

Diabetes mellitus 2. typu - terapie PAD a inzulinem

Yvona Pospíšilová

Interní, hematologická a onkologická klinika FN
Brno a LF MU Brno

pospisilova.yvona@fnbrno.cz

18.10.2022

Diabetes mellitus typ 2

- Porucha sekrece inzulínu z beta buňky pankreatu
- Inzulínorezistence (svaly, tuková tkáň, játra)
- Postupné vyhasínání fce pankreatu (progresivní onemocnění)
- GIT: inkretinová deficiencie a/nebo rezistence
- Ledviny: zvýšená reabsorpce glukózy

- Různé klinické projevy dle poměru a tíže různých patologických procesů, velikost pankreatických ostrůvků (různé primární množství u jednotlivých jedinců), genetické faktory atp.

ADA 2020:

Možná bude nutna nová definice DM 2. typu dle převažující poruchy.....:

- 1) Převaha těžké inzulinové deficiencie (častěji neuropatie a retinopatie) – asi 18 %
- 2) Převaha těžké inzulinové rezistence (častěji nefropatie a NAFLD) – asi 15 %
- 3) DM 2. typu vzniklý na podkladě obezity – mírnější průběh – asi 22 %
- 4) DM 2. typu vzniklý v pozdějším věku – mírnější průběh - asi 39 %

Perorální antidiabetika

Ideální perorální antidiabetikum

- stimulace inzulínové sekrece (úprava první i druhé fáze sekrece inzulínu)
- potlačení periferní i jaterní inzulínorezistence (normalizace glukózového metabolismu v periférii a potlačení jaterní glukoneogeneze)
- zpomalit/zamezit úbytku funkce pankreatických beta buněk
- úprava ostatních metabolických patologií

- snížení lačné i postprandiální hyperglykémie
- fyziologické působení (nesnižovat euglykémii)
- minimum nežádoucích účinků a sekundárního selhání léčby

Metformin (biquanid)

- sám o sobě by neměl mít hypoglykemizující účinek
- snížení inzulinové rezistence hlavně v játrech
- *lék první volby u pacientů DM typu 2, i když podle doporučení EASD a ADA 2022 již nemusí být striktně užíván jako 1. volba, dosud platná dop. ČDS z roku 2020-metformin první volba*

Metformin a renální insuff.

- Původní SPC – KI při clearance kreatininu pod 60 ml/min)
- Nové studie – nové SPC: lze i při GF 30-60 ml/min

Dop. před podáním kontr. látky vysadit při GF 30-60 ml/min, v praxi – v každém případě!

Metformin a renální insuff.

- Nově - SPC:

- KI metforminu až při GF pod 30 ml/min
- GF: 30-44 ml/min – zahajovat maximálně 500 mg/den a maximální dávka 1 000 mg/den
- GF: 45-59 ml/min - zahajovat maximálně 1000 mg/den a maximální dávka 2 000 mg/den
- GF: 60-89 ml/min – maximální denní dávka 3 000 mg a při snížení GF zvážit snížení dávky

Metformin (biquanid)

- Doporučení ČDS – leden 2012: i u **prediabetu** do 60 let věku, pokud je i alespoň jedno z:
 - BMI ≥ 35 kg/m²
 - hypertriglycidémie
 - nízký HDL-CH
 - arteriální hypertenze
 - kardiovaskulární onemocnění
 - glyk. Hb ≥ 45 mmol/mol
 - DM 2. typu v RA u rodičů
 - GDM v anamnéze

Metformin – systémové účinky

- snížení výskytu nádorů (asi vyšší dávky)
- kardiovaskulární pozitivní efekt, kardioprotekce (Ize i u NYHA I.-III.)
- stimulace imunity
- anabolický efekt na kost
- pozitivní efekt na ovulaci (PCOSy)
- redukce hmotnosti a obvodu pasu
- zvýšení aktivity GLP – 1
- transport glukózy z krevního oběhu do střeva do stolice

Metformin – systémové účinky

- pozitivní ovlivnění jaterní steatózy
- snížení chron. zánětl. změn ve svalech a tukové tkáni
- antiagregační efekt
- hypolipidemický efekt
- snížení proliferační aktivity cévní stěny
- vazodilatační efekt
- zlepšení paměti ? snížení Alzheimerovy demence

Metformin

Nežádoucí účinky:

Zažívací potíže (pomalá titrace, preference formy XR)

KI: snížená funkce ledvin, jater, operace, hypoxie, kontrastní vyšetření rtg, kardiální selhávání NYHA III.-IV, akutní stavy atp.- laktátová acidóza!

- - snížení vitamínu B 12

Preparáty sulfonylurey – už v podstatě se neužívají, pozitivní je jen jejich cena

- zvyšují sekreci vytvořeného inzulínu z beta buňky pankreatu
- v co nejmenší dávce, 1 - 2x denně
- ANO: glimepirid?, gliclazid (Diaprel), gliquidon?
- NE: glipizid a vůbec ne glibenclamid
- pozor na protrahované hypoglykémie – hospitalizovat
- vedou k vyčerpání beta-buněk pankreatu, častější tzv. „sekundární selhání léčby“

Nesulfonylureová inzulinová sekretagoga (glinidy, meglitinidy) - také se už v podstatě neužívají

- Repaglinid (NovoNorm - 0,5..1,0..2,0 mg)
 - 3x denně před jídlem
 - „jedno jídlo - jedna tableta“
 - méně postabsorpčních hypoglykemií
 - menší hyperinzulinémie, fyziologičtější profil

Thiazolidinediony (Glitazony) – pouze pioglitazon

- snížení inzulínové rezistence hlavně na periférii (svaly, tuková tkáň)
- regenerace beta bb. pankreatu
- účinek nastupuje až za několik týdnů

Thiazolidinediony (Glitazony)

- **Rosiglitazon** (Avandia) – září 2010 - stažen z trhu....(retence tekutin, srdeční selhání), listopad 2013 FDA vrací, EMA zatím ne
- **Pioglitazon** (Actos) + významný hypolipidemický účinek

Thiazolidinediony (Glitazony)

- Pioglitazon – pro určité pacienty
- Cave:
 - ca močového měchýře
 - fraktury kostí
 - srdeční selhání
- ALE: snížení makrovaskulárních komplikací!

