamenána vyšší incidence SS a edému nezapříčiněného SS. Zvýšení tělesné hmotnosti bylo vyšší ve skupině pioglitazonu (téměř o 4 kg oproti placebové větvi).

Diabetes je nejlepší léčit hned na počátku intenzivně a dosáhnout normoglykemie. Proto jsou cílové hodnoty léčby na počátku onemocnění tak důležité a přísné. Pozdější léčba, i když je účinná, kombinační a drahá, už nemusí mít požadovaný efekt. V této souvislosti je často diskutován fenomén tzv. glykemické paměti. Bylo opakovaně prokázáno, že navodíme-li při vzniku diabetu normoglykemii rychle (např. inzulinem), dochází u vysokého procenta diabetiků k remisi diabetu (různé



Obr. 2. Doporučení Americké asociace klinických endokrinologů pro léčbu osob s diabetes mellitus 2. typu reflektuje nové důkazy o účinnosti, ale zejména bezpečnosti jednotlivých skupin antidiabetik, resp. jejich zástupců. Upraveno dle [27].

dlouho trvajícím [12]. Manifestace diabetu vyšší hyperglykemií by měla být dnes indikací k iniciační dvoj- či trojkombinační antidiabetické terapii, včetně podání inzulinu (často dočasného) a navození normoglykemie s cílovou hodnotou glykovaného hemoglobinu pod 45 mmol/mol. Monoterapie, nejčastěji metforminem, by byla chybou při HbA_{1c} přesahujícím 60 mmol/mol s čekáním na redukci HbA_{1c} po 3 měsících léčby.

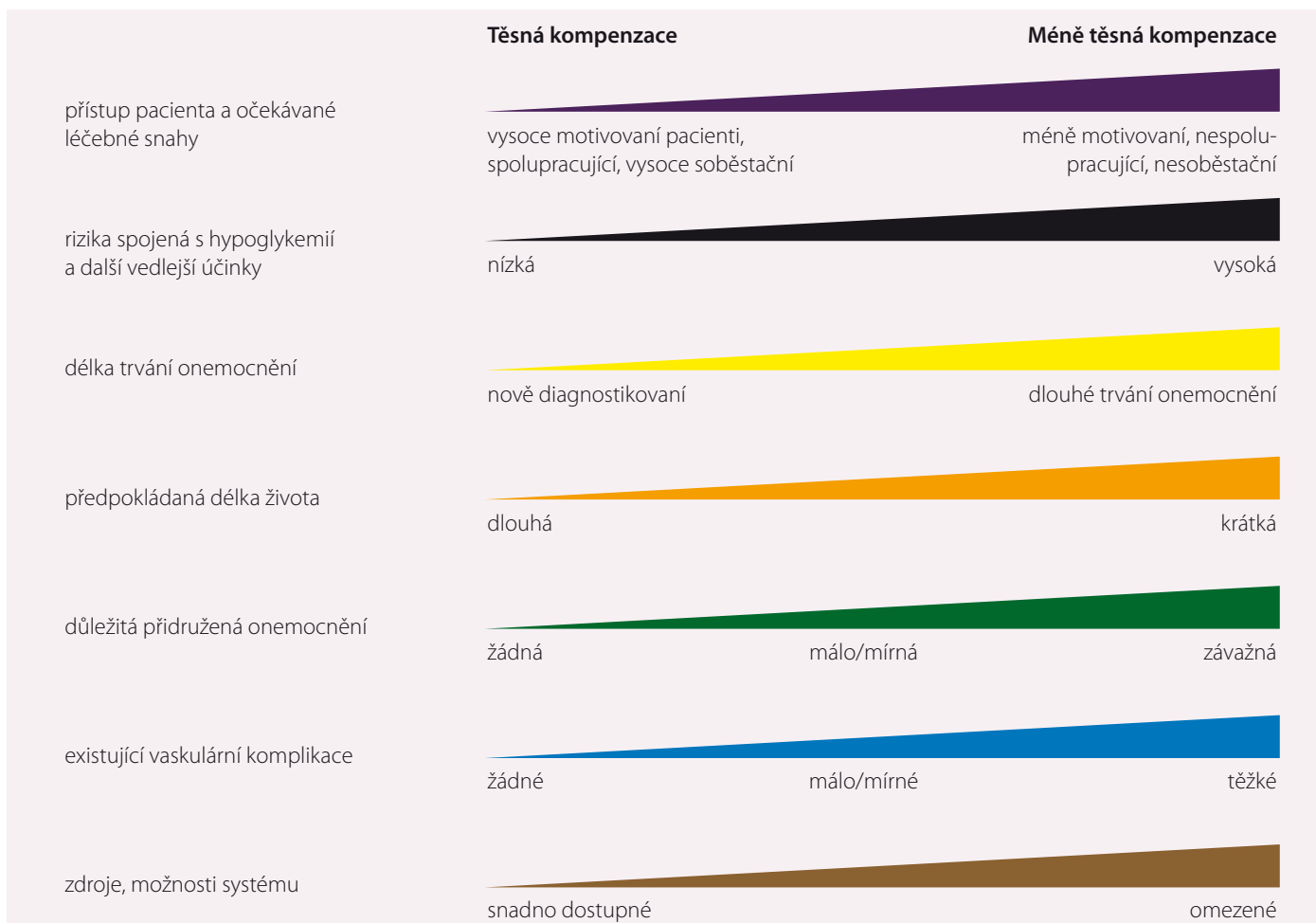
Individualizace terapie diabetu a KV prospěšnost antidiabetik

