

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

Prokázána závislost celkové mortality, kardiovaskulární (KV) mortality a incidence KV onemocnění u diabetiků na síle stisku ruky.

str. 4

Letem světem

Šikanování a násilí na pracovišti zvyšuje riziko rozvoje diabetu 2. typu.

str. 23

Zprávy z kongresů

Přednáška byla důležitým připomenutím periodontitidy jako jedné z možných příčin špatné kompenzace diabetu.

str. 25



FLEXIBILNÍ POUŽITÍ VE SCHVÁLENÝCH INDIKACÍCH¹

Přesvědčivé výsledky u vhodných pacientů s diabetes mellitus 2. typu¹

Janumet[®]
(sitagliptinum/mefformini hydrochloridum)

Míra kardiovaskulární
bezpečnosti potvrzena
studii **TECOS**.²



Zkrácená informace o léčivém přípravku

Janumet[®] 50 mg / 850 mg a 50 mg / 1 000 mg potahované tablety (50 mg sitagliptinum a 850 nebo 1 000 mg metformini hydrochloridum v jedné tabletě).

Terapeutické indikace: spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni pomocí dietních a režimových opatření a maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, nebo u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací sitagliptinu a metforminu v jednotlivých tabletách. Janumet je též indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) nebo v kombinaci s thiazolidindionem (TZD) spolu s dietními a režimovými opatřeními, pokud maximální tolerovaná dávka metforminu a sulfonylurey nebo TZD neposkytují adekvátní kontrolu glykémie. Janumet je též indikován v kombinaci s inzulínem jako doplněk ke dietním opatřením a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u pacientů, pokud stabilní dávka inzulínu a metforminu samotných neposkytují odpovídající kontrolu glykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; všechny typy akutní metabolické acidózy, diabetické prekómia; závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min); akutní stavy, které mohou narušit renální funkce; akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii; poškození jater; akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus; kojení. **Dávkování a způsob podání:** u dospělých s normální funkcí ledvin (GFR ≥ 90 ml/min) 2x denně p.o. v průběhu jídla. Obvyklá zahajovací dávka musí obsahovat sitagliptin v množství 50 mg dvakrát denně plus již užívanou dávku metforminu. U pacientů s mírným poškozením ledvin (GFR 60–89 ml/min) a s mírnějším stupněm středně závažné poruchy funkce ledvin (GFR 45–59 ml/min) není třeba upravovat dávkování. Blíže informace k úpravě dávky u pacientů s renálním selháváním viz úplný Souhrn informací o přípravku. Pokud je Janumet užíván v kombinaci s SU nebo inzulínem, může být potřebná dávka SU nebo inzulínu nižší, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Bezpečnost a účinnost přípravku Janumet u dětí a dospívajících od narození do 18 let nebyla stanovena. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech. Janumet má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci. Při podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na sitagliptin přerušete podávání přípravku Janumet. V preregistračním období byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Janumet a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitor DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Janumet se má vysadit. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu. V případě výskytu jakéhokoliv typu acidózy je třeba podávání přípravku Janumet ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. V průběhu léčby je třeba pravidelně sledovat sérové koncentrace kreatininu. Přípravek Janumet je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Janumet nemá být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. Janumet se musí vysadit před vyšetřením nebo v době vyšetření pomocí kontrastních látek s obsahem jódu a znovu nasadit 48 hodin po vyšetření a pouze po ověření normální funkce ledvin. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** souběžné použití s alkoholem se nedoporučuje. Doporučuje se zvážení přínosů a rizik léčby a pečlivé monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí, např. ranolazin, vandetanib, dolutegravir a cimetidin. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky, beta-2-agonisty a ACE inhibitory. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci, má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Janumet se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Janumet tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána jeho bioekvivalence se sitagliptinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášenými NU byly nauzea, zvracení, flatulence, zácpa, bolest hlavy a sucho v ústech. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci s SU a inzulínem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost není známa): reakce přecitlivlosti včetně anafylaxe, intersticiální plicní nemoc, angioedém, vyrážka, kopřivka, kožní vaskulitida a exfoliativní kožní stavy včetně Stevens-Johnsonova syndromu, pankreatitida, artralgie, myalgie, bolesti v končetinách a zádech, zhoršení renálních funkcí včetně akutního selhání ledvin, pruritus, bulózní pemfigoid a artopatie. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že při použití sitagliptinu byly hlášeny případy závratí a somnolence. Pacienti mají být upozorněni na možnost hypoglykémie při kombinaci s SU či inzulínem. **Druh obalu a velikost balení:** Nepřerušitelné blistry (PVC/PE/PVDC a hliník). V ČR je k dispozici balení po 56 a 196 potahovaných tabletách. **Uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Reg. čísla:** EU/1/08/455/001–22. **Datum první registrace:** 16. 7. 2008. **Poslední revize textu:** 15. 12. 2017.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznámete se, prosím, s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s. r. o., Na Valence 3336/4, 150 00, www.msd.cz.
POUZE PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

Reference: 1. SPC Janumet. 2. Green JB et al. *N Engl J Med.* 2015;373:232–242.

 **MSD DIABETES**

© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2018. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valence 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpcoc_zechslovak@merck.com, www.msd.cz

01-2019-DIAB-1244708-0000

Vydavatel

AT Mediprint, s.r.o.
Karla Engliše 3201/6
150 00 Praha 5
e-mail: info@atmediprint.cz

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
MUDr. Eva Račická

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

Franklin, s.r.o.
Rumunská 28, 120 00 Praha 2

Tisk

Studio Winter, s.r.o.

Odmítnutí odpovědnosti

Vydavatel, autoři ani redaktoři nepřebírají žádnou odpovědnost za újmu způsobenou jakoukoliv osobou, která konala nebo odmítla cokoli vykonat z důvodů informací uvedených nebo opomenutých v tomto časopise.

Léky a dávkování

Doporučujeme čtenářům, aby popsané nové metody a postupy včetně dávkování léků aplikovali pouze v souladu s literaturou, kterou zveřejnil výrobce léku. Jakákoliv část obsahu časopisu nesmí být kopírována ani jinak rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování bez souhlasu AT Mediprint, s. r. o. Vydavatel ani redakce nezodpovídají za obsah inzerce a reklam.

Registrováno pod č. MK ČR E 22640
ISSN 2533-4417

© AT Mediprint, s.r.o., 2018

Foto na titulní straně pochází z archivu
MUDr. Z. Zafarové.



OBSAH

Editorial str. 2

Novinky ze světové odborné literatury str. 4

- Anacetrapib snížil výskyt koronárních příhod u pacientů s aterosklerózou a intenzivní statinovou léčbou
– komentář prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
- MikroRNA jako potenciální terapeutické cíle a biomarkery diabetických komplikací – komentář prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
- Vildagliptin nezvyšuje kardiovaskulární riziko diabetiků 2. typu
– komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
- Kardiovaskulární bezpečnost inzulínu degludec je u diabetiků 2. typu srovnatelná s inzulínem glargin – komentář prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
- Vliv bariatrické chirurgie na mikrovaskulární komplikace u obézních diabetiků 2. typu – komentář prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
- Nižší síla stisku ruky u diabetiků souvisí s vyšší mortalitou
– komentář doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.
- Zvýšení jaterních enzymů u diabetiků 1. typu souvisí s nepříznivým kardiovaskulárním profilem a horší kompenzací glykémie
– komentář prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
- Markery přetížení myokardu a zánětlivé markery v predikci rizika srdečního selhání u diabetiků 2. typu
– komentář doc. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC
- Pokles rizika diabetických komplikací v závislosti na snížení HbA_{1c}
– komentář MUDr. Marek Honka
- Na každý kilogram poklesu tělesné hmotnosti obézního diabetika se sníží HbA_{1c} o 0,1 mmol/mol – komentář MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

Letem světem str. 23

Zprávy z kongresů str. 25

- IDF 2017 – prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
- Jak vybíráme anti-diabetikum do trojkombinace?
– prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Právníci radí str. 28

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.
Gerontometabolická klinika,
Fakultní nemocnice Hradec Králové



Vážené kolegyně a kolegové,

dostáváte do ruky další číslo časopisu, který – a doufám, že se mnou budete souhlasit – má vynikající koncept. Nabízí nejen velmi zdařilý výběr aktuálních článků z prestižních mezinárodních časopisů, ale i zprávy z odborných kongresů, právní rady i informace z naší reálné diabetologické praxe. Určitě vás také zaujmou závěry z diskuzí diabetologů, jejichž tématem byla kritéria pro výběr třetího antidiabetika při intenzifikaci léčby v reálné praxi. Ukazuje se, že pro většinu lékařů je z celého komplexu faktorů hlavním kritériem volby efektivity antidiabetika na korekci hyperglykemie.

Články v hlavní části časopisu, které jsou komentovány našimi špičkovými odborníky, i část obsahující stručné, ale pestré a široké spektrum zajímavostí v diabetologii, nabízejí zasvěcený aktuální pohled na diabetologii ve světě i u nás.

Hned úvodní článek o výsledku biologické léčby aterosklerózy anacetrapibem upozorňuje na významné snížení kardiovaskulárních příhod u 15 000 pacientů s klinicky vyjádřenou aterosklerózou, tedy v sekundární prevenci. Vzestup HDL cholesterolu byl dokonce 106 % a snížení non-HDL cholesterolu 18 %, pokles kardiovaskulárních příhod je relativně nižší než známe z diabetologických studií (např. LEADER nebo EMPAREG

OUTCOME). Zajímavý ale bude výsledek analýzy skupiny diabetiků, kteří představují třetinu celého souboru. Za pozornost stojí i fakt, že anacetrapib u nediabetiků snižuje výskyt diabetu 2. typu, ale u diabetiků se kompenzace diabetu nezlepšuje.

O vlivu bariatrické chirurgie na mikrovaskulární komplikace u diabetu 2. typu není mnoho zpráv. Zdá se, že nejvýraznější je pozitivní ovlivnění mikroalbuminurie. To není z patofyziologického hlediska až takovým překvapením, protože mikroalbuminurie je výrazem generalizovaného poškození mikrovaskulárního řečiště. Dočtete se o důkazech o pozitivním ovlivnění nefropatie a retinopatie, překvapivě málo je sledován vliv bariatrického výkonu na neuropatie.

Článek, který analyzuje data z významné studie TECOS s prvním gliptinem – sitagliptinem – po deseti letech, sleduje vliv poklesu glykovaného hemoglobinu na výskyt makro i mikrovaskulárních komplikací. U pacientů ve studii trval diabetes v průměru 9,6 (5,1 až 15,6) let. Dnes se pokládá za prokázané, že u dlouhotrvajícího diabetu by měl být požadavek na cílový glykovaný hemoglobin mírnější než u diabetu s kratší dobou trvání. V této studii se však projevuje výrazný efekt na výskyt infarktu myokardu, iktu, diabetických kožních ulcerací, amputací a slepoty na všech úrovních poklesu glykovaného hemoglobinu – tedy z 86 na 75,

64, 53 i 42 mmol/mol. Z analýzy dat vyplývá, že i při déletrvajícím diabetu má vliv na výskyt makro i mikrovaskulárních komplikací pokles glykovaného hemoglobinu až o 44 mmol/mol.

Zajímavý je i další doklad vlivu poklesu hmotnosti na kompenzaci diabetu – každý pokles hmotnosti o 1 kg snižuje glykovaný hemoglobin o 0,1 %. Antidiabetickou medikací je možno zredukovat prakticky vždy při poklesu hmotnosti o 10 kg a u každého druhého pacienta při poklesu o 5 kg.

Vildagliptin nebyl sledován v žádné prospektivní kardiovaskulární studii. Proto je zajímavý výsledek evropského postmarketingového sledování v pěti evropských zemích u 740 000 pacientů, který potvrdil kardiovaskulární bezpečnost vildagliptinu (podobně jako již dříve u např. sitagliptinu a saxagliptinu) v reálné praxi. V některých zemích byl zaznamenán signifikantní pokles výskytu iktů, srdečního selhání, akutního koronárního syndromu a infarktu myokardu. Nikde nebyl výsledek významně negativní.

Fyzická aktivita je relativně opomíjená složité problematika s ne zcela jednoznačnými výsledky. V poslední době se uvádí, že silová zátěž je stejně významná jako vytrvalostní. To také potvrzuje studie, kde síla stisku ruky významně u diabetiků predikovala výskyt kardiovaskulárních příhod.

U všech antidiabetických léků je vyžadován důkaz o jejich kardiovaskulární bezpečnosti. Týká se to i nového inzulínu degludec, kde byla na velkém souboru diabetiků (2 x 3 800 pacientů po dobu dvou let) zjištěna noninferiorita ve výskytu kardiovaskulárních příhod ve srovnání s dlouhodobě používaným inzulínem glargin. Kardiovaskulární bezpečnost glarginu byla potvrzena již ve známé studii ORIGIN.

V poslední době je věnována velká pozornost možnosti využití mikroRNA v detekci a léčbě diabetických komplikací. U tří sledovaných komplikací diabetu (retinopatie, nefropatie a kardiovaskulární příhody) je značná divergentnost studií, zdá se, že některé mikroRNA incidence snižují a jiné zvyšují. Určitě je to velice perspektivní výzkumné téma s praktickým dopadem.

Nová analýza studie ADVANCE se zabývá možnostmi, jak predikovat – a tedy i ovlivnit – srdeční selhání u diabetiků. Ukázalo se, že z markerů, sledovaných po dobu pěti let (natriuretický peptid, troponin, interleukin 6 a CRP) predikoval výskyt srdečního selhání jen BNP (NT-proBNP).

Stále se zvyšuje zájem o kardiovaskulární riziko i u diabetiků 1. typu. Ukazuje se, že zvýšené hodnoty jaterních testů korelují s horší kompenzací diabetu a zvýšeným výskytem dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, proto je doporučováno u diabetiků 1. typu rutinně sledovat jaterní testy.

Nesporně velmi zajímavým čtením je část Letem světem, v níž naleznete např. informace o signifikantním vlivu příjmu magnezia na snížení výskytu diabetu 2. typu, o snížení výskytu kardiovaskulárních příhod po přidání gliptinů k metforminu a jejich zvýšení při léčbě gliptiny bez předchozí léčby metforminem a řadu dalších zajímavostí.

Vážené kolegyně a kolegové, tolik jen několik postřehů a poznámek k tomuto opět zdařilému číslu relativně nového časopisu, který by, myslím, neměl chybět v žádné diabetologické ambulanci. Věřím, že vás obsah zaujme stejně jako mě a řadu poznatků využijete i ve své klinické praxi.

Srdečně

Alena Šmahelová

Glucophage[®] XR

metformini hydrochloridum

...další rozměr účinnosti metforminu.

účinnost
léku

zvýšení
adherence²

výsledky
léčby

... rychlá a pohodlná titrace
díky třem silám.¹

500 mg XR ➤ 750 mg XR ➤➤ 1000 mg XR ➤➤➤

Zkrácená informace o přípravku:

Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním. **Indikace:** Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii. Přípravek Glucophage XR může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (<=1/100 až <1/10): poruchy chuti. **Zvláštní upozornění:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 13.01.2017. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku. Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Glucophage[®] XR. 2. Paes AHP et al. Diabetes care 1997;20(10):1512-1517.

Merck spol. s r.o.

Na Hřebenech II. 1718/10 | 140 00 Praha 4 | Česká republika | www.merck.cz
telefon: +420 272 084 211

MERCK



Anacetrapib snížil výskyt koronárních příhod u pacientů s aterosklerózou a intenzivní statinovou léčbou

Anacetrapib je inhibitor cholesteryl ester transfer proteinu (CETP), který snižuje hladinu LDL-cholesterolu a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Studie REVEAL, zahrnující 30 449 pacientů s aterosklerózou, ukázala významný pokles výskytu úmrtí z koronárních příčin, infarktu myokardu a koronární revaskularizace po přidání anacetrapibu k intenzivní léčbě atorvastatinem. To je důležitý přínos, protože u pacientů s aterosklerózou přetrvává vysoké kardiovaskulární riziko i při intenzivní statinové léčbě.

