

Léčba diabetes mellitus 2. typu – aktuální pohled na jednotlivé lékové třídy a strategii jejich použití

Jan Brož

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Nové lékové třídy zaměřené na diabetes mellitus 2. typu a jejich jednotliví zástupci, kteří se do klinického využití dostávají v posledních zejména 10 letech, postupně změnili paradigma pohledu na strategii léčby. Dřívější centrální role HbA_{1c} s ohledem na kombinaci léčby a ústřední role metforminu je především v úvodu léčby nově zachyceného pacienta modifikována jeho kardiovaskulárním a renálním profilem. Ten pak v případě jeho positivity nebo vysokého rizika kardiovaskulárních onemocnění by měl být léčen s pomocí inhibitorů SGLT2 a/nebo agonistů receptorů GLP-1. Zahájení léčby těmito preparáty nezávisí na hladině HbA_{1c} nebo na tom, zda pacienti užívají metformin, či nikoliv. Ústup od léčby perorálními léky s vysokým rizikem hypoglykemie je dalším specifickým rysem poslední dekády, nyní akcelerovaný rozšířenými možnostmi, čím tyto medikamenty nahradit. Nové léčebné preparáty a možnosti bariatrické chirurgie též umožňují efektivní ovlivnění míry obezity. Článek přináší aktuální pohled na strategii léčby tohoto onemocnění.

Klíčová slova: diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, hypoglykemie, obezita, HbA_{1c} .

Treatment of type 2 diabetes mellitus – a current view of the different drug classes and strategies for their use

New drug classes targeting type 2 diabetes mellitus and their individual representatives entering clinical use in the last 10 years in particular have gradually changed the paradigm of the treatment strategy. The former central role of HbA_{1c} with respect to combination therapy and the central role of metformin, especially in the initial treatment of a newly diagnosed patient, is modified by his cardiovascular and renal profile. The latter then, if positive or at high risk of cardiovascular disease, should be treated with SGLT2 inhibitors and/or GLP-1 receptor agonists. Initiation of treatment with these agents is not dependent on HbA_{1c} levels or whether or not patients are taking metformin. The retreatment from oral medications with a high risk of hypoglycemia is another specific feature of the last decade, now accelerated by the expanded options to replace these medications. New therapeutic agents and the possibilities of bariatric surgery also make it possible to effectively influence the level of obesity. This article provides an up-to-date perspective on treatment strategies for this disease.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular disease, hypoglycemia, obesity, HbA_{1c} .

Zatímco diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je od stanovení diagnózy stále léčen s pomocí inzulínu či jeho analog, tak dřívější doporučená terapeutická schémata stavějící na první místo volby v léčbě DM2T metformin byla v posledních letech posunuta. Důvodem byl vývoj a zavedení do klinické praxe několika nových lékových skupin, především GLP-1 analog a inhibitorů SGLT2, které kromě pozitivních

hypoglykemizujících účinků mají i pozitivní vliv na kardiovaskulární a renální systém organismu (1, 2).

V článku jsou v úvodu popsány jednotlivé medikamenty či lékové skupiny, ve druhé jeho části pak zmíněna aktuální doporučená strategie jejich využívání v terapii. Kontraindikace a nežádoucí účinky léků ani úhradová omezení jednotlivých lékových skupin nejsou v rámci

omezeného rozsahu textu komplexně popsány a je samozřejmě na ně třeba při vedení léčby brát zřetel.

Medikamenty užívané v léčbě DM2T

Vedle režimových opatření, mezi které patří zejména optimalizace a kontrola hmotnosti a přiměřená fyzická aktivita (2), a bariatrických výkonů je klíčovým faktorem kompenzace onemocnění medikamentózní léčba. Ta byla shrnuta v řadě aktuálních review a doporučení (3–23).

Perorální antidiabetika a neinzulinové injekční preparáty

Metformin

Metformin je perorální antidiabetikum, které snižuje glykemii nálačno i glykemii postprandiální. Kromě zvýšení inzulínové senzitivity působí také cestou snížení syntézy glukózy v játrech a její střevní absorpce. Navzdory rozsáhlým a dlouholetým zkušenostem s klinickým používáním metforminu však není podstata jeho účinku stále plně objasněna (22, 24, 25).

Od ostatních skupin perorálních hypoglykemik se liší tím, že má podstatně nižší riziko hypoglykemie a nevede k hyperinzulinemii (26), jeho užití u těžších forem renální insuficience je omezené či kontraindikované (27). Kromě DM se metformin zkoumá také pro použití při hubnutí, v léčbě syndromu polycystických ovarií, při malignitách, HIV, a dokonce i při covidu-19 (28).

Aktuální postavení v léčbě: metformin byl dlouhodobě jednoznačným lékem první volby, protože má příznivý vliv nejen na HbA_{1c} , ale mírně i na hmotnost a kardiovaskulární mortalitu (29). Bez ohledu na jeho významné výhody, jeho vysokou účinnost a nízké riziko nežádoucích účinků však panuje stále větší shoda na tom, že pro některé pacienty mohou být jako první linie léčby současně vhodnější či dokonce vhodnější i jiné medikamenty.

Osobám s DM2T, které mají buď prokázané kardiovaskulární onemocnění založené na ateroskleróze (AS-KVO), nebo u nichž je vysoké riziko vzniku AS-KVO, srdečního selhání nebo chronické onemocnění ledvin, se aktuálně doporučuje užívat také léky, jako je SGLT2i nebo GLP-1 RA, které jsou vhodné pro snížení některých KVO či renálních rizik. Zahájení léčby těmito preparáty nezávisí na hladině HbA_{1c} nebo na tom, zda pacienti užívají metformin, či nikoliv – podrobněji viz níže (1, 2). Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Vzhledem k indikačním posunům se mírně liší i některá aktuálně platná doporučení. Česká diabetologická společnost ve svých aktuálních doporučeních (vydáno v roce 2020) považuje metformin za lék první volby a jiné antidiabetikum doporučuje použít buď při jeho nesnášenlivosti, nebo po zvážení indikace příslušné skupiny s ohledem na komorbiditu pacienta. Jako alternativu uvádí možnost začít s dvoj- či trojkombinací antidiabetik volených s ohledem na komorbiditu, obvykle při HbA_{1c} na 60 mmol/mol (30).