U pacientů s DM2 se obvykle vyskytují komplikace diabetu a další komorbidity, které mohou zásadním způsobem ovlivňovat léčbu. Řada problémů samozřejmě souvisí s problematickou adherencí pacientů k indikované terapii či je důsledkem dalších faktorů, například věku, délky trvání diabetu atd. Poprvé byl přístup individualizace reflektován v mezinárodních doporučeních ADA/EASD v roce 2012, která nahradila do té doby platná schémata te-

rapie klasifikovaná na více, resp. méně ověřená. Cílová kritéria kompenzace se mění podle řady skutečností (obr. 3). Při delším trvání diabetu bylo v řadě studií prokázáno, že těsná kompenzace zvyšuje u určité skupiny pacientů mortalitní a KV riziko. Proto je dnes cílová hodnota HbA_{1c} při léčbě diabetu jiná u nově zjištěných diabetiků a jiná při trvání nemoci nad 10 let. Léčbu diabetu komplikuje přítomnost řady dalších onemocnění např. ischemické choroby srdeční, SS, omezení renálních funkcí, jaterní léze, obezity. Před podáním každého antidiabetika se musíme zamyslet nad jeho vlivem na tělesnou hmotnost. Vzestup hmotnosti prohlubuje inzulinorezistenci a vede obvykle i ke zhoršení kompenzace dalších složek metabolického syndromu. Vzestup hmotnosti vlivem antidiabetické terapie dále snižuje míru spolupráce a motivaci pacientů v plnění nefarmakologických opatření v léčbě. U SS je nevhodná především léčba pioglitazonem, v těžších stupních SS i léčba metforminem. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční se musíme vy-

varovat především podáváním léčiv s rizikem hypoglykemie (deriváty sulfonylurey). Pozitivní KV účinky (snížení KV mortality) se prokázaly u léčby empagliflozinem, canagliflozinem a GLP-1 receptorovými agonisty liraglutidem a semaglutidem (viz níže). Inkretinová léčba (terapie inhibitory DPP4 či GLP-1 receptorovými agonisty) obecně rovněž obvykle výrazně pozitivně ovlivňuje další složky metabolického syndromu.

Léčbu diabetu mnohdy významně komplikuje přítomnost renální nedostatečnosti či selhání. V současnosti lze, včetně stadia selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce, podávat bez nutnosti úprav dávky z perorálních antidiabetik linagliptin (u ostatních DPP-4 inhibitorů je nutno redukovat dávku), relativně volně je možno podávat také pioglitazon (kromě selhání ledvin), redukce dávky a nemožnost podání při těžké renální insuficienci je společná pro zástupce GLP-1 receptorových agonistů [13]. Při volbě antidiabetik je třeba mít také na paměti, že funkce ledvin diabe-



Obr. 3. Přehled jednotlivých charakteristik pacientů s diabetes mellitus 2. typu, které bychom měli zvažovat při rozhodování o léčbě (intenzivní vs. méně intenzivní léčba). Upraveno dle [26].

tiků je nestabilní. Je nutno počítat s akutním zhoršením při užívání léků, průvodních chorobách a komplikacích a jiných terapeutických intervencích. Bylo prokázáno, že riziko akutního zhoršení funkce ledvin stoupá již při mírném snížení funkce a je vždy větší u diabetiků než u nediabetiků. Nestabilní renální funkce zhoršuje možnost správného snižování dávek léků, vč. perorálních antidiabetik. Proto je v těchto situacích vhodné přednostně volit léky, jejichž dávkování na funkci ledvin nezávisí.

