proLékaře.cz | 5.8.2025

Glykemická kontrola, inzulín a makrovaskulárne riziko

Emil Martinka, editor tohto čísla

Vážení čitatelia,

v súvislosti s glykemickou kontrolou, spôsobom jej dosiahnutia a ovplyvnením rizika rozvoja makrovaskulárnych (srdcovocievnych) komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), sa v posledných rokoch vynorilo niekoľko principiálnych otázok. Jednou z nich je, aká je optimálna hladina glykemickej kontroly (resp. HbA_{1c}) a či a po akej dobe sa dajú očakávať benefity takejto liečby. A samozrejme, či a ako je potrebné ciele liečby individualizovať v závislosti od terénu pacienta, teda s ohľadom na vek, trvanie diabetu či prítomnosť komorbidít. Nemenej dôležitou otázkou je, či efekt na glykémiu je rozhodujúcim faktorom, podľa ktorého by sa mali posudzovať jednotlivé antidiabetiká v liečbe DM2T, alebo sú podstatné aj iné, tzv. extraglykemické účinky a samozrejme miera rizika nežiaducich účinkov. Inými slovami, či pri dosiahnutí porovnateľnej glykemickej kontroly je benefit jednej skupiny farmák (napr. inzulínu či agonistov GLP-1-receptorov) väčší než pri iných farmakách.

Jedným z prvých dôvodov pre takéto úvahy bola určitá „výnimočnosť" metformínu v štúdii UKPDS, keď napriek nižšiemu efektu na glykémiu (HbA_{1c} 7,4 %) v porovnaní so sulfonylureou a inzulínom (HbA_{1c} 7,0 %) a zrejme v dôsledku toho aj nesignifikantnému efektu na mikrovaskulárne komplikácie, poskytoval metformín signifikantný makrovaskulárny benefit, vďaka ktorému sa dlhodobo „usídlil" na prvom mieste prakticky všetkých terapeutických schém DM2T. A opačný osud v prípade rosiglitazonu, keď napriek efektívnemu účinku na glykémiu, inzulínovú rezistenciu, celý rad potenciálnych patofyziologických benefitov, či redukciu rizika rozvoja DM2T tento liek kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu a teda aj prognózu pacienta skôr zhoršoval.

Zverejnenie výsledkov štúdie ORIGIN patrilo nepochybne medzi najviac očakávané prezentácie v diabetológii v tomto roku. Jednalo sa totiž o štúdiu, ktorá mala priniesť odpovede na niekoľko kľúčových otázok týkajúcich sa intenzívnej liečby inzulínom glargín od najvčasnejších štádií diabetu, a to hneď v niekoľkých rovinách: 1) či takáto liečba môže prispieť k redukcii kardiovaskulárneho rizika, 2) či je takáto liečba bezpečná a 3) či dokáže spomaliť progresiu ochorenia s prediabetických rizikových štádií do diabetu. Zatiaľ čo odpoveď na prvú otázku znela nie, odpoveď na druhú a tretiu bola priaznivá.

