

## Glinidy

Glinidy jsou také inzulinová sekretagoga, zvyšují však uvolňování inzulinu z  $\beta$ -buněk stimulací odlišných receptorů než SU. Hlavními zástupci této lékové skupiny jsou repaglinid a nateglinid (46).

Při použití jako monoterapie vykazují podobnou klinickou účinnost jako SU, avšak mají kratší trvání účinku, více odpovídající periodě přísunu glukózy z jídel, jsou převážně metabolizovány játry, bohužel také vedou k navýšení hmotnosti (47, 48, 49). Metaanalýza studií účinku glinidů ukázala u repaglinidu pokles  $HbA_{1c}$  až o 2,1 % (DCCT), zatímco nateglinid zaznamenal pokles pouze o 0,2 až 0,6 % (50, 51).

Hlavním nežádoucím účinkem je opět hypoglykemie. Nicméně tyto příhody jsou méně časté než u SU. Těžké hypoglykemie jsou vzácné, ale mohou se vyskytnout (50, 52).

Aktuální postavení v léčbě: stejně jako u derivátů SU se od nich ustupuje a glinidy jsou odsouvány až do pozdějších linií léčby, jsou však užitečné i jako monoterapie v případě kontraindikace dalších preparátů či jejich finanční nedostupnosti s nižším rizikem hypoglykemie než SU.

## Inhibitory alfa-glukosidázy

Polysacharidy a disacharidy podléhají ve střevě enzymatickému štěpení alfa-glukosidázou na monosacharidy. Inhibitory alfa-glukosidázy toto štěpení reverzibilně inhibují a snižují tak postprandiální hyperglykémii bez rizika hypoglykemie. Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální, např. bolesti břicha, plynatost a průjem, může dojít k elevaci alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) (53).

Prvním lékem skupiny byla a jejím hlavním představitelem stále je akarboza, která zaznamenala po 16 týdnech léčby snížení průměrné hladiny  $HbA_{1c}$  cca o 5–8 % v relaci k dávce preparátu (100, 200 a 300 mg) a významně větší efekt ve srovnání s placebem (53).

Případné hypoglykemie u pacientů se současnou léčbou akarbozou v kombinaci s jinými antidiabetiky by měly být zaléčeny výhradně glukózou (53).

Aktuální postavení v léčbě: aktuální doporučení ADA ji neuvádí mezi hlavními lékovými skupinami, lze ji použít do léčebné kombinace. Uplatnění může nalézt např. při hypoglykemiích po bariatrických operacích, kdy zpomalením absorpce glukózy nedojde k rychlé secernaci inzulinu.

## Inhibitory SGLT2 – glifloziny

Inhibitory SGLT2 (SGLT2i) kompetitivně blokuje SGLT2 v segmentech S1 ledvinných proximálních tubulů. Výsledkem je snížená reabsorpce glukózy a sodíku a jejich zvýšené vylučování do moči. Účinek SGLT2i je nezávislý na hladině inzulinu a je spojen s nízkým rizikem hypoglykemie (54).

Inhibitory SGLT-2 snižují hladinu  $HbA_{1c}$  o 0,7–1,0 % bez ohledu na to, zda je lék užíván samostatně, nebo v kombinované léčbě. Bylo prokázáno, že SGLT-2i dále vedou k průměrnému úbytku hmotnosti o 2 až 3 kg během 6 měsíců. Užívání SGLT-2i také v některých studiích snižuje krevní tlak, a to až o 5 mm Hg u systolického a o 2 mm Hg u diastolického krevního tlaku (55, 56).

Několik studií prokázalo, že užívání SGLT2i snižuje riziko kardiovaskulárních příhod (57). Empagliflozin se ukázal účinnější než

placebo ve zlepšení kontroly glykemie a současném snížení MACE, KV úmrtí, úmrtí ze všech příčin a hospitalizací z KV příčin ve studii EMPA-REG OUTCOME (58). Studie DECLARE-TIMI 58 neprokázala, že by dapagliflozin snižoval KV úmrtí nebo úmrtí ze všech příčin, ale prokázala snížení počtu hospitalizací pro KV onemocnění a snížení progresu renálního selhání u pacientů bez prokázaného KV onemocnění (59). Kanagliflozin významně snížil riziko KV příhod a progresu albuminurie u pacientů s DM2T (odhalila též vyšší výskyt amputací a zlomenin kostí) v programu CANVAS (60). Studie EMPEROR-Preserved ukazuje, že empagliflozin snížil složené riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání u pacientů se zachovanou ejekční frakcí bez ohledu na to, zda měli, či neměli DM (61). Ve studii DELIVER dapagliflozin zlepšil kombinované riziko srdečního selhání nebo kardiovaskulárního úmrtí u pacientů, kteří prodělali srdeční selhání a kteří měli mírně sníženou nebo zachovanou ejekční frakci (62). Studie srdečního selhání DAPA-HF a studie EMPEROR-Reduced prokázaly pozitivní účinek SGLT2i u pacientů se sníženou ejekční frakcí (HFREF), ať už s preexistujícím DM2T, nebo bez něj (63, 64).

Několik studií také ukázalo, že užívání SGLT2i snižuje výskyt renálních příhod. Ve studii CREDENCE kanagliflozin snížil riziko end-stage renálního selhání ve srovnání s placebem o 30 % (65). Studie DAPA-CKD prokazuje pozitivní přínos dapagliflozinu na renální ukazatele u osob s chronickým onemocněním ledvin bez ohledu na to, zda trpí DM (66). Studie EMPA-KIDNEY prokázala, že léčba empagliflozinem snižuje riziko progresu onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin více než placebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (67).

Léčba SGLT2i je spojena s některými nežádoucími účinky, z nichž hlavní jsou objemová deplece, zvýšené riziko genitálních infekcí, v jedné studii prokázané vyšší riziko amputací spojené s kanagliflozinem, které další analýzy nepotvrdily (56, 68, 69). Vzácně se může vyskytnout diabetická ketoacidóza při středně vyšší glykemii (tzv. euglykemická), která je obvykle spojena s akutním onemocněním, nadměrnou konzumací alkoholu, sníženým perorálním příjmem, operačním stresem nebo chybným snížením dávky inzulinu, pokud ho má pacient v léčbě (56, 70). Ve vzácných případech jsou inhibitory SGLT2 spojovány s Fournierovou gangrénou, ale celkové riziko je nízké (56).

Aktuální postavení v léčbě: U SGLT2i studie zaměřené na KV a renální rizika ukázaly jejich účinek na snížení rizika MACE, úmrtí z KV příčin i ze všech příčin, IM, hospitalizací pro srdeční selhání a renálních end-pointů u pacientů s DM2T s KVO či jejich rizikovými faktory. Jsou proto lékem první volby u pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo srdečním selháním aktuálně či v minulosti, kteří vykazují sníženou nebo zachovanou ejekční frakci. Bez ohledu na to, zda dosáhli cílových hodnot  $HbA_{1c}$  nebo jsou léčeni metforminem. Schematicky je tento postup zobrazen na obrázku 1.

Glifloziny mohou být podávány i z nefrologické a kardiologické indikace pacientům s DM i bez něj. Zde se indikační kritéria pro jednotlivé látky liší stejně tak, jako úhrady pojišťovnou. Pro přesné indikace a úhradová pravidla, která se v čase mění, odkazují na příslušné stránky SÚKL (71).