

# Liečba diabetes mellitus 2. typu: Ako nízko sa máme dostať?

## Lieč skoro, lieč bezpečne!

Matthias Blüher

Lekárska fakulta, Lipská univerzita, a Univerzitná nemocnica Lipsko, III. interná klinika, oddelenie endokrinológie a nefrológie, Lipsko, Nemecko

### Abstrakt

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) predstavujú hlavnú príčinu úmrtia u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Zlepšenie glykemickej kontroly, ktorá znižuje kardiovaskulárne riziko, je napriek tomu diskutovanou témou. Hoci dobrá glykemická kontrola dokáže znížiť riziko mikrovaskulárnych komplikácií, potenciálny benefit z intenzívneho znížovania glykémie v spojitosti s prevenciou kardiovaskulárnych príhod nie je jednoznačný. Veľké klinické štúdie ako ACCORD, ADVANCE alebo VADT neboli schopné preukázať významný pokles primárnych kardiovaskulárnych príhod pri intenzívnej glykemickej kontrole. Keďže tieto štúdie zahŕňali pacientov s 8–11,5-ročným trvaním diabetu, vystáva otázka, či pacienti zaradení do týchto štúdií boli liečení skoro a dostatočne. Efekt „zlej“ metabolickej pamäti môže byť zodpovedný za nedostatočný účinok dobrej glykemickej kontroly v spomínaných štúdiách. Koncept skorej a bezpečne dosiahnuteľnej (tzn. s nízkym rizikom hyoglykémie a nárastu telesnej hmotnosti) glykemickej kontroly, ktorá znižuje kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetes mellitus, podporujú výsledky štúdie UKPDS, v ktorej sa skorá glykemická kontrola metformínom premietla do dlhodobého zníženia rizika mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Odpoveď na otázku: „Ako nízko sa máme dostať?“ by mohla teoreticky znieť: tak nízko ako je to len možné, ale bez rizika hypoglykémie. Prevencia ochorenia má byť na prvom mieste, ale po jeho manifestácii je najdôležitejšia skorá terapeutická intervencia v súčinnosti s personalizáciou (účinnosť a bezpečnosť) farmakoterapie.

**Key words:** diabetes mellitus 2. typu – HbA<sub>1c</sub> – glykemická kontrola – hypoglykémia – nárast hmotnosti – metabolická pamäť

### Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) zvyšuje riziko predčasného úmrtia hlavne kvôli kardiovaskulárnym ochoreniam (KVO). Diagnóza DM2T je vo svojej podstate ekvivalentom KVO, pretože diabetici nad 30 rokov majú rovnaké kardiovaskulárne mortalitné riziko ako pacienti po infarkte myokardu alebo s diagnózou ischemickej choroby srdca [1]. Preto je žiaduce, aby pacienti s DM2T okrem terapie, ktorá znižuje hodnotu glukózy, dostali intenzívnu terapiu primárnej prevencie KVO bez ohľadu na iné rizikové faktory ako pohlavie alebo typ diabetu [1]. Patogenetické faktory, ktoré môžu zhoršiť kvalitu života alebo znížiť očakávanú priemernú dĺžku života pacienta s DM2T, sú chronická hyperglykémia, obezita, porušený metabolizmus lipidov, hypertenzia, chronický zápal, oxidačný stres, koagulopatia a iné [2].

Moderné liečebné postupy by mali ovplyvňovať všetky kardiovaskulárne rizikové faktory. Výsledky štúdie STENO-2 poskytli dôkaz, že intenzívna kombinovaná intervencia na úrovni liekov a životosprávy u pacientov s DM2T s vysokým rizikom pozitívne vplývala na vaskulárne komplikácie a znížila celkovú a KV-mortalitu [2]. Diskusia o nezávislom príspevku spomenutých rizikových

faktorov (a ich kontrola) ku KVO stále prebieha. Nichols et al nedávno zverejnili, že v ich observačnej štúdii s 26 636 DM2T pacientmi, kontrola systolického krvného tlaku (STK) a LDL-cholesterolu (LDL-C) bola signifikantne asociovaná s redukciami rizika hospitalizácií pre KVO, kým len samotné udržiavanie HbA<sub>1c</sub> < 7 % nebolo asociované s redukciami hospitalizačného rizika pre KVO [3]. Pacienti s intenzívnou kontrolou STK alebo LDL-C mali rovnako znížené riziko hospitalizácií pre KVO ako pacienti s kombináciou dobrej kontroly HbA<sub>1c</sub> < 7 % a STK, alebo HbA<sub>1c</sub> < 7 % a LDL-C [3]. Tieto dáta vyvolávajú otázku, čo považujeme za normálnu alebo cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub>?