Inkretinový efekt

Zvýšení vylučování inzulínu po p.o. podání glukózy

- **Inkretiny - GLP-1 (glucagon-like peptid) analoga:**
 - zvýšení vylučování inzulínu po p.o. podání glukózy
 - zvyšuje vylučování inzulínu s ohledem na výšku glykémie (nedělá hypo)
 - snižuje vyprazdňování žaludku
 - centrálně snižuje pocit hladu
 - vede k regeneraci beta-beta b. pankreatu
 - snížení glukagonu a zvýšení inzulínu
 - u části i kardioprotektivní účinek

Inkretiny

GLP-1 (glucagon-like peptid), GIP (gastro-intestinální polypeptid) –
hormony tenkého střeva – synergismus s inzulinem

- Inkretinová analoga
 - s.c. aplikace 1 – 2x denně, 1 x týdně
 - NÚ – zažívací potíže
- Gliptiny - DPP-4 inhibitory (inhibitory dipeptidyl peptidázy-4) -
blokace enzymu odbourávajícího inkretiny)
 - p.o. – 1 – 2 x denně
 - téměř žádné NÚ
 - levnější

Inkretiny

GLP-1 (glucagon-like peptid), GIP (gastro-intestinální polypeptid) – hormony tenkého střeva – synergiismus s inzulínem

Inkretinová analoga (jsou rozdíly mezi jednotlivými preparáty)

- exenatid -BYETTA (k dispozici v ČR 3/2009), BYDUREON (k dispozici v ČR 6/2014)
- liraglutid – VICTOZA (k dispozici v ČR 9/2010) + snížení TK ! + snížení váhy!
- lixisenatid – LYXUMIA (k dispozici v ČR – 3/2014) – postprandiální efekt
- albiglutid – 1 x týdně s.c.
- dulaglutid – TRULICITY, 1x týdně s.c., dobrá snášenlivost...
- semaglutid – OZEMPIC, 94 % stejný jako GLP-1 – 1 x týdně s.c., nově i p.o.!! – RYBELSUS (3 – 7 – 14mg)

Podávání 1x týdně s.c. velmi výhodné a akceptovatelné pacienty

Inkretiny

GLP-1 (glucagon-like peptid), GIP (gastro-intestinální polypeptid) – hormony tenkého střeva – synergismus s inzulinem

- Gliptiny - DPP-4 inhibitory (inhibitory dipeptidyl peptidázy-4) - blokáce enzymu odbourávajícího inkretiny
 - I u straších, i při CHRI
 - sitagliptin - JANUVIA (k dispozici v ČR 11/2008) - – TECOS – nezhoršuje KV onem.
 - vildagliptin – GALVUS (k dispozici v ČR 5/2009)
 - saxagliptin – ONGLYZA (k dispozici v ČR 2/2011) – srd. selhání???
 - linagliptin – TRAJENTA (k dispozici v ČR 5/2012) – lze i při ledv. insuff.
 - alogliptin – VIPIDIA (k dispozici v ČR 2014)

Od roku 2020 mohou předepisovat i P.L.

Glifloziny – inhibitory SGLT 2

Inhibitory sodíko-glukózového transportéru (SGLT2), v důsledku čehož dochází ke snížení zpětné tubulární reabsorpce glukosy a potenciace glykosurie (od r. 2014, 2015)

- s metforminem (většinou) nebo i samostatně v 1. kroku u pacientů se zvýšeným KV rizikem či srdečním selháním, či renální insuficiencí (Dop. ADA/EASD 2022)

Glifloziny – inhibitory SGLT 2 - Inhibitory sodíko-glukózového transportéru

Zdá se že nejsou významné rozdíly mezi jednotlivými preparáty

- snížení hmotnosti
- snížení TK
- NU – infekce močových cest

- více snižují glykémie nalačno
- pozor na ketoacidozu – snižují inzulin a zvyšují glukagon (např. dapagliflozin)

Glifloziny – inhibitory SGLT 2

- dapagliflozin (Forxiga) – i u obézních DM 1
- empagliflozin (Jardiance)
- canagliflozin (Invokana) – studie CANVAS -větší incidence amputací DKK? Studie CREDENCE nepotvrdila...
- nově i sotagliflozin – DM 1 i DM 2

Glifloziny.....

- diuretický efekt vede ke snížení objemu cirkulující plasmy i intersticiální tekutiny a tím ke snížení systémového tlaku a menší kardiální zátěži (zlepšení EF LK, snížení hypertrofie LK, snížení TK, snížení LDL-CH, snížení KM/S, zlepšuje kardiální selhávání...)
- ! Pozitivní kardiovaskulární a renální efekt....!

- **Akarbóza** – inhibice alfa-glukozidázy v tenkém střevě (blokace štěpění sacharidů a vstřebávání glukózy)
 - v USA i v rámci prediabetu
 - vzhledem k NU (průjmy) málo užívána
- USA - + **amylin**

Duální agonisté (synergní účinek)

- GLP-1 + glukagon agonisté
- GLP-1 + glifloziny

Předpokládaný efekt PAD na snížení HbA1c

- SU a BG - pokles o 1,5 - 2%
- glitazony - pokles o 1%
- akarbóza - pokles o 0,8%
- repaglinid - pokles o 2%

Limity léčby DM 2

- Jedná se o chronické onemocnění
- Nemocní jsou polymorbidní
- Jsou obvykle vyššího věku
- Mají primárně menší adherenci k režimovým opatřením
- Častá je potřeba vícečetné medikace
- Existuje ohrožení nežádoucími účinky léků

Nežádoucí účinky léčby....

- Vyšší riziko fraktur? –glitazony? gliptiny?
- Srdeční selhání? – glitazony! gliptiny?
- Od r.2008 FDA požaduje „bezpečnostní profil“ – kardiovaskulární bezpečnost, onkologická bezpečnost
- Srovnávání léčby s placebem (přidáno k původní medikaci)

Studie TECOS – sitagliptin (Januvia) – bezpečnostní profil

- - není vyšší riziko fraktur
- - je bezpečný u renál. insuff.
- - lze i v kombinacích s inzulinem u DM 1. typu
- - nezvyšuje riziko vzniku nežádoucích KV příhod

- Studie ELIXA – lixisenatid (Lyxumia) – bezpečnostní profil
 - „prokázána kardiovaskulární bezpečnost ve srovnání s placebem“
- Studie EXAMINE – alogliptin (Vipidia) – bezpečnostní profil
 - „nezvyšuje riziko smrti či nefatálních kardiovaskulárních příhod“

SUSTAIN 1-10

- Semaglutid

- 26 % snížení KV příhod (první výskyt IM, CMP...)

- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, NEJM 2016 – **Sustain 6**

- **PIONEER 6** – semaglutid – neutrální KVO
- **REWIND** – dulaglutid 9 901 pac. – vedl. ke snížení KVO i snížení CMP...
- Studie s linagliptinem:
 - **CARMELINA** – 2017 – **indiferentní** vliv na KVO, nezhoršuje....
 - **CAROLINA**, 10 000 pac., sledování přes 6 let – 2019 - **indiferentní** vliv na KVO, nezhoršuje...