Do této velké mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie byli zařazeni pacienti s aterosklerotickým onemocněním, léčení atorvastatinem k cílové hodnotě LDL-cholesterolu 2,2 mmol/l. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k přidání anacetrapibu (100 mg 1x denně) nebo placebo ke stávající léčbě. Primárním složeným sledovaným parametrem byl výskyt první velké koronární příhody (viz výše).

Průměrný věk pacientů byl 67 let a 37 % z nich mělo diabetes mellitus. ICHS byla diagnostikována u 88 % pacientů, cerebrovaskulární postižení u 22 % a 8 % mělo periferní aterosklerózu. Hladina cholesterolu byla při léčbě atorvastatinem dobře kompenzována. Vstupní průměrné hodnoty činily 1,58 mmol/l pro LDL-cholesterol, 2,38 mmol/l pro non-LDL-cholesterol a 1,03 mmol/l pro HDL-cholesterol.

Adherence k léčbě byla v obou skupinách podobná: 89,9 % u anacetrapibu a 89,7 % u placebo. Po střední délce sledování 4,1 roku došlo k velké koronární příhodě u 10,8 % pacientů ve skupině s anacetrapibem a u 11,8 % pacientů s placebem (poměr rizik 0,91; 95% CI 0,85–0,97; $p = 0,004$). Rozdíl

relativního rizika byl podobný u všech předem definovaných podskupin pacientů. V polovině studie (tj. za 2 roky po randomizaci poloviny pacientů) byla u pacientů léčených anacetrapibem v porovnání s pacienty s placebem zjištěna významně vyšší hladina HDL-cholesterolu (o 1,12 mmol/l; relativní rozdíl – 104 %) a významně nižší hladina non-HDL cholesterolu (0,44 mmol/l; relativní rozdíl – 18 %). Celková a onkologická mortalita byla v obou skupinách podobná. Nelišil se ani výskyt vedlejších účinků.

Tato studie ukázala, že přidání inhibitoru CETP k intenzivní statinové léčbě u pacientů s aterosklerózou významně snižuje incidenci velkých koronárních příhod během 4 let léčby v porovnání s placebem.

Zdroj: HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28; 377(13): 1217–1227.

Komentář

Protože v poslední době začíná být docela obvyklou praktikou farmaceutických společností, že zveřejní „obecný výsledek“ léta očekávané studie několik týdnů před její oficiální publikací, měl jsem již příležitost se k předběžným výsledkům studie vyjádřit. Svůj příspěvek jsem tehdy nazval: „**Bomba! Nebo jen bouře ve sklenici vody?**“

Změnilo se tedy něco po oficiální prezentaci a po publikaci v časopise z nejprestižnějších? Máme už jasno? Zkusme se tedy na studii podívat od začátku.





Popis studie je v souhrnu článku, nicméně je třeba podtrhnout, že šlo o studii opravdu robustní, studii, která zařadila více než 30 tisíc nemocných. Ti měli kardiovaskulární onemocnění (téměř 90 % ICHS, zbytek cerebrovaskulární postižení). Vysoké procento bylo diabetiků, více než jedna třetina! Šlo tedy o extrémně rizikovou populaci. Na druhé straně hladina LDL-C byla velmi dobře kontrolována a průměrný LDL-C byl méně než 1,6 mmol/l! HDL-C byl hraničně nižší s hodnotou 1,03 mmol/l.

Zásadním výsledkem studie je „dosažení primárního cíle“, kterým bylo snížení složeného parametru: koronární úmrtí + infarkt myokardu + koronární revaskularizace o 9 %. Výsledek je samozřejmě při obrovském počtu nemocných statisticky významný. K oddělení křivek docházelo po delší době podávání a křivky se s časem vzdalovaly. („Čím déle, tím lépe.“) Medián léčby anacetrapibem (100 mg denně p.o.) k maximální tolerované dávce statinu byl 4 roky. Bezpečnost léčby byla „očekávatelná“, tedy dobrá, bez pozoruhodností s nejasným důsledkem (z dlouhodobého hlediska) hromadění anacetrapibu v tukové tkáni. Často v souvislosti s hypolipidemickou léčbou diskutovaná otázka vzniku či manifestace DM je zodpovězena jednoznačně. Anacetrapib mírně snižoval výskyt nového DM.

Jak vysvětlit pozitivní KV výsledek studie? Jistě, lipidovými změnami. LDL-C se snížil o 41 %, HDL-C se zvýšil o 104 %. Jednoznačný závěr nejsme schopni udělat. Obecně je akceptován fakt, že za redukci příhod je zodpovědný především LDL-C. V předložené studii byl však již na začátku léčby zcela normální, nemocní dosahovali hodnot nižších, než jsou hodnoty cílové. Kam až platí hypotéza „čím níže, tím lépe“? Vzestup HDL-C byl jistě impresivní a při porovnání s observačními studiemi bychom mohli očekávat rozdíl zhruba o 10–11 % (při pohledu na HDL-C v anacetrapibové skupině a ve skupině placebové). To by odpovídalo dosaženému výsledku, ale... Kam by se poděl účinek LDL-C? Jak interpretovat vliv snížení Lp(a) o 25 %? Ostatně i pokles triglyceridů o nevelkých 7 % mohl mít vliv na kvalitu LDL částic. Zajímavé. A nezodpovězené. Můžeme se jen těšit, že další analýzy obrovského objemu dat nám dají alespoň nějaké odpovědi.

Výsledek je jistě velmi zajímavý i z klinického hlediska. V současné době převážná většina studií prokazuje „non-inferioritu“ a nějaké menší či větší plus nové léčby, ale skutečně pozitivních studií opravdu není mnoho.

1. Na druhé straně je třeba uvést, že studie s 30 000 účastníky, která trvá přece jen dostatečně dlouhou dobu, má statistickou sílu podstatně větší než studie menší a kratší.

2. V současnosti se v preventivní kardiologii hodně hovoří především o ovlivnění aktivity PCSK9 (ať už monoklonálními protilátkami či jinak) a další mechanismy léčby stojí trochu v pozadí.

3. V té souvislosti pak zejména nad skupinou inhibitorů CETP (cholesterol ester transfer proteinu), „trapibů“, visí od roku 2006 (stažení torcetrapibu) velký otazník. Tři molekuly buď selhaly, nebo nepřinesly dostatečný efekt (torcetrapib, dalcetrapib a evacetrapib). Selhání CETP pak v důsledku vedlo i ke zpochybnění, nebo alespoň k oslabení významu HDL z hlediska KVO. Trapiby byly totiž uváděny především jako léky zvyšující (až o 100 %) HDL-C. Přitom, zdá se, že pokud má anacetrapib opravdu pozitivní účinky, jsou spojeny určitě i se současným mohutným (40%) efektem na LDL-C.

4. Je třeba podtrhnout, že studie, samozřejmě podpořená MSD, byla prováděna zcela nezávisle odborníky z Oxfordu a ze skupiny TIMI.

5. Konečně je třeba dodat, že společnost MSD se rozhodla anacetrapib zatím neuvést do klinické praxe a nepožádat FDA o schválení. Sám tomu příliš nerozumím (ale opravdu nerozumím, to není politicky korektní vyjádření důvěry či nedůvěry v lék či firemní politiku). Je pravda, že někdy před ryze medicínskými zájmy dostane přednost zájem akcionářů, někdy jde o reálné zhodnocení pozice léku na rozvíjejícím se trhu. Ke zhodnocení „cost/benefit – ekonomika – účinnost – marketing – postavení na trhu“ nemáme dostatek dat a znalostí.

Ale z medicínského hlediska je faktem, že anacetrapib má nyní data z hlediska účinnosti i bezpečnosti, týkající se různých skupin pacientů – například FH. Jistě se nabízí i často (mnohdy zbytečně agresivně) diskutovaná otázka statinové intolerance.



Z hlediska medicínského by nebylo špatné, kdyby v „klinické lipidologii“ a preventivní kardiologii přibyl další lék. Pro nemocné by to bylo určitě dobře.

Léčba HLP a DLP opravdu není tak jednoduchá, jak mnozí pro sebe uzavírají: „dej statin a hotovo“. Na jedné straně: statiny jsou a budou jistě ještě dlouho základním pilířem hypolipidemické léčby. Stejně tak je a bude platný i LDL princip.

Zároveň se budeme muset dnes i v budoucnosti stále více zamýšlet nejen nad tím, že je důležité maximálně ovlivnit hladiny lipidů a lipoproteinů v plazmě; na straně druhé ale také nad tím, JAK ty lipidy ovlivníme.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
Centrum preventivní kardiologie
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MikroRNA jako potenciální terapeutické cíle a biomarkery diabetických komplikací

MikroRNA jsou krátké nekódující ribonukleové kyseliny, které potlačují expresi cílových genů prostřednictvím posttranskripčních mechanismů. Přibývá důkazů, že tyto malé molekuly hrají významnou úlohu při rozvoji různých chorob. Již v roce 2012 byl publikován přehledový článek o roli mikroRNA v patofyziologii diabetických komplikací. Nové poznatky snad v budoucnu umožní využít mikroRNA jako nové diagnostické a terapeutické cíle u diabetiků.

Do rozvoje diabetické retinopatie jsou podle došavadních experimentálních důkazů zapojeny mikroRNA regulující NF- κ B (nukleární faktor kappa B), jako je miR-146, miR-155, miR-132 a miR-21, či regulující VEGF (vaskulární růstový endoteliální růstový faktor), jako je miR-200b. Další práce ukázala, že upregulace miR-29b může v časných stádiích diabetu u myší působit proti apoptóze retinálních buněk. To naznačuje možnost vývoje intravitreálních injekcí miR-29 a miR-200b pro léčbu diabetické retinopatie.

Bylo také identifikováno několik mikroRNA, které mohou podporovat nebo inhibovat progresi diabetické nefropatie. Byla zjištěna zvýšená exprese mikroRNA (miR-192, miR-200b/c, miR-216a a miR-

-2017) v glomerulech myší s diabetem a v mezangiálních myších buňkách, léčeným TGF- β (transformačním růstovým faktorem β), který je silným induktorem fibrotických změn glomerulů a renální dysfunkce. Do rozvoje renální fibrózy je zapojena také miR-377. V glomerulech myší s diabetem byla rovněž zjištěna snížená hladina miR-93, miR-21 a miR-25 a upregulace miR-29c, miR-193 a miR-200b. Tyto mikroRNA mohou být dále hodnoceny jako potenciální terapeutické cíle u diabetické nefropatie.

Další údaje ukazují zvýšenou expresi miR-503 v endoteliálních buňkách kultivovaných v hyperglykemickém ischemickém prostředí. Blokáda miR-503 zvýšila funkční kapacitu těchto buněk *in vitro*. To naznačuje, že by miR-503 mohl být potenciálním terapeutickým cílem u diabetiků s kritickou ischemií dolních končetin.

MikroRNA se uplatňují také při rozvoji makrovaskulárních komplikací diabetu. Zvýšená hladina miR-1 a miR-206 přispívá k apoptóze kardiomyocytů navozené hyperglykemií. Upregulace miR-320 je spojena s poruchou angiogeneze a její blokáda angiogenezi obnovuje. U modelu hyper-



trofie kardiomyocytů u myši s diabetem bylo zjištěno snížení miR-133a a v kardiomyocytech myši s diabetem byla také snižená hladina miR-373. V biotických vzorcích komorového myokardu diabetiků se srdečním selháním byla zjištěna deregulace miR-34b/c, miR-199b, miR-210, miR-650 a miR-223. Další studie ukázaly roli miR-29, miR-30 a miR-21 při rozvoji srdeční fibrózy u infarktu myokardu a srdečního selhání.

Rozvoj nových technologií, jako je senzitivní kvantitativní PCR, mikroeseje nebo sekvenování příští generace (NGS), umožňuje detekci miRNA v buňkách, tkáních a tělesných tekutinách. To znamená obrovský potenciál využití mikroRNA jako biomarkerů konkrétního tkáňového poškození. Díky stabilitě, snadné kvantifikaci a možnosti neinvazivního vyšetření by tyto molekuly mohly sloužit jako nutně potřebné biomarkery pro včasný záchyt diabetických komplikací.

Výzkum mikroRNA představuje dynamicky se rozvíjející oblast. Již probíhají první klinické studie s anti-mikroRNA léčbou, což přináší slibné vyhlídky do budoucna.

Zdroj: Natarajan R, Putta S, Kato M. MicroRNAs and diabetic complications. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012 Aug; 5(4): 413–422.

Komentář

MikroRNA jsou molekuly RNA s krátkým řetězcem tvořeným 20–22 nukleotidy, které byly objeveny počátkem devadesátých let minulého století. Dosud jich bylo popsáno více než dva tisíce. Jsou obsaženy jednak v buňkách, jednak cirkulují v krevním řečišti, a dají se tudíž prokázat a stanovit v plazmě či séru. Jsou regulátorem řady biologických procesů, a to ovlivněním enzymů nebo jiných biopeptidů. Jejich efekt je tudíž buď stimulační nebo inhibiční. Znamená to, že mohou některé děje pozitivně aktivovat a tím zvýraznit působení zmíněných biopeptidů (enzymů), jiné děje



naopak tlumí a tím potlačují efekt těchto regulačních molekul. Jejich objevem se ukázalo, že děje probíhající v organismu jsou pod kontrolou dalších molekul, na jejichž efektu nakonec závisí výsledek dané regulované reakce.

MikroRNA byly postupně analyzovány u řady nemocí a stavů, u nichž byly nalezeny různé kombinace těchto „miren“, na jejichž výsledném efektu se odvíjel sledovaný patologický proces. Takto jsou popsány nálezy specifických molekul miRNA u nádorů, u nichž se mohou využívat jako biomarkery. Na nich pak závisí nejen např. rychlost progresu nádoru, ale také metastazování či prognóza onemocnění. Je tedy zřejmé, že jde o velmi důležité regulační molekuly, které zasahují do zdraví a nemoci člověka.

Diabetické mikroangiopatické i makroangiopatické komplikace se vyvíjejí nejen vlivem dějů, které jsou spuštěny hyperglykemií, ale závisí též na genetice, epigenetice a dalších faktorech, jejichž výsledkem jsou tyto cévní změny. Již z naší klinické zkušenosti vyplývá, že ne vždy odpovídá stupeň dlouhodobé kompenzace (či dekompenzace) diabetu přítomným cévním komplikacím. A právě studium jednotlivých komplikací (retinopatie, nefropatie, neuropatie či kardiovaskulárního poškození) ukázalo, že se na nich podílejí zmíněné „mirny“, jejichž exprese je rozdílná i mezi jedinci s diabetem, a tudíž vede i k různé stimulaci či potlačení dějů vedoucích ke komplikacím. Jinými slovy, všechny patogenetické děje (neenzymová glykace, oxidační stress, aktivace zánětlivých změn – např. změn cytokinů aj.) jsou ovlivněny těmito regulujícími molekulami.

Uvažuje se proto o jejich využití v diagnostice, a to například u biomarkerů, které by mohly informovat o riziku dané komplikace, či riziku jejího dalšího vývoje. Vedle toho se však již uvažuje i o terapeutickém využití molekul miRNA, neboť ty, které mají pozitivní efekt, by bylo možno podpořit (např. jejich dodáním), naopak negativně působící molekuly miRNA by se mohly inhibovat. Ačkoli z tohoto pohledu to vypadá jasné, o mnohočetném působení miRNA zatím víme málo. Často totiž jedna miRNA působí u více stavů a je přítom různě exprirována. Na terapeutické využití si ještě počkáme.



