

Čo má nasledovať po metformíne?

Aktuality z kongresu International Diabetes Federation 2011 (Dubaj, 4.–8. decembra 2011)

Karol Gecík

Novartis Slovakia s.r.o.

Úvod

Jedným z najzaujímavejších sympózií kongresu International Diabetes Federation, ktorý sa konal 4.–8. decembra 2011 v Dubaji (Spojené arabské emiráty), bolo nezávislé sympóziium 6. decembra 2011 venované otázkam druholíniovej liečby perorálnym antidiabetikom pod názvom **Čo má nasledovať po metformíne?**

Metformín je liek prvej voľby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), ak nie je kontraindikovaný. V prípade vyčerpania možnosti titrácie dávky vzhľadom na individuálnu znášanlivosť a pri nedostatočnej účinnosti aktuálnej dávky je potrebná kombinovaná liečba pridaním ďalšieho perorálneho antidiabetika.

V štyroch prednáškach sympózia bol podaný prehľad možností kombinácie metformínu s derivátom sulfonylurey (SU), tiazolidindiónom (TZD), inhibitorom dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4i) alebo agonistom či analógom GLP-1 (GLP-1a) a inzulínom. Keďže sa jednotliví prednášajúci, renomovaní odborníci, snažili obhájiť výhody „svojho“ antidiabetika, ukázalo sa, že každá z uvedených možností má svoje výhody aj nevýhody a výber lieku, ktorý sa pridá k metformínu, treba uvážiť individuálne pri zohľadnení cieľov liečby a rizikového profilu pacienta.

Prvá prednáška – prof. David Matthews (Veľká Británia)

V prvej prednáške **prof. David Matthews (Oxfordské centrum diabetu, endokrinológie a metabolizmu, Oxford, Veľká Británia)** hovoril o **derivátoch sulfonylurey (SU)**.

Deriváty SU sú schválené a bezpečné lieky na liečbu DM2T, majú dobrý hypoglykemizujúci účinok a akceptovateľný bezpečnostný profil. Pre svetovú pandémiu DM2T sú potrebné lacné a bezpečné lieky. Nevieme, ktorý je najlepší liek, ktorý by sa mal pridať k metformínu pri liečbe DM2T, ale SU je v súčasnosti logický ďalší krok po liečbe metformínom samotným.

Dôkazy z randomizovaných klinických štúdií

Štúdia UKPDS bola primárnou intervenciou u novo diagnostikovaných pacientov na rozdiel od štúdií ACCORD, ADVANCE, VADT, do ktorých sa zaradili pacienti s 10-ročným trvaním DM2T. Použila sa SU, hlavne glibenklamid a chlórpropamid (malý počet pacientov bol

liečený gliklazidom a akarbózou, čo nebolo formálne súčasťou štúdie), a zaradili sa pacienti s glykémiou nalačno (FPG) > 6 mmol/l.

V štúdií UKPDS mala SU najlepší **včasný** účinok a postupné zhoršovanie glykemickej kompenzácie sa dá vysvetliť tým, že sa neskôr nepridali ďalšie liečivá.

Pri pohľade na výsledky štúdie z hľadiska glykemickej konvenčnej a intenzívnej glykemickej kompenzácie a tiež z pohľadu menej „tesnej“ a „tesnej“ liečby vysokého TK vidno, že **najlepšie výsledky mali pacienti s intenzívnou liečbou hyperglykémie aj vysokého krvného tlaku** (dosiahnuté nižšie cieľové hodnoty oboch parametrov).

Glykemická kompenzácia sa dosiahla najmä inzulínom alebo SU a keď sa pozrieme na výsledky štúdie, vidno, že použitím SU alebo inzulínu sa redukoval akýkoľvek výsledný stav (end point – EP) vo vzťahu k DM2T (relative risk ratio – RRR) o 12 % (p = 0,029), mikrovaskulárne choroby o 25 % (p = 0,0099), infarkt myokardu (IM) o 16 % (p = 0,052) a smrť z akejkoľvek príčiny o 6 % (p = 0,44).

Po skončení základnej fázy štúdie UKPDS (1997) boli pacienti sledovaní ďalších 10 rokov (do r. 2007). Na konci roku 2007 sa u pacientov liečených počas základnej fázy štúdie SU alebo inzulínom redukoval akýkoľvek výsledný stav (EP) vo vzťahu k DM2T (RRR) o 9 % (p = 0,04), mikrovaskulárne choroby o 24 % (p = 0,001), IM o 15 % (p = 0,014) a smrť z akejkoľvek príčiny o 13 % (p = 0,007) – vo všetkých uvedených parametroch významne.

Z uvedeného možno urobiť záver, že **liečba SU alebo inzulínom je efektívnou liečbou DM2T**.

V štúdií ADVANCE bola situácia iná. Zaradení boli pacienti asi 9 rokov od stanovenia diagnózy. Zníženie HbA_{1c} v štúdií ADVANCE z východiskovej hodnoty priemerne 7,5 % na 6,5 % **intenzívnou** liečbou prevažne prípravkami SU (gliklazid) sa dosiahlo počas približne 66 mesiacov (rozdiel oproti štandardnej liečbe -0,67 %; 95% CI 0,64 – 0,70; p < 0,001). To sa premietlo do **redukcie relatívneho rizika mikrovaskulárnych komplikácií o 14 %** pri intenzívnej liečbe (95% CI 3 – 23 %; p = 0,015), najmä pre zníženie relatívneho rizika vzniku novej alebo zhoršenia už prítomnej **diabetickej nefropatie**.

Epidemiologické štúdie, na rozdiel od randomizovaných klinických štúdií, hodnotia náhradný marker

(napríklad podiel HbA_{1c} alebo krvný tlak) v rámci štúdie a sledujú výsledné stavy podľa toho, čo sa dosiahlo (zmena HbA_{1c}, zmena krvného tlaku), a nie podľa toho, aká liečba sa podávala.

Epidemiologický výstup zo štúdie UKPDS, v ktorej sa v základnej fáze použili u pacientov s novodiagnostikovaným DM2T na primárnu prevenciu najmä deriváty SU alebo inzulín, bol, že pokles HbA_{1c} o 1 % viedol k zníženiu rizika mikrovaskulárnej choroby o 37 %, rizika infarktu myokardu o 14 % a rizika smrti v súvislosti s DM2T o 21 % ($p < 0,0001$). Toto platí pre infarkt myokardu v rozpätí HbA_{1c} 5,5–9,5 % a pre mikrovaskulárne komplikácie v rozpätí 5,5–10,5 %. Zníženie systolického TK o 10 mm Hg viedlo k zníženiu rizika mikrovaskulárnej choroby o 13 % ($p < 0,0001$). Súčasné zníženie HbA_{1c} aj systolického TK malo aditívny vplyv na redukciu rizika akéhokoľvek výsledného stavu vo vzťahu k DM2T a platí to rovnako pre mikrovaskulárne výsledné stavy.

Mechanizmy účinku SU

Glukózový transportný systém Glut2 na povrchu bunky beta zabezpečuje vstup glukózy do vnútra bunky. Glukóza sa pôsobením glukokinázy mení na glukózo-6-fosfát, ktorý vstupuje do Krebsovho cyklu. V Krebsovom cykle sa produkuje ATP, ktorý je zdrojom energie. Káliové kanály (póry) KIR na povrchu bunky beta, ktoré umožňujú výstup katiónov K⁺ z bunky, sa aktivujú (uzatvárajú) využitím energie z ATP, čím sa membrána bunky **depolarizuje**. Otvárajú sa kalciové kanály, kalcium vstupuje do bunky, viaže sa na kalamodulín a pôsobí na endoskelet a cytosól bunky a pôsobením ATP dochádza k exocytóze inzulínu. Celý proces je kontrolovaný expresiou príslušných génov.