Studie LEADER – liraglutid (Victoza) – bezpečnostní profil

- 9 340 diabetiků z 32 zemí světa s manifestním KV onem. (72,4 %) nebo vysokým KV rizikem
- liraglutid vs. placebo
- v průměru 3,8 let sledování
- Liraglutid - výskyt KV příhod snížen o 13 %, KV úmrtí o 22%, jakákoliv úmrtnost o 15 %
 - Marso SP et al. NEJM 2016, 375:311-22

Inkretiny....

- GLP-1 analoga – liraglutid má jasný pozitivní KV efekt v sek prevenci
- zdá se že dulaglutid má data i pro primární prevenci)
- DPP – 1 – inhibitory – neutrální KV efekt

- LIRAGLUTID – jediný jasný GLP-1 agonista s jednoznačně prokázaným KV benefitem

.....studie s glifloziny

- **CANVAS** – kanagliflozin – výsl. 2018...
- **CREDESCENCE** – kanagliflozin – stran nefropatie i KVO, sek. i prim. prevence – potvrzuje účinnost u renální insuff.(snížení progresse onemocnění) i u KVO (snížení progresse onem.) - výsl. 2019, nepotvrzeno zvýšení amputací DKK ani zvýšení ketoacidózy

EMPA-REG –empagliflozin - OUTCOME

- ↓ KV úmrtí o 38% a celk. mortality o 32 % (oproti placebo) - + pozit. hemodynam. efekt, snížení objemu intravask. tekutiny
- zpomalení progresu diabetické nefropatie či její vznik o 39 %, snížení potřeby dialýzy o 55 %

Wanner C et al. NEJM 2016, 375:323-34

CVD – REAL

- CVD Real 1 a CVD Real 2
 - databáze pacientů
- 4 miliony pacientů
- 12 zemí světa
- gliflozin oproti jakékoliv jiné léčbě DM 2. typu

CVD – REAL 1

- prezentováno 2017
 - 154 528 pac. gliflozin a 154 528 jiná léčba
 - USA, NORSKO, Dánsko, Švédsko, Německo, V.B.)
 - Evropa – nejvíce dapagliflozin
 - USA – nejvíce kanagliflozin

Gliflozin: pokles srdečního selhání o 39 %

Gliflozin: pokles celkové úmrtnosti o 51 %

CVD – REAL 2

- prezentováno 2018
 - 235 064 pac. gliflozin a 235 064 jiná léčba
 - Austrálie, Kanada, Izrael, Japonsko, Singapur, Jižní Korea
 - nejvíce dapagliflozin – 75 %

Gliflozin: pokles celkové mortality o 49 %

Gliflozin: pokles hospitalizace pro srdeční selhání o 36 %

DECLARE-TIMI 58

- dapagliflozin
- (primární i sekundární prevence makrovaskulárních komplikací - 17 000 pac.) – pozit. – výsl. 2018, subanalýza – i renoprotekce

Studie DAPA-Heart-Failure

- prezentována na Evropském kardiologickém kongresu 2019 a ADA 2020:
 - 4 744 pac. Se ↓ EF
 - 42 % pac. s diabetem a 28 % nediabetici
 - 10 mg dapagliflozin versus placebo
- dapagliflozin zlepšil o 26 % srd. selhávání oproti placebu u pacientů s DM i u nediabetiků

Studie DAPA-CKD

- 21 zemí, mezinárodní multicentrická, dvojitě zaslepená studie
- 4 245 pac.
- diabetici i nediabetici
- předčasně ukončena 2020, prezentováno na ADA 2020:
dapagliflozin 10 mg příznivě ovlivňuje prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin(↓ renálního selhání o 44 %), i u nediabetiků.....

2020: Glifloziny se začínají užívat i u nediabetiků

Studie VERTISON s ertugliflozinem...

8 200 pac.

přítomnost DM + aterosklerotické komplikace (ICHs, CMP atp.)

Evropa + Severní Amerika

publ. EASD 2020: ↓ srdečního selhání o 30 %

2020: Glifloziny se začínají užívat i u nediabetiků

Studie EMPERO-REDUCED s empagliflozinem, výsl. září 2020 (3 730 pac. se srdečním selháním s EF LK 40% a méně, NYHA II a III, 50 % pac. s DM, 50 % nediabetiků, výsl.: snížení úmrtí a hospitalizací z KV příčin o 25 % proti placebu, u diabetiků i nediabetiků

Studie EMPEROR-PRESERVE s empagliflozinem u pac. se srdečním selháním a s norm. EF LK, výsl.: jaro 2021

- GLIFLOZINY mají jednoznačně prokázaný efekt na snížení kardiovaskulární či renálního selhávání, i u nediabetiků.....

Další pozitivní účinky PAD?.....

- Jiné?

LIRAGLUTID – od r. 2019 + lék na léčbu obezity

Snížení makrovaskulárních komplikací

- **Empagliflozin** (EMPA-REG-Outcome) – snížení KV onemocnění
- **Liraglutid** (LEADER) – snížení KV a mozkových onemocnění
- **Semaglutid** (Sustain-6) – snížení KV a mozkových onemocnění
- **Pioglitazon** (Proactive) – snížení KV a mozkových onem.

2019:

Tab. Přehled hlavních tříd antidiabetik pro léčbu DM2T

třída antidiabetik	zástupci	mechanismus účinku	preferenze klinického požití	významné nežádoucí účinky a kontraindikace	klinické poznámky
biguanidy	metformin	zejména zlepšení inzulínové senzitivity v játrech	iniciální terapie a setrvalá léčba	riziko laktátové acidózy zejména u při snížení glomerulární filtrace; zažívací potíže při začátku terapie lze snížit postupným navyšováním dávky či formou XR	pokud nejsou kontraindikace či intolerance léčba se ponechává trvale
gliptiny/inhibitory DPP4	sitagliptin vildagliptin saxagliptin linagliptin alogliptin	inhibice enzymu DPP4; restaurace fyziologického účinku GLP1	bezpečná medikace, směřující k podávání v dvojkombinaci s metforminem na začátku relativně dobře kompenzovaných pacientů	nejsou	nevyvolává hypoglykemii; neutrální vliv na KV riziko
agonisté receptoru pro GLP-1	exenatid exenatid QW liraglutid lixisenatid dulaglutid semaglutid	aktivace receptoru pro GLP1	v podstatě u kteréhokoliv pacienta; preference výběru pro individuální profil pacienta podle farmakodynamiky	řídce dyspeptické potíže	výborné ve fixní kombinaci s bazálními analogy inzulínu; aplikace 2krát denně až 1krát týdně

