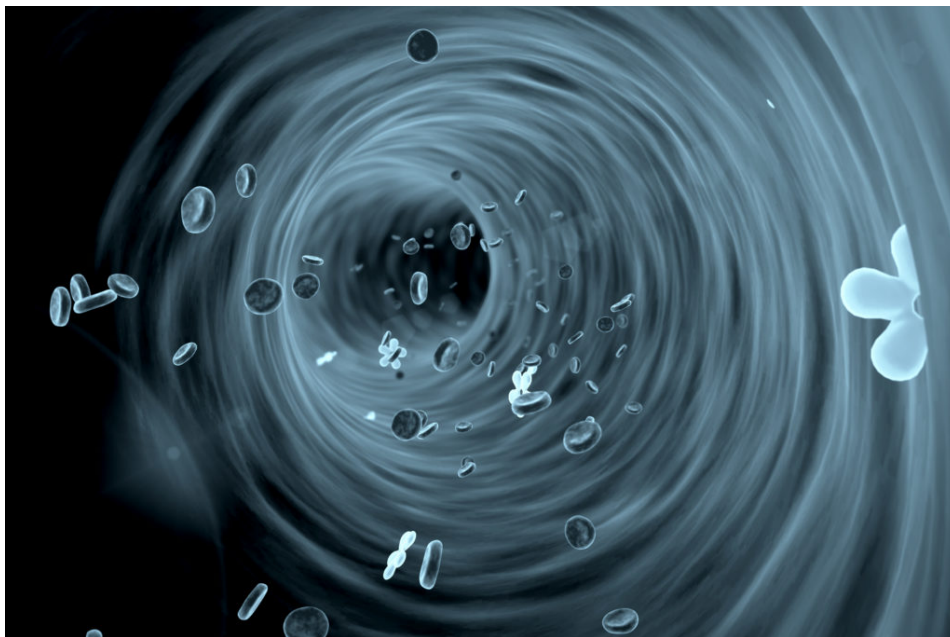


Na vzniku diabetes mellitus 2. typu sa podieľa množstvo patofyziologických mechanizmov. Uznávaný odborník v tejto oblasti profesor Ralph A. DeFronzo (*University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA*) vo svojej práci detailne rozobral patofyziologické mechanizmy vedúce k vzniku diabetu 2. typu. Na základe tejto analýzy definoval **hlavné priority, ktoré treba zvážiť pri začatí liečby novodiagnostikovaných pacientov s diabetom 2. typu** (DeFronzo et al., 2013):

1. Navrhnutá liečba by mala mať **potenciál dosiahnuť odporúčanú kontrolu glykémie** pri zohľadnení východiskových hodnôt HbA_{1c} bez zvýšenia rizika nežiaducich účinkov, hlavne hypoglykémie.
2. Nakoľko väčšina pacientov nedosahuje cieľové hodnoty HbA_{1c} < 6,5 – 7,0 %, optimálne HbA_{1c} < 6,0 % v monoterapii, potom **treba pristúpiť ku kombinovanej liečbe**.
3. Liečivá v kombinovanej liečbe by mali mať **aditívny účinok z hľadiska mechanizmu účinku**, nakoľko bez **korekcie patofyziologických príčin diabetu 2. typu** nie je možné dosiahnuť dlhodobú uspokojivú kontrolu glykémie.
4. Progresívne zlyhávanie B-buniek pankreasu je zodpovedné za progresívny nárast HbA_{1c}, preto by použitá liečba mala prispievať k **zachovaniu, resp. k zlepšeniu funkcie B-buniek**, čo má pozitívny vplyv na kontrolu glykémie z dlhodobého hľadiska.
5. Inzulínová rezistencia patrí medzi kľúčové poruchy diabetu 2. typu a má negatívny vplyv na funkciu B-buniek, zvolená liečba by mala **znižovať inzulínovú rezistenciu vo svaloch a pečeni**.
6. Diabetes 2. typu je spojený so zvýšeným rizikom aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod, zvolená liečba by mala **znižovať kardiovaskulárne riziká a výskyt kardiovaskulárnych príhod**.
7. Vzhľadom na negatívny vplyv obezity na diabetes 2. typu by preferovaná liečba mala mať **neutrálny vplyv na hmotnosť, alebo optimálne prispievať k jej zníženiu**.
8. Kombinovaná liečba by mala byť **bezpečná** a nezhoršovať existujúci zdravotný stav.

Kombinácia bazálneho inzulínového analógu glargínu a GLP-1 receptorového agonistu lixisenatidu, iGlarLixi ponúka možnú alternatívu v liečbe diabetu 2. typu v dôsledku ich vzájomného komplementárneho účinku. Bazálny inzulínový analóg glargín zlepšuje glykémiu nalačno a lixisenatid postprandiálnu glykémiu (Aroda et al., 2016).



