Perorální antidiabetika v léčbě diabetes mellitus 1. typu

Ludmila Brunerová[1], Jan Brož[2]

[1]Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
[2]Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn
Přehledový článek shrnuje současný stav poznání o podávání perorálních antidiabetik, tedy léků primárně schválených pro léčbu diabetu 2. typu, u diabetiků 1. typu. Zkoušeny byly metformin, gliptiny, analoga GLP-1 (glucagon-like peptide) receptorů, glitazony, inhibitory α-glukozidázy a gliflozin. Výhledově nejperspektivnější z hlediska účinnosti se na základě výsledků provedených studií zdají gliflozin, bezpečnost a účinnost však bude ještě třeba potvrdit. Dosud publikované studie o podávání perorálních antidiabetik diabetikům 1. typu zatím nepřesvědčily o výhodách této adjuvantní léčby, a perorální antidiabetika tak zatím stále zůstávají u diabetiků 1. typu léčbou „off-label".

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – perorální antidiabetika

Oral antidiabetic drugs in treatment of type 1 diabetes mellitus

Summary
Review article summarizes current knowledge of the use of oral antidiabetics (approved for treatment of type 2 diabetes) in type 1 diabetic patients. Following drugs were tested: metformin, gliptines, analogues of GLP-1, glitazones, inhibitors of α-glukozidase and gliflozines. The latter seem to be the most perspective ones, however, more studies are warranted for definitive confirmation of their efficacy and safety. Current evidence-based results did not clearly show efficacy and safety of oral antidiabetics as adjuvant treatment in type 1 diabetic patients and thus, they still represent off-label treatment in this type of diabetes.

Key words: oral antidiabetics – type 1 diabetes mellitus

Úvod

Perorální antidiabetika (PAD) jsou tradičně schválena pro léčbu diabetu 2. typu a mechanizmus jejich účinku ve většině případů ovlivňuje jeden a/nebo druhý patogenetický faktor vzniku tohoto typu diabetu – relativní inzulinopenii a inzulinovou rezistenci. Deriváty sulfonylurey a nesulfonylureová sekretagoga inzulinu vazbou na SUR 1 (sulfonylureový receptor) podjednotku ATP (adenozin trifosfát)-senzitivního kaliového kanálu v pankreatických B-buňkách vedou k jeho zavření s následnou depolarizací membrány, otevřením kalciových kanálů a exocytózou sekrečních granul s inzulinem [1]. Za antidiabetika ovlivňující primárně inzulinovou rezistenci byly považovány metformin (prostřednictvím AMP – adenozin monofosfát-kinázy a nověji, též prostřednictvím zvažovaného nezávislého postreceptorového efektu na glukagonovém receptoru) [2] a tiazolidindiony (aktivací PPARγ receptorů – peroxisome proliferator activated receptor γ) [3]. Komplexního účinku potenciací GLP-1 dosahují jak gliptiny, tak agonisté GLP-1 receptorů (GLP-1RA). Jinými cestami ovlivňuje glykemii v klinické praxi nejmladší skupina gliflozinů, a to inhibicí zpětného vstřebávání glukózy v renálních tubulech prostřednictvím SGLT-2 (sodium glucose transporter 2) a jejím následným odchodem s močí. Další cestu využívá akarbóza, v tomto případě inhibicí střevní α-glukozidázy znamenající prodloužené a rovnoměrnější vstřebávání glukózy z gastrointestinálního traktu. Obě tyto skupiny tedy vykazují antihyperglykemický účinek nezávislý na produkci či funkčnosti inzulinu [4,5].

Diabetes mellitus 1. typu byl naopak vždy na základě patofyziologického mechanizmu (autoimunitní destrukce pankreatických vnitřně sekretorických buněk spojená s absolutní inzulinopenií) léčen exogenně dodávaným inzulinem, který za již téměř 100 let používání doznal četných farmakokinetických (od zvířecích, přes humánní inzuliny, analoga, koncentrovaná analoga) a aplikačních (od kovových jehel po inzulinová pera) vylepšení. Stále se zdokonalují pomůcky pro selfmonitoring (glukometry, senzory) a obrovských pokroků se dosáhlo i v oblasti transplantace pankreatu a pankreatic-

kých ostrůvků nebo ve vývoji „uzavřené smyčky" či umělého pankreatu [6,7]. Přes všechny pokroky však nemalá část těchto pacientů v diabetologických ambulancích není léčena k cílovým hodnotám kompenzace diabetu, komplikace léčby v podobě hypoglykemií jsou dennodenní hrozbou, nevymýtili jsme chronické mikrovaskulární komplikace a makrovaskulární komplikace představují nejčastější příčinu úmrtí diabetiků. Léčba diabetiků 1. typu představuje proto pro kliniky stále velkou výzvu [8].