glifloziny/inhibitory SGLT2	dapagliflozin empagliflozin kanagliflozin ertugliflozin	inhibice SGLT2	indikace jako antidiabetikum a také jako prevence srdečního selhání u pacientů v sekundární prevenci	mykózy genitálu, osmotická diuréza s možností rozvoje volumové deplece	potenciál snížit glykémii roste s její výškou až exponenciálně; výborné v kombinaci s inzulinem a metforminem
sulfonylurea	gliklazid MR glibenklamid glimepirid glipizid gliquidon	přímá sekretagoga inzulínu	výhodou je nízká cena, jinak je jejich použití na ústupu pro nežádoucí účinky	hypoglykemie, obzvláště v kombinaci s inzulinem; krom gliklazidu urychlují progresi diabetu	nejbezpečnější je gliklazid
glinidy	repaglinid	přímý sekretagog inzulínu	skvěle působí u pacientů na postprandiální hyperglykémii		minimální riziko hypoglykemie; dávka k jídlu; při vynechání jídla pacient neužije lék
inhibitory α glukozidáz	akarboza	inhibuje trávení škrobu	doplňková terapie u spolupracujících pacientů	netolerují pacienti nonkompliantní s dietou	dyspepsie
inzulin	humánní a analogy s různou farmakokinetikou a farmakodynamikou	aktivuje inzulínový receptor	léčba s neomezeným účinkem; plasticitou režimů umožňující velmi individuální nastavení	hypoglykemie, vzestup hmotnosti	hypoglykemie

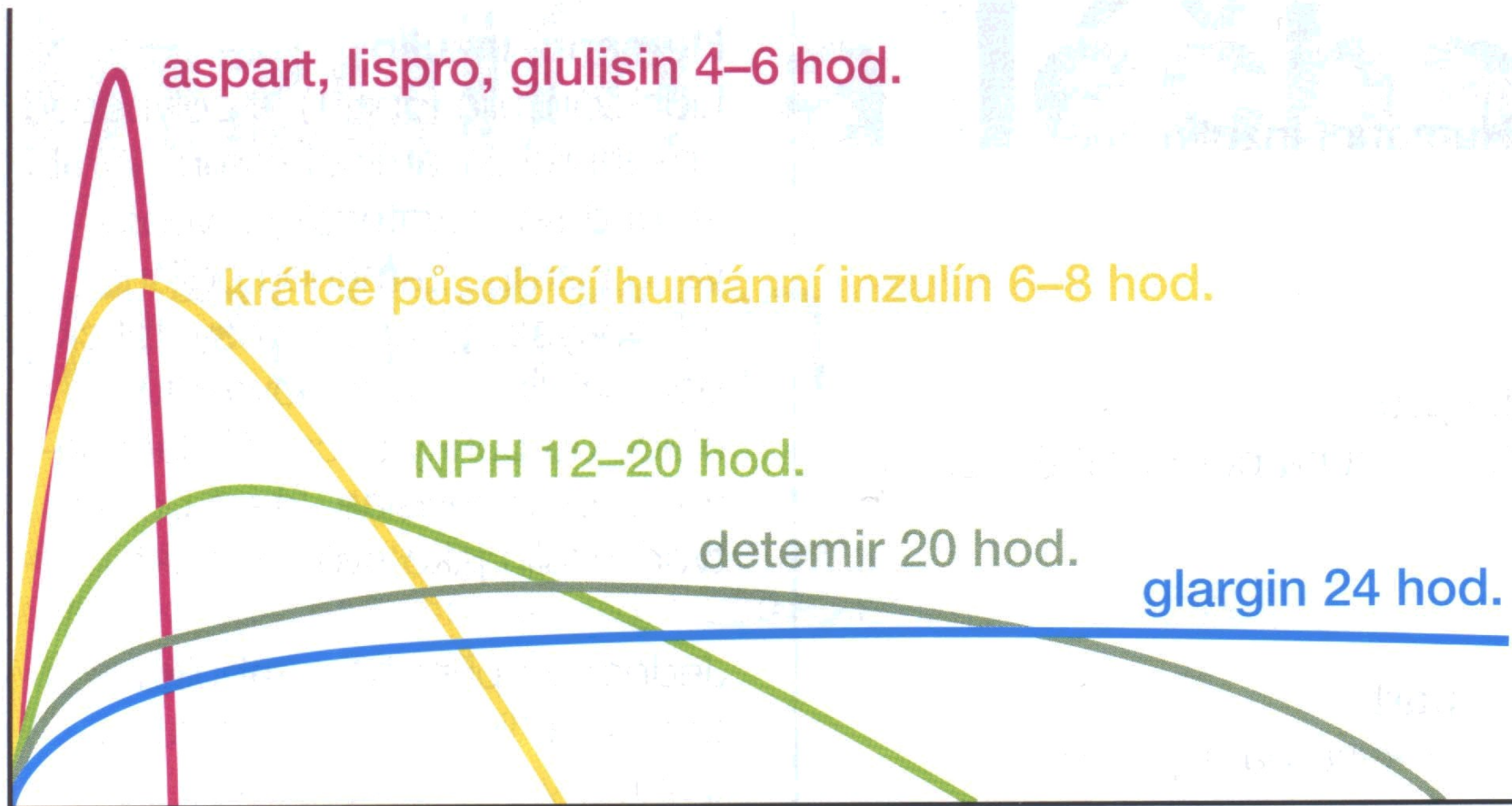
INZULIN

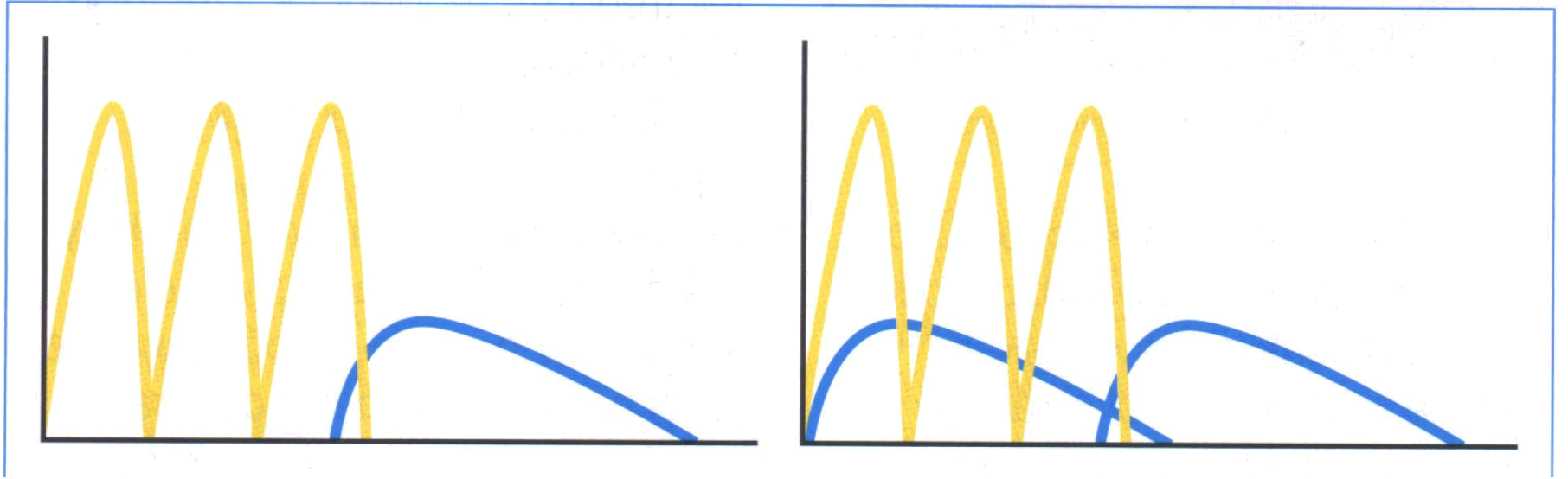
- Humánní inzuliny
- Inzulinová analoga
- Biosimilární inzuliny