Oproti tomu Evropská kardiologická společnost doporučuje s cílem snížení rizika AS-KVO upřednostnit v léčbě DM2T použití přípravků snižujících glykemii s prokázanými kardiovaskulárními (KV) přínosy následovanými přípravky s prokázanou KV bezpečností před přípravky

bez prokázaného KV přínosu nebo prokázané KV bezpečnosti. Pokud je poté třeba podání dalších hypoglykemizujících látek, je na místě zvážit metformin (31, 32).

Thiazolidindiony

Thiazolidindiony (TZD) účinkují na základě vazby na receptor gamma aktivovaný peroxisomovým proliferátorem (PPAR- γ) v buněčném jádře. Tato vazba moduluje expresi genů zapojených do metabolismu glukózy a zvyšuje citlivost na inzulín ve svalových, tukových a jaterních buňkách. Mezi hlavní výhody TZD patří zlepšení kontroly glykemie snížením hladiny cukru v krvi, potenciální zachování funkce β -buněk pankreatu a v některých případech pozitivní dopad na lipidový profil, kardiovaskulární rizika a snížení zánětu (33). Na druhou stranu může léčba pioglitazonem zvyšovat riziko přírůstku hmotnosti, periferních a retinálních otoků, dušnosti, hospitalizace pro srdeční selhání, a především u žen zlomenin kostí (34, 35).

Vliv pioglitazonu, jako aktuálně jediného užívaného zástupce TZD, na kardiovaskulární riziko u pacientů s DM2T je nejednoznačný. Starší studie PROactive ukázala významný pokles fatálního/nefatálního infarktu myokardu (HR = 0,77; 95% CI 0,60–1,00; $p = 0,046$) a cévní mozkové příhody (HR = 0,82; 95% CI 0,70–0,97; $p = 0,020$) (36). Avšak relativně recentní metaanalýza zjistila, že pioglitazon významně neovlivňuje závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE), úmrtnost ze všech příčin (37).

Nový prostor pro léčbu pioglitazonem přinesla randomizovaná placeboem kontrolovaná studie IRIS, ve které byl pioglitazon podáván pacientům, kteří nedávno prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku. Mezi pacienty, kteří dostávali pioglitazon, bylo riziko cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu nižší než u těch, kteří dostávali placebo (HR 0,76, 95% CI, 0,62–0,93; $p = 0,007$) (38).

Pioglitazon má dále prokázané pozitivní účinky u steatohepatitidy asociované s metabolickou dysfunkcí (MASH) u diabetických i nediabetických pacientů (39) včetně osob s prediabetem (40). Na základě těchto výsledků je pioglitazon doporučen jako lék volby u biopsicky prokázané MASH (2, 41).

Aktuální postavení v léčbě: je obvykle lékem pozdějších linií, specifický význam má při prokázané MASH. Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

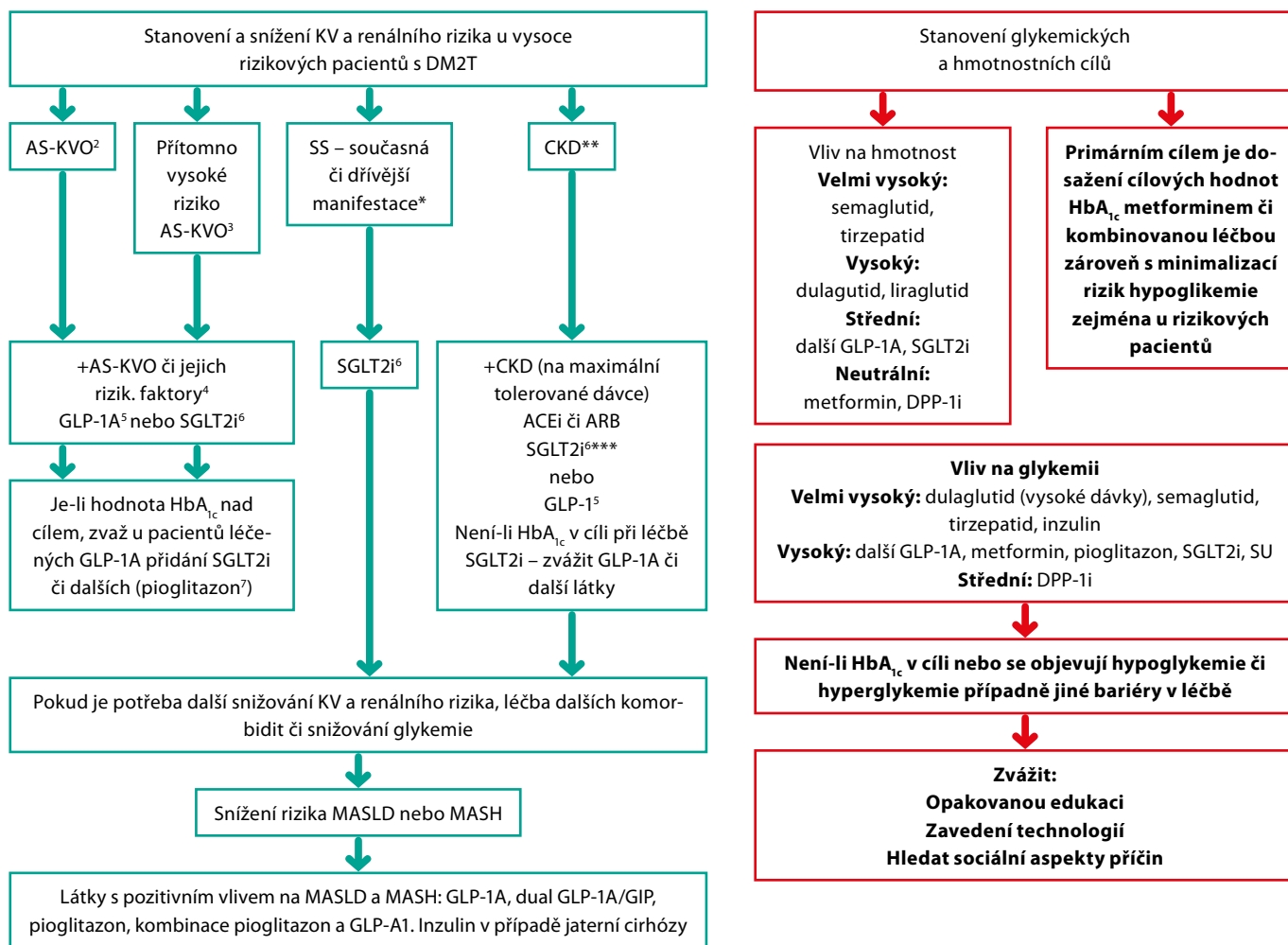
Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey (SU) snižují glykemii především tím, že zvyšují sekreci inzulínu v β -buňkách, byť v čase v souvislosti s úbytkem β -buněk tento efekt dlouhodobě klesá. SU také omezují glukoneogenezi v játrech, odbourávání lipidů na mastné kyseliny a snižují clearance inzulínu v játrech (42).

