

KONSENZUÁLNE TERAPEUTICKÉ ODPORÚČANIE SLOVENSKEJ DIABETOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI PRE DIABETES MELLITUS 2. TYPU (2018)

*Martinka E., Uličiansky V., Mokáň M., Tkáč I., Galajda P., Dókušová S., Schroner Z.
v spolupráci s členmi Slovenskej diabetologickej spoločnosti*

SÚHRN

Diabetes mellitus 2. typu je heterogénne ochorenie s účasťou viacerých patofyziologických mechanizmov. Jeho úspešná liečba vyžaduje individualizovaný prístup a obvykle kombinovanú terapiu s využitím účinku na viacerých úrovniach. Súčasná možnosti umožňujú v neporovnateľne väčšej miere využívať takéto postupy. Efekt jednotlivých skupín orálnych antidiabetík na zníženie glykémie a HbA_{1c} je porovnateľný. Rozdiely sú však v podiele pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá, v prírastku na hmotnosti, vo výskyte hypoglykémii, ako aj vo vplyve na kardiovaskulárnu, renálnu či onkologickú morbiditu a mortalitu, a v závažnosti špecifických nežiadúcich účinkov, potenciálnych rizikách a v kontraindikáciách. Predkladaný text zoznamuje čitateľov s Konsenzuálnym terapeutickým algoritmom pre liečbu diabetes mellitus 2. typu v súlade s SPC, aktuálnym znením indikačných obmedzení a odporúčaní ADA/EASD formulovaným výborom Slovenskej diabetologickej spoločnosti.

Kľúčové slová: agonisty GLP1 receptorov, biguanidy, gliflozíny, gliptíny, glitazóny, inzulín, sulfonylurea.

SUMMARY

Type 2 diabetes mellitus is a heterogeneous medical condition involving multiple pathophysiological mechanisms. Its successful treatment requires an individualized approach and frequently combined therapy with utilizing its effect on multiple levels. Current possibilities enable the employment of such procedures to an incomparably greater extent than before. The effects of different classes of oral antidiabetic drugs on the reduction of glycemia and HbA_{1c} is mutually comparable. However differences are observed in the proportions of patients who met the required criteria, regarding the increase in weight, incidence of hypoglycemia as well as the effect on cardiovascular, renal or oncologic morbidity and mortality, and severity of specific adverse effects, potential risks and contraindications. The presented text provides the reader with the information about the Consensual therapeutic algorithm for the treatment of type 2 diabetes mellitus in compliance with SPC, the ADA/EASD amended indicative limitations and recommendations, formulated by the Committee of the Slovak Diabetes Society.

Key words: biguanides, biguanides, gliflozins, gliptins, glitazones, GLP1 receptor agonists, insulin, sulfonylurea.

ÚVOD

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je veľmi časté a závažné ochorenie, ktoré vedie k poškodeniu prakticky všetkých tkanív a orgánových systémov ľudského organizmu. Diagnóza DM2T býva mnohokrát oneskorená, preto niektoré dôsledky možno identifikovať už v čase diagnózy. Ide o veľmi komplexné ochorenie, ktoré okrem metabolizmu glukózy zasahuje aj ďalšie pochody intermediárneho

Jednotlivé úrovne v prístupe k liečbe diabetes mellitus 2. typu (aktuálny stav)

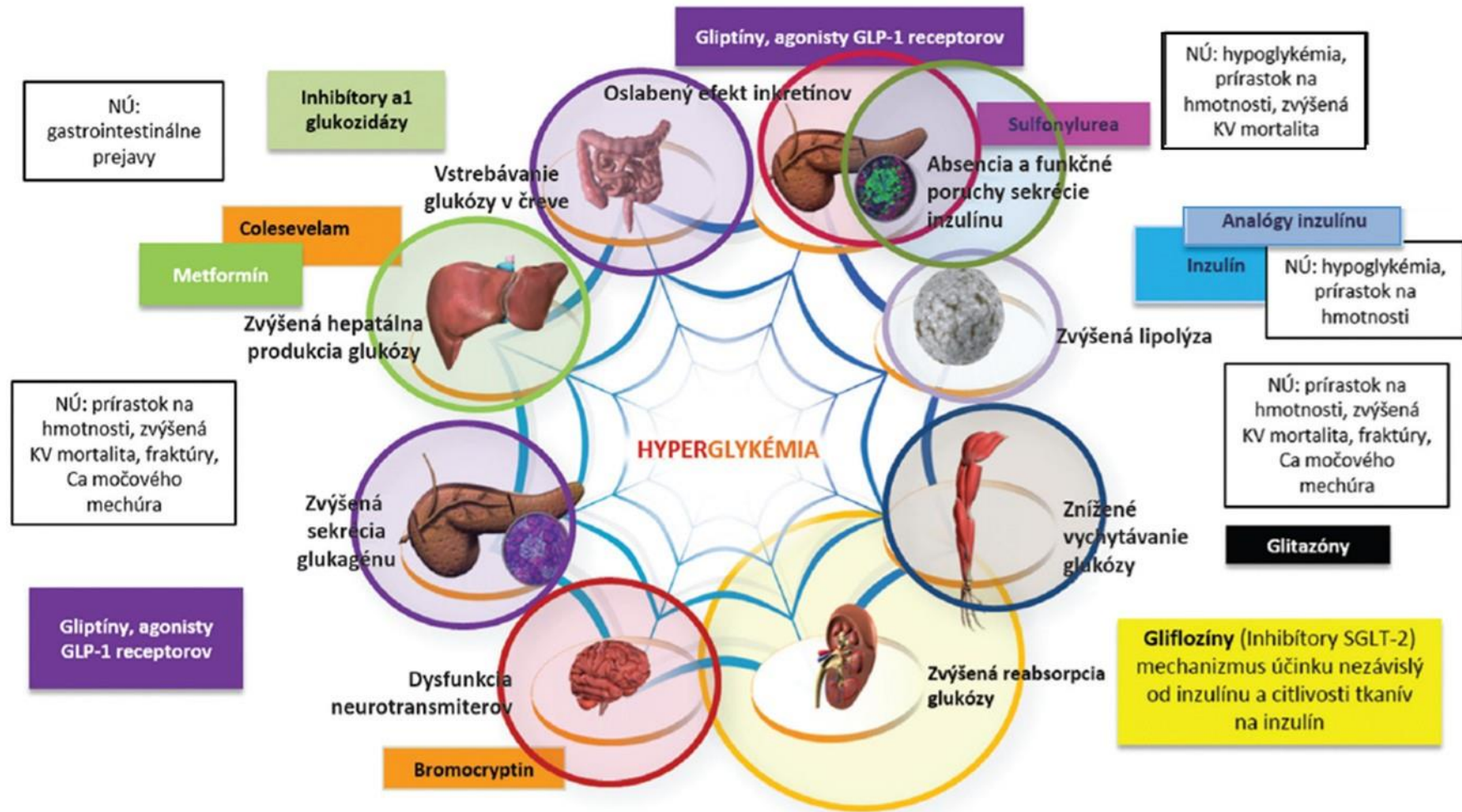


SCHÉMA 1
JEDNOTLIVÉ ÚROVNE PATOGÉNNYCH MECHANIZMOV DM2T A
MOŽNOSTI ICH OVPLYVNENIA FARMAKOLOGICKOU LIEČBOU

metabolizmu, ako je metabolizmus krvných tukov, elektrolytov, aminokyselín. Navodzuje chronický subklinický zápal, nepriaznivo ovplyvňuje funkcie endotelu, vplyva na cievnu reaktivitu, reguláciu krvného tlaku a ďalšie fyziologické deje. Situáciu komplikuje skutočnosť, že nejde o jedno ochorenie, ale o heterogénnu skupinu s účasťou viacerých patofyziologických mechanizmov v rôznom pomere zastúpenia. Navyše, s trvaním ochorenia a prítomnosťou jednotlivých komplikácií a komorbidít sa významne mení „základný terén“ pacienta. To vyžaduje zmenu filozofie, požiadaviek, cieľov a preferencií liečby. Terapeutický prístup ku každému pacientovi s DM2T tak vyžaduje individualizáciu i obvykle kombinovanú a komplexnú liečbu s využitím účinku farmák na viacerých úrovniach. Aktuálnou „filozofiou“ prístupu k výberu účinných látok je odporúčanie založené na dôkaze ich morbiditno-mortalitného alebo patofyziologického benefitu pre konkrétneho pacienta.

Účinok jednotlivých skupín antidiabetík na zníženie glykémie je porovnateľný. Rozdiely sú však v podiele pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá, vo vplyve na telesnú hmotnosť, vo výskyte hypoglykémii, v závažnosti špecifických nežiaducich účinkov, potenciálnych rizikách a v kontraindikáciách. Keďže hlavnou príčinou morbiditu a mortality pacientov s DM2T sú kardiovaskulárne ochorenia [59] a renálne komplikácie, dôležitou charakteristikou jednotlivých farmák je aj ich konkrétny efekt na riziko kardiovaskulárnej (KV), renálnej či onkologickej morbiditu a mortality.

Kým efekt vlastnej úpravy glykémie na redukcii mikrovaskulárnych komplikácií je nepochybný, hodnotenie významu normalizácie glykémie na KV-komplikácie je skôr rozpačitý a už dávnejšie sa poukazovalo aj na potenciálne riziká pri viacerých účinných látkach, najmä na zvýšené riziko srdcového zlyhávania a KV-mortality [46,54,57]. Aj z tohto dôvodu je jednou z hlavných požiadaviek liekových agentúr FDA (U.S. Food and drug administration) a EMA (European Medicines Agency), aby liek na liečbu diabetu KV-riziko nezvyšoval. V posledných 2 rokoch boli publikované výsledky niekoľkých štúdií zameraných na testovanie KV-bezpečnosti novších farmák na liečbu DM2T, ktoré vzbudili mimoriadnu pozornosť a stali sa jednými z najvýznamnejších v diabetológii. Ukázali, že zatiaľ čo niektoré molekuly (obzvlášť empagliflozín, liraglutid, semaglutid) [39,40,44,67,71] dokážu významne a priaznivo ovplyvniť KV-morbiditu a mortalitu aj progresiu nefropatie, iné účinné látky majú neutrálny efekt [6,11,14,16,22,47] alebo môžu dokonca predstavovať zvýšené riziko [46,54,57]. Rozdiely pritom nie sú iba medzi skupinami, ale aj medzi jednotlivými účinnými látkami v rámci rovnakých skupín. A keďže zatiaľ sa ani v jednej zo skupín neukázal komplexný „class efekt“ týkajúci sa morbiditno-mortalitného prínosu alebo parametrov bezpečnosti, je potrebné hodnotiť každú účinnú látku zvlášť. To zdôvodňuje preferenčný výber niektorých z nich, čo sa uplatňuje aj v aktuálnom terapeutickom odporúčaní SDS.

Pre adekvátnu interpretáciu výsledkov všetkých doterajších kľúčových štúdií v diabetológii, najmä UKPDS [20,65,66], ACCORD [5], ADVANCE [6], ORIGIN [49], a novších štúdií ako EMPA-REG Outcome [71], LEADER [39], SUSTAIN-6 [40], CVD-REAL [98], CANVAS Program [44], EXSCEL [22] je potrebné vnímať ich vždy v súvislostiach niekoľkých rovín. Do úvahy treba brať jednak skutočnosť, akí pacienti boli predmetom skúšania (t. j. či išlo o pacientov s novozisteným diabetom bez komplikácií, alebo išlo už o pacientov s pokročilým ochorením a rozvinutými KV-komplikáciami, resp. s prekonanými KV-príhodami). Potrebné je tiež zohľadniť formuláciu problému, ktorý bol sledovaný (t. j. či cieľom bola prevencia KV-príhod, alebo ich mortalitné dôsledky), a tiež ako bol definovaný primárny ukazovateľ, t. j. či bol efekt liečby na jednotlivé zložky kompozitného cieľa homogénny, alebo, naopak, heterogénny. Je tiež dôležité poznať obdobie, v ktorom skúšanie prebiehalo (vzhľadom na vtedajšie možnosti liečby), a aké bolo pozadie využitia iných liekov so známym prínosom na morbiditu a mortalitu, ako sú statíny či ACE inhibítory, alebo, naopak, rizikom. Napokon, aj keď sa DM2T často uniformne považuje za akýsi ekvivalent KV-ochorenia, je známe, že KV-riziko je rozdielne a narastá s trvaním ochorenia a prítomnosťou súbežných metabolických defektov a komplikácií [6]. Z tohto náčrtu vyplýva, že efekt jednotlivých účinných látok nemožno generalizovať ani na celú skupinu pacientov s DM2T, ani na všetky fázy ochorenia, ale ich výber by mal byť individualizovaný s ohľadom na prínosy a riziká u konkrétneho pacienta [2,25]. Uvedené princípy sa objavili už v odporúčaniach SDS z roku 2016 [35] a boli vôbec jednými z prvých, ktoré inkorporovali výsledky nedávnych štúdií zameraných na sledovanie KV-morbiditu a mortality (tzv. CVOT štúdie) do preferenčného výberu liečby u konkrétneho pacienta s cieľom znížiť konkrétne morbiditno-mortalitné riziko. V súčasnosti je takýto prístup aj súčasťou odporúčaní ADA/EASD, CEEDEG, CDA a ďalších [2,4,61].

AKTUÁLNE SPEKTRUM FARMÁK VYUŽÍVANÝCH VANTIDIABETICKEJ LIEČBE A ICH MIESTO V TERAPEUTICKÝCH SCHEMACH (SCHEMA 1)

BIGUANIDY

Metformín (tab. 1) sa považuje za antidiabetikum s dôkazom makrovaskulárneho prínosu, primárnej prevencie infarktu myokardu a redukcie úmrtnosti z akejkoľvek príčiny, ak sa podáva vo včasnom štádiu DM2T [21,25,67]. Z tohto dôvodu metformín zostáva preferovanou liečbou prvej voľby vo všetkých referenčných terapeutických odporúčaniach [2,25]. Nie je však známe, či metformín takýto efekt dosahuje aj v pokročilejších štádiách u komplikovaných pacientov po prekonalaní niektorej z KV-príhod. Navyše, UKPDS ani „follow-up“ tejto štúdie nepreukázali redukcii mikrovaskulárnych komplikácií, ako k tomu došlo v prípade sulfonylurey a inzulínu. Napriek tomu metformín by mal byť (aj s ohľadom na ďalšie potenciálne prínosy) trvalou súčasťou terapeutického schémy aj v neskorších štádiách ochorenia. KV-benefit metformínu nesúvisí „iba“ s vplyvom na glykémiiu, ale uplatňuje sa zrejme celý rad ďalších účinkov. Metformín potláča hepatálnu produkciu glukózy a zlepšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín. Stimuláciou sekrécie a expresie génu pre proglukagón zvyšuje hladinu GLP1. Stimuluje sekréciu adiponektínu, visfatínu a RBP4. Prejavuje priaznivý efekt na krvné tuky, endotel, redukuje hladiny markerov chronického subklinického zápalu, znižuje hladiny inhibítora plazminogénového aktivátora 1 (PAI-1), doštičkového faktora 4 (PF4), beta-tromboglobulínu (β -TGb) a v niektorých prípadoch sa mu pripisuje aj antikarcinogénny efekt. Metformín zatiaľ zostáva liečbou prvej línie a trvalou súčasťou („kostrou“) liečby aj v aktuálnom odporúčaní SDS.