Inzulinová analoga

Biosynteticky připravené molekuly inzulínu

- nižší riziko hypoglykémie
- nižší přírůstek na váze
- rychlejší absorpce z podkoží u krátkodobých analog
- nižší intraindividuální i interindividuální variabilita





Biosimilars

- Podobné biologické produkty jako originál
- Vyrábějí se s využitím shodného genetického materiálu
- Srovnatelnost s originálem z hlediska kvality, bezpečnosti a účinnosti
- **ABASAGLAR, SEMGLEE** – biosimilární inzulinové analogy glarginu

Inzuliny podávané 1 x týdně

Prezentováno ADA 2020: studie....

- „BIF“ – „umělý inzulín“ – Lilly
- Inzulín **Icodec** - změna 3 aminokyselin – Novo Nordisk, po 3-4 inj. nastolen rovnovážný stav, pro DM 2. typu, v plánu 1x týdně inj. v kombinaci se semaglutinem

ALGORITMUS TERAPIE DM 2. typu

Konsensus ADA + EASD – 2018

- Renesance pioglitazonu u pac. Inzulinoresistencí a Cévní mozkovou příhodou
- Odstup od akarbózy a repaglinidu – a vůbec preparátů SU (cena?)
- Glifloziny u pac. s diabetickou nefropatií či KVO

ADA + EASD – 2018

- Více individualizovat, klíčová role pacienta
- Více zaměření na životní styl a metabolickou chirurgii
- Preference použití GLP-1 analoga (a GLP-1 agonisty) před inzulinem
- **Metformin** stále jako farmakum 1. volby, i u dobře komp. pac. či v prim. prevenci
- Druhý krok **GLP-1 agonista nebo SGLT-2 inhibitor (gliflozin)** u pac. s glyk Hb nad 53 mmol/mol a kard. kompl. (nejsou důkazy o pozitivním efektu této léčby u dobře komp. diabetiků...) – tedy až v sek. prevenci
- Druhý krok **gliptin** u dobře komp. diabetiků

Aktualizace konsensu ADA/EASD z roku 2019 pro léčbu DM 2. typu

- 1) Dop. **GLP-1R agonisty (liraglutid) nebo inhibitory SGLT-2 (empagliflozin nebo canagliflozin)** u osob s KVO (kardiovaskulárním onemocněním) nebo vysokým rizikem KVO (ke snížení výskytu srdečního selhání nebo chronického onemocnění ledvin), bez ohledu na výšku glyk. Hb

Aktualizace konsensu ADA/EASD z roku 2019 pro léčbu DM 2. typu

- 2) Dop. **GLP-1R agonisty (liraglutid)** pac. S DM 2. typu s KVO, ale také i u osob bez KVO, ale s jeho vysokým rizikem vzniku (aterosklerotické změny, věk na d 55 let, onemocnění ledvin, u osob s albuminurií, hypertrofií levé komory srdeční atp.)
- 3) Dop. **SGLT2inhibitory (empagliflozin nebo canagliflozin)** u pac. se srdečním selháním, chron. onem. ledvin, diabetickou nohou...

Doporučení ČDS 2020 k farmakologické léčbě diabetu 2. typu

- 1) metformin (pokud není jeho KI a pokud je tolerován) ihned po stanovení diagnózy
- 2) při vysokém KV riziku, chronickém srdečním selhávání, snížení renálních funkcí dle GF pod 1,5 ml/sec (a nad 0,5 ml/s) s mikro či makroalbuminurií přidat SGLT- i (gliflozin)

ADA + EASD – 2022

- Více individualizovat
- Více zaměření na životní styl a metabolickou chirurgii
- Preference použití GLP-1 analoga a gliflozinu před inzulinem

- Metformin stále jako farmakum 1. volby, od roku 2022 ale možnost použít jako 1. krok i SGLT2- inhibitor, (ev. I GLP-1 analogum – např. u obézních)

- Druhý krok GLP-1 agonista (liraglutid) nebo SGLT-2 inhibitor (gliflozin) u rizikových pacientů

Česká diabetologická společnost

- **Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu**

2020 (revize květen 2020, Škrha, Pelikánová, Kvapil)

- **Konsensus EASD + ADA stran léčby DM 2. typu**

- 2022

Terapie DM 2. typu

- cíle léčby diabetu mají být vždy stanoveny **individuálně se zřetelem ke stavu pacienta a přítomnosti přidružených onemocnění**

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Dual therapy[†]

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Triple therapy

Combination injectable therapy[‡]

Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

Metformin

high
low risk
neutral / loss
GI / lactic acidosis
low

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidine-dione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
high moderate risk gain hypoglycemia low	high low risk gain edema, HF, fxs low	intermediate low risk neutral rare high	intermediate low risk loss GU, dehydration high	high low risk loss GI high	highest high risk gain hypoglycemia variable

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidine-dione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
+ TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin[§]	+ SU or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin[§]	+ SU or TZD or SGLT2-i or Insulin[§]	+ SU or TZD or DPP-4-i or Insulin[§]	+ SU or TZD or Insulin[§]	+ TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:

Metformin +	Basal insulin +	Mealtime insulin or	GLP-1-RA
----------------	------------------------	----------------------------	-----------------

Silvio E. Inzucchi et al. Dia Care 2015;38:140-149

Diagnóza

Časná fáze DM 2. typu

1. úroveň

Upravit životní styl + metformin

Terapie 6 měs.

při nesnášenlivosti metforminu
antidiabetikum z druhé úrovně

Pokračovat

HbA_{1c} < 53

HbA_{1c} > 53

2. úroveň

+ inzulín

+ gliptin

+ agonista GLP-1R

+ glitazon

+ gliflozin

+ sulfonylurea

+ glinid

+ akarbóza

Terapie 6 měs.