SU patří k neúčinnějším perorálním hypoglykemizujícím lékům, ale jsou spojeny s přírůstkem hmotnosti a vyšším rizikem hypoglykemií (1). Starší zástupci SU s sebou nesou ve studiích naznačené riziko KVO (43), toto riziko nebylo prokázáno u novějšího zástupce gliklazidu (44).

Aktuální postavení v léčbě: Aktuálně je v zemích s rozvinutým zdravotnickým systémem patrný odklon od SU (2). Důvodem jsou

Obr. 1. Paradigma léčby DM2T. Schéma péče o cílové orgány postižované DM je rámováno zeleně, červeně pak schéma péče o glykémii a hmotnost (Adaptováno podle ADA, 2025. 2)¹



Legenda: Základem péče je stanovení rizik kardiovaskulárních a renálních onemocnění a cílové hodnoty HbA_{1c}/glykémie a hmotnosti.

¹U pacientů s SS, CKD, KVO nebo s více rizikovými faktory pro KVO by rozhodnutí o nasazení GLP-1A nebo SGLT2i mělo být učiněno bez ohledu na užívání metforminu a hodnotu HbA_{1c}.

²AS-KVO: KVO založená na ateroskleróze. Do této skupiny se počítají pacienti s KVO (ICHs, CMP, ICHDK).

³Riziko AS-KVO zahrnuje obvykle pacienty ≥ 55 let věku s alespoň dvěma rizikovými faktory (obezita, hypertenze, kouření, dyslipidemie, albuminurie).

⁴Silné doporučení je pro pacienty s KVO a méně silné pro ty s jen rizikovými faktory KVO.

⁵U GLP-1A studie ukázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčiny i ze všech příčin, IM, SS a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory. Jedna renální studie ukázala pozitivní vliv na zpomalení poklesu eGFR a snížení rizika úmrtí z KV příčiny při použití GLP-1A u pacientů s DM2T a KVO.

⁶U SGLT2i studie zaměřené na KV a renální rizika ukázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčiny i ze všech příčin, IM, hospitalizací pro srdeční selhání a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory.

⁷Nižší dávky pioglitazonu mohou být lépe tolerovatelné a stejně efektivní jako jeho vyšší dávky.

*S dokumentovanou sníženou ejekční frakcí či zachovanou funkcí levé komory.

**eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo albuminurie (ACR ≥ 3,0 mg/mmol) při opakovaném měření.

***SGLT2i mohou být nasazeny při eGFR < 20 ml/min/1,73 m²; terapie pokračuje do zahájení dialýzy či transplantace; hypoglykemizující efekt je snížen od eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Zkratky: ARB – blokátory receptoru pro angiotenzin-2; AS-KVO: KVO založená na ateroskleróze; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; KVO – kardiovaskulární onemocnění; SGLT2i – inhibitory SGLT2; GLP-1A – analoga GLP-1; KVO – kardiovaskulární onemocnění; MACE – major adverse cardiac events – smrt z kardiovaskulárních příčin, akutní koronární syndrom, hospitalizace z kardiálních příčin; ICHS – ischemická choroba srdeční; CMP – cévní mozková příhoda; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; MASH – steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí; MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí

výše uvedené nežádoucí účinky a to, že jsou k dispozici nové látky snižující hladinu glukózy jinými mechanismy. SU tedy aktuálně nejsou doporučovány jako léky první nebo druhé volby.

