

# Výhledy a výzvy diabetologie

## Novinky ze světové odborné literatury

Screening erektilní dysfunkce  
před screeningem diabetu  
zpřesní skóre rizika...

str. 7

## Letem světem

Hypoglykemie má akutní  
protrombotické účinky, které  
přetrvávají nejméně 7 dní.

str. 27

## Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

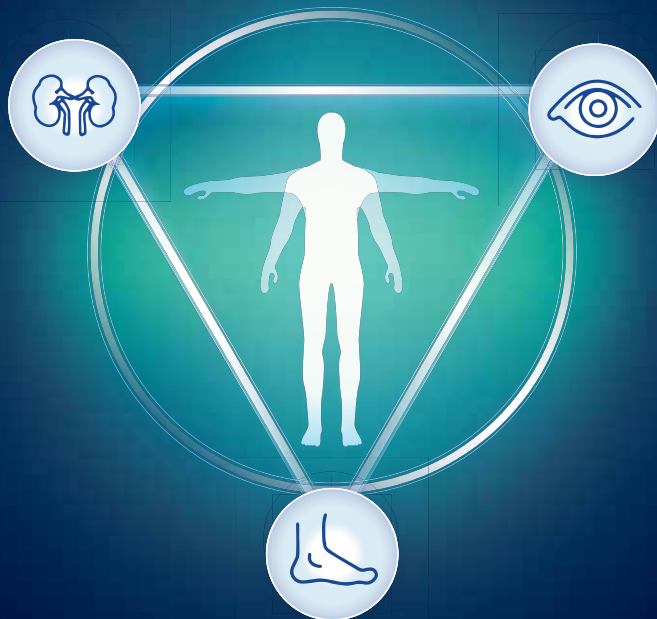
Způsob komunikace, který je  
založen na víře v pacientovy  
schopnosti...

str. 30





# Optimální kompenzace diabetu napomáhá snížit riziko mikrovaskulárních komplikací<sup>1</sup>



## 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 k 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 prekóma; závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min); akutní stavy, které mohou narušit renální funkci; 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. Bližší 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 inhibitory 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. Nejčastější hlášenými NÚ 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 přecitlivělosti 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:** Neprůhledné 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 B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/08/4455/001–22. **Datum první registrace:** 16. 7. 2008. **Poslední revize textu:** 29. 6. 2018.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte 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 Valentince 3336/4, 150 00, [www.msd.cz](http://www.msd.cz).

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Reference: 1. Stratton IM et al. BMJ 2000; 321:405–412



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2018. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika  
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: [dpoc\\_czechoslovak@merck.com](mailto:dpoc_czechoslovak@merck.com)  
[www.msd.cz](http://www.msd.cz)

07-2019-DIAB-1262219-0001

## 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.  
Wenzigova 11, 120 00 Praha 2

## Odmítnutí odpovědnosti

Vydavatel, autoři ani redaktoři nepřebírají žádnou odpovědnost za újmu způsobenou jakoukoliv osobou, která konala nebo odmítla cokoliv 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 inzercí a reklam.

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2019

Foto na titulní straně:  
archiv čtenáře časopisu



## OBSAH

### Editorial ..... str. 3

### Novinky ze světové odborné literatury ..... str. 7

- Semaglutid 1x denně prokázal větší účinnost než liraglutid – komentář prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
- Příznivější výsledky inzulínu degludek v porovnání s inzulínem glargin u diabetiků 2. typu v běžné klinické praxi – komentář prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
- Dapagliflozin snížil riziko hospitalizace pro srdeční selhání a zpomalil progresi renálního onemocnění u diabetiků 2. typu s KV onemocněním nebo vysokým KV rizikem – komentář doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.
- Při nasazení inzulínu glargin u diabetiků 2. typu je přínosem pokračovat v podávání sitagliptinu – komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
- Nedostatečná glykemická kompenzace prokazatelně zvyšuje riziko závažných infekcí – komentář MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.
- Riziko diabetické polyneuropatie stoupá s hladinou HbA<sub>1c</sub> i rychlostí jejího nárůstu – komentář prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.
- Skóre genetického rizika má významný vliv na riziko kardiovaskulárních příhod i u diabetiků 2. typu – komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
- Vysoká hladina HbA<sub>1c</sub> pravděpodobně vyvolává ICHS – komentář RNDr. Markéta Vaňková, Ph.D.
- Počet vysokých amputací dolních končetin klesá jen u diabetiků: celonárodní studie z Belgie – komentář MUDr. Robert Bém, Ph.D.
- Elektrokola mohou zlepšit zdraví diabetiků 2. typu – komentář doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.
- Diagnóza erektilní dysfunkce zpřesní screening diabetu 2. typu – komentář MUDr. Taťána Šrámková, CSc.