Pokračovat

HbA_{1c} < 53

HbA_{1c} > 53

3. úroveň

intenzif. inzulín

změna dvojkombinace nebo nově trojkombinace antidiabetik

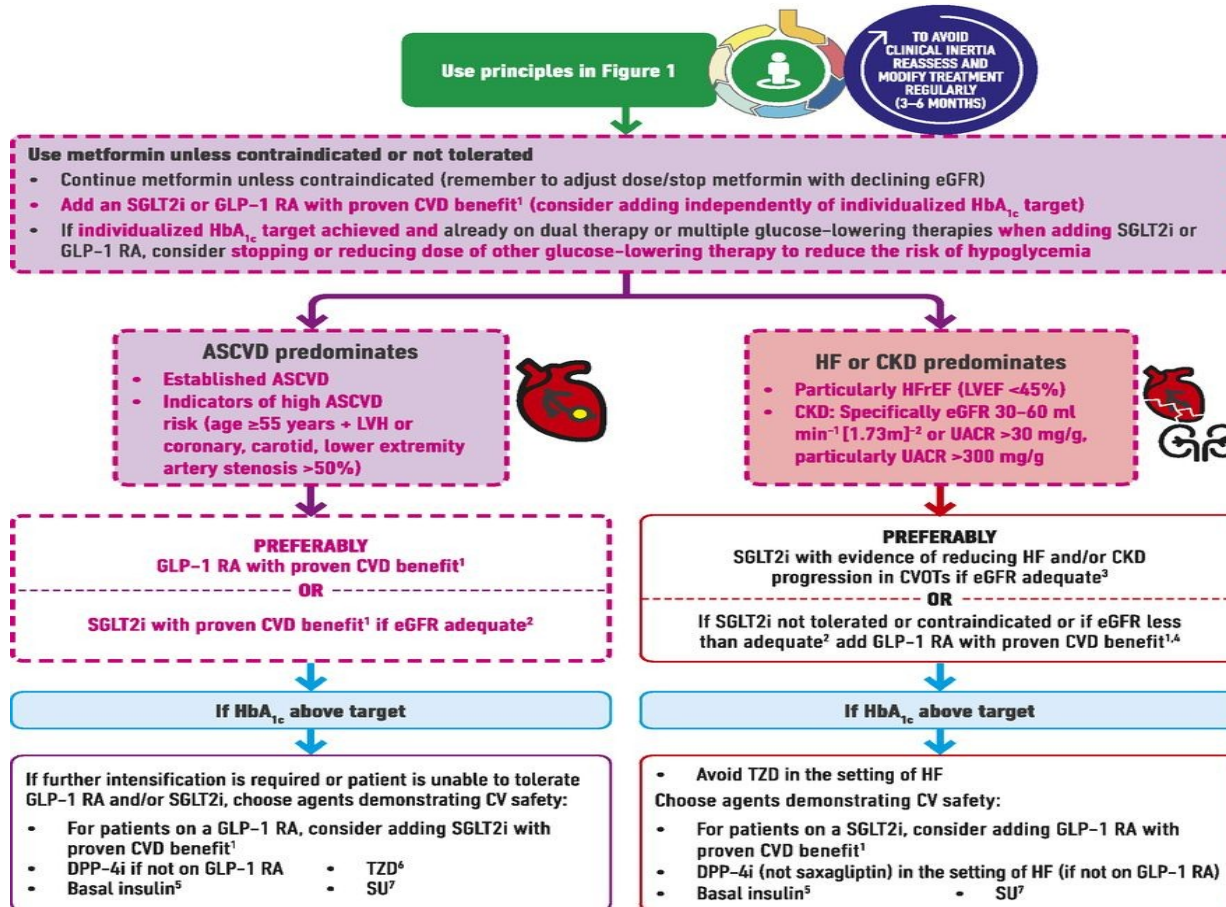
Pozdní fáze DM 2. typu

4. úroveň

Kombinovaná terapie antidiabetiky včetně inzulínu / IIT

HbA_{1c} < 60 nebo individuálně stanovený cíl

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH **INDICATORS OF HIGH-RISK** OR ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD), CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) **OR HEART FAILURE (HF)**



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.
 2. Be aware that SGLT2i labeling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
 3. Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDESCENCE. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF

4. Caution with GLP-1 RA in ESRD
 5. Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety
 6. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
 7. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia. Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i

LVH = Left Ventricular Hypertrophy; HFrEF = Heart Failure reduced Ejection Fraction
 UACR = Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction

2019 Uptade to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes 2018

Diabetes Care 2020, 43, 487-493

Jak je definováno vysoké riziko KV komplikací?

ADA/EASD¹
„diabetologové“

- Stanovené ASKVO (např. AIM, CMP)
 - Vysoké riziko ASKVO
tj. věk ≥ 55 let +
hypertrofie levé komory
- nebo**
- > 50 % stenóza tepen: koronárních, karotid, tepen DK.

ESC²
„kardiologové“

Very high risk

Patients with DM **and** established CVD
or other target organ damage^b
or three or more major risk factors^c
or early onset T1DM of long duration (>20 years)