Výzkum v oblasti „miren“ odkryl nové pohledy na nemoci, jejich průběh a prognózu, a jeví se do budoucna jako velmi slibný. V dobách před jejich objevením jsme si neuměli představit, že by děje regulované enzymy měly nad sebou další regulátory, které je usměrňují. Nicméně přinášejí nám novou

naději pro diagnostiku a terapii onemocnění včetně prognózy. Jistě je budeme jednou využívat i v diabetologii, a to nejen ve vztahu ke komplikacím.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Vildagliptin nezvyšuje kardiovaskulární riziko diabetiků 2. typu

Neintervenční studie využívající údaje z reálné praxe v 5 evropských zemích přinesla další důkazy o kardiovaskulární bezpečnosti vildagliptinu v léčbě diabetu 2. typu. Léčba vildagliptinem nebyla spojena se zvýšením celkového kardiovaskulárního rizika, ani rizika infarktu myokardu (IM), akutního koronárního syndromu (ACS), cévní mozkové příhody (CMP) či městnavého srdečního selhání (SS) v porovnání s léčbou jinými neinzulinovými antidiabetiky.

Do analýzy bylo zařazeno 738 054 dospělých diabetiků 2. typu léčených neinzulinovými antidiabetiky z elektronických zdravotních databází Francie, Spojeného království, Německa, Dánska a Švédska. Hodnocen byl poměr incidence IM, ACS, CMP a městnavého SS upravený na potenciální zavádějící faktory, a to jednotlivě i v kombinaci. Vildagliptin užívalo kdykoliv v průběhu studie 2,8 % pacientů a průměrná délka léčby činila 1,4 roku. To dává kumulativní expozici vildagliptinu 28 330 pacientoroků.

Upravený poměr incidencí jednotlivých příhod u pacientů léčených vildagliptinem v porovnání s jinými antidiabetiky se v jednotlivých databázích pohyboval v rozmezí 0,61–0,97 u IM, 0,55–1,60 u ACS, 0,02–0,77 u CMP a 0,49–1,03 u městnavého SS. U složeného kardiovaskulárního parametru zahrnujícího všechny uvedené příhody byl poměr incidencí 0,22 až 1,02. Všechny tyto hodnoty včetně

ně 95% intervalů spolehlivosti se blíží 1, což znamená, že vildagliptin není v léčbě diabetiků 2. typu spojen se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod.

Tato studie doložila kardiovaskulární bezpečnost vildagliptinu a vyvrátila možné obavy vyplývající ze studií SAVOR TIMI-53 a EXAMINE, které zpochybnily bezpečnost inhibitorů DPP-4 z hlediska SS. Vildagliptin v této velké studii v reálných podmínkách nezvýšil riziko městnavého SS ani hospitalizace pro SS v žádné z analyzovaných evropských databází.

Zdroj: Williams R, de Vries F, Kothny W, et al. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Oct; 19(10): 1473–1478.

Komentář

Situace, kdy existuje požadavek provést studie, které dokazují kardiovaskulární bezpečnost u antidiabetik, je svým způsobem bezprecedentní. Vychází z vyvráceného podezření, že rosiglitazon zvyšuje riziko infarktu myokardu (při snížené celkové úmrtnosti). Je požadováno FDA. Proto





ty léčivé látky, které primárně nebyly určeny pro uvedení na trh v USA, takoveto studie nemusejí mít. Antidiabetika jsou takto jedna z mála skupin léčivých látek, pro které byla stanovena taková podmínka.

V případě gliptinů je historie velmi dobře známá. Nejednotné výsledky prvních studií EXAMINE (alogliptin) a SAVOR TIMI (saxagliptin) rozprostřely pole pro intenzivní výměnu názorů, jestli gliptiny škodí či ne. TECOS (sitagliptin) situaci vyjasnil, prokázal bezpečnost této terapie. Zdá se tedy, že léčba gliptiny je bezpečná. Ačkoli stále někteří nabádají k pozornosti, protože „není kouře bez ohně“, nepřítomnost klinicky významných nežádoucích účinků je právě to, co tuto skupinu odlišuje od ostatních antidiabetik.

Na výsledky, které zhodnotí bezpečnost linagliptinu si ještě chvíli počkáme, přitom nikdo neočekává, že by se měly vymknout limitu pro non-inferioritu, naopak, spíše je tu naděje, že ve studii CAROLINA (gliptin postaven proti glimepiridu) může být výsledek i lepší, nejenom noninferiorita. Pro vildagliptin ale žádná velká studie kardiovaskulární bezpečnosti (CVOT) není plánována z důvodů existujících metaanalýz, potvrzujících kardiovaskulární bezpečnost.

Výsledky CVOT jsou definovány na jedné straně antidiabetiky, které se používají v placebové větvi

(platí, že čím více inzulínu a SU, tím lepší výsledek pro testovanou aktivní substanci), rizikovost populace (lepší výsledky u osob v sekundární prevenci) a vlastnostmi aktivní substance. V jejich interpretaci se častokrát opomíjí, že jsou to studie primárně určené k průkazu bezpečnosti. Z hlediska reálné praxe se ke kvalitě výpovědi těchto studií blíží „studie reálného světa“. Metodika těchto studií je ve své podstatě složitější, než u klasických CVOT, protože musí minimalizovat riziko vlivu bias. Jestliže je však metodika propracovaná, a databáze pacientů, ze které je čerpáno, je dostatečně velká (což v komentované práci skutečně platí), můžeme přijmout výsledky takovýchto studií jako důležitou informaci, která má své místo v systému medicíny založené na důkazech.

V komentované studii vildagliptin nevyšší kardiovaskulární riziko. Je to další střipek (a myslím, že jeden z posledních), které potvrzují bezpečnost celé skupiny gliptinů. A další zpráva, která posouvá blíže k realitě doporučení, že pro nově diagnostikované pacienty s diabetem bude ideální první volba kombinace metformin + gliptin. Zatím se totiž nikde neobjevil objektivní a zásadní důvod, proč by tomu tak nemělo být. Z hlediska patofyziologie se pak jedná o kombinaci ideální.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

Kardiovaskulární bezpečnost inzulínu degludec je u diabetiků 2. typu srovnatelná s inzulínem glargin

Ve studii DEVOTE u diabetiků 2. typu s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod prokázal inzulín degludec non-inferioritu z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti.

Mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie DEVOTE byla provedena s ohledem na po-

žadavek americké FDA doložit před schválením každého antidiabetika jeho kardiovaskulární (KV) bezpečnost. Inzulín degludec je ultradlouhodobě působící bazální inzulín podávaný jednou denně. Předchozí otevřené studie ukázaly nízkou variabilitu glykémie mezi jednotlivými dny léčby a nižší výskyt hypoglykémie v porovnání s inzulínem glargin.



Do studie DEVOTE bylo zařazeno 7 637 diabetiků 2. typu starších 50 let s kardiovaskulárním (KV) nebo renálním onemocněním, nebo starších 60 let s KV onemocněním. Pacienti byli léčeni inzulinem degludec nebo glargin (v poměru 1:1) podávaným jednou denně mezi večerí a ulehnutím. Dávka byla upravována 1x týdně podle hladiny glykemie nalačno s cílem dosáhnout hodnoty 4,0–5,0 mmol/l. Primárním sledovaným parametrem byla doba do prvního výskytu doložené velké KV příhody zahrnující úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodu. Předem specifikovaná hranice non-inferiority byla 1,3. Sekundárním sledovaným parametrem byl výskyt doložené závažné hypoglykemie definované jako stav vyžadující pomoc druhé osoby k podání cukru nebo glukagonu.

Při vstupu do studie byl průměrný věk pacientů 65 let, průměrná doba trvání diabetu 16,4 roku, průměrná hladina HbA_{1c} 8,4 %, 83,9 % pacientů užívalo inzulín a 85,2 % pacientů mělo diagnostikované KV onemocnění, chronické renální onemocnění nebo obě onemocnění současně. Medián doby sledování ve studii byl 2 roky. Primární sledovaný parametr se vyskytl u 8,5 % pacientů ze skupiny s inzulínem degludec a u 9,3 % pacientů s inzulínem glargin (poměr rizik [RR] 0,91; 95% CI 0,78–1,06; $p < 0,001$ pro non-inferioritu). Průměrná hodnota HbA_{1c} dosáhla na konci sledování v obou skupinách $7,5 \pm 1,2$ %, přičemž průměrná glykemie nalačno byla významně nižší u inzulínu degludec než u inzulínu glargin (7,1 vs. 7,6 mmol/l; $p < 0,001$). K závažné hypoglykémii došlo u 4,9 % pacientů s inzulínem degludec v porovnání s 6,6 % pacientů s inzulínem glargin (RR = 0,60; $p < 0,001$ pro superioritu). Výskyt dalších nežádoucích příhod se mezi terapeutickými skupinami nelišil.

Studie DEVOTE prokázala non-inferioritu inzulínu degludec v porovnání s inzulínem glargin z hlediska KV bezpečnosti. Dále ukázala významně větší snížení průměrné glykemie nalačno a nižší výskyt závažných hypoglykemií při podávání inzulínu degludec než při léčbě inzulínem glargin.

Zdroj: Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug 24; 377(8): 723–732.

Komentář

Neuvěřitelně rychlý rozvoj diabetologie v posledních 10 letech se projevil ve všech oblastech tohoto oboru, především v monitoraci glykemie a léčbě diabetu. Máme k dispozici 3 nové skupiny neinzulinových léků, ale obrovský vývoj lze pozorovat i v léčbě inzulínem. Máme k dispozici nové krátké i dlouhodobě působící inzuliny a inzulínová analogá. Dlouhodobě působící inzuliny můžeme dělit do 3 generací. První generaci představují klasické Hagedorn – NPH inzuliny. Působí 12–14 hodin a přibližně za 5 hodin po aplikaci se objevuje vrchol účinku (peak), je nutné je aplikovat 2x denně u osob s diabetem bez inzulínové sekrece (Humulin R, Inuman bazál, NovoRapid). Druhou generaci představují analogá inzulínu, které působí 16–24 hodin (Levemín, Lantus a biosymilární glargin – Abasaglar) a třetí generaci tvoří (Tresiba a Toujeo – glargin 300). Všechny 3 generace jsou stejně účinné, ale liší se výrazně stran rizika vzniku hypoglykemie.



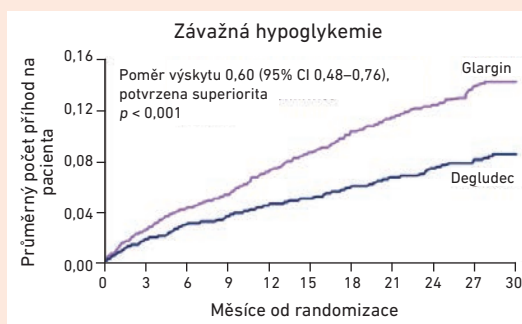
V USA platí od r. 2008 doporučení FDA pro neinzulinová antidiabetika doložit pomocí randomizované studie každého nového léku jeho KV bezpečnost. V r. 2013 neschválila FDA inzulín Tresiba pro USA. FDA nebyla přesvědčena o jeho KV bezpečnosti. Po doplnění výsledků ze studií došlo ke schválení inzulínu degludec pro USA v září 2015 s podmínkou, že bude provedena randomizovaná studie zaměřená na jeho KV bezpečnost.

Studie DEVOTE byla randomizovaná, 2 roky trvající studie u inzulínem léčených osob s diabetem 2. typu ve vysokém KV riziku. Zařazení pacientů i primární cíl studie bylo podobné jako u KV studií s neinzulinovými antidiabetiky, ale inzulín degludec byl srovnáván s inzulínem glargin. Tento inzulín je od r. 2001 předepisován v USA a na celém světě je dosud nejvíce používán. V roce



2013 byla prezentována největší inzulínová studie v historii Origin, která proti placebo prokázala KV bezpečnost inzulínu glargin u osob s diabetem 2. typu i s prediabetem.

Studie DEVOTE prokázala KV bezpečnost inzulínu degludec srovnáním s inzulínem glargin. Studie ale zjistila nižší riziko vzniku těžké hypoglykémie při léčbě inzulínem degludec ve srovnání s inzulínem glargin (viz obrázek). Je nutné léčit 40 osob s diabetem inzulínem degludec ve srovnání s inzulínem glargin, aby bylo možné zabránit jedné těžké hypoglykémii. Výraznější efekt inzulínu degludec stran snížení rizika hypoglykémie byl pozorován v noci.



prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
1. Interní klinika, FN a LF UK Plzeň

Vliv bariatrické chirurgie na mikrovaskulární komplikace u obézních diabetiků 2. typu

Systematický průzkum odborné literatury přinesl souhrn dat, která celkově ukazují přínos bariatrické chirurgie v prevenci mikrovaskulárních komplikací u obézních diabetiků 2. typu.

Několik randomizovaných kontrolovaných studií ukázalo, že bariatrická chirurgie (AGB – adjustable gastrická bandáž, RYGB – Roux-en-Y žaludeční bypass, VG – vertikální gastroplastika, BPD – biliopankreatická diverze) může mít příznivější účinek na rozvoj mikrovaskulárních komplikací u diabetiků než nejlepší farmakoterapie. Vzhledem k nově se objevujícím důkazům k této problematice provedli brazilští autoři systematický průzkum literatury v databázi PubMed za období 2011 až 2015.

Vyhledali celkem 16 studií, z nichž za nejpřesvědčivější považují laconelliho prospektivní nerandomizovanou studii případů kontrol z roku 2011 u 50 obézních diabetiků 2. typu. Při vstupu do této studie mělo mikroalbuminurii 31,8 % pacientů ze skupiny s bariatrickým zákrokem (BPD) a 14,3 % pacientů

z kontrolní skupiny. Za 2 roky po zákroku incidence mikroalbuminurie klesla na 9,1 %, zatímco v kontrolní skupině stoupla na 28,6 %. Ve velké retrospektivní studii s 13 371 obézními pacienty s nově diagnostikovaným diabetem 2. typu, z nichž 2 580 podstoupilo bariatrickou operaci (Johnson, 2013), byla invazivní léčba spojena s významně nižším výskytem mikrovaskulárních příhod zahrnujících nově vzniklou amaurozu oka, zákrok na sítnici, amputaci nesouvisející s úrazem nebo zahájení dialýzy (HR = 0,55; 95% CI 0,09–0,49).

Celkově hovoří vyhledané studie ve prospěch bariatrických a metabolických chirurgických zákroků z hlediska snížení výskytu renálního onemocnění u diabetiků 2. typu s časným stadiem renálního poškození. Nejvýznamnějším zjištěním je asi potenciální přínos těchto zákroků na regresi albuminurie. Důkazy o přínosu bariatrické chirurgie na snížení incidence retinopatie jsou také příznivé, i když v některých případech může po zákroku docházet k progresi retinopatie, která nebyla v době operace zachycena. Jen velmi málo



bylo publikováno o vlivu bariatrických zákroků na rozvoj neuropatie. Diskutuje se o možném vlivu deficitu mikronutrientů po operaci na její rozvoj.

I když důkazů o vlivu bariatrické invazivní léčby v prevenci mikrovaskulárních komplikací u obézních diabetiků 2. typu přibývá, jsou nutné randomizované klinické studie, které by porovnalý přínos chirurgických postupů v kombinaci s farmakoterapií se samotnou farmakoterapií.

Zdroj: Cohen R, Pechy F, Petry T, et al. Bariatric and metabolic surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Bras Nefrol.* 2015 Jul-Sep; 37(3): 399–409.