### Letem světem ..... str. 27

### Diabetologická ordinace 3. tisíciletí ..... str. 30

- Motivace – MUDr. Jozefína Štefánková, Ph.D.

### Zprávy z kongresů ..... str. 34

- Studie DECLARE přepisuje guidelines – prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC; prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., FESC; prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

## Poskytněte Vaším pacientům trvalé výhody<sup>1</sup>



**14 %**



**Snížení složeného rizika:**

- ▲ smrti z kardiovaskulární příčiny
- ▲ nefatálního infarktu myokardu
- ▲ nefatální mrtvice

oproti stávající léčbě (3P-MACE).<sup>4</sup>

**33 %**



**Snížení rizika**

- ▲ hospitalizace pro srdeční selhání

oproti stávající léčbě.<sup>4</sup>

### Zkrácená informace o přípravku Invokana® 100 mg a Invokana® 300 mg potahované tablety

**Léčivá látka a léková forma:** canagliflozinum hemihydricum odpovídající canagliflozinum 100 mg (300 mg) v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitus typu 2 jako přídatná léčba k dietě a cvičení v monoterapii, pokud se metformin považuje za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací, nebo jako přídatná léčba k dalším léčivým přípravkům k léčbě diabetu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob použití:** Perorálně jednou denně, nejlépe před prvním denním jídlem. Tablety se polykají celé. Při vynechání dávky je nutno vzít preparát jakmile si pacient vzpomene, tentýž den se však nesmí užít dvojnásobná dávka. Doporučená počáteční dávka je 100 mg jednou denně. U pacientů tolerujících dávku 100 mg jednou denně, kteří mají eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl  $\geq 60$  ml/min a je u nich potřeba přísnější kontrola glykemie, lze zvýšit dávku na 300 mg jednou denně. U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby doporučuje korekce tohoto stavu. Používá-li se kanagliflozin jako přídatná léčba s insulinem nebo insulinovým sekretagogem, lze zvážit nižší dávku insulinu nebo insulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie. U pacientů  $\geq 65$  let je nutno vzít v úvahu funkci ledvin a riziko objemové deplece. Léčba se nemá zahajovat u pacientů s eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl  $< 60$  ml/min. Kanagliflozin se nemá používat u pacientů

s konečným stádiem onemocnění ledvin, pacientů na dialýze nebo pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených kanagliflozinem byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně život ohrožujících stavů. U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit. Léčba inhibitory SGLT2 má být dočasně přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkého chirurgického výkonu nebo závažného akutního zdravotního stavu. V dlouhodobých klinických studiích kanagliflozinu u diabetických pacientů typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby bylo u pacientů léčených kanagliflozinem pozorováno přibližně dvojnásobné zvýšení rizika amputace v oblasti dolní končetiny. Při zvýšené exkreci glukózy v moči byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida. **Interakce:** Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a riziko dehydratace a hypotenze. Kombinace s insulinem a insulinovým sekretagogem může způsobit hypoglykémii. Induktory UGT enzymů (třezalka tečkovaná, rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu. Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici kanagliflozinu. Pacienty užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy je nutno monitorovat. **Těhotenství a kojení:** Kanagliflozin nemá být užíván

během těhotenství a kojení. Při zjištění těhotenství má být léčba přerušena. Vliv kanagliflozinu na fertilitu u člověka nebyl studován, u zvířat nebyly pozorovány žádné účinky. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických studií byly hypoglykemie v kombinaci s insulinem nebo derivátem sulfonylurey, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest (pyelonefritida a urosepsy byly nahlášeny během postmarketingového sledování) a polyurie nebo polakisurie. Pacienti s poruchou funkce ledvin a pacienti ve věku  $\geq 75$  let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu. Další nežádoucí účinky viz SPC. **Balení:** PVC/Al blistr perforovaný jednodávkový, 30x1 a 100x1 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Doba použitelnosti 3 roky. Nevyžadovány žádné zvláštní podmínky uchování. **Jméno držitele registrace:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Místní zástupce držitele rozhodnutí o registraci:** Mundipharma GesmbH, Austria – organizační složka ČR, Karolinská 650/1, CZ-18600 Praha 8, Česká republika. **Registrační číslo:** EU/1/13/884/001-008. **Datum revize textu:** 11/2018. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku.