Sekundární typy diabetu se léčí podle etiologie (a zbytkové vlastní sekrece) nejčastěji jako diabetes 2. typu, při absolutní inzulinopenii (z důvodu stavů po resekci či destrukci pankreatu) či při selhání zavedené léčby také inzulinem. Velkého posunu v terapii bylo dosaženo u některých typů MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) a permanentního novorozeneckého diabetu, které byly tradičně léčeny inzulinem. Až objev molekulárně-genetické podstaty těchto chorob, ale také klinická zkušenost (u MODY) vedla kliniky k účinnému a bezpečnému použití derivátů sulfonylurey [9,10].

Jaké jsou důvody podávání PAD diabetikům 1. typu?

Jistě ne zcela zanedbatelná část diabetologů má ve svých ambulancích pacienty s diabetem 1. typu, u kterých z různých důvodů přidá k intenzifikovanému režimu (případně inzulinové pumpě) některé z perorálních antidiabetik s vědomím, že se jedná o neschválenou (tedy off-label) léčbu. Příčin, proč tak (často z jistého terapeutického nihilizmu) činí, je více. Pravděpodobně nejčastější důvod představuje nedosažení optimální/cílové kompenzace, na kterém se mohou podílet obě zúčastněné strany – diabetik i jeho diabetolog. Pacient může vědomě či nevědomě bránit dosažení dobré kompenzace režimovými chybami, současně přítomnou inzulinovou rezistencí, zvýšenou postprandiální sekrecí glukagonu a dalšími mechanizmy. Inzulinová rezistence se pro narůstající míru obezity a současnou přítomnost mutací spojených s 2. typem diabetu u diabetiků 1. typu stává častějším problémem, klinicky obvykle vyjádřeným zvýšením jednotek inzulinu nad 1 IU/kg/den [11,12]. Z pohledu lékaře se uplatňuje např. nevhodná volba typu inzulinu či analoga, inzulinového režimu, dávky atd.

Některé z těchto faktorů je možné ovlivnit perorálními antidiabetiky, která jsou tradičně schválena pro léčbu diabetiků 2. typu. Z perorálních antidiabetik byly u diabetiků 1. typu (i když se stále jedná o léčbu off-label) zkoušeny inhibitory α-glukozidázy, gliptiny, agonisté GLP-1 receptoru (GLP-1RA), biguanidy, tiazolidindiony a také nejčerstvěji zavedená skupina SGLT2 inhibitorů, protože i u těchto pacientů lze terapeuticky využít některé z výhod uvedených antidiabetik (snížení hmotnosti, snížení glykemie nezávislé na účinku inzulinu, ovlivnění glykemické variability, zlepšení inzulinové rezistence, snížení dávky inzulinu atd) [13].

Metformin

Metformin snižuje jaterní glukoneogenezi nejprve prostřednictvím přechodné inhibice mitochondriálního respiračního řetězce 1. Pokles energetického stavu aktivuje následně AMP-kinázu (protein kináza aktivovaná adenozinmonofosfátem), která je zodpovědná za další snížení jaterní glukoneogeneze [14]. Díky svým inzulin-senzitizujícím účinkům může teoreticky přinést benefity i inzulin rezistentním pacientům s diabetem 1. typu.

Recentně byly publikovány 2 práce sledující efekt přidání metforminu k inzulinu u obézních dětských pacientů s diabetem 1. typu. Ve studii Libmana et al [15] bylo randomizováno 140 adolescentů s průměrnou denní dávkou inzulinu 1,1 ± 0,2 IU/kg a průměrným glykovaným hemoglobinem HbA_{1c} 72 ± 5,8 mmol/mol k léčbě metforminem (≤ 2 g denně) či placebem. V polovině plánované doby sledování (ve 13. týdnu) došlo ke zlepšení HbA_{1c} ve skupině léčené metforminem o 1,7 mmol/mol (p = 0,02), efekt však po celou dobu sledování nevydržel. U pacientů užívajících metformin došlo po 26 týdnech ke snížení dávky inzulinu o 1/4 u 23 % (vs 1 % na placebu; p = 0,003) a u 24 % (vs 7 % užívajících placebo) došlo k poklesu Z-skóre (směrodatná odchylka konkrétního pacienta ve srovnání s jeho věkovou normou) BMI o 10 % či více (p = 0,01). Nejčastějším nežádoucím účinkem byly známé gastrointestinální potíže (průměrný rozdíl ve výskytu mezi aktivní a placebovou skupinou byl 36 %, p < 0,001). Práce Konrada et al [16] prospektivně porovnávala dětské diabetiky 1. typu léčené inzulinem a metforminem (n = 525) s pacienty léčenými pouze inzulinem (n = 57 487). Pacienti s přídatnou léčbou metforminem byli v průměru téměř o rok starší (p < 0,01), s vyšším BMI (p < 0,01) i HbA_{1c} 75 vs 70,5 mmol/mol; p < 0,01), častější hypertenzí (43,7 vs 24,8 %) a dyslipidemií (58,4 vs 40,6 %) a vyšší dávkou inzulinu (0,98 vs 0,93 IU/kg). Po průměrné době sledování 1,42 let nedošlo u pacientů léčených metforminem ke zlepšení HbA_{1c} ani k ovlivnění dávky inzulinu, ale mírně se zlepšilo skóre směrodatné odchylky BMI (o -0,01; -2,01 až 1,40).

