

Výsledky projektu PROROK po 6 měsících intervence (Prospektivní observační projekt významu difference glykemie nalačno a postprandiální glykemie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu)

Denisa Janíčková-Žďárská¹, Pavlína Piřhová¹, Tomáš Pavlík^{2,3}, Milan Kvapil¹

¹ Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

² Institut biostatistiky a analýz LF MU Brno, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

³ Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Souhrn

Úvod: Projekt PROROK (Prospektivní observační projekt významu difference glykemie nalačno a postprandiální glykemie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu) měl charakter neinterventního, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 6 měsíců, jehož cílem byla kvantifikace významu rozdílu mezi glykemií nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby agonisty receptoru pro GLP1, resp. léčby inzulinem bazálním, premixovaným nebo kombinací bazálního a bolusového inzulínu. Lékaři vybírali léčbu pro neuspokojivě kompenzované pacienty dle vlastního uvážení, zařazeno bylo celkem 4 972 pacientů. **Cíl:** Cílem bylo zhodnocení výsledků intervence u pacientů zařazených do observačního projektu PROROK se zřetelem k volbě terapie ošetřujícím diabetologem po 6 měsících sledování. **Výsledky:** Průměrné zlepšení glykovaného hemoglobinu činilo v celém souboru 1,6 %, medián výsledného glykovaného hemoglobinu byl 5,9 %, resp. 5,8 % (bazální inzulin). Medián hmotnosti statisticky významně ve skupině osob léčené agonisty receptoru pro GLP1 ze 105 kg na 100 kg, v ostatních skupinách se nezměnil významně. Změna obvodu pasu v čase u všech pacientů a u jednotlivých skupin odpovídala změně hmotnosti. Medián změny glykemie nalačno byl v celém souboru po 3 měsících -1,7 mmol/l, po 6 měsících -2,4 mmol/l ($p < 0,001$). Největší absolutní pokles byl ve skupině léčených bazálním inzulinem (-2,8 mmol/l). Medián změny glykemie postprandiálně byl po 3 měsících -2,4 mmol/l, po 6 měsících -3,3 mmol/l. Největší absolutní pokles byl zaznamenán ve větvi léčené kombinací prandiálního a bazálního inzulínu (-3,9 mmol/l). Všechny rozdíly $p < 0,001$. **Závěr:** Výběr terapie v projektu PROROK je v konkordanci se základními poznatky o patofyziologii diabetu 2. typu a možnostmi individuálně volené cílené intervence antidiabetickou terapií. Výsledky 6měsíční observace potvrzují správnost individuální volby terapie. U skupiny diabetiků lišících se na začátku hmotností, obvodem pasu, glykemií nalačno a rozdílem mezi glykemií nalačno a postprandiálně vedla diferencovaně volená terapie ke stejnému konečnému výsledku, přitom absolutní změna sledovaných parametrů se lišila v jednotlivých skupinách.

Klíčová slova: agonisté receptoru pro GLP1 – bazální inzulin – intenzifikovaný inzulinový režim – inzulin – premixovaný inzulin – terapie diabetes mellitus 2. typu

The PROROK project results after 6 months of intervention (Prospective observation project focusing on the relevance of the difference between fasting blood glucose levels and postprandial blood glucose for estimation of success of type 2 diabetes therapy)

Summary

Introduction: The PROROK project (Prospective observation project focusing on the relevance of the difference between fasting and postprandial blood glucose levels for the estimation of success of type 2 diabetes therapy) had a character of non-interventional, prospective, multicentric observation study lasting 6 months, whose goal was to quantify the relevance of the difference between fasting and postprandial blood glucose levels to the success of the treatment with GLP1 receptor