Komentář

Bariatrická chirurgie je nepochybně nejúčinnější metodou léčby diabetu, která vede nejen k výraznému snížení hmotnosti a zlepšení kompenzace diabetu, ale u výrazného procenta pacientů také přímo k remisi diabetu. Tyto výsledky celkem jednoznačně vyplývají jak z menších prospektivních studií, tak i z dosud největší studie srovnávající chirurgickou vs. konzervativní léčbu – Swedish Obesity Subjects Study. Co nám však stále chybí ke kompletnímu pohledu na tuto problematiku jsou prospektivní studie, přímo srovnávající vliv bariatrické chirurgie vs. konzervativní léčby na mikro- a makrovaskulární komplikace u pacientů, kde jsou již komplikace přítomny v době provedení chirurgického výkonu. Přehledný článek Cohena a spoluautorů ukazuje, že účinnost bariatrie je nejvíce prokazatelná při zpomalení progresu diabetické nefropatie (zejména snížení mikroalbuminurie), zatímco vliv na diabetickou retinopatii je méně patrný. Za nejistý pak lze považovat vliv na diabetickou neuropatii, což je však



přínejmenším zčásti dáno tím, že její diagnostika a stanovení stupně progresu je o poznání komplikovanější a méně jednoznačné než v případě dvou předchozích komplikací. Dobrou účinnost bariatrie na diabetickou nefropatii lze jistě přičíst na vrub také významným negativním vlivům obezity na progresi renální dysfunkce, kterou bariatrická chirurgie velmi významně potlačuje. Data uvedená v Cohenově článku potvrzují výsledky nedávno publikované rozsáhlé analýzy ze zmiňované studie SOS, kde bariatrická léčba rovněž snížila celkový výskyt mikrovaskulárních komplikací.

Vzhledem k narůstajícímu počtu nemocných s obezitou a diabetem 2. typu se bude časnější bariatrická léčba nepochybně stávat stále významnějším trendem, kde při správné a včasné indikaci můžeme u řady pacientů předejít vzniku invalidizujících komplikací. Na druhou stranu je nutné mít na mysli i možná negativa bariatrické chirurgie – například deficit stopových prvků a vitaminů zejména v případě rozsáhlejších výkonů. V případě bariatrické chirurgie je však znovu nutné připomenout zásadní důraz na správný výběr pacienta, jeho adekvátní edukaci před operací a důsledné pooperační sledování. Některé rozsáhlejší studie z poslední doby (například analýza švédských registrů) naznačují, že u pacientů po bariatrické operaci může být zvýšen výskyt deprese a užívání návykových látek ve srovnání s nemocnými léčenými konzervativně. Z výše uvedeného je zřejmé, že podobně jako všechny ostatní léčebné metody není bariatrická chirurgie univerzálně vhodnou metodou pro všechny pacienty. Výskytu výše uvedených nežádoucích účinků lze nepochybně předejít správným výběrem pacienta a jeho důsledným sledováním.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
Centrum diabetologie
a Centrum experimentální medicíny, IKEM



Nižší síla stisku ruky u diabetiků souvisí s vyšší mortalitou

Populační kohortová studie provedená ve Spojeném království prokázala závislost celkové mortality, kardiovaskulární (KV) mortality a incidence KV onemocnění u diabetiků na síle stisku ruky.

Síla stisku ruky je podobně jako diabetes mellitus prediktorem mortality i KV onemocnění. Tato studie hledala souvislost mezi silou stisku ruky, přítomností diabetu a následným vývojem zdravotního stavu u obecné populace.

Autoři analyzovali 347 130 osob v rámci UK Biobank (osoby z obecné populace, které dobrovolně podstoupily vyšetření ve zdravotnickém zařízení, vyplnily dotazník a poskytly biologické vzorky). Průměrný věk účastníků byl 55,9 roku, BMI 27,2 kg/m², 54,2 % účastníků tvořily ženy a 4,0 % mělo diabetes. Během střední doby sledování 4,9 roku (rozmezí 3,3–7,8 roku) zemřelo 6 209 osob (594 na KV onemocnění) a u 4 301 došlo k rozvoji KV onemocnění. Celková mortalita, KV mortalita i incidence KV onemocnění byla vyšší u diabetiků. U diabetiků bylo riziko úmrtí, úmrtí z KV příčin i vzniku KV onemocnění významně vyšší ($p < 0,05$), pokud měli slabý stisk ruky, než pokud měli stisk ruky silný. V porovnání s osobami bez diabetu a silným stiskem ruky činil poměr rizik úmrtí z KV příčin u diabetiků se silným stiskem ruky 1,46 (95% CI 0,87–2,46) a se slabým stiskem ruky 4,05 (95% CI 2,72–5,80). Podobné výsledky byly zjištěny i u celkové mortality a vzniku nového KV onemocnění.

Autoři uvádějí, že malou sílu stisku ruky by bylo možné využít k identifikaci podskupiny vysoce rizikových diabetiků.

Zdroj: Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, et al. Associations Between Diabetes and Both Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Are Modified by Grip Strength: Evidence From UK Biobank, a Prospective Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2017 Dec; 40(12): 1710–1718.

Komentář

O seniorech je již dlouho známo, že ti nezdatní (vytrvalostně) mají horší přežití. Snaha stanovit jednoduše zdatnost vedla až k šestiminutovému chodeckému testu (6MWT), který je ale pro řadu málo zdatných diabetiků s komplikacemi a komorbiditami nepoužitelný. Handgrip je po dekádách používaná metoda, klinické zjednodušení měření svalové síly. Z více prací se již zdá nepochybné, že síla stisku je parametr, který u starší populace dobře koreluje s pohybovou aktivitou, svalovou silou dolních končetin a je nepřímým a málo přesným, zato rychle zjistitelným a reprodukcibilním ukazatelem i celkové zdatnosti pacienta. Identičtí autoři původní populačně pojaté studie použili v tomto případě detailnější rozbor vlivu síly stisku pomocí Coxova (proportional hazard) modelu. Ukázali, že i u diabetiků bez dalších komorbidit a s podstatným odfiltrováním diabetiků prvního typu (zavzati byli pouze pacienti s projevem diabetu po třicítce) je snížená schopnost zmáčknot rukama mačkadlo spojena s vyšší kardiovaskulární i celkovou mortalitou. Ještě podstatnějším nálezem je to, že pacienti se silným stiskem a diabetem mají riziko kardiovaskulárních chorob a kardiovaskulární mortality potlačené do podobně nízkých hodnot jako jejich vrstevníci sice bez diabetu, ale s nízkou schopností maximální volní kontrakce rukou.



Ke hledání svalově-metabolického vysvětlení toho, čím je zhoršena schopnost síly stisku některých diabetiků, jsem spíše skeptický. Pro podskupinu diabetiků nad 65 let věku platí, že depresí trpí čtvrtina až třetina z nich. Tím se snižují jejich volní schopnost zapnout jinak neoslabený sval. Do výsledné síly stisku se promítá nejen svalová síla, ale také schopnost řízení pohybu, naverbování co největšího počtu motorických



jednotek svalu. A tady může mít vliv i senzitivní, motorická a vegetativní neuropatie. Ve výše uvedené práci byla výsledná síla stisku zjištěna jako průměr maximální síly stisku levé i pravé ruky vždy z jediného pokusu, což už je technicky opravdu značná simplifikace. Pro výpočet Coxova modelu rizika byla síla stisku kvantifikována do pouhých tří skupin (síla stisku nízká – střední – vysoká) zvláště pro muže a ženy a tři věkové kategorie. Hranice (referenční hodnoty pro rozdělení) najdete volně dostupné jako „supplementary data“ na webových stránkách *Diabetes Care*. Takže například za ženu silného stisku můžete počítat výsledek nad 28 kg u ženy pod 56 let, nad 25 kg u ženy 56–65 let a stisk nad 23 kg u ženy 66leté a starší.

Nakolik má smysl stratifikovat riziko z nízké svalové síly pacienta a podle toho modifikovat léčebný a pohybový režim ukáže až praxe. Ve shodě s autory bych ale doporučoval zaměřit pozornost zejména na pacienty s nízkou silou stisku. Velký význam práce vidím v rovině psychologické – a to nikoliv pro pacienty, ale pro lékaře: až pochopíme, že diabetik s velkou svalovou silou má evidentně lepší šanci na přežití, třeba nám také dojde, že výzvami k pravidelným procházkám do okolí, v nízké intenzitě a v délce pár desítek minut denně, toho dosáhneme jen zřídka.

doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.
primář OTL FN Motol, Praha

Zvýšení jaterních enzymů u diabetiků 1. typu souvisí s nepříznivým kardiovaskulárním profilem a horší kompenzací glykemie

Velká observační studie vycházející z registru diabetiků 1. typu v běžné péči v Německu a Rakousku ukázala, že zvýšení jaterních enzymů je spojeno s horším kardiovaskulárním profilem i kompenzací glykemie.

Design

Pro tuto průřezovou studii byly použity údaje od 45 519 dospělých diabetiků 1. typu z registru Diabetes-Prospective-Documentation (DPV) ze 487 pracovišť do září 2016. Z těchto pacientů byla hladina jaterních enzymů měřena u 9 226 (29 %). Autoři pomocí mnohočetné regresní analýzy hodnotili souvislost mezi zvýšením alespoň jednoho z jaterních enzymů a glykemickou kontrolou, kardiovaskulárními rizikovými faktory a pozdními komplikacemi diabetu. Zvýšení jaterních enzymů bylo definováno jako hladina alaninaminotransferázy (ALT) > 0,85 μ kat/l u mužů a > 0,6 μ kat/l u žen,

aspartátaminotransferázy (AST) > 0,83 μ kat/l u mužů a > 0,58 μ kat/l u žen a gamaglutamyltransferázy (GGT) > 1,0 μ kat/l u mužů a > 0,67 μ kat/l u žen. Dále byla provedena analýza podskupiny pacientů, u nichž byla ALT měřena nejméně 2krát.

Výsledky

Zvýšení jaterních enzymů bylo nejméně jednou zjištěno u 1 824 (19,8 %) pacientů. V porovnání s diabetiky bez zvýšení jaterních enzymů měli tyto pacienti vyšší HBA_{1c} (8,2 vs. 7,9 mmol/mol, $p < 0,0001$), vyšší BMI (26,4 vs. 25,2 kg/m², $p < 0,0001$), častější výskyt dyslipidemie (73,7 vs. 61,5 %; OR = 1,75; 95% CI 1,54–2,0; $p < 0,0001$), hypertenze (57,3 vs. 47,5 %; OR = 1,48; 95% CI 1,31–1,68; $p < 0,0001$), infarktu myokardu (2,7 vs. 1,8 %; OR = 1,49; 95% CI 1,17–1,97; $p = 0,002$) a konečného stadia renálního onemocnění (3,0 vs. 1,9 %; OR = 1,59; 95% CI 1,17–2,17; $p = 0,004$).



Z podskupiny 2 335 pacientů (25 % z celé analyzované kohorty), u nichž byla ALT měřena vícekrát, mělo nejméně 2krát zvýšenou hladinu ($> 0,51 \mu\text{kat/l}$ u mužů či $> 0,32 \mu\text{kat/l}$ u žen) 29 % pacientů. I zde byla zjištěna významná korelace vyšší hladiny ALT s horší kompenzací glykemie ($p < 0,0001$), vyšším BMI ($p < 0,0001$), častějším výskytem hypertenze (OR 1,58; 95% CI 1,26–1,97) a dyslipidemie (OR = 1,89; 95% CI 1,51–2,37).

Závěr

Jak autoři uzavírají, po ověření těchto výsledků v longitudinálních studiích by mohla hladina jaterních enzymů sloužit jako další faktor pro stratifikaci kardiovaskulárního rizika diabetiků 1. typu

Zdroj: Stadler M, Bollow E, Fritsch M, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Aug; 19(8): 1171–1178.

Komentář

Vážení kolegové,

nejdříve mi dovolu, bych poděkoval redakci za výzvu k sepsání komentáře ke studii německých autorů, zabývající se problematikou elevace jaterních testů u pacientů s diabetem 1. typu.



Diabetes a játra jsou v současné době v mém oboru, v hepatologii, velmi aktuálním tématem. Ukazuje se totiž mnoho souvislostí, které ještě do nedávna nebyly známy. Je jasné, že z pohledu hepatologa je mnohem významnější diabetes 2. typu než diabetes typu 1. Vše je dáno skutečností, že klíčovým mechanismem, který se podílí na rozvoji jaterního postižení u DM2T je inzulinová rezistence. Inzulinová rezistence je příčinou rozvoje syndromu nealkoholového otukovatění jater (NAFLD) a nealkoholové steatohepatitidy (NASH). NASH pak v průběhu let může progredovat přes různá stadia jaterní fibrózy až do plně rozvinuté jaterní cirhózy se všemi jejími komplikacemi. Je dobře známou skutečností, že pacienti s jaterní cirhózou v důsledku NASH (bohužel jsme se ještě

neshodli, jaký přesný termín pro tuto etiologii budeme užívat) mají vysoké riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu. Tento nádor se rozvine až u 30 % pacientů s jaterní cirhózou při NASH.

Tak, jak máme v současné době relativně hodně informací o vztahu jaterního onemocnění a diabetu 2. typu, tak naopak o vztahu diabetu 1. typu a jater není příliš známo. Z již vyřčeného je jasné, že pokud se u diabetu 1. typu jaterní léze rozvine, měla by mít jinou patogenezi, než je tomu u DM2T. Předkládaná a diskutovaná studie se přesně tomuto problému věnuje.

Autoři analyzovali data, získaná u rozsáhlé skupiny pacientů s diabetem 1. typu, kteří byli sledováni v běžných diabetologických centrech v Německu a Rakousku. Z mého pohledu hepatologa je velmi zajímavým zdrojem informací postupná selekce pacientů tak, aby ti vybraní k dalšímu hodnocení splňovali jasně definovaná vstupní kritéria. Z celkového počtu téměř 453 tisíc osob v registru bylo 341 tisíc osob vyřazeno, protože šlo o diabetiky 2. typu. Tyto osoby zcela logicky nebyly v centru zájmu, protože o vztahu jejich onemocnění a jaterní léze se v současnosti nepochybuje, viz výše. Dále byli vyřazeni pacienti s trváním diabetu 1. typu méně než 20 let a osoby s jasně definovaným jaterním onemocněním: z diabetiků 1. typu s trváním choroby méně než 20 let bylo necelé 1 % osob s celiakií, 3 osoby měli deficit alfa1-antitrypsinu (3 ze 444 855), přibližně 1,5 % osob bylo vyřazeno pro závislost na alkoholu, další přibližně 2 % pro nadužívání alkoholu (tj. překročení definované toxické dávky). Prodělaná virová hepatitida (bez uvedení typu onemocnění) byla důvodem k vyřazení cca 0,6 % registrovaných osob. Tyto údaje jsou z mého pohledu pozoruhodné, protože do určité míry vypovídají o prevalenci zmíněných jednotek v populaci daného regionu. Touto zmíněnou selekcí a dalším výběrem podle diabetologických kritérií (např. dokumentování léčby inzulinem) byla vybrána skupina 32 075 osob. Z mého pohledu je dále pozoruhodné, že pouze u 9 226 osob z tohoto počtu (29 %) bylo v průběhu jednoho roku dokumentováno alespoň jedno vyšetření ALT/AST/GGT. Pro hepatologa toto číslo není úplně uspokojivé. Jaterní testy jsou velice dobrým skriningovým



vyšetřením jaterního onemocnění. Z pohledu skríningu se jedná o metodu mající vysokou senzitivitu, ale minimální specifitu. Předpokládal bych proto, že pacienti pod tak podrobným dohledem, jako je většina diabetiků 1. typu, budou mít toto vyšetření v průběhu jednoho roku provedeno všichni.

Velice zajímavé jsou i sérové aktivity testů, které byly užity jako horní hranice normálního rozmezí. Nechci komentovat metodiku přepočtu jednotlivých hodnot z různých laboratoří (studie samozřejmě neměla parametry vyšetřovány v laboratoři centrální, ale v lokálních, takže všechny hodnoty museli autoři přepočítávat ve vztahu k násobku horní hranice normy k jedné jediné hranici), ale zajímavý je přístup autorů k této problematice. Provedli v podstatě dvojí analýzu – z pohledu „volnější normy“, tj. např. pro horní hranici normy u mužů ALT 50 U/L, a pro hranici přísnější 35 U/L. Zásadní výsledky celé studie se změnou hranic nesoúvisely. Pro mě je to jeden z dalších argumentů proti snahám, které se v zahraniční literatuře poslední dobou objevují, a to sice proti snaze o snížení horní hranice normálních hodnot pro stanovení sérových aktivit transamináz ALT a AST. Podrobnější rozbor tohoto problému by ale vydal na více než jeden krátký komentář, a proto se mu cíleně vyhnu.