V loňském roce byla čínskými autory publikována metaanalýza 8 randomizovaných kontrolovaných studií hodnotící účinnost a bezpečnost přidání metforminu ke standardní léčbě dospělých diabetiků 1. typu. Přidání metforminu bylo spojeno s poklesem denní potřeby inzulinu, poklesem hmotnosti, celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu, ale zároveň s nárůstem zvláště gastrointestinálních nežádoucích účinků. Nebyly zjištěny významné rozdíly mezi přidáním metforminu a placeba v ovlivnění hladiny HbA_{1c}, glykemie měřené nalačno či hladiny triglyceridů. Současně nebyly zjištěné významné rozdíly v incidenci těžkých hypoglykemií či diabetické ketoacidózy mezi oběma skupinami. Autoři nicméně volají po rozsáhlejších studiích s delší dobou trvání, které by tyto výsledky potvrdily [17].

Podávání metforminu diabetikům 1. typu tedy nezlepší kompenzaci, ale sníží spotřebu inzulinu, vede k poklesu hmotnosti a zlepšení lipidogramu, je však spojeno s relativně častým výskytem sice nezávažných, ale pacienty velmi negativně vnímaných gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Potenciace účinků GLP-1: gliptiny a agonisté receptoru pro GLP-1

Inzulinotropní efekt GLP-1 byl vzhledem k absolutní inzulinopenii považován u diabetiků 1. typu za irelevantní, až některé práce prokázaly zachovalou odpověď inzulinu na parenterální podání GLP-1 [18], a otevřely tak možnost klinického zkoušení léčby založené na potenciaci účinku GLP-1 u tohoto typu diabetu. Nepřímé (pomocí gliptinů neboli inhibitorů dipeptidyldipeptidázy 4 – DPP4) či přímé (prostřednictvím GLP-1RA) zvýšení endogenního GLP-1 vede ke zvýšení sekrece inzulinu, snížení hladiny glukagonu a vykazuje další účinky (zpomalení evakuace žaludku, centrální anorexigenní efekt, imunomodulační účinek a ochrana pankreatických B-buněk a další), které mohou ovlivnit glykemie včetně jejich variability [19].

Gliptiny

Data o účinnosti gliptinů u diabetiků 1. typu jsou velmi skromná, publikováno dosud bylo pouze několik krátce trvajících malých studií. Před 5 lety publikovaná práce autorského kolektivu z amerického Denveru randomizovala v cross over designu na 8 týdnů 20 diabetiků 1. typu k přidání sitagliptinu 100 mg nebo placeba ke standardní léčbě. Sitagliptin vedl k významnému snížení postprandiální glykemie při snížených celkových a prandiálních dávkách inzulinu, průměrná glykemie zjištěná při kontinuálním monitoringu byla též významně nižší (-0,6 ± 0,2 mmol/l; p = 0,012) a čas v euglykemickém pásmu významně delší (0,4 ± 0,2 hod; p = 0,046). Došlo i k poklesu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c} -2,91 ± 1,16 mmol/mol; p = 0,025), jeho hodnocení je však vzhledem ke krátké době trvání studie problematické [20].

V otevřené studii přidávali Kutoh et al [21] 12 diabetikům 1. typu s nedetekovatelnou postprandiální hladinou C-peptidu sitagliptin v dávce 25–100 mg denně ke standardní léčbě. Již po 12 týdnech došlo k významnému poklesu HbA_{1c} o 6,9 mmol/mol (p < 0,01), který přetrvával po celých 48 týdnů trvání studie. Překvapivě však o 0,44 kg/m^2 (p < 0,01) vzrostl BMI. Tolerance preparátu byla dobrá, u 2 osob však byly zaznamenány závažné hypoglykemie.