agonists, resp. the treatment with basal, premixed insulin, or a combination of basal-bolus insulin. Physicians chose a therapy for patients with insufficiently compensated problems as they considered appropriate; 4 972 patients were included. **Goal:** Evaluation of the intervention results for the patients included in the PROROK observation project with a focus on the choice of therapy by the treating diabetologist after 6 months of observation. **Results:** An average improvement of the glycosylated hemoglobin values in the whole cohort reached 1.6%, the median of the resulting glycosylated hemoglobin reached 5.9% and 5.8% resp. (basal insulin). Statistically significant was the change in the median weight in the cohort treated with GLP-1 receptor agonists, from 105 kg to 100 kg; this did not significantly change in the other cohorts. The change of waist circumference over time in all patients and in the individual cohorts was consistent with the change of weight. The median change of fasting blood glucose levels in the whole cohort was -1.7 mmol/l after 3 months and -2.4 mmol/l ($p < 0.001$) after 6 months. The greatest absolute decrease was recorded in the cohort treated with basal insulin (-2.8 mmol/l). The median change of postprandial blood glucose levels was -2.4 mmol/l after 3 months and -3.3 mmol/l ($p < 0.001$) after 6 months. The greatest absolute decrease was recorded in the branch treated with a combination of prandial and basal insulin (-3.9 mmol/l). All differences $p < 0.001$. **Conclusion:** The choice of therapy in the PROROK project is in agreement with the basic findings in pathophysiology of type 2 diabetes and with the options of an individually chosen targeted intervention involving antidiabetic therapy. The results of the six-month observation have proven the individual choice of therapy correct. In the cohort of diabetic patients differing at the beginning in weight, waist circumference, fasting blood glucose and the difference between fasting and postprandial glucose levels, an individually chosen therapy led to the same final result, while an absolute change in the followed parameters differed in the individual groups.

Key words: therapy for type 2 diabetes mellitus – GLP1 receptor agonists – insulin – intensified insulin regimen – basal insulin – premixed insulin

Úvod

Základními patofyziologickými poruchami, které způsobují diabetes mellitus, jsou inzulinová rezistence a kvalitativní a kvantitativní porucha sekrece inzulinu [1]. U významné části pacientů se připojuje relativní insuficience inkretinové osy [2]. Hyperglykemie nalačno je obvykle korelátem inzulinové rezistence jaterních buněk, která způsobuje zvýšenou produkci glukózy hepatocyty v důsledku nedostatečné inhibice glykogenolýzy a glukoneogeneze [1]. Postprandiální hyperglykemie je při standardní diabetické dietě způsobena insuficíencí sekrece inzulinu [3].

Třídy antidiabetik, které jsou v současnosti k dispozici, ovlivňují různě intenzivně jednotlivé defekty přítomné u diabetu 2. typu, v důsledku pak zlepšují odlišné glykemie nalačno nebo exkurze postprandiální glykemie [4]. Bazální inzulinová analoga snižují primárně glykemie nalačno [5–7]. Agonisté receptoru pro GLP1 (agonisté GLP1R) snižují primárně postprandiální vzestup glykemie (exenatid, lixisenatid) [7–10], agonisté GLP1R s delším poločasem účinku snižují významně také glykemie nalačno (liraglutid) [11]. Agonisté GLP1R snižují také tělesnou hmotnost [12]. Premixované inzuliny snižují glykemie nalačno i postprandiální exkurze glykemie [13]. Podobně účinkuje režim bazálního inzulinu s prandiálními bolusy, jehož výhodou je jistá možnost individuálního nastavení jednotlivých dávek inzulinu [14].

Cílem práce bylo zhodnocení výsledků intervence u pacientů zařazených do observačního projektu PROROK se zřetelem k volbě terapie ošetřujícím diabetologem po 6 měsících sledování.

Popis projektu

Projekt PROROK (Prospektivní observační projekt významu difference glykemie nalačno a postprandiální gly-

kemie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu) měl charakter neintervenciho, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 6 měsíců, jehož cílem byla kvantifikace významu rozdílu mezi glykemií nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby agonisty GLP1R (skupina EG), resp. léčby inzulinem bazálním (skupina EB), premixovaným (skupina EP) nebo kombinací bazálního a bolusového inzulinu (skupina EIT).