Z mého pohledu je nejpodstatnějším výsledkem prezentované studie zjištění, že pacienti ve skupině se zvýšenými jaterními testy měli proti skupině s normálními hodnotami vyšší BMI, horší parametry kompenzace diabetu 1. typu, méně často měli intenzifikovaný inzulínový režim, méně často měli inzulínovou pumpu. Významně vyšší měli i kardiovaskulární riziko – hypertenzi, infarkt myokardu, častěji měli i léčbu hypolipidemiky a konečné stadium renálního onemocnění. Můj závěr je tedy vcelku jednoduchý: z pohledu hepatologa existuje i mezi diabetiky 1. typu skupina osob, které jeví

významné riziko rozvoje syndromu NAFLD/NASH (se všemi zmíněnými důsledky výše) u nichž se pravděpodobně na rozvoji jejich jaterního onemocnění podílejí mechanismy podobné mechanismům u diabetiků 2. typu, tedy především steatóza, steatohepatitida, inzulínová rezistence, pokračující dysregulace glycidového metabolismu.

Autoři celé průřezové studie mají názor podobný a dokonce doporučují, aby se jaterní testy staly dalším faktorem pro stratifikaci kardiovaskulárního rizika diabetiků 1. typu. Dovolil bych si autory doplnit, či se vlastně obloukem vrátit na začátek celé úvahy konstatováním, že kromě stratifikace kardiovaskulárního rizika by se nemělo zapomenout na prvotní účel vyšetření jaterní testů, kterým je bezpochyby skrínink jaterního onemocnění. Každá osoba s pozitivní skríninkovou metodou je indikována k dalšímu podrobnému specializovanému vyšetření. V tomto případě by tedy každý diabetik 1. typu s elevací jaterních testů měl podstoupit základní vyšetření hepatologické. To spočívá především ve vyšetření sérologie virových hepatitid B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV), základního skríninku autoimunitních jaterních chorob, včetně celiakie, základních vrozených metabolických nemocí (alfa1 antitrypsin deficeience, Wilsonova choroba, hereditární hemochromatóza), posouzení možnosti NAFLD/NASH, a především v určení stadia jaterního poškození některou z dobře dostupných neinvazivních metod. Pokud se podíváme zpět na publikovanou práci, je jasné, že část pacientů z použité databáze toto základní hepatologické vyšetření podstoupila, protože byli z finálního hodnocení vyřazeni a ve studii byly hodnoceny pouze osoby velmi pravděpodobně s diabetem 1. typu a syndromem NAFLD/NASH.

prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha



Markery přetížení myokardu a zánětlivé markery v predikci rizika srdečního selhání u diabetiků 2. typu

Nedávno publikovaná práce, využívající údaje ze studie ADVANCE jako první, ukázala, že NT-proBNP, hs-cTnT, IL-6 a hs-CRP jsou nezávislými prediktory incidence či progresu srdečního selhání u diabetiků 2. typu. Přidání NT-proBNP k běžným klinickým rizikovým faktorům dokonce zpřesnilo predikci rizika srdečního selhání.

Cílem této studie bylo zhodnotit individuální a kombinovaný vliv N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), vysoce senzitivního srdečního troponinu (hs-cTnT), interleukinu 6 (IL-6) a vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hs-CRP) v predikci incidence a progresu srdečního selhání u pacientů s diabetem 2. typu. Analyzováno bylo 3 098 účastníků studie ADVANCE. Průměrný věk zahrnutých pacientů byl 67 let, 40 % tvořily ženy a sledované markery byly na začátku studie významně vyšší u diabetiků, kteří již měli srdeční selhání v anamnéze.

Během průměrné doby sledování 5 let došlo k 237 příhodám srdečního selhání. Zvýšená hladina každého z uvedených markerů významně korelovala s vyšší incidencí nebo progresí srdečního selhání, a to i po zohlednění hlavních rizikových faktorů: věk, pohlaví, randomizovaná antihypertenzní a anti-diabetická léčba a klinické rizikové faktory (hazard ratio [HR] NT-proBNP 3,06 [95% CI 2,37–3,96], hs-cTnT 1,50 [1,27–1,77], IL-6 1,48 [1,27–1,72] a hs-CRP 1,32 [1,12–1,55]). Souvislost mezi hladinou NT-proBNP a rizikem srdečního selhání nebyla ovlivněna délkou a trváním diabetu, předchozí hospitalizací pro srdeční selhání, či vyřazením pacientů s vysokou vstupní hladinou NT-proBNP (> 400 pg/ml).

Přidání hodnoty NT-proBNP do modelu predikce rizika srdečního selhání, zahrnujícího běžné rizi-

kové faktory, významně zvýšilo jeho 5letou prediktivní hodnotu. Naopak přidání ostatních markerů do tohoto modelu, ať už jednotlivě nebo v kombinaci, prediktivní sílu modelu nezvýšilo.

Autoři došli k závěru, že NT-proBNP, hs-cTnT, IL-6 a hs-CRP jsou nezávislými prediktory výskytu či progresu srdečního selhání u diabetiků. Pouze NT-proBNP však významně zpřesňuje možnosti predikce rizika srdečního selhání po přidání k širokému spektru běžných rizikových faktorů.

Zdroj: Ohkuma T, Jun M, Woodward M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Cardiac Stress and Inflammatory Markers as Predictors of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2017 Sep; 40(9): 1203–1209.

Komentář

V analýze studie ADVANCE, jejíž souhrn je publikován v tomto čísle časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie*, autoři Ohkuma a spol. zjistili, že u nemocných s diabetem 2. typu mohou biomarkery poškození kardiomyocytů (troponin), zánětu (interleukin 6 [IL-6] a C-reaktivní protein) a přetížení myokardu (NT-proBNP) predikovat výskyt nebo progresi srdečního selhání. Jednotlivé biomarkery byly nezávislými prediktory prognózy i po adjustaci na další klinické a demografické charakteristiky a rizikové faktory. Nicméně jestliže se do testovaného modelu zařadily současně hodnoty všech čtyř biomarkerů, zůstává nezávislým prognostickým faktorem pouze IL-6 (hazard ratio [HR] = 1,26) a především NT-proBNP (HR = 2,77). Ze studovaných ukazatelů také pouze NT-proBNP významně zvyšoval prediktivní hodnotu modelu, založeného na klinických a demografických faktorech. Jsou tyto výsledky překvapivé?





Proč biomarkery zánětu a poškození myokardu nezlepšují možnost predikce srdečního selhání u diabetiků, když zánětlivá reakce se pravděpodobně podílí na patogenezi celé řady souvisejících závažných onemocnění, počínaje aterosklerózou a konče diabetem, a poškození kardiomyocytů je velmi často hlavní příčinou srdečního selhání? Srdeční selhání je syndrom a může mít mnoho nejrůznějších příčin, některé spojené hlavně s aktivací zánětu (myokarditida) jiné s odúmrtním kardiomyocytů (infarkt myokardu), ale příčinou srdečního selhání mohou být například i chlopenní vady, které nemusejí výrazněji

aktivovat zánět, ani vést k nekróze myokardu. Naproti tomu je srdeční selhání prakticky vždy spojeno se zvýšeným napětím myokardu a tedy s produkcí NT-proBNP. Výsledky analýzy Ohkumy a spol. jsou také v souladu s dalšími pracemi, zabývajícími se možnostmi predikce výskytu srdečního selhání v různých populacích: z mnoha testovaných biomarkerů měly v těchto studiích BNP a právě NT-proBNP výrazně nejvyšší prediktivní hodnotu pro určení rizika vzniku a progresu srdečního selhání.

doc. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC
Kardiologické odd., Nemocnice Na Homolce, Praha

Pokles rizika diabetických komplikací v závislosti na snížení HbA_{1c}

Právě publikovaná práce autorů z Oxfordské univerzity pomocí modelu kvantifikovala snížení rizika jednotlivých komplikací diabetu podle míry poklesu HbA_{1c}.

Přínos snížení hladiny glykovaného hemoglobinu na snížení rizika mikrovaskulárních komplikací a v menší míře i snížení výskytu makrovaskulárních komplikací byl jasně prokázán. Nebylo ovšem dosud známo, jak velké snížení rizika lze připsat konkrétním dosaženým hodnotám HbA_{1c}.

Odhad byl určen pomocí modelu vycházejícího z UKPDS Outcomes Model verze 2.0, což je simulační

model 2. generace, který hodnotí celkovou celoživotní zátěž danou onemocněním u diabetiků 2. typu. Do modelu byly dosazeny údaje 5 717 účastníků studie TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) s cílem kvantifikovat pravděpodobný dopad různé úrovně snížení hladiny HbA_{1c} na mikro a makrovaskulární komplikace diabetu. Bylo odhadnuto 10leté riziko jednotlivých komplikací pro dosaženou hladinu HbA_{1c} 86 mmol/mol, 75 mmol/mol, 64 mmol/mol a 42 mmol/mol za předpokladu, že ostatní rizikové faktory zůstanou na vstupní úrovni. Poté byl pro každou dosaženou hladinu HbA_{1c} vypočten kumulativní pokles relativního rizika (RR) v porovnání s hladinou HbA_{1c} 86 mmol/mol.

Pokles RR dané komplikace vs. HbA _{1c} = 86 mmol/mol	Pokles HbA _{1c} na:			
	75 mmol/mol	64 mmol/mol	53 mmol/mol	42 mmol/mol
Infarkt myokardu	4,6 %	9,3 %	15,1 %	20,2 %
Cévní mozková příhoda	6,0 %	12,8 %	19,6 %	25,8 %
Diabetická noha	14,4 %	26,6 %	37,1 %	46,4 %
Amputace	21,5 %	39,0 %	52,3 %	63,1 %
Slepoty na 1 oko	13,6 %	25,4 %	36,0 %	44,7 %



Průměrný věk účastníků studie byl 66,2 roku, 72,0 % tvořili muži a střední délka trvání diabetu byla 9,6 roku (rozmezí 5,1–15,6 roku). Průměrná vstupní hodnota systolického krevního tlaku činila 134 mmHg, LDL-cholesterolu 2,3 mmol/l a HDL-cholesterolu 1,13 mmol/l.

Tento simulovaný výskyt diabetických komplikací ukazuje, do jaké míry se sníží riziko jednotlivých komplikací při dosažení určité hladiny HbA_{1c}. Z modelovaných výsledků je patrné postupné snižování rizika komplikací s klesající dosaženou hladinou HbA_{1c}, přičemž pokles rizika je větší u mikrovaskulárních než u makrovaskulárních komplikací.

Zdroj: Mostafa SA, Coleman RL, Agbaje OF, et al. Modeling incremental benefits on complications rates when targeting lower HbA_{1c} levels in people with Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabet Med.* 2018 Jan; 35(1): 72–77.

Komentář

Data získaná z dosavadních studií ukazují, že snížení glykemické zátěže při léčbě diabetu 2. typu vede ke snížení rizika mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetu. Nicméně výsledky jednotlivých studií vytvářejí jen izolované střípky mozaiky a pro vytvoření ucelené představy v rámci kontinua různých úrovní kompenzace diabetu musíme použít matematické modely, které by vyčíslily relativní přínos získaný snížením glykemické zátěže. Tyto matematické modely také „očišťují“ účinek vyvolaný snížením HbA_{1c} od účinku jednotlivých léčiv použitých ve studiích. Předkládaná analýza pracuje s matematickým modelem vytvořeným na podkladě dlouhodobých výsledků UKPDS, který je schopen simulovat zdravotní zátěž diabetem v průběhu nastaveného časového rámce. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Outcomes Model verze 2.0 je ověřeným nástrojem, ale důležitým aspektem pro epidemiologický i klinický význam výsledků takto získaných je správně zvolená kohorta nemocných,



jejíž data budou zpracována. Ve druhé dekádě 21. století je nezbytné pracovat s kohortami nemocných, jejichž charakteristiky (např. incidence chorob a farmakoterapie) odpovídají aktuální době. Využití vstupních dat ze studie TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), z níž byla vybrána skupina osob s přítomností kardiovaskulární choroby, lze považovat za vcelku reprezentativní vzorek osob s diabetem 2. typu a s reálnou distribucí různých rizikových faktorů.

Autoři jsou si vědomi a deklarují, že získané výsledky nemohou být naprosto přesné; cílem studie bylo odhalit obecné vztahy snížení HbA_{1c} a mikro a makrovaskulárních komplikací, které lze využít v široké populaci osob s diabetem 2. typu. Získané výsledky očekávaně potvrdily výraznější efekt snížení HbA_{1c} na redukci mikrovaskulárních komplikací ve srovnání s komplikacemi makrovaskulárními. Model ovšem ukázal podobný efekt snížení relativního rizika mikro i makrovaskulárních komplikací pro každý stupeň poklesu HbA_{1c}. Tento výsledek je odlišný od dat získaných z DCCT, kde snížení HbA_{1c} z vyšších vstupních hodnot mělo výraznější dopad na snížení mikrovaskulárních komplikací. Klinický význam dat je samozřejmě limitován výpovědní hodnotou pro skupinu osob s diabetem a přítomnou kardiovaskulární chorobou. Jedním ze zásadních momentů, který limituje interpretaci získaných „přímočaře“ pozitivních výsledků, jsou hypoglykemie, které nelze v použitém modelu zohlednit. Autoři jsou si vědomi, že zejména v úrovni HbA_{1c} < 53 mmol/mol a zejména pak v pásmu mezi hodnotami HbA_{1c} 41–46 mmol/mol, kde četnost hypoglykemií narůstá, musí být přístup k získaným výsledkům modelu vcelku obezřetný. Sami autoři doporučují vyhodnocení potenciálního přínosu snížení HbA_{1c} vs. možných rizik této intervence. Toto vyhodnocení musí být pečlivě provedeno především ve skupině osob, kde by byla cílová hladina HbA_{1c} stanovena podobně jako ve studii ACCORD, tj. 42 mmol/mol. U takového cíle kompenzace diabetu prozatím máme jen kontroverzní data právě ze studie ACCORD a v tomto pásmu kompenzace je možné použít výsledky modelu jen s opatrností.



V celkovém kontextu jsou získaná data důležitá zejména pro epidemiologii a farmakoekonomiku, protože umožňují kvalifikovaný odhad snížení relativního rizika mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací v delším časovém horizontu. Model generující výsledky v celém rozsahu běžných hodnot HbA_{1c} v klinické praxi ukázal, že

intervence směřující ke snížení HbA_{1c} mají „kontinuální“ potenciál redukovat četnost komplikací diabetu, zejména těch mikrovaskulárních.

MUDr. Marek Honka

Diabetologická a endokrinologická ambulance,
Hlučín

Na každý kilogram poklesu tělesné hmotnosti obézního diabetika se sníží HbA_{1c} o 0,1 mmol/mol

Analýza publikovaných studií prokázala, že úbytek tělesné hmotnosti je u diabetiků 2. typu s nadváhou nebo obezitou spojen s poklesem HbA_{1c}, a to na dávce závislým způsobem. Švédským autorům se podařilo tuto souvislost kvantifikovat.

Na základě systematického průzkumu databází MEDLINE, EMBASE a Cochrane CENTRAL za období leden 1990 až prosinec 2012 bylo identifikováno 58 prací věnovaných prospektivním studiím hodnotícím redukční diety, léky proti obezitě a bariatrickou chirurgii u dospělých diabetiků 2. typu s nadváhou nebo obezitou. Tyto studie zahrnovaly celkem 17 204 účastníků a délka jejich trvání se pohybovala od 3 do 24 měsíců.

