

metabolismu, snížení inzulínové rezistence včetně snížení glukoneogeneze v játrech a jejich dalších projevů (zlepšení kardiovaskulárních rizikových ukazatelů).

Pioglitazon je určen zejména pro léčbu u osob s vyznačenou inzulínovou rezistencí, neboť aktuálně není k dispozici jiná specifická intervence zlepšující senzitivitu k inzulínu. Snižuje riziko přechodu z porušené glukózové tolerance do diabetu, zpomaluje progresi diabetu a ovlivňuje významně kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetem v sekundární prevenci (velmi významně snižuje riziko recidivy cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu). Pioglitazon je možné použít u pacientů s pokročilou renální insuficiencí (clearance kreatininu > 4 ml/min). Riziko manifestace srdečního selhání je zejména u nemocných se sníženou kardiální rezervou, v kombinaci s inzulínem, případně při léčbě nesteroidními antiflogistiky.

Klinicky je velmi významné, že plný účinek pioglitazonu vyjádřený snížením glykovaného hemoglobinu se rozvíjí až po půl roce léčby, proto není smysluplné efekt terapie vyhodnocovat v kratším intervalu. U řady pacientů neprolomí inzulínovou rezistenci nic jiného než pioglitazon. Proto, i když se postupem doby nahromadily informace nejen o dobré účinnosti, ale i potenciálních nežádoucích účincích, patří jednoznačně k základním intervencím pro léčbu diabetu 2. typu. Klinicky významnou inzulínovou rezistencí vykazuje okolo 20 % pacientů s DM2. U těchto nemocných jsou přítomny symptomy metabolického syndromu, z nichž považujeme za nerelevantnější triacylglyceroly vyšší než 1,7 mmol/l. Mezi „nová antibiotika“ řadíme proto, že se, byť již starší molekula, znovu vrátil do popředí zájmu. V recentním konsenzu jej byl přiznán potenciál prevence kardiovaskulárních komplikací (5).

Inkretiny

Inkretiny jsou hormony secernované střevními buňkami. Z terapeutického hlediska je nejvýznamnější glukagonu podobný peptid 1 (glukagon like peptid 1; GLP 1). V nových, chimérických molekulách je využíváno i efektu glukózo-dependentního inzulínotropního peptidu (GIP, dříve také gastrický inhibiční polypeptid), který je tvořen zejména v K-buňkách duodena.

Za bazálních podmínek je koncentrace GLP 1 v krvi relativně nízká, rychle však vzrůstá po požití potravy, vzestup hladiny je zprostředkován neuroendokrinně a současně přímým stimulačním účinkem potravy na buňky střevní sliznice. GLP 1 se váže na specifické receptory, zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost β buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulínu (obnovuje první fázi inzulínové sekrece), snižuje sekreci glukagonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty, snižuje chuť k jídlu. Poločas GLP 1 je 2–7 minut, je degradován ubikvitárně přítomným enzymem dipeptidylpeptidázou 4 (DPP 4). Účinek GLP 1 na sekreci inzulínu je glukózodependentní, neprojevuje se při normální nebo snížené glykemii, taktéž ustává při poklesu glykemie na normální hodnotu. Efektu inkretinů využívá medicína dvěma způsoby: inhibicí DPP 4 a úpravou jeho molekuly s cílem prodloužení účinku.

Gliptiny/inhibitory DPP4

Gliptiny (6, 7) inhibicí enzymu DPP 4 zpomalují degradaci endogenně secernovaného inkretinového hormonu GLP 1. Plazmatická

koncentrace GLP 1 se tak zvýší až na trojnásobek. Výsledkem je snížení zejména postprandiální glykemie.

Extrémní výhodou gliptinů je minimální riziko nežádoucích účinků, nevyvolávají hypoglykemii, což považujeme za velmi cenné vlastnosti upřednostňující použití u seniorů. Jsou registrovány pro jakoukoliv smysluplnou kombinaci. Jsou velmi dobře tolerovány pacienty, což zvyšuje adherenci k terapii. Z hlediska mechanismu účinku jsou pro léčbu gliptiny nejvhodnější osoby v počátku onemocnění (potenciální pozitivní ovlivnění β buněk), v kombinaci s metforminem zpomalují rychlost progresu nemoci (vildagliptin). S ohledem na výborný poměr bezpečnosti a účinnosti se postupně zařazují na jedno z prvních míst volby při nedostatečném účinku metforminu, a to zejména u osob ve vyšším věku. Limitující pro klinické použití je výrazně snížená sekrece inzulínu a tudíž omezený účinek v pokročilejším stadiu DM2. Mezi nejpoužívanější patří sitagliptin, linagliptin a vildagliptin.

Agonisté receptoru pro GLP-1/analoga GLP-1

Agonisté receptoru pro GLP 1 (GLP1RA; 8, 9) jsou peptidy, které jsou zčásti homologní s molekulou lidského nativního GLP 1. Jsou to peptidy, proto základní aplikační forma je parenterální ve formě subkutánních injekcí. Typickým efektem terapie je vedle snížení glykemie také snížení hmotnosti skrze snížení chuti k jídlu. Agonisté receptoru pro GLP-1 neovlivňují primárně energetický metabolismus, pouze snižují chuť k jídlu. Tato vlastnost může mít kontraproduktivní efekt u seniorů (10). Pokles hmotnosti se zčásti podílí i na výsledném zlepšení kompenzace diabetu. Léčivé látky této skupiny mají také mírný natriuretický účinek, snižují krevní tlak. Nejčastějším nežádoucím účinkem je dyspepsie, v naprosté většině případů však odeznívá do 2–4 týdnů. Prevencí je postupné navyšování aplikované dávky a omezení velikosti porcí.

Aktuálně je klinicky preferována trojice molekul: liraglutid (aplikuje se jednou denně), dulaglutid a semaglutid (aplikace jednou týdně). Semaglutid je možno použít i v perorální formě. V klinických studiích byla prokázána schopnost ovlivnit kardiovaskulární riziko a některé parametry charakteristické pro diabetickou nefropatii.

Velmi efektivní je použití fixních kombinací s inzulínem (11). Klinické studie prokázaly bezpečnost, v porovnání s léčbou inzulínem samotným nedochází ke zvýšení hmotnosti a současně při dosažení zlepšené kompenzace nevykazují vyšší riziko hypoglykemie, což považujeme za zásadní výhodu pro léčbu seniorů. Z klinického hlediska považujeme za nejprínosnější kombinaci liraglutidu s inzulínem degludek (IdegLira).

Nově je k dispozici první registrovaný chimérický polypeptid – twinkretin tirzepatid. Molekula je vytvořena tak, že aktivuje receptory pro GLP-1 i GIP. Jeho efekt na zlepšení kompenzace je přijatelný, dominantnější je však anorektický účinek, který vede k výraznému snížení tělesné hmotnosti (12).

Glifloziny/inhibitory SGLT2

Glifloziny (13, 14) inhibují zpětný transport glukózy v ledvinných tubulech, a to cestou inhibice glukózových transportérů SGLT2, navozují tak glykosurii až 70 g denně. Výsledkem je pak snížení glykemie a ztráta energie – ztráta 100 g glukózy denně se promítne do energetické bilance jako úbytek 1650 kJ (400 kcal). Antidiabetický účinek gliflozinů je