V recentně publikované randomizované dvojitě zaslepené studii [22] byl po dobu 12 týdnů přidáván ke standardní léčbě u 14 diabetiků 1. typu s neměřitelnou hodnotou C-peptidu saxagliptin 5 mg či placebo. Saxagliptin neovlivnil žádný ze sledovaných parametrů (variabilitu glykemií, frekvence hypoglykemií, výskyt nepoznané hypoglykemie či kontraregulační hormonální odpověď na hypoglykemii).

Vildagliptin a jeho vliv na pankreatické A-buňky byl studován ve studii Farngrena et al [23] na 28 C-peptid negativních diabeticích 1. typu v randomizované kontrolované studii s cross over designem v celkovém trvání 8 týdnů. Vildagliptin snižoval postprandiální hladinu glukagonu (p = 0,022), ale neoslabil glukagonovou kontraregulaci po hypoglykemii při hypoglykemickém clampu (rozdíl v hladinách glukagonu nebyl mezi skupinami významný), taktéž ostatní kontraregulační hormony se mezi skupinami v reakci na hypoglykemii nelišily. V průběhu měsíční aktivní léčby došlo k významnému poklesu HbA_{1c} o -3,4 ± 1,0 mmol/mol (p = 0,002), po užívání placeba zůstala hodnota HbA_{1c} nezměněna.

Sitagliptin v obdobně uspořádané studii však odpověď glukagonu ani katecholaminů na hypoglykemii neovlivnil, došlo však k oslabení odpovědi růstového hormonu [24].

Agonisté receptoru pro GLP-1

Některé výzkumné skupiny ukazují, že použití GLP-1RA u diabetiků 1. typu může prostřednictvím snížení excesivní postprandiální sekrece glukagonu vést k poklesu dávek inzulinu a také, že zachování glukagonové odpovědi na hypoglykemii zprostředkované na glukóze závislou aktivitou GLP-1RA může snížit riziko hypoglykemií [25].

Dvě recentně publikované randomizované kontrolované studie sledovaly účinnost a bezpečnost přidání liraglutidu ke standardní léčbě u neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 1. typu. Do studie LIRA-1 [26] bylo zařazeno 100 pacientů a sledováni byli 24 týdnů. Na konci studie se kompenzace diabetu mezi placebovou a liraglutidovou skupinou nelišila (-4 mmol/mol vs -6 mmol/mol; p = 0,183), pacienti užívající liraglutid měli však významně méně hypoglykemií – poměr incidencí 0,82; 95% konfidenční interval (CI) 0,74–0,9, ačkoli se glykemická variabilita nelišila. Léčba liraglutidem vedla k významnému poklesu hmotnosti (rozdíl -6,8 kg, 95% CI -12,2 až -1,4 kg; p = 0,0145) a množství podávaného inzulinu (rozdíl v průměrech bolusů inzulinu: -5,8 IU, 95% CI -10,7 až -0,8; p = 0,0227), ale také ke zvýšení srdeční frekvence o průměrně 7,5 tepů/min (p = 0,0019). Postprandiální hladiny glukagonu se nelišily. Liraglutid byl spojen s častějšími gastrointestinálními nežádoucími účinky (např. nauzeu udávala více než polovina pacientů léčených liraglutidem ve srovnání s 10 % pacientů v placebové větvi).

Ve druhé zmíněné studii bylo 40 pacientů sledováno po dobu 12 týdnů. Obdobně nedošlo po liraglutidu ke zlepšení kompenzace diabetu ani k ovlivnění variability glykemií, ale signifikantně poklesla hmotnost -3,13 ± 0,58 vs 1,12 ± 0,42 kg (p < 0,0001) a dávky bolusového inzulinu (4 ± 1,3 vs 0 ± 1,0 IU, p = 0,02). Po liraglutidu došlo k vzestupu srdeční frekvence (p = 0,04) a k poklesu systolického krevního tlaku (meziskupinový rozdíl 3,21 mm Hg, 95% CI -8,31 až 1,90; p = 0,04). Incidence hypoglykemií se nelišila, ale liraglutid vedl k častějším nežádoucím gastrointestinálním účinkům [27].

U dětských i dospělých neuspokojivě kompenzovaných obézních diabetiků 1. typu byl zkoušen také exenatid. V randomizované kontrolované studii byl 8 dětským diabetikům podán preprandiálně exenatid se standardní dávkou bolusového inzulinu či inzulin samotný. Přidání exenatidu bylo spojeno s významně nižším vzestupem postprandiální glykemie (p < 0,0001), došlo ke zpomalení vyprázdnění žaludku (p < 0,004), ale glukagon nebyl suprimován [28].