TAB. 1
METFORMÍN (PRÍPRAVKY KATEGORIZOVANÉ NA SLOVENSKU)

Charakteristika Zlepšuje metabolizmus glukózy a lipidov prostredníctvom aktivácie proteínkinázy aktivovanej adenosínmonofosfátom (AMPK) v pečeni a kostrovom svalu vplyvom na expresiu génov. Znižuje hepatálnu produkciu glukózy. Stimuluje sekréciu GLP1, adiponektínu, visfatínu a prejavuje efekt redukcie chronického subklinického zápalu, endotelprotektívny efekt a ďalšie. Potenciálny KV-benefit. Gastrointestinálne nežiaduce účinky sú pomerne časté. Môže viesť k deficitu vitamínu B12. Kontraindikáciu okrem precitlivенosti predstavuje redukcia renálnych funkcií (eGF < 30 ml/min/1,73 m ²)*, akýkoľvek typ metabolickej acidózy, dehydratácia, akútne ochorenia, ktoré môžu ovplyvniť funkcie obličiek (závažná infekcia, šok), ochorenia ktoré môžu spôsobiť tkanivovú hypoxiu (dekompensované srdcové zlyhávanie, respiračné zlyhávanie, intoxikácia alkoholom, alkoholizmus, akútny IM. Opatrnosť pri liečbe NSAID, diuretikách alebo dočasné prerušenie pri vyšetrení kontrastnou látkou, chirurgickým zákroku, dehydratácií).		
metformín	Glucophage, Siofor, Metfogama, Stadamet, Metformín Mylan, Diareg, Normaglyc (500, 850, 1 000 mg)	bez indikačného obmedzenia obvykle nepresahuje dávku 2 000 (2 550) mg/deň (SPC až 3 000 mg)
metformín s predĺženým uvoľňovaním	Glucophage XR (500, 750, 1 000 mg)	potrebné rešpektovať znenie indikačného obmedzenia

*bližšie v texte

Nedávno bola v SPC lieku Glucophage obsahujúcom metformín rozšírená možnosť jeho používania aj u pacientov s chronickým renálnym ochorením (CKD) až do hodnoty odhadovanej glomerulovej filtrácie (eGF) 30 ml/min/1,73 m² v redukovanej maximálnej dávke do 1000 mg (schéma 3b) [2,25]. Pri iných prípravkoch metformínu však zatiaľ takáto úprava nebola publikovaná v SPC a uvádza sa hodnota eGF do 45 ml/min/1,73 m². Podľa nedávneho prieskumu NEFRITI metformín na Slovensku využíva asi 80 % pacientov s DM2T [31,32].

PRÍPRAVKY NA BÁZE SULFONYLUREY

Účinné látky na báze sulfonylurey (SU) sú jednou z najstarších a najobsiahlejších skupín orálnych antidiabetík (glibenklamid, glimepirid, gliklazid, glipizid, gliquidon - tab. 2). Spoločným menovateľom je

stimulácia sekrécie inzulínu, relatívne silný efekt na pokles glykémii a nízka cena. Prípravky SU majú potvrdený prínos v redukcii mikrovaskulárnych komplikácií. Kardiovaskulárna bezpečnosť je však sporná a väčšina analýz zdôrazňuje potenciálne zvýšené riziko KV-mortality, a to nielen u pacientov s jestvujúcim KV-ochorením, resp. KV-prihodou, ale aj u pacientov bez predošlej KV-prihody [54]. FDA v tejto súvislosti uvádza špeciálne varovanie. Nevýhodou je tiež zvýšené riziko hypoglykémie a prírastok na hmotnosti [2,25]. Tieto nevýhody v súčasnosti vytlačajú prípravky SU zo všetkých pozícií terapeutických schém. V roku 2014 však boli podľa prieskumu NEFRITI využívané u 42 % pacientov s DM2T [31,32]. Výnimkou spomedzi SU prípravkov v názoroch na ich terapeutickú hodnotu a bezpečnosť je gliklazid MR, ktorý má EBM potvrdenú KV-bezpečnosť, má nízke riziko hypoglykémie (porovnateľné s gliptínmi), hmotnostne je prakticky neutrálny a prejavuje šetriaci efekt na B-bunky. Okrem toho v intenzívnom ramene štúdie ADVANCE, ktorého stabilnou súčasťou bola liečba gliklazidom MR, bola dosiahnutá aj redukcia mikroalbuminúrie a spomalenie progresie CKD do štádia zlyhania obličiek. Tieto benefity gliklazidu MR boli potvrdené vo viacerých štúdiách zá- sadného významu [6,63,72]. Gliklazid MR sa preto stal preferovaným prípravkom SU aj v aktuálnom odporúčaní SDS, podobne ako v odporúčaní iných krajín. Miesto prípravkov SU (s preferenciou gliklazidu MR) v odporúčaní SDS je predovšetkým v kombinácii s metformínom a inými antidiabetikami vrátane inzulínu a tiež ako jedna z alternatív iniciácie liečby DM2T pri intolerancii alebo kontraindikácii metformínu alebo ako iniciálna liečba dvojkombináciou s metformínom u pacientov s HbA1c > 9 % v čase diagnózy DM2T (schéma 2).

TAB. 2
PRÍPRAVKY NA BÁZE SULFONYLUREY A DERIVÁTY MEGLITINIDU*
(PRÍPRAVKY KATEGORIZOVANÉ NA SLOVENSKU)

Charakteristika		
Prípravky na báze sulfonylurey stimulujú sekréciu inzulínu prostredníctvom väzby na SU receptory spriahnutých s ATP-dependentnými K ⁺ kanálmi, ktoré zatvárajú. Redukcia mikrovaskulárnych komplikácií. S výnimkou gliklazidu MR prejavujú zvýšené riziko KV-mortality, zvýšené riziko hypoglykémie a prírastku na hmotnosti		
glibenklamid	Maninil	bez indikačného obmedzenia
glimepirid	Amaryl, Glimepirid Sandoz, Melyd, Oltar, Glibezid	
gliklazid MR	Diaprel MR, Gliklada, Gliklazid Mylan, Gliklazide Gamma, Gliklazide MR Stada, Gliklazid Sandoz	
glipizid	Glucotrol XL	
gliquidon	Glurenorm	
Fixné kombinácie		
Glibenklamid - metformín	Glibomet, Glucovance	
glinidy*		
repaglinid	Novonorm	potrebne rešpek- tovať indikačné obmedzenie

* v časti „Ostatné farmaká využívané v liečbe diabetes mellitus 2. typu“

INHIBÍTORE DIPEPTIDYLPEPTIDÁZY - 4 (IDPP4, GLIPTÍNY)

Relatívne nová skupina farmák, ktoré účinkujú prostredníctvom inhibície štiepenia inkretínových hormónov produkovaných črevom, predovšetkým peptidu 1 podobného glukagónu (glucagon-like peptide 1 – GLP1) a glukózovo dependentného inzulínotropného peptidu (glucose-dependent insulintropic peptide - GIP), čím zvyšujú ich hladiny (tab. 3). V súčasnosti sem patrí množstvo účinných látok ako sitagliptín, vildagliptín, alogliptín, linagliptín, saxagliptín, gemigliptín, anagliptín, teneligliptín, evogliptín a mnoho ďalších. Na Slovensku je kategorizovaných prvých päť z nich [45]. Vďaka komplexnému efektu na kontrolu glykémie (stimulácia sekrécie inzulínu, supresia sekrécie glukagónu, spomalenie vyprázdňovania žalúdka) možno pri týchto liekoch očakávať síce mierny, ale spoľahlivý prídavný efekt na úpravu glykémii a HbA1c pri všetkých terapeutických kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Hlavnou výhodou gliptínov (obzvlášť v porovnaní s bežnými prípravkami SU)

je nízky výskyt hypoglykémie a hmotnostná neutralita. Za ďalšie prínosy možno považovať priaznivý efekt na redukciu krvného tlaku, úpravu hladín lipidov v krvi aj úpravu parametrov chronického subklinického zápalu a podporu „recruitmentu“ kmeňových angiogénnych buniek v ischemickom myokarde. V doterajších klinických štúdiách zameraných na KV morbiditu a mortalitu sa však zatiaľ prínos neprejavil. Naopak, pri niektorých prípravkoch ako saxagliptín a čiastočne alogliptín vznikla obava zo zvýšeného rizika srdcového zlyhávania, ak sa podávali pacientom s vysokým KV-rizikom [57]. Nejde však o „class efekt“, keďže pri iných prípravkoch (sitagliptín v štúdiu TECOS) sa takéto riziko nepotvrdilo [16] a pri ďalších (linagliptín) štúdie ešte prebiehajú. Sitagliptín je zatiaľ jedinou účinnou látkou spomedzi (iDPP4), ktorá má potvrdenú kardiovaskulárnu bezpečnosť randomizovanou CVOT štúdiou [16]. V niektorých prácach zlepšoval funkčnú odpoveď myokardu počas dobutamínovej ergometrie [50]. Výhodou linagliptínu je zas možnosť jeho použitia aj u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (schéma 3b). Diskutuje sa aj o možnom benefite iDPP4 v súvislosti s rizikom cievnej mozgovej príhody [53]

TAB. 3
INHIBÍTORE DIPEPTIDYLPEPTIDÁZY 4 (PRÍPRAVKY KATEGORIZOVANÉ NA SLOVENSKU)

Charakteristika				
Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 účinkujú prostredníctvom inhibície štiepenia inkretinových hormónov produkovaných črevom (glucagon-like peptide 1/GLP1) a (glucose-dependent insulinotropic peptide/GIP), čím zvyšujú ich hladiny. Fyziologickým účinkom je glukózovo dependentné zvýšenie sekrécie inzulínu a supresia sekrécie glukagónu. Nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita. Neutrálny KV-efekt pri sitagliptíne, no zvýšené riziko srdcového zlyhávania pri saxagliptíne a čiastočne aj alogliptíne. Potenciálne riziko akútnej pankreatitídy.				
účinná látka	obchodný názov	poznámka k preskripcii	poznámka	
sitagliptín 50 a 100 mg	Januvia	treba dodržiavať indikačné obmedzenia	preferovaný pre kardiovaskulárnu bezpečnosť	
vildagliptín 50 mg	Galvus		! (možné hepatálne poškodenie, potreba monitorovania hepatálnych enzýmov v 3-mesačných intervaloch)	
linagliptín 5 mg	Trajenta		preferovaný pre bezpečnosť aj pri renálnej insuficiencii	
alogliptín 12,5 a 25 mg	Vipidia		! (srdcové zlyhávanie)	
saxagliptín 5 mg	Onglyza		! (srdcové zlyhávanie)	
fixné kombinácie				
sitagliptín + metformín 50/850 a 50/1 000 mg	Janumet			
vildagliptín + metformín 50/850 a 50/1 000 mg	Eucreas			
linagliptín + metformín 2,5/850 a 2,5/1 000 mg	Jentaduet			
alogliptín + metformín 12,5/850 a 12,5/1 000 mg	Vipdomet			

Na druhej strane, zásadnou otázkou, ktorá vzišla z klinických štúdií a bola rôzne interpretovaná aj pri viacerých metaanalýzách, je pretrvávajúca obava zo zvýšeného rizika akútnej pankreatitídy, ktoré bolo potvrdené, a rizika karcinómu pankreasu, ktoré nebolo potvrdené [63]. Odporúčaním SDS je vnímať a zohľadňovať toto riziko aj pri preskripcii a následnom sledovaní pacienta, nepodávať iDPP4 (gliptíny) pacientom s prekonanou pankreatitídou a uvážiť vhodnosť podávania gliptínov pacientom s prítomnými rizikovými faktormi pre jej vznik. V aktuálnych odporúčaniach SDS sú gliptíny, obzvlášť sitagliptín, resp. linagliptín, z dôvodu kardiovaskulárnej, resp. renálnej, bezpečnosti a tiež s ohľadom na SPC a indikačné obmedzenie (IO) alternatívou iniciálnej monoterapie pri intolerancii alebo kontraindikácii metformínu, jednou z možností výberu do dvojkombinácie s metformínom, do trojkombinácie s metformínom a so sulfonyleureou, ako aj do kombinácie s inzulínom, spolu so súčasťou liečbou metformínom alebo bez nej, obzvlášť u pacientov s redukciami renálnych funkcií, rizikom dehydratácie, hypotenzie, urogenitálnych infekcií a potenciálne aj u pacientov po prekonaní cievnej mozgovej príhody. Indikačné obmedzenie je pomerne široké a umožňuje naplniť väčšinu

medicínskych požiadaviek. Zatiaľ však neumožňuje používať gliptíny v kombinácii s gliflozínmi, agonistami GLP1 receptorov či glitazónmi. V prípade glitazónov je výnimkou možnosť použitia kombinovaného prípravku alogliptínu a pioglitazónu, za predpokladu, že liečbe predchádzala liečba pioglitazónom samostatne alebo v kombinácii s metformínom. Podľa prieskumu NEFRITI sa gliptíny v roku 2014 využívali asi u 20 % pacientov s DM2T [31,32].

AGONISTY GLP-1 RECEPTOROV (TAB. 4)

Podstatou svojho účinku sú najviac príbuzné gliptínom. Účinok však nezávisí od hladiny a sekrécie vlastných inkretínov, ale receptory pre GLP1 priamo stimulujú. Efekt na pokles glykémie je výraznejší než pri gliptínoch, riziko hypoglykémie je však nízke. Vedú tiež k poklesu telesnej hmotnosti a výraznejší je aj efekt na pokles krvného tlaku. Zlepšujú profil krvných lipidov, hladiny markerov chronického subklinického zápalu a iných biomarkerov KV-rizika.

Kým prvá RCT CVOT štúdia ELIXA [47] s agonistom GLP1 receptorov (aGLP1R) lixisenatidom preukázala neutrálny efekt na riziko KV-morbidity a mortality, výsledky štúdie LEADER s liraglutidom, preukázali signifikantný benefit liečby nielen v primárnom kompozitnom ciele zloženom z KV-úmrtnosti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody, ale aj v jeho jednotlivých zložkách [39]. Liečba liraglutidom viedla k signifikantnej redukcii úmrtnosti z KV-príčin o 22 %, redukcii výskytu nefatálneho infarktu myokardu o 12 % na hranici štatistickej významnosti a redukcii nefatálnej mozgovej príhody o 11 %, ktorá však nedosiahla štatistickú významnosť. Štúdia LEADER [39] trvala 5 rokov a bola realizovaná na populácii s viac ako 9 000 pacientmi s DM2T s vysokým KV-rizikom [16]. Signifikantný benefit v rovnakom primárnom kompozitnom ciele preukázal aj ďalší zástupca, aGLP1R semaglutid, v štúdiu SUSTAIN-6 [40]. V rámci jednotlivých komponentov semaglutid síce nevedol k redukcii KV úmrtnosti ani k redukcii výskytu nefatálneho infarktu myokardu, viedol však k signifikantnej redukcii nefatálnej mozgovej príhody, a to až o 39 %, a k redukcii potreby revaskularizácií na periférnych cievach o 35 %. Výsledky len nedávno zverejnenej RCT CVOT štúdie EXSCEL [22] s exenatidom QW viedli k hraničnej redukcii kompozitného cieľa, liečba sa však spájala so signifikantným poklesom úmrtnosti z akejkoľvek príčiny o 14 % [22]. Ukazuje sa tak, že medzi jednotlivými zástupcami aGLP1R v otázkach efektu na KV-morbidity a mortalitu sú viaceré rozdiely, preto je potrebné hodnotiť ich individuálne. Porovnanie výsledkov jednotlivých CVOT štúdií s aGLP1R zobrazuje tab. 7, v ktorej sú uvedené aj výsledky štúdií s iSGLT2. Je zrejmé, že zatiaľ čo inhibítormi SGLT-2 kotransportu (iSGLT2) empagliflozín redukoval hlavne mortalitné dôsledky predtým prekonaných KV-príhod a ochorení, a to pravdepodobne prostredníctvom priaznivého efektu na zlyhávajúci myokard, pri aGLP1R sa vplyv na srdcové zlyhávajúce síce neprejavil, ale ako hlavný benefit sa javil skôr výskyt samotných KV-príhod. Predpokladá sa preto, že pri aGLP1R by mechanizmus priaznivého účinku mohol ovplyvňovať samotný proces aterogenézy. Rozdiely v účinkoch tak prinášajú v možnostiach ovplyvnenia KV-rizika a mortality ďalší rozmer a poukazujú na miesto a využitie oboch skupín v terapeutických schémach DM2T.

Podobne ako pri iSGLT2 aj pri aGLP1R sa okrem KV-benefitov prejavil nefroprotektívny efekt, keď liečba liraglutidom, resp. semaglutidom viedla k redukcii progresie nefropatie o 22 %, resp. 36 % [39,40].

V aktuálnom terapeutickom odporúčaní SDS, zohľadňujúc efekt aGLP1R na pokles glykémie, výsledky CVOT štúdií, multifaktoriálny benefit na KV-biomarkery, SPC, ale aj aktuálne znenie IO, možno aGLP1R považovať za optimálnu voľbu do dvojkombinácie s metformínom a do trojkombinácie s metformínom a so sulfonyleou. Nedávno sa možnosť využitia agonistov GLP1 receptora rozšírila aj na kombináciu s bazálnym inzulínom. Pri hradenej liečbe však táto indikácia zatiaľ platí iba pre prípravok s fixnou kombináciou inzulínu degludek a liraglutid (iDegLira) [45]. Opačný postup, t. j. pridanie inzulínu k predošlej liečbe, aGLP1R indikačné obmedzenie zatiaľ neumožňuje.