Sulfonylureový receptor (SUR) má kvartérnu štruktúru a pozostáva zo 4 podjednotiek (transmembránových domén) SUR (TMD1, TMD2, TMD0), ktoré sa nachádzajú tesne pri kanáli KIR6. Táto komplexná štruktúra je implantovaná do bunkovej membrány. Väzbou SU na receptor sa uzatvorí káliový kanál a K⁺ neuniká z bunky. SU-receptor má domény A (podjednotky TMD1 a TMD2) a B (podjednotka TMD0 a kanál KIR6), na ktoré pôsobia rôzne prípravky SU odlišne: glibenklamid a glimepirid pôsobia na obe domény, zatiaľ čo gliklazid len na doménu A. To je možno príčina nižšieho výskytu hypoglykémie pri liečbe prípravkom SU 2. generácie gliklazidom. Predstava, že podanie SU spôsobuje nekontrolovanú sekréciu inzulínu bez ohľadu na glykémiu, je nesprávna. V experimente s inzulínovým kleptom u zdravých osôb sa preukázala závislosť sekrécie inzulínu od glykémie (v rozmedzí 7,5 – 10,0 – 15,0 mmol/l) s výrazným vzostupom sekrécie pri glykémii 15 mmol/l. U pacientov s DM2T liečených diétou mmol/l bola pri všetkých glykémiiach sekrécia inzulínu nízka. Pri liečbe gliklazidom sa pozorovala určitá miera obnovenia závislosti sekrécie inzulínu od glykémie a citlivosti bunky beta na hyperglykémiu (Hosker et al, 1989).

Problémy pri liečbe prípravkom SU

V štúdií UKPDS sa **hypoglykémia** prakticky nevyskytla u pacientov liečených štandardne (ponechaných na liečbe úpravou životosprávy pri glykémii < 15 mmol/l), zatiaľ čo u intenzívne liečených (SU alebo inzulín) malo akúkoľvek epizódu hypoglykémie až 30 % pacientov. Výskyt závažných hypoglykémii bol v oboch skupinách podobný. V štúdií DCCT (liečba DM1T inzulínom) malo závažnú hypoglykémiu takmer 20 % pacientov liečených konvenčným spôsobom a až 60 % liečených intenzívnym režimom. Zdá sa, že hypoglykémia je relatívne zriedkavá aj pri použití glibenklamidu a chlórpropamidu (UKPDS), a je to najmä problém liečby DM1T inzulínom. S hypoglykémiou pri liečbe SU treba počítať pri cieľových hodnotách HbA_{1c} blízkych normálnym. V štúdií ADVANCE bol pri intenzívnej liečbe výskyt ľahkých hypoglykémii asi 120 udalostí na 100 pacientov za rok, čo bolo asi o 40 % viac než pri štandardnej liečbe a 0,7 oproti 0,4 udalosti ťažkej hypoglykémie u intenzívne a štandardne liečených. Aj to poukazuje na fakt, že hypoglykémia v skutočnosti nie je až taký častý problém. Hypoglykémia môže byť problémom pri prívysokej dávke SU. Dávku treba veľmi starostlivo uvážiť. Hypoglykémia nie je skutočný „nežiaduci vedľajší účinok“: v skutočnosti je to „priveľa účinku“, často pri podaní nesprávnej vysokej dávky, podobne ako pri iných liekoch (digoxín, tyroxín a ďalšie). Pacientov treba o hypoglykémii a o tom, ako jej predchádzať, poučiť, čo nie je náročný proces.

Zlyhanie bunky beta je ďalší pertraktovaný problém. V štúdií ADOPT (Kahn et al, 2006) sa ukázalo, že SU mala v približne prvom polroku liečby výrazne lepší účinok na HbA_{1c} v porovnaní s metformínom (MET) alebo rosiglitazónom (ROSI), no neskôr v priebehu 5-ročného sledovania sa účinnosť najrýchlejšie strácala práve pri liečbe SU. Iná analýza ukázala, že vďaka rýchlejšiemu nástupu účinku a lepšiemu efektu na HbA_{1c} boli priemerne hodnoty HbA_{1c} pri liečbe SU nižšie než pri liečbe MET alebo ROSI počas prvých 3 rokov sledovania. To môže znamenať výhodu prípravku SU pri jeho včasnom použití. V skutočnosti bol rozdiel medzi „zlyhávaním“ jednotlivých účinných látok (rozdiel medzi SU, MET a ROSI po 5 rokoch) menej než 0,3 % HbA_{1c}, pričom treba pripomenúť, že glibenklamid „zlyháva“ o niečo rýchlejšie než iné prípravky SU.

Známy je **vzostup hmotnosti** pri liečbe prípravkom SU. V štúdií UKPDS sa po iniciálnom poklese hmotnosti u konvenčne aj intenzívne liečených zaznamenal vzostup hmotnosti v oboch skupinách, ktorý sa v priebehu prvých 2–3 rokov výrazne spomalil a po 10 rokoch bol stabilizovaný na priemerne +2,5 kg v skupine s intenzívnou liečbou a približne –1 kg v skupine s konvenčnou liečbou oproti východiskovej hodnote. V štúdií ADVANCE dosiahol počas 5 rokov sledovania rozdiel v priemernej hmotnosti medzi štandardne a intenzívne liečenými len 0,75 kg. Navyše, v oboch skupinách sa zaznamenal vzostup hmotnosti len u pacientov s východiskovým BMI < 25 kg/m², no u pacientov s vyšším BMI

sa v oboch skupinách zaznamenal pokles hmotnosti (väčší pri štandardnej liečbe).

Náklady na liečbu nie sú zanedbateľný faktor najmä v krajinách s nízkym príjmom per caput. V podmienkach Veľkej Británie možno konštatovať, že napríklad 1-mesačné náklady na liečbu exenatidom pokrývajú liečbu glibenklamidom počas 16,5 rokov a gliklazidom počas 8,5 rokov.

Odporúčania manažmentu DM2T (ADA/EASD; Nathan et al, Diabetes Care 2009) sú, ako väčšina ostatných, založené skôr na názoroch odborníkov než na dôkazoch. Dôvodom je skutočnosť, že na exaktné porovnanie všetkých dostupných možností liečby by boli potrebné rozsiahle štúdie s niekoľkými desiatkami až stovkami skupín liečby (intervencie), čo nie je reálne. Napriek tomu odporúčania radia pridať k metformínu prípravok SU ako **dobre overené** liečivo.

Súhrnom možno konštatovať, že máme dobré dôkazy, že glykemická kompenzácia je prospešná (UKPDS, UKPDS – Post Trial Monitoring), dostatočné dôkazy, že neskorá agresívna snaha o „tesnú“ glykemickú kompenzáciu je škodlivá (ACCORD) a dostatočné dôkazy, že pomalá a postupná neskorá glykemická kompenzácia je prospešná (ADVANCE).

Ďalej máme dobré dôkazy pre liečbu prípravkom SU alebo inzulínom (UKPDS), dobré dôkazy pre použitie gliklazidu (ADVANCE) a dôkazy proti „agresívnemu“ znižovaniu HbA_{1c} (ACCORD, RECORD).

Proti použitiu prípravku SU s metformínom hovorí riziko hypoglykémie (ale nebýva častá), zvýšené riziko zlyhania buniek beta (čo ale nevylučuje včasné použitie SU), vzostup hmotnosti (často len u pacientov s normálnym BMI).

Pre použitie prípravku SU s metformínom hovoria dlhodobé skúsenosti, dôkazy z randomizovaných klinických štúdií, údaje o bezpečnosti a dobrá znášanlivosť, rýchly nástup účinku, možnosť titrácie dávky, možnosť použitia pri renálnej insuficiencii (miernej a stredne ťažkej) a náklady na liečbu.

Druhá prednáška – prof. Bernard Charbonnel (Francúzsko)

V druhej prednáške hovoril **prof. Bernard Charbonnel (Univerzita v Nantes, Francúzsko)** o možnosti použiť **tiazolidíndióny (TZD)** ako ďalšie lieky pridané k inzulínu.

Po metformíne je viacero možností: injekčná liečba (inzulín, agonisty alebo analógy GLP-1) alebo perorálna liečba (SU, DPP-4i alebo TZD). V bežnej praxi obvykle pridávame **perorálne antidiabetikum**.

„Dobrý liek“ nemusí byť vhodný pre všetkých pacientov. Liečbu treba personalizovať podľa potrieb pacienta. Preto **treba definovať pacientov, pre ktorých je pridanie TZD k metformínu optimálne**.