V retrospektivní kanadské studii [29] sledovali autoři po dobu 3 měsíců u 11 diabetiků 1. typu léčených inzulinovou pumpou účinnost exenatidu v dávce 2 mg týdně přidaného ke standardní léčbě. Léčba exenatidem vedla i k významnému poklesu HbA_{1c} o 5,14 mmol/mol (p = 0,013), hmotnosti o 3,7 % (p = 0,008), celkové dávky inzulinu o 13 % (p = 0,011) a poklesu dávky bolusů o 9,3 j (p = 0,015).

Velmi diskutovaná byla také práce Sakara et al [30], ve které podávali 14 diabetikům 1. typu ve studii s cross over designem vysokodávkový exenatid (10 µg 4krát denně) po dobu 6 měsíců s následným půlročním obdobím bez podávání exenatidu. Po podávání exenatidu došlo k významnému poklesu postprandiální glykemie, ale i ke zvýšení glykemie nalačno a hladina HbA_{1c} nebyla ovlivněna. Léčba exenatidem byla spojena se zlepšením inzulinové senzitivity nezávisle na snížení hmotnosti.

Výsledky jednotek malých studií naznačují možné zlepšení kompenzace diabetu a pokles dávek inzulinu při léčbě gliptiny přidané ke standardní inzulinové léčbě u diabetiků 1. typu, v současné době však nemáme k dispozici dostatečně robustní klinická data, která by opravňovala podávání gliptinů diabetikům 1. typu. Analoga GLP-1 v rozsáhlejších a dobře připravených studiích neprokázala zlepšení kompenzace diabetu, ale byla konstantně spojena s poklesem potřeby inzulinu a snížením hmotnosti.

Tiazolidindiony (glitazony)

Tiazolidindiony zlepšují inzulinovou senzitivitu zvýšením inzulinem stimulovaného vychytávání glukózy periferními tkáněmi prostřednictvím aktivace PPARγ receptorů, čímž snižují glykemii a zlepšují kompenzaci diabetu 2. typu [31]. Oba glitazony (pioglitazon a rosiglitazon) byly zkoušeny u diabetiků 1. typu ovšem s velmi rozpornými výsledky.

V randomizované dvojitě zaslepené studii Bhata et al [32] byl testován efekt pioglitazonu přidaný po dobu 6 měsíců ke standardní léčbě u 60 štíhlých adolescentů s diabetem 1. typu. Diabetici léčení pioglitazonem dosáhli ve srovnání se skupinou léčenou placebem významného zlepšení HbA_{1c} o 1,9 mmol/mol (p = 0,03). Rozdíl v ostatních sledovaných parametrech (hmotnost, potřeba inzulinu, krevní tlak, lipidogram) nedosáhl mezi skupinami statistické významnosti.

Možný protektivní účinek pioglitazonu na pankreatické B-buňky byl také zkoušen v randomizované placebem kontrolované 24týdenní studii na 15 čerstvě diagnostikovaných diabeticích 1. typu. Ve srovnání s placebem však nedošlo ke zlepšení kompenzace diabetu, ovlivnění průměrné koncentrace C-peptidu ani dávek inzulinu [33].

Naopak rosiglitazon podávaný buď samostatně, či v kombinaci s inzulinem ve srovnání s ostatní používanou léčbou u 54 diabetiků typu LADA (Late-onset Autoimmune Diabetes in Adults) vedl po 6 měsících k nárůstu hladiny C-peptidu, vykazoval tedy určitý protektivní efekt na B-buňky [34].

V australské randomizované dvojitě zaslepené studii s cross over designem (8 mg rosiglitazonu denně vs placebo po dobu 24 týdnů) na 36 adolescentech s diabetem 1. typu vedlo podání rosiglitazonu k významnému poklesu dávek inzulinu (o 3,6 %; p = 0,02), zvýšení adiponektinu (o 58,8 %; p < 0,01), ale kompenzace diabetu ani hmotnost ovlivněny nebyly [35].

V poslední době jsou glitazony i v léčbě diabetiků 2. typu odsunuty do pozadí vzhledem k dostupnosti nových účinných a bezpečných antidiabetik. Výsledky jejich podávání u diabetiků 1. typu byly velmi rozporuplné a nepodporují další terapeutické testy.