Jichž použití by mělo být zváženo u pacientů, kteří nejsou dobře kontrolováni metforminem a u nichž jsou SGLT-2i, GLP-1 RA a DPP-4i kontraindikovány nebo nejsou tolerovány, nejsou dostupné nebo

nejsou cenově přijatelné. Konsenzuální panel odborníků publikovaný v časopise Diabetes, Obesity and Metabolism v roce 2020 doporučil zařadit sulfonyleureu jako možnost pro pozdější linie (45). Čtyřkombinační léčba by tedy zahrnovala metformin, SGLT-2i, GLP-1 RA a sulfonyleureu k zajištění dalšího poklesu HbA_{1c}, především k dosažení mikrovaskulární ochrany (45). Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

INZERCE

Glinidy

Glinidy jsou také inzulínová sekretagoga, zvyšují však uvolňování inzulínu z β -buněk stimulací odlišných receptorů než SU. Hlavními zástupci této lékové skupiny jsou repaglinid a nateglinid (46).

Při použití jako monoterapie vykazují podobnou klinickou účinnost jako SU, avšak mají kratší trvání účinku, více odpovídající periodě přísunu glukózy z jídel, jsou převážně metabolizovány játry, bohužel také vedou k navýšení hmotnosti (47, 48, 49). Metaanalýza studií účinku glinidů ukázala u repaglinidu pokles HbA_{1c} až o 2,1 % (DCCT), zatímco nateglinid zaznamenal pokles pouze o 0,2 až 0,6 % (50, 51).

Hlavním nežádoucím účinkem je opět hypoglykemie. Nicméně tyto příhody jsou méně časté než u SU. Těžké hypoglykemie jsou vzácné, ale mohou se vyskytnout (50, 52).

Aktuální postavení v léčbě: stejně jako u derivátů SU se od nich ustupuje a glinidy jsou odsouvány až do pozdějších linií léčby, jsou však užitečné i jako monoterapie v případech kontraindikace dalších preparátů či jejich finanční nedostupnosti s nižším rizikem hypoglykemie než SU.

Inhibitory alfa-glukosidázy

Polysacharidy a disacharidy podléhají ve střevě enzymatickému štěpení alfa-glukosidázou na monosacharidy. Inhibitory alfa-glukosidázy toto štěpení reverzibilně inhibují a snižují tak postprandiální hyperglykémii bez rizika hypoglykemie. Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální, např. bolesti břicha, plynatost a průjem, může dojít k elevaci alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) (53).

Prvním lékem skupiny byla a jejím hlavním představitelem stále je akarboza, která zaznamenala po 16 týdnech léčby snížení průměrné hladiny HbA_{1c} cca o 5–8 % v relaci k dávce preparátu (100, 200 a 300 mg) a významně větší efekt ve srovnání s placebem (53).

Případné hypoglykemie u pacientů se současnou léčbou akarbozou v kombinaci s jinými antidiabetiky by měly být zaléčeny výhradně glukózou (53).

Aktuální postavení v léčbě: aktuální doporučení ADA ji neuvádí mezi hlavními lékovými skupinami, lze ji použít do léčebné kombinace. Uplatnění může nalézt např. při hypoglykemiích po bariatrických operacích, kdy zpomalením absorpce glukózy nedojde k rychlé sekreci inzulínu.

Inhibitory SGLT2 – glifloziny

Inhibitory SGLT2 (SGLT2i) kompetitivně blokuje SGLT2 v segmentech S1 ledvinných proximálních tubulů. Výsledkem je snížená reabsorpce glukózy a sodíku a jejich zvýšené vylučování do moči. Účinek SGLT2i je nezávislý na hladině inzulínu a je spojen s nízkým rizikem hypoglykemie (54).

Inhibitory SGLT-2 snižují hladinu HbA_{1c} o 0,7–1,0 % bez ohledu na to, zda je lék užíván samostatně, nebo v kombinované léčbě. Bylo prokázáno, že SGLT-2i dále vedou k průměrnému úbytku hmotnosti o 2 až 3 kg během 6 měsíců. Užívání SGLT-2i také v některých studiích snižuje krevní tlak, a to až o 5 mm Hg u systolického a o 2 mm Hg u diastolického krevního tlaku (55, 56).

Několik studií prokázalo, že užívání SGLT2i snižuje riziko kardiovaskulárních příhod (57). Empagliflozin se ukázal účinnější než

placebo ve zlepšení kontroly glykémie a současném snížení MACE, KV úmrtí, úmrtí ze všech příčin a hospitalizací z KV příčin ve studii EMPA-REG OUTCOME (58). Studie DECLARE-TIMI 58 neprokázala, že by dapagliflozin snižoval KV úmrtí nebo úmrtnost ze všech příčin, ale prokázala snížení počtu hospitalizací pro KV onemocnění a snížení progresu renálního selhání u pacientů bez prokázaného KV onemocnění (59). Kanagliflozin významně snížil riziko KV příhod a progresu albuminurie u pacientů s DM2T (odhalila též vyšší výskyt amputací a zlomenin kostí) v programu CANVAS (60). Studie EMPEROR-Preserved ukazuje, že empagliflozin snížil složené riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání u pacientů se zachovanou ejekční frakcí bez ohledu na to, zda měli, či neměli DM (61). Ve studii DELIVER dapagliflozin zlepšil kombinované riziko srdečního selhání nebo kardiovaskulárního úmrtí u pacientů, kteří prodělali srdeční selhání a kteří měli mírně sníženou nebo zachovanou ejekční frakci (62). Studie srdečního selhání DAPA-HF a studie EMPEROR-Reduced prokázaly pozitivní účinek SGLT2i u pacientů se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), ať už s preexistujícím DM2T, nebo bez něj (63, 64).

Několik studií také ukázalo, že užívání SGLT2i snižuje výskyt renálních příhod. Ve studii CREDENCE kanagliflozin snížil riziko end-stage renálního selhání ve srovnání s placebem o 30 % (65). Studie DAPA-CKD prokazuje pozitivní přínos dapagliflozinu na renální ukazatele u osob s chronickým onemocněním ledvin bez ohledu na to, zda trpí DM (66). Studie EMPA-KIDNEY prokázala, že léčba empagliflozinem snižuje riziko progresu onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin více než placebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (67).

