

Komentár k aktuálnym odporúčaniam v liečbe diabetu 2. typu

Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa, Slovenská republika

Súhrn

V snahe čo najširšej aplikácie aktuálnych poznatkov v diabetológii a príbuzných medicínskych odborov, s ohľadom na charakteristiky liekov a aktuálne možnosti využívania moderných postupov, ale aj ich limitácie finančnými možnosťami zdravotných poisťovní, Slovenská diabetologická spoločnosť (SDS) pravidelne inovuje svoje terapeutické odporúčania pre liečbu diabetes mellitus. Posledné odporúčania SDS vydala v auguste roku 2016. V prehľadovom článku sa diskutuje a zdôvodňuje niekoľko faktorov, o ktoré sa autori opierali pri ich tvorbe: (1) Súlad s poznatkami medicíny dôkazov, súlad s referenčnými odporúčaniami (terapeutické odporúčania ADA/EASD), súlad so súhrnnými charakteristikami účinných látok v liečbe diabetes mellitus a schválených možnostiach ich používania a súlad s indikačnými obmedzeniami (IO), ktoré definujú medicínsko-ekonomické podmienky pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia. (2) Odklon od „glukocentrického“ prístupu k liečbe, k prístupu, ktorý preferuje výber farmák podľa klinických charakteristík pacienta a dokázaných benefitov/rizík jednotlivých farmák. (3) Preferencia skupín ako aj jednotlivých účinných látok v rámci skupín vychádzajúca z medicíny dôkazov pri jednotlivých účinných látkach pre konkrétne skupiny pacientov. (4) Dôraz na individualizáciu cieľov pre glykemickú kontrolu. (5) Dôraz na správnu klasifikáciu diabetes mellitus (DM) ako základný predpoklad pre výber optimálneho terapeutického postupu a (6) Dôraz na edukáciu a prekonávanie klinickej inercie a adherencie pacienta k liečbe a „gramotnosti“ užívateľov liekov ako základného predpokladu úspešnej liečby. Diskusia sa opiera aj o výsledky najnovších štúdií vrátane štúdií s empagliflozínom a liraglutidom ako aj nedávne úpravy v terapeutických odporúčaníach americkej a kanadskej diabetologickej asociácie.

Kľúčové slová: algoritmus – diabetes mellitus 2. typu – empagliflozín – liraglutid – terapeutické odporúčania

Comments on current guidelines of type 2 diabetes mellitus treatment

Summary

In an effort to facilitate the widest possible application of recent findings in diabetology and the related medical fields, with regard to characteristics of medicines and current possibilities of using modern procedures, but also to their limitations due to the financial capacities of health insurance companies, SDS innovates its therapeutic recommendations for the treatment of diabetes mellitus on a regular basis. The most recent recommendations were issued by SDS in August 2016. The review discusses and describes several factors which the authors considered during their preparation: (1) Compliance with the findings of evidence-based medicine, compliance with reference recommendations (therapeutic recommendations ADA/EASD), compliance with summary characteristics of active substances in the treatment of diabetes mellitus and approved possibilities of their use, and compliance with indicative restrictions (IO) which define medical and economic conditions for health insurance covered treatment. (2) Certain departure from the “glucocentric” approach to therapy, in favour of the approach preferring the selection of drugs based on clinical characteristics of the patient and proven benefits/risks of individual drugs (3) Preference of groups as well as individual active substances within groups based on evidence medicine regarding the individual active substances for specific patient groups. (4) Emphasis on individualization of goals for glycemic control (5) Emphasis on the right classification of diabetes mellitus as the basic condition for the selection of an optimum therapeutic procedure, and (6) Emphasis on education and overcoming of clinical inertia, and patient medication adherence and medication “literacy” as the basic condition for successful therapy. The discussion also considers the outcomes of the most recent studies including of the studies focusing on empagliflozin and liraglutide, as well as recent modifications of the therapeutic recommendations of the American and Canadian Diabetes Association.

Key words: type 2 diabetes mellitus – therapeutic recommendations – algorithm – empagliflozin – liraglutide

Úvod

V snahe čo najširšej aplikácie aktuálnych poznatkov v diabetológii a príbuzných medicínskych odborov, s ohľadom na charakteristiky liekov a aktuálne možnosti využívania moderných postupov, ale aj ich limitácie finančnými možnosťami zdravotných poisťovní, SDS pravidelne inovuje svoje terapeutické odporúčania pre liečbu diabetes mellitus [21]. Aktuálne odporúčania pre liečbu diabetes mellitus 2. typu (DM2T) zdôrazňujú a vychádzajú z niekoľkých faktorov:

1. súlad s poznatkami medicíny dôkazov (evidence-based medicine – EBM), súlad s referenčnými odporúčaniami (terapeutické odporúčania ADA/EASD), súlad so súhrnnými charakteristikami lieku (SPC), čo sú právne záväzné informácie o lieku a schválených možnostiach jeho používania) a súlad s indikačnými obmedzeniami (IO), ktoré definujú medicínsko-ekonomické podmienky pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia [1,7,16,23]
2. odklon od „glukocentrického“ prístupu k liečbe, k prístupu, ktorý preferuje výber farmák podľa klinických charakteristík pacienta a EBM dokázaných benefitov/rizík jednotlivých farmák [17,31]
3. preferencia liekových skupín ako aj jednotlivých účinných látok v rámci skupín vychádzajúca z EBM pri jednotlivých účinných látkach pre konkrétne skupiny pacientov [8,17,25–27,31]
4. zdôraznenie individualizácie cieľov pre glykemickú kontrolu [3,4,16]
5. zdôraznenie správnej klasifikácie diabetes mellitus ako základného predpokladu pre výber optimálneho terapeutického postupu [19]
6. zdôraznenie významu edukácie a prekonávania klinickej inercie, adherencie pacienta a gramotnosti užívania liekov ako základného predpokladu úspešnej liečby [11]

Ad 1. Súlad s EBM, s odporúčaniami ADA/EASD, s SPC a s IO

Aktuálne odporúčania SDS vychádzajú jednak zo štandardných princípov opierajúcich sa o najnovšie odporú-

čania ADA/EASD a súčasne z najnovších poznatkov opierajúcich sa o EBM. Tie v posledných rokoch ovplyvnili výsledky viacerých štúdií zaoberajúcich sa benefitom intenzívnej glykemickej kontroly a jej individualizácie (ACCORD, ADVANCE, post UKPDS follow-up) [3,4,6,14], zdôrazňujúcich komplexný prístup k liečbe (STENO-2 follow-up) a samozrejme výsledky štúdií s inhibítormi SGLT2 (EMPA-REG OUTCOME) a agonistami GLP1 receptorov (LEADER, SUSTAIN-6) [17,18,30], ktoré po rokoch sklamaní a rozpakov priniesli nielen presvedčivé dôkazy o morbiditno-mortalitnom benefite za definovaných okolností, ale prehodnotili aj naše doterajšie nazerania na ciele liečby a naznačili nové trendy [17,31]. Zatiaľ čo medicínske možnosti a okolnosti použitia definujú súhrnné informácie o lieku (SPC), ktoré sú medzinárodné a súčasne právne záväzné, možnosti využívania liečby hradenej zo zdravotného poistenia definujú indikačné obmedzenia, ktoré je v súčasnej dobe možné považovať za akceptovateľné [23].

Ad 2. Odklon od „glukocentrického“ prístupu a výber farmák podľa benefitov/rizík dokázaných EBM a podľa klinických charakteristík pacienta

Donedávna sa jednotlivé farmaká hodnotili predovšetkým podľa efektu na pokles glykémie, mieru poklesu HbA_{1c}, riziko hypoglykémie, vplyv na telesnú hmotnosť, nežiaduce účinky a ekonomické nároky liečby [16]. Hoci tieto parametre zostávajú aj naďalej dôležitými charakteristikami jednotlivých terapeutických skupín a účinných látok, čoraz viac sa uprednostňuje prístup k liečbe s preferenciou výberu príslušnej účinnej látky podľa klinických charakteristík pacienta s ohľadom na benefit/riziká príslušného lieku potvrdené EBM. Takýto prístup podnietili a umožnili najmä výsledky 3 nedávnych štúdií: EMPA-REG OUTCOME s empagliflozínom, LEADER s liraglutidom a SUSTAIN-6 so semaglutidom, ktoré preukázali kardiovaskulárny (KV) morbiditno-mortalitný benefit u pacientov s už prekonanou KV príhodou alebo

Tab. 1. Výsledky štúdií kardiovaskulárnej bezpečnosti SGLT2 inhibítora empagliflozínu a agonistov GLP1 receptora (liraglutid, semaglutid a lixisenatid)

SLEDOVANÉ MORBIDITNO-MORTALITNÉ BENEFITY	ŠTÚDIA účinná látka		
	EMPA-REG OUTCOME empagliflozín HR (95% CI)	LEADER liraglutid HR (95% CI)	SUSTAIN-6 semaglutid HR (95% CI)
kompozitný cieľ	0,86 (0,74–0,99)	0,87 (0,78–0,97)	0,74 (0,58–0,95)
úmrtie z KV príčin	0,62 (0,49–0,77)	0,78 (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)
nefatálny IM	0,87 (0,71–1,09)	0,88 (0,75–1,03)	0,74 (0,51–1,08)
nefatálna CMP	1,24 (0,92–1,67)	0,89 (0,72–1,11)	0,61 (0,38–0,99)
revaskularizácia			0,65 (0,50–0,86)
hospitalizácia pre SZ	0,65 (0,50–0,85)	0,87 (0,73–1,05)	1,11 (0,77–1,61)
nefropatia (nová alebo zhoršujúca sa)	0,61 (0,53–0,70)	0,78 (0,67–0,92)	0,64 (0,46–0,88)