Tiazolidíndióny (glitazóny, TZD) sú dobre známe lieky, ktoré sa skúšajú v mnohých štúdiách. Pioglitazón (PIO) je jediný v súčasnosti dostupný TZD, lebo použitie rosiglitazónu bolo od r. 2010 zastavené v Európe

a veľmi obmedzené v USA. Pioglitazón je dostupný viac než 10 rokov a skúšal sa celkovo u 50 000 pacientov vrátane dlhodobých klinických štúdií. Použil sa u viac než 15 miliónov pacientov-rokov a možno konštatovať, že je to perorálne antidiabetikum s najväčším množstvom klinických údajov.

K **rizikám** použitia pioglitazónu patrí nárast hmotnosti, srdcové zlyhávanie (ale bez zvýšenia mortality), fraktúry (dlhých kostí) a malé zvýšené riziko karcinómu močového mechúra.

K **prospechu**, ktorý možno očakávať od pioglitazónu, patrí zníženie inzulínovej rezistencie, potentné zníženie HbA_{1c} (pretrvávajúci účinok bez rizika hypoglykémie), priaznivé ovplyvnenie kardiovaskulárnych (KV) rizikových faktorov (HDL, TAG, zápal, mikroalbuminúria), zníženie KV-rizika (štúdia PROactive: sekundárna prevencia IM, NCMP), zlepšenie funkcie pečene pri nealkoholovej steatohepatitíde (NASH) a dosiaľ najsilnejší účinok pri prevencii DM2T (štúdia ACT-NOW) a zmenšenie hrúbky intímy – médiu.

Riziká tiazolidíndiónov

Problémy bezpečnosti, ktoré sa spájajú s glitazónmi a ktoré sú známe roky, sú retencia vody a opuchy, vzostup hmotnosti (čiastočne v dôsledku retencie vody), srdcové zlyhávanie (nefatálne), demineralizácia kostí a fraktúry distálneho skeletu. Novší problém je zaznamenané malé zvýšené riziko karcinómu močového mechúra.

Periférne opuchy sa vyskytujú pri liečbe TZD asi 2-krát častejšie ako pri liečbe placebo. Oveľa zriedkavejšie, ale dôležitejšie, je **zhoršenie srdcového zlyhávania u pacientov liečených TZD**. Podľa metaanalýzy (Lancet 2007) je pomer rizika 1,3 oproti pacientom, ktorí neboli liečení TZD. V štúdiu PROactive malo viac pacientov (5,7 %) liečených PIO závažné srdcové zlyhávanie (SZ), definované ako SZ vyžadujúce hospitalizáciu alebo ohrozujúce život, než pacientov liečených placebo (4,1 %). Manifestácia SZ u liečených PIO však nemala negatívny vplyv na mortalitu z akejkoľvek príčiny. Kongestívne SZ u pacientov liečených PIO sa nemusí spájať s rizikom, ktoré býva spojené s kongestívnym srdcovým zlyhávaním všeobecne. PIO nie je kardiotoxický. Manifestácia alebo zhoršenie SZ pri liečbe PIO je skôr dekompenzácia pri objemovom preťažení z retencie tekutiny, ktorá sa dá pomerne ľahko zvládnuť (vysadenie PIO, diuretikum a ďalšie opatrenia) bez zhoršenia prognózy. Navyše, pri dodržaní kontraindikácie PIO u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sa dá vyhnúť väčšine takýchto prípadov. Zlúčená analýza štyroch štúdií u pacientov s DM2T a CHSZ liečených PIO neukázala u týchto pacientov zvýšenú mortalitu (Eurich et al, BMJ 2007).

Prírastok hmotnosti je pomerne častý a považuje sa za závažný nežiaduci účinok TZD, ale nemá žiadne metabolické následky. Pri liečbe TZD dochádza k **redistribúcii tukového tkaniva**: znižuje sa podiel viscerálneho (vrátane hepatálneho) tuku a rastie podiel

podkožného tuku. To je sprevádzané **zvýšením citlivosti na inzulín**.

Demineralizácia skeletu, najmä distálneho, u žien starších ako 60 rokov je ďalší problém. Preto sa pred predpísaním PIO musí u každého pacienta individuálne posúdiť pomer prospechu a rizika z liečby.

V predklinických štúdiách sa **nádory močového mechúra** pozorovali u samcov potkanov, no nie u samíc, ani u myši oboch pohlaví či iných zvieracích druhov. Nesignifikantný signál zvýšeného rizika sa zaznamenal aj v štúdií PROactive. Hlavná observačná štúdia, ktorá upozornila na možné riziko, je štúdia údajov z registra pacientov s diabetes mellitus konzorcium zdravotnej starostlivosti Kaiser Permanente v Severnej Kalifornii, ktorý zahrnul vyše 193 000 pacientov (Diabetes Care 2011). Zistilo sa 90 prípadov karcinómu močového mechúra u 30 173 pacientov liečených PIO a 791 prípadov u 162 926 pacientov, ktorí sa neliečili PIO. Pomer rizika bol **nevýznamne vyšší** (hazard ratio – HR 1,2) u tých, čo užívali PIO. U pacientov liečených PIO dlhšie ako 24 mesiacov bol pomer rizika významne vyšší (HR 1,4). Záverom tejto štúdie je, že malé zvýšené riziko karcinómu močového mechúra nemožno vylúčiť. Absolútne riziko u tejto populácie je ale veľmi nízke: 7/10 000 pacientov-rokov u pacientov, ktorí nikdy neužívali PIO, 8/10 000 pacientov-rokov u všetkých pacientov, ktorí užívali PIO a 10/10 000 pacientov-rokov u pacientov, ktorí užívali PIO dlhšie ako 2 roky, čo sú **3 prípady na 10 000 pacientov-rokov navyše**. V dosiaľ nepublikovanej francúzskej štúdií CNAMTS sa zistili podobné výsledky: celkovo zvýšené riziko u mužov o 22 % a zvýšené riziko o 34 % u tých, ktorí sa liečili PIO dlhšie ako 1 rok. V dôsledku veľmi nízkeho absolútneho rizika je počet liečených potrebný na zaznamenanie jedného prípadu karcinómu močového mechúra navyše (**number needed to harm**) 10 620 pacientov. Toto malé riziko treba vyvážiť možným prospechom (počet pacientov, ktorí sa musia liečiť, aby sa zabránilo jednému ďalšiemu prípadu komplikácie DM2T – **number needed to treat**). Podľa stanoviska Európskej liekovej agentúry (EMA) z 21. júla 2011 sa aj po zohľadnení výsledkov štúdií Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry a francúzskej štúdie CNAMTS považuje **pomer prospechu a rizika z liečby PIO za priaznivý**. Podobné stanovisko zaujala agentúra FDA v USA.

Prospech

Glitazóny sú pri dlhodobej liečbe najúčinnnejšie perorálne antidiabetiká, a naviac bez rizika hypoglykémie. Ako ukázala štúdia ADOPT, na rozdiel od SU (rýchly nástup, ale aj rýchlejšia strata účinnosti) rosiglitazón ukázal lepšie pretrvávanie účinku počas 4 rokov. Podobné výsledky sa však ukázali aj s PIO oproti gliklazidu po pridaní k metformínu počas 2-ročného sledovania (Charbonnel et al, 2005).

Glitazóny môžu mať **potenciál predísť manifestácii DM2T**, možno cestou ochrany a udržania funkcie bunky beta. Rizikový sú jedinci s dysglykémiou (zvýšená

glykémia nalačno – IFG a porucha glukózovej tolerancie – IGT). V štúdií ACT-NOW znížil pioglitazón v porovnaní s placebom výskyt novovzniknutého DM2T u jedincov s rizikom DM2T počas 2,5 roka až o 80 % (DeFronzo et al, 2008). To môže znamenať účinok, ktorý modifikuje patogenézu choroby, a nie len maskovanie manifestácie choroby.