Léčba SGLT2i je spojena s některými nežádoucími účinky, z nichž hlavní jsou objemová deplece, zvýšené riziko genitálních infekcí, v jedné studii prokázané vyšší riziko amputací spojené s kanagliflozinem, které další analýzy nepotvrdily (56, 68, 69). Vzácně se může vyskytnout diabetická ketoacidóza při středně vyšší glykémii (tzv. euglykemická), která je obvykle spojena s akutním onemocněním, nadměrnou konzumací alkoholu, sníženým perorálním příjmem, operačním stresem nebo chybným snížením dávky inzulínu, pokud ho má pacient v léčbě (56, 70). Ve vzácných případech jsou inhibitory SGLT2 spojovány s Fournierovou gangrénou, ale celkové riziko je nízké (56).

Aktuální postavení v léčbě: U SGLT2i studie zaměřené na KV a renální rizika ukázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčiny i ze všech příčin, IM, hospitalizací pro srdeční selhání a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory. Jsou proto lékem první volby u pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo srdečním selháním aktuálně či v minulosti, kteří vykazují sníženou nebo zachovanou ejekční frakci. Bez ohledu na to, zda dosáhli cílových hodnot HbA_{1c} nebo jsou léčeni metforminem. Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Glifloziny mohou být podávány i z nefrologické a kardiologické indikace pacientům s DM i bez něj. Zde se indikační kritéria pro jednotlivé látky liší stejně tak, jako úhrady pojišťovnou. Pro přesné indikace a úhradová pravidla, která se v čase mění, odkazují na příslušné stránky SÚKL (71).

Inkretinová mimetika (agonisté receptorů GLP-1 a GIP, inhibitory DPP-IV)

Glukagonu podobný peptid (GLP) a glukózo-dependentní inzulotropní polypeptid (GIP) jsou inkretiny, hormony, které se uvolňují ve střevě po přísunu glukózy. GLP-1 je peptid obsahující 36 aminokyselin vylučovaný L-buňkami střeva, GIP je peptid obsahující 24 aminokyselin, který je secernován především ve specifických K-buňkách lokalizovaných v duodenu a v proximální části jejunu. Podstatou jejich antidiabetického účinku je zvýšení sekrece inzulínu. Oba hormony jsou degradovány s pomocí dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Plazmatický poločas obou hormonů není delší než několik minut, což je zásadní problém pro jejich přímé využití v léčbě (72, 73).

Nicméně jsou využity v léčbě nepřímo, a to v případech GLP-1 jako: 1) jeho analog; 2) blokátory enzymu DPP-4. V případech GIP pak jako jeho analog.

Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4

Enzym DPP-4 je důležitým negativním modulátorem inkretinového systému. Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4i) jeho blokádou zvyšují koncentrace GLP-1 a zvyšují tak uvolňování inzulínu. Výsledkem jsou řadou studií potvrzené efekty na snížení hladiny HbA_{1c} , redukcii zánětu a velikosti adipocytů. Další výhodou je to, že jsou hmotnostně neutrální a nesou nízké riziko hypoglykemie (74). Obavy z jejich vztahu k akutní pankreatitidě a karcinomu pankreatu se nepotvrdily (75).

Ve studii SAVOR saxagliptin zvyšoval riziko hospitalizací pro srdeční selhání, obdobné, ale nesignifikanční výsledky byly prokázány i ve studii EXAMINE s alogliptinem. Ačkoli příčina není v současné době známa, FDA saxagliptin ani alogliptin u pacientů se srdečním selháním nedoporučuje (76, 77, 78).

DPP-4i může také snižovat renální mikroalbuminurii, což ukázala studie SAVOR-TIMI53 testující saxagliptin v rozvoji a progresi mikroalbuminurie u pacientů s DM (76, 79), stejně tak jako linagliptin (80).

Aktuální postavení v léčbě: ve srovnání s ostatními základními léky (inzulin, metformin, GLP-1 A, SGLT2i) mají DPP-4i nejslabší účinek na snížení HbA_{1c} . Pacienti s DM2T a středním kardiovaskulárním rizikem profitují více z nasazení GLP-1 A či SGLT2i než DPP-4. SGLT2i více snižují riziko hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů u více rizikových pacientů než DPP-4 (81). Ty nejsou doporučovány do kombinace s GLP-1 A či duálními analogy receptorů pro GLP-1 A/GIP pro minimální adjuvantní účinek na HbA_{1c} (2). Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Analoga GLP-1

Užívaná analoga mají prodloužený poločas a podle typu se podávají 2x denně, jednou denně či jednou týdně.

Krátkodobě působící GLP-1 analoga snižují HbA_{1c} v průměru o 0,8–1,2 % (DCCT), dlouhodobě působící až o 1,0–1,8 %. Léčba je spojena i s poklesem hmotnosti 4–6 kg u semaglutidu a 2–4 kg, ostatních preparátů, která je vysvětlována komplexním působením (vlivem na snížení chuti k jídlu, zpomaleným vyprazdňováním žaludku). Všechna analoga snižují systolický tlak přibližně o 2–5 mm Hg, ale mají méně konzistentní vliv na diastolický krevní tlak, mírně snižují koncentraci LDL cholesterolu a triglyceridů. Dochází také ke zvýšení tepové frekvence v průměru o 2–5

tepů za min. Toto zvýšení tepové frekvence nemá vliv na kardiovaskulární aparát, a to ani u pacientů, kde je zvýšení výrazné (82, 83).