CMP – cievna mozgová príhoda IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárny SZ – srdcové zlyhávanie

prítomným KV ochorením. Ten spočíval v redukcii KV úmrtnosti (empagliflozín, liraglutid), priaznivom vplyvne na srdcové zlyhávanie (empagliflozín) a redukcii rizika cievnej mozgovej príhody a potreby periférnej a koronárnej revaskularizácie (semaglutid), **tab. 1**. Ak teda pacient spĺňa charakteristiky vyššie uvedeného KV rizika (prekonaná KV príhoda, prítomné KV ochorenie), mala by byť v jeho liečbe uvážaná aj liečba empagliflozínom alebo liraglutidom [21]. Rovnaké odporúčanie ako SDS uvádza aj najnovšie odporúčanie ADA [1], kanadskej diabetologickej spoločnosti [7], odporúčania švajčiarskej diabetologickej spoločnosti a ďalšie. Semaglutid nebol zatiaľ do klinickej praxe uvedený.

Ad 3. Preferenčný výber liekových skupín a účinných látok podľa EBM pre skupiny pacientov s rovnakou klinickou charakteristikou

Efekt jednotlivých skupín perorálnych antidiabetík (PAD) na zníženie glykémie a HbA_{1c} je porovnateľný. Rozdiely sú však v podiele pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá, vo vplyve na telesnú hmotnosť, vo výskyte hypoglykémii, v závažnosti nežiaducich účinkov, potenciálnych rizikách a v kontraindikáciách, možnostiach použitia pri poklese renálnych funkcií či pri hepatálnom poškodení a ďalších okolnostiach. Zásadnou problematikou pri hodnotení PAD, ktorej sa v súčasnosti venuje azda najviac pozornosti, je otázka KV rizika/KV benefitu jednotlivých účinných látok. Dôvodom je skutočnosť, že KV ochorenia sú u pacientov s DM2T hlavnou príčinou morbidity a mortality. Pozornosť sa však venuje aj vplyvu na funkcie obličiek a onkologickej morbidite/mortalite. V tejto súvislosti sa poukazuje, že rozdiely v morbiditno-mortalitných benefitoch a rizikách nie sú iba medzi skupinami, ale aj medzi jednotlivými účinnými látkami v rámci rovnakých skupín antidiabetík. Ako sa ukázalo aj historicky, ani v jednej zo skupín sa neuplatňuje komplexný „class efekt“, čo zdôrazňuje potrebu individuálneho hodnotenia každej účinnej látky zvlášť a zdôvodňuje preferenčný výber niektorých z nich. Takýto postoj sa uplatňuje aj v odporúčaní SDS [21]. SDS z hľadiska bezpečnosti hodnotí jednotlivé účinné látky jednak na základe dokázaných morbiditno-mortalitných benefitov, jednak na základe nežiaducich účinkov a oficiálnych varovaní FDA.

Hendikep na základe známych nežiaducich účinkov alebo varovaní FDA

Rozdiely jestvujú medzi účinnými látkami všetkých terapeutických skupín antidiabetík. Z bigvanidov zostal v klinickej praxi iba metformín, a to z dôvodu závažných nežiaducich účinkov ostatných zástupcov tejto skupiny (laktátová acidóza). Podobne pri prípravkoch na báze sulfonylurey jestvujú rozdiely v riziku hypoglykémie, prírastku na hmotnosti, a najmä riziku KV mortality, ktoré väčšina prípravkov so sulfonylureou zvyšuje [27]. Výnimkou je gliklazid MR, ktorý má riziko hypoglykémie porovnateľné s gliptínmi, je kardiovaskulárne bezpečný, a naviac, prejavuje aj dlhodobý renálny bene-

fit [27,31]. Rovnako pri agonistoch PPAR γ receptorov zostal v Európe v klinickom používaní iba pioglitazón, pre hepatotoxický účinok troglitazónu a riziko zvýšeného výskytu KV príhod a úmrtia pri podávaní rosiglitazónu [8,25,26]. Pri gliptínoch (inhibítoroch DPP4), ktoré v porovnaní so sulfonylureou vedú k významne nižšiemu výskytu hypoglykémie a nevedú k prírastku na hmotnosti, sú varovaním FDA zaťažené prípravky saxagliptín a alogliptín pre potenciálne riziko srdcového zlyhávania [9]. Takéto varovanie však neplatí pre sitagliptín, ktorý preukázal KV bezpečnosť [13], ani pre linagliptín. Pri inhibítoroch SGLT2 (gliflozínach) vydala FDA nedávno varovanie pre prípravky kanagliflozín a dapagliflozín v súvislosti s rizikom akútneho renálneho poškodenia a amputácií nohy [9]. Okrem uvedených morbiditno-mortalitných benefitov/rizík sa pri výbere s potenciálom preferencie uplatňujú aj ďalšie vlastnosti, ako je možnosť podávania s ohľadom na funkcie obličiek a pečene [21].