V projektu se účastnilo 77 diabetologických ambulančí. Do projektu byli zařazeni pacienti, jejichž glykovaný hemoglobin byl vyšší než 6 % (podle IFCC – International Federation of Clinical Chemistry) a u nichž se ošetřující lékař rozhodl pro intenzifikaci jedním z výše uvedených způsobů. Zaznamenána byla základní antropometrická a laboratorní data, glykemie nalačno (fasting glycemia – FG) a postprandiálně (PPG), glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) a způsob léčby. Kontrolní data byla zaznamenána po 3 a 6 měsících [15].

Soubor pacientů

Do projektu PROROK bylo zařazeno celkem 4 972 pacientů. Na základě vyplněných údajů o typu diabetu, glykemie nalačno a po jídle při vstupní návštěvě a hodnotách glykovaného hemoglobinu při vstupní návštěvě i při kontrolních návštěvách po 3 a 6 měsících byla provedena validace.

Do analýzy byli zařazeni pouze pacienti splňující tato 4 kritéria:

1. pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM2T)
2. pacienti s hodnotou glykemie nalačno i po jídle v rozmezí od 2 mmol/l do 40 mmol/l
3. pacienti s hodnotou HbA_{1c} při vstupní návštěvě $\geq 6\%$ a $< 20\%$
4. pacienti s hodnotou HbA_{1c} při kontrolní návštěvě po 3 a 6 měsících $< 20\%$

Těmto kritériím vyhovovalo, a do analýzy tedy bylo zařazeno celkem 4 561 pacientů (tab). Zbýlých 411 pacientů nebylo zařazeno do analýzy z následujících důvodů, přičemž u 1 pacienta mohlo být nesplněno více než 1 kritérium:

- 68 pacientů bez DM2T, nebo typ DM není uveden
- 70 pacientů bez zaznamenané glykemie nalačno nebo po jídle při vstupní návštěvě
- 15 pacientů s hodnotou glykemie nalačno nebo po jídle < 2 mmol/l nebo > 40 mmol/l
- 122 pacientů bez vstupní hodnoty HbA_{1c} , nebo s hodnotou $\text{HbA}_{1c} \leq 6\%$, nebo $\text{HbA}_{1c} \geq 20\%$
- 163 pacientů bez uvedeného glykovaného hemoglobinu při kontrolní návštěvě po 3 a/nebo 6 měsících

Tab. 1. Počty pacientů v jednotlivých větvích dle nasazené léčby

větev projektu	n (%)
PROROK – EG	1 049 (23,0)
PROROK – EB	1 378 (30,2)
PROROK – EIIT	1 448 (31,7)
PROROK – EP	686 (15)

EG – léčba agonisty receptoru pro GLP1 EB – léčba inzulinem bazálním
EP – léčba inzulinem premixovaným EIIT – léčba kombinací bazálního a bolusového inzulínu

Podrobný popis celého souboru a jednotlivých pod-souborů, resp. rozdílů mezi jednotlivými skupinami pacientů je uveden v základní práci týkající se tohoto projektu [15].