Podľa odhadu expertov vo všeobecnosti fixná kombinácia bazálny inzulín (BI) + GLP-1 receptorový agonista (GLP-1 RA) môže byť vhodnou alternatívou pre väčšinu pacientov s DM2 (~80 %) (Deeks, 2019; Perreault et al., 2019).

Z hľadiska dosahovania cieľových hodnôt kontroly glykémie je dôležité simultánne začatie podávania BI a GLP-1 RA. Analýza údajov z klinickej praxe ukázala, že u pacientov s diabetom 2. typu, ktorí nedosahujú adekvátnu kontrolu glykémie ($HbA_{1c} \geq 7,0 \%$) pri liečbe perorálnymi antidiabetikami, **simultánne použitie kombinácie BI a GLP-1 RA je oveľa účinnejšie ako ich sekvenčné podávanie, t. j. BI a po istom čase GLP-1 RA, hlavne ak ide o časový horizont viac ako 90 dní. Čím je tento interval medzi začatím liečby s BI a GLP-1 RA väčší, tým je výsledok menej uspokojivý.** V prípade časového rozpätia menej ako 90 dní dosiahlo numericky viac pacientov požadovanú hodnotu $HbA_{1c} < 7,0 \%$ ako v skupine pacientov, kde bol časový interval vyše 90 dní, ale menej v porovnaní so skupinou, kde sa liečba začala simultánne. Výsledky však neboli štatisticky významné, čo autori štúdie vysvetľujú malým počtom pacientov v skupine, kde bol časový interval menší ako 90 dní. **Uvedené výsledky z reálnej klinickej praxe potvrdzujú najnovšie odporúčania American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD), že u pacientov s diabetom 2. typu s vysokými hodnotami HbA_{1c} sa odporúča začať liečbu s kombináciou BI + GLP-1 RA** (Peng et al., 2020). Lieky zo skupiny GLP-1 RA boli sledované aj z hľadiska kardiovaskulárnej bezpečnosti podľa požiadavok Americkej liekovej agentúry (FDA) a Európskej liekovej agentúry (EMA) v tzv. štúdiách zameraných na kardiovaskulárnu bezpečnosť (angl. *Cardiovascular Outcome Trials (CVOT)*). Lixisenatid nepreukázal, že by v porovnaní s placebom znižoval incidenciu kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnu morbiditu u vysoko rizikových pacientov s diabetom a akútnym koronárnym syndrómom. Na druhej strane **nebol rozdiel medzi lixisenatidom a placebom vo výskyte závažných nežiaducich účinkov vrátane kardiovaskulárnych príhod** (Pfeffer et al., 2015). Autori pri porovnávaní CVOT štúdií s GLP-RA (celkovo 6 štúdií) však poukazujú, že **štúdia s iGlarLixi bola zameraná na vysoko rizikových pacientov (100 %) s diabetom a s akútnym koronárnym syndrómom s kardiovaskulárnou príhodou v časovom intervale menej ako 180 dní pred nasadením lixisenatidu alebo placeba.** U zvyšných 5 CVOT štúdií s výnimkou štúdie Harmony (albiglutid, 100 % pacientov s existujúcim aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením pred zaradením do štúdie) sa podiel pacientov s existujúcim aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením pred zaradením do štúdie pohyboval v rozmedzí 31,5 % – 72,5 % – 73,1 % – 83 %, čo treba mať tiež na zreteli pri porovnávaní uvedených štúdií (Lim et al., 2018; Kato et al., 2020). **Autori poukazujú na istú problémovosť pri priamom hodnotení uvedených 6 CVOT štúdií, nakoľko mali rôzny dizajn, rôzne dávkovanie liekov a výber cieľovej skupiny pacientov, z čoho pramení heterogenita výsledkov** (Shin, 2019).

Literatura

1. Aroda, V.R. et al. (2016): *Diabetes Care*, 39, 1972-1980
2. Deeks, E. (2019): *Drugs Ther. Perspect.*, 35, 470-480
3. DeFronzo, R.A. et al. (2013): *Diabetes Care*, 36 (Suppl. 2), S127-S138
4. Frias, J.P. et al. *Diabetes Ther* (2019) 10:21-33
5. Giorgino, F. et al. (2019): *Diabetes Obes. Metab.*, 21, 2712-2717
6. Kato, E.T. et al. (2020): *Trends Cardiovasc. Med.*, doi.org/10.1016/j.tcm.2019.12
7. Lim, S. et al. (2018): *Trends Endocrinol. Metabol.*, 29, 238-248
8. Peng, X.V. et al. (2020): *Diabetes Ther.*, 11, 995-1005
9. Perreault, L. et al. (2019): *Adv. Ther.*, 36, 265-277
10. Pfeffer, M.A. et al. (2015): *N. Engl. J. Med.*, 373, 2247-2257
11. Shin, J.-I. (2019): *Curr. Diabet. Rep.*, 19, 54