Mundipharma GesmbH, Austria  
organizační složka ČR  
Karolinská 650/1, 186 00 Praha 8-Karlín,  
www.mundipharma.cz

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



Úvodní slovo jsem psal o vánočních svátcích ještě v r. 2018. V tomto období se většinou zamýšlím nad uplynulým rokem nejen v osobním životě, ale i v diabetologii.

Doba života osob s diabetem se stále prodlužuje a stále méně se odlišuje od doby života nediabetiků. Podle mého názoru zůstává hlavním cílem diabetologů co nejkvalitnější kontrola glykemie, krevního tlaku a lipidů, ale významně se změnila naše diagnostické a léčebné možnosti. V diagnostice je stále silnější postavení kontinuálních monitorů glykemie (CGM) a intermitentně skenovatelných monitorů (flash glucose monitoring – FGM), kterými lze sledovat změny glykemie v reálném čase. Kontinuální monitory umožnily nám, a především pacientům, využívat k optimalizaci léčby nejen glykemii (jako SMBG), ale i vývoj glykemie v čase a řadu dalších parametrů, které charakterizují variabilitu glykemie v čase, dobu strávenou v hypoglykemii a v hyperglykemii. Máme k dispozici širokou škálu léčebných prostředků. Lepší dlouhodobá inzulínová analoga stran rizika hypoglykemie i variability účinku, velmi krátce působící inzulínový analog, který je možné aplikovat těsně před jídlem, a řadu léků, které snižují glykemii různým způsobem a nevyvolávají hypoglykemie. Některá antidiabetika mají další účinky (prodlužují vlastní inzulínovou sekreci, snižují KV morbiditu, mortalitu a výskyt

srdeční slabosti, zpomalují rychlost poklesu funkce ledvin nebo snižují hmotnost).

Možnosti moderní léčby však mohou některé lékaře a především pacienty vést k názoru, že staré léčebné postupy, jako je redukční dieta, pravidelná fyzická aktivita a důsledná a opakovaná edukace, již nejsou tak důležité. Adherence osob s diabetem k léčbě antidiabetiky je poměrně nízká a téměř nulová je adherence ke změně životního stylu. V r. 2018 mne nejvíce zaujalo několik studií na téma redukčních diet u osob s diabetem 2. typu. Každý diabetolog ví, že pokles hmotnosti vede ke zlepšení glykemie, ale v praxi je těžké pacienty přesvědčit, aby zhubli. Zmíním studii DiRECT, která byla publikována v *Lancetu*. Byla provedena praktickými lékaři ve Skotsku a severní Anglii a byla podporována společností Diabetes UK. Cílem bylo snížení hmotnosti u osob s recentním diabetem 2. typu o 15 a více kg/rok, a tím dosažení remise diabetu ( $HbA_{1c}$  pod 48 mmol/mol) bez medikace. Bylo osloveno 49 praktických lékařů, kteří vybrali do studie diabetiky ve věku 20–65 let s recentním diabetem (maximálně 6 let) dosud neléčených inzulínem. Jejich BMI byl 27–45 kg/m<sup>2</sup>. U osob byla ukončena antidiabetická léčba společně se zahájením tekuté redukční diety 820–853 kcal/den po dobu 3–5 měsíců. V průběhu 2–8 týdnů byla tekutá strava nahrazena nízkokalorickou dietou a u pacientů byla sofistikovanou a pravidelnou edukací

posilována jejich motivace. Studie trvala 12 měsíců a 306 osob studii dokončilo. V intervenované skupině bylo dosaženo poklesu hmotnosti o více než 15 kg u 24 % osob vs. 0 % u běžně léčené skupiny osob. Remise diabetu bylo dosaženo u 46 % osob v intervenované skupině vs. 4 % v kontrolní skupině. K remisi nedošlo u 76 osob, které zvýšily hmotnost. Remisi se podařilo dosáhnout u 7 % osob, které zhubly do 5 kg/rok, u 34 % osob, které zhubly 5–10 kg/rok, u 57 % osob s poklesem hmotnosti 10–15 kg/rok a u 86 % osob s poklesem hmotnosti 15 a více kg/rok. Kvalita života se významně zlepšila u intervenované skupiny. Výsledky této a dalších studií vedly k úpravě doporučení

léčby recentního diabetu 2. typu v Anglii, které je směřováno na praktické lékaře – snažit se dosáhnout remise diabetu pomocí nízkokalorické diety. V tomto čísle časopisu se dočtete o nových lécích, které představují vrchol neinzulinové léčby (inkretiny, glifloziny), ale i o řadě komplikací v diabetologii. Číslo jsem si přečetl již koncem roku 2018 a velmi se mi líbilo. Přeji všem čtenářům, aby si čtení tohoto čísla užili jako já. Do r. 2019 všem přeji, aby hodně sportovali (třeba na elektrokole), sportem se udržovali v tělesné i duševní kondici a aby nás stále bavila interna a diabetologie.