Preferencia na základe EBM dokázaného benefitu

Nedávno boli publikované výsledky 3 klinických štúdií zameraných na KV riziko nových molekúl u pacientov s vysokým KV rizikom, ktorí už prekonali niektorú z KV príhod alebo mali prítomné KV ochorenie. Všetky tieto štúdie nielenže potvrdili KV bezpečnosť, ale súčasne dokumentovali aj morbiditno-mortalitný benefit hodnotených farmák. V prvej z nich (EMPA-REG OUTCOME) viedol empagliflozín k významnému poklesu rizika primárneho kompozitného cieľa, ktorý pozostával z nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody a kardiovaskulárneho úmrtia. Nedosiahol sa síce pokles výskytu samotných KV príhod, bol však dokázaný výrazný mortalitný benefit, ktorý predstavoval redukcii KV úmrtí až o 38 % a ktorý pravdepodobne súvisel najmä s priaznivým efektom na srdcové zlyhávanie. Liečba empagliflozínom viedla k významnému poklesu hospitalizácií a úmrtí pre srdcové zlyhávanie až o 39 %. Okrem toho liečba empagliflozínom viedla k významnému spomaleniu progresie nefropatie o 42 % [15,30,31]. Pri ostatných inhibítoroch SGLT2 sa výsledky štúdií zameraných na kardiovaskulárny benefit ešte len očakávajú. Priaznivý kardiovaskulárny efekt sa na základe metaanalýz predbežne javí aj pri dapagliflozine [28].

Pri agonistoch GLP1 receptorov preukázala kardiovaskulárny benefit štúdia LEADER s liraglutidom [17], liečba ktorým rovnako viedla k významnému poklesu rizika primárneho kompozitného cieľa. Ten podobne ako v predchádzajúcej štúdii pozostával z nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody a KV úmrtia. Liečba liraglutidom sa spájala so významne nižšou KV mortalitou (o 22 %) a redukcii nefropatie (rovnako o 22 %). Trend redukcii výskytu nefatálneho infarktu a nefatálnej cievnej mozgovej príhody nedosiahol štatistickú významnosť. Tá sa však dosiahla v prípade iného dlho účinkujúceho agonistu GLP1 receptorov semaglutidu v štúdiu SUSTAIN-6, ktorej výsledky preukázali významný pokles nefatálnej cievnej mozgovej príhody (až o 39 %) a tiež významný

pokles potreby periférnej a koronárnej revaskularizácie (o 35 %), tab. 1 [18].

Miesto DPP4i, SGLT2i a aGLP1R v terapeutickom algoritme

Ako už bolo uvedené, najnovšia inovácia americkej diabetologickej asociácie (ADA) pre liečbu diabetes mellitus 2. typu z roku 2017 odporúča uväziť liečbu empagliflozínom alebo liraglutidom u pacientov s prítomným kardiovaskulárnym ochorením s cieľom redukcie mortality [1]. Podobné odporúčanie uvádza aj kanadská diabetologická spoločnosť [7] a ďalšie spoločnosti. Takéto odporúčanie vyplýva aj z aktuálneho terapeutického odporúčania SDS [21]. Odpovedať však na otázku, aké je vzájomné postavenie SGLT2 inhibítorov (SGLT2i, resp. empagliflozínu) a agonistov GLP1 receptora (resp. liraglutidu), a teda u ktorých pacientov preferovať príslušný prípravok, nie je jednoduché ani jednoznačné a názor SDS môže byť preto iba orientačný a pracovný s cieľom napomôcť pri rozhodovaní v praxi.

Ak sa jedná o pacienta v úvodných štádiách diabetu, ktorý neprekonal KV príhodu, resp. nemá prítomné KV ochorenie, sa agonista GLP1 receptora (aGLP1R) javí ako vhodný výber liečby najmä v kombinácii s metformínom. V porovnaní s inými možnosťami liečby aGLP1R ponúkajú na tejto pozícii nielen lepší efekt na zníženie glykémii a HbA_{1c} , ale aj efekt na KV rizikové faktory, ako je krvný tlak, telesná hmotnosť, či parametre chronického subklinického zápalu pri nízkom riziku hypoglykémie a nežiadúcich účinkov liečby [24]. Vzhľadom k injekčnému podaniu 1-krát denne až 1-krát týždenne je tiež predpoklad lepšej adherencie pacienta k liečbe. Využitie SGLT2i na tejto pozícii zatiaľ neumožňuje indikačné obmedzenie (IO). Pri výbere do trojkombinácie k metformínu a prípravku sulfonylurey výber medzi aGLP1R a SGLT2i závisí od úvahy lekára a ďalších charakteristík pacienta [2,22,28].