Vychádzajúc z EBM, efektívnu sa ukazuje aj liečba inzulínom glargín v kombinácii s lixisenatidom, pri ktorej podobne ako pri iDegLira intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom pridaním lixisenatidu viedla k porovnateľnému poklesu HbA1c, no s nižším výskytom hypoglykémii a prírastku na hmotnosti než pri intenzifikácii pridaním 1 – 3 prandiálnych bolusov (štúdia GetGoal Duo 2) [7,37,51]. Na Slovensku zatiaľ táto kombinácia nie je hradená liečbou. IO pre hradenú liečbu neumožňuje ani vzájomnú kombináciu aGLP1R receptorov s inhibítormi SGLT2 kotransportu, inhibítormi DPP4 či s glitazónmi [45]. Pri indikácii liečby je podobne ako pri iných liekoch potrebné

rešpektovať kontraindikácie a upozornenia uvedené v SPC. Agonisty GLP1R sa nemajú podávať pacientom s gastroparézou a so zápalovými ochoreniami čriev. Opatrnosť je potrebná u pacientov s ochoreniami štítnej žľazy (bezpečnostné upozornenie FDA – tzv. „black box“) ohľadom rizika tyreoidálnych tumorov C-buniek), anamnézou prekonanej pankreatitídy či s rizikom akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liečba vysadiť, a ak sa pankreatitída potvrdí, nemá sa znovu používať. V do-teraz ukončených CVOT štúdiách s aGLP1R sa zvýšené riziko akútnej pankreatitídy ani karcinómu pankreasu nepotvrdilo. V štúdiách LEADER a SUSTAIN-6 bol zaznamenaný vyšší výskyt cholelitiázy a akútnej cholecystitídy v skupine liečených liraglutidom, resp. semaglutidom.

Napriek uvedeným presvedčivým benefitom a nízkemu riziku nežiaducich účinkov je využívanie aGLP1R na Slovensku stále nedostatočné a veľmi nízke je aj v porovnaní s okolitými krajinami. V roku 2014 sa využívali iba u 0,5 % pacientov [31, 32], čo bolo 5 – 10-krát menej než v iných európskych krajinách.

TAB. 4
AGONISTY GLP-1 RECEPTOROV (PRÍPRAVKY KATEGORIZOVANÉ NA SLOVENSKU)

Charakteristika			
Agonisty GLP1-receptorov účinkujú prostredníctvom priamej stimulácie GLP1-receptorov. Fyziologickým účinkom je glukózo-dependná stimulácia sekrécie inzulínu a supresia sekrécie glukagónu, spomalenie vyprázdňovania žalúdka a navodenie pocitu sýtosti. Pri liraglutide a semaglutide dôkaz morbiditno-mortalitného kardiovaskulárneho a nefroprotektívneho prínosu. Bezpečnostné upozornenie FDA „black box“ týkajúce sa rizika tyreoidálnych tumorov C-buniek. Možné nežiaduce gastrointestinálne účinky.			
rozdelenie	prandiálne	bazálne	poznámka
exenatid	Byetta 2× denne 60 min pred jedlom (5 µg, 10 µg)	Bydureon 1× týždenne (2 mg)	treba dodržiavať indikačné obmedzenie
liraglutid	Victoza 1× denne (0,6; 1,2; 1,8 mg)		
lixisenatid	Lixumia 1× denne 60 min pred jedlom (10 µg, 20 µg)		
dulaglutid		Trulicity 1× týždenne (1,5 mg)	
fixná kombinácia			
litaglutid + inzulín degludek	Xultophy (3,6 mg/100 U v 1 ml)	1× denne (kedykoľvek v priebehu dňa, najlepšie v rovnakom čase v rámci dňa, dávka sa titruje, jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 U inzulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu) – maximálna dávka je 50 dávkovacích jednotiek	

INHIBÍTORE SGLT-2 KOTRANSPORTU (ISGLT-2, - GLIPTÍNY) (TAB. 5)

Nová skupina orálnych antidiabetík s viacerými špecifikami a so zásadným prínosom pre medicínsku prax, ako aj vedecký vývoj názorov. Pokles glykémie sa dosahuje blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2 kotransportu. Dôležitým faktorom je, že efekt gliflozínov je nezávislý od sekrécie inzulínu aj od citlivosti tkanív na inzulín. Z uvedeného dôvodu gliflozíny poskytujú významný a spoľahlivý aditívny benefit na kontrolu glykémie nielen pri monoterapii, ale aj pri všetkých kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Cenou vlastnosťou je aj skutočnosť, že efekt na glykémiu sa dosahuje pri minimálnom riziku hypoglykémie a navyše dochádza k redukcii zvýšenej telesnej hmotnosti. Gliflozíny vedú tiež k poklesu krvného tlaku bez vzostupu frekvencie srdca, k poklesu triglyceridov, k vzostupu HDL, k miernemu nárastu LDL, poklesu kyseliny močovej a poklesu tuhosti ciev. Ako ukázali RCT CVOT štúdie, liečba gliflozínmi prináša viaceré morbiditno-mortalitné benefity zásadného významu. Výsledky prvej publikovanej CVOT štúdie EMPA-REG OUTCOME na populácii viac ako 7 000 pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom a prekonaným KV-ochorením/príhodou preukázali významnú redukciu relatívneho rizika primárneho kompozitného cieľa zloženého z KV-úmrtnia, nefatálneho infarktu

myokardu a nefatálnej cievnej mozgovej príhody o 14 %. V rámci jednotlivých zložiek kompozitného cieľa dominovala významná redukcia KV-mortality, a to až o 38 % [71], ktorá sa ukázala aj ako rozhodujúca zložka benefítu v rámci primárneho kompozitného cieľa, zatiaľ čo efekt na výskyt infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody zostal neutrálny. Túto diskrepanciu vysvetlila sekundárna analýza výsledkov, ktorá poukázala na výraznú redukciu potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 35 % a hospitalizácií alebo úmrtia pre srdcové zlyhávanie až o 39 %. Liečba empagliflozínom tiež viedla k redukcii celkovej mortality o 32 % [71]. Efekt empagliflozínu na mortalitu znamenal, že pri liečbe asi 1 000 pacientov sa zachráni 25 životov alebo že sa predíde jednému z troch KV-úmrtí [71]. Priaznivý efekt na srdcové zlyhávanie sa prejavoval už v prvých týždňoch liečby. Zásadný význam týchto zistení podčiarkuje skutočnosť, že všetky uvedené prínosy boli dosiahnuté v teréne už predošlej vyťaženej liečby statínmi a ACE-inhibítormi, ktoré boli donedávna považované za jediné skupiny s dokázaným KV-benefítom. Navyše, efekt empagliflozínu vo vyjadrení na počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby sa predišlo jednému úmrtiu, tzv. NNT (number needed to treat), bol nižší než v prípade simvastatínu či ramiprilu. Empagliflozín prejavoval aj nefroprotektívny efekt. Po pridaní k štandardnej liečbe pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom empagliflozín spomaľoval progresiu obličkovej choroby tým, že signifikantne redukoval vznik novej nefropatie alebo zhoršenie existujúcej nefropatie o 39 %, progresiu do makroalbuminúrie o 38 %, progresiu do zdvojnásobenia hodnoty kreatinínu v sére o 44 % a začiatok potreby dialýzy alebo transplantácie obličiek o 55 % [67]. Renálny benefit bol zhodný u pacientov s predošlou nefropatiou aj bez nej a dostavil sa ako efekt „navyš“ k liečbe inhibítorom renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS). Kardiovaskulárny efekt sa vysvetľuje komplexne, a to diuretickým efektom vedúcim k redukcii extracelulárneho objemu tekutín a „preloadu“ srdca, vzostupom hematokritu s relatívne vyššou dodávkou kyslíka ku tkanivám, ovplyvnením energetického metabolizmu ischemického myokardu so zlepšením systolickej a diastolickej funkcie srdca, s efektom na periférne cievy, vedúcim k redukcii „afterloadu“ [3,13,56]. Renálny efekt sa vysvetľuje prostredníctvom tubuloglomerulového „feedbacku“, ktorý v reakcii na vyššiu koncentráciu Na⁺, navodenú liečbou, v oblasti macula densa v dôsledku redukcie kotransportu Na⁺ a glukózy v proximálnom tubule vedie k vazokonstrikcii aferentnej arterioly glomerulu s následnou redukciou intraglomerulového tlaku a normalizáciou glomerulovej filtrácie [23,67].

Výsledky inej, nedávno zverejnenej RCT CVOT štúdie s kanagliflozínom CANVAS Program boli podobné aj odlišné. Liečba kanagliflozínom viedla k významnej redukcii relatívneho rizika v rovnakom primárnom kompozitnom ciele o 14 %, významnej redukcii potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 33 % a tiež k významnej redukcii progresie nefropatie o 27 % (progresie albuminúrie) až 40 % (redukcia GF, dialýza, transplantácia alebo úmrtie pre renálnu príčinu). Liečba kanagliflozínom však na rozdiel od empagliflozínu nevedla k redukcii KV ani celkovej mortality [44]. Treba tiež spomenúť, že liečba kanagliflozínom viedla aj k zvýšenému výskytu fraktúr a amputácií (bezpečnostné upozornenie FDA „black box“) na dolných končatinách, čo pri empagliflozíne nebolo pozorované [2,44]. Výsledky CVOT štúdie s dapagliflozínom DECLARE-TIMI 58 zatiaľ nie sú známe, pretože štúdia ešte prebieha.

Okrem RCT štúdií sú k dispozícii výsledky RWE (Real World Evidence) štúdie CVD REAL z klinickej praxe, ktoré podporili výsledky RCT štúdií v zmysle redukcie celkovej mortality a redukcie potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a kde boli zaradené všetky tri aktuálne používané účinné látky (dapagliflozín, empagliflozín, kanagliflozín) [29]. No uvažovať o „class“ efekte skupiny gliflozínov je zatiaľ predčasné, hoci niektoré efekty, menovite efekt na srdcové zlyhávanie a nefroprotektivita, sa javia ako podobné. Rozdiely sú v spektre a intenzite účinkov, ale tiež v nežiaducich účinkoch, a jednotlivé účinné látky treba hodnotiť individuálne. V tomto zmysle vyznieva zatiaľ aj väčšina referenčných terapeutických odporúčaní (ADA/EASD, CEEDEG) vrátane odporúčaní SDS [2,25,61].

Odporúčanie SDS s ohľadom na poznatky EBM a SPC favorizujú gliflozíny (preferenčne empagliflozín) v celom spektre liečby DM2T, s rešpektovaním platného indikačného obmedzenia pre hradenú liečbu, ktoré zatiaľ umožňuje ich využitie iba do trojkombinácie s metformínom a so sulfonylureou a do kombinácie s inzulínom a metformínom. U pacientov, ktorí už prekonali KV-príhodu, alebo majú príznaky či prejavy srdcového zlyhávania, alebo nefropatiu, sa liečba empagliflozínom odporúča dôrazne s cieľom redukovať mortalitné dôsledky a progresiu chronického renálneho poškodenia (schéma 3a-c). Indikácia liečby však vždy musí zohľadňovať aj riziká a nežiaduce účinky.

Pôvodná obava z výskytu uroinfekcií sa neukázala ako zásadný klinický problém. Je však potrebné na túto komplikáciu myslieť. Výskyt genitálnych infekcií, hlavne kandidovej etiológie, bol však signifikantne zvýšený, a to viac u žien. Opatrnosť pri liečbe gliflozínmi je potrebná aj u pacientov so sklonom k dehydratácii a jej následkom a pravdepodobne tiež u pacientov po cievnej mozgovej príhode (CMP), hoci SPC takúto obavu priamo neuvádza. SGLT2 inhibítory sa nemajú začať podávať pacientom s eGF < 60 ml/min/1,73 m²). Pri empagliflozíne, resp. kanagliflozíne, ak sa už podával, možno pokračovať v liečbe až do eGF 45 ml/min/1,73 m² v dávke nepresahujúcej 10 mg, resp. 100 mg. U niektorých pacientov bola opísaná tzv. euglykemická diabetická ketoacidóza. Jej výskyt pravdepodobne súvisel s nesprávnou indikáciou inhibítorov SGLT2 pacientom s diabetes mellitus 1. typu (DM1T), resp. nepoznaným latentným autoimunitným DM (LADA). Za potenciálne spúšťače mechanizmy sa považuje interkurentné ochorenie, dehydratácia, chirurgický zákrok, stres, znížený príjem potravy a tekutín, redukcia dávok inzulínu, nízka funkčná rezerva B-buniek, zvýšené nároky na inzulín, požitie alkoholu [52]. Využívanie iSGLT2 v klinickej praxi je na Slovensku zatiaľ veľmi nízke a nezodpovedá terapeutickému hodnotu ani indikačným obmedzeniam. Silné dôkazy o ich morbiditno-mortalitnom benefite však túto situáciu už začínajú meniť.

TAB. 5
INHIBÍTORE SGLT-2 KONTRANSPORTU (PRÍPRAVKY KATEGORIZOVANÉ NA SLOVENSKU)

Charakteristika		
Inhibítory SGLT2 kotransportu pokles glykémie dosahujú blokováním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2 kotransportu. Efekt gliflozínov na pokles glykémie je nezávislý od sekrécie inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín. Pri empagliflozíne a čiastočne aj kanagliflozíne sú dôkazy významných KV-morbiditno-mortalitných a nefroprotektívnych benefitov. Pri kanagliflozíne je vzhľadom na zvýšený výskyt amputácií dolných končatín bezpečnostné upozornenie FDA „black box“. Zvýšený výskyt genitourinárnych infekcií.		
dapagliflozín 10 mg	Forxiga	treba dodržiavať indikačné obmedzenie
kanagliflozín 100 mg	Invokana	
empagliflozín 10 a 25 mg	Jardiance	
fixné kombinácie		
dapagliflozín + metformín (5/1000 mg)	Xigduo	
kanagliflozín + metformín (50/1000 mg)	Vokanamet	
empagliflozín + metformín (5/850 mg, 5/1000 mg, 12,5/850 mg a 12,5/1000 mg)	Synjardy	

PPAR γ -AGONISTY - TIAZOLIDÍNDIÓNY, GLITAZÓNY (TAB. 6.)

PPAR γ -agonisty sú diskutovanou skupinou orálnych antidiabetík, ktoré sa po úvodnej obľube v posledných rokoch z klinickej praxe vytratili. Dôvodom boli nepriaznivé ukazovatele rizika KV-morbidity a mortality v metaanalýze výsledkov rosiglitazónu (štúdie DREAM, ADOPT) a niekoľko menších štúdií [47]. Na druhej strane, viaceré analýzy štúdií s pioglitazónom [11,60] u vysokorizikových pacientov s DM2T poukázali na mnohé potenciálne prínosy (sekundárna prevencia IM a akútneho koronárneho syndrómu u pacientov s predošlým IM, sekundárna prevencia CMP u pacientov s predošlou CMP, redukcia mortality pacientov na hemodialýze, redukcia prejavov zápalu pri nealkoholovej steatohepatitíde, redukcia rizika hepatocelulárneho karcinómu), ktoré však zostávajú v tieni zvýšeného rizika srdcového zlyhávania (pre ktoré FDA pri glitazónoch uvádza bezpečnostné varovanie, tzv. black box), zlomenín kostí a podozrenia na zvýšené riziko karcinómu močového mechúra. Zvýšené riziko srdcového zlyhávania (SZ) a tvorba edémov súvisí s retenciou sodíka a vody, ku ktorým glitazóny vedú.

Riziko karcinómu močového mechúra sa podľa novších údajov nepotvrdilo a očakávala sa „rehabilitácia“ pioglitazónu [25,60], ku ktorej však zatiaľ oficiálne nedošlo. V našom terapeutickom odporúčaní pioglitazón síce zostal súčasťou terapeutického schémy, podobne ako v odporúčaní ADA/

EASD [2,25], v súčasnosti ho však v dôsledku bezpečnostných obáv nepovažujeme za preferovaný terapeutický výber. V roku 2014 na Slovensku užívalo pioglitazón asi 1,5 % pacientov s DM2T [31,32].