High risk

Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor

Moderate risk

Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

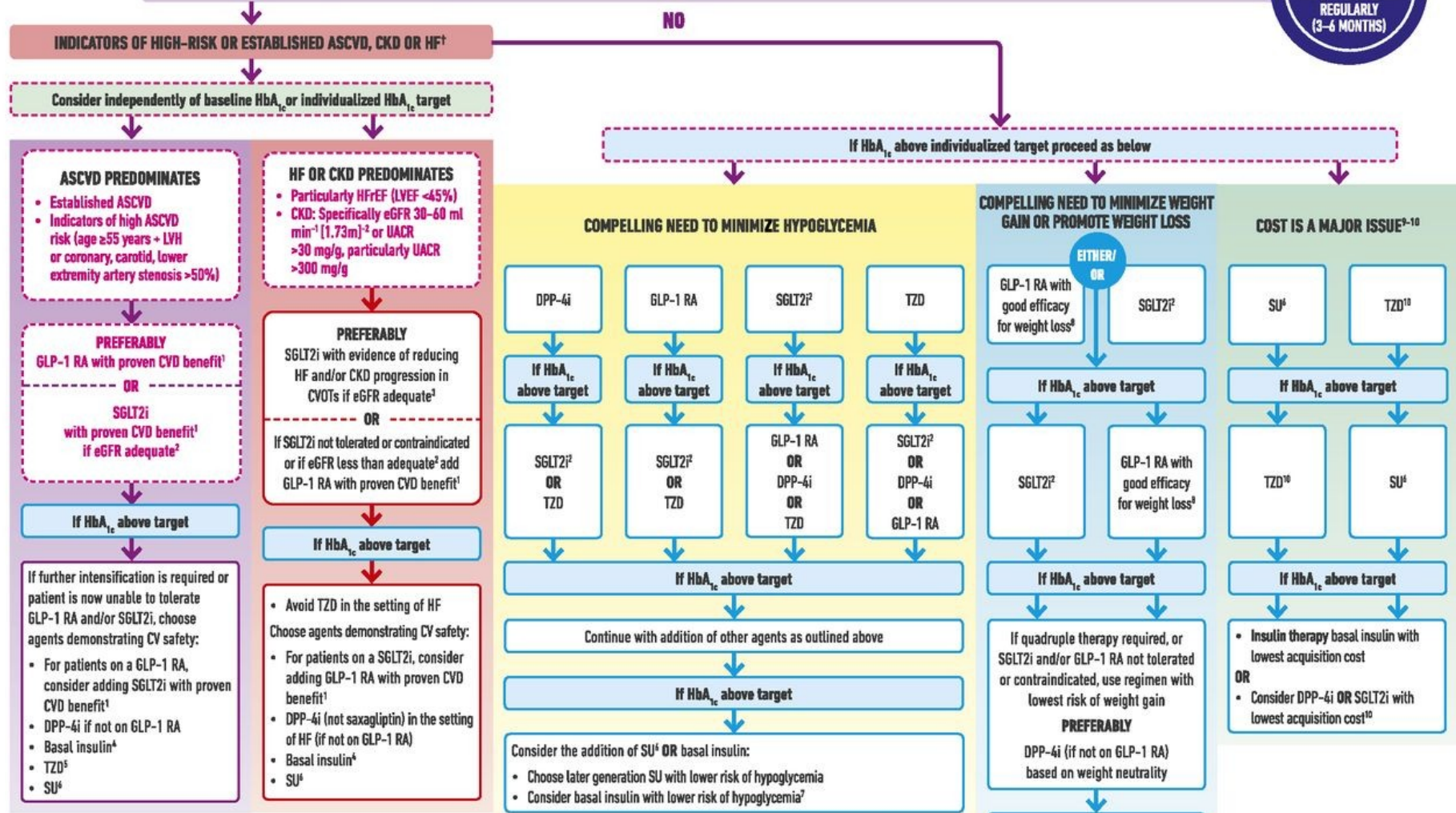
^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

© ESC 2019

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)

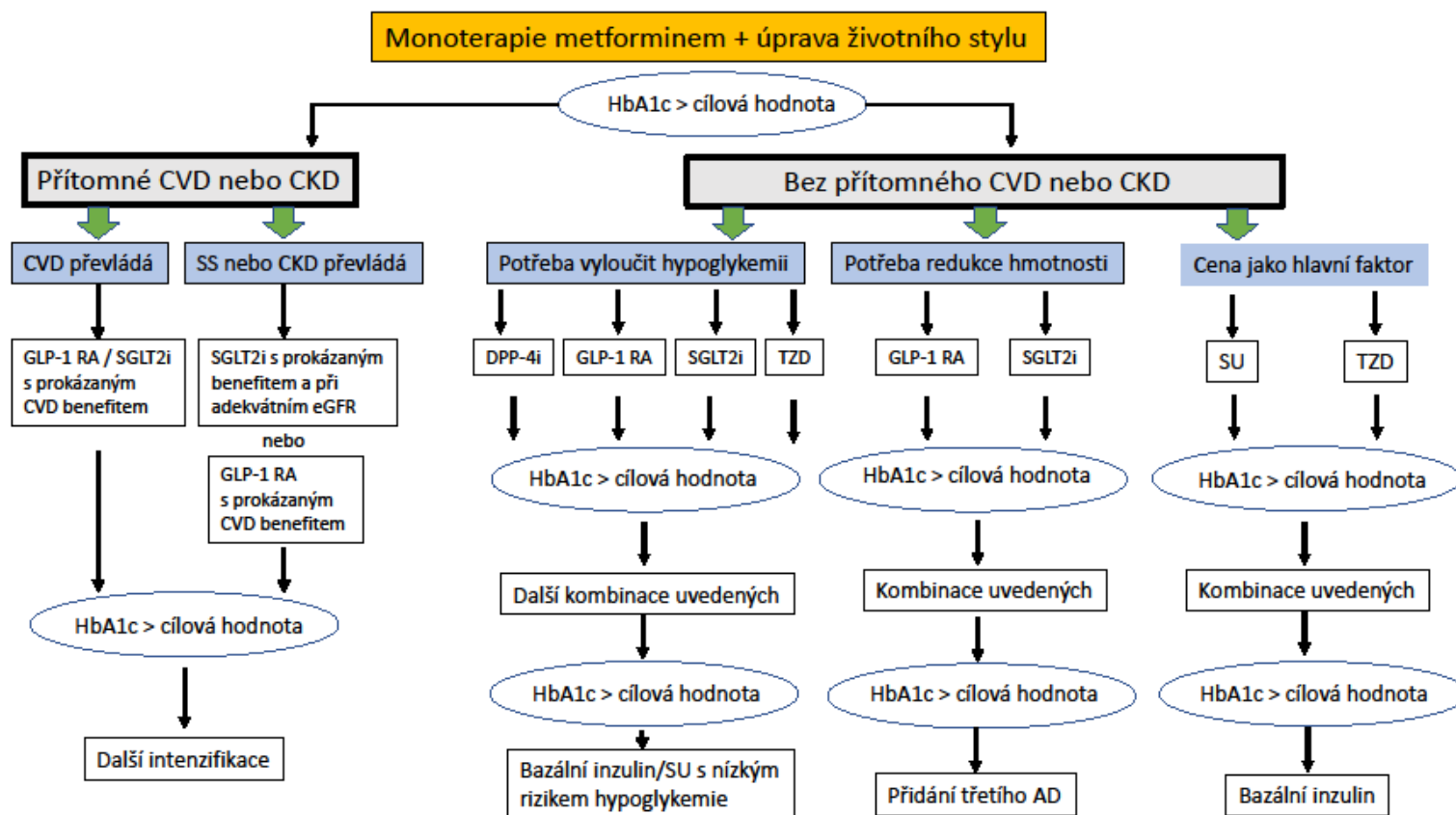


1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.
 2. Be aware that SGLT2i labeling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
 3. Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDENCE. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF
 4. Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety
 5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
 † Acted on whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

6. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia. Glibenclamide has shown similar CV safety to DPP-4i
 7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
 9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

LVH = Left Ventricular Hypertrophy; HF rEF = Heart Failure reduced Ejection Fraction
 UACR = Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction

Doporučení ČDS - 2020



CVD – kardiovaskulární onemocnění, CKD – chronické onemocnění ledvin, SS- srdeční selhání

...kterému pacientovi co...