Statistické metody

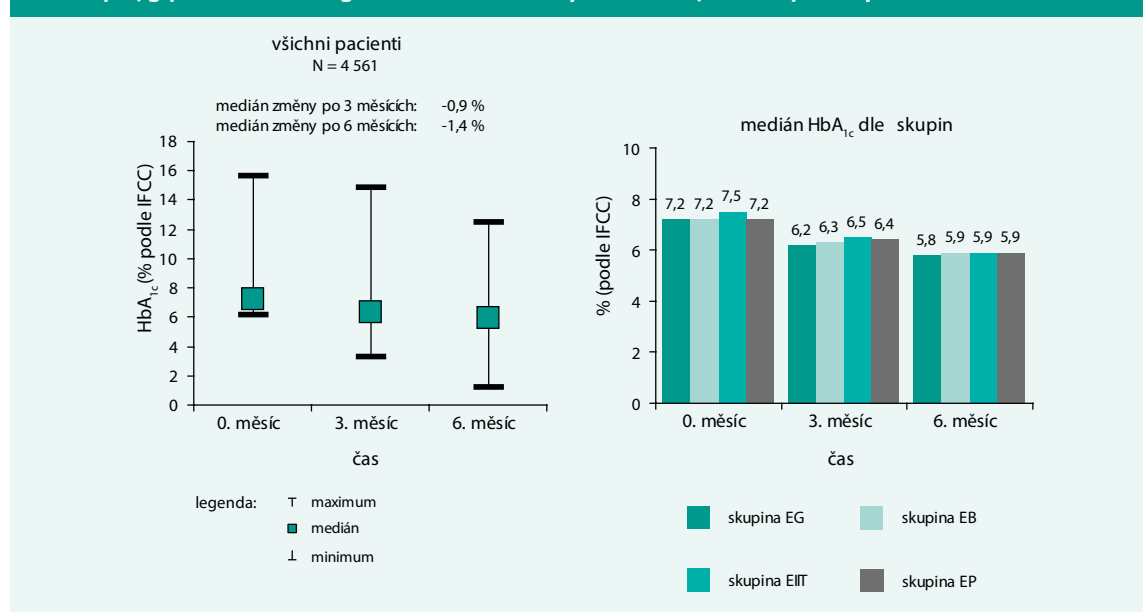
Data nasbíraná v projektu PROROK byla nejprve podrobena validaci s ohledem na klíčové údaje pro hodnocení primárního cíle studie. Na základě validace dat byl následně definován soubor pacientů pro analýzu. Popis souboru byl proveden s pomocí základních popisných statistik: četnosti, průměru, směrodatné odchylky, mediánu, minima a maxima. Rozdíly v demografických charakteristikách a laboratorních parametrech mezi sledovanými skupinami pacientů byly hodnoceny pomocí neparametrických testů – χ^2 testu pro kategoriální data a Kruskalova-Wallisova testu pro spojitá data. Jako hladina pro statistickou významnost byla uvažována hodnota 0,05.

Výsledky

Průměrné zlepšení glykovaného hemoglobinu bylo v celém souboru 1,6 %, medián výsledného glykovaného hemoglobinu byl 5,9 %, resp. 5,8 % (EG), graf 1. Ačkoliv medián hmotnosti se v celé skupině sledovaných osob nezměnil, poklesl medián hmotnosti statisticky významně ve skupině osob léčené agonisty receptoru pro GLP1 ze 105 kg na 100 kg (graf 2). Změna obvodu pasu v čase u všech pacientů a u jednotlivých skupin odpovídala změně hmotnosti (graf 3).