Při těžším omezení hepatálních funkcí často pacienty léčíme inzulinem, je nutné počítat s vyšším rizikem vzniku hypoglykemie. Z perorálních antidiabetik je vhodnou volbou opět linagliptin bez nutnosti redukce dávky. Každý pacient s diabetem by měl být anamnesticky vyšetřen s ohledem na přítomnost KV, hepatálních a renálních onemocnění. Je důležité mj. vyšetřit kalkulovanou clearance kreatininu, např. dle CKD-EPI a vyšetřit jaterní testy.

Jak bylo již uvedeno výše, máme v současné době k dispozici antidiabetika, která prokázala ve velkých studiích KV bezpečnosti významný benefit. Zásadním průlomem ve studiích testujících KV bezpečnost bylo zveřejnění výsledků studie EMPA-REG OUTCOME v roce 2015 [14]. Tato studie testovala KV bezpečnost empagliflozinu, jednoho ze zástupců gli-flozinů, SGLT2 inhibitorů, skupiny perorálních antidiabetik svým účinkem zcela odlišných od všech ostatních. Podávání empagliflozinu nemocným s KV velmi vysokým rizikem v kombinaci léčbě snížilo v prospektivní studii EMPA-REG celkovou mortalitu (o 32 %), KV mortalitu (o 38 %) a riziko KV komplikací (o 14 %) a riziko hospitalizace pro SS (o 35 %). Naproti tomu obdobné snížení kompozitního KV endpointu jako u empagliflozinu (o 14 %) nebylo provázeno u canagliflozinu ve studii CANVAS signifikantním snížením KV mortality a celkové mortality, bylo však popsáno srovnatelné snížení SS (o 33 %). Je nutno ovšem zdůraznit, že u canagliflozinu bylo ve studii CANVAS i CANVAS-R

prokázáno dvojnásobné riziko amputací dolních končetin, vč. amputací vysokých, a zvýšení rizika fraktur kostí [15]. Gli-floziny navozují blokadou receptorů v renálních tubulech inhibici zpětného vstřebávání glukózy s následnou glykosurií. Vzhledem k rychlému nástupu ovlivnění KV komplikací se předpokládá, že mechanismem zodpovědným za pozitivní výsledky nebude působení antidiabetické, ale zřejmě spíše komplexní metabolické změny s preferenčním využitím ketolátů jako energetického substrátu, možná diuretický efekt uplatňující se příznivě zejména u pacientů se SS. Současně dochází ke zlepšení extrakce kyslíku myokardem při hemokoncentraci navozené diurézou a pravděpodobně působí řada dalších, dosud neobjasněných mechanismů.

Studie LEADER přinesla v roce 2016 důkazy, že v rámci skupiny agonistů receptoru pro GLP-1 máme k dispozici vedle KV neutrálního lixisenatidu (studie ELIXA) také, zatím jediný v klinické praxi používaný GLP-1 RA, KV pro-

spěšný liraglutid [16]. Ve studii LEADER byl totiž při léčbě liraglutidem v průměrné dávce cca 1,8 mg denně pozorován pokles mortality a KV příhod u pacientů s DM2 s vysokým KV rizikem či již prodělanou KV příhodou. Pokud srovnáme rychlost nástupu KV prospěšného efektu liraglutidu v této studii oproti empagliflozinu, je z křivek evidentní rozdíl v čase nástupu. Zatímco u empagliflozinu se efekt objevuje časněji, u liraglutidu nastupuje pozvolněji. Můžeme spekulovat, zda příčinou může být vedle náhodného jevu či odlišností v charakteristikách obou kohort i potenciál ovlivnit proces aterogeneze liraglutidem, jak naznačují některá preklinická pozorování především na animálních modelech. Výsledky těchto studií nelze automaticky generalizovat na širokou populaci pacientů s diabetem zahrnující i pacienty, kteří nejsou ve velmi vysokém, resp. vysokém KV riziku. V současné době máme k dispozici tři studie s antidiabetiky, které demonstrovaly snížení KV mortality, protože ke studiím EMPA-REG OUTCOME a LEADER se přiřadila i studie SUSTAIN-6 zkoumající dalšího agonistu GLP-1 – semaglutid [17], který není t. č. dostupný v klinické praxi. V roce 2017 byly publikovány studie CANVAS a CANVAS-R (výsledky byly prezentovány souhrnně jako CANVAS program), kde byla ukázána superiorita vůči placebo ve složeném tříbodovém cíli, ale jednotlivé složky separátně nebyly významně ovlivněny (KV mortalita, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda). Studie EXSCEL (s exenatidem aplikovaným 1× týdně) potvrdila noninferioritu v tříbodovém primárním kompozitním cíli, superiorita oproti placebo nebyla demonstrována [18].