Pioglitazón navyše zvyšuje koncentráciu HDL, znižuje koncentráciu TAG, znižuje krvný tlak a zápalové markery, má teda aj **kardioprotektívny potenciál**. Toto podporujú výsledky štúdií s náhradnými markermi (endotelová funkcia, hrúbka intimy – médiu a. carotis, intravaskulárne ultrazvukové vyšetrenie koronárnych artérií). V randomizovanej kontrolovanej štúdií PERISCOPE sa porovnával účinok PIO a glimepiridu na progresiu koronárnej aterosklerózy u pacientov s DM2T. Na rozdiel od pacientov randomizovaných na liečbu PIO mali pacienti liečení glimepiridom (pri rovnakom poklese HbA_{1c}) zaznamenanú progresiu koronárnej aterosklerózy. Veľká retrospektívna kohortová štúdia u praktických lekárov vo Veľkej Británii (1990–2005) hodnotila výsledky u 91 521 pacientov s DM z hľadiska výsledkov liečby prípravkami SU prvej a druhej generácie, rosiglitazónom a pioglitazónom v monoterapii aj kombinácii a ďalšími liekmi v kombinácii s metformínom oproti metformínu samotnému. Monoterapia prípravkami SU prvej a druhej generácie sa v porovnaní s monoterapiou MET spájala s nevýznamne zvýšeným rizikom infarktu myokardu (IM) a významne zvýšeným rizikom smrti z akejkoľvek príčiny ($p < 0,001$). Naproti tomu liečba TZD sa nespájala so zvýšeným rizikom IM. Liečba PIO sa spájala s významne **zníženým rizikom smrti z akejkoľvek príčiny** ($p < 0,001$).

Do štúdie PROactive (sekundárna prevencia makrovasikulárnych príhod u pacientov s DM2T a manifestnou KV-chorobou) bolo zaradených 5 238 pacientov, ktorí boli pri pokračujúcej štandardnej liečbe (diéta, anti-diabetiká, hypolipidemiká, antihypertenzíva, antitrombotiká, ďalšie kardiovaskulárne liečivá) randomizovaní na liečbu PIO s povinnou titráciou až na 45 mg denne a na liečbu placebom. Na konci 36-mesačného sledovania sa preukázalo **nevýznamné 10 % zníženie rizika primárneho kombinovaného ukazovateľa** (smrť, nefatálny IM, NCMP, veľká amputácia na DK, AKS, revascularizácia srdca alebo končatiny). V skutočnosti bolo v skupine liečených PIO menej všetkých prvých komponent zloženého ukazovateľa, s výnimkou revascularizácie srdca a najmä dolnej končatiny. Preukázalo sa **významné zníženie rizika sekundárneho zloženého ukazovateľa** (smrť, IM alebo NCMP) o 16 % ($p = 0,0273$). V podskupine pacientov s anginou pectoris alebo prekonaným IM PIO znížil riziko IM o 28 % ($p = 0,045$). Tieto výsledky ukázali, že **PIO je pravdepodobne prospešný, no prinajmenšom bezpečný z hľadiska rizika IM** (na rozdiel od rosiglitazónu). U pacientov s anamnézou NCMP sa liečbou PIO znížilo riziko ďalšej NCMP až o 47 % ($p = 0,008$). Štúdie VADT, ACCORD, ADVANCE ukázali, že „tesná“ glykemická kompenzácia nemá

protektívny účinok z hľadiska výskytu NCMP. Výsledky s PIO v štúdií PROactive z hľadiska sekundárnej prevencie NCMP môžu značiť osobitné miesto tohto antidiabetika u pacientov s DM2T a prekonanou NCMP.

Pacienti v štúdií PROactive, ktorí mali chronickú chorobu obličiek, mali (nezávisle od závažnosti renálnej insuficiencie) pri liečbe PIO o 34 % menšie riziko sekundárneho zloženého ukazovateľa. Preukázal sa významný prospech z liečby PIO u pacientov s chronickou chorobou obličiek: U pacientov s GFR < 60 ml/min liečba PIO významne znížila riziko sekundárneho zloženého ukazovateľa ($p < 0,0001$).

V metaanalýze výsledkov randomizovaných štúdií s PIO (Lincoff, Nissen, JAMA 2007) sa ukázalo, že s liečbou PIO je spojené významne nižšie riziko smrti, IM a NCMP.

U ktorých pacientov by sme mali siahnuť po pioglitazóne? Uvážiac všetky pozitíva aj riziká liečiva, mali by to byť špecifické skupiny pacientov, u ktorých prospech pravdepodobne prevyší riziká. Prípravky SU sa všeobecne odporúčajú ako liek 2. voľby k metformínu, ale najmä pre nízke náklady. Nie všetci pacienti na ne dobre odpovedajú a niektorí potrebujú inú liečbu. Nie div, že DPP-4i sa vďaka účinnosti, jednoduchosti použitia a bezpečnosti stali najpoužívanejšími liekmi 2. voľby k metformínu v roku 2011 vo Francúzsku (ak náklady nie sú limitujúcim faktorom). **PIO by mal dostať prednosť pred DPP-4i alebo SU najmä u pacientov s výraznou inzulínovou rezistenciou (IR).** Sú to pacienti, u ktorých sú prítomné aspoň 2 z nasledujúcich 3 markerov IR, ktoré sú **prediktormi dobrej odozvy na liečbu** (pokles HbA_{1c}): **abdominálna obezita, zvýšené hepatálne enzýmy a nízky HDL-C** (≤ 1 mmol/l). Podobne, vychádzajúc z výsledkov štúdie PROactive, **aj u pacientov s vysokým KV-rizikom** (anamnéza IM, ale bez srdcového zlyhávania, NCMP, GFR < 60 ml/min) možno predpokladať prevahu prospechu nad rizikami liečby.

Tretia prednáška – prof. Richard Pratley (Spojené štáty)

V tretej prednáške sympózia sa **prof. Richard Pratley (Nemocnica Florida, Inštitút diabetu, Orlando, Florida, USA)** zaoberal liečivami, účinkujúcimi cestou **inkretínov (DPP-4i a GLP-1a)**.

Metformín je účinný a spája sa s nízkym rizikom hypoglykémie, nezvyšuje hmotnosť, skôr ju znižuje, a všeobecne sa dobre znáša, s výnimkou gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, ktoré sú obvykle závislé od dávky. Zdá sa, že má aj kardioprotektívny účinok, jeho účinok pretrváva (aj keď možno nie tak dlho ako účinok TZD) a je lacný. Liek, ktorý pridáme k metformínu v prípade, že metformín nie je dostatočne účinný, by mal spĺňať rovnaké kritériá účinnosti a bezpečnosti. Máme viacero možností, z ktorých všetky majú svoje výhody aj nevýhody a potenciálne riziká. Napríklad hypoglykémia je významný nežiaduci účinok, ktorý je často príčinou hospitalizácie. V analýze počtu hospitalizácií na 10 000 ambulantných návštev starších

pacientov u lekára (Budnitz et al, NEJM 2011) sa ukázalo, že perorálne antidiabetiká boli s počtom 5 hospitalizácií štvrté v poradí za warfarínom (20 hospitalizácií), inzulínom (18 hospitalizácií) a digoxínom (7 hospitalizácií). Počet hospitalizácií pre nežiaduce účinky perorálnych antidiabetík nie je veľký, ale náklady s tým spojené sú významné.

Najnovšie odporúčania ADA/EASD (Nathan et al, Diabetes Care 2009) uvádza skupinu dobre osvedčených liečiv (prípravky SU, inzulín), ktoré možno pridať k metformínu a ktoré majú nepochybné údaje z randomizovaných klinických skúšaní v rámci „medicíny založenej na dôkazoch“, no často sa spájajú s významnými nežiaducimi účinkami. Preto treba vziať do úvahy aj iné možnosti, vrátane **inhibitorov DPP-4 a agonistov či analógov GLP-1**. Prípravky SU, inzulín aj TZD zvyšujú hmotnosť, čo nie je pre pacientov nevýznamný problém. V štúdií UKPDS vzrástla priemerná hmotnosť počas 12 rokov od randomizácie až o 8 kg u liečených inzulínom, až o 4 kg u liečených glibenklamidom no len približne o 2 kg u liečených metformínom alebo konvenčnou liečbou. V štúdií ADOPT vzrástla priemerná hmotnosť u liečených rosiglitazónom za 5 rokov o 4,5 kg oproti východiskovej hodnote.