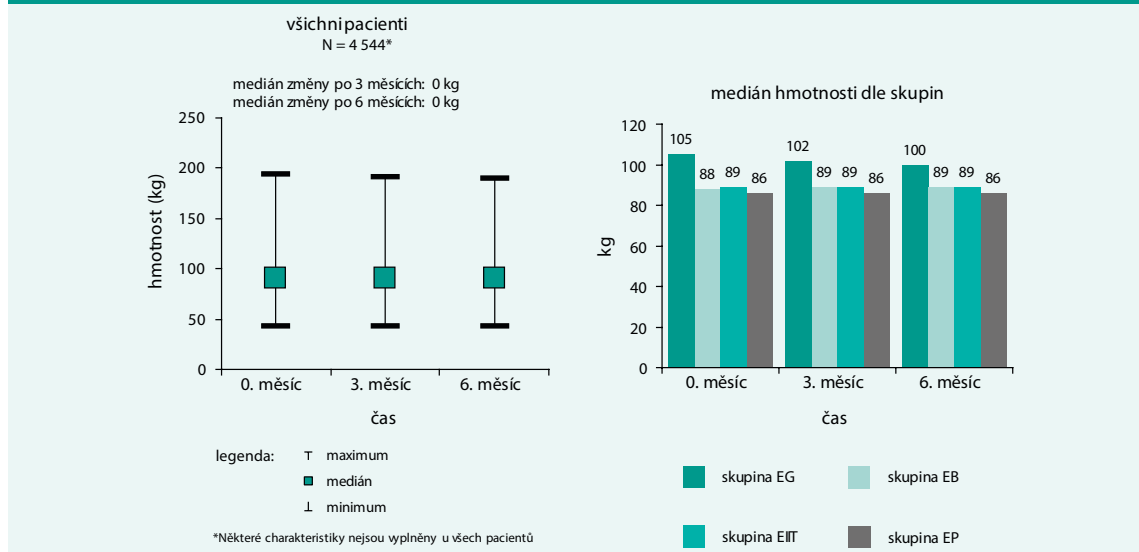
Vývoj glykemie nalačno v čase u všech pacientů a u jednotlivých skupin je zobrazen v grafu 4. Ačkoliv skupiny se na začátku liší (podrobně [15], $p < 0,001$), terapie volená diabetology dosáhla stejného konečného výsledku. Medián změny glykemie nalačno byl v celém souboru po 3 měsících -1,7 mmol/l a po 6 měsících -2,4 mmol/l ($p < 0,001$). Největší absolutní pokles

Graf 1. Vývoj glykovaného hemoglobinu v čase u všech pacientů a u jednotlivých skupin



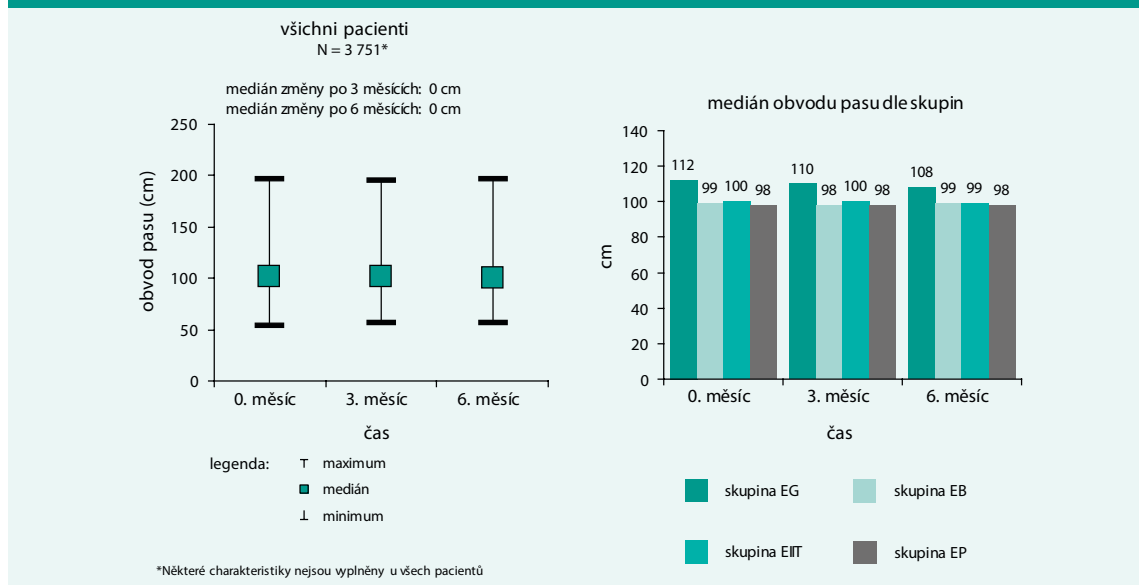
EG – léčba agonisty receptoru pro GLP1 EB – léčba inzulinem bazálním EP – léčba inzulinem premixovaným EIIT – léčba kombinací bazálního a bolusového inzulínu