- Režimová opatření + METFORMIN, pokud je tento snášen či není KI
- Režimová opatření + METFORMIN, pokud je tento snášen či není KI, + GLP-1 agonista či SGLT-1-inhibitor při kardiální a/nebo renální nedostatečnosti
- Režimová opatření + GLP-1 agonista či SGLT-1-inhibitor při kardiální a/nebo renální nedostatečnosti (bez metforminu, např. pokud není dobře snášen)

...kterému pacientovi co....

- **Gliptiny, GLP-1 analoga: liraglutid...**
 - začátek diabetu, věk 50-70 let, bez makrovask. kompl., glyk. Hb 50-60 mmol/mol
- **Pioglitazon:**
 - zvýšená inzulínová rezistence (zvýšené triacylglyceroly), CMP?
- **Glifloziny: empagliflozin, dapagliflozin...**
 - dlouhý průběh diabetu, léčba inzulínem, preparáty SU, anamnéza kardiovask. onemocnění nebo diab. nefropatie – bez ohledu na výšku glykovaného hemoglobinu

Terapie DM 2. typu

- Budoucnost?:
- První krok: Metformin nebo Gliflozin?
- Bazální inzulin + GLP-1 analog v jednom aplikátoru – v ČR od r. 2016-2018:
 - lixisenatid + glargin (LIXILAN, SULIQUA))
 - degludec + liraglutid (IDEGLIRA, XULTOPHY)
- při vysokém glyk Hb (nad 60 mmol/mol) 2-3 léky od počátku dg? – ČDS dop. již od 2016...

EASD 2022 – září 2022

- **Akcentace nových technologií** – „chytrá inzulinová pera“ – zobrazuje čas poslední aplikace + počet dávek, zaznamenává stovky posledních aplikací, kompatibilní s chytrými telefony syst. Android atp., pumpy, senzory
- GLP-1 analog p.o. (nepeptidový GLP-1 analog) – ve vývoji
- GLP-1 analog (glukagonu podobný peptid) + glukagon agonista + GIP-1 rp analog (glukozo-dependentní inzulinotropní peptid) 1 x týdně s.c. ve vývoji – kombináční působení těchto léků.....
- TIRZEPATID – „double“ agonista stimulující GLP-1 i GIP receptor
- **Akcentace GLP-1 agonisty + SGLT -2 inhibitoru v kombinaci**
- **BIF a ICODEC inzulin již testován u pac. – fáze III, 1 x týdně, začíná se se 70 j. v jedné dávce**

Clin Diabetes. 2022;40(4):10-28. doi:10.2337/abd.2022.40.10

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES

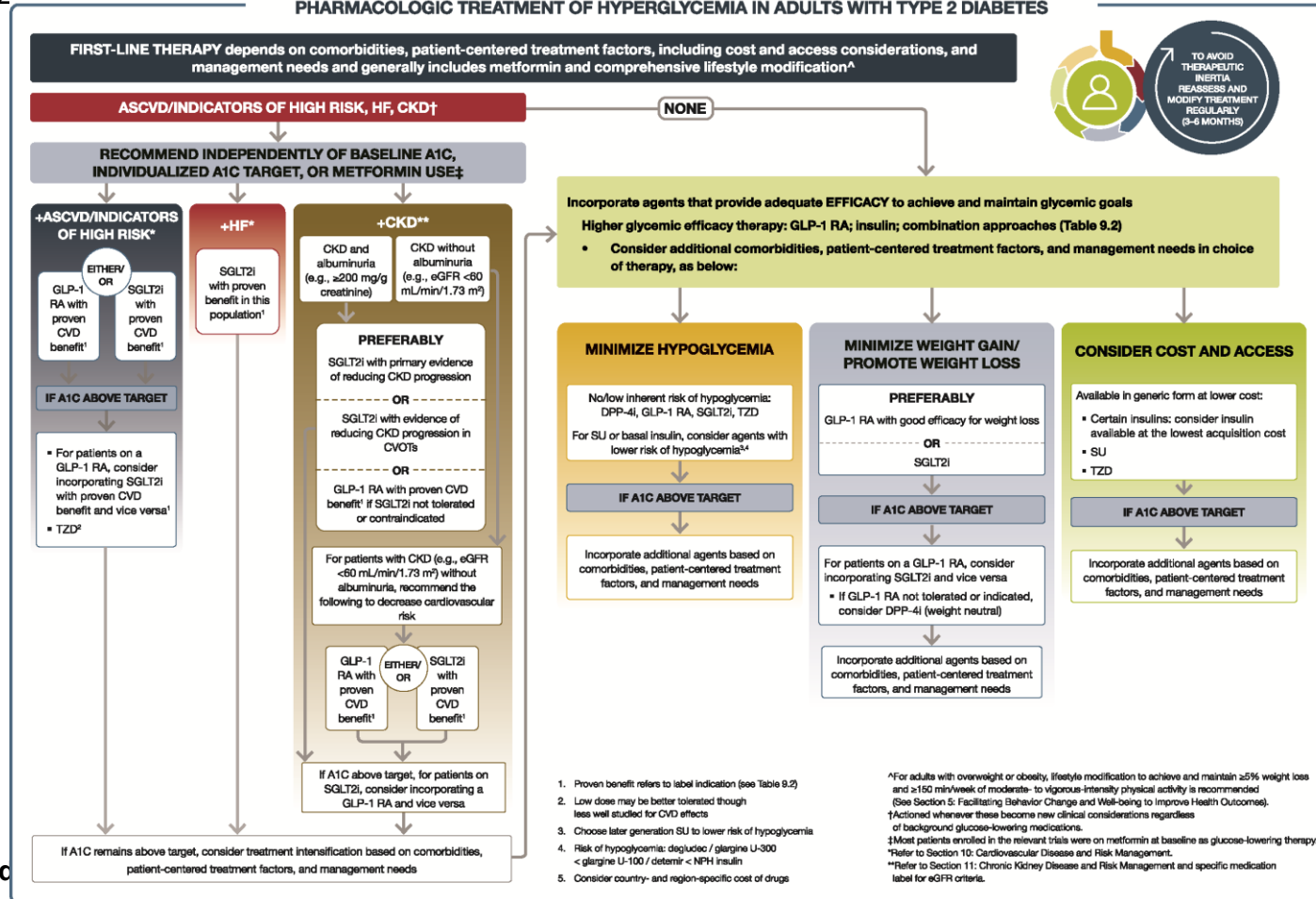


Figure Legend

Pharmacologic treatment of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes. 2022 ADA Professional Practice Committee (PPC) adaptation of Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Diabetes Care 2018;41:2669–2701 and Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. Diabetes Care 2020;43:487–493. For appropriate context, see Figure 4.1. The 2022 ADA PPC adaptation emphasizes incorporation of therapy rather than sequential add-on, which may require adjustment of current therapies. Therapeutic regimen should be tailored to comorbidities, patient-centered



Děkuji za pozornost