Ako ukázali viaceré dávnejšie publikované epidemiologické pozorovania, výskyt srdcovocievnych komplikácií so zhoršujúcou sa glykemickou kontrolou a s trvaním diabetu narastá. Takéto pozorovanie však neznamená automaticky, že s úpravou glykemickej kontroly sa toto riziko znižuje. Jasnú odpoveď na otázku efektu glykemickej kontroly na makrovaskulárne riziko nedala nielen štúdia UKPDS (rozdiel v HbA_{1c} medzi intenzívnym a štandardným ramenom bol 7,0 % vs 7,9 %), ale ani viaceré, nie tak dávno ukončené štúdie ACCORD, resp. VADT, ktoré porovnávali efekt intenzívnej (HbA_{1c} 6,4 %, resp. 6,9 %) versus štandardnej (HbA_{1c} 7,5 %, resp. 8,4 %) glykemickej kontroly. Práve naopak, upozornili skôr na riziká príliš agresívnej terapie u pacientov s už preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením, a tiež u ktorých ochorenie trvá dlhšie a intenzifikácia sa dosahuje ťažšie. Sú teda snahy o normalizáciu glykemickej kontroly s HbA_{1c} < 7,0 %, resp. < 6,5 % opodstatnené, ak negatívne dôsledky takéhoto úsilia odrážajúce sa najmä v trojnásobne zvýšenej miere rizika hypoglykémie by mohli prevyšovať eventuálny benefit takejto liečby? Avšak, ako ukázalo *post follow-up* sledovanie pacientov, ktorí boli predtým zaradení v štúdii UKPDS, benefit iniciálnej intenzívnej glykemickej kontroly na makrovaskulárne komplikácie počas 10-ročného trvania štúdie sa prejavil v neskoršom období, po ďalších 10 rokoch následného sledovania, ako tzv. *legacy* efekt (známy aj s pozorovania EDIC u pacientov s diabetes mellitus 1. typu, ktorí boli predtým účastníkmi štúdie DCCT a to tak pri mikrovaskulárnych, ako aj makrovaskulárnych komplikáciách). Treba však zdôrazniť, že zatiaľ čo v štúdii UKPDS sa jednalo o pacientov s novo diagnostikovaným diabetom, v štúdiách ACCORD, resp. VADT sa jednalo o pacientov s dlhšie trvajúcim ochorením (cca 10 rokov), s neuspokojivou glykemickou kontrolou (vstupné HbA_{1c} 8,3 %, resp. 9,4 %) a kde viac ako tretina pacientov už mala prítomné rozvinuté kardiovaskulárne komplikácie. Všetky tieto pozorovania zdôraznili význam včasnej diagnózy a včasnej intenzívnej glykemickej kontroly práve v najskorších štádiách ochorenia, ktorej benefit potom pretrváva aj v neskoršom období. Ukázali teda, že komplikáciám DM2T je možné predísť, nie však ich zvrátiť, pokiaľ sa už rozvinuli, alebo sa rozvinul zrejmý terén ich vzniku. Efektivita intenzívnej glykemickej kontroly je teda najvyššia, ak sa aplikuje počas úvodných 10 rokov ochorenia, a naopak, ak sa toto obdobie z rôznych dôvodov premeškalo, neskoršia snaha o dodatočnú intenzifikáciu stráca na medicínskej aj ekonomickej výhodnosti. Práve takto by sme mali nazerať aj na tvorbu indikačných obmedzení pri moderných a efektívnych farmakách. Rovnaká paralela sa ukazuje tiež v súvislosti s obezitou.

proLékaře.cz | 5.8.2025

V prípade štúdie ORIGIN sa jednalo o pacientov s prediabetickými rizikovými syndrómami, novo zisteným alebo kratšie trvajúcim DM2T, avšak vo všetkých prípadoch s už rozvinutými kardiovaskulárnymi komplikáciami, resp. vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Glykemická kontrola síce bola signifikantne lepšia v skupine na inzulíne glargín než v štandardnej skupine, v oboch skupinách však hodnoty HbA_{1c} počas celej doby sledovania nepresiahli 6,5 % a rozdiel v priebehu štúdie sa pohyboval v priemere len o 0,3 % v prospech ramena na inzulíne glargín a tento rozdiel neviedol ani k rozdielu vo výskyte mikrovaskulárnych komplikácií počas doby sledovania. Glykemická kontrola s HbA_{1c} < 6,5 % v porovnaní s HbA_{1c} 6,5 % teda v tejto štúdii neprinášala ďalší benefit. Je však potrebné zdôrazniť, že štúdia ORIGIN nebola principiálne dizajnovaná na porovnanie intenzity glykemickej kontroly, ale na účinok inzulínu glargín oproti bežnej liečbe. Keďže výsledky analýz podskupín podľa štádia DM2T (vrátane prediabetických rizikových syndrómov) ako aj podskupín s porovnateľnou glykemickou kontrolou, boli v primárnych kompozitných makrovaskulárnych príhodách (end point – podrobnejšie v článku Prvé výsledky štúdie ORIGIN ako najočakávanejšej prezentácie na 72. vedeckom stretnutí Americkej diabetologickej asociácie – ADA 2012) konzistentné, dá sa konštatovať, že inzulín glargín nepreukázal kardiovaskulárny benefit. Avšak, čo je rovnako dôležité, ani nezvýšil riziko. Pohľad na inzulín v dobe dizajnovania štúdie ORIGIN bol totiž rozporuplný a zatiaľ čo časť autorov predpokladala kardioprotektívny efekt inzulínu glargín (najmä z hľadiska priaznivého vplyvu na voľné mastné kyseliny a endotel), iní autori naopak považovali inzulín za proaterogénny. Štúdia ORIGIN teda významne prispela aj k sformovaniu názorov v tejto oblasti.