Potenciálně příznivé nefroprotektivní vlastnosti antidiabetik nezávislé na glykemii

V dnešní době existuje stále více léčebných postupů, které mohou být v primární i sekundární prevenci diabetického onemocnění ledvin (diabetic kidney disease – DKD) efektivní, přesto v mnoha případech nemusí být dostatečně účinné či dokonce selhávají, a proto je celkem pochopitelné, že se stále hledají nové možnosti. Tyto léčebné postupy se dají rozdělit na farmaka, která zasahují do přesněji definovaného patologického děje, a na ta, která jsou primárně používána v jiné indikaci, a později byl zjištěn jejich příznivý dopad na renální funkci. K první skupině lze zařadit testované látky s antioxidačními vlastnostmi, inhibitory proteinkinázy C či monoklonální protilátky

proti TGF-beta, do druhé skupiny lze zařadit antihypertenziva, zejména zasahující do renin-angiotenzin-aldosteronového systému a antidiabetika. Antidiabetika mohou zasahovat do mechanismu nezávislého na ovlivnění glykemie či s přímým renoprotektivním vlivem. Otázka je, zda se léčebné postupy volby antidiabetika mají lišit v závislosti na době trvání diabetu, přítomnosti makrovaskulárních komplikací a přítomnosti a tíži postižení v rámci DKD. Dříve se předpokládalo, že při známkách klinicky manifestního DKD bylo dosaženo tzv. point of no return, kdy progresse probíhá nezávisle na glykemii. V současnosti víme, že to neplatí, neboť byla publikována řada prací, které tento názor vyvracejí, např. regrese nefropatie po transplantaci slinivky břišní [19].

Výsledky studie ADVANCE a její extenze ukazují na význam včasné zahájené intenzivní terapie hyperglykemie před manifestací DKD a naopak menší nefroprotektivní potenciál byl pozorován u osob s již prokázanou redukcí funkce ledvin. Podle některých autorů se tedy přínos glukózodependentní a na hladině glukózy nezávislého nefroprotektivního působení může lišit při různých úrovních alterace funkce ledvin. Dokumentovaný menší profit z intenzivnější kontroly diabetu (dle HbA_{1c}) u pacientů s chronickým selháním ledvin (CKD) stupně 3 nebo vyššího oproti stupňům s menším poškozením ledvin může znamenat, že mechanismy nezávislé na glukóze se dominantně uplatňují zejména v pozdějších fázích onemocnění.

Řada potenciálně příznivých vlastností antidiabetik nezávislých na glukóze byla dosud demonstrována na animálních modelech. U metforminu byly prospěšné antioxidační účinky demonstrovány na STZ-indukovaném diabetu potkanů. Nefroprotektivitu metforminu lze připsat částečně schopnosti ovlivnění tvorby pokročilých produktů glykace a reaktivních forem kyslíku [20]. Příznivý efekt agonistů PPAR gama receptorů, které jsou fyziologicky na podocytech málo exprimovány, byl demonstrován na modelech diabetu, kdy se zvýšila jejich exprese a uplatnil se pozitivní efekt na podocyty, zejména redukce apoptózy podocytů. Progrese proteinurie jde ruku v ruce s progresí CKD a současně se zvyšuje riziko KV komplikací. Farmaka, která mají antiproteinurický efekt a působí antifibroticky, mají velký potenciál příznivě ovlivnit funkci ledvin v rámci diabetického onemocnění ledvin. DPP-4 inhibitor linagliptin byl testován na myším modelu CKD, kdy prokázal oproti placebo antifibrotickou

schopnost a snížení mikroalbuminurie, obojí nezávisle na ovlivnění glykemie [21].