Ak sa jedná o pacienta s už prekonanou KV príhodou, je možnosťou výberu SGLT2i alebo aGLP1R s ohľadom

na IO. Ak sa jedná súčasne o pacienta s prejavmi srdcového zlyhávania, je favoritom SGLT2i empagliflozín, ktorý má EBM dôkaz priaznivého vplyvu na srdcové zlyhávania a redukcii mortalitných dôsledkov už prítomných KV príhod. Ak sa jedná o pacienta, ktorý prekonan cievnu mozgovú príhodu, mohlo by byť vhodnou voľbou použitie aGLP1R liraglutidu, a to najmä z nepriameho dôvodu, že iný dlhodobý účinkujúci aGLP1R semaglutid (zatiaľ nebol uvedený do klinickej praxe) viedol k významnej redukcii výskytu tejto komplikácie. Hazard ratio (HR) a horný konfidenčný interval (CI) tejto komplikácie bol pri liraglutide v štúdiu LEADER priaznivejší než pri empagliflozíne v štúdiu EMPA-REG OUTCOME (tab. 1), hoci ani pri jednom z liekov sa nejednalo o štatisticky významný efekt. Na druhej strane, empagliflozín prejavoval mortalitný benefit aj u pacientov po cievnej mozgovej príhode [31].

Oba prípravky pravdepodobne znižujú mortalitu odlišným spôsobom. Kým pri empagliflozíne sa okrem zníženia „preloadu“ a „afterloadu“ v dôsledku diuretického efektu uvažuje o zlepšení energetického metabolizmu myokardu s nižšou spotrebou kyslíka a zvýšenou dodávkou kyslíka vďaka vyššiemu hematokritu [12], pri liraglutide sa uvažuje o komplexnom efekte vedúcom k spomaleniu progresie aterosklerózy [2,22,29]. Mechanizmy, ktorými prípravky prispievajú k mortalitnému benefitu, však vyžadujú ďalšie štúdie.

Ad 4. Zdôraznenie individualizácie cieľov pre glykemickú kontrolu Intenzívna liečba? Áno, v úvode ochorenia!

Pre prognózu pacienta je rozhodujúci stav glykemickej kontroly počas prvých 10 rokov. Ukázalo sa, že normalizácia glykémie počas prvých rokov ochorenia sa z dlhodobého hľadiska významne podieľa na redukcii nielen mikrovaskulárnych ale aj makrovaskulárnych komplikácií vrátane infarktu myokardu a úmrtia z akejkoľvek príčiny [14]. Na druhej strane, snaha o normalizáciu glykémii

Tab. 2. Kritériá a odporúčané hodnoty parametrov glykemickej kontroly podľa konkrétneho stavu pacienta

parameter	hodnota	poznámka
HbA_{1c}	< 6,5 %	novozistený resp. krátkotrvajúci (< 4–6 rokov) DM, mladší pacient, bez KVO, bez významnejších komorbidít, pri liečbe RDO, monoterapiou, dvojkombináciou PAD (aGLP-1R) alebo inzulínom (bazálnym), u ktorého sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7 %	monoterapia, dvojkombinácia, trojkombinácia PAD, inzulín (bazálny, bifázický, IIT), bez závažných komorbidít, u ktorého sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	7,5 %	stredne dlhé (8–12 rokov) až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonané KVO, inzulín IIT, komorbidity
	< 8,0	pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (> 15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro a makrovaskulárne komplikácie, prekonané KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje obtiažne alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability glykémii
	< 8,5 %	pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo so syndrómom neuvedomovania si hypoglykémie, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8 % dosahuje obtiažne, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby
FPG	4–8	podľa kritéria HbA_{1c}
PPG	5–10 (12)	podľa kritéria HbA_{1c}

FPG – glykémia na lačno (fasting plasma glucose) PPG – postprandiálna glykémia (postprandial glucose) RDO – režimové a diétne opatrenia

u pacientov s dlhšie trvajúcim diabetom a už prekonalnou KV príhodou, resp. už prítomným KV ochorením (ale aj inými vážnymi komorbiditami) síce prispieva k ďalšej redukcii progresie retinopatie a nefatálneho infarktu myokardu, súčasne však môže zvyšovať riziko fatálneho či nefatálneho srdcového zlyhávania a úmrtia z kardiovaskulárnej či inej príčiny [3]. SDS preto podobne ako iné spoločnosti odporúča individualizáciu cieľových hodnôt parametrov glykemickej kontroly s ohľadom na terén pacienta. Tab. 2 sumarizuje hodnoty HbA_{1c} akceptovateľné v jednotlivých situáciách. Kým u pacientov s novozisteným diabetom bez komplikácií a KV ochorení sa odporúčajú najprísnejšie kritériá, t.j. normalizácia glykémii, s progresiou diabetu, výskytom komplikácií a komplexnosťou (náročnosťou) liečby v zmysle kombinovanej liečby sa z intenzity kritérií glykemickej kontroly mierne ustupuje [16].