GLP-1 analoga mají také pozitivní dopad na kardiovaskulární a renální systém. S ohledem na kardiovaskulární dopady studie REWIND s dulaglutidem vs. placebo ukázala, že u pacientů DM2T, kteří již v minulosti prodělali ischemickou kardiovaskulární příhodu nebo kteří pro ni vykazují rizikové faktory, je riziko kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a cévní mozkové příhody obecně významně nižší u pacientů ve větvi s účinnou látkou (84). GLP-1 Analoga mají i pozitivní vliv na kardiovaskulární aparát. Studie LEADER s použitím liraglutidu oproti placebo prokázala, že u pacientů s DM2T dochází ke snížení rizika nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody, a rizika smrti ze všech příčin (85). Studie SUSTAIN-6, v níž byl použit s. c. semaglutid oproti placebo, prokázala, že u pacientů s DM2T s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění dochází ke snížení rizika smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody i cévní mozkové příhody obecně (86). Pacienti s DM2T měli riziko kardiovaskulárního úmrtí a úmrtí ze všech příčin nižší u skupiny léčené p. o. semaglutidem oproti placebo ve studii PIONEER 6 (87). Nejnověji pozitivní vliv na KV i renální rizika u pacientů s CKD a DM2T prokázala studie FLOW, ve které proti placebo užití semaglutidu jednou týdně s. c. vedlo k o 24 % nižší incidenci renálního selhání a o 29 % nižší incidenci fatálních kardiovaskulárních příhod u pacientů s DM2T s chronickým onemocněním ledvin a hodnotou $HbA_{1c} < 86$ mmol/mol; průměrná doba sledování byla 3,4 roku (88).

Pozitivní renální vliv stran end-stage renálního selhání byl prokázán u pacientů léčených liraglutidem, semaglutidem nebo dulaglutidem (84, 86, 89).

Analýza výsledků studie REWIND ukazuje, že dlouhodobé užívání dulaglutidu je u jedinců s DM2T spojeno s pozitivním ovlivněním renálních parametrů, nejvýznamnější účinek se týká nově zjištěné makroalbuminurie, která se vyskytuje méně u pacientů v terapeutické skupině ve srovnání s placebem (84).

Mezi časté nežádoucí účinky analog GLP-1 patří nevolnost, zvracení, průjem, čemuž se předchází zahájením léčby nižší dávkou a jejím postupným zvyšováním. Ve vzácných případech jsou agonisté receptorů GLP-1 spojováni s rakovinou slinivky břišní a štítné žlázy, ale celkové riziko je nízké (82).

Aktuální postavení v léčbě: U GLP-1 A studie prokázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčiny i ze všech příčin, IM, SS a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory. Jedna „renální“ studie ukázala pozitivní vliv na zpomalení poklesu eGFR a snížení rizika úmrtí z KV příčiny při použití GLP-1 A u pacientů s DM2T a KVO. GLP-1 A jsou doporučovány jako léky první volby u pacientů, u nichž bylo zjištěno nebo u nichž je vysoké riziko AS-KVO. Bez ohledu na to, zda dosáhli cílových hodnot HbA_{1c} nebo jsou léčeni metforminem. Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

GLP-1 analoga a bazální inzulin kombinované v jednom přípravku

Snaha o dosahování cílové kompenzace DM2T vedla u části pacientů podávat inzulínu i GLP-1 analoga současně v jednom léčebném

přípravku. Dávka GLP-1 RA se upravuje automaticky, tak, jak pacient „nastavuje“ předepsané dávky bazálního inzulínu (90).

Kombinovaná léčba těmito typy preparátů využívá komplementárních účinků jednotlivých léků (91–93). GLP-1 analog působí na postprandiální glukózu stimulací sekrece inzulínu, zvýšením pocitu sytosti, zpomalením vyprazdňování žaludku a inhibicí reakce na uvolňování glukagonu, zatímco bazální inzulín řeší zvýšenou glykemii nalačno především potlačením jaterní produkce glukózy a zároveň doplňuje nedostatečné množství organismem produkovaného inzulínu. Bylo prokázáno, že kombinovaná léčba těmito preparáty poskytuje účinnou léčbu glykemie s poklesem HbA_{1c} při sníženém či stejném riziku hypoglykemie a kardiorenální protekci obvykle doprovázeném sníženou dávkou inzulínu i poklesem hmotnosti (93–99).

I u těchto směsných preparátů bylo prokázáno větší snížení HbA_{1c} ve srovnání s GLP-1 RA samotným (100–102), menší přírůstek hmotnosti, snížení dávky inzulínu a snížení frekvence hypoglykemie ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulínem (103–105).

Duální agonista receptorů pro GLP-1/GIP

Další terapeutickou látkou založenou na inkretinech a novinkou roku 2024 na našem trhu je tirzepatid. Je to duální agonista receptorů pro GLP-1/GIP (GLP-1/GIP RA) podávaný injekčně jednou týdně (106). Tirzepatid má afinitu k receptoru GIP stejnou jako nativní GIP a afinitu k receptoru GLP-1 přibližně 5x slabší než nativní GLP (107).

Preparát prokazuje pozitivní účinek především na HbA_{1c} a úbytek hmotnosti, nežádoucí účinky jsou obdobného typu jako u GLP-1 RA. Studie SURPASS-2 testující podávání tirzepatidu v dávkách 5 mg, 10 mg nebo 15 mg nebo semaglutidu v dávce 1 mg prokázala, že všechny tři dávky tirzepatidu byly efektivnější než semaglutid, pokud jde o průměrný pokles HbA_{1c}. Kromě toho pacienti ve skupinách s tirzepatidem snížili hmotnost více než pacienti ve skupině se semaglutidem (108). Studie SURMOUNT-1 provedená s obézními nediabetickými pacienty testovala podávání tirzepatidu jednou týdně v dávkách 5 mg, 10 mg nebo 15 mg oproti placebo po dobu 72 týdnů, včetně 20týdenního období eskalace dávky. Tirzepatid byl spojen s výrazným signifikantním snížením tělesné hmotnosti, s průměrným procentním poklesem hmotnosti v 72. týdnu -15,0 % (95% CI, -15,9–-14,2) u 5 mg, -19,5 % (95% CI, -20,4–-18,5) u 10 mg a -20,9 % (95% CI, -21,8–-19,9) u 15 mg. Průměrný pokles u placebo byl -3,1 % (95% CI, -4,3–-1,9) (106).