Otázkou je, či výsledky štúdie ORIGIN (počas „iba" 6,2-ročného sledovania) možno považovať za definitívnu odpoveď na potenciálny makrovaskulárny benefit (riziko) inzulínu glargín a ním dosiahnutú glykemickú kontrolu. V kontexte s legacy efektom sa takáto odpoveď v súčasnej dobe nedá urobiť a otázka bude nepochybne aj predmetom extenzie štúdie ORIGIN.

Otázka hypoglykémie a prírastku na hmotnosti ako nežiadúcich účinkov a potentného kardiovaskulárneho rizika je veľmi často diskutovanou témou pri intenzifikácii glykemickej kontroly, obzvlášť vo vzťahu k liečbe inzulínom. Nepochybne, hypoglykémiu obzvlášť ťažkú je potrebné považovať za rizikový faktor, ktorý zvyšuje kardiovaskulárnu mortalitu. Na druhej strane, sklon k hypoglykémii u individuálnych pacientov pri rovnakej liečbe a dosiahnutých hodnotách glykemickej kontroly je rôzny a podľa viacerých autorov identifikuje akýchsi „viac chorých", resp. zraniteľnejších pacientov s labilnejšími obrannými systémami, čo môže zvyšovať aj kardiovaskulárnu mortalitu. Riziko hypoglykémie, vrátane závažnej, v štúdii ORIGIN bolo síce 3-násobné oproti štandardnej skupine, celkovo však bolo minimálne, cca jedna epizóda ťažkej hypoglykémie na 100 pacient rokov. A rovnako, prírastok na hmotnosti, ktorý v skupine s inzulínom glargín predstavoval cca + 1,6 kg, zrejme nepredstavuje zásadnejšie klinické riziko. Napriek tomu, že tak hypoglykémia ako aj prírastok na hmotnosti sa v epidemiologických štúdiách združujú so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, ich vyšší výskyt v ramene na inzulíne glargín neviedol k nárastu definovaných kardiovaskulárnych príhod. Nežiadúce účinky v danej kompozícii teda buď nepredstavovali zvýšené riziko, alebo riziko bolo vyvážené „inými benefitmi" liečby inzulínom glargín. Strach z hypoglykémie a prírastku na hmotnosti, ako dvoch najvýznamnejších a najčastejšie uvádzaných bariér včasnej inzulínovej terapie, sa tak pri inzulíne glargín javí ako omnoho menej opodstatnený než sa vnímalo predtým.

Interpretáciu výsledkov sťažuje aj niekoľkých ďalších faktorov. V štúdii ORIGIN sa napríklad sledovala glykémia nalačno a HbA_{1c}, nesledovala sa však postprandiálna glykémia a glykemická variabilita, ktoré sa považujú za významné faktory kardiovaskulárneho rizika (podľa mnohých za významnejšie než predstavuje bazálna glykémia) a ďalších chronických komplikácií DM2T (bližšie sa problematike variability glykémie v tomto čísle vo svojom príspevku venuje prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc., viď s. 10–15). Komplikujúcim faktorom je tiež progresívny charakter ochorenia a skutočnosť, že investigátori v štandardnej skupine mohli upravovať liečbu podľa vlastnej vôle (vrátane inzulínu s výnimkou inzulínu glargín). Okrem toho, DM2T sa veľmi často združuje aj s inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, ako je artériová hypertenzia, dyslipidémia, dysfunkcia endotelu či plne rozvinutý metabolický syndróm, a teda dôležitou otázkou pri hodnotení výsledkov je tiež adekvátnosť kontroly týchto ochorení, ktorá neustále prechádza vývojom názorov (tejto problematike sa venujú doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., a prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP, viď s. 77n a 86n). Napokon, DM2T nie je jedno ochorenie, ale heterogénna skupina ochorení, ktorá sa odlišuje genetypovo aj fenotypovo. Je teda predpoklad, že zatiaľ čo u časti pacientov inzulín glargín môže predstavovať benefit, u inej skupiny pacientov nie. Na tieto otázky by mohli odpovedať ďalšie analýzy podskupín pacientov v štúdii ORIGIN.

