přípravku. Dávka GLP-1 RA se upravuje automaticky, tak, jak pacient „nastavuje" předepsané dávky bazálního inzulinu (90).

Kombinovaná léčba těmito typy preparátů využívá komplementárních účinků jednotlivých léků (91–93). GLP-1 analog působí na postprandiální glukózu stimulací sekrece inzulinu, zvýšením pocitu sytosti, zpomalením vyprazdňování žaludku a inhibicí reakce na uvolňování glukagonu, zatímco bazální inzulin řeší zvýšenou glykemii nalačno především potlačením jaterní produkce glukózy a zároveň doplňuje nedostatečné množství organismem produkovaného inzulinu. Bylo prokázáno, že kombinovaná léčba těmto preparáty poskytuje účinnou léčbu glykemie s poklesem $HbA_{1c}$ při sníženém či stejném riziku hypoglykemie a kardiorenální protekci obvykle doprovázeném sníženou dávkou inzulinu i poklesem hmotnosti (93–99).

I u těchto směsných preparátů bylo prokázáno větší snížení $HbA_{1c}$ ve srovnání s GLP-1 RA samotným (100–102), menší přírůstek hmotnosti, snížení dávky inzulinu a snížení frekvence hypoglykemie ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulinem (103–105).

## Duální agonista receptorů pro GLP-1/GIP

Další terapeutickou látkou založenou na inkretinech a novinkou roku 2024 na našem trhu je tirzepatid. Je to duální agonista receptorů pro GLP-1/GIP (GLP-1/GIP RA) podávaný injekčně jednou týdně (106). Tirzepatid má afinitu k receptoru GIP stejnou jako nativní GIP a afinitu k receptoru GLP-1 přibližně 5× slabší než nativní GLP (107).

Preparát prokazuje pozitivní účinek především na $HbA_{1c}$ a úbytek hmotnosti, nežádoucí účinky jsou obdobného typu jako u GLP-1 RA. Studie SURPASS-2 testující podávání tirzepatidu v dávkách 5 mg, 10 mg nebo 15 mg nebo semaglutidu v dávce 1 mg prokázala, že všechny tři dávky tirzepatidu byly efektivnější než semaglutid, pokud jde o průměrný pokles $HbA_{1c}$. Kromě toho pacienti ve skupinách s tirzepatidem snížili hmotnost více než pacienti ve skupině se semaglutidem (108). Sudie SURMOUNT-1 provedená s obézními nediabetickými pacienty testovala podávání tirzepatidu jednou týdně v dávkách 5 mg, 10 mg nebo 15 mg oproti placebu po dobu 72 týdnů, včetně 20týdenního období eskalace dávky. Tirzepatid byl spojen s výrazným signifikantním snížením tělesné hmotnosti, s průměrným procentním poklesem hmotnosti v 72. týdnu -15,0 % (95% CI, -15,9–-14,2) u 5 mg, -19,5 % (95% CI, -20,4–-18,5) u 10 mg a -20,9 % (95% CI, -21,8–-19,9) u 15 mg. Průměrný pokles u placeba byl -3,1 % (95% CI, -4,3–-1,9) (106).

Studie „SURMOUNT-2" hodnotila účinnost a bezpečnost tirzepatidu ve srovnání s placebem při regulaci hmotnosti u osob žijících s obezitou a DM2T, kteří obdrželi alespoň jednu 10mg dávku tirzepatidu (n = 312), 15mg dávku tirzepatidu (n = 311) nebo placebo (n = 315). Průměrné změny tělesné hmotnosti v 72. týdnu u 10mg a 15mg tirzepatidu byly -12,8 % (SE 0,6) a -14,7 % (0,5), resp. -3,2 % (0,5), což vedlo k odhadovaným rozdílům v léčbě oproti placebu -9,6 % (95% CI -11,1–-8,1) u 10mg tirzepatidu a -11,6 % (-13,0–-10,1) u 15mg tirzepatidu (vše p < 0,0001). Zároveň došlo k signifikantnímu snížení hodnot HbA1c oproti placebu (109).