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

## Usnadněte svým pacientům život

Ověřeno  
českou praxí\*

Dávkování  
1x denně<sup>1</sup>

Lepší GIT  
snášenlivost<sup>2</sup>

Lepší  
adherence<sup>3,4</sup>

\* V roce 2017 se v ČR léčilo více než 41 000 diabetiků 2. typu přípravkem Glucophage<sup>®</sup> XR<sup>5</sup>

### 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 grekoma. 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, ketoza, 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. Pro Glucophage XR 750 a 1000 mg 18. 10. 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<sup>®</sup> XR. **2.** Blonde L et al. Curr Med Res Opin 2004;20:565-572. **3.** Paes AHP et al. Diabetes care 1997;20(10):1512-1517. **4.** Donnelly LA et al. Diab Obes Metab 2009;11:338-342. **5.** IMS data 12/2017.

CZ/GLUP/0218/0008

Merck spol. s r.o.

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



NOVÝ KONSENZUS ADA/EASD 2018  
PRO LÉČBU DM 2. TYPU:  
když je čas na inzulín, zvolte bazální inzulín  
s nižším rizikem hypoglykémie!



# SNÍŽTE RIZIKO HYPOGLYKÉMIE U SVÝCH PACIENTŮ S INZULINEM TRESIBA® VS GLARGIN U100<sup>2-4</sup>

U pacientů bez známého ASKVO nebo CKD, pokud je potřeba minimalizovat riziko hypoglykémie!

#### Zkrácená informace o léčivém přípravku

Tresiba® 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce Penfill®  
Tresiba® 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru FlexTouch®

**Složení:** insulínium degludecum, Penfill®: 100 jednotek insulínu degludeku/1 ml (odpovídá 3,66 mg insulínu degludeku), jedna zásobní vložka obsahuje 300 jednotek insulínu degludeku ve 3 ml roztoku, FlexTouch®: 200 jednotek insulínu degludeku/1 ml (odpovídá 7,32 mg insulínu degludeku), jedno předplněné pero obsahuje 600 jednotek insulínu degludeku ve 3 ml roztoku. **Indikace:** léčba diabetu mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. **Dávkování a způsob podání:** Tresiba® je bazální inzulín určený pouze k subkutánnímu podání jednou denně kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu. V situacích, kdy není aplikace ve stejnou denní dobu možná, umožňuje přípravek Tresiba® flexibilitu v načasování podávání inzulínu, mezi injekcemi však musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodleva. Ohledně flexibility doby podání dávky přípravku Tresiba® u dětí a dospívajících nejsou klinické zkušenosti. U DM 2. typu lze přípravek Tresiba® použít samostatně nebo v jakékoli kombinaci s perorálními antidiabetiky, s agonisty GLP-1 receptoru i s bolusovým inzulínem. U DM 1. typu se přípravek Tresiba® musí kombinovat s krátkodobě působícím inzulínem, aby se pokryla prandální potřeba inzulínu. Tresiba® je k dispozici v silách 100 jednotek/ml a 200 jednotek/ml. U přípravku Tresiba® 100 jednotek/ml může být podána dávka 1–80 jednotek v injekci v průběhu 30 s. U přípravku Tresiba® 200 jednotek/ml může být podána dávka 2–160 jednotek v injekci v průběhu 30 s. Počítadlo dávky ukazuje počet jednotek bez ohledu na sílu a při převodu pacienta na novou sílu se neprovádí žádná konverze dávkování. Pacienti s DM2: doporučovaná počáteční denní dávka je 10 jednotek. Při přechodu z bazálního inzulínu, bazál-bolus inzulínu, premixovaných inzulínů nebo samostatně míchaných inzulínů lze převést z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba® provést na základě předchozí dávky bazálního inzulínu v poměru jednotek jedna ku jedné, lze započít zvlášť snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu a následnou úpravu dávky na individuálním základě při: převědění na přípravek Tresiba® z bazálního inzulínu podávaného dvakrát denně či při převědění na přípravek Tresiba® z inzulínu glarginu (300 jednotek/ml). Pacienti s DM1: přípravek Tresiba® je určen k použití jednou denně s prandálními inzulíny. Při převědění z jiných inzulínů je třeba zvlášť snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu či oproti bazální složce v režimu kontinuální subkutánní inzulínové infuze a poté dávku individuálně upravit na základě glykemické odpovědi. Pokud je přípravek Tresiba® přidáván k agonistům GLP-1 receptoru, je počáteční denní doporučená dávka 10 jednotek. Pokud jsou agonisté GLP-1 receptoru přidávány k přípravku Tresiba®, doporučuje se snížit dávku přípravku Tresiba® o 20 %, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie. Ve všech případech je přípravek Tresiba® třeba dávkovat dle individuálních potřeb pacienta. Doporučuje se optimalizovat kontrolu hladiny glukózy úpravou dávky na základě plasmatické hladiny glukózy nalacho. Tresiba® se dodává v předplněném peru (FlexTouch®) určeném k použití s injekčními jehlami NovoFine® nebo NovoTwist® či v zásobní vložce (Penfill®) navázané k použití s aplikátory inzulínu