TAB. 6
AGONISTY PPAR γ -RECEPOTOROV (PRÍPRAVKY KATEGORIZOVANÉ NA SLOVENSKU)

Charakteristika		
Agonisty PPAR γ -receptorov účinkujú prostredníctvom aktivácie nukleárných PPAR γ -receptorov, a to predovšetkým v tukovom tkanive. Zvyšujú expresiu a transkripciu génov zúčastnených v metabolizme glukózy a tukov. Modulujú uvoľňovanie adipocytokínov (zvýšenie adiponektínu, zníženie TNF α , IL6, CRP a leptínu). Zlepšujú citlivosť na inzulín a zvyšujú periférnu utilizáciu glukózy. Vedú však tiež k retencii sodíka a tekutín s rizikom tvorby edémov a srdcového zlyhávania, pre ktoré FDA pri glitazónoch uvádza bezpečnostné varovanie, tzv. black box.		
pioglitazón (15, 30 alebo 45 mg)	Actos, Pioglitazone Accord, Pioglitazone Actavis	treba dodržiavať indikačné obmedzenia
fixné kombinácie		
pioglitazón + metformín (15/850 mg)	Competact	
pioglitazón + alogliptín (30/25 mg)	Incesync	

PK/PD - farmakokinetika a farmakodynamika

INZULÍN (TAB. 7)

U pacientov s DM2T je liečba inzulínom prirodzenou potrebou v dôsledku vývoja ochorenia, s postupným ubúdaním vlastnej sekrécie inzulínu. Hoci sa vlastná sekrécia dostáva u týchto pacientov pod hranicu, ktorú ešte považujeme za normálnu, iba výnimočne, relatívny nedostatok inzulínu k stupňu inzulínovej rezistencie sa objavuje už aj v skorších štádiách ochorenia. Kým je však potreba substituenej liečby inzulínom v štádiu jeho nedostatku prirodzená, diskutovanou otázkou zostáva liečba inzulínom v skorších štádiách alebo dokonca už v čase diagnózy DM2T ako úvodnej liečby [1,2,25,58,61,70].

Inzulín je prirodzená a telu vlastná látka a liečba inzulínom je najstaršou a najdlhšie používanou liečbou diabetu. Zohráva úlohu pri raste, diferenciacii a regenerácii B-buniek, podporuje ich prežívanie a šetrí vlastnú sekréciu inzulínu. Spomaľuje progresiu dysfunkcie B-buniek a u pacientov s prediabetickým stavom (porucha tolerancie glukózy, hyperglykémia nalačno) viedol k oddialeniu začiatku diabetu [18,19,30,48,68]. Inzulín tiež prejavuje celý rad potenciálnych vaskulárnych benefitov, ako sú antiinflamačné a antioxidantné účinky. Tie zahŕňajú supresiu NF κ B (nukleárny faktor kappa B), E-selektínu, NADPH oxidázy, MCP1 (chemoatrakčný proteín monocytov), CRP (C-reaktívny proteín), supresiu tvorby reaktívnych foriem kyslíka (ROS), expresie adhezívnych molekúl či antiapoptotický efekt [10,19,24,58,68]. Inzulín má aj antitrombotický efekt, indukuje expresiu NO-syntázy v endotelových bunkách, čo vedie k zvýšenej tvorbe NO (oxid dusnatý) a vazodilatácii, znižuje koncentráciu PAI-1 (inhibítora aktivátora plazminogénu 1) TF (tkanivový faktor) a stimuluje klonogénny potenciál angiogénnych endotelových progenitorových buniek. Inzulín tiež môže podporovať preferenčné využívanie glukózy, zdroja energie menej náročného na kyslík, v myokarde, pred využívaním mastných kyselín a zlepšovať funkciu dysfunkčného myokardu [10,14,19,24,58,68]. Intenzívna liečba inzulínom sa v porovnaní s konvenčnou liečbou spája aj so signifikantne nižšími hladinami pokročilých glykačných produktov (AGE), ktoré okrem iného poškodzujú DNA mitochondriálnych respiračných proteínov [44], čo môže byť jedným z mechanizmov uplatňujúcich sa v procesoch metabolickej pamäti [44]. Z hľadiska KV-rizika/benefitu je inzulín neutrálny a bezpečný aj zo stránky onkologického rizika [15]. Priamy efekt inzulínu na výskyt a dôsledky makrovaskulárnych komplikácií v kompozitnom cielei zloženom z KV-úmrtnia, nefatálneho infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody v štúdiu ORIGIN nebol dokázaný [49]. Hoci v subanalýzach došlo k signifikantnej redukcii nových prípadov anginy pectoris (efekt sa však vytratil vo „follow up“ štúdiu ORIGINALE) a v predĺženej subštúdiu GRACE došlo k nesignifikantnej redukcii hrúbky a. carotis intima media v primárnom cielei a signifikantnej redukcii a. carotis communis a bifurkácie v sekundárnom cielei [18,48], čo naznačuje možný priaznivý efekt na progresiu aterosklerotického postihnutia, efekt inzulínu na KVO sa považuje za neutrálny.

Nevýhody liečby inzulínom pre pacienta spočívajú vo väčšej náročnosti na spoluprácu, pravidelné podávanie inzulínu, dodržiavanie diétnych a režimových opatrení, častejší selfmonitoring glykémii,

v potrebe opakovanej titrácie dávky, dôkladnom zladení režimu so životným štýlom a zamestnaním a ďalších. Liečba inzulínom sa mnohokrát neprijateľne odsúva [26,28,34]. Podľa viacerých údajov v literatúre, ale aj podľa výsledkov nedávnej štúdie Insula T2 [34] bola priemerná hodnota HbA1c pri iniciácii liečby inzulínom u pacientov s DM2T > 9,5 %, pričom u mnohých pacientov takýto stav pretrvával aj niekoľko rokov [34]. Nežiaducim účinkom je prírastok na hmotnosti, riziko hypoglykémie, retencia sodíka a tekutín.

TAB. 7
PRÍPRAVKY INZULÍNU (PRÍPRAVKY KATEGORIZOVANÉ NA SLOVENSKU)

	bazálne (dlho účinkujúce)	prandiálne (krátko účinkujúce)	bifázické (premixované)
humánne inzulíny	NPH inzulín	Regular inzulín	
	Humulin N, Insuman Basal, Insulatard,	Humulin R, Insuman Rapid, Actrapid	Humulin M3, Insuman Comb
analógy inzulínu (cieľené úpravy na molekule inzulínu s cieľom dosiahnuť úpravu PK/PD vlastností)	glargin 100U/ml (Lantus, Abasaglar)	lispro (Humalog)	bifázické lispro (Humalog Mix 25, 50)
	glargin 300U/ml (Toujeo)	aspart (Novorapid)	bifázický aspart (Novomix)
	detemir (Levemir)	glulisin (Apidra)	
	degludek (Tresiba)		
fixné kombinácie	inzulín degludek + liraglutid (Xultophy)		

MOŽNOSTI LIEČBY INZULÍNOM U PACIENTOV S DM2T

Možnosti a indikácie liečby inzulínom u pacientov s DM2T možno rozdeliť do niekoľkých skupín [35,36]:

- iníciaľna liečba DM2T pri veľmi vysokých hodnotách glykémie, resp. HbA1c, v čase diagnózy ochorenia,
- iníciaľna liečba s cieľom dosiahnuť remisiu ochorenia,
- včasná liečba inzulínom v kombinácii s metformínom, pri nedostatočnom efekte liečby metformínom samotným,
- intenzifikácia liečby do kombinácie so všetkými skupinami orálnych a injekčne aplikovaných antidiabetík podávaných v monoterapii, dvojkombinácii alebo trojkombinácii,
- ako koncová liečba po zlyhaní liečby neinzulínovými antidiabetikami,
- liečba inzulínom ako voľba za špecifických okolností (renálna insuficiencia, hepatálna insuficiencia, intolerancia alebo kontraindikácia iných terapeutických možností).

INICIÁLNA LIEČBA DM2T PRI VEĽMI VYSOKÝCH HODNOTÁCH GLYKÉMIE RESP. HbA_{1c} V ČASE DI – GNÓZY OCHORENIA

Liečba inzulínom (\pm perorálnym antidiabetikom (PAD)) sa ako úvodná liečba odporúča pacientom s novodiagnostikovaným DM2T s HbA1c > 10 %, alebo pri glykémiiach > 14 mmol/l nalačno a/ alebo > 16 mmol/l, kedykoľvek v priebehu dňa, alebo s klinickými prejavmi hyperglykémie (polyúria, polydipsia), alebo katabolizmu (úbytok hmotnosti, ketonúria, ketoacidóza), alebo pri nejasnej vstupnej klasifikácii diabetu, keď nemožno vylúčiť DM1T (LADA), či iný deficit sekrécie inzulínu (ochorenie pankreasu) [2,25,34,36]. Po úvodnej liečbe inzulínom u väčšiny pacientov sa stav obvykle pomerne rýchlo zlepšuje do tej miery, že možno pokračovať v liečbe PAD alebo dokonca u niektorých pacientov postačujú diétna a režimové opatrenia. Pri iniciácii liečby sa najčastejšie využíva bazálny inzulín v jednom dennom podaní večer pred spaním podľa všeobecných pravidiel, ktoré sú uvedené v ďalšom texte a na schéme 4 [35,36]. Indikačné obmedzenia v tejto indikácii však umožňujú podávať ako hradenú liečbu iba humánny inzulín v liekovke, ktorý nepodlieha indikačnému obmedzeniu,

s aplikáciou pomocou inzulínových striekačiek [35,45]. Ak by sa ukázala potreba dlhodobej (trvalej) liečby inzulínom a naplnia sa podmienky IO (liečba minimálne jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke, resp. objavovali by sa hypoglykémie), je možný prechod na bazálny analóg inzulínu. Režim s viacerými podaniami inzulínu vrátane kompletnej substitučnej liečby bazálnym a prandiálnym inzulínom je vhodné uvážiť ako iniciálnu liečbu v prípade novozisteného DM2T s veľmi vysokými hodnotami glykémii a HbA1c (> 11 %). Takého pacienta je vhodné hospitalizovať, keďže okrem samotného nastavenia liečby je potrebné, aby čo najskôr zvládol celý rad edukačných tém, technických zručností a základných vyšetrení na prítomnosť komplikácií. Rozhodnutie v prospech hospitalizácie podporuje aj prítomnosť komorbidít, klinických prejavov a dôsledkov glukotoxicity dlhšie trvajúcej hyperglykémie, vyšší vek, horšie sociálne charakteristiky pacienta a mentálne prejavy a schopnosti naznačujúce pravdepodobnosť horšej úrovne spolupráce [34,36].

INICIÁLNA LIEČBA S CIEĽOM DOSIAHNUTIA REMISIE OCHORENIA

V literatúre je niekoľko prác, ktoré ukázali, že ak sa liečba inzulínom začne dostatočne včas po prepuknutí ochorenia a dosiahne sa pomocou nej prakticky normalizácia glykémii, môže viesť k remisii ochorenia, ktorá pretrvávala aj po 2 rokoch u viac ako 50 % pacientov [19,30,68]. Najpreukázanejší efekt bol zistený u pacientov, ktorým sa inzulín podával pomocou CSII (inzulínovej pumpy) a u ktorých sa dosiahla aj najlepšia glykemická kontrola. Liečba inzulínom bola pritom iba prechodná v trvaní 2 – 3 týždne, s dosiahnutím úpravy glykémii v priebehu 2 – 14 dní [19,30,68]. Takýto postup však zatiaľ nie je v odporúčaniach preferovanou stratégiou, a to najmä z dôvodu ekonomickej náročnosti, ale aj nedostatku údajov z dlhšieho sledovania.

VČASNÁ LIEČBA INZULÍNOM V KOMBINÁCIÍ S METFORMÍNOM, PRI NEDOSTATOČNOM EFEKTE LIEČBY METFORMÍNOM SAMOTNÝM

Inzulín je „farmakom“ s najsilnejším potenciálom redukcie glykémie a cieľové hodnoty HbA1c sa v porovnaní s neinzulínovými antidiabetikami dosahujú vo väčšom podiele pacientov. Pridanie inzulínu k metformínu je jednou zo stratégií intenzifikácie liečby metformínom, uvádzaných referenčnými aj národnými štandardnými odporúčaniami [2,25] vrátane odporúčaní SDS [35]. Podstata včasnej liečby inzulínom je založená na dôkaze viacnásobných benefitov vrátane eliminácie glukotoxického efektu hyperglykémie, čím sa dosahuje navodenie funkčného pokoja B-buniek, šetrenie masy B-buniek a tiež zlepšenie citlivosti tkanív na inzulín [30,68]. V štúdií ORIGIN s inzulínom glargín skorá iniciácia liečby (t. j. ešte pred progresívnou stratou B-buniek) bola z hľadiska dlhodobého účinku efektívnejšia než substitučná liečba v neskorších štádiách a umožňovala dosiahnuť dlhodobú (> 6 rokov trvajúcu) normalizáciu glykémii, pri relatívne nízkych dávkach inzulínu a nízkom riziku hypoglykémie [14,15,35]. Je známe, že dosiahnutie intenzívnej glykemickkej kontroly v skorých štádiách DM2T poskytuje prostredníctvom metabolickej pamäti aj dlhodobú ochranu pred progresiou komplikácií [21]. Štúdiá UKPDS u pacientov s novodiagnostikovaným DM2T poukázala na benefit intenzívnej liečby inzulínom, ktorá sa už počas kontrolovanej intervencie prejavila v jednoznačnej redukcii mikrovaskulárnych komplikácií a v následnom období sledovania aj v redukcii infarktu myokardu a KV-mortality u tých pacientov, u ktorých sa počas kontrolovanej intervencie dosiahla intenzívna glykemická kontrola [21]. Tento tzv. „legacy“ efekt sa pri liečbe inzulínom vysvetľuje okrem iného redukcii tvorby AGE vplyvujúcich na funkcie mitochondrií (ale aj iných celulárnych štruktúr a funkcií), ktoré sú zrejme ireverzibilné [43].

Pre preferenčnú liečbu bazálnym inzulínom do kombinácie s metformínom sa v klinickej praxi obvykle ešte stále rozhodujeme najmä u pacientov s vyššími vstupnými glykémiami, resp. s HbA1c presahujúcim cieľovú hodnotu o viac ako 1,5 – 2 %, pri úbytku hmotnosti, pri podozrení na diabetes mellitus typu LADA, pri dominancii hyperglykémii nalačno a preprandiálnych hyperglykémii. Avšak z pohľadu aktuálnej filozofie liečby je včasná liečba inzulínom preferovaná najmä z dôvodu, že spomaľuje progresiu dysfunkcie B-buniek, a tak ponúka zásadný patofyziologický benefit. Umožňuje dosiahnuť dlhodobú optimalizáciu kontroly glykémii a vedie tiež k zlepšeniu odpovede aj na inú následnú, resp. paralelnú antidiabetickú liečbu. Navyše, včasná kombinácia bazálneho inzulínu s metformínom vytvára

v súlade s IO aj širokú bázu umožňujúcu následné využitie všetkých ostatných účinných látok vrátane najnovších, ako je iSGLT-2 a aGLP1R. Preferovanou voľbou sú bazálne analógy inzulínu, ktoré k tejto voľbe prispievajú bezpečnejším dosiahnutím intenzívnych kritérií glykemickej kontroly, a v prípade bazálnych analógov glargín a degludek aj KV a onkologickou bezpečnosťou potvrdenou v RCT štúdiách. Naopak, na neprospech liečby inzulínom môže poukazovať progresívny prírastok na hmotnosti, výrazná obezita, sklon k hypoglykémiam či predpoklad zlej spolupráce pacienta. Preferujú sa bazálne analógy inzulínu (umožňuje to aj IO), ako je inzulín glargín 100 U/ml, inzulín glargín 300 U/ml, inzulín detemir či inzulín degludek v jednom dennom podaní, obvykle večer pred spaním. Pravidlá iniciácie, titrácie a intenzifikácia liečby sú uvedené v ďalšom texte a na schéme 4.

