

Diabetes mellitus 2. typu – intenzifikace léčby, agonisté GLP-1 a orgánová ochrana

Johana Venerová

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je chronické progresivní metabolické onemocnění charakterizované inzulinovou rezistencí a postupným selháváním sekrece inzulinu beta-buňkami pankreatu. Navzdory moderním terapeutickým možnostem zůstává u významné části pacientů glykemická kontrola nedostatečná a vede ke zvýšenému riziku mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací. Včasná a racionální intenzifikace léčby je proto základním předpokladem pro snížení dlouhodobé morbidity a mortality.

Současná doporučení odborných společností zdůrazňují nutnost individualizovaného přístupu, který přesahuje samotnou kontrolu glykemie a zohledňuje přítomnost aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO), srdečního selhání (heart failure, HF), diabetického onemocnění ledvin (diabetic kidney disease, DKD) a dalších komorbidit. V moderní terapii DM2 proto nabývá na významu koncept orgánové ochrany, v němž klíčovou roli hrají zejména inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru typu 2 (SGLT2i) a agonisté receptoru pro glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RA).

Cílem tohoto článku je shrnout možnosti intenzifikace léčby DM2 se zaměřením na postavení GLP-1 RA v kontextu orgánové ochrany, zejména u pacientů s vysokým kardiovaskulárním a renálním rizikem.

Orgánová ochrana u DM2

DM2 je spojen se zvýšeným rizikem infarktu myokardu, cévní mozkové příhody i srdečního selhání. Mezi hlavní patofyziologické mechanismy rozvoje kardiovaskulárních (KV) komplikací patří chronická hyperglykemie, inzulinová rezistence, dyslipidemie, systémový zánět a endoteliální dysfunkce. Tradiční léčba diabetu byla dlouhodobě zaměřena především na dosažení cílových hodnot glykemie. Současný přístup však klade důraz na ochranu klíčových orgánů postižených diabetem, zejména KV systému a ledvin. Ukazuje se totiž, že samotná normalizace glykemie nemusí být dostatečná k prevenci komplikací ani ke snížení mortality. Moderní léčebné strategie proto zahrnují orgánovou ochranu mezi hlavní cíle léčby.

Iniciální léčba DM2

Základem léčby jsou režimová opatření zaměřená na úpravu stravy, zvýšení fyzické aktivity a snížení tělesné hmotnosti. Nezbytnou součástí je edukace pacienta o selfmanagementu diabetu, ideálně s podporou nutričního terapeuta. U většiny pacientů je iniciálně indikována monoterapie metforminem, pokud není přítomna jasná indikace k použití jiné skupiny antidiabetik. Inzulinoterapie může být zahájena již v úvodu u pacientů s projevy katabolismu (polyurie, polydipsie, úbytek hmotnosti) a při výrazné hyperglykemii, zejména při hodnotě glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) > 75 mmol/mol.

U pacientů s ASKVO, vysokým KV rizikem, HF nebo DKD je doporučena časná kombinační léčba. K metforminu je vhodné přidat GLP-1 RA nebo

inhibitory SGLT2 s prokázaným orgánově protektivním účinkem, a to i nezávisle na hodnotě HbA_{1c}.

Přirozeným průběhem DM2 je progresse hyperglykemie, která u většiny pacientů vyžaduje intenzifikaci léčby. Mezi hlavní příčiny zhoršování kompenzace patří nárůst tělesné hmotnosti, snížená adherence k režimovým opatřením, progresse inzulinové rezistence a postupné selhávání funkce beta-buněk. Podíl mohou mít také komorbiditativní nebo medikace zvyšující inzulinovou rezistenci (např. glukokortikoidy, některá antipsychotika, imunosupresiva, inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi či hormonální terapie). V diferenciální diagnostice selhání je vhodné zvažovat i latentní autoimunitní diabetes dospělých (LADA).

Glykemické cíle léčby

Pro většinu pacientů je doporučeným cílem hodnota HbA_{1c} < 53 mmol/mol, lačná glykemie 4,4–7,2 mmol/l a postprandiální glykemie (90–120 minut po jídle) < 10 mmol/l. Vyšší cíle jsou vhodné u starších pacientů, nemocných s významnými komorbiditami, vysokým rizikem hypoglykemie nebo omezenou délkou života, u nichž je pravděpodobnost přínosu intenzivní léčby nízká.

Klinický význam intenzivní kompenzace diabetu

Podle klinických studií intenzivní léčba hyperglykemie jednoznačně snižuje rozvoj mikrovaskulárních komplikací, avšak výsledky redukce makrovaskulárních komplikací nebyly jednoznačné. Intervenční studie se staršími antidiabetiky (metformin, deriváty sulfonylurey [SU], glitazony, inzulin) nepřinesly ve srovnání s hypolipidemickou a antihypertenzní léčbou přesvědčivé důkazy o významném snížení KV mortality. S výjimkou prodlouženého trvání studie UKPDS (s metforminem) se sledováním prodlouženým na 20 let většina studií neprokázala jasný pozitivní vliv intenzivní kompenzace hyperglykemie na KV mortalitu.

Tyto studie však upozornily na riziko hypoglykemií, které mohou pozitivní efekt těsné kompenzace zcela

eliminovat, a potvrdily nutnost individualizace léčebných cílů. Největší přínos pro pokles KV rizika má těsná kompenzace zejména u pacientů krátce po záchytu diabetu v rámci primární prevence. Naopak příliš agresivní léčba u starších pacientů s pokročilými komplikacemi a přítomným KV onemocněním může riziko mortality zvýšit, pravděpodobně v souvislosti s hypoglykemií. Nevýhodou intenzivní terapie může být také vyšší léčebná zátěž a riziko nežádoucích účinků. V závislosti na zvolené medikaci může být nevýhodou i nárůst tělesné hmotnosti, typicky při léčbě inzulinem, deriváty SU nebo glitazony.

Prevence komplikací a snížení kardiovaskulárního rizika

Nejúčinnější prevence makrovaskulárních komplikací a snížení KV rizika spočívají v komplexní úpravě všech rizikových faktorů. Vedle kontroly glykemie je nezbytná léčba hypertenze a dyslipidemie, redukce nadváhy a obezity, dostatek spánku a eliminace kouření. Současná diabetologie se proto stále více zaměřuje na komplexní KV a renální prevenci, nikoli pouze na dosažení cílových hodnot HbA_{1c}.

Velké intervenční studie prokázaly, že GLP-1 RA (např. LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, AMPLITUDE-O) a SGLT2i (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, VERTIS) vedou nejen ke zlepšení glykemické kontroly, ale zejména ke snížení KV rizika, mortality a ke zpomalení progresse DKD. Jejich přínos je vysvětlován i dalšími účinky, jako je redukce tělesné hmotnosti, pokles krevního tlaku, hemodynamické změny a snížení subklinického zánětu.

Z hlediska KV bezpečnosti byla jako bezpečná potvrzena také léčba metforminem (UKPDS), pioglitazonem (PROACTIVE), akarbózou (STOP-NIDDM), deriváty SU (UKPDS, ADVANCE) či inzulinem (UKPDS, ORIGIN). U dalších, novějších antidiabetik byla KV bezpečnost doložena (sitagliptin – TECOS, lixisenatid – ELIXA, exenatid LAR – EXSCCEL). Naopak postavení saxagliptinu, který ve studii SAVOR-TIMI 53 zvýšil počet hospitalizací pro srdeční selhání, a vildagliptinu bez intervenční mortalitní studie zůstává diskutováno.

Intenzifikace léčby

Pokud pacient při zavedené terapii nedosahuje cílových hodnot HbA_{1c}, je nutné přidat další antidiabetikum nebo zahájit injekční léčbu GLP-1 RA či bazálním inzulinem. Volba terapie se řídí komorbiditami (ASKVO, HF, DKD), rizikem hypoglykemie, potřebou snížení hmotnosti, preferencemi pacienta a dostupností léčby.

Selhání monoterapie

Při selhání monoterapie je možné metformin kombinovat s většinou dostupných antidiabetik, případně při jeho intoleranci či kontraindikaci kombinovat jiné lékové skupiny mezi sebou. Metformin zůstává preferovaným základem léčby díky dobré toleranci, příznivému bezpečnostnímu profilu, neutrálnímu či mírně příznivému vlivu na tělesnou hmotnost a nízkým nákladům. V praxi proto v léčbě obvykle pokračujeme a dle potřeby přidáváme další přípravek.

Volba druhého léku musí být individualizovaná, protože jednotlivé skupiny se liší účinností, rizikem hypoglykemie, vlivem na tělesnou hmotnost, profilem nežádoucích účinků i cenou.

Volba další léčby při přetrvávající hyperglykémii

U pacientů s přetrvávající hyperglykemií při léčbě metforminem (2 000 mg denně nebo maximální tolerovaná dávka) volíme další terapii podle hodnot HbA_{1c}, přítomnosti komorbidit a preferencí pacienta.

HbA_{1c} > 75 mmol/mol nebo symptomy hyperglykemie

U nemocných s hodnotou HbA_{1c} > 75 mmol/mol nebo s klinickými projevy hyperglykemie (polyurie, polydipsie, hubnutí) jsou dle studie GRADE nejúčinnější volbou bazální inzulin nebo terapie založená na GLP-1 RA. Léčba GLP-1 RA (včetně duálních agonistů receptorů GLP-1/GIP; glukozodependentní inzulinotropní polypeptid [GIP]) může být při výrazně zvýšené hodnotě HbA_{1c} srovnatelně účinná s léčbou bazálním inzulinem.

Bazální inzulín podávaný jednou denně volíme zejména při předpokladu snížené sekrece inzulínu. Preferujeme dlouhodobě působící inzulínová analoga (glargin U100, glargin U300, degludek) pro nižší riziko hypoglykemie. Pokračování léčby metforminem zároveň snižuje potřebnou dávku inzulínu a míru hyperinzulinemie.

HbA_{1c} < 75 mmol/mol a vysoké KV riziko

U pacientů s HbA_{1c} < 75 mmol/mol a vysokým KV rizikem preferujeme GLP-1 RA (dulaglutid, liraglutid, semaglutid) nebo duální agonisty receptorů GLP-1/GIP (tirzepatid), případně SGLT2i (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin) s prokázaným KV benefitem.

Srdeční selhání a diabetické onemocnění ledvin

U pacientů s HF nebo DKD (poměr albumin/kreatinin [ACR] ≥ 3 mg/mmol a/nebo odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², ale ≥ 20 ml/min/1,73 m²) jsou preferovanou volbou SGLT2i pro jejich nefroprotektivní a kardioprotektivní účinek. Přestože jejich glykemická účinnost s poklesem eGFR klesá, orgánový benefit byl prokázán i při nižších hodnotách filtrace. U pacientů s obezitou a HF se zachovanou ejekční frakcí může být alternativou terapie injekčním semaglutidem nebo tirzepatidem.

Nefroprotektivní účinky byly prokázány také u dulaglutidu, liraglutidu, subkutánního semaglutidu a tirzepatidu, avšak pouze subkutánní semaglutid byl hodnocen ve studii zaměřené přímo na renální výsledky.

Pacienti bez KV onemocnění a bez diabetického onemocnění ledvin

U pacientů bez prokázaného KV onemocnění či DKD a s hodnotou HbA_{1c} < 75 mmol/mol preferujeme podle studie GRADE zejména terapii založenou na GLP-1 RA nebo bazální inzulín. SGLT2i mají v této skupině nižší glykemickou účinnost a jejich

neglykemické benefity u pacientů s nízkým rizikem nebyly jednoznačně prokázány.

Alternativy pro pacienty odmítající injekční léčbu

U nemocných, kteří odmítají injekční léčbu nebo nemohou užívat inzulín či GLP-1 RA (např. pro nežádoucí účinky nebo vysoké náklady), představují účinnou alternativu deriváty SU. Jejich výhodou je dobrá účinnost, nízká cena a dlouhodobá zkušenost s prokázanou KV bezpečností, nevýhodou je riziko hypoglykemie a mírný nárůst hmotnosti. V praxi se preferují selektivní přípravky 2. generace (gliklazid, gliclirid), často ve formě s prodlouženým uvolňováním (gliklazid MR).

Pokud je cílem minimalizace hypoglykemie, lze zvolit SGLT2i, gliptiny nebo glitazony, případně GLP-1 RA. Pokud je prioritou redukce hmotnosti, jsou preferovány GLP-1 RA/duální agonisté receptorů GLP-1/GIP a inhibitory SGLT2, případně hmotnostně neutrální gliptiny.

MASH (steatohepatitida spojená s metabolickou dysfunkcí)

U pacientů se steatohepatidou spojenou s metabolickou dysfunkcí (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) je teoreticky přínosná léčba podporující úbytek hmotnosti. Pioglitazon může zmírnit steatózu a zánět (bez jasného vlivu na fibrózu), přínosné se jeví také GLP-1 RA a dapagliflozin. Použití pioglitazonu však vyžaduje pečlivé zvážení nežádoucích účinků (nárůst hmotnosti, retence tekutin, riziko HF, zlomenin a možné zvýšení rizika karcinomu močového měchýře). U vybraných pacientů může být vhodná kombinace pioglitazonu se SGLT2i nebo s GLP-1 RA ke zmírnění těchto nežádoucích účinků.

Selhání duální terapie

Pokud pacient při duální terapii nedosahuje cílových hodnot HbA_{1c}, je nutné přistoupit k další intenzifikaci. Možnostmi jsou zahájení nebo intenzifikace

inzulinoterapie, nasazení GLP-1 RA nebo kombinace bazálního inzulínu s GLP-1 RA. Tato kombinace umožňuje výrazné zlepšení kompenzace při současném omezení nárůstu hmotnosti a snížení rizika hypoglykemie ve srovnání s intenzifikovanou inzulínoterapií. Alternativou u pacientů odmítajících injekční léčbu je trojkombinace perorálních antidiabetik. Platí, že inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) se nekombinují s GLP-1 RA, protože tato kombinace nepřináší klinický benefit.

Zahájení a intenzifikace inzulinoterapie

Nejčastějším úvodním režimem je bazální inzulín podávaný jednou denně, preferenčně dlouhodobě působící analoga (glargin U100/U300, degludek). Výchozí dávka bývá 10 IU nebo přibližně 0,2 IU/kg. Dávka se titruje podle lačné ranní glykemie obvykle každé tři dny o 2 IU do dosažení cílových hodnot. Při přetrvávající hyperglykemii je možné přidat prandiální inzulín nebo zvolit kombinaci bazálního inzulínu s GLP-1 RA, případně využít fixní kombinace.

Edukace pacienta je klíčová, protože obavy z inzulínoterapie (hypoglykemie, zvýšení hmotnosti, bolestivost aplikace či narušení životního stylu) často vedou k odkládání léčby.

GLP-1 RA a mechanismy orgánové ochrany

GLP-1 RA se váží na receptory GLP-1 v různých orgánech a tkáních, jsou odolné vůči degradaci enzymem DPP-4 a mají prodloužený biologický poločas. Zvyšují v závislosti na glykemii sekreci inzulínu, snižují postprandiální sekreci glukagonu, zpomalují vyprazdňování žaludku a zvyšují pocit sytosti. Vedou ke snížení lačné i postprandiální glykemie a k poklesu hodnoty HbA_{1c}. Riziko hypoglykemie je nízké, zvyšuje se zejména při kombinaci s inzulínem nebo deriváty SU.

Kardiovaskulární ochrana

GLP-1 RA příznivě ovlivňují KV systém nejen redukcí hmotnosti, poklesem

krvního tlaku a zlepšením lipidového spektra, ale také přímými protizánětlivými účinky a zlepšením endotelální funkce. Klinické studie (např. LEADER, SUSTAIN-6, REWIND) prokázaly snížení výskytu závažných KV příhod (major adverse cardiovascular events, MACE), a proto jsou GLP-1 RA doporučovány zejména u pacientů s ASKVO nebo vysokým KV rizikem.

Renální ochrana

DKD patří mezi nejzávažnější mikrovaskulární komplikace diabetu. GLP-1 RA snižují albuminurii a zpomalují pokles eGFR. Renoprotektivní efekt je vysvětlován hemodynamickými, protizánětlivými a antifibrotickými mechanismy. Renální benefit subkutánního semaglutidu byl potvrzen i ve studii FLOW zaměřené přímo na ledvinové cíle.

Indikace a výběr GLP-1 RA

GLP-1 RA jsou indikovány zejména u pacientů s ASKVO nebo vysokým KV rizikem, při nedostatečné kompenzaci předchozí terapií, při potřebě redukce hmotnosti a při požadavku na minimalizaci hypoglykemie. Vzhledem k nefroprotektivnímu efektu jsou vhodné také u pacientů s DKD, zejména při intoleranci nebo nedostatečném efektu SGLT2i.

Při volbě konkrétního přípravku je nutné zohlednit KV a renální riziko, požadovanou intenzitu snížení hodnoty HbA_{1c}, potřebu redukce hmotnosti a toleranci léčby. U pacientů s ASKVO nebo vysokým KV rizikem jsou preferovány liraglutid, dulaglutid a semaglutid. Novější možností je tirzepatid (duální agonista receptorů GLP-1 a GIP), který vykazuje velmi vysokou účinnost na snížení hodnoty HbA_{1c} i tělesné hmotnosti.

Z hlediska glykemické účinnosti bývá nejvýraznější efekt pozorován u tirzepatidu a subkutánního semaglutidu. Pokud je hlavním cílem snížení tělesné hmotnosti, jsou preferovány zejména tirzepatid a subkutánní semaglutid.

Nežádoucí účinky GLP-1 RA a kombinace léčby

Nejčastějšími nežádoucími účinky GLP-1 RA jsou gastrointestinální obtíže (nauzea, zvracení, průjem), které bývají závislé na dávce a často se v průběhu léčby zmírňují. Vzácně se mohou objevit závažné komplikace, jako je akutní pankreatitida, akutní cholecystitida nebo dehydratace s akutním renálním selháním. Hypoglykemie se obvykle vyskytuje pouze při kombinaci s inzulinem nebo deriváty SU, kdy je nutná úprava dávkování.

GLP-1 RA lze kombinovat s většinou antidiabetik. Nevhodná je kombinace

s inhibitory DPP-4, která neznamená další klinický přínos. Kombinace GLP-1 RA a SGLT2i je vhodná zejména u vysoce rizikových pacientů s obezitou, ASKVO nebo s významnou albuminurií, kde umožňuje komplexnější orgánovou ochranu.

Závěr

DM2 je progresivní onemocnění spojené s vysokým rizikem mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací. Včasná a individualizovaná intenzifikace léčby je zásadní pro dosažení dlouhodobé kompenzace a prevenci orgánového poškození.

GLP-1 RA představují významnou skupinu antidiabetik s vysokou účinností, nízkým rizikem hypoglykemie a prokázanými KV i renoprotektivními účinky. Jejich včasné zařazení u vhodných pacientů může zlepšit dlouhodobou prognózu, snížit výskyt komplikací a zvýšit kvalitu života. Moderní terapie DM2 by proto měla být zaměřena nejen na kontrolu glykemie, ale i na komplexní orgánovou ochranu a snížení celkového kardiovaskulárního a renálního rizika.

MUDr. Johana Venerová

Diabetologické centrum Interní kliniky
1. LF UK a ÚVN-VFN Praha
E-mail: johana.venerova@uvn.cz

Literatura

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the ADA and the EASD. *Diabetologia* 2022;65:1925–1966.
- The GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). *N Engl J Med* 2022;387:1063–1074.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (LEADER). *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
- Pelikánová T., Haluzík M., Bartoš V. a kol. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 7., aktualizované a doplněné vydání, 2025.
- UpToDate <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz>
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes (EMPA-REG OUTCOME). *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.

www.minutymt.cz