V současnosti máme vedle experimentálních dat také výstupy z prospektivních randomizovaných klinických hodnocení, která ukazují na příznivé ovlivnění renálních parametrů. Ve studii LEADER došlo ke snížení složeného cíle týkajícího se mikrovaskulárních komplikací o 16 %, což bylo důsledkem zpomalení výskytu renálních komplikací, zatímco diabetická retinopatie nebyla signifikantně ovlivněna. S ohledem na mírný rozdíl v hladinách HbA_{1c} mezi oběma porovnávanými větvemi (aktivní vs. placebo) a dobu sledování je příznivý efekt liraglutidu na ovlivnění albuminurie překvapující. Není vyloučeno, že by se mohlo jednat právě o mechanismus nezávislý na ovlivnění hladiny glukózy v krvi. Pokud se blíže podíváme na jednotlivé složky renálního kompozitního cíle u studie LEADER, statisticky významně byla ovlivněna albuminurie, přesněji redukce vzniku perzistentní makroalbuminurie. Ve studii EMPA-REG OUTCOME empagliflozin významně ovlivnil renální cílové ukazatele, kromě redukce rizika nově vzniklé makroalbuminurie o 38 % navíc redukoval riziko nově manifestované nefropatie či její progresse o 39 %, redukoval riziko zdvojnásobení sérového kreatininu o 44 % i potřebu indikace náhrady funkce ledvin o 55 %. Podobný renoprotektivní efekt byl popsán u canagliflozinu, který snížil riziko progresse albuminurie (o 27 %) a renálního kompozitního endpointu definovaného poklesem eGF, nutností náhrady funkce ledvin a úmrtím z renálních příčin (o 40 %). Možným vysvětlením se dle řady autorů zdá být restituce tubuloglomerulární zpětné vazby navozená empagliflozinem. Mechanismus příznivého působení liraglutidu není plně objasněn, není vyloučena příznivá aferentní vazomodulace po vzoru empagliflozinu a současně antifibrotické protizánětlivé působení, jak bylo demonstrováno u linagliptinu. V návaznosti na výstupy z experimentálních studií s linagliptinem byly očekávány výsledky klinické prospektivní randomizované studie MARLINA, která měla za cíl ukázat efekt linagliptinu na redukcii albuminurie u DM2, neuspokojivě kompenzovaných, s prokázanou mikroalbuminurií [22]. Po 24 týdnech podávání linagliptinu nebyl prokázán oproti placebové větvi statisticky signifikantní rozdíl v redukcii albuminurie vyjádřené jako UACR (albumin-kreatininový poměr z ranního vzorku moči). S ohledem na výše uvedené se zdá být doba trvání studie pro průkaz předpokládaného

antifibrotického působení na redukci albuminurie nedostatečná. Zajímavé proto budou výsledky, které poskytne dlouhodobé sledování pacientů ve studii CARMELINA s linagliptinem, která má definované renální cíle.

Postavení inzulínové léčby a nové možnosti její intenzifikace

Podle aktuálně platných společných doporučení akcentujících individualizaci terapie lze jako lék druhé volby, jako jednu z šesti skupin antidiabetik, zvolit inzulín. Přesněji bazální inzulínový analog. V běžné klinické praxi je inzulín nejčastěji používán až v případě selhání duální nebo trojkombinační terapie neinzulínovými antidiabetiky použitých v maximálních tolerovaných dávkách, často při hodnotách HbA_{1c} nad cílovou hranicí 53, resp. 60 mmol/mol, což mnohdy vede ke zbytečnému prodloužení negativně působící hyperglykemie. Naopak včasnému zahájení léčby diabetu inzulínem je možno rozumět jako terapii pacientů s DM2, u nichž by bylo možno dosáhnout úpravy glukózového metabolismu i perorálními antidiabetiky, popřípadě agonisty receptorů pro GLP-1. Otázné je, zda stejně úspěšně a zda u všech pacientů. Časné zahájení léčby bazálním inzulínem u osob s DM2 při nedostatečném efektu léčby metforminem je poměrně kontroverzní téma. DM2 je velmi heterogenní choroba a v běžné klinické praxi dokážeme jen velmi hrubě diskriminovat jednotlivé situace. Jednou z cest, která významným způsobem pomáhá v rozhodovacím algoritmu terapie DM2, je pravidelná analýza dat ze strukturovaného selfmonitoringu glykemií. Proti časné inzulínoterapii v užším slova smyslu lze namítnout, že řada pacientů neakceptuje časné subkutánní aplikace a upřednostňuje perorální podání. Navíc, pokud pacient akceptuje injekční terapii, lze nabídnout aplikaci GLP-1 receptorového agonisty, který nezvyšuje hmotnost, dokonce vede k její redukci a má významně menší riziko hypoglykemie oproti inzulínu. Na druhou stranu je otázný potenciál suprimovat vystupňovanou noční jaterní glukoneogenezi, tedy dostatečně ovlivnit vysoké hodnoty glykemie nalačno. Jak dokládají pozorování klinických studií, při hodnotách glykemie nalačno v průměru nad cca 9 mmol/l má bazální inzulín větší potenciál i při srovnání s GLP-1 receptorovým agonistou. Inzulínoterapie je z technického úhlu pohledu složitější než jakákoli jiná antidiabetická terapie, včetně injekční neinzulínové léčby, i když technická úroveň sou-