INTENZIFIKÁCIA LIEČBY DO KOMBINÁCIE SO VŠETKÝMI SKUPINAMI ORÁLNYCH A INJEKČNE APLIKOVANÝCH ANTIDIABETÍK PODÁVANÝCH V MONOTERAPII, 2-KOMBINÁCIÍ ALEBO 3-KOMBINÁCIÍ

Inzulín možno kombinovať so všetkými ostatnými farmakami vrátane novších molekúl, a to pri dodržaní príslušných podmienok stanovených indikačným obmedzením pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia. Pri kombinovanej liečbe s orálnymi antidiabetikami sa obvykle ponecháva metformín, zatiaľ čo pri prípravkoch sulfonylurey je potrebné uvážiť ich vysadenie. Kombinácia inzulínu s gliptínmi je možná buď samostatne, alebo v súčasnej trojkombinácii s metformínom. Iné antidiabetikum do trojkombinácie s gliptínom a inzulínom nemožno použiť. Pre kombináciu inzulínu s gliflozínmi sa v indikačnom obmedzení zatiaľ vyžaduje súčasná liečba metformínom. Iné antidiabetikum do trojkombinácie s iSGLT2 a inzulínom podľa znenia IO nemožno použiť. Súčasnú liečbu inzulínom a aGLP1R indikačné obmedzenia zatiaľ umožňuje iba v prípade, ak sa aGLP1R pridáva k bazálnemu inzulínu, nie v opačnom poradí. Aj v tomto prípade je však možné iba využitie fixnej kombinácie inzulínu degludek a liraglutidu [45].

KONCOVÁ LIEČBA PO ZLYHANÍ LIEČBY NEINZULÍNOVÝMI ANTIDIABETIKAMI

Ide o doposiaľ asi najčastejšie využitie inzulínu u pacientov s DM2T. Inzulín ako najpotentnejšie antidiabetikum dokáže upraviť glykémiu aj pri stavoch, keď iné spôsoby už nedokážu udržať adekvátnu glykemicnú kontrolu. Aj v tomto prípade sa obvykle začína bazálnym inzulínom s preferenciou bazálnych analógov. Ak sa však liečba inzulínom začína neskoro, často sú potrebné aj komplexnejšie režimy vrátane kompletnej substitučnej liečby bazálnym aj prandiálnym inzulínom (schéma 4).

LIEČBA INZULÍNOM AKO VOĽBA ZA ŠPECIFICKÝCH OKOLNOSTÍ (RENÁLNA INSUFICIENCIA, HEPATÁLNA INSUFICIENCIA, INTOLERANCIA ALEBO KONTRAINDIKÁCIA INÝCH TERAPEUTICKÝCH MOŽNOSTÍ)

Analógy inzulínu (bazálne aj prandiálne), tab. 6, majú výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti, čo je aj dôvod na ich preferenciu. Pri bazálnych analógoch sa tieto výhody v klinickej praxi prejavujú v predĺženom účinku, nižšom výskyte hypoglykémie (obzvlášť nočnej), nižšej variabilite účinku a vo vyššom podiele pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá liečby bez hypoglykémie, v nižšom prírastku na hmotnosti a vo väčšej flexibilitate podávania. Tieto výhody sú zrejmé najmä pri inzulíne degludek a pri inzulíne glargín 300 U/ml [8,15,34,36,38,69,70], čo sú inzulíny s najnižším rizikom hypoglykémie, najnižšou variabilitou účinku a potvrdenou KV aj onkologickou bezpečnosťou.

Najčastejším spôsobom iniciácie liečby inzulínom je podávanie bazálneho inzulínu (schéma 4). Ak to dovoľuje IO, preferovanou voľbou sú bazálne analógy: glargín 100 U/ml, resp. glargín 300 U/ml, detemir alebo degludek. Znenie IO je pre bazálne analógy pomerne ústretové a vyžaduje predošlú liečbu minimálne jedným orálnym antidiabetikom v maximálne tolerovanej dávke. Alternatívnym iniciálnym režimom pri HbA1c > 8,5 % je režim s bifázickým inzulínom, opäť s preferenciou analógov (schéma 4).

Iniciálna dávka pri liečbe bazálnym inzulínom je 0,1 – 0,15 U/kg telesnej hmotnosti (TH) s titráciou $0 \pm 1 - 2$ U/deň s frekvenciou 1 – 2-krát v týždni, podľa priemeru glykémie nalačno (FPG) za predošlé

Edukácia, adekvátne fyzická aktivita, racionálna výživa, redukcia nadváhy / obezity, eliminácia stresu (trvalé úsilie)

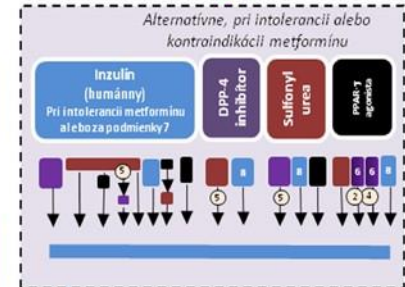
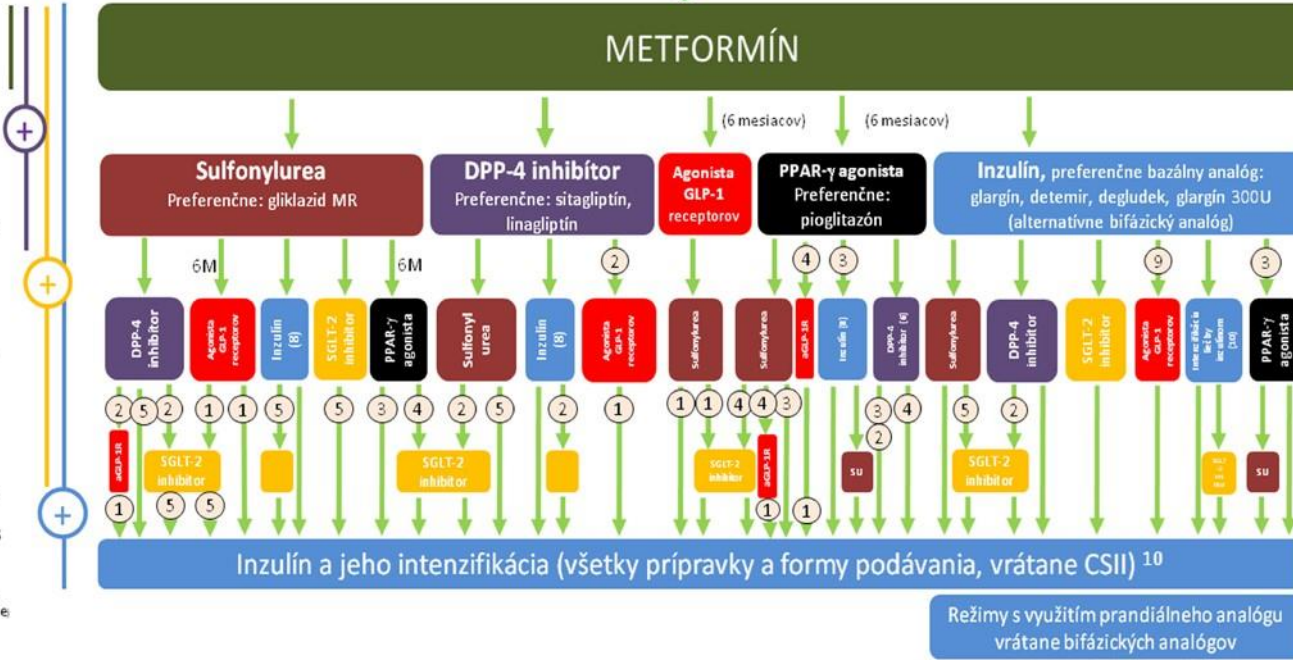


Monoterapia
- iníciaľne
pri HbA_{1c} > 6,5% a < 9%

Dvojkombinácia
- ak pri predošlom
stupni pretrváva
HbA_{1c} > 7%
- Iníciaľne pri HbA_{1c} > 9%
(iba MET + SU)

Trojkombinácia
- ak pri predošlom
stupni
pretrváva HbA_{1c} > 7%

Inzulín
- ak pri predošlom
stupni
pretrváva HbA_{1c} > 7%
- iníciaľne pri HbA_{1c} > 10%
alebo pri HbA_{1c} > 9% a
klinických symptómoch
hyperglykémie. (Humánny
inzulín. Obvykle prechodne)



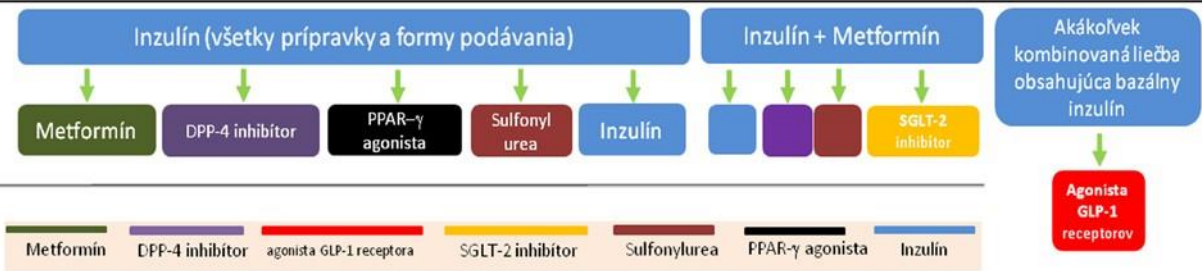
Intervaly medzi jednotlivými rozhodovacími procesmi by nemali presiahnuť 3 mesiace. IO v niektorých prípadoch vyžaduje interval 6 mesiacov (6M)
IO = indikačné obmedzenie

Pri všetkých postupoch je potrebné rešpektovať aj iné požiadavky indikačných obmedzení (BMI, HbA_{1c} a pod.)

Režimy s využitím prandiálneho analógu vrátane bifázických analógov

Pri HbA_{1c} > 8%
Diabetes špecifické nutričné produkty

Kombinácie k inzulínu



- 1 Po predošlom vysadení agonistu GLP-1 receptora
- 2 Po predošlom vysadení inhibitora DPP-4
- 3 Po predošlom vysadení metformínu
- 4 Po predošlom vysadení PPAR-g agonistu
- 5 Po predošlom vysadení sulfonylurey
- 6 Je možné použiť iba finálnu kombináciu alogliptín + pioglitazón (IO)
- 7 Iníciaľne pri HbA_{1c} > 10%, alebo HbA_{1c} > 9% a klinické prejavy hyperglykémie, alebo pri glykémii > 14-16 mmol/l
- 8 Preferenčne bazálny analóg
- 9 Iba možná kombinácia degludek + liraglutid
- 10 Intenzifikácia liečby inzulínom (schéma 4)

SCHÉMA 2
ODPORÚČANIA SDS 1/2018. TERAPEUTICKÉ CESTY, KTORÉ UMOŽŇUJE KTORÉ UMOŽŇUJE SPC A IO

3 dni, a to až do dosiahnutia požadovanej glykemickej kontroly, resp. do dosiahnutia cieľovej hodnoty FPG, resp. celkovej dennej dávky 0,5 U/kg, TH. Po dosiahnutí tejto dávky už efektívnosť titrácie obvykle výrazne klesá a zvyšuje sa riziko nežiaducich účinkov. Ak však pacient aj pri dosiahnutí tejto dávky naďalej odpovedá bezpečnou a adekvátnou úpravou glykémii, možno v titrácii pokračovať.

Dávka bazálneho inzulínu u pacientov s DM2T na Slovensku sa podľa prieskumu FUTURE z roku 2010 javila ako výrazne nedotitrovaná. Priemerná dávka bazálneho inzulínu ± PAD u pacientov s priemerným HbA1c 8,7 % v čase intenzifikácie prandiálnym inzulínom predstavovala iba 25 U/deň (0,25 U/kg.TH) [33].

Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom po dosiahnutí hranice efektívnej titrácie bola doneďavna možná iba pridaním prandiálneho inzulínu (schéma 4), pričom za preferované sa opäť považujú prandiálne analógy inzulínu (aspart, glulizín, lispro) vzhľadom na lepšiu kontrolu postprandiálnych glykémii a nižšie riziko hypoglykémie. V súčasnosti možno využívať už aj kombináciu bazálneho inzulínu s aGLP1R ako hradenú liečbu v súlade s IO, zatiaľ však iba vo forme fixnej kombinácie inzulínu degludek a aGLP1R liraglutid (iDegLira) [45]. EBM potvrdenú efektívnosť a bezpečnosť preukázala aj liečba v kombinácii inzulínu glargín a lixisenatidu, kde rovnako ako pri iDegLira liečba viedla k porovnateľnému poklesu HbA1c, avšak s nižším výskytom hypoglykémii a prírastku na hmotnosť, než pri pridaní 1 – 3 prandiálnych bolusov [7,37,51]. Na Slovensku však zatiaľ táto kombinácia nie je liečbou hradenou zo zdravotného poistenia [45].

DIABETES ŠPECIFICKÉ NUTRIČNÉ PRODUKTY

Diabetes špecifické nutričné produkty (DŠNP), presnejšie nutričné produkty špecifické pre diabetes, sú súčasťou mnohých národných terapeutických odporúčaní pre liečbu diabetes mellitus. DŠNP sú terapeutické (nie roboračné) nutričné prípravky, ktoré boli vyvinuté s cieľom podporiť liečbu diabetes mellitus. Majú nízky glykemický index, čo sa dosahuje ich zložením, keď pri rovnakej kalorickej hodnote majú nižší obsah sacharidov a vyšší obsah MUFA (mononenasytené mastné kyseliny). Používajú sa ako ekvivalorická náhrada časti dennej potravy na redukciiu postprandiálnej glykémie, glykemickej variability, na zníženie HbA1c, redukciiu výskytu hypoglykémii a redukciiu telesnej hmotnosti. Pri liečbe dochádza tiež k poklesu TK a úprave lipidov a zápalových parametrov [41].

OSTATNÉ FARMAKÁ VYUŽÍVANÉ V LIEČBE DIABETES MELLITUS 2. TYPU

DERIVÁTY MEGLITINIDU (GLINIDY), REPAGLINID, NATEGLINID (TAB. 2)

Účinkom aj nežiaducimi účinkami sú podobné prípravkom sulfonylurey. Účinok je rýchlejší a krátkodobejší. Majú akcentovaný efekt na kontrolu postprandiálnej glykémie, no so zvýšeným rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosť. Kým u pacientov bez predošlej KV-príhody sú z hľadiska KV-rizika neutrálne, u pacientov s prekonanou KV-príhodou riziko skôr zvyšujú [2,25].

INHIBÍTORE ALFA-GLUKOZIDÁZY (AKARBÓZA, MIGLITOL)

Znižujú vstrebávanie sacharidov v čreve. Majú akcentovaný efekt na postprandiálnu glykémiu. Výhodou je nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita a potenciálny benefit v zmysle redukciiu výskytu KV-príhod (STOP-NIDDM). Nevýhodou sú pomerne časté a výrazné gastrointestinálne nežiaduce účinky [2,25].

BROMOKRYPTÍN

Je súčasťou liečby DM2T podľa odporúčania ADA/EASD aj Americkej asociácie klinických endokrinológov (AACE). FDA ho pre indikáciu v liečbe DM2T schválila v roku 2009. Bromokryptín pravdepodobne účinkuje na cirkadiánnu neuronálnu aktivitu v hypotalame, čím ovplyvňuje hypotalamickú reguláciu metabolizmu. Zvyšuje dopaminergnú aktivitu, znižuje sympatickú a sérotoninergnú aktivitu. Potláča hepatálnu produkciu glukózy, zlepšuje citlivosť na inzulín, znižuje hladiny triglyceridov. Prispieva k poklesu HbA1c o 0,4 – 0,8 % bez rizika hypoglykémie, vedie k poklesu telesnej hmotnosti. Medzi nežiaduce účinky patrí závrat, slabosť, nauzea, rinitída [1,2,25]. Efekt bromokryptínu na KV-príhody

bol testovaný v štúdií Cycloset Safety Trial, ktorá trvala 52 týždňov a randomizovaných bolo 3 095 pacientov s DM2T. Riziko KV-príhod (kombinovaný KV-ukazovateľ – nefatálny IM, nefatálna CMP, koronárna revaskularizácia, hospitalizácia v dôsledku nestabilnej anginy pectoris alebo kongestívneho srdcového zlyhávania) sa pri liečbe bromokriptínom znížilo počas jedného roka o 40 % vs placebo (HR 0,60; 95% CI 0,35-0,96). Ak bola následne zahrnutá aj KV-mortalita do kombinovaného KV-ukazovateľa, pretrvávalo 39 % zníženie KV-rizika. V súčasnosti nie je stabilnou súčasťou odporúčania SDS.