Inhibitory α-glukozidázy

Akarbóza (či v zahraničí používaný miglitol) představují teoreticky lákavou terapeutickou možnost i u diabetiků 1. typu, neboť mechanizmus jejich účinku je zcela nezávislý na inzulinu. Miglitol byl v několika menších studiích přidáván ke standardní intenzifikované inzulinové léčbě. Ve studii Kubose et al [36] u 43 diabetiků 1. typu vedl po 12 týdnech podávání k významnému zlepšení postprandiální glykemie (p = 0,01) a snížení dávek inzulinu (o téměř 2 IU/den, p < 0,001). Většina souboru (88 %) prodělala minimálně mírnou hypoglykemii.

Obdobně v jiné japonské studii vedlo přidání miglitolu po 12 týdnech také ke zlepšení postprandiální glykemie (p = 0,008), snížení BMI (p = 0,0051), frekvence preprandiálních hypoglykemií (p = 0,012) a denní dávky inzulinu (p = 0,018) z důvodu zpožděné absorpce sacharidů a modifikací inkretinové odpovědi (zvláště zvýšení GLP-1) [37].

Akarbóza byla testována v relativně rozsáhlé multicentrické randomizované studii 121 diabetika 1. typu po dobu 24 týdnů. Vedla k významnému poklesu postprandiální glykemie (p < 0,02), ale neovlivnila ani kompenzaci diabetu ani četnost hypoglykemií. Byla však spojena s 2násobně častějšími gastrointestinálními nežádoucími účinky [38]. V malé práci byla zkoušena akarbóza u fyzicky aktivních diabetiků 1. typu. Významně snížila postprandiální vzestup glykemie (p < 0,005) a pokles glykemie při fyzické aktivitě p < 0,05 z důvodu zpomalené absorpce glukózy kompenzované absencí postprandiální suprese jaterní glukoneogeneze, autory byla proto doporučena jako možnost dosažení stabilnější glykemické kontroly v průběhu fyzické aktivity s nižším rizikem hypoglykemie navozené fyzickou aktivitou [39].

Souhrnně lze uzavřít, že inhibitory α-glukozidázy u diabetiků 1. typu významně a konstantně snižují postprandiální glykemii s variabilním efektem na kompenzaci diabetu. Zajímavý benefit by mohlo představovat jejich podávání při fyzické aktivitě k prevenci hypoglykemie navozené fyzickou aktivitou. Nevýhodou je horší tolerance s vysokým výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků a také nutnost podávání ve více denních dávkách.

SGLT2 inhibitory

Nejčerstvěji zavedená skupina antidiabetik – gliflozíny (inhibitory společného transportéru pro glukózu a sodík – SGLT2) vykazují četné velmi příznivé metabolické (kompenzace diabetu, redukce hmotnosti), ale i ne-

metabolické (pokles krevního tlaku, u empagliflozinu kardioprotektivita) účinky. Mechanizmus jejich působení (navození glykosurie) navíc není závislý na inzulinu, proto jsou i přes relativně krátkou dobu od zavedení velmi ochotně zkoušeny i u diabetiků 1. typu. Studie na tomto typu diabetu mají již všichni představitelné gliflozinů.

Henry et al [40] testovali v rámci 2. fáze klinických zkoušek v randomizovaném kontrolovaném designu na souboru 351 diabetiků 1. typu kanagliflozin vs placebo. Primárního cíle (současný pokles $HbA_{1c} \geq 0{,}4$ % dle DCCT bez nárůstu hmotnosti) dosáhlo téměř 3krát více pacientů léčených kanagliflozinem v dávce 100 či 300 mg denně (36,9 %, 41,4 %, 14,5 %; $p < 0{,}001$). Obě dávky kanafliglozinu snížily významně HbA_{1c} (dávka 100 mg vs placebo o -3,2 mmol/mol a dávka 300 mg vs placebo o -2,7 mmol/mol), hmotnost i dávky inzulinu, aniž by došlo k navýšení hypoglykemií. Celkový výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem, míra přerušení studie velmi nízká. Diabetická ketoacidóza se však častěji vyskytla u osob léčených kanagliflozinem v obou dávkách ve srovnání s placebem (4,3 % a 6,0 % vs 0 %).

Dapagliflozin [41] byl v krátké 2týdenní studii v různých dávkách porovnáván s placebem u 70 diabetiků 1. typu. Vytvořil očekávaný farmakokinetický profil a v závislosti na dávce snížil průměrnou 24hodinovou glykemii, glykemickou variabilitu a dávky inzulinu, aniž by se objevila závažná hypoglykemie či ketoacidóza.