časně používaných aplikátorů inzulínu je stále lepší. Přesto klade větší požadavky na pravidelný selfmonitoring glykemií glukometrem. Ve studii ORIGIN nebyla léčba inzulínem glarginem 100 U/ml spojena s vyšším výskytem KV komplikací, což sice vyvrací hypotézu, že zvýšené plazmatické koncentrace inzulínu působí proaterogenně, ale ani nebyl dokumentován pozitivní přínos ve smyslu redukce rizika KV komplikací, což může vyvracet hypotézu o protektivním efektu časné terapie inzulínem [23]. Nesmíme samozřejmě zapomínat na riziko hypoglykemie. Je třeba zdůraznit, že zavedení inzulínových analog před mnoha lety do běžné klinické praxe vedlo z velké části k prolomení bariéry dosažení cílových hodnot glykemií významnou redukcí rizika hypoglykemie oproti humánním inzulínům.

Léčba inzulínem se v posledních letech rychle vyvíjí. Nové generace bazálních inzulínových analog mají delší trvání akce, menší variabilitu účinku a v některých situacích menší riziko vzniku hypoglykemických příhod ve srovnání s klasickým inzulínem glargin 100 U/ml. Do nové generace již schválených bazálních inzulínových analog patří koncentrovaný inzulín glargin 300 U/ml, inzulín degludek 100 a 200 U/ml (inzulín degludek není t. č. v ČR k dispozici). Zástupci nové generace bazálních analog někdy označovaných jako „ultradelouze“ působící inzulínová analoga mají trvání účinku delší než 24 hod a mají menší vrchol účinku. Při přímém srovnání v klinických studiích vykazuje koncentrovaný glargin shodnou účinnost, pokud jde o redukci HbA_{1c}. Vzhledem k delšímu trvání účinku inzulínu glarginu 300 U/ml je možné flexibilní podání inzulínu v intervalu ± 3 hod bez negativního vlivu na úroveň kontroly diabetu. Donedávna bylo dalším krokem při nutnosti intenzifikace zavedené inzulínové terapie bazálním inzulínem (v kombinaci s perorálními antidiabetiky) pouze přidání prandiálního inzulínu v režimu bazál-plus (1× denně před největším jídlem) či 3× denně v režimu bazál-bolus. Typicky v situaci, kdy přes adekvátní titraci bazálního inzulínu a dosažení cílové glykemie nalačno byla hodnota HbA_{1c} nad cílovými individuálně stanovenými hodnotami (vlivem nedostatečně ovlivněné postprandiální glykemie) [24]. V současnosti máme jako alternativu možnost tzv. kombinované injekční antidiabetické terapie. Jedná se o kombinaci inkretinového analogu a bazálního inzulínového analogu. Dnes je k dispozici přípravek obsahující ve fixním poměru liraglutid a degludek

(Xultophy), kombinace glarginu 100 U/ml a lixisenatidu bude brzy také dostupná. Xultophy obsahuje 100 jednotek/ml inzulínového analogu degludeku a 3,6 mg/ml inkretinového analogu liraglutidu v roztoku, aplikované 1× denně. V několika studiích bylo prokázáno, že tato léčba je efektivnější než samotné podání inzulínu glarginu jak z hlediska redukce HbA_{1c}, tak i tělesné hmotnosti při nižším riziku hypoglykemie oproti samotné léčbě inzulínem [25]. Zároveň neklade takové požadavky na selfmonitoring glykemií jako intenzifikovaný režim bazál-bolus. Nedávno byly prezentovány výsledky studie DUAL VII, která porovnávala tuto fixní směs inzulínu a liraglutidu oproti intenzifikovanému režimu bazál-bolus. Výsledkem byl nevýznamný rozdíl v redukci HbA_{1c} při signifikantně nižším riziku hypoglykemie a současně bez vzestupu tělesné hmotnosti při použití fixní směsi GLP-1 RA a degludeku. Nezanedbatelným přínosem je jednoduchost režimu a menší potřeba selfmonitoringu glykemií glukometrem při použití fixní směsi GLP-1RA/bazální inzulín.