Analýza vycházela z vytvořeného modelu. Ukázala lineární závislost poklesu HbA_{1c} na snížení tělesné hmotnosti. Podle odhadů připadá průměrně na každý kilogram snížení tělesné hmotnosti pokles HbA_{1c} o 0,1 procentního bodu. Tento vztah ale významně ovlivňuje vstupní hodnota HbA_{1c}. U pacientů s vysokým HbA_{1c} při vstupu do studie bylo pozorováno větší snížení této hodnoty při stejném úbytku tělesné hmotnosti. Údaje také ukázaly, že s úbytkem tělesné hmotnosti o ≤ 5 kg klesá počet a dávka předepsaných antidiabetik.

Jak autoři uvádějí, jde o první sdružené výsledky, které kvantitativně popisují závislost mezi sniže-

ním tělesné hmotnosti u diabetiků 2. typu s nadváhou/obezitou a snížením HbA_{1c}.

Zdroj: Gummesson A, Nyman E, Knutsson M, Karpefors M. Effect of weight reduction on glycosylated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep; 19(9): 1295–1305.

Komentář

Epidemiologická práce švédských autorů, pracovníků fakultní nemocnice v Göteborgu ve spolupráci s výzkumným oddělením AstraZeneca, je metaanalýzou 58 prospektivních studií, zaměřených na hubnutí diabetiků 2. typu. Téma v dnešní době velmi aktuální; pod vlivem „paradoxu obezity“, pozorovaného u chronických onemocnění, a do popředí se deroucího významu fyzické aktivity (a jí navozené inzulínové senzitivity) mnohdy zapomínáme na cílené snižování hmotnosti u našich pacientů. Přitom zvýšení BMI o 1 kg/m² již od pásma normální hmotnosti znamená zvýšení rizika srdečního selhávání o zhruba 6 % a paradox obezity se uplatňuje až u rozvinutého srdečního selhání, kde je pro přežití optimální mírná nadváha. Známým faktem je, že riziko vzniku diabetu 2. typu je u obézních pacientů 7x vyšší a u pacientů s nadváhou zhruba 3x vyšší než u osob s normálním BMI. Navíc kromě staršího (a stále platného) předpokladu, že viscerální obezita souvisí s inzulínovou rezistencí, se uvažuje i o přímém vlivu adipocytů na sekreci inzulínu, o steatóze pankreatu. Jde tedy o nesmírně aktuální téma.



Práce je velmi robustní a z mého pohledu přináší dva velmi zajímavé závěry. Jedním je rozdíl ve způsobu léčby obezity. Tam, kde byl sledován efekt režimových/dietních opatření nebo farmakologické antiobezitické léčby, došlo k lineárnímu poklesu glykovaného Hb o 0,1 procentního bodu (velmi přibližně 1 mmol/mol) na každý 1 kg hmotnosti pacienta, přitom studie varírovaly mezi 0–20% poklesem hmotnosti. Čím vyšší byl vstupní glykovaný Hb, tím vyšší byl pokles na 1 kg snížené hmotnosti. Naopak v případě bariatrické chirurgie byl pozorován vcelku konstantní pokles glykovaného Hb o v průměru 2,3 procentního bodu (dle DCCT) při hmotnostním úbytku mezi 15–45 %. Tato diskrepance přispívá k názoru, že efekt bariatrie nelze vysvětlit jen prostým snížením příjmu nebo vstřebáváním potravy.

Druhým zajímavým závěrem je možnost redukce antidiabetické medikace u většiny pacientů, kteří docílili alespoň 5 kg hmotnostního úbytku a prakticky u všech pacientů, kteří docílili 10 kg úbytku. Otvírá zajímavé téma z ekonomického pohledu; dnes není žádné antiobezitikum ani částečně hrazeno z prostředků zdravotního pojištění, přestože

by mohlo nahradit část (nikterak levné) antidiabetické léčby.

Určitou limitací metaanalýzy je relativně krátká doba sledování, které se pohybovalo od 3 měsíců do 2 let. Hlavním problémem v především režimové a farmakologické léčbě obezity je dlouhodobé udržení dosaženého váhového úbytku, zejména pokud poněkud „uvolníme“ dietní opatření. Autoři správně uzavírají, že bychom potřebovali prospektivní studie zaměřené na přímý vliv váhového úbytku na mikro a makrovaskulární diabetické komplikace; i proto, abychom věděli, jaké zpoždění (známé z glukocentrických studií) bude intervence mít.

Podíváme-li se do budoucnosti, otevírá se v léčbě obezity širší portfolio možností, než jsme byli zvyklí. Po nešťastném konci sibutraminu a omezeném použití orlistatu svítá na lepší časy v podobě naltrexonu/bupropionu, případně selektivního agonisty 2C serotoninových receptorů lorcaserinu, a blíží se využití výše dávkovaných GLP-1 analog jako primárně antiobezitik.

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.
1. interní klinika FN a LF UK Plzeň

Registrujte se na
www.vvdcasopis.cz
nebo pište na email:
info@atmediprint.cz

Máte zájem dostávat
ZDARMA
do Vaší schránky tento
ČASOPIS?



Další novinky ze světové odborné literatury – stručný přehled

1.

Nejčastější kardiovaskulární příčinou smrti diabetiků 2. typu s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním je náhlá smrt, následuje infarkt myokardu/cévní mozková příhoda. Ukázala to analýza úmrtí 1 084 pacientů ze studie TECOS spolu se zjištěním, že nejdůležitější cestou ke snížení kardiovaskulární mortality těchto pacientů je prevence srdečního selhání.

Zdroj: Sharma A, Green JB, Dunning A, et al. TECOS Study Group. Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial. *Diabetes Care*. 2017 Dec; 40(12): 1763–1770.

<http://care.diabetesjournals.org/content/40/12/1763>

2.

Šikanování a násilí na pracovišti zvyšuje riziko rozvoje diabetu 2. typu, a to o 46 %, resp. o 26 %. Vyplynulo to z analýzy 4 skandinávských studií s 45 905 zaměstnanci ve věku 40–65 let.

Zdroj: Xu T, Magnusson Hanson LL, Lange T, et al. Workplace bullying and violence as risk factors for type 2 diabetes: a multicohort study and meta-analysis. *Diabetologia*. 2018 Jan; 61(1): 75–83.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-017-4480-3>

3.

U diabetiků 2. typu, kteří již užívali metformin, mohou inhibitory DPP-4 snižovat výskyt kardiovaskulárních příhod. Naopak u diabetiků bez předchozí léčby metforminem může být výskyt kardiovaskulárních příhod při podávání inhibitorů DPP-4 vyšší. Rozdíl mezi těmito skupinami byl v právě publikované britské studii statisticky významný.

Zdroj: Crowley MJ, Williams JW Jr, Kosinski AS, et al. Metformin Use May Moderate the Effect of DPP-4 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care*. 2017 Dec; 40(12): 1787–1789.

<http://care.diabetesjournals.org/content/40/12/1787>

4.

Příjem magnezia snižuje riziko rozvoje diabetu 2. typu. Jak ukázalo 28leté sledování tří velkých kohort (NHS, NHS2 a HPFS), platí to hlavně u osob konzumujících potraviny s vysokým glykemickým indexem a malým množstvím vlákniny.

Zdroj: Hruby A, Guasch-Ferré M, Bhupathiraju SN, et al. Magnesium Intake, Quality of Carbohydrates, and Risk of Type 2 Diabetes: Results From Three U.S. Cohorts. *Diabetes Care*. 2017 Dec; 40(12): 1695–1702.

<http://care.diabetesjournals.org/content/40/12/1695>

5.

Nízká hladina CRP stanovená náhodně, nikoliv nalačno, je u diabetiků 2. typu léčených inzulinem spojena s vyšší variabilitou glykemie a častější hypoglykemií. Může tak podle nově publikované britské studie představovat prakticky nenákladný biomarker pro posouzení rizika hypoglykemie.

Zdroj: Hope SV, Knight BA, Shields BM, et al. Random non-fasting C-peptide testing can identify patients with insulin-treated type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2018 Jan; 61(1): 66–74.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-017-4449-2>

6.

V dlouhodobém následném sledování diabetiků 1. typu ze studie DCCT byl výskyt makrovaskulárních příhod ve skupině s intenzivní léčbou nižší i přes významný nárůst tělesné hmotnosti po dobu prvních 13 let. Poté ovšem výskyt kardiovaskulárních příhod u těchto pacientů vzrostl v porovnání s diabetiky s intenzivní léčbou bez velkého nárůstu tělesné hmotnosti a blížil se pacientům s konvenční léčbou.

Zdroj: Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, et al. DCCT/EDIC Research Group. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017 Dec; 40(12): 1756–1762.

<http://care.diabetesjournals.org/content/40/12/1756>

7.

Inhibitor SGLT2 empagliflozin podle nové experimentální studie příznivě ovlivňuje regeneraci β -buněk a zvyšuje inzulinemii u myšího modelu diabetu 1. typu. Dosahuje toho zřejmě potlačením oxidativního stresu a apoptózy β -buněk.

Zdroj: Cheng ST, Chen L, Li SY, et al. The Effects of Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on Pancreatic β -Cell Mass and Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. *PLoS One*. 2016 Jan 25; 11(1): e0147391.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147391>

Xultophy® 1x denně²

Udělejte další krok

NOVÁ DATA VS
REŽIM BAZÁL-BOLUS

Prokázané výhody vs režim bazál-bolus:1*

- srovnatelné snížení HbA_{1c} o 1,5% dosaženo s dávkou inzulínu nižší o 44 U a 1 aplikací vs 5 aplikací denně v režimu bazál-bolus^{1†}
- významné snížení hmotnosti s rozdílem 3,6 kg^{1§}
- významně nižší výskyt všech hypoglykemií o 89%^{1**}

U pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných inzulínem glargin U100¹



Jednoduchá intenzifikace léčby kombinující inzulín degludek a liraglutid v 1 peru.²

Zkrácená informace o přípravku

Xultophy®

injekční roztok v předplněném peru

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Složení: 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulínu degludecum a 3,6 mg liraglutidu (vyráběné rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*), glycerol, fenol, zinkum-acetát, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (pro úpravu pH), voda na injekci. Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml odpovídajících 300 jednotkám inzulínu degludeku a 10,8 mg liraglutidu. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku a 0,036 mg liraglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s diabetem mellitem 2. typu. Slouží ke zlepšení kontroly hladiny glukózy v krvi v kombinaci s perorálními přípravky snižujícími hladinu glukózy, pokud tyto přípravky samostatně nebo v kombinaci s agonisty receptoru GLP-1 či s bazálním inzulínem neposkytují dostatečnou kompenzaci hladiny glukózy. **Dávkování a způsob podání:** jednou denně subkutánním podáním do stehna, horní části paže nebo břicha, kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejné denní době. Mezi injekcemi musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodávka. Přípravek Xultophy® se podává v dávkovacích jednotkách. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku a 0,036 mg liraglutidu. Předplněné pero umožňuje podat přípravek v dávce o velikosti 1 až 50 dávkovacích jednotek v jedné injekci v průběhu po jedné dávkovací jednotce. Maximální denní dávka přípravku Xultophy® je 50 dávkovacích jednotek (50 jednotek inzulínu degludeku a 1,8 mg liraglutidu). Počítadlo dávků na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek. Dávkování v případě přidání léčby k perorálním léčivým přípravkům snižujícím hladinu glukózy v krvi, převedení z agonisty receptoru GLP-1 či převedení z bazálního inzulínu: viz SPC „Xultophy® se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky. Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Opakované používání jehel v inzulínovém peru zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit podávání nebo předávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musí pacient postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. Zvláštní skupiny pacientů: starší pacienti: přípravek může být podáván starším pacientům. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥75 let jsou omezené. Porucha funkce ledvin:

u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin má být sledování hladiny glukózy intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. Přípravek není doporučen pro použití u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění. *Přípravek Xultophy® může být používán u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. S ohledem na přítomnost liraglutidu ve složení přípravku se nedoporučuje podávat Xultophy® pacientům se závažnou poruchou funkce jater. Pediatrická populace: neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xultophy® u pediatrické populace. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** přípravek se nesmí podávat pacientům s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Pokud je dávka přípravku Xultophy® větší, než je potřeba, může dojít k hypoglykémii. Nedostatečné dávkování anebo přerušení léčby antidiabetiky může vést k hyperglykémii a potenciálně k hyperosmolárnímu kómatu. Pokud byl piglitazon užíván v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Toto selhání je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba piglitazonem v kombinaci s přípravkem Xultophy®. Pokud je tato kombinace použita, měli by být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Piglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Podávání přípravku Xultophy® může vést k tvorbě protilátek proti inzulínu degludeku a/nebo liraglutidu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávků přípravku Xultophy®, aby se usměrnila tendence k hyperglykémii či hypoglykémii. Použití agonisty receptoru GLP-1, včetně liraglutidu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Bylo hlášeno několik případů akutní pankreatitidy. Pacienti je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba podávání přípravku Xultophy® přerušit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí se léčba přípravkem Xultophy® již obnovit. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát zvláštní opatrnosti. Nežádoucí účinky na šitnou žlázu: přípravek Xultophy® musí být používán u těchto pacientů s opatrností. Použití přípravku Xultophy® se u pacientů se závažným středním onemocněním a diabetickou gastroparézou nedoporučuje. Pacienti léčení přípravkem Xultophy® musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace. *Pacienti musí vizuálně na počítadle dávků pera ověřit

navolené jednotky. Z tohoto důvodu je nutné, aby pacienti, kteří si sami injektují aplikují, byli schopni přečíst údaje na počítadle dávků pera. Nevidomí či slabozrakí pacienti musí být poučeni, aby vždy požádali o pomoc/asistenci jinou osobu s dobrým zrakem, která je proškolená v používání inzulínového aplikátoru. Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. V případě, že je jehla ucpaná, musí pacient postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. **Významné interakce:** řada látek ovlivňuje metabolismus glukózy a může vyžadovat úpravu dávků přípravku Xultophy®. Podrobné informace viz SPC přípravku. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla hypoglykémie a gastrointestinální nežádoucí účinky (nevolnost, průjem, zvracení, zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, gastroezofageální refluxní choroba, brnění distenze, říhání, flatulence a snížená chuť k jídlu), zvýšené hladiny lipázy a amylázy, *cholelitiáza a cholelitiáza jako méně časté. Další nežádoucí účinky jsou: alergické reakce projevující se kopřivkou, vyrážkou, svěděním anebo otoky obličeje, anafylaktické reakce s příznaky jako hypotenze, palpitace, dušnost a edém, reakce v místě vpichu (včetně hematomu v místě vpichu, bolesti, krvácení, erytému, uzlíků, otoku, změny zabarvení kůže, pruritu, pocitu tepla v místě vpichu a zduření v místě vpichu), lipodystrofie, zvýšená tepová frekvence. **Balení:** zásobní vložka o obsahu 3 ml v předplněném peru. Velikost balení 3 předplněná pera. **Uchování:** před prvním otevřením v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po prvním otevření při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Po prvním otevření 21 dní při maximální teplotě 30 °C. Přípravek je nutně 21 dní po prvním otevření zlikvidovat. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 18. září 2014. **Datum revize textu:** 10/2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Reg. číslo: EU/1/14/947/001-004. Další informace získáte z SmPC, příbalové informace nebo na adrese firm **Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33 c, 160 00, Praha 6

* Vizminěte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

¹ Glargin U100 + aspart až 4krát denně

² Odhadovaný křebný rozdíl na konci studie: -0,02 %. Non-inferiorita byla považována za potvrzenou, pokud byla horní meze dvoustranného 95% intervalu spolehlivosti pro odhadovaný průměrný rozdíl ve změně HbA_{1c} mezi léčebnými od výchozího stavu <0,3%¹ [†]Dávka přípravku Xultophy® na konci studie: 40 dávkovacích jednotek (40 jednotek inzulínu degludeku + 1,44 mg liraglutidu), režim bazál-bolus: 84 jednotek (p<0,0001)

[§] Odhadovaný křebný rozdíl u změny tělesné hmotnosti od výchozího stavu na konci studie: -3,6 kg (p<0,0001)

^{**} Odhadovaný poměr četnosti na konci studie 0:11 (95% CI: 0,08; 0,17; p<0,0001). Celková hypoglykémie definovaná jako těžká (vyžadující pomoc jiné osoby) nebo glykémie potvrzené epizody hypoglykémie (<3,1 mmol/l) s příznaky odpovídajícími hypoglykémii¹

Reference

1. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (DGLi) as basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes: DUAL VII trial. Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Lisbon, Portugal; September 2017; Poster 796. 2. Xultophy® Summary of Product Characteristics. Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark.