Empagliflozin byl v dávkách 2,5 mg, 10 mg a 25 mg přidáván v randomizované kontrolované studii na 75 diabeticích 1. typu ke standardní léčbě po dobu 28 dní a vedl ve srovnání s placebem k významnému poklesu HbA_{1c} (o -3,8 až -5,4 mmol/mol ve srovnání s placebem; $p < 0{,}05$), celkové denní dávky inzulinu ($p < 0{,}05$) a hmotnosti (o průměrně -1,7 kg; $p < 0{,}001$), aniž by zvýšil frekvenci hypoglykemií [42].

Gliflozíny se jeví jako velmi nadějnou lékovou skupinou, která by perspektivně mohla rozšířit terapeutické možnosti (jako adjuvantní léčba) u diabetu 1. typu. Pozornost je však třeba věnovat výskytu ketoacidózy, zvláště při redukci dávek inzulinu. K definitivnímu potvrzení účinnosti a bezpečnosti bude však třeba rozsáhlejších randomizovaných kontrolovaných studií.

Závěr

Perorální antidiabetika stále představují léčbu off-label u diabetiků 1. typu, i když výsledky menších studií s některými antidiabetiky jsou velmi slibné. Nejčastěji byl testován metformin, který u dospělých pacientů vedl ke snížení hmotnosti, poklesu dávek inzulinu, ale kompenzaci diabetu neovlivnil. Přidání metforminu u obézních adolescentů s diabetem 1. typu nevede k dlouhodobě udržitelnému zlepšení kompenzace a je spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky, proto jej i přes jiné benefity (hmotnost, dávka inzulinu) nelze plošně doporučit. Nejnadějněji se jeví dvě skupiny antidiabetik – analoga GLP-1 a gliflozíny. GLP-1RA však v randomizovaných kontrolovaných studiích nezlepšily klíčový sledovaný parametr – kompenzaci diabetu, i když vedly k poklesu potřeby inzulinu a snížení hmotnosti. Gliflozíny se z hlediska účinnosti na základě dosavadních výsledků zdají být z perorálních antidiabetik nejúčinnější. Závažný bezpečnostní problém však mohou představovat případy ketoacidóz, jež se v některých studiích v aktivně léčených větvích vyskytovaly výrazně častěji.

Na základě dostupných výsledků z randomizovaných kontrolovaných studií nelze v současné době v rutinní klinické praxi přidávání perorálních antidiabetik ke standardní léčbě diabetikům 1. typu doporučit a zatím stále zůstávají léčbou off-label.

Literatura

1. Proks P, Reimann F, Green N et al. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion. Diabetes 2002; 51(suppl 3): S368-S376.

2. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? Diabetologia 2013; 56(9): 1898–1906.

3. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18(Suppl 2): S10-S15.

4. Haluzík M. Praktická léčba diabetu. 2. ed. Mladá fronta: Praha 2013. ISBN 978–80–204–2880–6.

5. Bailey CJ, Day C. SGLT2 Inhibitors: Glucuretic Treatment for Type 2 Diabetes. Br J of Diabetes Vasc Dis 2010; 10(4): 193–199. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1474651410377832>.

6. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. Diabetes Technol Ther 2016; 18(Suppl 2): S23-S213. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2015.0417>.

7. Heinemann L, Benesch C, DeVries JH. [AP@home Consortium]. The Artificial Pancreas Is Now at Home. J Diabetes Sci Technol 2016; 10(4):950–958. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1932296816632002.

8. Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA 2015; 314(10): 1052–1062. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.9536>.

9. Greeley SA, Naylor RN, Philipson LH et al. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. Curr Diab Rep 201; 11(6): 519–532. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892–011–0234–7.

10. Anık A, Çatlı G, Abacı A et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. J Pediatr Endocrinol Metab 2015; 28(3–4): 251–263. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2014–0384>.

11. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM et al. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? Diabetologia 2013; 56(7): 1462–1470. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–013–2904–2>.

12. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2015; 22(4): 277–282. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000170>.

13. Munir KM, Davis SN. The treatment of type 1 diabetes mellitus with agents approved for type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Pharmacother 2015; 16(15): 2331–2341. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.1084502>.

14. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond) 2012; 122(6): 253–270. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20110386>.

15. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA. T1D Exchange Clinic Network Metformin RCT Study Group. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 314(21): 2241–2250. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.16174>.

16. Konrad K, Datz N, Engelsberger I et al. [German/Austrian DPV Initiative]. Current use of metformin in addition to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: an analysis based on a large

diabetes registry in Germany and Austria. Pediatr Diabetes 2015; 16(7): 529–537. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12203>.

17. Liu C, Wu D, Zheng X et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Technol Ther 2015; 17(2): 142–148. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2014.0190>.