Studie „SURMOUNT-2“ hodnotila účinnost a bezpečnost tirzepatidu ve srovnání s placebem při regulaci hmotnosti u osob žijících s obezitou a DM2T, kteří obdrželi alespoň jednu 10mg dávku tirzepatidu (n = 312), 15mg dávku tirzepatidu (n = 311) nebo placebo (n = 315). Průměrné změny tělesné hmotnosti v 72. týdnu u 10mg a 15mg tirzepatidu byly -12,8 % (SE 0,6) a -14,7 % (0,5), resp. -3,2 % (0,5), což vedlo k odhadovaným rozdílům v léčbě oproti placebo -9,6 % (95% CI -11,1–-8,1) u 10mg tirzepatidu a -11,6 % (-13,0–-10,1) u 15mg tirzepatidu (vše p < 0,0001). Zároveň došlo k signifikantnímu snížení hodnot HbA_{1c} oproti placebo (109).

Stran kardiiovaskulárních dopadů preparátu studie SURPASS-1 a -2 potvrdily, že dochází k významnému snížení triglyceridů, LDL cholesterolu a VLDL cholesterolu a významnému zvýšení HDL cholesterolu. Změny triglyceridů a VLDL cholesterolu jsou větší než při léčbě se-

maglutidem v dávce 1,0 mg/týden. Všechny studie SURPASS prokazují snížení systolického krevního tlaku v závislosti na dávce přibližně o 5–6 mm Hg, což je výraznější pokles než u léčby semaglutidem (v průměru o 3,6 mm Hg) u studie SURPASS-2 (110).

Studie SURPASS-4 testovala kardiiovaskulární bezpečnost tirzepatidu vs. inzulínu glargin. Do studie byly zařazeny osoby se známým koronárním, periferním arteriálním nebo cerebrovaskulárním onemocněním nebo osoby s jejich vysokým rizikem. Ukázalo se, že tirzepatid vede k většímu a klinicky významnému snížení HbA_{1c} než glargin a že je spojen s nižším výskytem hypoglykemie v 52. týdnu. Léčba tirzepatidem nebyla spojena s nadměrným kardiiovaskulárním rizikem. Post hoc analýza údajů studie SURPASS-4 prokázala, že u jedinců léčených tirzepatidem zpomaluje pokles eGFR a hodnot poměru albumin/kreatinin (111, 112).

Metaanalýza dostupných studií neprokázala zvýšené riziko nádorových onemocnění při užívání tirzepatidu (113). Schematicky je postavení této látky zobrazeno na obrázku 1.

Aktuální strategie léčby DM2T

Jak bylo uvedeno výše, zavedení do klinické praxe několika nových lékových skupin, především GLP-1 analog a inhibitorů SGLT2, které kromě pozitivních antihyperglykemických účinků mají i pozitivní vliv na kardiiovaskulární a renální systém organismu, zároveň s rozmachem bariatrické terapie umožnilo zásadní změnu terapeutického paradigmatu. Od kaskádového typu léčby, kdy byl, většinou počínaje metforminem, postupně podáván lék za lékem v případě nedostatečné kompenzace, se posunul k větší individualizaci léčby založené zejména na kardiiovaskulárním a renálním profilu pacienta i na míře jeho obezity. Zároveň se, vzhledem k riziku hypoglykemie, ustupuje od podávání SU i glinidů tam, kde je to možné.

Vedle strukturované změny životního stylu tam, kde je třeba, může být vhodné začít s kombinovanou léčbou, ve které se podle situace pacienta objevuje vedle metforminu i GLP-1 analog či SGLT_i, popřípadě oba preparáty. Doplnění či modifikace léčby s pomocí dalších preparátů včetně inzulínu či bariatrickou operací pak záleží na metabolické kompenzaci pacienta (1, 2). Schematicky je postup léčby zobrazen na obrázku 1.

Inzulín

Inzulín je podáván všem pacientům s DM1T a těm s DM2T a dalšími podtypy, kde není možná kompenzace obvyklými perorálními či injekčními přípravky. Výhodou inzulínu je vysoká hypoglykemizující účinnost, hlavním rizikem jsou hypoglykemie.

Z klinického pohledu jsou k dispozici dva základní typy inzulínu – bazální, kryjící bazální potřebu inzulínu, a prandiální, kryjící potřebu inzulínu po jídle. Obvykle jsou podávány injekčně inzulínovými pery, v případě léčby pomocí inzulínové pumpy je využit pouze prandiální inzulín. Inhalační inzulín je stále ve stadiu klinických zkoušek (114–116).

Prandiální inzuliny

Prandiální inzuliny se obvykle podávají před hlavními jídly, dle situace i před svačinami. Pacienti v ČR mají možnost využít lidský inzulín

a jeho analoga (lispro, aspart, glulisin a rychle působící aspart a rychle působící lispro) (6).

Bazální inzulin

K dispozici je lidský inzulin v úpravě NPH (neutrální protaminový inzulin Hagedorn), a jeho analoga 1. generace (detemir a glargin 100 U/ml) a 2. generace (glargin 300 U/ml a degludek) (6).