KOLESEVELAM

Kolesevelam je sekvestrant žľových kyselín druhej generácie, ktorý prejavuje efekt tak na hladiny glykémie, ako aj lipidov. Efekt na glykémiu sa vysvetľuje supresiou hepatálnej produkcie glukózy a vzostupom hladín inkretínov. Výhodou je, že nevedie k hypoglykémii a súčasne znižuje hladinu LDL-cholesterolu. Nevýhodou je relatívne malý efekt na HbA1c, zápcha a vzostup triglyceridov. Podobne ako bromokriptín je už aj súčasťou terapeutického algoritmu pre liečbu DM2T ADA/EASD aj Americkej asociácie klinických endokrinológov (AACE) v kombinácii s metformínom, sulfonylureou alebo inzulínom [1,2,25]. FDA ho na indikáciu v liečbe DM2T schválila v roku 2008. Zatiaľ nie je stabilnou súčasťou odporúčania SDS.

amylínové mimetiká

Pramlintid aktivuje amylínové receptory. Potláča sekréciu glukagónu. Mimetiká spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a zvyšujú pocit sýtosti. Znižujú postprandiálnu glykémiu a telesnú hmotnosť. Medzi nežiaduce účinky patrí nauzea, hypoglykémia [1,2,25]. Zatiaľ nie sú stabilnou súčasťou odporúčania SDS.

TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS DM2T V SÚLADE S SPC, SO ZNENÍM IO A S AKTUÁLNOU FILOZOFIOU PRE VÝBER LIEČBY

Schéma 2 uvádza všetky aktuálne terapeutické „cesty“, ktoré sú v súlade s SPC a IO. Schéma 3a-c uvádza odporúčané preferenčné výbery účinných látok podľa charakteristík pacienta a EBM dôkazov benefitov/rizík jednotlivých účinných látok.

Základné a trvalé požiadavky: edukácia pacienta, spolupráca pacienta, adherencia pacienta k liečbe, realizácia liečby a vyšetrení odporúčaných lekárom, adekvátne fyzická aktivita, racionálna výživa, redukcia nadváhy/obezity, eliminácia stresu a fajčenia.

INICIÁLNA MONOTERAPIA

Za preferovaný výber iniciálnej farmakologickej liečby sa zatiaľ stále považuje metformín, hoci v poslednom čase túto pozíciu viacerí autori prehodnocujú v prospech aGLP1R [1,2,4,25,62] a tiež inzulínu. Odporúčanou alternatívou pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu, ktorú umožňuje IO pre hradenú liečbu, je gliptín alebo sulfonylurea (preferenčne gliklazid MR). Možnou alternatívou je tiež pioglitazón. Za určitých okolností (intolerancia, nefropatia, hepatopatia s kontraindikáciou PAD), obzvlášť však pri veľmi neuspokojivej glykemickej kontrole v období diagnózy (vstupný HbA1c > 10 %, alebo HbA1c > 9 % s klinickými prejavmi hyperglykémie, alebo pri glykémiiach > 14 – 16 mmol/l sprevádzaných klinickými prejavmi, ako je polyúria, polydipsia a ďalšie [2,24,33,35]) sa ako preferovaná iniciálna liečba uplatňuje inzulín ± PAD. Pre hradenú liečbu zo zdravotného poistenia však v tomto prípade možno liečbu začať iba humánnym inzulínom [1,2,26].

KOMBINÁCIA DVOCH ANTIDIABETICKÝCH FARMÁK

Kombinácia dvoch druhov perorálnych antidiabetík (PAD) alebo PAD a GLP-1R, alebo PAD a inzulínu sa obvykle využíva pri nedostatočnom účinku monoterapie. Pri vstupných hodnotách HbA1c > 9 % v čase diagnózy DM2T však možno dvojkombináciu použiť aj ako iniciálnu liečbu. Indikačné obmedzenie v takomto prípade umožňuje iba kombináciu metformínu so sulfonylureou [45], kde preferovaným prípravkom sulfonylurey je gliklazid MR.

Pri nedostatočnom efekte metformínu v monoterapii možno do dvojkombinácie pridať zástupcu akejkoľvek inej skupiny PAD (s výnimkou iSGLT2, nakoľko takúto dvojkombináciu zatiaľ neumožňuje indikačné obmedzenie (IO)) alebo aGLP1R, alebo inzulín, preferenčne bazálny analóg (schéma

Schéma 3a. Klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (prítomné kardiovaskulárne ochorenia)

Prekonaná KV príhoda
s cieľom redukcie mortality



Farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ
Vhodnosť použitia		Áno, s možným morbiditno/mortalitným benefitom	Áno, s možným morbiditno/mortalitným benefitom		Áno, s dôkazom morbiditno/mortalitného benefitu	Áno, s dôkazom morbiditno/mortalitného benefitu	

Poznámky
Preferovaný výber
SGLT2: **empagliflozin**
Agonisty GLP-1R: **liraglutid**

Srdcové zlyhávanie



Farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ
Vhodnosť použitia				Áno, s možným morbiditno/mortalitným benefitom		Áno, s dôkazom morbiditno/mortalitného benefitu	

Poznámky
Preferovaný výber
SGLT2: **empagliflozin, kanagliflozin**

Prekonaná CMP



Farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ
Vhodnosť použitia					Áno, s dôkazom morbiditno/mortalitného benefitu		

Poznámky
Preferovaný výber
Agonisty GLP-1R: **semaglutid, liraglutid**

Ochorenie periférnych
artérií



Farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ
Vhodnosť použitia					Áno, s dôkazom morbiditno/mortalitného benefitu	Nie, liečba predstavuje skôr riziko	

Poznámky
Preferovaný výber
Agonisty GLP-1R: **semaglutid, liraglutid**

Áno, avšak bez dôkazu benefitu alebo rizika
 Áno, s dôkazom morbiditno/mortalitného benefitu
 Áno, s možným morbiditno/mortalitným benefitom
 Nie, liečba predstavuje skôr riziko

MET – metformín
 aGLP-1R – agonista GLP-1 receptorov
 iSGLT-2 - inhibitor SGLT-2 kotransportu
 aPPAR γ – PPAR-g agonista (glitazón)
 iDPP-4 - DPP-4 inhibitor (gliptín)
 SU – sulfonylurea
 INZ- inzulín

SCHÉMA 3A
KLINICKÉ KATEGÓRIE PRE VÝBER VHODNEJ
FARMAKOLOGICKEJ LIEČBY DM2T V ZMYSLE EBM DŮKAZOV
(PRITOMNÉ KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA)

Schéma 3b. Klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (limitácia podľa eGF / redukcia progresie nefropatie)



Funkcia obličiek

Možnosť a benefit použitia

eGF (ml/min/1,73m ²)	MET	SU	aPPAR γ	DPP4i	aGLP1R	SGLT2i	INZ
>60					Liraglutid, Semaglutid	Empagliflozin, Kanagliflozin	
45-60	Max. dávka 2000mg/deň			*	Liraglutid, Semaglutid	E,K D	
30-45	Max. dávka 1000mg/deň			*	Liraglutid, Semaglutid		
15-30		G		**			
<15			>4 ml/min Pioglitazón	**			

áno alebo za určitých okolností
 áno, spomaľuje progresiu nefropatie
 nie

Poznámka
Efekt spomaľujúci progresiu CKD
 Preferovaný výber
 SGLT-2i: Empagliflozín, kanagliflozín
 aGLP-1R: Liraglutid, semaglutid

* Linagliptin bez redukcie dávky. Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin redukcia dávky na 50%.
 ** Linagliptin bez redukcie dávky. Vildagliptin, saxagliptin redukcia dávky na 50%. Sitagliptin, alogliptin redukcia dávky na 25%
 D - Dapagliflozin
 E - Empagliflozin - nemá sa začať podávať. Ak sa už podával neprekračovať dávku 10mg
 K - kanagliflozin - nemá sa začať podávať. Ak sa už podával neprekračovať dávku 100mg
 G - iba gliquidon

MET – metformín
 SU – sulfonylurea
 aGLP-1R – agonista GLP-1 receptorov
 iSGLT-2 - inhibitor SGLT-2 kotransportu
 aPPAR γ – PPAR-g agonista (glitazón)
 iDPP-4 - DPP-4 inhibitor (gliptín)
 INZ- inzulín

SCHÉMA 3B
KLINICKÉ KATEGÓRIE PRE VÝBER VHODNEJ FARMAKOLOGICKEJ LIEČBY DM2T V ZMYSLE EBM DŮKAZOV (LIMITÁCIA PODĽA EGF/REDUKCIA PROGRESIE NEFROPATIE)

Schéma 3c. Klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (vlastná sekrécia inzulínu, riziko hypoglykémie a prírastku na hmotnosti)

Nedostatočná vlastná sekrécia inzulínu



Farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ
Možnosť použitia	*		*	*	*	*	
*	Za podmienky súčasnej liečby inzulínom			Áno		Nie	

Poznámka
 Vrátane klinických a laboratórných prejavov nedostatku inzulínu s cieľom ich odstránenia.
 Vrátane cieľa spomaliť dysfunkciu β -buniek
Preferovaný výber: Inzulín
 * Ak je súčasne podávaný inzulín

Riziko hypoglykémie



Farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ
Efekt							
		Gliklazid MR					Degludek, Glargin 300U/ml

Preferovaný výber farmaka pri zvýšenom riziku hypoglykémie:
 DPP4i, SGLT2i, Metformín, aGLP-1R

Riziko prírastku na hmotnosti



Farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ
Efekt							
		Gliklazid MR					Degludek, Glargin 300U/ml
	Neutrálny efekt		Priaznivý efekt (redukcia)				Zvýšené alebo vysoké riziko

Preferovaný výber farmaka pri prítomnej obezite (nadváhe):
 aGLP-1R, iSGLT-2
 (Metformín, DPP4i)

MET – metformín
 aGLP-1R – agonista GLP-1 receptorov
 iSGLT-2 - inhibitor SGLT-2 kotransportu
 aPPAR γ – PPAR-g agonista (glitazón)
 iDPP-4 - DPP-4 inhibitor (gliptín)
 SU – sulfonylurea
 INZ- inzulín

**SCHÉMA 3C
 KLINICKÉ KATEGÓRIE PRE VÝBER VHODNEJ FARMAKOLOGICKEJ LIEČBY DM2T V ZMYSLE EBM DŮKAZOV (VLASNÁ SEKRÉCIA INZULÍNU, RIZIKO HYPOGLYKÉMIE A PRÍRASTKU NA HMOTNOSTI)**

2). V súlade s SPC a IO sa za aktuálne možnú dvojkombináciu považuje metformín s gliptínom, metformín so sulfonylureou (preferenčne gliklazid MR), metformín s aGLP1R, metformín s inzulínom (preferenčne bazálny analóg) a možná je tiež kombinácia metformínu s glitazónom. Konkrétny výber závisí od príslušných okolností, predovšetkým od medicínskych charakteristík pacienta. V súvislosti s najnovšími poznatkami a výsledkami CVOT štúdií je jednou z kľúčových otázka, či pacient trpí aterosklerotickým KV ochorením (vrátane ochorenia periférnych artérií), či prekonal KV príhodu (infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda), alebo má prejavy alebo znaky srdcového zlyhávania (SZ), alebo sú prítomné prejavy nefropatie. Ak pacient spadá do takejto kategórie, preferovaným postupom (s ohľadom na kontraindikácie) je pridanie aGLP1R, konkrétne liraglutidu, alebo iSGLT2 (gliflozínu), konkrétne empagliflozínu [25,35,62]. Ak pacient má prejavy alebo znaky SZ, je voľba gliflozínu považovaná za preferovaný postup [62]. Aktuálne je však použitie gliflozínu v dvojkombinácii s metformínom na Slovensku limitované indikačným obmedzením [45].

Z praktického hľadiska a v súlade s SPC, EBM, ako aj IO za optimálny výber kombinácie k metformínu, obzvlášť ak ide o pacienta so zvýšeným KV-rizikom, preknaným KV-ochorením alebo s nefropatiou považujeme kombináciu metformínu s aGLP1R. Za preferovanú účinnú látku z hľadiska EBM dôkazu redukcie KV-morbidity a mortality sa považuje liraglutid [40], pri ktorom sa uvažuje, že by mohol spomaľovať progresiu aterosklerozy. Argumentom preferencie aGLP1R do kombinácie s metformínom je aj silný efekt na HbA1c pri nízkom riziku hypoglykémie, redukcia telesnej hmotnosti a priaznivý efekt na viaceré KV-rizikové faktory (krvný tlak, krvné lipidy, chronický subklinický zápal).

Keďže dvojkombináciu metformínu s gliflozínom zatiaľ ako hradenú liečbu indikačné obmedzenie neumožňuje, u pacientov s preknanou KV-príhodou alebo s prejavmi srdcového zlyhávania odporúčame uvážiť túto kombináciu aj ako nehradenú liečbu so súhlasom pacienta [1,2,25,62]. Najväčšiu šírku EBM dôkazov KV-benefitu má v súčasnosti empagliflozín, ktorý u pacientov s vysokým KV-rizikom viedol k významnej redukcii KV aj celkovej mortality a znižoval mortalitu a potrebu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie [71]. Uvažuje sa o viacúrovňovom priaznivom hemodynamickom a metabolickom efekte empagliflozínu na ischemický myokard [13,56].

Ďalšie možnosti, najmä u pacientov bez prítomnosti aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia

- kombinácia metformínu s gliptínom, čo je v súčasnosti veľmi populárny výber najmä vďaka hmotnostnej neutralite a minimálnemu riziku hypoglykémie, zatiaľ však bez dôkazu KV či mortalitného benefitu
- kombinácia metformínu so sulfonylureou s preferenciou gliklazidu MR, ktorý má v porovnaní s inými prípravkami sulfonylurey dokázanú KV-bezpečnosť a nižšie riziko hypoglykémie; výhodou tejto dvojkombinácie je vytvorenie širokého priestoru pre neskoršie pridanie zástupcu akejkoľvek inej skupiny PAD, alebo aGLP1R alebo inzulínu, do trojkombinácie, zatiaľ čo pri iných dvojkombináciách sú možnosti limitované znením IO (schéma 2)
- kombinácia metformínu s bazálnym inzulínom (podrobnejšie v časti Včasná liečba inzulínom v kombinácii s metformínom, pri nedostatočnom efekte liečby metformínom samotným); okrem pacientov s horšou glykemickou kontrolou je včasná liečba inzulínom v kombinácii s metformínom preferovaná najmä z dôvodu, že spomaľuje progresiu dysfunkcie B-buniek a ponúka tak zásadný patofyziologický benefit. Umožňuje dosiahnuť dlhodobú optimalizáciu kontroly glykémii a vedie tiež k zlepšeniu odpovede aj na inú následnú, resp. paralelnú antidiabetickú liečbu; navyše, v súlade s IO sa vytvára priestor umožňujúci následné, resp. paralelné, využitie všetkých ostatných účinných látok vrátane najnovších, ako sú iSGLT2 a aGLP1R. Preferovanou voľbou sú bazálne analógy inzulínu, umožňujúce bezpečnejšie dosiahnutie intenzívnych kritérií glykemickej kontroly, a v prípade bazálnych analógov glargín a degludek aj KV a onkologickú bezpečnosť
- kombinácia metformínu s pioglitazónom (s ohľadom na možné KV-riziká)

Alternatívne dvojkombinácie pri intolerancii alebo kontraindikácii metformínu

- pri predošlej iniciálnej liečbe prípravkom sulfonylurey kombinácia s gliptínom alebo inzulínom, alebo glitazónom
- pri predošlej iniciálnej liečbe gliptínom kombinácia so sulfonylureou alebo s inzulínom

- pri predošlej iniciálnej liečbe glitazónom kombinácia so sulfonylureou alebo s inzulínom, alebo gliptínom (tu však vzhľadom k zneniu IO iba fixná kombinácia pioglitazónu + alogliptínu)
- pri predošlej iniciálnej liečbe bazálnym inzulínom kombinácia so sulfonylureou alebo s gliptínom alebo glitazónom, alebo aGLP1R (tu však vzhľadom k zneniu IO iba fixná kombinácia inzulínu degludek + liraglutid)

Indikačné obmedzenie zatiaľ ako hradenú liečbu neumožňuje ani vzájomnú kombináciu gliptínu s aGLP1R, ani s gliflozínom a neumožňuje ani vzájomnú kombináciu aGLP1R a gliflozínu [46].