Závěr

Prudký rozvoj farmakoterapie v posledních letech je fenoménem současné diabetologie. Cílem farmakoterapie není jen korigovat glykemií, ale i komplexní ovlivnění kvality života a rizik pacienta. Možnost výběru terapie dle různých kritérií máme k dispozici vždy a měli bychom zvolit tu nejvhodnější variantu, která přinese zlepšení kompenzace, v ideálním případě umožní dosáhnout cílových hodnot, ale současně selepší nebo zůstane zachována kvalita života pacienta s diabetem. Nesmíme zapomínat, že léčba diabetu zahrnuje nejenom snahu o redukci výskytu a progresu makrovasculárních komplikací, ale také příznivé ovlivnění výskytu specifických komplikací diabetu, které mohou významným způsobem ovlivnit kvalitu života osob s diabetem. K výběru optimální terapie diabetu je nutné zvažovat situaci konkrétní osoby komplexně, identifikovat dominantní problém v rámci diabetu a úspěšnost léčby monitorovat podle řady ukazatelů, nejenom hodnotou glykovaného hemoglobinu, ale využívat i moderních technologií, např. selfmonitoringu glykemií.

Literatura

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.

2. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
3. Livingstone K, Fisher M. Diabetes control and complications trial/ epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC). Lessons for reducing cardiovascular risk in type 1 diabetes. *Practical Diabetes International* 2007; 24: 102–106. doi: 10.1002/pdi.1064
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364–1379. doi: 10.2337/dc12-0413.
5. An H, He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *J Endocrinol* 2016; 228(3): 97–106. doi: 10.1530/JOE-15-0447.
6. Kurdi A, De Meyer GR, Martinet W. Potential therapeutic effects of mTOR inhibition in atherosclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(5): 1267–1279. doi: 10.1111/bcp.12820.
7. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016; 59: 426–435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
8. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 322–326.
9. Inzucchi SE, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a Position Statement of the American diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149. doi: 10.2337/dc15-0812.
10. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
11. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. *Endocr Pract* 2016; 22(1): 84–113. doi: 10.4158/EP151126.CS.
12. Xu W, Weng J. Current role of short-term intensive insulin strategies in newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes* 2013; 5(3): 268–274. doi: 10.1111/1753-0407.12054.
13. Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. *DMEV* 2016; 19(2): 48–56.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 26: 373(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
18. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
19. Nyumura I, Honda K, Tanabe K et al. Early histologic lesions and risk factors for recurrence of diabetic kidney disease after kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 94(6): 612–619. doi: 10.1097/TP.0b013e31825e4a5f.
20. Fujita Y, Inagaki N. Metformin: new preparations and nonglycemic benefits. *Curr Diab Rep* 2017; 17(1): 5. doi: 10.1007/s11892-017-0829-8.
21. Zeisberg M, Zeisberg EM. Evidence for antifibrotic incretin-independent effects of the DPP-4 inhibitor linagliptin. *Kidney Int* 2015; 88(3): 429–431. doi: 10.1038/ki.2015.175.
22. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with linagliptin and effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: Rationale and design of the MARLINA-T2D™ trial. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12(6): 455–462. doi: 10.1177/1479164115579002.
23. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
24. Ritzel R, Roussel R, Boli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 859–867. doi: 10.1111/dom.12485.
25. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P et al. DUAL V Investigators. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(9): 898–907. doi: 10.1001/jama.2016.1252.
26. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. sec. 8. in standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S64–S74.
27. AACE/ACE Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2017. T2D Algorithm, Executive Summary. *Endocr Pract* 2017; 23(No. 2). Available at: <https://www.aace.com/sites/all/files/diabetes-algorithm-executive-summary.pdf>. doi: 10.4158/EP161682.CS

Doručeno do redakce: 1. 12. 2017
Přijato po recenzi: 7. 12. 2017

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.
www.diabetologickecentrum.cz
milan.flekac@vfn.cz

www.noveleky.cz