Poznámka k hypoglykémii

Iatrogénna hypoglykémia predstavuje závažný medicínsky problém. Tento fenomén nielenže limituje intenzifikáciu glykemickej kontroly, ale spája sa aj so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej a celkovej morbidita a mortality. Jedná sa pritom o častý nežiadúci účinok, ktorého frekvencia narastá s intenzifikáciou glykemickej kontroly, ako aj stupňovaním terapeutických krokov.

Otázka iatrogénnej hypoglykémie, ako nežiaduceho účinku a potentného kardiovaskulárneho aj celkového rizika je veľmi často diskutovanou témou. Na túto problematiku je však potrebné pozeráť z viacerých uhlov pohľadu. Hypoglykémia, obzvlášť ťažká, predstavuje nepochybne závažný rizikový faktor, ktorý zvyšuje kardiovaskulárnu aj celkovú mortalitu a výskyt hypoglykémii narastá s intenzifikáciou glykemickej kontroly. Mortalitné riziko hypoglykémie je však nezávislé od intenzity glykemickej kontroly a dosiahnutej úrovne kompenzácie [6].

Veľmi dôležitou otázkou pri hodnotení rizika a výskytu hypoglykémie je „terén“ pacienta, s potrebou individualizácie pri rozhodovaní o cieľoch a spôsobe glykemickej kontroly. Sklon k hypoglykémii u individuálnych pacientov pri rovnakej liečbe a dosiahnutých hodnotách glykemickej kontroly je totiž rôzny a častejší výskyt hypoglykémie podľa viacerých autorov identifikuje akýchsi „zraniteľnejších“, resp. „viac chorých“ pacientov s inou komorbiditou (hepatálnou, renálnou, endokrinologickou či onkologickou) a labilnejšími obrannými systémami, čo môže samo osebe zvyšovať kardiovaskulárnu aj celkovú mortalitu [20]. Hypoglykémia teda predstavuje nielen rizikový faktor, ale aj marker identifikujúci rizikových pacientov [4,6,20]. Aj keď vzťah medzi hypoglykémiou a zvýšenou mortalitou zostáva predmetom diskusií, sú preferované terapeutické postupy s nízkym rizikom hypoglykémie.

Ad 5. Zdôraznenie správnej klasifikácie diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je veľmi heterogénne ochorenie s účasťou rôznych patofyziologických mechanizmov,

ktoré sa uplatňujú na úrovni viacerých orgánov. Klasifikácia do 4 základných typov podľa etiológie (diabetes mellitus 1. typu – DM1T, diabetes mellitus 2. typu – DM2T, iné špecifické typy diabetu a gestačný diabetes) z roku 1998 [5] je účelná, mnohokrát však limitovaná neistotou vyplývajúcou práve z uvedenej heterogenity. V bežnej klinickej praxi často nie je jednoduché odlíšiť ani dva najčastejšie sa vyskytujúce typy diabetu, DM1T, ktorý je vo väčšine prípadov podmienený autoimunitnou inzultídou s deštrukciou B-buniek a následným deficitom inzulínu, od DM2T, ktorý je veľmi heterogénne ochorenie s rôznym vzájomným pomerom zníženej citlivosti na inzulín a funkčnej poruchy sekrécie inzulínu s relatívnym nedostatkom, ale aj (neskorším) úbytkom inzulínu v absolútnom množstve v priebehu vývoja ochorenia. Takéto „čierno-biele“ odlíšenie zrejme ani nie je možné, nakoľko jednotlivé klinické znaky vrátane laboratórnych sa relatívne často prekrývajú a nemožno vylúčiť, že u rovnakého pacienta sa môže súčasne (paralelne) alebo následne uplatňovať kombinácia viacerých patofyziologických mechanizmov a ich klinických a laboratórnych prejavov, vrátane tých, ktoré sú charakteristické pre „odlišné etiologické“ typy diabetu.