18. Dupre J. Glycaemic effects of incretins in type 1 diabetes mellitus: A concise review, with emphasis on studies in humans. Regul Pept 2005; 128(2): 149–157. Erratum in Regul Pept 2006; 134(1): 67–68.

19. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007; 132(6): 2131–2157.

20. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK et al. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. Diabet Med 2011; 28(10): 1176–1181. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464–5491.2011.03331.x>.

21. Kutoh E. Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: a case series. J Med Case Rep 2011; 5: 117. Dostupné z DOI: http://dx.doi.org/<10.1186/1752–1947–5-117>.

22. George PS, McCrimmon RJ. Saxagliptin co-therapy in C-peptide-negative Type 1 diabetes does not improve counter-regulatory responses to hypoglycaemia. Diabet Med 2016; 33(9): 1283–1290. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13046>.

23. Farngren J, Persson M, Schweizer A et al. Vildagliptin reduces glucagon during hyperglycemia and sustains glucagon counterregulation during hypoglycemia in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(10): 3799–3806. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012–2332>.

24. Schopman JE, Hoekstra JB, Frier BM et al. Effects of sitagliptin on counter-regulatory and incretin hormones during acute hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled crossover study. Diabetes Obes Metab 2015; 17(6): 546–553. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12453>.

25. Unger J. Rationale use of GLP-1 receptor agonists in patients with type 1 diabetes. Curr Diab Rep 2013; 13(5): 663–668. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892–013–0404.

26. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(3): 221–232. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(15)00436–2>.

27. Frandsen CS, Dejgaard TF, Holst JJ et al. Twelve-Week Treatment With Liraglutide as Add-on to Insulin in Normal-Weight Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Parallel Study. Diabetes Care 2015; 38(12): 2250–2257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15–1037>.

28. Raman VS, Mason KJ, Rodriguez LM et al. The role of adjunctive exenatide therapy in pediatric type 1 diabetes. Diabetes Care 2010; 33(6): 1294–1296. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09–1959>.

29. Traina AN, Lull ME, Hui AC et al. Once-weekly exenatide as adjunct treatment of type 1 diabetes mellitus in patients receiving continuous subcutaneous insulin infusion therapy. Can J Diabetes 2014; 38(4): 269–272. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.10.006>.

30. Sarkar G, Alattar M, Brown RJ et al. Exenatide treatment for 6 months improves insulin sensitivity in adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2014; 37(3): 666–670. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13–1473>.

31. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004; 351(11): 1106–1118.

32. Bhat R, Bhansali A, Bhadada S et al. Effect of pioglitazone therapy in lean type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2007; 78(3): 349–354.

33. Tafuri KS, Godil MA, Lane AH et al. Effect of pioglitazone on the course of new-onset type 1 diabetes mellitus. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5(4): 236–239. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4274/Jcrpe.981>.

34. Yang Z, Zhou Z, Li X et al. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. Diabetes Res Clin Pract 2009; 83(1): 54–60. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.09.044>.

35. Stone ML, Walker JL, Chisholm D et al. The addition of rosiglitazone to insulin in adolescents with type 1 diabetes and poor glycaemic control: a randomized-controlled trial. Pediatr Diabetes 2008; 9(4 Pt 1): 326–334. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399–5448.2008.00383.x>.

36. Kubo S, Watada H, Kawamori R. Combination therapy of miglitol and insulin in type 1 diabetes mellitus patients. J Diabetes Investig 2010; 1(1–2): 60–65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.2040–1124.2010.00011.x>.

37. Nagai E, Katsuno T, Miyagawa J et al. Effects of miglitol in combination with intensive insulin therapy on blood glucose control with special reference to incretin responses in type 1 diabetes mellitus. Endocr J 2011; 58(10): 869–877.

38. Riccardi G, Giacco R, Parillo M et al. Efficacy and safety of acarbose in the treatment of Type 1 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blind, multicentre study. Diabet Med 1999; 16(3): 228–232.

39. Rabasa-Lhoret R, Burelle Y, Ducros F et al. Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homoeostasis during postprandial exercise in intensively treated Type 1 diabetic subjects. Diabet Med 2001; 18(9): 739–744.

40. Henry RR, Thakkar P, Tong C et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-on to Insulin in Patients With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2015; 38(12): 2258–2265.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15–1730>.

41. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Diabetes Care 2015; 38(3): 412–419. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13–2955>.

42. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). Diabetes Obes Metab 2015; 17(10): 928–935. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12494>.

MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.
✉ **brunerova@seznam.cz**

Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 23. 5. 2016
Přijato po recenzi 27. 9. 2016