Graf 2. Vývoj hmotnosti v čase u všech pacientů a u jednotlivých skupin: ačkoliv medián hmotnosti se v celé skupině sledovaných osob nezměnil, poklesla hmotnost statisticky významně ve skupině osob léčené agonisty receptoru pro GLP1



EG – léčba agonisty receptoru pro GLP1 EB – léčba inzulinem bazálním EP – léčba inzulinem premixovaným EIIT – léčba kombinací bazálního a bolusového inzulínu

Graf 3. Vývoj obvodu pasu v čase u všech pacientů a u jednotlivých skupin: změna obvodu pasu odpovídá změně hmotnosti



EG – léčba agonisty receptoru pro GLP1 EB – léčba inzulinem bazálním EP – léčba inzulinem premixovaným EIIT – léčba kombinací bazálního a bolusového inzulínu

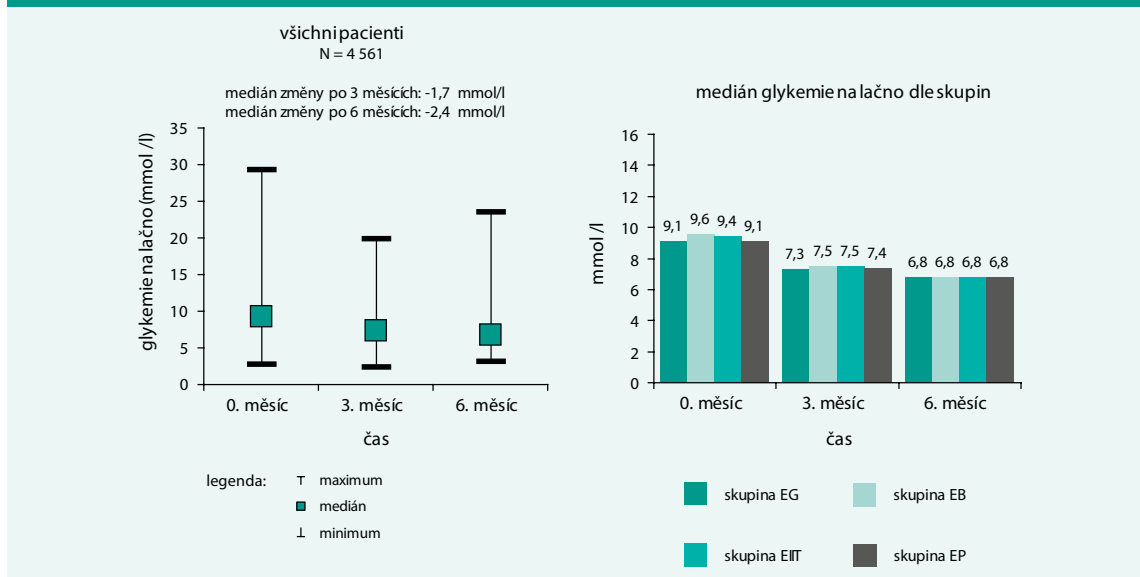
byl podle očekávání ve skupině léčených bazálním inzulinem (EB). Podobný výsledek byl zaznamenán u vývoje glykemie postprandiálně v čase u všech pacientů a u jednotlivých skupin (graf 5). Medián změny byl po 3 měsících -2,4 mmol/l, medián změny po 6 měsících byl -3,3 mmol/l. Největší absolutní pokles byl zaznamenán

ve větvi léčené kombinací prandiálního a bazálního inzulínu (IIT).