V štúdii European prospective investigation into cancer (EPIC) v Norfolku bol skúmaný vzťah medzi HbA<sub>1c</sub>, KVO a celkovou mortalitou u 4 662 mužov a 5 570 žien vo veku medzi 45 až 79 rokov [4]. Aj keď kauzálna spojitosť medzi koncentráciou HbA<sub>1c</sub> a KVO nemôže byť z observačnej štúdie potvrdená, riziko pre KVO a celkovú mortalitu rástlo kontinuálne s narastajúcou koncentráciou HbA<sub>1c</sub> [4]. Zaujímavé bolo, že väčšina KV-príhod sa vyskytla u pacientov len s mierne zvýšenou HbA<sub>1c</sub> koncentráciou [4].

V nedávnej retrospektívnej štúdii boli prežívanie DM2T pacientov hodnotené ako funkcia HbA<sub>1c</sub> [5]. Pa-

cienti bolo kategorizovaní na základe terapie. Prvá skupina obsahovala pacientov, ktorých terapia sa zintenzívnila od monoterapie ku kombinácii perorálnych anti-diabetík ( $n = 27\,965$ ). Druhá skupina bola na inzulínovej liečbe ( $n = 20\,005$ ) [5]. Prekvapujúco, hodnota  $HbA_{1c}$   $\sim 7,5\%$  bola spojená s najnižšou celkovou mortalitou a najnižšou progresiou KVO. Zvýšenie alebo zníženie od tejto hodnoty  $HbA_{1c}$  bolo spojené so zvýšeným rizikom nežiaducich udalostí [5]. Aj keď U typ krivky pre asociáciu  $HbA_{1c}$  dependentného rizika bol podobný v oboch skupinách pacientov, pacienti s nízkym  $HbA_{1c}$  v skupine s inzulínom mali vyššiu mortalitu v porovnaní so skupinou na perorálnej liečbe [5]. Vysvetľujeme si to nežiaducim účinkom inzulínu, ako je nárast telesnej hmotnosti a hypoglykémie, ktoré limitujú glykemickú kontrolu a dosiahnutie cieľových hodnôt. Dáta naznačujú, že kombinovaná orálna terapia bez významného rizika hypoglykémie má širšie rozpätie  $HbA_{1c}$ , ktoré je bezpečné vzhľadom na celkovú mortalitu a KV-príhody, kým pre inzulínovú liečbu je toto rozpätie užšie [5]. Každopádne, ďalšie prospektívne štúdie sú potrebné na ohodnotenie intenzifikovanej glykemickej kontroly s inzulínom a jej možného vzťahu k zvýšeniu mortality u DM2T pacientov. Dostupné výsledky otvárajú diskusiu o nastavení správnych cieľových hodnôt pri liečbe chronickej hyperglykémii. Takisto ostáva nezodpovedaná otázka či a ako sa máme priblížiť k normálnej glykemickej kontrole. Len  $\sim 30\%$  DM2T pacientov v Európe dosahuje terapeutické cieľové hodnoty  $HbA_{1c}$  [6]. Nemali by sme preto liečiť pacienta s DM2T skôr, agresívnejšie alebo dokonca liečiť prediabetes?

### Ako skoro je dostatočne skoro – ponaučenia z preventívnych štúdií s DM2T

V druhej prospektívnej Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study boli nediagnostikovaný diabetes a porušená glukózová tolerancia, ktorá je považovaná za prediabetický stav, významne spojené so zvýšenou celkovou mortalitou v porovnaní s normoglykemickými jedincami [7]. Či je dlhodobé KV-riziko znížené intervenciami pri prevencii vzniku DM2T je stále nejasné. Počas 10-ročného prospektívneho sledovania – Diabetes Prevention Program boli zaznamenané zlepšenia KV-rizikových faktorov, ale je to ešte príliš skoro hodnotiť a zaznamenať akýkoľvek účinok prevencie diabetu na KV-mortalitu [8]. Nedávna metaanalýza randomizovaných klinických štúdií u pacientov s prediabetom odhalila, že napriek úspešnej intervencii a spomalení progresie diabetu to neznamenalo redukcii celkovej alebo KV-mortality [9]. Preto sa v nasledujúcej časti autor zameriava len na pacientov s diagnózou DM2T a efekt glykemickej kontroly na komplikácie diabetu a mortalitu.

### Efekt glykemickej kontroly na komplikácie diabetu a mortalitu

Prvé dôkazy, ktoré potvrdzujú, že prísna glykemická kontrola významne redukuje riziko neskorých mik-

rovaskulárnych komplikácií DM2T, boli výsledkom štúdie – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [10,11]. UKPDS na začiatku zahŕňala takmer 3 900 pacientov s novo diagnostikovaným DM2T, ktorí boli náhodne zaradení do intenzívneho terapeutického ramena (najčastejšie sulfonylurea alebo inzulín) alebo do konvenčného terapeutického ramena (založeného na diéte) [10,11]. Skupina s intenzívnou terapiou dosiahla počas 10-ročného prospektívneho sledovania priemernú hodnotu  $HbA_{1c}$  7 %, kým skupina s konvenčným režimom 7,9 % [10,11]. Tento rozdiel v dlhodobej glykemickej kontrole sa premietol do 12% zníženia vývoju komplikácií diabetu, 10% redukcie mortality spojenou s diabetom, 6% redukcie celkovej mortality a 16% redukcie infarktu myokardu [11]. Okrem zníženia incidencie diabetických komplikácií, zmeny v spomínaných mortalitných číslach neboli štatisticky signifikantné. Na druhej strane, 25% redukcia rizika mikrovaskulárnych komplikácií bola vysoko signifikantná [11]. Nezodpovedanou otázkou ostáva, či lepšia glykemická kontrola môže viesť k redukcii rizika KVO [12]. Štúdia KUMAMOTO zaznamenala  $\sim 50\%$  redukcii KV-príhod u pacientov na intenzívnej inzulínovej liečbe v porovnaní s konvenčným inzulínovým režimom [13]. V štúdií PROactive bola intenzívna glykemická kontrola dosiahnutá pridaním pioglitazónu k doposiaľ užíwanej diabetickej liečbe. Pridanie pioglitazónu významne zlepšilo výskyt primárnych KV-príhod [14]. Na druhej strane, liečba pioglitazónom spôsobila významné zníženie sekundárnych KV-príhod – celkovej mortality, nonfatálneho infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody. Tieto výsledky podporujú stratégiu užšej glykemickej kontroly [14]. V UKPDS bol rozdiel v mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych príhodách medzi intenzívnym a konvenčným ramenom závislý od stratégie liečby v intenzívnom ramene. Časť pacientov bola liečená len metformínom, časť kombináciou sulfonylurea/inzulín (tab. 1) [11,12]. Lepšie výsledky v skupine pacientov liečených metformínom v porovnaní s pacientmi na kombinácii sulfonylurea/inzulín naznačuje, že vyhnutie sa nežiaducim účinkom, ako je nárast telesnej hmotnosti a hypoglykémia, zohráva dôležitú úlohu pri individuálnom manažmente pacienta s DM2T. Hypotéza, že lepšia glykemická kontrola vedie k redukcii KV-príhod, bola

**Tab 1. Benefit z dobrej glykemickej kontroly v štúdií – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Modifikované podľa [10, 11].**

| terapia metformínom               |                                   |             |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| redukcia rizika                   |                                   |             |
| 32%                               | endpointy nesúvisiace priamo s DM | $p = 0,002$ |
| 42%                               | endpointy súvisiace priamo s DM   | $p = 0,017$ |
| 36%                               | celková mortalita                 | $p = 0,021$ |
| terapia sulfonylureou a inzulínom |                                   |             |
| 12%                               | endpointy nesúvisiace priamo s DM | $p = 0,029$ |
| 10%                               | endpointy súvisiace priamo s DM   | $p = 0,34$  |
| 6%                                | celková mortalita                 | $p = 0,44$  |

nedávno preverovaná v 3 veľkých nezávislých štúdiách, ktoré zahŕňali približne 23 000 pacientov s DM2T.


### Výsledky zo štúdií s intenzívnou terapiou DM2T

Výsledky 3 klinických štúdií v roku 2008 a 2009: štúdia ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [15], štúdia ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [16], a štúdia VADT (Veteran Administration Diabetes Trial) [17] poskytli dôležitý pohľad na vzťah medzi prísnu glykemickou kontrolou a incidenciou KV-príhod (tab. 2). V štúdiu ADVANCE nižšia hodnota HbA<sub>1c</sub> v skupine pacientov s intenzívnou terapiou v porovnaní so štandardne liečenou skupinou (6,6 % vs 7,3 %) znížila incidenciu kombinovaných makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod (p = 0,01), mikrovaskulárnych príhod (p = 0,01), ale zníženie nemalo žiadny efekt na počet makrovaskulárnych príhod, KV-mortalitu alebo mortalitu z inej príčiny počas 5-ročného sledovania [15]. Štúdia ACCORD (3,5-ročné sledovanie) disponovala veľmi podobnými rozdielmi v hodnote HbA<sub>1c</sub> medzi skupinami pacientov ako štúdia ADVANCE (6,4 % vs 7,5 %). Štúdia ACCORD musela byť predčasne ukončená pre 22% zvýšenie mortality v intenzívne liečenej skupine, ktorej cieľom bolo dosiahnutie 6 % hodnoty HbA<sub>1c</sub> [16]. V skupine s intenzívnou terapiou bolo o 52 úmrtí viac ako v štandardne liečenej skupine [16]. Avšak došlo k zlepšeniu parametrov mikrovaskulárnych komplikácií (retinopatia, neuropatia, nástup albuminúrie). Štúdia VADT dosiahla medián HbA<sub>1c</sub> 6,9 % po 5,6-ročnom sledovaní v intenzívne liečenej skupine v porovnaní s 8,4 % pri štandardnej terapii [17]. Významné rozdiely v chronickej hyperglykémii medzi 2 skupinami neboli spojené s rozdielom v počte KV-príhod, celkovej mortality a mikrovaskulárnych komplikácií (okrem redukcie progresie diabetickej neuropatie). Výsledky zo štúdie ACCORD vyvolávajú znepokojenie pre bezpečnosť intenzívnej glykemickej

kontroly u pacientov s DM2T napriek jej účinnosti [18]. V nedávne skončenej metaanalýze, ktorá zahŕňala 13 štúdií a približne 34 500 pacientov s DM2T, bol hodnotený účinok intenzívnej glykemickej kontroly na celkovú mortalitu, KV-mortalitu a KV-príhody. Dôsledná glykemická kontrola nebola signifikantne asociovaná s redukciami KV-mortality [19]. Tieto nové informácie sú v súlade s ostatnými metaanalýzami, pre ich prehľad viď [18], ktoré podporujú koncept, že veľmi dobrá glykemická kontrola nespôsobuje redukciu KV-úmrtí.

Viacero faktorov môže obmedzovať priaznivý účinok glykemickej kontroly na KV-udalosti. Súčasná kontrola iných – možno silnejších KV-rizikových faktorov – konkrétne hypertenzie a dyslipidémie môže maskovať priaznivý účinok zlepšenej glykemickej kontroly. Obmedzený benefit z glykemickej kontroly môže byť spôsobený užívaním liekov, ktoré nemajú priaznivý účinok na KV-rizikový profil alebo ktoré nemajú žiaduce účinky ako napríklad výrazný nárast hmotnosti a hypoglykemické príhody. Nadmerná mortalita v štúdiu ACCORD mohla byť výsledkom užívania viacerých liekov, ktoré mali zabezpečiť prísnu glykemickú kontrolu a následne mohli byť zodpovedné za nepriaznivé liekové interakcie, pre prehľad viď [18]. V štúdiách ADVANCE, ACCORD a VADT prekonala jedna tretina pacientov s DM2T KV-príhodu, teda mali veľmi vysoké KV-riziko a viac ako 50 % participantov malo mikrovaskulárne komplikácie [12]. Pre vysokú rizikovosť štúdiovej kohorty začali hore uvedené štúdie praktizovať agresívnu terapiu KV-rizikových faktorov, ktorá viedla k zníženiu LDL-cholesterolu (≈ 2,3 mmol/l), krvného tlaku (≈ 120/70 mm Hg), počtu aktívnych fajčiarov a k zvýšenému užívaniu protidoštičkovej terapie (u viac ako 93 %). Priaznivá zmena viacerých rizikových faktorov je veľmi účinná [2] a môže byť zodpovedná za nečakane nízku mortalitu – 2,2 % za rok (ktorá je rovnaká ako v populácii bez DM2T) [12]. Viaceré zásahy na úrovni rizikových faktorov môžu potláčať priaznivý efekt intenzívneho znižovania glykémie. Táto hypotéza je podporovaná dátami od pacientov

**Tab. 2. Efekt skorej verzus neskej glykemickej intervencie vo veľkých klinických štúdiách. Modifikované podľa [12].**

|  | UKPDS [11,12]<br>(n = 3,867) | ADVANCE [15]<br>(n = 11,140) | ACCORD [16]<br>(n = 10,251) | VADT [17]<br>(n = 1,791) |
|--|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|  |                              |                              |                             |                          |
| trvanie diabetu (roky)   | 0                            | 8                            | 10                          | 11.5                     |
| priemerný vek (roky)   | 53                           | 66                           | 62                          | 60                       |
| priemerná hodnota HbA <sub>1c</sub> (%)  | 7,1                          | 7,5                          | 8,3                         | 9,4                      |
| priemerná hodnota FPG (mmol/l)   | 8,0                          | 8,5                          | 9,7                         | 11,4                     |
| mikrovaskulárne komplikácie  | reduované                    | reduované                    | nestále                     | nezmenené                |
| makrovaskulárne komplikácie  | reduované                    | nezmenené                    | nárast                      | nezmenené                |

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes VADT – Veterans Affairs Diabetes Trial FPG – fasting plasma glucose – glykémia nalačno.

bez KVO, u ktorých prísna glykemická kontrola bola spojená so signifikantnou redukciou primárnych KV-príhod [12,15–17]. Za zmienku stojí, že priaznivý účinok intenzívnej glykemickej kontroly na KV-riziko bol odhalený u DM2T pacientov s nižším počiatočným  $HbA_{1c}$  ( $\leq 8,0\%$ ) v porovnaní s tými, ktorí mali vyššie hodnoty  $HbA_{1c}$  [12,15–17]. V štúdií ACCORD, riziko celkovej mortality rástlo kontinuálne so zvyšujúcou hodnotou  $HbA_{1c}$  od 6–9 % a riziko predčasného úmrtia rástlo najmä u DM2T pacientov s  $HbA_{1c} > 7\%$  [16]. Neprítomnosť KVO alebo mikrovaskulárnych komplikácií spolu s nízkou východiskovou hodnotou  $HbA_{1c}$  môžu naznačovať krátky priebeh diabetu. Vyvoláva to otázku, či je prítomný „moment bez možnosti návratu“ v prevencii KVO u pacientov s DM2T. Poukazuje to na fakt, že skorý začiatok a snáď aj intenzifikácia antihyperglykemickej terapie prináša lepšie KV-výsledky ako optimalizácia glykemickej kontroly u DM2T pacientov s už vzniknutými makro- a mikrovaskulárnymi komplikáciami.

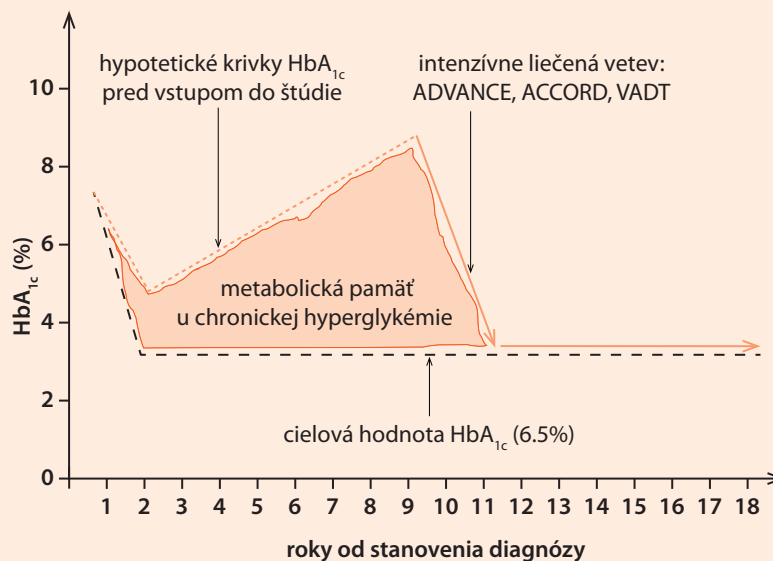
### Efekt skorej verzus neskorej terapeutickéj intervencie

Z veľkých intervenčných štúdií, ktoré boli zamerané na intenzívnu glykemickú kontrolu [15–17], môžeme dedukovať, že trvanie diabetu a prítomnosť KVO sú najdôležitejšie faktory, ktoré ovplyvňujú efekt optimalizácie glykemickej kontroly na KV-výstupy. V zmienených štúdiách bola dobrá kontrola glykémie dosiahnutá po niekoľko ročnom trvaní nekontrolovaného diabetu [12] (graf). Bianchi a Del Prato predpokladajú [12], že dobrá

glykemická kontrola prevláda v prípadoch, keď diagnóza DM2T je stanovená včas a prísna glykemická kontrola je zabezpečená od momentu diagnózy (graf).

Rozdiel medzi skutočným glykemickým statusom u pacientov s DM2T, ktorí vstupujú do štúdií a hypotetickou ideálnou  $HbA_{1c}$  krivkou zobrazuje ako sa „zlá glykemická pamäť“ môže formovať v priebehu základného ochorenia (graf). Koncept glykemickej pamäti alebo tzv. „efektu dedičstva“ bol prvýkrát zmienený po spracovaní dát z UKPDS [20]. V 10-ročnom sledovaní pacientov v UKPDS bola intenzívna terapia od momentu diagnózy sprevádzaná pretrvávajúcou redukciou rizika mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií [20]. Pacienti, ktorí boli zaradení do intenzívneho liečebného ramena, si po 10 rokoch aktívnej intervencie udržali významnú redukcii celkovej mortality, mortality spojenej s DM2T, infarktu myokardu a mikrovaskulárnych komplikácií napriek nevýznamnému rozdielu v  $HbA_{1c}$  v porovnaní s konvenčne liečenou skupinou [20]. Znamená to, že dedičstvo dobrej glykemickej kontroly z prvých štádií DM2T sa premieta do pretrvávajúceho benefitu spojeného s mikrovaskulárnymi a makrovaskulárnymi rizikovými faktormi. Vplyv zlej glykemickej pamäti je podporovaný výsledkami ďalších štúdií s DM2T, v ktorých nachádzame vzťah medzi trvaním diabetu pred začatím intenzívnej liečby a KV-výstupmi [11,12,15–17] (tab. 2). Výhodný účinok prísnej glykemickej kontroly na KVO a iné komplikácie DM sa zdá byť prednostne funkciou trvania ochorenia, než optimalizácie terapie (tab. 2). Porovnanie výsledkov jednotlivých

Graf. Schematické znázornenie efektu „zlej metabolickej pamäte“.



Hypotetické krivky  $HbA_{1c}$  reprezentujú buď vývoj metabolickej pamäte pred vstupom do jednej z nasledujúcich klinických štúdií (ADVANCE, ACCORD, VADT) alebo pacienta so skorou cieleňou liečbou.

**ADVANCE** – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation **ACCORD** – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes **VADT** – Veterans Affairs Diabetes Trial. Modifikované podľa [12]

štúdií (tab. 2) by malo viesť k názoru, že skorá intenzívna a bezpečná liečba DM2T začína v momente diagnózy. Skorá intervencia je bezpečnejšia a efektívnejšia, pretože komplikácie DM2T ešte nie sú zvyčajne v čase diagnózy prítomné a následne môžeme predísť formovaniu zlej glykemickej pamäte. Najmä pri novo diagnostikovaných pacientoch s DM2T by mala byť cieľová hodnota HbA<sub>1c</sub> tak nízka ako je to len možné, pretože v tomto štádiu ochorenia je normoglykémia reálne dosiahnuteľná a potrebná. Okrem zamerania sa na hyperglykémiiu je nevyhnutné ovplyvniť viaceré KV-rizikové faktory. Požadovaná multimodálna liečebná stratégia bola úspešná v štúdiu STENO-2. Účinná liečba hyperglykémie, vysokého krvného tlaku a dyslipidémie viedla k signifikantnej redukcii incidencie KV-príhod [2]. Preto, pojem glykemickej pamäte by mal byť rozšírený o pojem – účinok metabolickej pamäte [12]. Tak ako 10-ročné sledovanie v štúdiu UKPDS ako aj rozšírená fáza štúdie STENO-2 potvrdzujú, že skorá (multifaktoriálna) redukcia hyperglykémie a iných KV-rizikových faktorov poskytujú priaznivé dlhodobé výsledky [2,12,20]. Na druhej strane, ak intenzifikácia liečby DM2T je oneskorená tak ako v štúdiách ADVANCE, ACCORD a VADT (tab. 2), orgánové postihnutie spolu s nepriaznivými cievnyimi zmenami sa môže stať ireverzibilným a pacienti už nemusia mať výraznejší benefit z intenzívnej glykemickej kontroly, a teda ani z redukcii KV-mortality. Lepšie pochopenie špecifického mechanizmu, ktorý spája hyperglykémiiu s poškodením orgánov, môže viesť k novým stratégiám a lepšej predikcii, ale čo je dôležitejšie, k lepšej liečbe diabetických komplikácií. Máme teda dôkaz, že skorá (od momentu diagnózy) a dobrá glykemická kontrola má protektívny účinok na prevenciu a redukciiu makrovaskulárnych komplikácií. Štúdie ACCORD, ADVANCE a VADT dokázali, že okrem skorajšej iniciácie liečby je bezpečnosť liečby, ktorá predchádza hypoglykémiiu a hmotnostnému nárastu, primárnym cieľom terapie DM2T.

### Rovnováha medzi rizikom a benefitom v liečbe DM2T

Pri rozhodovaní o individuálnej liečbe pacienta s DM2T majú byť starostlivo zvažované rôzne antidiabetické farmakoterapie v zmysle rizika a benefitu. Faktory, ktoré limitujú prísnu glykemicкую kontrolu, sú: vysoké riziko hypoglykémie, nárast hmotnosti, gastrointestinálne vedľajšie účinky, vek, komorbidity, renálna insuficiencia a iné. Medzi nimi je najdôležitejšia hypoglykémia ako faktor, ktorý zhoršuje kvalitu života a zvyšuje riziko predčasného (KV) úmrtia. V pozostavenej štúdiu ACCORD bolo riziko hypoglykémie priamo spojené s HbA<sub>1c</sub> tzn. pacient s DM2T, ktorý nereagoval dobre na prvú líniu antidiabetickej liečby, dostal agresívnejšiu terapiu s vyšším rizikom hypoglykémie [16]. Skutočne, v štúdiu ACCORD bola mortalita pacientov s hypoglykémiami nezávislá od liečebného ramena. Na druhej strane, mortalita pacientov s hypoglykémiami, ktorí mali prísnejšiu glykemicкую kontrolu, bola nižšia [12]. V štúdiu VADT bola závažná hypoglykemická príhoda

prediktorom KV-úmrtia (HR 3,72; 95% CI 1,34–10,4;  $p < 0,01$ ) a celkovej mortality (HR 6,37; 95% CI 2,57–15,8;  $p = 0,0001$ ). V kontraste s predchádzajúcimi zisteniami, v štúdiu ADVANCE [15] bolo zaznamenaných menej závažných hypoglykémii ako v štúdiu ACCORD [16]. Takisto nebol pozorovaný nárast v celkovej a KV-mortalite u pacientov zaradených do intenzívneho liečebného ramena. Napriek tomu závažná hypoglykémia bola úzko spojená so zvýšeným rizikom rôznych nežiaducich klinických udalostí. Autori podčiarkujú, že závažná hypoglykémia môže nielenže prispieť k takýmto udalostiam, ale takisto môže byť markerom vulnerability týchto udalostí [21]. Akútna hypoglykémia vedie k aktivácii sympatiko-adrenálneho systému, ktorý vyúsťuje do orgánovej stimulácie a nadmerného vylučovania epinefrínu, ktorý je zodpovedný za hemodynamické zmeny [21]. Zámerom týchto zmien je zachovať dodávku glukózy pre mozog a podporiť produkciu glukózy v pečeni. Medzi hemodynamické zmeny spojené s hypoglykémiiou patrí nárast srdcovej frekvencie, periférneho systolického tlaku, pokles centrálného tlaku, periférnej artériovej rezistencie, zvýšenie kontraktility myokardu, vývrhového objemu a minútového srdcového objemu [21]. Práca srdca je dočasne zvýšená. Krátkodobý srdcový stres nie je nijako významný u mladých zdravých jedincov, ktorí majú intaktný KV-systém, ale môže byť nebezpečný u starých pacientov s DM, najmä u pacientov s už prítomným KVO [21]. Aj keď to ešte nie je definitívne dokázané, hypoglykémia môže zvyšovať u vulnerabilných pacientov riziko náhlej smrti, arytmií, infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody [21]. Individuálne riziko hypoglykémie je ovplyvnené niekoľkými faktormi a môžu byť zvýšené v niektorých špecifických rizikových skupinách (tab. 3) [22,23]. Odporúčenia by mali viesť k stratégii glykemickej kontroly „šítej na mieru“ a zohľadňovať vek a komorbidity pacienta v súčinnosti s typom použitej terapie. Budúce odporúčenia pre diabetes budú musieť definovať minimálne hodnoty HbA<sub>1c</sub>, a to najmä pre pacientov s dlhotrvajúcim diabetom, alebo ktorí majú KVO [21]. Okrem zvýšeného rizika hyperglykémie je intenzívna antihyperglykemická terapia spojená s nárastom telesnej hmotnosti. Najmä u pacientov, ktorí užívajú inzulín, sulfonylureu, glinidy a glitazóny. Aj keď vplyv nárastu hmotnosti a tukového tkaniva ako odozva na intenzívnu antidiabeticкую terapiu je stále nejasný, redukcia hmotnosti mala výrazne pozitívny efekt na KV-príhody [2]. Kvôli prevencii hypoglykémie a hmotnostného nárastu by mala byť terapia DM2T iniciovaná farmakoterapiou, ktorá má nízke riziko týchto nežiaducich účinkov. Napríklad metformínom, inhibítormi DPP4, agonistami GLP1-receptoru alebo inhibítormi SGLT2. Kombinácia metformínom spolu s ďalšími zmienenými skupinami liekov je rovnako účinná ako kombinácia metformínu so sulfonylureou. Napríklad, vildagliptín pridaný k metformínu má podobnú účinnosť ako kombinácia metformínu s glimepiridom, ale prvá kombinácia mala preukázanú signifikantne nižšiu

**Tab. 3. Hypoglykémia u pacientov s DM2T: rizikové faktory a skupiny s vysokým rizikom. Shrnutie podľa [21–23].**

| rizikové faktory                      | rizikové skupiny              |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| fyzická aktivita                      | obličkové poškodenie          |
| nepravdivé stravovacie návyky         | starí pacienti                |
| konzumácia alkoholu                   | nízke HbA <sub>1c</sub>       |
| obdobia slabej výživy (napr. ramadán) | predchádzajúca hypoglykémia   |
| terapia - inzulín a sulfonylurea      | dlho trvajúci diabetes        |
|                                       | nevedomovanie si hypoglykémie |

incidenciu hypoglykémii a hmotnostného nárastu počas 104 týždňov terapie [24].

### Personalizované liečebné ciele

Moderná antidiabetická farmakologická liečba nám dáva väčšie možnosti pri individualizácii terapie. Pri každom jedincovi má byť starostlivo zvážený pozitívny alebo nežiaduci účinok lieku. Personalizované liečebné ciele sú takisto odporúčané spoločným vyhlásením American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) [25] a American Heart Association (AHA) [26], ale aj národnými odporúčaniami, ako je National Institute of Clinical Excellence (NICE) vo Veľkej Británii [27]. NICE guidelines odporúčajú pre úvod terapie cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %, pri vyššej hodnote HbA<sub>1c</sub> < 7,5 % [28]. Odporúčenia tiež navrhujú pri neadekvátnej glykemickej kontrole zväziť pridanie inhibítorov DPP4 ako voľby 2. línie namiesto sulfonylurey v kombinačnej terapii s metformínom [28]. Spoločné ADA/AHA vyhlásenie odporúča pre pacientov s dlho trvajúcim ochorením, limitovanou očakávanou dĺžkou života, s anamnézou závažnej hypoglykémie alebo dôkazom chronických komplikácií cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub> > 7 % [26]. Naopak, u pacientov bez spomenutých rizikových faktorov by mala byť prísna glykemická kontrola dosiahnutá zavčas a udržiavaná na hodnote menej ako 7 % HbA<sub>1c</sub> [26]. V klinickej praxi musí byť pomer benefitu a rizika určený u každého pacienta individuálne. Tento prístup môže byť uskutočňovaný len personalizáciou cieľov terapie a individuálnym nastavením farmakologickej terapie [12]. Personalizovaná terapia je racionálna, nie vždy jednoduchá záležitosť, ktorá vyžaduje skúseného doktora a niekedy dokonca nie úplne presné dodržiavanie odporúčení. Aktuálne spoločné vyhlásenie ADA/EASD môže byť použité ako základ pre personalizovaný prístup [25]. V rozhodovacom procese prihliada na definovanie cieľov, na rozdiely v účinnosti terapie, na predchádzanie hypoglykemických príhod a na dosiahnutie poklesu hmotnosti alebo jej stabilizácie [25].

### Ako nízko sa máme dostať?

Záverom môžeme povedať, že odpoveď na otázku: „Ako nízko sa máme dostať?“ by mohla teoreticky znieť: „Tak nízko ako je to len možné, ale bez rizika hypoglykémie“.

Pre úvod terapie je cieľová hodnota HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %, pri vyššej hodnote je cieľom HbA<sub>1c</sub> < 7,5 % [28]. Prevencia ochorenia ostáva naďalej prioritou. Po manifestácii diabetu je prioritou skorá liečebná intervencia s individuálnymi cieľmi a personalizovanou (účinnosť a bezpečnosť) farmakoterapiou.

## References | Literatúra

- Schramm TK, Gislason GH, Køber L et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117(15): 1945–1954.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580–591.
- Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S. Independent contribution of A1C, systolic blood pressure, and LDL cholesterol control to risk of cardiovascular disease hospitalizations in type 2 diabetes: an observational cohort study. *J Gen Intern Med*. 2013; 28(5): 691–697.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004; 141(6): 413–420.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375(9713): 481–489.
- Liebl A, Mata M, Eschwège E et al. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45(7): S23–S28.
- Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS et al. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 447–453.
- Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet Med* 2013; 30(1): 46–455.
- Hopper I, Billah B, Skiba M et al. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18(6): 813–823.
- 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.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865.
- Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes—outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud* 2011; 8(3): 432–440.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 23(Suppl 2): B21–B29.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9403): 1279–1289.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129–139.
- Giorgino F, Leonardini A, Laviola L. Cardiovascular disease and glycaemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281: 36–50.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343:d4169. Available at DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.d4169>>.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589.
- Frier BM, Scherthner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S132–S137.
- Amiel SA, Dixon T, Mann R et al. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25(3): 245–254.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 193–203.
- Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(9): 780–789.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577–1596.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(3): 298–304.
- Jones AG, Knight BA, Baker GC et al. Practical implications of choice of test in National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance for the prevention of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30(1): 126–127.
- <http://guidance.nice.org.uk/CG87/NICEGuidance/pdf>

**Prof. Dr. med. habil. Matthias Blüher, MD**

✉ [bluma@medizin.uni-leipzig.de](mailto:bluma@medizin.uni-leipzig.de)

Faculty of Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany and University Hospital Leipzig, Department of Internal Medicine III

[www.zv.uni-leipzig.de](http://www.zv.uni-leipzig.de)

*Doručené do redakcie 20. 3. 2014*

*Prijaté do tlače po recenzii 1. 4. 2014*