Inkretínový účinok (väčší vzostup sekrécie inzulínu po perorálnom podaní glukózy oproti intravenóznemu podaniu rovnakého množstva glukózy) je u pacientov s DM2T znížený až o 70 % v porovnaní s jedincami s normálnou toleranciou glukózy (Nauck et al, Diabetologia 2006).

Inkretínový účinok sprostredkujú inkretínové hormóny: glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1) a glukózodependentný inzulínotropný polypeptid (GIP). Majú mnohé účinky, nielen na reguláciu metabolizmu glukózy, ktoré sa čiastočne prekrývajú, ale aj vlastné jedinečné účinky. GLP-1 znižuje apetít, má neuroprotektívny a kardioprotektívny účinok, zvyšuje srdcový výdaj, spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka. Spolu s GIP potláča sekréciu glukagónu, stimuluje syntézu inzulínu a zvyšuje proliferáciu buniek beta a znižuje ich apoptózu. Spolu s GIP znižuje endogénnu produkciu glukózy a zvyšuje utilizáciu glukózy. GIP navyše zvyšuje aktivitu osteoblastov a lipogénu.

GLP-1 sa uvoľňuje z L-buniek ilea a hrubého čreva, zatiaľ čo GIP z K-buniek duodéna. Oba inkretínové hormóny stimulujú uvoľňovanie inzulínu z buniek beta v závislosti od aktuálnej koncentrácie glukózy. GLP-1 silno inhibuje vyprázdňovanie žalúdka, sekréciu glukagónu, znižuje príjem potravy a telesnú hmotnosť. Naproti tomu GIP má minimálny účinok na vyprázdňovanie žalúdka, významne neinhibuje sekréciu glukagónu a nemá významný účinok na telesnú hmotnosť. GLP-1 má (v experimente) účinok na prežívanie a rast buniek beta, pri GIP sa tento účinok predpokladá.

Porucha účinku inkretínových hormónov pri DM2T je komplexná. Odpoveď na inkretínové hormóny dosahuje len 30–40 % odpovede u zdravých jedincov.

Sekrécia GLP-1 alebo GIP pri tom nie je porušená. Chýba inzulinotropný účinok GIP (zrejme pre zníženú expresiu receptorov GIP na bunkách beta) a je znížená odozva na GLP-1, ktorá sa však dá prekonať suprafyziologickými koncentráciami GLP-1 podaného v infúzii. Infúziou dosiahnuté vysoké koncentrácie stimulujú sekréciu inzulínu a potláčajú sekréciu glukagónu v závislosti od glykémie (Nauck et al, Diabetologia 1993). GLP-1 významne znížil množstvo prijatej potravy, príjem energie aj príjem tekutín u pacientov s DM2T (Gutzwiller et al, Am J Physiol 1999), čo vysvetľuje pokles hmotnosti.

Poruchu účinku inkretínov pri DM2T možno priaznivo ovplyvniť buď injekčným podávaním GLP-1 prakticky identického s humánnym (agonisty GLP-1 **liraglutid** a **albiglutid**) alebo analógov GLP-1, odvodených od exendínu-4 (**exenatid**, **exenatid LAR**, **lixisenatid**). Druhou možnosťou je predĺžiť krátky plazmatický polčas endogénneho GLP-1 a GIP inhibíciou dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), enzýmu zodpovedného za degradáciu a inaktiváciu GLP-1 (polčas asi 0,5 minúty) a GIP (polčas asi 7 minút). Na to sú k dispozícii perorálne inhibítory DPP-4 (DPP-4i): **sitagliptín**, **vildagliptín**, **saxagliptín**, **linagliptín** a **alogliptín**.

Inhibítory DPP-4 predlžujú účinok a zvyšujú koncentráciu endogénneho GLP-1 a GIP a tým zosilňujú hyperglykémiou indukovanú sekréciu inzulínu, inhibujú sekréciu glukagónu a tým aj hepatálnu produkciu glukózy a glukoneogézu. Inhibítory DPP-4 v kombinácii s metformínom synergicky zvyšujú koncentráciu GLP-1, ako sa ukázalo napríklad u zdravých dobrovoľníkov so sitagliptínom (Migoya et al, ADA 2007).

Jednotlivé DPP-4i majú mnohé podobné charakteristiky: všetky majú dostatočne dlhý plazmatický eliminačný polčas a na konci dávkovacieho intervalu inhibujú významný podiel DPP-4, líšia sa elimináciou (sitagliptín a alogliptín zväčša nezmenené obličkami, saxagliptín pečňou aj obličkami ako aktívny metabolit, vildagliptín zväčša obličkami ako inaktívny metabolit). Okrem linagliptínu všetky vyžadujú redukciu dávky pri ťažšej renálnej insuficiencii. Všetky sú dostatočne selektívne pre DPP-4 v porovnaní s inhibíciou iných dipeptidylpeptidáz a rozdiely v selektivite pravdepodobne nemajú klinický význam. Sitagliptín, vildagliptín a alogliptín majú nízky potenciál pre liekové interakcie. Saxagliptín a linagliptín môžu mať potenciálne interakcie so silnými inhibítormi CYP3A4/5.

Účinnosť DPP-4i je po pridaní k metformínu dobrá. Napríklad v 2-ročnej štúdií saxagliptín 5 mg po pridaní k metformínu v porovnaní s placebom znížil HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote (priemerne 8,1 %) v úvodnej fáze o približne 0,7 %, po roku sa účinnosť o niečo oslabil (DeFronzo et al, ADA 2009). Podobne alogliptín 25 mg po pridaní k metformínu v porovnaní s placebom počas 26 týždňov znížil podiel HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote (8,0 %) o približne 0,6 %, čo je viac-menej charakteristické pre celú skupinu (Nauck et al, Diabetes 2009). Dôležitejšie pre prax než porovnanie s placebom sú porovnanie oproti iným účinným

látkam. V 52-týždňovej štúdií porovnávajúcej pridanie sitagliptínu (100 mg 1-krát denne) a glipizidu (10 mg 2-krát denne) k metformínu na konci sledovania dosiahol rozdiel podielu HbA_{1c} v oboch skupinách oproti východiskovej hodnote 0,67 % v prospech sitagliptínu, no bez nárastu hmotnosti (priemerne +2,5 kg u liečených glipizidom; p < 0,001) a s významne menej hypoglykémiami u liečených sitagliptínom (Nauck et al, Diab Obes Metab 2007). Vildagliptín (50 mg 2-krát denne) bol v porovnaní s glimepiridom (titrovaný až do 6 mg denne) po pridaní k metformínu (priemerne 1,9 g denne) po 1 roku liečby rovnako účinný ako glimepirid (noninferiorita). U liečených vildagliptínom sa zaznamenalo 14-krát menej hypoglykemických epizód (39 oproti 554 príhodám) a žiadna ťažká hypoglykémia u liečených vildagliptínom oproti 10 ťažkým hypoglykémiami u liečených glimepiridom (Ferrannini et al, Diab Obes Metab 2009). Vildagliptín (50 mg 2-krát denne) sa porovnával aj s pioglitazónom (30 mg 1-krát denne) po pridaní k metformínu (priemerne 2,0 g denne). Po 24 týždňoch liečby sa preukázala noninferiorita účinnosti vildagliptínu (Bollí et al, Diab Obes Metab 2008). V priamom porovnaní sitagliptínu (100 mg 1-krát denne) a saxagliptínu (5 mg 1-krát denne) po pridaní k metformínu počas 18 týždňov sa zistila rovnocenná účinnosť (noninferiorita) oboch DPP-4i (pokles HbA_{1c} sitagliptín -0,62 % a saxagliptín -0,52 % oproti východiskovej hodnote 7,7 %) a neboli rozdiely v účinku na hmotnosť alebo vo výskyte nežiaducich udalostí (Scheen et al, Diab Metab Res Rev 2010).

Analýzy kardiovaskulárnej bezpečnosti inhibitorov DPP-4 ukazujú, že tieto liečivá prinajmenšom nezvyšujú riziko kardiovaskulárnych príhod.