Stran kardiovaskulárních dopadů preparátu studie SURPASS-1 a -2 potvrdily, že dochází k významnému snížení triglyceridů, LDL cholesterolu a VLDL cholesterolu a významnému zvýšení HDL cholesterolu. Změny triglyceridů a VLDL cholesterolu jsou větší než při léčbě semaglutidem v dávce 1,0 mg/týden. Všechny studie SURPASS prokazují snížení systolického krevního tlaku v závislosti na dávce přibližně o 5–6 mm Hg, což je výraznější pokles než u léčby semaglutidem (v průměru o 3,6 mm Hg) u studie SURPASS-2 (110).

Studie SURPASS-4 testovala kardiovaskulární bezpečnost tirzepatidu vs. inzulinu glargin. Do studie byly zařazeny osoby se známým koronárním, periferním arteriálním nebo cerebrovaskulárním onemocněním nebo osoby s jejich vysokým rizikem. Ukázalo se, že tirzepatid vede k většímu a klinicky významnému snížení $HbA_{1c}$ než glargin a že je spojen s nižším výskytem hypoglykemie v 52. týdnu. Léčba tirzepatidem nebyla spojena s nadměrným kardiovaskulárním rizikem. Post hoc analýza údajů studie SURPASS-4 prokázala, že u jedinců léčených tirzepatidem zpomaluje pokles eGFR a hodnot poměru albumin/kreatinin (111, 112).

Metaanalýza dostupných studií neprokázala zvýšené riziko nádorových onemocnění při užívání tirzepatidu (113). Schematicky je postavení této látky zobrazeno na obrázku 1.

## Aktuální strategie léčby DM2T

Jak bylo uvedeno výše, zavedení do klinické praxe několika nových lékových skupin, především GLP-1 analog a inhibitorů SGLT2, které kromě pozitivních antihyperglykemických účinků mají i pozitivní vliv na kardiovaskulární a renální systém organismu, zároveň s rozmachem bariatrické terapie umožnilo zásadní změnu terapeutického paradigmatu. Od kaskádového typu léčby, kdy byl, většinou počínaje metforminem, postupně podáván lék za lékem v případě nedostatečné kompenzace, se posunul k větší individualizaci léčby založené zejména na kardiovaskulárním a renálním profilu pacienta i na míře jeho obezity. Zároveň se, vzhledem k riziku hypoglykemie, ustupuje od podávání SU i glinidů tam, kde je to možné.

Vedle strukturované změny životního stylu tam, kde je třeba, může být vhodné začít s kombinovanou léčbou, ve které se podle situace pacienta objevuje vedle metforminu i GLP-1 analog či SGLTi, popřípadě oba preparáty. Doplnění či modifikace léčby s pomocí dalších preparátů včetně inzulinu či bariatrickou operací pak záleží na metabolické kompenzaci pacienta (1, 2). Schematicky je postup léčby zobrazen na obrázku 1.

## Inzulin

Inzulin je podáván všem pacientům s DM1T a těm s DM2T a dalšími podtypy, kde není možná kompenzace obvyklými perorálními či injekčními přípravky). Výhodou inzulinu je vysoká hypoglykemizující účinnost, hlavním rizikem jsou hypoglykemie.

Z klinického pohledu jsou k dispozici dva základní typy inzulinu – bazální, kryjící bazální potřebu inzulinu, a prandiální, kryjící potřebu inzulinu po jídle. Obvykle jsou podávány injekčně inzulinovými pery, v případě léčby pomocí inzulinové pumpy je využit pouze prandiální inzulin. Inhalační inzulin je stále ve stadiu klinických zkoušek (114–116).

### Prandiální inzuliny

Prandiální inzuliny se obvykle podávají před hlavními jídly, dle situace i před svačinami. Pacienti v ČR mají možnost využít lidský inzulin