V nedávnej štúdii spomedzi 625 pacientov z celého Slovenska s diagnózou DM2T [19], ktorí boli odoslaní k hospitalizácii v NEDU v Ľubochni, až 81 (13 %) malo prítomné autoprotilátky proti antigénovým štruktúram B-buniek, pričom vo všetkých prípadoch sa jednalo o autoprotilátky GADA (GADA⁺) a u časti z nich boli súčasne prítomné aj autoprotilátky IA2A. Hoci výskyt GADA je u hospitalizovaných pacientov pravdepodobne vyšší než v populácii bežných ambulantných pacientov, výsledky poukázali na pretrvávajúcu neistotu pri klasifikácii DM diagnostikovaným v dospelom veku. Spomedzi GADA⁺ pacientov malo 31 % (t.j. 4 % pacientov z celého súboru vyšetrených pacientov s DM2T) nízke hodnoty C-peptidu (< 0,2 nmol/l) a 28 % (t.j. 3,7 % z celku) pacientov hodnoty C-peptidu v intermediárnom pásme 0,2–0,4 nmol/l. Vyšetrenie GADA a C-peptidu s ohľadom na ostatné relevantné charakteristiky (potreba liečby inzulínom, čas od diagnózy do začatia liečby inzulínom a pod) umožnilo preklasifikovať alebo „pridať“ diagnózu DM1T, resp. LADA ako hlavnú alebo súběžnú príčinu DM až u 2,9 % pacientov z celku. Jednalo sa o pacientov s nízkou hladinou C-peptidu (< 0,2 nmol/l), jednoznačnou pozitívou GADA a potrebou liečby inzulínom do 6 rokov od diagnózy diabetu). Pri stanovení hornej hranice C-peptidu < 0,4 nmol/l (t.j. vrátane intermediárnych hodnôt) sa podiel zvýšil až na 3,7 % pacientov. A ak sa nebral do úvahy čas do začatia liečby inzulínom, klinicky významnú úlohu autoimunitnej inzultídy bolo možné predpokladať až u 6,1 % pacientov povodne klasifikovaných a liečených ako DM2T [19]. Tieto zistenia majú nepochybne významný klinický dosah a zdôrazňujú význam vyšetrovania GADA a C-peptidu, nielen v čase jeho zistenia (keď napomáhajú nielen pri exaktnej klasifikácii DM), ale aj s odstupom času od diagnózy, keď u mnohých pacientov umožňujú prehodnotiť liečbu v zmysle začatia

liečby inzulínom (pokiaľ pacient ešte inzulínom liečený nebol) a/alebo vysadiť PAD, ktoré sú podľa SPC u pacientov s nízkou hladinou C-peptidu kontraindikované, nevhodné, resp. nie je dostatok skúseností pre ich používanie (vrátane SGLT2i či sulfonylurey).

SDS preto odporúča u každého pacienta v čase diagnózy DM v dospelom veku vyšetrenie hladiny C-peptidu a (resp. s ohľadom na hodnotu C-peptidu) aj autoprotilátok GADA. Znakmi, ktoré sa združujú s autoimunitnou inzulinidou a napomáhajú pri klasifikácii v čase diagnózy, sú vyššie titry autoprotilátok (GADA, IA2A), nízke hodnoty C-peptidu ($< 0,2$ nmol/l), skorá potreba liečby inzulínom a prítomnosť ochorenia štítnej žľazy autoimunitnej genézy. Znakmi zdôrazňujúcimi dominanciu mechanizmov typických pre DM2T (inzulinová rezistencia) je vyššia hodnota BMI, obvodu pása, normálna, resp. vyššia hodnota C-peptidu ($> 0,4$ nmol/l), nízka hodnota HDL, vyššie hladiny triglyceridov a vyšší krvný tlak [19].

Ad 6. Zdôraznenie významu edukácie, prekonávania klinickej inercie, adherencie k liečbe a liekovej „gramotnosti“ pacienta

Klinická inercia je pojem označujúci rozdiel medzi možnosťami a odporúčaniami EBM medicíny a skutočným stavom liečby a metabolickej kontroly. Jedná sa o bežný problém v liečbe pacientov s DM2T, ako ukazuje skutočnosť, že napriek dostupnosti mnohých moderných terapeutických možností, viac ako polovica pacientov nedosahuje terapeutický cieľ. Na tento stav vplyva viacero faktorov (dostupnosť, odmietanie liečby zo strany pacienta, limitácie vyplývajúce z indikačných obmedzení, ale tiež vážavé rozhodovanie lekára, keď liečba nie je včas a adekvátne intenzifikovaná, a ďalšie príčiny). Základným predpokladom úspešnej liečby je spolupráca podmienená edukáciou a adherencia pacienta k liečbe. Najúčinnější je ten liek, ktorý pacient aj skutočne užíva. Podľa viacerých údajov je však adherencia pacientov pri liečbe chronického ochorenia vrátane diabetes mellitus pri liečbe PAD < 80 %, pričom rozdiel v dosiahnutom HbA_{1c} pri rovnakej liečbe medzi adherentným (> 80 %) a nonadherentným (< 80 %) pacientom môže predstavovať až viac ako 0,5 % [11]. Adherencia k liečbe klesá s trvaním liečby, so zložitou podávaním, počtom denných dávok, počtom a rôznorodosťou užívaných liekov. Naopak, pacienti na režime 1-krát denne majú väčšiu adherenciu než na režime 2-krát denne (61 % vs 52 %), režimy s monoterapiou vykazujú lepšiu adherenciu než režimy s polyterapiou (49 % vs 26 %) a pacienti prechádzajúci z monoterapie, resp. voľnej kombinovanej liečby na fixnú kombináciu zlepšujú adherenciu o 23 %, resp. 16 %. Zatiaľ čo nonadherencia je príčinou > 10 % hospitalizácií ako aj zvýšených nákladov na liečbu, zlepšenie adherencie k medikácii sa združuje s lepšími výsledkami a lepšou prognózou pacienta [11].