Inhibítory DPP-4 možno rozdeliť podľa väzby na inhibovaný enzým (nekovalentná alebo reverzibilná kovalentná). Všetky účinne inhibujú DPP-4 počas 24 hodín a všetky sú špecifické pre DPP-4. Isté rozdiely sú vo vylučovaní (obličkami alebo obličkami aj pečňou). Účinnosť majú podobnú a všetky majú výbornú znášateľnosť. Podávajú sa perorálne raz alebo 2-krát denne, môžu sa použiť v monoterapii a všetky majú hlavné miesto použitia v kombinácii s metformínom, ale môžu sa použiť aj v kombinácii s prípravkami SU a s TZD. Výborne sa znášajú a majú nízke riziko liekových interakcií.

Prvým zástupcom **agonistu GLP-1** je **exenatid**, odvodený od exendínu 4, primárnou štruktúrou podobný ľudskému GLP-1, s ktorým má zhodných 53 % aminokyselín. Má rovnakú afinitu k receptorom GLP-1 ako prirodzený inkretínový hormón. Je dostupný vo forme, ktorú stačí podávať raz týždenne a v ktorej je účinná látka viazaná na polymérové mikrosférické častice, ktoré sa po podaní i.m. pomaly degradujú a postupne uvoľňujú účinnú látku. **Liraglutid** je analóg ľudského GLP-1, s ktorým je z 97 % homológny. Eliminačný plazmatický polčas má asi 14 hodín. Jednotlivé mimitiká účinku GLP-1 sa teda líšia plazmatickým eliminačným polčasom ($T_{1/2}$). Exenatid a lixisenatid majú $T_{1/2}$ 3 a 4 hodiny a podávajú sa 2-krát denne, liraglutid má $T_{1/2}$ až 15 hodín a stačí podanie raz denne. Exenatid

s predĺženým uvoľňovaním (exenatid LAR) a albiglutid s $T_{1/2}$ 7 a 5 dní stačí podávať raz za týždeň.

Exenatid 10 µg 2-krát denne po pridaní k metformínu v porovnaní s placebom znížil po 30-dňovej liečbe HbA_{1c} z východiskovej hodnoty 8,2 % o 0,78 % (DeFronzo et al, Diabetes Care 2005). Z 52-týždňového porovnania exenatidu LAR s exenatidom podávaným 2-krát denne vyplynulo, že forma s pomalým uvoľňovaním má lepšiu účinnosť najmä pre lepší účinok na pokles glykémie nalačno (Buse et al, ADA 2006). Obe formy mali porovnateľný účinok na telesnú hmotnosť, ktorá klesla počas 30 týždňov priemerne o 3,6 kg a 3,7 kg oproti východiskovej hodnote 102 kg (Drucker et al, Lancet 2006). V 26-týždňovom porovnaní exenatidu LAR s pioglitazónom a sitagliptínom sa už od 6. týždňa liečby zaznamenala významne vyššia účinnosť exenatidu oproti sitagliptínu aj pioglitazónu. Na konci sledovania znížil podiel HbA_{1c} z jeho východiskovej hodnoty 8,5 % exenatid QW o 1,5 %, sitagliptín o 0,9 % a pioglitazón o 1,2 %. Významné rozdiely v prospech exenatidu LAR sa zaznamenali v účinku na telesnú hmotnosť: u liečených exenatidom LAR klesla hmotnosť približne o 3 kg, u liečených sitagliptínom o 1 kg, no v skupine liečených pioglitazónom stúpila približne o 2,5 kg (Bergental et al, Lancet 2010). V inej štúdii sa porovnával liraglutid, glimepirid (4 mg denne) a placebo v kombinácii s metformínom počas 26 týždňov. Dávkami liraglutidu 1,2 a 1,8 µg denne sa dosiahlo rovnaké zníženie podielu HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote (8,4 %) o 1,0 %, hmotnosť poklesla významne o 2,6 a 2,8 kg, no u liečených glimepiridom hmotnosť stúpila priemerne o 0,9 kg (Nauck et al, Diabetes Care 2009). V štúdii LEAD 6 sa liraglutid (1,8 mg 1-krát denne) porovnával s exenatidom (10 µg 2-krát denne) počas 26 týždňov. Na konci sledovania bol liraglutid významne účinnejší o 0,3 % (Buse et al, Diabetes Care 2010). V tejto štúdii sa preukázalo rovnaké zníženie telesnej hmotnosti v oboch skupinách liečby (Blonde et al, Can J Diabetes 2008). Porovnávala sa aj účinnosť a bezpečnosť liraglutidu (1,2 a 1,8 mg) oproti sitagliptínu po pridaní k metformínu. Obe dávky liraglutidu boli významne účinnejšie v znížení podielu HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote 8,4 % (zníženie o 1,2 % a o 1,5 %) v porovnaní so sitagliptínom (zníženie o 0,9 % oproti východiskovej hodnote 8,5 %). Liraglutid tiež účinnejšie znížil FPG. U liečených sitagliptínom a zaznamenal mierny pokles hmotnosti priemerne o 0,9 kg, no u liečených liraglutidom dosiahol pokles hmotnosti takmer 3,5 kg. Hypoglykémie boli zriedkavé (asi 5 % pacientov v oboch skupinách) a nepozoroval sa žiaden prípad pankreatitídy. Nauzea bola častejšia u liečených liraglutidom. Vyskytla sa u 21 – 27 % liečených oproti 5 % liečených sitagliptínom (Pratley et al, Lancet 2010). Nedávne porovnanie lixisenatidu s exenatidom ukázalo rovnocennú účinnosť týchto liečiv. Aj účinok na telesnú hmotnosť bol podobný (Rosenstock et al, ADA 2011).

Dostupné analýzy kardiovaskulárnej **bezpečnosti** exenatidu a liraglutidu nepoukázali na zvýšené riziko KV-príhod. Výsledky analýz rozsiahlych databáz (2005–2008)

komerčných poisťovní v USA neukázali zvýšené riziko pankreatitídy pri liečbe exenatidom alebo sitagliptínom v porovnaní s metformínom alebo glyburidom (Dore et al, Curr Med Res Opin 2009). V súhrne charakteristických vlastností lieku s obsahom liraglutidu je upozornenie na možnú hyperpláziu parafolikulárnych C-buniek štítnej žľazy. Hyperplázia týchto buniek sa pozorovala pri vysokých dávkach analógov GLP-1 s dlhým trvaním účinku u myši a potkanov, no nie u primátov. Ľudské C-bunky majú, ak vôbec, minimum receptorov pre GLP-1. V klinických štúdiách liraglutid nezvyšoval koncentráciu kalcitonínu (marker hyperplázie C-buniek). V klinických štúdiách s exenatidom a liraglutidom sa nezaznamenali tumory vychádzajúce z C-buniek.

Súhrnom možno k účinnosti a bezpečnosti agonistov GLP-1 konštatovať, že exenatid znižuje podiel HbA_{1c} o 0,8–1,0 %, dlhšie účinkujúci liraglutid a exenatid LAR až o 1,2–1,5 %, účinnosť dlho účinkujúcich agonistov GLP-1 je väčšia asi o 0,3–0,5 % redukcie podielu HbA_{1c} oproti účinku agonistov GLP-1 s krátkym účinkom a asi o 0,5–0,6 % redukcie HbA_{1c} oproti sitagliptínu. Majú porovnateľný účinok z hľadiska znižovania hmotnosti, ktorý je závislý od dávky. Hypoglykémie sú zriedkavé, s výnimkou kombinácie s prípravkom SU. Výskyt nauzey je variabilný, zjavne súvisí s vrcholom účinku liečiva a nauzea je častejšia pri podávaní exenatidu 2-krát denne. Pri liečbe agonistami GLP-1 boli hlásené prípady akútnej pankreatitídy, no doterajšie veľké observačné štúdie nezaznamenali zvýšené riziko. Pri liečbe agonistami GLP-1 dochádza k poklesu hmotnosti, zníženiu abdominálnej obezity, poklesu krvného tlaku, priaznivým zmenám spektra lipidov a zápalových markerov. Liraglutid sa spájal so zvýšením srdcovej frekvencie. Z analýzy údajov z klinických štúdií nevyplýva zvýšené KV-riziko, no údajov je pomerne málo. Randomizované klinické skúšania so sledovaním definovaných klinických výsledných stavov morbidita a mortality prebiehajú.