KOMBINÁCIA TROCH NEINZULÍNOVÝCH ANTIDIABETICKÝCH FARMÁK

Trojkombinácia je v súčasnosti všeobecne akceptovaným postupom pri liečbe DM2T, s predpokladom, že sa využívajú farmaká s účinkom na rôznych, resp. odlišných, úrovniach. Za základný pilier sa aj v tomto prípade zatiaľ považuje metformín. Hoci podľa referenčných medzinárodných odporúčaní ADA/EASD [25] aj SPC sú možné prakticky všetky vzájomné kombinácie jednotlivých skupín orálnych antidiabetík, aGLP1R alebo inzulínu, IO pre hradenú liečbu v súčasnosti umožňuje len tie trojkombinácie, ktorých súčasťou je metformín a prípravok sulfonylurey alebo metformín a inzulín. Jedinou výnimkou je trojkombinácia metformínu + fixná kombinácia pioglitazónu s alogliptínom. Táto kombinácia je však využiteľná len obmedzene, obzvlášť vzhľadom na riziko SZ u pacientov s KV-ochorením. Naopak, chýbajúcimi článkami (možnosťami) trojkombinácie, ktoré sa odporúčajú aj v referenčných medzinárodných odporúčaníach (ADA/ EASD) [25] a odporúčaníach CEEDEG [62], no neumožňuje ich IO ako hradenú liečbu, je vzájomná kombinácia metformínu s gliflozínom a aGLP1R receptorov alebo kombinácia metformínu, gliflozínu a gliptínu.

V súlade s SPC a IO [45] sa za možné trojkombinácie hradené z prostriedkov zdravotného poistenia považujú najmä:

Metformín a sulfonylurea s gliflozínom – efektívna liečba s nízkym rizikom hypoglykémie a redukcii telesnej hmotnosti. Výhodná u väčšiny pacientov s DM2T. Dôrazne odporúčaná a preferovaná je najmä u pacientov, ktorí už prekonali KV-príhodu, u pacientov s prejavmi srdcového zlyhávania, a u pacientov s prítomnou nefropatiou s cieľom redukcii kardiovaskulárnej a celkovej mortality a progresie nefropatie. Preferovaným gliflozínom je empagliflozín. Výsledky CVOT štúdie EMPA-REG Outcome s empagliflozínom (tab. 8) preukázali významnú redukcii KV aj celkovej mortality u pacientov s vysokým KV-rizikom, resp. po prekonaní KV-príhody, a redukcii potreby hospitalizácií a mortality pre srdcové zlyhávanie [71]. Výsledky tiež preukázali významnú redukcii progresie nefropatie [27,67]. V CVOT štúdiu CANVAS Program viedla liečba kanagliflozínom (tab. 8) k redukcii hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a k redukcii progresie nefropatie, nepreukázala však redukcii KV ani celkovej mortality [44]. CVOT štúdia s dapagliflozínom zatiaľ nebola ukončená. Priaznivé KV-účinky gliflozínov v zmysle redukcii hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie podporila aj štúdia CVD Real Study z reálnej praxe. Táto trojkombinácia môže byť výhodná aj u pacientov s rizikom pankreatitídy či so spomaleným vyprázdňovaním žalúdka.

Metformín a sulfonylurea s aGLP1R je vhodná najmä pre pacientov s KV-ochorením, ale aj bez neho, a najmä s rizikom alebo po prekonaní cievnnej mozgovej príhody, či s periférnym arteriálnym ochorením s cieľom redukcii KV-mortality a progresie nefropatie. Preferovaným aGLP1R je u týchto pacientov liraglutid. Štúdia LEADER (tab. 8) s liraglutidom preukázala významnú redukcii mortality u pacientov s vysokým KV-rizikom, resp. po prekonaní KV-príhody, a hraničnú redukcii výskytu infarktu myokardu [39]. Liečba liraglutidom v uvedenej štúdiu tiež viedla k redukcii progresie nefropatie [39]. Štúdia SUSTAIN-6 so semaglutidom preukázala redukcii výskytu cievnnej mozgovej príhody, redukcii potreby revaskularizačných zákrokov na periférnych cievnach, redukcii progresie nefropatie, nie však KV-mortality [41]. Štúdia EXSCAL s exenatidom QW preukázala redukcii celkovej mortality, nie však KV-mortality a KV-príhod. Všetky uvedené štúdie tiež preukázali redukcii progresie nefropatie do vyšších štádií [22]. Štúdia s lixisenatidom ELIXA preukázala neutrálny efekt na riziko KV-morbidity a mortality [47].

Metformín a sulfonylurea s gliptínom je vhodná kombinácia najmä pre pacientov so sklonom k hypoglykémii, dehydratácii, po cievnnej mozgovej príhode či so sklonom k infekciám urogenitálneho systému. Doterajšie CVOT štúdie s gliptínmi však nepriniesli presvedčivé výsledky o morbiditno-mortalitnom benefite. Naopak, v prípade saxagliptínu a čiastočne aj alogliptínu sa ukázalo zvýšené riziko

Iniciálna liečba bazálnym inzulínom

Preferovaný postup vo väčšine situácií

Iniciácia

Preferovaný výber: Bazálny analóg (glargin 100 U/ml, glargin 300 U/ml, detemir, alebo degludek) po zlyhaní liečby aspoň jedným OAD *alebo* NPH inzulín po zlyhaní liečby aspoň dvoma OAD.

Iniciálna dávka: 0,1 - 0,15 U/kg.TH
Podanie: v jednej dennej dávke, obvykle večer pred spaním

Titračia

Titračia:

Podľa FPG: $\pm 1-2$ U/deň, alebo $\pm 10\%$, 1-2x v týždni podľa priemeru FPG za predchádzajúce 3 dni, do dosiahnutia požadovanej glykemickej kontroly resp. celkovej dennej dávky 0,5 U/kg.TH. Ak však pacient aj pri dosiahnutí tejto dávky naďalej odpovedá adekvátnou úpravou glykémie, možno v titračii pokračovať.

Možnosti intenzifikácie:

Intenzifikácia

- Postupné (alebo naraz) pridanie 1 až 3 dávok **prandiálneho inzulínu** (analóg* alebo regular). Jednotlivé prandiálne injekcie sa pridávajú v poradí podľa PPG s najvyššou glykemickou odozvou**.
*Iniciálna dávka príslušného bolusu prandiálneho inzulínu: 1U / 1 - 1,5 SJ v príslušnej dávke hlavného jedla (vrátane doplnkového jedla, ak sa podáva) s následnou titračiou podľa PPG 1,5 - 2 hodiny po jedle*****
- Pridanie **agonistu GLP-1 receptorov**. Výhodou je jednoduchý režim podávania, nízke riziko hypoglykémie, redukcia hmotnosti, menej frekventný SMBG. (Zatiaľ možné iba vo forme fixnej kombinácie degludek + liraglutid)
- Prechod na **bifazický analóg inzulínu**.

Iniciálna liečba bifazickým inzulínom

Postup kompromisu.

Alternatívny režim pri situáciách, ak je od začiatku hodná komplexná substitučná liečba inzulínom, pacient však odmieta viac ako dve aplikácie inzulínu, alebo by taký režim z rôznych dôvodov nezvládol. Nevýhodou režimu je ťažkopádnejšia titračia.

Preferovaný výber: Bifazický analóg po zlyhaní liečby aspoň jedným OAD *alebo* Humánný bifazický inzulín po zlyhaní liečby aspoň dvoma OAD.

Iniciálna dávka: 0,2-0,3 U/kg.TH
Podanie: v dvoch dávkach, obvykle v pomere 60%-50% CDDI (ráno): 40%-50% CDDI (večer)

Titračia:

Podľa glykémie pred následným jedlom po zohľadnení glykémie 2 hodiny po jedle: $\pm 1-2$ U alebo $\pm 10\%$ k príslušnej dávke

Možnosti intenzifikácie:

- Ak sa používa bifazický analóg v dvoch dávkach, pridať tretiu dávku bifazického analógu na obed s následným prerozdelením CDDI v pomere: 50-60% (ráno): 10-20% (obed): 20-40% (večer) + titračia
- Ak sa používa humánný bifazický inzulín, pridať bolus prandiálneho analógu na obed v iniciálnej dávke: 1U/1-1,5 SJ v príslušnej dávke jedla

Ukazovateľom limitácie efektivity režimu s bifazickým inzulínom je najmä hyperglykémia nalačno

- Prechod na **substitúciu** bazálnym a prandiálnym inzulínom

Iniciálna liečba prandiálnym inzulínom

Všeobecne sa neodporúča pre komplikovanosť z hľadiska indikačných obmedzení a náročnosti pre pacienta.

Uvažuje sa pri situáciách s dominanciou PPG pri adekvátnych hodnotách glykémie nalačno a preprandiálnych glykémii. *Aktuálne znenie IO pre prandiálne inzulíny umožňuje použitie tohto režimu iba pri použití humánného regulárneho inzulínu v liekovke, t.j. pri aplikácii striekačkami (nie je limitovaný IO)****

Prandiálny humánný inzulín (Regular)
Iniciálna dávka: 1U/1 - 1,5 SJ v príslušnej dávke hlavného jedla (vrátane doplnkového jedla, ak sa podáva) s následnou titračiou podľa PPG 1,5 - 2 hodiny po jedle
Podanie: v jednej až troch denných dávkach pred hlavným jedlom.

Titračia:

Podľa PPG 1,5-2 hodiny po jedle**** s ohľadom na hodnotu následnej preprandiálnej glykémie

Možnosti intenzifikácie:

- Bazálny analóg inzulínu**
- Bifazický analóg inzulínu**
- Ak sa podávajú tri dávky prandiálneho inzulínu, je možné pridať **humánný bazálny inzulín**
- Ak sa podávajú tri dávky prandiálneho inzulínu, je možný prechod na **bifazický humánný inzulín**

Pozn.:
CDDI - celodenná dávka inzulínu
FPG - glykémia nalačno
PPG - Postprandiálna glykémia (2 hodiny po jedle)
SJ - sacharidová jednotka (10 g sacharidov)
obsláhnutá potravina
* podľa preferencie počtu jedál (3 jedlá analog, 6 jedál regular)
** obvyklé v poradí: pred raňajkami, pred večerou, pred obedom
*** Použitie humánnych inzulínov v liekovkách nie je limitované IO
**** obvyklé +1U na každé 2 mmol/L, o ktoré aktuálna glykémia presahuje ciferovú hodnotu

Kompletná substitúcia inzulínu

Postup pri situáciách vyžadujúcich od začiatku komplexnú substitučnú liečbu inzulínom (prechodne alebo trvale)

Kompletný substitučný režim bazálny + prandiálny inzulín s použitím humánnych inzulínov alebo analógov inzulínu
Iniciálna CDDI: 0,4 U/kg.TH (40% bazálny inzulín 60% prandiálny inzulín, z toho 25% ráno : 15 % pred obedom: 20% pred večerou)

Titračia a intenzifikácia:

Bazálny inzulín podľa FPG a preprandiálnych glykémii $\pm 1-2$ U Prandiálny inzulín podľa PPG 1,5-2 hod. po jedle****. (maximálne však do CDDI > 0,8-1,0 U/kg.TH)

Kompletná substitúcia bazálnym + prandiálnym inzulínom

Ak sa dosiahnu dávky inzulínu presahujúce > 0,8 - > 1,0 U/kg.TH je potrebné liečbu prehodnotiť, pokúsiť sa identifikovať príčiny (napr. zlá compliance a nespolupráca pacienta, hypotyreóza, chronické zápalové ochorenie, a pod.)

Za kroky k úprave sa považuje: riešenie vyššie uvedených situácií, pridanie OAD (Metformín, SGLT-2, Gliptín, agoista GLP-1 receptorov), zmena inzulínu

SCHEMA 4 LIEČBA INZULÍNOM V SÚLADE S IO A SPC

srdcového zlyhávania [57]. Sitagliptín sa považuje z hľadiska KV-morbidity a mortality za neutrálny (štúdia TECOS) [16] a stal sa preferovaným gliptínom aj v odporúčaniach SDS.

Pri kombináciách metformín, sulfonylurea, pioglitazón alebo metformín, alogliptín, pioglitazón je vždy potrebné najskôr uvážiť potenciálne riziká týchto kombinácií, predovšetkým riziko srdcového zlyhávania, preto ich nepovažujeme za preferované.

LIEČBA INZULÍNOM V KOMBINÁCIÍ S PAD ALEBO BEZ NICH (SCHÉMA 4)

Za preferované kombinácie neinzulínových antidiabetík s inzulínom možno považovať metformín, gliptíny, sulfonylureu, iSGLT-2, ako aj aGLP-1R.

Za hradené trojkombinácie sa považujú inzulín a metformín so sulfonylureou alebo s gliptínom, alebo iSGLT2.

Pre hradenú liečbu pri kombinácii inzulínu s iSGLT2 vyžaduje IO súčasnú liečbu metformínom. Pre kombináciu inzulínu s aGLP1R vyžaduje IO predošlú liečbu bazálnym inzulínom a zatiaľ povoľuje iba fixnú kombináciu bazálneho inzulínu degludeku a aGLP1R liraglutidu. Ani IO nepovoľuje opačný postup, t. j. pridanie inzulínu k predošlej liečbe aGLP1R.

Pridanie aGLP1R k režimom komplexnej substitúcie bazálnym + prandiálnym inzulínom prostredníctvom fixnej kombinácie bazálneho inzulínu degludek a liraglutidu neuvádza v indikáciách SPC lieku.

TAB. 8
POROVNANIE VÝSLEDKOV CVOT ŠTÚDIÍ S ISGLT2 A AGLP1R

	empagliflozín	kanagliflozín	liraglutid	semaglutid	lixisenatid	exenatid QW
	HR (95 %, CI)	HR (95 %, CI)	HR (95 %, CI)	HR (95 %, CI)	HR (95 %, CI)	HR (95 %, CI)
KV-úmrtie	0,62 (0,49 - 0,77)	0,87 (0,72 - 1,06)	0,78 (0,66 - 0,93)	0,98 (0,65 - 1,48)	0,98 (0,78 - 1,22)	0,88 (0,76 - 1,02)
IM	0,87 (0,70 - 1,09)	0,85 (0,69 - 1,05)	0,86 (0,73 - 1,00)			0,97 (0,85 - 1,10)
Nefatálny IM	0,87 (0,70 - 1,09)		0,88 (0,75 - 1,03)	0,74 (0,51 - 1,08)	1,03 (0,87 - 1,22)	0,95 (0,84 - 1,09)
Koronárna revaskularizácia	0,86 (0,72 - 1,04)		0,91 (0,80 - 1,04)			
Hospitalizácia pre anginu pectoris	0,99 (0,74 - 1,34)		0,98 (0,76 - 1,26)	0,82 (0,47 - 1,44)		1,05 (0,94 - 1,18)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhávania	0,65 (0,50 - 0,85)	0,63 (0,52 - 0,87)	0,87 (0,73 - 1,05)	1,11 (0,77 - 1,61)		0,94 (0,48 - 1,13)
CMP	1,18 (0,89 - 1,56)		0,86 (0,70 - 1,06)	0,74 (0,58 - 0,95)	1,12 (0,71 - 1,15)	0,85 (0,70 - 1,03)
Nefatálna CMP	1,24 (0,92 - 1,67)	0,9 (0,71 - 1,15)	0,89 (0,72 - 1,11)	0,61 (0,38 - 0,99)		0,86 (0,70 - 1,07)
progresia nefropatie	0,61 (0,53 - 0,70)	0,60 (0,47 - 0,77)	0,78 (0,67 - 0,92)	0,64 (0,46 - 0,88)		

IM – infarkt myokardu, CMP – cievna mozgová príhoda

ZÁSADY PRI ROZHODOVANÍ O VÝBERE LIEKU A JEHO PRESKRIPCII

Keďže základnou požiadavkou a súčasne pomerne častým problémom je správna klasifikácia DM, je potrebné v klinicky nejednoznačných prípadoch využívať dostupné markery na diferencovanie DM2T od DM1T, ako je hladina C-peptidu a autoprotilátky proti antigénovým štruktúram B-buniek pankreasu. Nesprávna klasifikácia môže viesť k zásadným omylom pri výbere zvolenej liečby, napríklad nevhodné použitie PAD (sulfonylurea, gliptíny, gliflozíny) namiesto inzulínu u pacientov s DM1T, resp. s latentným autoimunitným diabetom mellitom (LADA) s následným potenciálnym rizikom niektorých komplikácií (napr. diabetická ketoacidóza) [52].