Diskuse

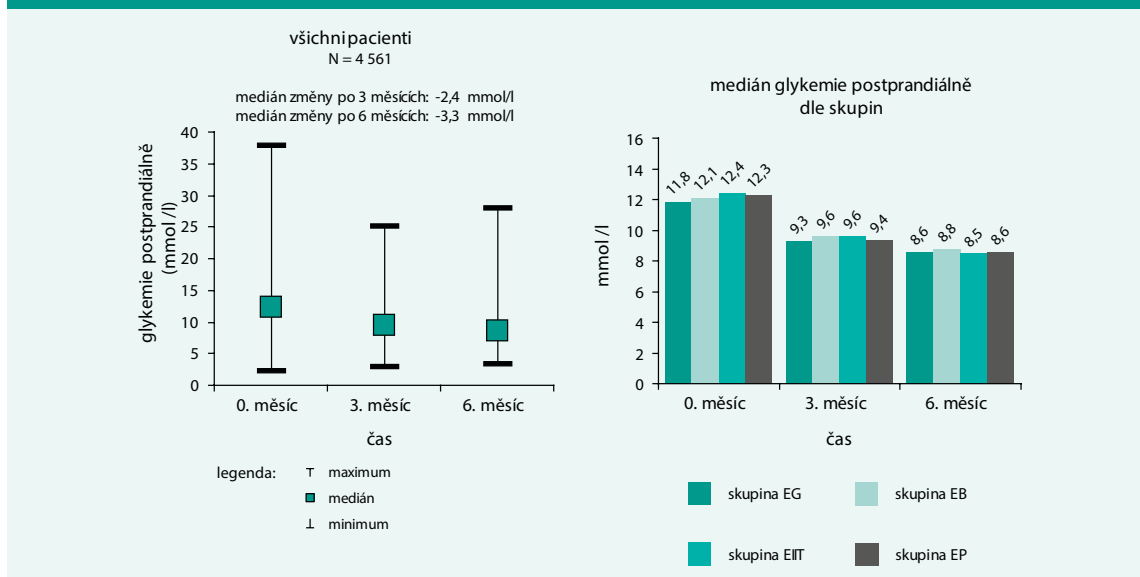
Projekt PROROK (Prospektivní observační projekt významu difference glykemie nalačno a postprandiální

Graf 4. Vývoj glykemie nalačno v čase u všech pacientů a u jednotlivých skupin: ačkoliv skupiny se na začátku liší (podrobně [15], $p < 0,001$), terapie volená diabetologu dosáhla stejného konečného výsledku



EG – léčba agonisty receptoru pro GLP1 EB – léčba inzulinem bazálním EP – léčba inzulinem premixovaným EIIT – léčba kombinací bazálního a bolusového inzulínu

Graf 5. Vývoj glykemie postprandiálně v čase u všech pacientů a u jednotlivých skupin: ačkoliv skupiny se na začátku liší (podrobně [15], $p < 0,001$), terapie volená diabetologu dosáhla podobného konečného výsledku



EG – léčba agonisty receptoru pro GLP1 EB – léčba inzulinem bazálním EP – léčba inzulinem premixovaným EIIT – léčba kombinací bazálního a bolusového inzulínu

glykemie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu) měl charakter neinterventního, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 6 měsíců, jehož cílem byla kvantifikace významu rozdílu mezi glykemií nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby agonisty GLP1R (skupina EG), resp. léčby

inzulinem bazálním (skupina EB), premixovaným (skupina EP) nebo kombinací bazálního a bolusového inzulínu (skupina EIIT). Lékaři vybírali léčbu pro neuspokojivě kompenzované pacienty dle vlastního uvážení [15]. Projekt se tak blíží reální praxi, ve které může lékař volit terapii podle individuálního profilu pacienta na

rozdíl od randomizovaných klinických studií. Observační studie se dostávají do popředí zájmu právě proto, že se do doporučených postupů pro terapii dostávají aspekty individuálního výběru antidiabetika [16].

Bazální inzulin snižuje zejména glykémii nalačno [5–7]. Tato léčba vedla k největšímu poklesu glykémie nalačno. Agonisté GLP1R jsou v České republice hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění podle tzv. indikačního omezení „P“. Limitem je krom jiných podmínek index tělesné hmotnosti (BMI) vyšší než 35 kg/m². Tato podmínka samozřejmě ovlivňuje výběr pacientů, koreluje s nejvyšším BMI v této skupině. Proto ve skupině EG byla významně vyšší hmotnost i BMI [15]. Agonisté GLP1R snižují tělesnou hmotnost pacientů, v souladu s tím je v našem souboru zaznamenán pokles mediánu hmotnosti o 5 kg. Změně hmotnosti odpovídá změna obvodu pasu.