Ak porovnáme vlastnosti inhibítorov DPP-4 a agonistov GLP-1, môžeme konštatovať (v uvedenom poradí) nasledovné zhody a rozdiely: predĺženie a zvýšenie účinku endogénneho GLP-1 a GIP **oproti** „čistému“ efektu vysokej koncentrácie GLP-1 (exogénneho analógu), fyziologické fluktuácie koncentrácie inkretínových hormónov **oproti** pretrvávajúcej vysokej koncentrácie s možnosťou predĺženého účinku, účinnosť porovnateľnú so SU a TZD **oproti** účinnosti vyššej než pri SU, TZD a DPP-4i, výbornú znášanlivosť **oproti** častému výskytu nauzey, neutrálny účinok na hmotnosť **oproti** znižovaniu hmotnosti, perorálnu liečbu **oproti** parenterálnej liečbe a v prípade agonistov GLP-1 možnosť tvorby protilátok. Obe skupiny liečiv nepatria do kategórie „lacných“ antidiabetík. Treba získať viac údajov o dlhodobej účinnosti liečiv účinkujúcich cestou inkretínov a ich kardiovaskulárnej bezpečnosti.

Štvrtá prednáška – prof. León Litwak (Argentína)

V poslednej prednáške sympózia hovoril **prof. León Litwak (Talianska nemocnica, Buenos Aires, Argentína)** o situácii a možnostiach **liečby inzulínom**.

Zo zistení štúdií UKPDS, DCCT/EDIC a ADVANCE možno urobiť záver, že zníženie koncentrácie glukózy u pacientov s DM2T je prospešné, ak sa dosiahne vo včasnom štádiu choroby a dlhodobo sa udržiava na hodnotách (HbA_{1c}) čo najbližších fyziologickým. Toto zabezpečí významné zníženie rizika mikrovaskulárnych, ale pravdepodobne aj makrovaskulárnych komplikácií. Metaanalýza 97 klinických štúdií ukázala, že vyššia glykémia nalačno od približne 6,5 mmol/l je rizikovým faktorom nie len úmrtia na vaskulárnu chorobu, ale aj úmrtia na nádorovú chorobu a úmrtia z inej než vaskulárnej či nádorovej príčiny (Emerging Risk Factors Collaborators, Lancet 2010). Z tejto analýzy vyplynulo, že vzostup glykémie nalačno o 1 mmol/l bol aj pri zohľadnení pohlavia a veku prediktorom zvýšenia rizika ischemickej choroby srdca o 23 %, zvýšenia rizika NCMF o 21 % a zvýšenia rizika smrti z KV príčiny o 19 %, bez ohľadu na prítomnosť či neprítomnosť diabetes mellitus. Ako ukázali Monnier a spolupracovníci (Diabetes Care 2007), vo včasnom období DM2T je prítomná najmä hyperglykémia nalačno (ráno v čase raňajok a po nich), ktorá sa s trvaním choroby zvyrazňuje a neskôr sa manifestuje aj výraznejšia postprandiálna hyperglykémia počas dňa a napokon pri trvaní DM2T 10–12 rokov býva výraznejšie zvýšená aj glykémia v noci. Z toho vyplýva potreba priaznivo ovplyvniť vo včasnej fáze choroby hyperglykémiu nalačno (FPG).

Pridanie bazálneho inzulínu k opatreniam na zmenu životosprávy a k metformínu je podľa odporúčaní ADA/EASD (Nathan et al, Diabetes Care 2009) druhým krokom pri manažmente pacientov s DM2T v rámci dobre overených postupov liečby. Vo včasnej fáze DM2T sa odporúča udržiavať koncentráciu glukózy počas dňa na hodnotách čo najbližších fyziologickým.

Ako ukázali výsledky štúdie UKPDS, je ťažké udržať hyperglykémiu pod kontrolou dlhodobo a s trvaním DM2T sa výsledky liečby zhoršujú. Nedostatočná glykemická kompenzácia je celosvetový problém. Ako ukázali výsledky viacerých epidemiologických prieskumov, publikované v rokoch 2002–2005, cieľové hodnoty podielu HbA_{1c} ($< 6,5 - \leq 7,0$ %) sa dosiahli v jednotlivých krajinách a oblastiach (projektoch) u nasledovného podielu pacientov: Čína (CODIC-2) u 68 % (cieľová hodnota $< 7,5$ %), Kanada (DICE) 51 %, USA (NHANES) 37 %, Európa (CODE-2) 31 %, Latinská Amerika (DEAL) 43 %. Na vlastnom pracovisku sa podarilo zvýšiť podiel pacientov s DM2T s dosiahnutou cieľovou hodnotou HbA_{1c} (< 7 %) z 23 % v roku 2003 na 58 % v roku 2007.

Asi 30 % pacientov s DM2T v USA (údaje z rokov 1997–2008) sa lieči inzulínom samotným alebo v kombinácii s perorálnym antidiabetikom (PAD). Problémom stále ostáva nečinnosť lekára – jeho neschopnosť zmeniť liečbu v čase, keď si to situácia vyžaduje

v súlade s odporúčaniami. Podľa údajov z USA, sú pacienti s DM2T liečení zmenou životosprávy a zvýšením fyzickej aktivity asi počas 2,5 roka od stanovenia diagnózy (priemerný podiel HbA_{1c} na poslednej návšteve pred zmenou liečby 8,6 %), takmer 3 roky PAD v monoterapii (HbA_{1c} 8,9 %) a takmer 3 roky kombináciou PAD (HbA_{1c} 9,6 %) a **čas do začatia liečby inzulínom je priemerne 8,2 rokov** (Brown et al, Diabetes Care 2004). Porovnanie manažmentu DM2T kanadskými špecialistami a praktickými lekármi neukázalo významné rozdiely vo zvyšovaní dávky PAD alebo pridávaní ďalšieho AD, keď to bolo potrebné, no špecialisti u významne väčšieho podielu pacientov intenzifikovali liečbu a až u 5-krát väčšieho počtu pacientov pridali k liečbe inzulín (Shah et al, Diabetes Care 2005).

V neintervenčnej prospektívnej observačnej štúdií A1CHIEVE mali pacienti bez doterajšej liečby antidiabetikom, u ktorých sa začala liečba inzulínom, trvanie DM2T priemerne 2,6 rokov a podiel HbA_{1c} 10,2 %. Z týchto pacientov malo 11–17 % už prítomnú niektorú z mikrovaskulárnych komplikácií, takže si možno položiť otázku, či u nich išlo o včasnú liečbu inzulínom alebo o neskorú diagnózu (Litwak et al, ADA 2011). Doterajšie výsledky štúdie ukázali v rôznych oblastiach sveta oneskorenie začatia alebo optimalizácie liečby inzulínom napriek neuspokojivej glykemickému kompenzáci: trvanie DM2T do začatia liečby inzulínom bolo 6,2–13,8 rokov u pacientov liečených PAD a z nich 23 % užívalo PAD v monoterapii, pravdepodobne metformín (Soewanda et al, ADA 2011). V štúdií ORIGIN u pacientov s včasným DM2T, IFG alebo IGT, malo 6,3 % zaradených pacientov novozistený DM2T a 11,5 % malo IFG alebo IGT. V podštúdií ORIGIN, ktorá skúma ovplyvnenie normálnej FPG bazálnym inzulínom glargín na variabilitu glykémie a výskyt hypoglykémie, sa ukázalo, že intenzívnejšie znižovanie FPG tiež znížilo PPG. Podľa predbežných výsledkov mali pacienti liečení intenzívne inzulínom glargín významne nižšie hodnoty PPG, no vo výskyte hypoglykémii nebol významný rozdiel v porovnaní so štandardnou liečbou (Hanefeld et al, Diabet Med 2010). Porovnanie výsledkov liečby včasného DM2T pomocou inzulínovej pumpy, viacerých dávok inzulínu denne alebo PAD ukázalo rozdiely v remisii po 1 roku liečby: 51 %, 45 % a 27 % v uvedenom poradí (Xu Wen et al, Chin Med 2009). Aj to je argument pre včasnú liečbu DM2T inzulínom.