Směsi prandiálního a bazálního inzulinu

Směsi některých z výše uvedených inzulinu umožňují pokrytí denní potřeby inzulinem jen ve dvou denních dávkách, nevýhodou je obtížná titrace dávky a horší kompenzace (6, 8).

Rámcový pohled na principy léčby inzulinem u pacientů s DM2T

Navzdory novým typům perorálních antidiabetických léčivých přípravků mnoho pacientů s DM2T nedosahuje doporučených hodnot HbA_{1c} (< 53 mmol/mol) (117–119).

Analýza souboru UK Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ukázala, že 40–50 % funkce β -buněk bylo zničeno již v době diagnózy DM2T a postupně se snižovalo přibližně o 5 % ročně (120). Při tomto progredujícím průběhu nakonec osoby s DM2T k dobré kompenzaci potřebují externí dodávání inzulinu. Obvyklým postupem je zahájení inzulinové substituce jednou dávkou bazálního inzulinu, která je při dalším poklesu vlastní produkce často extendovaná na režim podání bazálního i preprandiálního inzulinu v IIR, který může nakonec plně odpovídat klasické léčbě pacientů s DM1T (121). V případě intenzifikace inzulinoterapie směrem k IIR je vhodné ponechat v léčbě GLP-1 A, SGLT2i či GLP-1/GIP RA případně jejich dávky modifikovat. Další podávání SU, glinidů a DPP-4i by mělo být omezené či ukončeno, neboť nepřináší žádný pozitivní kardioresnální efekt a zvyšují riziko hypoglykemií a navýšení hmotnosti (2).

Z klinické zkušenosti je patrné, že zahájení inzulinoterapie je i vlivem terapeutické setrvačnosti obvykle podáno jako poslední možnost léčby v pozdních stádiích vývoje DM2T (122–127), je však prokázáno, že dřívější zahájení má pozitivní dopady na míru metabolické kompenzace i zachování funkce β -buněk (128). Navíc, i když je léčba inzulinem zahájena, často dochází k nedostatečné titraci dávek inzulinu a s tím spojené přetrvávající suboptimální metabolické kontrole onemoc-

nění. K tomuto výsledku přispívá několik faktorů – nerespektování doporučených titračních algoritmů (129, 130), obavy z hypoglykemie nebo přírůstku hmotnosti (131) a nedostatečná komunikace na toto téma mezi lékařským týmem a pacientem (132). Mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky inzulinu patří hypoglykemie a nárůst hmotnosti a mohou být překážkou zahájení této léčby, pacientovi adherence k ní i dosažení léčebných cílů (133–136). Hypoglykemie souvisí s potentním hypoglykemizujícím účinkem inzulinu (137), přírůstek hmotnosti u DM je způsoben metabolickými účinky inzulinu, zvýšeným kalorickým příjmem a absencí strukturovaného stravovacího plánu (138, 139).

Inovované inzulinové preparáty v podobě nových analog (viz výše) více napodobují normální fyziologickou sekreci inzulinu s menším rizikem hypoglykemií (99). Do léčby inzulinem stále více pronikají CGM k titraci dávek inzulinu, i jejich zapojení do hybridního uzavřeného okruhu. Svoji roli sehrávají i „chytrá“ inzulinová pera a aplikace umožňující sledování všech důležitých parametrů léčby společně s algoritmy nabízejícími úpravu dávek inzulinu, v nástupu je telemedicína (2, 24, 140–142).

Závěr

Nové lékové třídy zaměřené na diabetes mellitus 2. typu a jejich jednotliví zástupci, kteří se do klinického využití dostávají v posledních zejména 10 letech, postupně změnily paradigma pohledu na strategii léčby. Dřívější centrální role HbA_{1c} s ohledem na kombinaci léčby a ústřední role metforminu je především v úvodu léčby nově zachyceného pacienta modifikována jeho kardiovaskulárním a renálním profilem. Ten pak v případě jeho positivity nebo vysokého rizika kardiovaskulárních onemocnění by měl být léčen s pomocí inhibitorů SGLT2 a/nebo agonistů receptorů GLP-1. Zahájení léčby těmito preparáty nezávisí na hladině HbA_{1c} nebo na tom, zda pacienti užívají metformin, či nikoliv. Pečlivá determinace kardiovaskulárních a renálních rizik je důležitou součástí faktů rozhodujících o léčebné kaskádě.

Ústup od léčby perorálními léky s vysokým rizikem hypoglykemie je dalším specifickým rysem poslední dekády, nyní akcelerovaný rozšířenými možnostmi, čím tyto medikamenty nahradit.

Nové léčebné preparáty a možnosti bariatrie též umožňují efektivní ovlivnění míry obezity.

Široké a komplexní možnosti léčby nyní poskytují potřebnou individualizaci léčebných postupů u pacientů s DM2T.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45:2753–2786.
- ADA. Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2024;48(Suppl 1):S14–336.
- Lambert C, Delgado E. 100 Years since the Discovery of Insulin, from Its Discovery to the Insulins of the Future. *Biomedicines*. 2024;12(3):533.
- Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. Insulin Therapy for the Management of Diabetes Mellitus: A Narrative Review of Innovative Treatment Strategies. *Diabetes Ther*. 2023;14(11):1801–1831.
- Wilson LM, Castle JR. Recent Advances in Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(12):929–936.
- Danne T, Heinemann L, Bolinder J. New Insulins, Biosimilars, and Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(S1):S32–S46.
- Wong EY, Kroon L. Ultra-Rapid-Acting Insulins: How Fast Is Really Needed? *Clin Diabetes*. 2021;39(4):415–423.
- Janež A, Guja C, Mitrakou A et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020;11(2):387–409.
- Gururaj Setty S, Crasto W, Jarvis J et al. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2016;92(1085):152–164.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz