

# Porovnanie najnovších odporúčaní pre manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus 2. typu

## Comparison of the most recent guidelines for hyperglycemia management in patients with type 2 diabetes mellitus

Zbynek Schroner<sup>1</sup>, Vladimír Uličiansky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SchronerMED s.r.o., Košice

<sup>2</sup>Via medica s.r.o., Košice

### Súhrn

Najnovšie odporúčania American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) z roku 2018, aj ich update z roku 2019 pre manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus 2. typu, zdôrazňujú ako lieky druhej voľby po metformíne, u pacientov s kardiovaskulárnym (KV) postihnutím, ev. s vysokým rizikom ich rozvoja, chronickou obličkovou chorobou, význam predovšetkým inhibítorov SGLT2 a agonistov receptorov GLP1 (GLP1 RA). Tieto skupiny farmák majú okrem antidiabetického účinku aj kardioprotektívne a renoprotektívne benefity. Odporúčania European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) pre diabetes, prediabetes a KV-ochorenia z roku 2019, u pacientov s už s prítomným KV-ochorením alebo vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom odporúčajú ako prvú farmakologickú voľbu nie metformín, ale inhibítor SGLT2 alebo GLP1 RA. Vždy je však dôležitý individualizovaný prístup.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – nové odporúčania ADA/EASD a ESC/EASD

### Summary

New guidelines ADA/EASD 2018, also update 2019 for the management of hyperglycemia in type 2 diabetes emphasize as a second choice after metformin therapy, in patients with cardiovascular (CV) disease or high CV risk, chronic kidney disease, importance mainly of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. These two classes have not only antidiabetic effects but also cardioprotective and renoprotective benefits. 2019 ESC/EASD guidelines on diabetes, pre-diabetes, and CV diseases in patients with CV disease or high/very high CV risk recommend as first-line therapy not metformin but SGLT2 inhibitor or GLP-1 receptor agonist. Individualised approach is always important.

**Key words:** new guidelines ADA/EASD and ESC/EASD – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

### Úvod

V rokoch 2018 – 2020 došlo k významným zmenám v odporúčaníach a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností pre manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Odporúčania (guidelines) poskytujú relevantné dôkazy na pomoc lekárom pri zvažovaní prospešnosti a rizika určitých diagnostických alebo terapeutických postupov.

### Porovnanie najnovších odporúčaní ADA/EASD 2018, 2019 a ESC/EASD 2019

Na 54. kongrese Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD), ktorý sa konal v nemeckom Berlíne v dňoch 1. – 5. októbra 2018, bola prvýkrát prezentovaná konsenzuálna správa EASD/ADA 2018 týkajúca sa manažmentu hyperglykémie u pacientov s DM2T.

Táto konsenzuálna správa bola aj hneď po ústnej prezentácii publikovaná v oficiálnych časopisoch EASD (Diabetologia) a ADA (Diabetes Care) [1,2].

Autori v úvode zdôraznili, že podobne ako v predchádzajúcich konsenzoch z roku 2012 aj 2015 dôležitý je personalizovaný prístup k liečbe pacienta a jeho aktívne zapojenie do liečby (selfmanagement). Medzi základné opatrenia nepatrí iba snaha o čo najlepšiu kompenzáciu glykémie, rovnaký dôraz sa kladie aj na liečbu sprievodných ochorení, ako sú arteriálna hypertenzia, dyslipidémia alebo obezita. Význam má aj zanechanie fajčenia, ak pacient bol predtým fajčiarom. Optimalizácia životného štýlu (diéta, primeraná fyzická aktivita) je základom liečby. Veľký význam má opakovaná edukácia. Napriek niektorým limitáciám, podľa autorov tejto správy zostáva dlhodobým ukazovateľom glykemickej kompenzácie DM2T hladina glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ). Jeho hodnota je stále považovaná za relevantnú u väčšiny pacientov. Dôležitú výnimku predstavujú hemoglobinopatie a stavy vedúce k zmene počtu červených krviniek.  $HbA_{1c}$  nie je optimálnym ukazovateľom glykemickej kompenzácie ani u pacientov s chronickou obličkovou chorobou (obzvlášť pri liečbe erythropoetínom) a tiež počas tehotenstva. V liečbe DM2T by sme sa mali vyhnúť klinickej inercii. K hlavným cieľom starostlivosti o pacientov s DM2T patrí prevencia chronických diabetických komplikácií a optimalizácia kvality života (schéma 1).

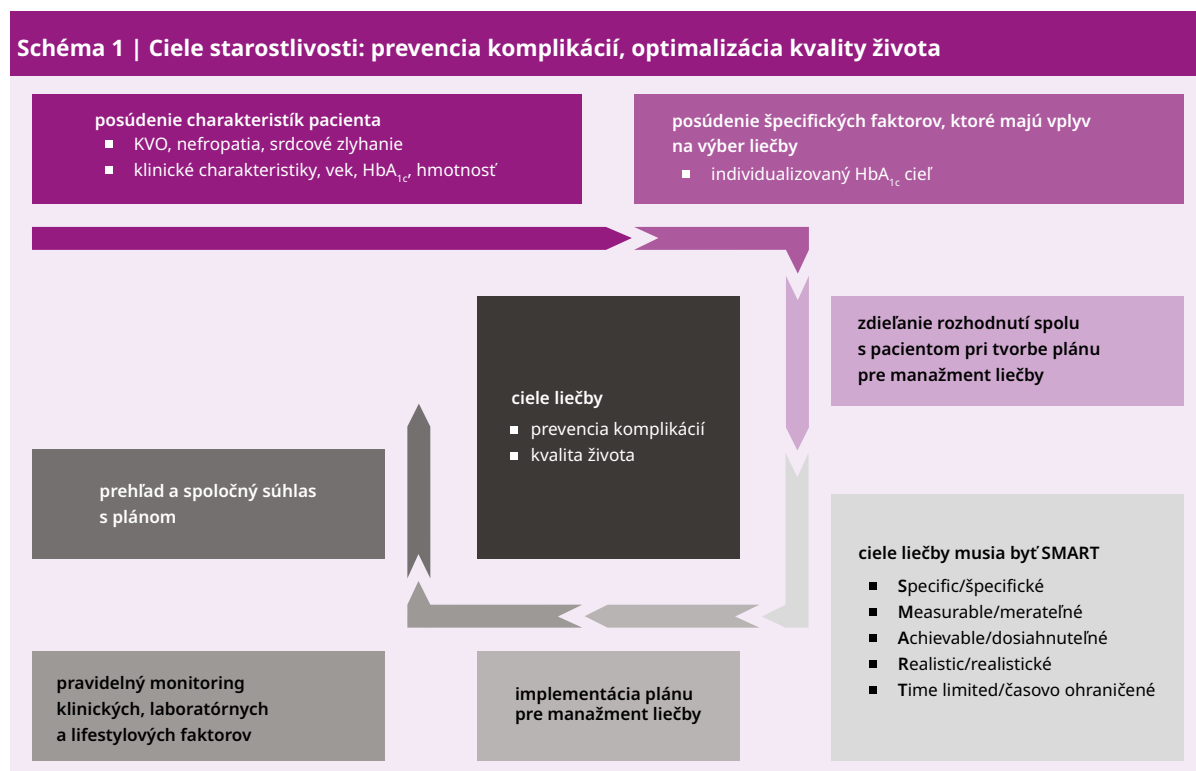
Klinické štúdie ukázali, že čiastočné zníženie KV-riska z dlhodobého hľadiska je možné dosiahnuť intenzívnou glykemickou kompenzáciou čo najskôr po stanovení diagnózy DM2T. Farmakologická liečba má byť od začiatku účinná, s cieľenou titráciou dávky a s postupným dlhodobým dosiahnutím individuálnych cieľových hladín  $HbA_{1c}$ .

Pri výbere antidiabetickej liečby by sme mali zvážiť tieto základné charakteristiky pacienta: životný štýl, prítomné komorbidity, vek, bazálna hladina  $HbA_{1c}$ , telesná hmotnosť, tiež jeho socio-ekonomický kontext.

Štúdia UKPDS dokázala KV-benefit metformínu u obéznych novodiagnostikovaných pacientov s DM2T. Nielen na základe výsledkov tejto štúdie je metformín (ak nie sú prítomné jeho kontraindikácie alebo nežiaduce účinky) stále uvádzaný ako liek prvej voľby pri liečbe DM2T aj v tomto konsenze. Autori správy uvádzajú, že odporúčanie metformínu ako úvodnej farmakologickej liečby pacientov s DM2T je založené na jeho účinnosti, bezpečnosti, znášanlivosti, rozsiahlych klinických skúsenostiach a nízkych finančných nákladoch.

Voľba antidiabetika v druhej línii po metformíne podľa konsenzuálnej správy EASD/ADA 2018 zaznamenala viaceré dôležité zmeny. Pri výbere druhého lieku do kombinácie s metformínom je nutné zistiť, či pacient má prítomné KV-postihnutie, chronickú obličkovú chorobu (CHOCH), alebo srdcové zlyhávanie (schéma 2).

Schéma 1 | Ciele starostlivosti: prevencia komplikácií, optimalizácia kvality života



Ak pacient už má prítomné KV-ochorenie, vtedy sú odporúčané farmaká s dokázaným KV-benefitom, a to zo skupiny inhibítorov SGLT2 (inhibitors of Sodium Glucose coTransporter 2) a agonistov receptorov GLP1 (Glucagon-Like Peptid Receptors Agonists – GLP1 RA). Liraglutid, predstaviteľ GLP1 RA, v štúdií LEADER znížil riziko KV-úmrtnia o 22 %. Štúdiá EMPA-REG OUTCOME zistila KV-benefit a tiež priaznivý vplyv na srdcové zlyhávanie empagliflozínom u pacientov už s prítomným KV-ochorením. Empagliflozín v tejto štúdií znížil riziko KV-úmrtnia o 38 %, bez ohľadu na to, aké mali pacienti prítomné KV-ochorenia a akú mali funkciu obličiek. Integrovaná analýza štúdií CANVAS a CANVAS-R s kanagliflozínom pod názvom CANVAS program preukázala KV-benefit kanagliflozínu u pacientov s vysokým KV-rizikom. Správa uvádza mierne silnejší KV -benefit pre empagliflozín v porovnaní s kanagliflozínom. Vychádza z toho, že empagliflozín na rozdiel od kanagliflozínu preukázal signifikantné zníženie KV aj celkovej mortality. Čo sa týka GLP1 RA podľa tejto správy KV-benefit je v poradí: liraglutid → semaglutid → exenatid XR. Ostatné GLP1 RA sa v tejto indikácii podľa konsenzuálnej správy z roku 2018 neodporúčali buď preto, lebo ešte neboli prítomné dôkazy z vtedy ešte prebiehajúcich klinických štúdií, alebo preto, že v KV-štúdiách nepreukázali KV-benefit.

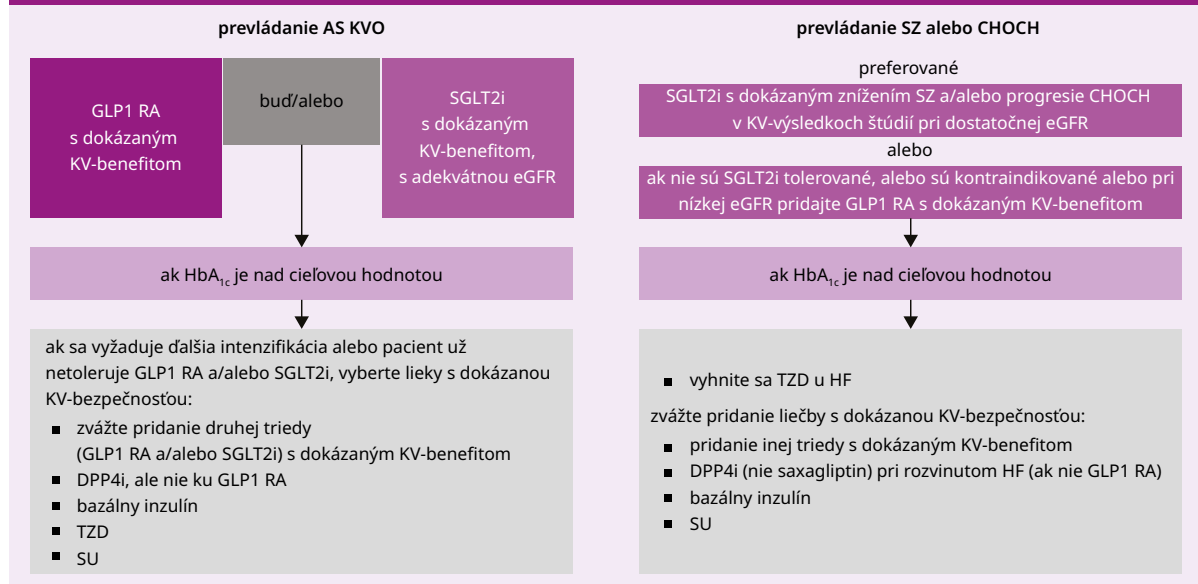
Tieto skupiny farmák (inhibítory SGLT2 a GLP1 RA) sú odporúčané aj v tom prípade, ak má pacient renálne postihnutie. Dôležitá je kontrola renálnych funkcií. Pacientom s DM2T s *CHOCH*, s alebo bez KV-ochorenia sú

preferenčne odporúčané inhibítory SGLT2, alebo ak sú kontraindikované alebo je nedostatočná eGFR (podľa platných SPC eGFR < 1 ml/s), odporúčané sú GLP1 RA. Významný nefroprotektívny účinok bol dokázaný u všetkých dostupných inhibítorov SGLT2, ktoré na rozdiel od GLP1 RA, okrem zníženia makroalbuminúrie, znížili aj riziko zdvojnásobenia kreatinínu v sére, dialýz a oddialili zhoršovanie funkcie obličiek.

V prípade, ak má pacient prítomné srdcové zlyhávanie, alebo je v riziku jeho vzniku, sú preferované inhibítory SGLT2. Empagliflozín v štúdií EMPA-REG OUTCOME redukoval riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 35 %, kanagliflozín v CANVAS programe znížil toto riziko o 33 % a dapagliflozín v štúdií DECLARE-TIMI 58 o 27 %. Pri potrebe ďalšej intenzifikácie liečby u pacientov so srdcovým zlyhávaním, ktorí neužívajú GLP1 RA, môžeme pridať do kombináčnej liečby inhibítory DPP4 (s výnimkou saxagliptínu, ktorý je u pacientov so srdcovým zlyhávaním kontraindikovaný). Pacientom so srdcovým zlyhávaním tiež nepodávame tiazolidíndióny.

Ak pacient nemá KV-ochorenie a prioritou v liečbe je redukcia hmotnosti, máme voliť také lieky, ktoré vedú k redukcii hmotnosti. To sú hlavne inhibítory SGLT2 a GLP1 RA. Obe tieto skupiny farmák redukovávajú nielen viscerálne, ale aj subkutánne tukové tkanivo. Najviac preukázaný efekt na redukciiu telesnej hmotnosti majú predstavitelia GLP1 RA v tomto poradí: semaglutid → liraglutid → dulaglutid → exenatid → lixisenatid. DPP4 inhibítory (DPP4i) sú v tomto smere neutrálne, liečba tiazolidíndiónmi (TZD) a derivátmi sulfonyl-

**Schéma 2 | Lieky druhej línie u pacientov s DM2T a potvrdeným KV-postihnutím, chronickým obličkovým ochorením alebo srdcovým zlyhávaním**



AS KVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie SU – sulfonylurea TZD – tiazolidíndión

urey (SU) vedie k nárastu telesnej hmotnosti. Bariatrická operácia je metódou voľby u pacientov s DM2T a obezitou 3. stupňa (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>), prípadne obezitou 2. stupňa (BMI 35,0–39,9 kg/m<sup>2</sup>), u ktorých boli všetky konzervatívne možnosti vrátane farmakoterapie vyčerpané a zároveň vzhľadom k progresii sprievodných ochorení sa zhoršuje kvalita života. Po bariatrických operáciách dochádza väčšinou k zníženiu glykémie a následne k redukcii počtu podávaných anti-diabetík a tiež k redukcii ich dávok.

Ak je základným problémom v liečbe riziko hypoglykémie, treba preferovať anti-diabetiká s nízkym rizikom hypoglykémie, medzi ktoré okrem inhibítorov SGLT2 a GLP1 RA patria aj DPP4i a tiazolidíndióny (glitazóny). Výskyt hypoglykémie môže znížiť adhérenciu pacienta k liečbe a tiež jeho motiváciu.

V odporúčaní EASD/ADA 2018 je spomenutá aj otázka ceny liečby. Ak túto musíme primárne zohľadniť pri výbere liečby, v tom prípade sú odporúčané preparáty zo skupiny derivátov sulfonylurey alebo glitazónov.

Novinkou v tejto konsenzuálnej správe je to, že ako prvá injekčná liečba je preferované použitie GLP1 RA pred inzulínom. Ako iniciálny inzulínový režim je odporúčané použitie bazálneho inzulínu. Štúdie ORIGIN a DEVOTE preukázali KV-bezpečnosť bazálnych inzulíno-

vých analógov glargín a degludek. Ak má pacient v liečbe SU-derivát, je vhodné ho vysadiť, alebo znížiť jeho dávku o 50 %, ak iniciujeme liečbu bazálnym inzulínom. Ak začíname liečbu prandiálnym alebo premixovaným inzulínom, tiež je vhodné vysadiť liečbu SU-derivátom. Kombinácia TZD s inzulínom nie je odporúčaná, podobne nie je vhodná kombinácia GLP1 RA s DPP4i [1,2].

V roku 2019 na základe nových výsledkov viacerých štúdií bola publikovaná aktualizácia konsenzuálnej správy EASD/ADA z roku 2018. Podľa tejto aktualizácie u niektorých pacientov s novodiagnostikovaným DM2T by mala byť už iniciálne zvažovaná kombinovaná liečba perorálnymi anti-diabetikami (na základe výsledkov štúdie VERIFY). Čo sa týka GLP1 RA, liečba touto skupinou farmák by mala byť zvažovaná ako druhá línia po metformíne nielen u pacientov s prítomným KV-ochorením, ale aj u pacientov s vysokým rizikom ich rozvoja (pacienti vo veku ≥ 55 rokov alebo starší s > 50% stenózou koronárnej, karotickej tepny alebo artérie dolnej končatiny, hypertrofiou ľavej komory, eGFR < 60 ml/min alebo albuminúriou (na základe výsledkov štúdie REWIND). V štúdií CREDENCE kanagliflozín znížil riziko primárneho renálneho výsledku (zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne zlyhanie obličiek, úmrtie z KV alebo renálnych príčin) o 30 % vs placebo u pa-

**Schéma 3 | Odporúčanie SDS: klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (prítomné KV-ochorenia). Upravené podľa [5]**

prekonaná KV-prihoda s cieľom redukcie mortality	farmakum	MET	SU	PPARya	DPP4i	GLP1 RA	SGLT2i	INZ	poznámky preferovaný výber SGLT2i: empagliflozín GLP1 RA: liraglutid
vhodnosť použitia			väčšina gliklazid MR	rosiglitazón pioglitazón		liraglutid semaglutid exenatid QW	empagliflozín		
srdcové zlyhávanie	farmakum	MET	SU	PPARya	DPP4i	GLP1 RA	SGLT2i	INZ	poznámky preferovaný výber SGLT2i: empagliflozín, kanagliflozín
vhodnosť použitia			väčšina gliklazid MR		saxaglipťín (aloglipťín) sitaglipťín		empagliflozín kanagliflozín		
prekonaná CMP	farmakum	MET	SU	PPARya	DPP4i	GLP1 RA	SGLT2i	INZ	poznámky preferovaný výber GLP1 RA: semaglutid, liraglutid
vhodnosť použitia						semaglutid liraglutid			
ochorenie periférnych artérií	farmakum	MET	SU	PPARya	DPP4i	GLP1 RA	SGLT2i	INZ	poznámky preferovaný výber GLP1 RA: semaglutid, liraglutid
vhodnosť použitia						semaglutid liraglutid	kanagliflozín		

áno, avšak bez dôkazu benefitu alebo rizika

áno, s dôkazom morbiditno/mortalitného benefitu

nie, liečba predstavuje skôr riziko

DPP4i – inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 GLP1 RA – receptorové agonisty GLP1 INZ – inzulín MET – metformín PPARya – Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma agonists SGLT2i – inhibítory SGLT2 SU – sulfonylurea

cientov s DM2T a diabetickou nefropatiou v štádiách CHOCH 2–3b. Kanagliflozín vs placebo v tejto štúdií signifikantne znížil aj viaceré sekundárne výsledky, kompozitný KV-výsledok (úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda o 20 %. Čo sa týka inhibítorov SGLT2, tieto sú podľa tejto aktualizácie odporúčané u pacientov s DM2T s prítomným srdcovým zlyhávaním a obzvlášť u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF) s cieľom redukcie hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, veľkých KV-príhod (MACE) a KV-mortality. U pacientov s DM2T a CHOCH, SGLT2 inhibítory sú odporúčané s cieľom prevencie CHOCH, hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, MACE a KV-mortality. Podobne ako u pacientov, u ktorých prevažujú KV-aterosklerotické komplikácie, tiež u pacientov so srdcovým zlyhávaním a/alebo CHOCH, sa má zvážiť pridanie inhibítorov SGLT2 alebo GLP1 RA v aj v prípadoch, ak je uspokojivá hladina HbA<sub>1c</sub> [3].

Veľkú pozornosť a diskusie vyvolali odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti ESC/EASD pre diabetes, prediabetes a KV-ochorenia z roku 2019, predovšetkým tým, že u pacientov s už s prítomným KV-ochorením alebo vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom odporúčajú ako prvú farmakologickú voľbu nie metformín, ale inhibítory SGLT2 alebo GLP1 RA. Podľa týchto odporúčaní sú pre pacientov s DM2T stanovené nasledovné kategórie KV-rizika: **veľmi vysoké riziko** – pacienti s DM a s preukázaným KV-ochorením alebo iným orgánovým postihnutím alebo s  $\geq 3$  rizikovými faktormi alebo so včasným začiatkom DM1T s dĺžkou trvania  $> 20$  rokov; **vysoké riziko** – pacienti s dĺžkou trvania DM  $\geq 10$  rokov bez orgánového postihnutia s iným pridruženým rizikovým faktorom; **stredné riziko** – mladí pacienti (DM1T  $< 35$  rokov alebo DM2T  $< 50$  rokov) s dĺžkou trvania DM  $< 10$  rokov bez ďalších rizikových faktorov. Pod orgánovým postihnutím sa myslí: retinopatia, proteinúria, hypertrofia ľavej komory, nefropatia a rizikovými faktormi sú: obezita,

hypertenzia, dyslipidémia, vek, fajčenie. V prípade pacientov s DM ich ženské pohlavie nechráni pred predčasným KV-ochorením, čo môžeme pozorovať u všeobecnej populácie [4].

Na schéme 3 je odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS) z roku 2018: Klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (prítomné KV-ochorenia) [5].

## Záver

V súčasnosti v liečbe DM2T zdôrazňujeme personalizovaný prístup zameraný na pacienta. Základom úspechu je individualizácia liečby. Pri voľbe konkrétneho anti-diabetického preparátu, resp. liekovej skupiny pre pacienta je dôležité zvažovanie sprievodných ochorení, potrieb, preferencií a jeho tolerancií.

## Literatúra

1. Davies MJ, D Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>. Erratum in Correction to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). [*Diabetologia* 2019].
2. Davies MJ, D Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
3. Buse JB, Wexler D, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
5. Martinka M, Uličiansky V, Mokáč M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu. *Forum Diab* 2018; 7(1): 47–68.