DM2T má progresívny charakter a spomalenie tejto progresie je nepochybne zásadnou otázkou. Štúdia ORIGIN ukázala, že včasná liečba inzulínom u pacientov s rizikovými prediabetickými syndrómami (poruchou tolerancie glukózy ako aj poruchu glykémie nalačno) vedie k spomaleniu progresie do DM2T, a to až o 28–31 %. A opäť, intervencia bazálnym inzulínom glargín redukovala incidenciu diabetu napriek prírastku na hmotnosti, čo je známy rizikový faktor diabetu. Toto pozorovanie nie je osamotené a bolo publikované aj pri humánnych inzulínoch a pri podávaní inzulínu pomocou inzulínovej pumpy. Súvisiacou otázkou je, či efekt pretrváva aj po prepuknutí diabetu. Aj na túto otázku by mohli dať odpoveď ďalšie analýzy výsledkov štúdie ORIGIN.

proLékaře.cz | 5.8.2025

Zdá sa teda, že na otázku včasnej liečby inzulínom u pacientov s DM2T máme odpoveď pomerne jasnú. Inzulín glargín predstavuje vysoko efektívnu a bezpečnú voľbu vo včasnom štádiu liečby DM2T po zlyhaní liečby metformínom, a teda jeho odsúvanie na koniec terapeutických schém nie je opodstatnené. V štúdii ORIGIN inzulín glargín dosiahol a dlhodobo udržal prakticky normálne hladiny glykémie nalačno a HbA_{1c} počas viac ako 6 rokov, čo je doposiaľ nepochybne najdlhšie pretrvávajúci účinok akejkoľvek antidiabetickej liečby. Tento efekt sa dosiahol pri klinicky tolerovateľnom výskyte hypoglykémie a prírastku na hmotnosti a relevantných dávkach inzulínu glargín (cca 0,4 U/kg telesnej hmotnosti).

Interpretácia výsledkov štúdie ORIGIN je zatiaľ „opatrná". Ich ďalšie analýzy však môžu priniesť aj mnoho ďalších zaujímavých poznatkov. Avšak, bez ohľadu na to, aké zaujímavé sú výsledky štúdie ORIGIN, liečba DM2T za posledných 10 rokov prešla zásadným vývojom a sú tu aj ďalšie sľubné farmaká, ako sú agonisty GLP-1-receptorov a inhibítory DPP-4, ktoré pomyselne vyzývajú inzulín na súboj, a to práve vysoko pravdepodobným kardiovaskulárnym benefitom.

Vážený čitatelia, najnovšie číslo časopisu Forum diabetologicum je zamerané predovšetkým na kardiovaskulárne riziká a komplikácie diabetes mellitus, ako hlavnú príčinu morbidity a mortality našich pacientov. Nájdete v ňom však aj mnohé ďalšie zaujímavé práce súvisiace s problematikou diabetes mellitus. Pevne verím, že obsah tohto čísla ako aj excelentná grafická úprava, o ktorú sa trvale snaží vydavateľ časopisu, vám prinesú zaujímavé čítanie a poskytnú mnoho potrebných informácií.

V Ľubochni 1. októbra 2012

Váš

doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.
predseda Slovenskej diabetologickej spoločnosti