Literatúra

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. Summary of revisions. Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1): S4–S5.

2. Buse J. LEADER Investigator Raises „Exciting Question“ Medscape. Jun 17, 2016. Dostupné z WWW: <<http://www.medscape.com/viewarticle/864870>>.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group]. Effect of intensive glucose lowering in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24): 2545–2559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>>.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [The ADVANCE Collaborative Group]. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes N Engl J Med 2008; 358(24): 2560–2572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus – Provisional report of WHO consultation. Diabetic Medicine 1998; 15(7): 539–553.
6. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010; 340: b4909. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4909>>.
7. [Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee]. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Can J Diabetes 2016; 40(3): 193–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.02.006>>.
8. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. [PROactive investigators]. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(9493): 1279–1289.
9. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). 2016. Dostupné z WWW: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>>.
10. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. Update 2016. Dostupné z WWW: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM493965.pdf>>.
11. Farmer AJ, Rodgers LR, Lonergan M et al. Adherence to Oral Glucose-Lowering Therapies and Associations With 1-Year HbA_{1c}: A Retrospective Cohort Analysis in a Large Primary Care Database. Diabetes Care 2016; 39(2): 258–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1194>>.
12. Ferranini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. Diabetes Care 2016; 39(7): 1108–1114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0330>>.
13. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15): 1577–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>>.
15. Cherney D et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation 2014; 129(5): 587–597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>>.
16. Inzucchi ES, Bergenstal RM, Buse JB et al. 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(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2441>>.
17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.

18. Marso, SP, Bain, SC, Consoli, A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
19. Martinka, E, Rončáková M, Mišániková M et al. Autoimmune insulinitis in patients with type 2 diabetes mellitus A randomized clinical trial in hospitalized patients. *Vnitř Lék* 2016; 62(7–8): 521–533.
20. Martinka E, Mišániková M. Iatrogénna hypoglykémia ako závažný medicínsky problém. *Interná Med* 2016; 16(4): 135–142.
21. Martinka E., Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu (v súlade s SPC, aktuálnym znením indikačných obmedzení a odporúčaní ADA/EASD). Stav k 31. 8. 2016 v spolupráci s členmi Výboru slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Interná Med* 2016; 16(7–8): 1-x.
22. McCall B. More LEADER: Liraglutide Delays Progression of Renal Events. *Medscape*. Sep 20, 2016. Dostupné z WWW: <<http://www.medscape.com/viewarticle/868994>>.
23. MZSR. Aktuálne znenie indikačných obmedzení pre preskripciu liekov hrađených z verejného poistenia. Dostupné z WWW: <<http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201605>>.
24. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 84–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1355>>.
25. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471.
26. Schernthaner G, Curie CJ, Schernthaner GH. Do We Still Need Pioglitazone for the Treatment of Type 2 Diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): S155–S161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dcS13-2031>>.
27. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32(15): 1900–1908. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>>.
28. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-016-0356-y>>.
29. Tucker ME. 'New Era' of Type 2 Diabetes Treatment as LEADER Unveiled? *Medscape*. Jun 13, 2016. Dostupné z WWW: <<http://www.medscape.com/viewarticle/864729>>.
30. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.
31. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
32. Zoungas S, Chalmers J, Neal B. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1392–1406. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>>.

doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.

✉ martinkaemil@hotmail.com

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o.,
Ľubochňa, Slovenská republika
www.nedu.sk

Doručeno do redakce 6. 2. 2017

1. INFORMÁCIA

Slovenská lekárska spoločnosť
Slovenská diabetologická spoločnosť

XXVII.

DIABETOLOGICKÉ DNI S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU

17. – 19. 5. 2017

GRAND HOTEL
PRESSBURG BRATISLAVA



SLOVENSKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ
SLOVAK DIABETES SOCIETY