Xultophy® je registrovaná ochranná známka společnosti Novo Nordisk A/S, Denmark.



IDF 2017

Je to jedno město/státeček/emirát se dvěma názvy. To jsem si uvědomil, když jsem plánoval aktivní účast na kongresu IDF 2017 v Abú Dhabí/Abú Zabí. Nepátral jsem proč ty různé přepisy, tak nemohu vysvětlit, ale že je to jeden s ropou rozkvétajících států z celku, který se nazývá Spojené Arabské Emiráty, vědí patrně všichni. Město postavené na písku, s moderní architekturou, na břehu Perského (!) zálivu s ohromným kongresovým komplexem.

Pro našince je na místě doprava reálně možná pouze taxíky, protože i v této zimní době (kongres se uskutečnil 4.–8. 12. 2017) slunce ostře páliло a teplota se pohybovala venku nad úroveň, kdy se při chůzi zpotí 95 % obyvatel. Proto jsou ulice sice americky široké a mnohoproudé, celkem plné aut, zejména japonských, ale chodníky rovné a upravené, nicméně pusté. Jak žijí místní obyvatelé? Nevím, ale asi stále uvnitř něčeho.

Odborný kongres IDF je obvykle navštěvován účastníky z celého světa, ani tento nebyl výjimkou. Proto témata akcentovala nejen vědecké úspěchy poslední doby, ale také obecné problémy edukace, dosažitelnosti péče a epidemiologie. Za naše pracoviště jsem přednesl recentně doplněná data o vývoji úmrtnosti pacientů léčených perorálními antidiabetiky (stále setrvalý stav dosažený před několika lety – ve věkem odpovídajících skupinách je mortalita stejná u diabetiků i nediabetiků). Nicméně jsem se také podíval na některé velmi zajímavé přednášky.

Nejzajímavější pro mě bylo téma: Glifloziny, první volba po metforminu? ANO, urputně, ale ne zcela přesvědčivě, hájil A. Scheen. NE, tvrdě oponoval G. Schernthaner. Tyto diskuze jsou vždy velmi přínosné, přednášející snesou důvody pro obhajobu svého názoru (předpokládám, že jsou všichni předem přátelsky domluveni, tak jako já s Bárou Doležalovou pro stejnou přednášku na letošním

Kardiologickém sjezdu v Brně, kde se budeme trumfovat důkazy, jestli inzulin více škodí, či pomáhá), což umožní posluchači získat odstup od někdy až intenzivního jednostranného informačního tlaku. Se znalostí průběhu a diskuze, která proběhla – tuším před dvěma roky – v Luhačovicích, bylo pro mě pikantní, že pozici NE hájil právě prof. Schernthaner. Výsledek – na ten je tu málo místa. Stojí za to sepsat celkový přehled formou ozdrojovaného článku. Můj názor? Každý zná.

Ve Skotsku si dali tu práci, že ověřili na populačním vzorku, jestli by nestačilo u stabilizovaných, dobře kompenzovaných pacientů s normálním nálezem na očním pozadí vyšetření oftalmologické jednou za dva roky. Nejistili, že by došlo k rapidnímu nárůstu pokročilých stadií retinopatie. Je to téma k diskuzi i v naší odborné společnosti. S chutí jsem tedy navštívil alespoň část přednášek v bloku „Výzvy v diabetické retinopatii“. Popravdě, bylo to dobré připomenutí, že se máme v naší zemi dobře, protože zde byla hojně diskutována problematika diabetické retinopatie v zemích s „low and middle income countries“. Dobrý opis slova nerozvinutý, zaostalý... Dobrou zprávou je, že The International Council of Ophthalmology (ICO) revidoval v roce 2017 doporučení pro skríníng, diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie s cílem snížit riziko ztráty zraku.

Lewis Winning připomněl význam periodontitidy jako chronického zánětu ovlivňujícího celkový zdravotní stav, který postihuje 11 % světové populace. Akcentoval vztah k diabetu (nekončící diskuze, co je čeho příčinou). Přednáška byla důležitým připomenutím periodontitidy jako jedné z možných příčin špatné kompenzace diabetu. Asi zařadíme stomatologický blok do programu Kongresu Ambulantní diabetologie v Poděbradech.

Celý blok byl také věnován projektu DISCOVER. Je to spíše megaprojekt, který by měl vyhodnotit obecně



různé aspekty léčby pacientů s diabetem v celkem 38 zemích. Zavzato bylo 16 000 pacientů. Jak autoři deklarovali, hodlají vyplnit mezeru ve znalostech o reálných výsledcích léčby napříč celým známým světem. Sledování trvá tři roky, takže kompletní data, počítám-li dobře, budou okolo přelomu desetiletí. Zatím jsme se dozvěděli, že metformin je nejčastější první terapií volby (63 %), následovaný SU či kombinací SU s metforminem. Povzbuzující je skutečnost, že nejčastější terapií druhé volby po metforminu jsou gliptiny (téměř 20 %).

Tématem budoucnosti bude epidemie demence. Trvale se snažím téma sledovat a nezapomínat, a pro osvěžení jsem si poslechl, co je nového v přednášce, kterou prezentovala Sandra Rojas

Vega. Diabetes zvyšuje riziko vaskulární demence 2,2–3,4 krát. To je hodně. Novou informací je skutečnost, že mnohem více rozumíme komplexitě etiologie vaskulární demence u pacientů s diabetem. Omšelou informací je skutečnost, že kromě dobré kompenzace, ovlivnění kardiovaskulárních rizik statiny, ezetimibem a antihypertenzivy, nám věda moc nic jiného nenabízí, ani pro prevenci, ani pro léčbu.

Tak abych nezapomněl, kongres byl skvělý, s výtečnými originálními a zejména přehlednými sděleními. Jen toho tepla bylo trochu moc. Venku.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

FOTÍTE RÁDI?

Vážení a milí čtenáři,

rádi fotíte přírodu, města, zajímavé momenty (třeba z lékařského kongresu), či místa? Chtěli byste se s námi podělit Vašimi fotografickými „úlovky“? Zašlete nám své nejpovedenější snímky na email: info@atmediprint.cz. Všechny fotografie umístíme do Galerie na stránkách www.vvdcasopis.cz, kde budete moci hlasovat pro ty, které se Vám líbí nejvíce. Fotografie s největšími počty hlasů budeme zveřejňovat na titulních stranách časopisu Výhledy a výzvy diabetologie.

Těšíme se na Vaše emaily 😊



Jak vybíráme antidiabetikum do trojkombinace?

Podle doporučených postupů lze v trojkombinaci pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu užít vlastně všechno, co není přímo zakázané. Tento objev mě vedl k sepsání návrhu na nový přístup pro tvorbu guidelines.¹ Nicméně, realitou je skutečnost, že nemáme dosti vědeckých důkazů pro jasné doporučení, jak postupovat. Proto jsem se s chutí ujal nabídky moderovat workshop na toto téma v rámci sympozia „13. komnata komplikací diabetu“, které tradičně pořádá společnost Eli Lilly. Ve třech skupinách jsme si povídali o tom, jak zkušení specialisté vybírají a podle čeho vybírají další antidiabetikum, když dvojkombinace (základní a obvyklá) není dostatečně účinná.

Samozřejmě výběru předchází standardní kontrola compliance, reedukace, hledání jiných příčin nedostatečné kompenzace (jako třeba aktivní periodontitida). Pokud není nalezeno vysvětlení, není důvodu zkoušet jinou dvojkombinaci, můžeme začít vybírat. V tabulce je seznam všech možných aspektů, které jsme ve workshopech

formou „brainstormingu“ vyprodukovali jako zřetelohodné informace pro volbu dalšího antidiabetika.

Jistě, i když je výsledek pouze subjektivním pocitem aktivních účastníků workshopu, přece jenom lze trochu zobecnit. Osobně vnímám, jak velmi individuální proces rozhodování o výběru z celé palety antidiabetik může v současnosti být, a jaké množství informací může zpracovat diabetolog a promítnout do výsledku své volby.

Nakonec důležitá podmínka pro náš workshop – pracovali jsme v idealizovaném modelu, kde nejsou žádná indikační omezení ani finanční limity, pouze aspekty medicínské a významné okolnosti ze strany pacienta.

Zdroj: 1. <http://www.dm2t.cz/fejeton/165/editorial-1-2018-negativ-doporuceneho-postupu-proste-genialni/>

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

Hlavní aspekty, které zohledňuje lékař při volbě třetího antidiabetika do kombinace:	Preferenční hlasy:
Glykemie nalačno a postprandiálně	33
Věk	20
BMI	18
Komorbidity (očekávaný věk dožití)	7
Délka trvání diabetu	6
Compliance	17
Hypoglykemie	16
Glykovaný hemoglobin	12
Ostatní aspekty s marginálním vlivem na rozhodování: Pohodlí pacienta, prospěch pro pacienta, životní styl, krevní tlak, IQ, kognitivní kompetence, C peptid, zázemí sociální a rodinné, způsob podávání (injekce/per os), píchání, frekvence užívání, povolání, fertilita, mobilita, komplikace diabetu.	

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovolte nám vás na začátku nového roku seznámit s úhradovými mechanismy, které Ministerstvo zdravotnictví připravilo pro rok 2018 prostřednictvím úhradové vyhlášky č. 353/2017 Sb., o stanovení hodnot bodu, výši úhrad hrazených služeb a regulačních omezení. Text vyhlášky, jako každý rok, posuzujeme z pohledu segmentu ambulantních specialistů.

Po delší době se hned na začátku vrátíme k zopakování základního předpokladu – **v případě úhradové vyhlášky se jedná o obecně závazný právní předpis, podle kterého se při úhradě za poskytování hrazených služeb postupuje vždy, nedohodne-li se poskytovatel se zdravotní pojišťovnou jinak (uzavřením tzv. úhradového dodatku), a contrario neuzavření úhradového dodatku neznámá, že zdravotní pojišťovna nebude péči hradit (mýtus občas podporovaný některými pojišťovnami), v takovém případě se vždy postupuje dle úhradové vyhlášky.**

Úhradová vyhláška na rok 2018

Obecné zhodnocení

Zjednodušeně lze říci, že v roce 2018 nás čeká stejná situace, kterou zde máme již od roku 2016, kdy úhradová vyhláška stanoví, že **po dosažení finančního limitu**, který bude u každého poskytovatele individuální, **nebude** za další zdravotní služby, poskytnuté pojištěncům příslušné zdravotní pojišťovny, **poskytnuta žádná úhrada**. Existuje tak poměrně vysoká míra pravděpodobnosti, že část poskytovatelů bude v závěru roku pracovat ZADARMO.

Stejně tak platí loňské upozornění, že se v rámci úhrady za výkony do vyhlášky opět nedostal žádný institut, umožňující poskytovateli odborně odůvodnit nezbytnost poskytnutí hrazených služeb u pojištěnců, u kterých byl překročen referenční průměr z důvodů lékařem nijak neovlivitelných



Mgr. Petr Panýr



Mgr. Ondřej Novák

(zejména zhoršený zdravotní stav pojištěnce a k tomuto stavu správně aplikovaná léčba lege artis). Znamená to tedy, že výsledky z roku 2016 se pro rok 2018 stávají neprostupnou hranicí, která nebere ohled na medicínskou stránku léčebného procesu.

Poznámky ke společné části vyhlášky (paragrafová část)

Hodnoceným obdobím je rok 2018, referenčním obdobím (jak pro úhradu za výkony, tak pro regulaci) **je rok 2016**. Jedinou **výjimkou je stanovení stropu pro proplácení výkonu 09543** (náhrada za zrušené regulační poplatky) – zde se strop odvozuje od počtu těchto výkonů vykázaných poskytovatelem v roce **2014**.

Při výpočtu úhrady za rok 2018 budou do vyúčtování započteny všechny body poskytovatelem pojišťovně vykázané do 31. 3. 2019 a pojišťovnou uznané do 31. 5. 2019.

Mechanismus kompenzace zrušených regulačních poplatků 09543 (signální výkon klinického vyšetření) **je zachován ve výši 30 Kč za jeden výkon**. Opět je stanoveno i omezení maximální úhrady za tento výkon, a to tak, že maximální úhrada za všechny tyto vykázané výkony, nepřekročí částku ve výši 30násobku počtu výkonů č. 09543 podle Seznamu výkonů ve znění účinném v referenčním období (rok 2014), vykázaných příslušné zdravotní pojišťovně v roce 2014. Pro poskytovatele nové či takové, kteří vznikli až v průběhu referenčního



období či v tomto období neměli se zdravotní pojišťovnou uzavřenu smlouvu, platí, že u nich pro výpočet stropu použije zdravotní pojišťovna hodnoty srovnatelných poskytovatelů v roce 2014. Úhrada za výkon 09543 se nezapočítává do stropu pro maximální úhradu za hrazené služby.

Příloha č. 3 vyhlášky

Úhrada za výkony

1,018 x POPzpoZ x PUROo + 1,018 x max [PUROo x POPzpoMh; (UHRMh – UHRMr)]

Způsob výpočtu úhrady je stejný jako v roce 2016 a 2017, kdy je stanovena **stejná hodnota bodu pro všechny, platná po celé hodnocené období, a to ve výši 1,03 Kč za 1 bod**, nicméně vyhláška současně stanoví **horní limit úhrady za hodnocené období**, který je pro každého poskytovatele individuální a **je dán násobkem počtu unikátních pojištěnců ošetřených poskytovatelem v hodnoceném období a průměrné úhrady za výkony na 1 unikátního pojištěnce v referenčním období** (ani jeden z ukazatelů přitom nezohledňuje unikátní pojištěnce, na které byl vykázan pouze výkon 09513). Tento horní limit úhrady je upraven **koeficientem 1,018** (což představuje **snížení oproti roku 2017, kdy tento koeficient činil 1,035**), což znamená, že v hodnoceném období může poskytovatel obdržet pouze + 1,8 % oproti hodnocenému období.

Úhradová vyhláška dále opět počítá s možností navýšení úhrady za tzv. mimořádně nákladné unikátní pojištěnce, což jsou takoví pojištěnci, u kterých úhrada za výkony včetně ZUM a ZULP v hodnoceném období dosáhne či překročí pětinasobek průměrné úhrady za výkony včetně ZUM a ZULP v referenčním období. S ohledem na to nepředpokládáme, že mimořádně nákladní pojištěnci přinesou u většiny odborností reálné a podstatné zvýšení úhrady.

V roce 2018 tak dle úhradového vzorce nebude možné získat více než 101,8 % průměrné úhrady za výkony na 1 URČ v roce 2016, byť fakticky

bude odpracováno více. Problém to nebude činit jen v případech, kdy v roce 2018 bude odpracováno méně, resp. max. do 101,8 % roku 2016. Uvidíme, zda a v jaké míře budou úhradové dodatky zdravotních pojišťoven příznivější.

Pozitivní změnou je alespoň to, že výpočet (limity) celkové úhrady se nepoužije v případech poskytovatele, který v referenčním nebo hodnoceném období v rámci jedné odbornosti ošetřil 100 a méně URČ, při nasmlouvané kapacitě nejméně 30 ordinačních hodin týdně.

Novinkou pak je úhrada navazující na od 1. 1. 2018 povinnou elektronickou preskripci, kdy v rámci celkového finančního vypořádání předběžné úhrady obdrží poskytovatel **za každou vystavenou a zdravotní pojišťovnou uznanou položku na receptu v elektronické podobě** v hodnoceném období, na základě které dojde k výdeji léčivého přípravku plně či částečně hrazeného z veřejného zdravotního pojištění, **úhradu ve výši 1,70 Kč**.