S postupnou progresí diabetu 2. typu se snižuje zejména postprandiální sekrece inzulinu [1]. Korelátem je vyšší exkurze glykémie postprandiálně [17]. V této fázi je neúčinnější intervencí prandiální inzulin. Tuto terapii (EIIt a EP) volili lékaři právě u osob s nejvyšším rozdílem mezi glykemií nalačno a postprandiálně [15]. Po 6 měsících léčby pak u těchto osob došlo k nejvyššímu absolutnímu poklesu mediánu rozdílu mezi glykemií nalačno a postprandiálně.

Podle primární analýzy volby terapie [15] je zřejmé, že výběr terapie v projektu PROROK je v konkordanci se základními poznatky o patofyziologii DM2T a možnostmi individuálně volené cílené intervence antidiabetickou terapií. Lékaři účastníci se v projektu PROROK volili většinou terapii racionálně. Výsledky 6měsíční observace potvrzují správnost jejich volby. U skupiny diabetiků lišících se na začátku hmotností, obvodem pasu, glykemií nalačno a rozdílem mezi glykemií nalačno a postprandiálně vedla diferencovaně volená terapie ke stejnému konečnému výsledku, přitom absolutní změna sledovaných parametrů se lišila v jednotlivých skupinách.

Poznámka: Hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} jsou uváděny v % (podle IFCC – International Federation of Clinical Chemistry), protože projekt vznikl v době, v níž laboratoře udávaly výsledek v těchto jednotkách, hodnoty v mmol/mol získáme vynásobením číslem 10.

Práce byla podpořena Diabetickou asociací ČR.

Literatura

1. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37(6): 667–687.
2. Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic

review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia* 2013; 56(5): 965–972.

3. Kvapil M, Perušičová J. Postprandiální glykémie. Triton: Praha 2006. ISBN 80–7254–785–2.

4. DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med* 2010; 123(3 Suppl): S38–S48.

5. Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med* 2011; 123(4): 17–26.

6. Philis-Tsimikas A. Initiating basal insulin therapy in type 2 diabetes: practical steps to optimize glycemic control. *Am J Med* 2013; 126(9 Suppl 1): S21–S27.

7. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 559–569.

8. Roubíček T, Mráz M, Bártlová M et al. Vliv 6měsíčního podávání exenatidu na kompenzaci diabetes mellitus 2. typu, antropometrické a biochemické parametry. *Vnitř Lék* 2010; 56(1): 15–20.

9. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372(9645): 1240–1250.

10. Riddle MC, Aronson R, Home P et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (Get-Goal-L). *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2489–2496.

11. Degen KB, Juhl CB, Sturis J et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(5): 1187–1194.

12. Sun F, Chai S, Li L et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 157201. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/157201>>.

13. Kvapil M. Premixované inzuliny v léčbě diabetu. *Remedia* 2013; 23(5): 2–8.

14. Moghissi E, King AB. Individualizing insulin therapy in the management of type 2 diabetes. *Am J Med* 2014; 127(10 Suppl): S3–S10.

15. Janičková-Žďárská D, Piňhová P, Pavlík T et al. Volí diabetologové terapii racionálně? Základní výsledky projektu PROROK po 6 měsících intervence (Prospektivní observační projekt významu difference glykémie nalačno a postprandiální glykémie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu). *Vnitř Lék* 2015; 61(4): 295–300.

16. Inzucchi SE, 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.

17. Kvapil M. Klinický význam postprandiální glykémie u diabetu 2. typu. *Remedia* 2011; 21(5): 14–18.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

✉ milan.kvapil@fnmotol.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 15. 10. 2015

Přijato po recenzi 23. 10. 2015