Pri indikácii (výbere) jednotlivých prípravkov lekár postupuje na základe svojej klinickej úvahy, pri ktorej by mal zohľadniť charakteristiky riešeného pacienta, ciele a možnosti liečby, kto- ré sa chcú u konkrétneho pacienta dosiahnuť (tab. 7), a EBM poznatky nedávnych CVOT štúdií, ktoré poukázali na benefity/riziká jednotlivých farmák a postupov vrátane možnosti ovplyvnenia (redukcie) kardiovaskulárnej morbidity a mortality pacientov s DM2T. Pri výbere liečby sa preto zohľadňuje najmä prítomnosť KV-ochorení, funkcia obličiek, vek, trvanie diabetu, schopnosť a vôľa pacienta spolupracovať, predošlá liečba, výskyt nežiaducich účinkov, riziko hypoglykémie, prírastok na hmotnosti, prítomnosť iných komorbidít, sociálno-ekonomické postavenie pacienta s ohľadom na doplatky za lieky a pod.

Terapeutický cieľ samotej glykemickej kontroly (tab. 9) zohľadňuje nielen cieľovú hodnotu HbA1c, ale aj jednotlivé glykémie a ich variabilitu [1,2,4,25,61]. Vo všeobecnosti u mladších pacientov na začiatku ochorenia, resp. s krátkym trvaním ochorenia (< 5 – 10 rokov) sa volia prísnejšie kritériá (HbA1c < 7%, resp. < 6,5%). Naopak, u starších polymorbídnych pacientov s dlhším trvaním ochorenia (> 15 – 20 rokov) sú kritériá obvykle voľnejšie (HbA1c 7,5 – 8%). Intenzifikáciu liečby limituje a kritériá zvoľňuje najmä pokročilý vek, zlá spolupráca pacienta, riziko častých a závažných hypoglykémii aj závažné komorbidity limitujúce očakávanú dĺžku prežitia pacienta (tab. 8). Intenzívna glykemická kontrola redukuje progresiu mikrovaskulárnych komplikácií bez ohľadu na trvanie ochorenia a prítomnosť komplikácií [5,6,21,65]. Okrem toho intenzívna glykemická kontrola, ak bola začatá v úvode ochorenia, z dlhodobého hľadiska prispieva k primárnej prevencii KV-príhod [21] a sekundárnej prevencii nefatálneho IM aj u pacientov s vysokým KV-rizikom [5]. Snaha o normalizáciu glykémii u pacientov s vysokým KV-rizikom však súčasne zvyšuje riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny a srdcového zlyhávania [5]. Vysvetlenie tejto asociácie nie je celkom jasné a nedá sa vysvetliť ani častejším výskytom hypoglykémii v intenzívne liečenej skupine pacientov [9]. Normalizácia glykémie u pacientov s predtým dlhšie trvajúcou hyperglykémiou môže byť pre ischemický / zlyhávajúci a inzulínorezistentný myokard nevýhodná. Keďže utilizácia glukózy v myokarde je nedostatočná, nižšia hladina glykémie môže tento nedostatok ďalej akcentovať. Následná preferencia energetických substrátov s vyššími nárokmi na kyslík, ako sú voľné mastné kyseliny, situáciu ďalej komplikuje.

V poslednom čase v súvislosti s EBM poznatkami z nedávnych CVOT štúdií dochádza v myslení a výbere liečby k odklonu od doposiaľ silne glukocentrického prístupu, k prístupu zameranému na klinickú charakteristiku pacienta a k výberu farmakologickej liečby podľa EBM benefitov, ale aj rizik, a možností redukcie mortality, spomalenia progresie aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO), zlepšenia prejavov srdcového zlyhávania, ktoré u pacientov s DM2T môže mať aj inú etiológiu než sú ASKVO, a tiež ovplyvnenia progresie nefropatie [2,4,25,35,61]. Ak teda ide o pacienta s anamnézou KV-príhod, ASKVO, prejavmi srdcového zlyhávania či nefropatiou, potom by v liečbe mali byť využité aj farmaká s potvrdeným benefitom na uvedené komplikácie a ochorenia ako sú empagliflozín či liraglutid [2,4,25,35,61].

Sumárne, EBM poznatky z kľúčových štúdií poukazujú na dôležitosť intenzívnej glykemickej kontroly a zatiaľ stále preferenčný výber metformínu ako iniciálnej liečby u pacientov na začiatku ochorenia (a bez komplikácií), zatiaľ čo u pacientov s prekonaným KV-ochorením by mala byť glykemická kontrola voľnejšia (tab. 8), so zaskomponovaním farmák s potvrdeným KV-benefitom, resp. benefitom redukujúcim mortalitné dôsledky KV-ochorení a príhod [2,4,25,61]. Medzi takéto prípravky patria gliflozíny (zatiaľ najmä empagliflozín) a aGLP1R (zatiaľ najmä liraglutid) [2,4,25,61].

Gliptíny a inzulín sú z hľadiska KV-morbidity a mortality považované skôr za neutrálne. Niektoré gliptíny (saxagliptín a čiastočne aj alogliptín) však môžu zvyšovať riziko srdcového zlyhávania, preto sa všeobecne preferujú tie, ktoré takéto riziko v CVOT štúdiách nepreukázali (zatiaľ iba sitagliptín) [2,4,25,61].

Prípravky na báze sulfonylurey (s výnimkou gliklazidu MR) sú z hľadiska KV-morbidity a mortality považované skôr za rizikové a je všeobecný ústup od ich používania [63]. Za rizikové, najmä z hľadiska rizika srdcového zlyhávania, sa považujú najmä glitazóny [2,25,47].

U pacientov s poruchou renálnych funkcií treba zohľadniť jednak možnosť použitia príslušného farmaka, jednak potenciálny benefit spomaľujúci progresiu nefropatie. Vhodnosť použitia jednotlivých farmák s ohľadom na renálne parametre uvádza schéma 3 b.

Jednou z dôležitých otázok je aj riziko hypoglykémie a prírastku na hmotnosti, a to najmä z hľadiska bezpečnosti a spolupráce pacienta. U pacientov so zvýšeným rizikom výskytu a dôsledkov hypoglykémie

(KV-ochorenie, epilepsia a pod) sa preferuje liečba farmakami s nízkym rizikom tohto nežiaduceho účinku (metformín, gliptíny, gliflozíny, aGLP1R, gliklazid MR, inzulín degludek, inzulín glargín 300 U/ml) [42,70]. Podobnou požiadavkou je minimalizácia prírastku na hmotnosti s preferenciou hmotnostne neutrálnych farmák (metformín, gliptíny, gliflozíny, aGLP1R).

Konečné rozhodnutie výberu liečby je však vždy individuálne, spočíva na rozhodnutí lekára a musí zohľadňovať nielen indikácie, ale najmä kontraindikácie, nežiaduce účinky a potenciálne riziká uvedené v SPC lieku. Efektivitu liečby treba kontrolovať pravidelne, obvykle v 3- až 6-mesačných intervaloch, ani intervaly medzi jednotlivými rozhodovacími procesmi intenzifikácie alebo zmeny liečby by nemali presiahnuť 3 až 6 mesiacov. V rámci hodnotenia efektivity a bezpečnosti liečby je okrem hodnotenia glykemickej kontroly potrebná pravidelná kontrola telesnej hmotnosti, ukazovateľov funkcií pečene a obličiek, možných kontraindikácií, interakcií, intolerancie a nežiaducich účinkov liečby. SPC sa považuje za medicínsko-právne záväzný materiál a jeho dodržiavanie vyžaduje aj správna klinická prax. Rovnako je potrebné dodržať indikačné obmedzenie (IO), čo je ekonomické obmedzenie liečby hraďenej zo zdravotného poistenia. Ak sa liek predpisuje mimo indikačného obmedzenia, pacient si musí liek hradíť sám. Znenie aktuálnych indikačných obmedzení možno nájsť na <http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201804> [45].

TAB. 9

ODPORÚČANIA SDS PRE CIEĽOVÉ HODNOTY PARAMETROV GLYKEMICKEJ KONTROLY

parameter	hodnota	poznámka
HbA _{1c}	< 6,5 %	novozistený, resp. krátko trvajúci (< 4 – 6 rokov) DM, mladší pacient, bez KVO, bez významnejších komorbidít, pri liečbe RDO, monoterapiou, dvojkombináciou PAD (aGLP-1R) alebo inzulín (bazálny), s nízkym rizikom hypoglykémie, pri ktorom sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7 %	monoterapia, dvojkombinácia, trojkombinácia PAD, inzulín (bazálny, bifazický, IIT), bez závažných komorbidít, bez významného rizika hypoglykémie, pri ktorom 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 ťažko alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability
	< 8,5 %	pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo SNH, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8 % dosahuje ťažko, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby
FPG	4 – 8	podľa kritéria HbA _{1c}
PPG	5 – 10 (12)	podľa kritéria HbA _{1c}

DM – diabetes mellitus; FPG – glykémia nalačno, PPG – postprandiálna glykémia, OAD – orálne antidiabetiká; KVO – kardiovaskulárne ochorenie; SNH – syndróm nevedomovania si hypoglykémie; RDO – režim a diétna opatrenia; IIT – intenzívna liečba inzulínom

LITERATÚRA

1. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocrine Practice* 2015; 21(4): 438-447. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP15693.CS>>.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S73-S85. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc18-S008>>.
3. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*, 2017; 60(3): 568-573. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>>.

4. Booth G, Lipscombe L, Butalia S et al. [Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee]. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes*. 2016; 40(6): 484-486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.09.003>>. Erratum in Erratum to „Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update“: *Canadian Journal of Diabetes* 2016; 40:484-486. [*Can J Diabetes*. 2017].
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [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>>.
6. 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>>.
7. Billings LK, Doshi A, Gouet D et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) vs Basal-bolus Therapy in Patients with Type 2 Diabetes (T2D): DUAL VII Trial (NCT02420262). Oral presentation 136-OR, presented at the 77th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), San Diego, USA. 10 June 2017.
8. Bode BW, Buse JB, Fisher M et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN®) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013; 30(11): 1293-1297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12243>>.
9. 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>>.
10. Dandona P1, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002; 45(6): 924-930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-001-0766-5>>.
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ 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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)>.
12. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). Dostupné z DOI: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>>.
13. Ferrannini 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>>.
14. Galajda P, Martinka E, Mokán M et al. Endothelial markers in diabetes mellitus. *Thromb Res* 1997; 85(1): 63-65.
15. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [Origin Trial Investigators]. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319-328. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1203858>>.
16. 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>>. Erratum in Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. [*N Engl J Med*. 2015].
17. Hanefeld M, Bramlage P. Insulin use early in the course of type 2 diabetes mellitus: the ORIGIN trial. *Curr Diab Rep* 2013; 13(3): 342-349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-013-0366-z>>.
18. Hanefeld M, Monnier L, Schnell O et al. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther* 2016; 7(2):187–201. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0153-3>>.
19. Harrison LB, Adams-Huet B, Raskin P et al. b-cell function preservation after 3,5 years of intensive diabetes therapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1406-1412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2170>>.
20. Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL et al. Glucose-lowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(4): 350-362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12412>>.
21. 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):1577-89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/1056/NEJMoa0806470>>.

22. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. [EXSCEL Study Group]. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228-1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
23. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N 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>>.
24. Chon S, Oh S, Kim SW et al. The Effect of Early Insulin Therapy on Pancreatic β -Cell Function and Long-Term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Korean J Intern Med* 2010; 25(3): 273-281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2010.25.3.273>>.
25. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse J 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>>.
26. Jones S, Benroubi M, Castell C et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus initiating insulin therapy: baseline data from the INSTIGATE study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3): 691-700. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007990902739669>>.
27. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(5): 643-648.
28. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3411-3417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0331>>.
29. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017; 136(3): 249-259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>>.
30. Kramer CK, Zinman B, Choi H et al. Predictors of sustained drug-free diabetes remission over 48 weeks following short-term intensive insulin therapy in early type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; 4(1):e000270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000270>>.
31. Martinka E. NEFRITI. Dostupné z WWW: <<http://dia.euni.sk/category/167-komplikacie-diabetes-mellitus/181-mikrovaskularne-komplikacie/article/2002-nefriti?bid=3>>.
32. Martinka E, Pontuch P, Mišániková M et al. Výskyt diabetickej nefropatie v populácii pacientov s diabetes mellitus na Slovensku: Výsledky prieskumu NEFRITRI. *Forum Diab* 2015; 4(3): 198-207.
33. Martinka E. Efektivita a bezpečnosť pridania prandiálneho inzulínu glulizínu u pacientov s diabetom mellitom 2. typu nedostatočne kontrolovaných bazálnym inzulínom glargínom spolu s orálnymi antidiabetikami alebo bez nich. *Interná Med* 2013; 13(9): 411-417.
34. Martinka E, Mišániková M. Dôvody pre skoré zahájenie liečby inzulínom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. *Medikom*, 1,2018, 64-68
35. Martinka E, Uličiansky V, Mokán M et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu. *Forum Diab* 2016; 5(2): 111-120.
36. Martinka E. Inzulín v terapeutickej schéme diabetes mellitus 2. typu. *Forum Diab* 2017; 6(2): 69-77.
37. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BRGIN: Victoza Add-On). *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(7): 636-644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12262>>.
38. Mišániková M, Martinka E. Inzulín glargín 300 U/ml v reálnej klinickej praxi. *Diabetes a obezita* 17(34); 2017: 35-46.
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. [LEADER Steering Committee. LEADER Trial Investigators]. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
40. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. [SUSTAIN-6 Investigators]. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
41. Mechanick JI, Marchetti AE, Apovian C et al. Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care. *Curr Diab Rep* 2012; 12(2): 180-194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-012-0253-z>>.

42. Mokan M, Mitrakou A, Veneman T et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17(12): 1397-403.
43. Nishikawa T, Araki E. Involvement of advanced glycation end-products in 'hyperglycemic memory'. *J Diabetes Investig* 2016; 7(3): 297-299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12405>>.
44. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
45. MZSR. Aktuálne znenie indikačných obmedzení pre preskripciu liekov hrađených z verejného poistenia. Dostupné z WWW: <<http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201605>>.
46. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa072761>>. Erratum in *N Engl J Med* 2007; 357(1): 100.
47. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247-2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>>.
48. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [The Origin Trial Investigators]. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319-328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.
49. [ORIGIN Trial Investigators]. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (ORIGINALE). *Diabetes Care* 2016; 39(5): 709-716. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1676>>.
50. Read PA, Khan FZ, Heck PM et al. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3(2): 195-201. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.899377>>.
51. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 2026-2035. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc16-0917>>. Erratum in Erratum. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39:2026-2035. [Diabetes Care 2017]
52. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1638-1642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1380>>.
53. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-015-0215-2>>.
54. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L et al. Griffin Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(4). pii: e005379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.005379>>.
55. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215-2222. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)>. Erratum in *Lancet* 2010; 376(9745): 958. Hillage HL.
56. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59(7): 1333-1339. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3956-x>>. Erratum in Erratum to: SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? [Diabetologia 2016].
57. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. [SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators]. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317-1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
58. Scott GN. Early Intensive Insulin in Type 2 Diabetes. *Medscape* — Jan 12, 2017. Dostupné z WWW: <<https://www.medscape.com/viewarticle/874182>>.

59. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(2): 105-113. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)>.
60. Schernthaner G, Currie 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>>.
61. Schernthaner G, Lehmann R, Prázný M et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1):137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0622-7>>.
62. 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>>. Erratum in *Eur Heart J* 2012; 33(10): 1183.
63. Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(2): 284-286. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1707>>.
64. Uliciansky V. Liečba diabetes mellitus 2. typu. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P. *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Vydavateľstvo P+M: Turany 2008: 276-322. ISBN 978-80-969713-9-8.
65. [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853. Erratum in *Lancet* 1999; 354(9178): 602.
66. [UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)]. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865. Erratum in *Lancet* 1998; 352(9139): 1558.
67. 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>>.
68. Weng J1, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371(9626): 1753-1760. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60762-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60762-X)>.
69. Ye F, Rishi A, Kaur A, et al. Real-world assessment of patient characteristics and clinical outcomes of early users of the new insulin glargine 300 U/mL. *Diabetes* 2016; 65(Suppl 1):A243.
70. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M et al. [EDITION 2 Study Investigators]. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37(12): 3235-3243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0990>>.
71. Zinman B, Wanner C, Lachin J 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>>.
72. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al. 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>>.

Adresa autora:
Slovenská diabetologická spoločnosť SLS
doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.
martinka@nedu.sk
www.diaslovakia.sk