Regulace preskripce a vyžádané péče

U regulačních omezení preskripce i vyžádané péče je zachován tentýž mechanismus jako v letech předchozích. Jsou ponechány limity regulace ve výši 40 % z finančního objemu překročení referenčních hodnot, **reguluje se při překročení hodnoty 102 % průměrných úhrad v referenčním roce 2016 u vyžádané péče**, ale **POZOR již 100 % u preskripce**, což je o 2 % méně, než v roce 2017.

Pozitivně opět hodnotíme, že u regulací zůstává v nezměněné podobě zachována možnost odůvodnit nezbytnost poskytnutí hrazených služeb a tím vyloučit regulaci, jakož i zachování maximální hranice pro výši regulací celkem, která je jako v minulých letech stanovena ve výši 15 % celkového objemu úhrad poskytnutých zdravotní pojišťovnou příslušnému poskytovateli v hodnoceném období.

I u regulačních mechanismů došlo ke změně jednoho z liberačních důvodů, kdy **100 a méně ošet-**



řených unikátů v hodnoceném či referenčním období při nasmlouvaném rozsahu min. 30 hodin týdně představuje důvod pro jejich neuplatnění.

Závěr






Vyúčtování za rok 2016 bylo prvním vyúčtováním po zavedení pevného stropu úhrady neskrýtě stanovující NEHRAZENÍ části řádně poskytnutých, řádně vykázaných a zdravotní pojišťovnou uzna-

ných výkonů. Z našeho pohledu tak i pro úhradový mechanismus pro rok 2018 bohužel nelze než dojít k závěru, že tento úhradový mechanismus nereflektuje náleží ÚSTAVNÍHO SOUDU (zrušení úhradové vyhlášky 2013) a představuje tak rozpor s právem na podnikání (čl. 26 odst. 1 Listiny).

Mgr. Petr Panýr, Mgr. Ondřej Novák
Advokátní kancelář Panýr

www.dm2t.cz



-  **ucelené informace o diabetu 2. typu, jeho diagnostice a léčbě**
-  **aktuality KAŽDÝ DEN**
-  odborné články, komentáře, výsledky klinických studií, kalendář akcí
-  kazuistiky, zpravodajství z domácích a zahraničních kongresů
-  prestižní redakční rada pod vedením prof. MUDr. Milana Kvapila, CSc.



Ideální kombinace pro patogenetickou terapii diabetické polyneuropatie

První krok

Thiogamma® Turbo-Set sol inf 50 ml/600 mg

Infuzní roztok kyseliny tioktové připravený na i.v. podání, s praktickým ouškem na zavěšení láhve s neprůhledným obalem na ochranu před světlem



Druhý krok

Thiogamma® 600 oral kyselina tioktová 600 mg

Potahované tablety s rychlou a uniformní biologickou dostupností



Thiogamma Turbo Set 600 mg infuzní roztok:

Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje 1 167,70 mg meglumini thioctas (odpovídá 600 mg acidum thiocticum). **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna injekční lahvička denně po dobu 2-4 týdnů s následnou možností přechodu na perorální lékovou formu. Podání formou intravenózní infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacient musí být přiměřeně sledován, neboť v souvislosti s parenterálním podáním přípravku (především u pacientů s dekompenzovaným nebo neadekvátně kontrolovaným diabetem a špatným celkovým stavem) byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku. Při výskytu raných příznaků (svědění, nauzea, slabost) musí být léčba okamžitě přerušena. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cislpatiny. Může být zesílen hypoglykemizující účinek insulinu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky insulinu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smějí být léčeny přípravkem pouze, pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: reakce v místě vpichu, alergické kožní reakce (kopřivka, svědění, ekzém a vyrážka), systémové alergické reakce (včetně šoku), změny nebo poruchy chuti, svalové křeče, diplopie, purpura, trombopatie. Není známo: po rychlém intravenózním podání se může objevit pocit tlaku v hlavě a dýchací potíže, zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforéza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchování:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. Vzhledem k citlivosti na světlo je nutné infuzní roztok okamžitě chránit ochranným obalem. **Dostupná balení:** Balení s 1 nebo 10 injekčními lahvičkami s obsahem 50 ml roztoku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/003/14-C. **Datum registrace:** 2. 1. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 16. 1. 2015. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*ZULP (www.sukl.cz, 17.11.2017)

Thiogamma 600 Oral potahované tablety:

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg acidum thiocticum. **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně. Tablety se užívají ráno, 30 minut před jídlem, nerozkousané. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficiem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cislpatiny. Zásadně nepodávat současně se sloučeninami kovů (železo, hořčík, vzhledem k obsahu vápníku ani s mléčnými výrobky). Může být zesílen hypoglykemizující účinek insulinu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky insulinu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smějí být léčeny přípravkem pouze pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka a svědění), změny a/nebo poruchy chuti. Zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforéza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchování:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. **Dostupná balení:** PVC/PVDC/Al blistr s 30, 60 nebo 100 potahovanými tabletami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/327/99-C **Datum registrace:** 10. 5. 1999. **Datum poslední revize textu SPC:** 01. 12. 2015. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Würwag Pharma GmbH & Co. KG, Bucharova 2657/12, 158 00 Praha 5, info@woerwagpharma.cz, www.woerwagpharma.cz



Jeden z největších hoaxů, které znám: Churchillův syndrom

Existuje množina osob, které žijí zdravě. V ní je obsažena podmnožina osob, které svou životosprávu považují za dobro, o které nechtějí okrádat ostatní občany, a proto jim doporučují svou životosprávu. To je v pořádku. Stejně jako skutečnost, že na obranu nezdravého způsobu života vystupují osoby, které jsou argumentačně vyzbrojeni těžkou váhou tzv. „Churchillova syndromu“.

Winston Churchill je bezesporu jedním z lidí, kteří skutečně zásadně ovlivnili běh dějin XX. století. Neobyčejné nejsou jenom jeho zásluhy, ale skutečnost, že se dožil 90 let, přitom kontinuálně kouřil doutníky a trvale popíjel alkohol. Říká se, že jeho denní norma byl půllitr whisky. Nesportoval a žil v nepředstavitelném stresu. Délkou svého života se vymyká statistikám. Popírá tak negativní dopad „nesprávné životosprávy“ na délku života.

Bavím se diskuzemi ohledně doporučení správné životosprávy. Zavilí asketi a spasitelé doporučují, **nejíst, nepít, nekouřit a nepolehávat**. Pohodáři, kteří sami všechna uvedená **ne** přijímají s relativním nadhledem, obvykle však neříkají pravý opak, a často upozorňují, že vše máme užívat a také poskytovat s mírou.

Na první pohled se těžko hledá, kdo má pravdu. Proto jsme zařadili do programu Aktualit v diabetologii 2017 (Kongres ambulantní diabetologie) diskuzi na pódiu, kde jsme se snažili probrat všechny aspekty diabetických diet (nutriční, psychologický, metabolický, diabetologický...).

Superpřísnou životosprávu vnímám trochu jako pitomost. Důvody jsou tyto: 1. K čemu vám je, když vás ve čtyřiceti letech přejede auto? 2. Subjektivní pocit kvality života je ovlivněn u někoho endorfiny z jídla, u druhého z pohybu, u dalšího z hudby a u jiného endorfiny z hlásání jeho přesvědčení o správnosti názoru na životosprávu, přitom nikdo

nemůže říci, co je pro jednoho skutečného člověka lepší. 3. Nemám rád ideologie. 4. Názory na to co je a není zdravé, se v čase dosti liší, přičemž se zapomíná na smysl životosprávy – jiná byla optimální pro osoby ve středověku a jiná bude asi pro osoby v jednom z možných budoucích světů, kde bude státem zaručený příjem pro každého.

Nicméně mi vždy přišlo podivné, jak to ten W. Ch. dokázal, že byl stále zdravý. Totiž, kdokoliv v diskuzi zmínil tento syndrom, přímo implikoval myšlenku, že dotyčný státník až do vysokého věku nejen žil, ale byl také zdravý a vyhnul se všem typickým komplikacím zmíněných neřestí.

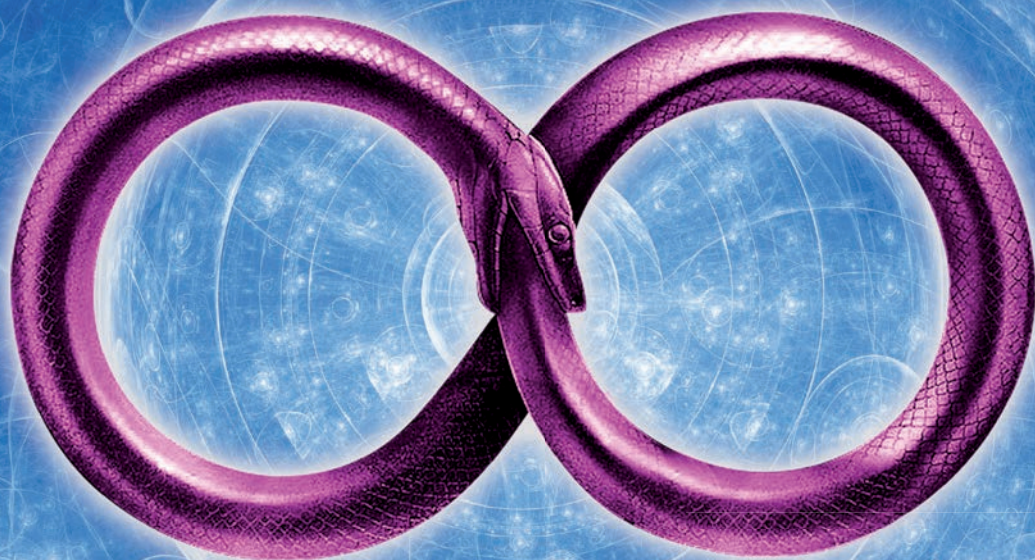
A právě v tom je ten háček. Náhodou se mi dostala do ruky kniha Borise Johnsona Faktor Churchill (*Knihy Zlín 2016*). Je dobrá, skutečně. Ale dočtete se tam, že již za 2. světové války měl Churchill infarkt a v roce 1949, kdy mu bylo 75 let, měl těžkou mrtvici. Je sice pravda, že vše překonal, a dožil se vysokého věku, ale, jak je moderní říkat, ne v plném zdraví, ale v nemoci.

Takže pravdu mají i ti kteří říkají, že alkohol, kouření a nedostatek pohybu zvyšují riziko závažných kardiovaskulárních komplikací (u W. Ch. se manifestovaly kardiovaskulární komplikace v obvyklém věku, ve kterém postihují nestřídmé odmítače správné životosprávy), i ti, kteří říkají, že když máte dobré geny, silnou vůli, trochu štěstí a jste optimista, můžete se dožít vysokého věku i při naprosto, a to skutečně naprosto katastrofální životosprávě.

Právě proto nemám rád ideologie. Jejich propagátoři si totiž myslí, že jsou majiteli jediné pravdy na světě.

Váš
Milan Kvapil

Mýty, omgly a pravdy v diabetologii



1. - 2. 6. 2018

Hotel Bezděz, Staré Splavy

www.gsymposion.cz

KDYŽ METFORMIN NESTAČÍ^{1,2}

Eucreas[®]

vildagliptin/metformin



- ✓ nižší riziko hypoglykémii^{*1}
- ✓ váhová neutralita¹
- ✓ nízké riziko lékových interakcí¹

* V porovnání s deriváty SU.

Zkrácená informace. EUCREAS[®] 50 mg/850 mg potahované tablety, EUCREAS[®] 50 mg/1000 mg potahované tablety

Stožení: Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg nebo 1000 mg (odpovídá metforminu 660 mg nebo 780 mg). **Indikace:** Eucreas je indikován k léčbě diabetes mellitus typu 2 u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní úpravy glykemie maximální tolerovanou dávkou perorálně podávaného samotného metforminu (MET), nebo kteří již byli léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a MET. Dále je Eucreas indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) (tj. k trojkombinační léčbě) jako doplněk diety a cvičení u dospělých pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kontrolován MET a SU a také v trojkombinační léčbě s inzulínem, jako doplněk diety a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly glykemie stabilní dávkou inzulínu a samotným MET. **Dávkování:** Dávkování antidiabetické léčby by mělo být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou 2x denně, jednu tabletu ráno a druhou večer. Užívání Eucreasu s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s MET. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, * jakýkoli typ metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza), diabetické prekoma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), * akutní stavy s možností změny funkce ledvin (jako dehydratace, závažná infekce, šok, intravaskulární aplikace jodovaných kontrastních látek), akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie (jako srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok), zhoršená funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus, kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Eucreas nemá být podáván u pacientů s diabetem 1. typu. Riziko laktátové acidózy zejména u diabetiků se závažným selháním ledvin. Sledování koncentrace kreatininu v séru nejméně 1x za rok u pacientů s normální funkcí ledvin, nejméně 2-4x za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu na horní hranici normálních hodnot a u starších pacientů. Opatrnost je nutná, pokud může dojít ke zhoršení funkce ledvin (např. při zahájení antihypertenzní nebo diuretické léčby, nebo při zahájení léčby přípravky NSA). Eucreas se nedoporučuje u pacientů se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby, v 1. roce léčby každé tři měsíce a pak pravidelně. Pokud by zvýšené AST nebo ALT bylo 3x > ULN, při žloutence nebo jiných příznacích jaterního poškození, doporučuje se léčbu ukončit. Po vysazení Eucreasu a normalizaci jaterních testů nesmí být léčba znovu zahájena. Je doporučena pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, jako je tvorba puchýřů nebo vředů. Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Při podezření na pankreatitidu je třeba vildagliptin vysadit; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát opatrnosti. U pacientů užívajících vildagliptin v kombinaci se SU by měla být zvážena nižší dávka SU, aby se snížilo riziko hypoglykemie. * Vzhledem k obsahu metforminu musí být podávání přípravku Eucreas ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní. * Nedoporučuje se podávání dětem a dospívajícím, v průběhu těhotenství a starším pacientům se sníženou funkcí ledvin. **Interakce:** Vildagliptin: klinicky nerelevantní s jinými perorálními antidiabetiky (glibenklamid, pioglitazon, metformin), amlopidinem, digoxinem, ramiprilem, simvastatinem, valsartanem nebo warfarinem. * U pacientů užívajících současně ACE inhibitory může být zvýšené riziko vzniku angioedému. * Hypoglykemický účinek může být snížen při současném užívání thiazidů, kortikosteroidů, thyroïdálních přípravků a sympatomimetik. Metformin: Je nutné vyvarovat se konzumace alkoholu a léčivých přípravků s alkoholem. Opatrnost je třeba u kationaktivních látek (např. cimetidin), při i.v. aplikaci jodových kontrastních látek, glukokortikoidů, beta-2-agonistů, diuretik a ACE inhibitorů. **Nežádoucí účinky:** Vildagliptin s MET: časté: hypoglykemie, třes, bolesti hlavy, závratě, nauzea. Vildagliptin s MET a SU: časté: hypoglykemie, závratě, třes, hyperhidróza, asténie. Vildagliptin s inzulínem: časté: snížená glukóza v krvi, bolesti hlavy, zimnice, nauzea, gastroezofageální refluxní choroba. Monoterapie vildagliptinem: časté: závratě. Monoterapie metforminem: velmi časté: nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Během postmarketingového sledování byly hlášeny následující další nežádoucí účinky (frekvence není známa): kopřivka, pankreatitida, bulózní nebo exfoliativní kožní léze, * myalgie. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Dostupné velikosti balení:** 60 potahovaných tablet. **Reg. č.:** 50/850 mg EU/1/07/425/003, 50/1000 mg: EU/1/07/425/009. **Datum registrace:** 14.11.2007. **Datum poslední revize textu SPC:** 21.4.2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Eucreas 4/2017. 2. Bosi E et al. Diabetes Care 2007;30:890-895.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4,
tel: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ180157340/01/2018

 **NOVARTIS**