Existujú údaje o autokrinnom pôsobení inzulínu priamo na bunky beta. Porovnanie buniek beta zo zdravých škrečkov a škrečkov s inzulínovou rezistenciou ukázalo po pridaní inzulínu do kultúry zvýšenie užitácie a oxidácie glukózy (Borelli et al, Am J Physiol Endocrinol Metab 2004).

Okrem známych účinkov inzulínu v pečeni (stimulácia syntézy glykogénu, zníženie akumulácie tuku, potlačenie glukoneogenézy a glykogenolýzy) a v pankrease (potlačenie sekrécie glukagónu bunkami alfa) pôsobí aj na tukové tkanivo (zvýšenie vychytávania voľných mastných kyselín, potlačenie lipolýzy), kostrové

svaly (zvýšené vychytávanie glukózy sprostredkované transportným systémom GLUT-4), obličky (zvýšenie reabsorpcie sodíka a cirkulujúceho objemu), cievy (zvýšenie produkcie oxidu dusnatého endotelom) a srdce (zvýšenie vychytávania glukózy v myokarde, zvýšenie kontraktility, výšenie frekvencie srdca a zníženie apoptózy kardiomyocytov). Liečba inzulínom (glargín) zlepšila u pacientov s DM2T po 3,5 rokoch endotelovú funkciu (Vehkavara et al, *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2004).

Aj liečba inzulínom má nežiaduce účinky, z ktorých najvýznamnejšia je **hypoglykémia**. Pri liečbe inzulínom (glargín alebo NPH) sa vyskytne 15–18 symptomatických hypoglykémii na jedného pacienta ročne (Riddle et al, *Diabetes Care* 2003). Adjustovaný pomer rizika smrti z akejkoľvek príčiny podľa decilov HbA_{1c} u pacientov liečených kombináciou PAD (SU a metformín) alebo inzulínom bol najnižší v oboch skupinách pri HbA_{1c} 7,5 %. V skupine liečených PAD bolo riziko významne zvýšené pri hodnotách HbA_{1c} < 6,5 % a v skupine liečených inzulínom už pri hodnotách HbA_{1c} < 7,2 % (Currie et al, *Lancet* 2010). Hypoglykémia môže spôsobovať kardiovaskulárne príhody viacerými mechanizmami: navodením endotelovej dysfunkcie a vazokonstrikcie, aktiváciou sympatika, proinflamačným pôsobením, aktiváciou trombocytov a koagulačnej kaskády. Hypoglykémia predstavuje významné riziko najmä u pacientov s dlhším trvaním DM2T a s rozvinutou makrovaskulárnou chorobou. **Vzostup telesnej hmotnosti** po inzulíne je známy už zo štúdie UKPDS. Ak sa však inzulín používa racionálne, riziká a nežiaduce účinky sú zriedkavé a kvalita života pacienta sa zachová. V porovnaní dvoch spôsobov liečby pacientov s DM2T (trojkombinácia PAD alebo liečba inzulínom) počas 18 mesiacov sa nezistili rozdiely v spokojnosti s liečbou ani v obavách z hypoglykémie medzi oboma skupinami pacientov. Inzulín bol účinný, nespôsobil väčší vzostup hmotnosti alebo viac hypoglykémii, ani horšie dodržiavanie režimu liečby (compliance) a nezhoršil kvalitu života (Raskin et al, *Diabetes Care* 2009).

Argumenty pre včasné použitie inzulínu pri liečbe DM2T sú nasledovné: účinne znižuje glykémiu, znižuje koncentráciu voľných mastných kyselín, zvyšuje pomer HDL-C/LDL-C, znižuje obsah tuku v pečeni pri nealkoholovej steatohepatitíde (NASH), zvyšuje citlivosť pečeneho a svalového tkaniva na inzulín, zlepšuje funkciu buniek beta, zlepšuje funkciu endotelu, je dostupný a celosvetovo akceptovaný (Bolli, *Diabetes Care* 2011).

Argumenty proti včasnému použitiu inzulínu: inzulín nepreukázal väčšiu účinnosť ako PAD (štúdia UKPDS), dôležitá je glykemická kompenzácia a nie to, ako sa dosiahne (štúdia DIGAMI 2), prevalencia hypoglykémie pri liečbe inzulínom bola 36,5/100 pacientov-rokov, čo je 2-krát viac ako pri liečbe prípravkom SU (štúdia UKPDS), s „nízkymi“ hodnotami HbA_{1c} sa spája vyššie riziko smrti z akejkoľvek príčiny, inzulín zvyšuje telesnú hmotnosť, liečba inzulínom je zložitejšia, exogénny inzulín môže mať mitogénny účinok, pacienti

liečení inzulínom trpia častejšie depresiou, najmä ak sa nedarí dosiahnuť ciele liečby.

Liečbu inzulínom treba začať u pacienta s DM2T, ak sa po 3 mesiacoch liečby maximálnymi tolerovanými dávkami PAD v dvoj- alebo trojkombinácii nedosiahne žiaduca glykemická kompenzácia, ak je prítomná intolerancia 1 alebo viacerých PAD a glykemická kompenzácia sa nedosiahla monoterapiou PAD, alebo ak je prítomná kontraindikácia PAD.

Obvykle sa začína jednou dávkou bazálneho inzulínu na noc (NPH, glargín alebo detemir), čo má na rozdiel od začatia bifázickým alebo prandiálnym inzulínom výhodu menšej incidencie hypoglykémii a menšieho prírastku hmotnosti pri prakticky rovnakej účinnosti (štúdia 4T; Holman et al, *NEJM* 2009), dávka sa rýchlo titruje až po dosiahnutie uspokojivej glykémie nalačno, ak sa nedosiahne cieľ glykemickkej kompenzácie, treba pridať prandiálny inzulín. S prandiálnymi intenzifikovanými režimami sa dosiahla lepšia glykemická kompenzácia, no spájajú sa s väčším vzostupom hmotnosti a vyšším výskytom hypoglykémii.

Odporúčania AACE/ACE (2009) pre pacientov sýchodiskovým podielom HbA_{1c} 7,6–9,0 % radia použiť najprv duálnu kombináciu metformínu a agonistu GLP-1 (alebo inhibítora DPP-4) alebo TZD, prípadne 2. duálnu kombináciu metformínu so SU alebo glinidom. Ak výsledky liečby nie sú po 2–3 mesiacoch uspokojivé, má sa vyskúšať trojkombinácia PAD, a to buď metformín a GLP-1a (alebo DPP-4i) a TZD, alebo metformín a GLP-1a (alebo DPP-4i) a SU, alebo metformín a TZD a SU. Ak ani po nasledujúcich 2–3 mesiacoch nie je glykemická kompenzácia dostatočná, je treba začať liečbu inzulínom (prípadne v kombinácii s ďalšími antidiabetikami). V skratke možno povedať, že **liečbu inzulínom u pacienta s DM2T je treba začať nie príliš skoro, nie príliš neskoro, ale práve včas**.

Prehľad citovaných štúdií

A1CHIEVE	An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries
AACE	American Association Of Clinical Endocrinologists
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Association Of Clinical Endocrinologists
ACT-NOW	Actos Now for the prevention of diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation
CNAMTS	La Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CODE	The cost of diabetes Type II in Europe
CODIC-2	Cost Of Diabetes In China Type 2
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
DEAL	Diabetes En America Latina
DICE	Diabetes In Canada Evaluation

DIGAMI	Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction	PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
EASD	European Association for the Study of Diabetes	RECORD	The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
EMA	European Medicines Agency	VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
FDA	Food and Drug Administration	4T	The Treating To Target in Type 2 diabetes
LEAD-6	Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial		
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey		
ORIGIN	Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention		
PERISCOPE	Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation		

MUDr. Karol Gecík

 karol.gecik@novartis.com

Doručené do redakcie 15. marca 2012