Novo Nordisk a injekčními jehlami NovoFine® nebo NovoTwist®, Tresiba® se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky. Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Operované používání jehel v inzulínovém peru zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit poddávkování nebo předávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. **Zvláštní skupiny pacientů:** přípravek Tresiba® může být používán staršími pacienty i pacienty s poruchou renálních a jaterních funkcí. Sledování hladiny glukózy by mělo být intenzivnější a dávka inzulínu by měla být upravena individuálně. Přípravek Tresiba® lze používat u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. Při přechodu z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba® je třeba individuálně zvážit snížení dávky bazálního i bolusového inzulínu, aby bylo minimalizováno riziko hypoglykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** hypoglykemie: příliš vysoká dávka inzulínu, vnechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. Hypoglykemie může představovat riziko při řízení či obsluze strojů. Při výrazné ztěžšené kontrole hladiny glukózy může dojít ke změně obvyklých varovných symptomů hypoglykémie. U pacientů s dlouhodobým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. Hypoglykemie: podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hypoglykemií. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hypoglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Pridružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšují pacientovu potřebu inzulínu. Pridružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledvinu, podvěšek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu. Převědění pacienta na jiný typ, značku nebo výrobce inzulínu musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování. Pacienti je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali štítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi dvěma různými silami přípravku Tresiba® či jinými inzulínovými přípravky. Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Tresiba®. Pokud je tato kombinace použita, musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoli zhoršení srdečních příznaků. Podávání inzulínu může způsobit vznik protileták proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přitomnost tělčeck protileták proti inzulínu vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii. Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k naražení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. **Významné interakce:** u řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem – viz SPC. Může být zapotřebí upravit dávku a načasování souběžné užívání inzulínových přípravků s rychlým nebo krátkodobým účinkem nebo jiné

souběžné antidiabetické léčby. **Těhotenství a kojení:** s použitím přípravku Tresiba® u těhotných a kojících žen neexistují žádné klinické zkušenosti. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulínem degludekem a humánním inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je hypoglykemie. Další nežádoucí účinky: Časté: reakce v místě vpichu. Méně časté: lipodystrofie a periferní edém. Vzácné: hypersenzitivita a kopřivka. Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžité alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta. Reakce v místě vpichu jsou obvykle mírné a přechodné a normálně vymizí během pokračování léčby. **Více viz SPC.** **Penfill®:** 5 zásobních vložek o obsahu 3 ml, FlexTouch®: 3 předplněná pera o obsahu 3 ml. **Uchovávaní:** před prvním použitím; v chladničce (2°C – 8°C). **Neuchovávejte:** zásobní vložky v blízkosti mrazáku. **Chraňte před mrazem.** Po prvním otevření: lze uchovávat v chladničce (2°C – 8°C). **Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.** **Penfill®:** Uchovávejte zásobní vložky s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **FlexTouch®:** Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním otevření maximálně 8 týdnů. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrzení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 21. leden 2013. **Datum revize textu:** 11/2018. **Dřitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk a.s. Novo Allé, Bagyverg, Dánsko. **Reg. číslo:** Penfill®: EU/112/807/007, FlexTouch®: EU/112/807/013. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk: Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.**

FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist®, Penfill® a Tresiba® jsou registrované ochranné známky společnosti Novo Nordisk.

Glargin U100, poučíte ve všech státech, byl vyroben společností Sanofi.

ADA (American Diabetes Association), ASCVO (aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění), CKD (chronické onemocnění ledvin), EASD (European Association for the Study of Diabetes).

**Reference:** 1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; doi: 10.1007/s00125-018-4729-5. 2. Marso SP, McGuire DK, Zimman B, et al for the DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:723–732. 3. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45–56. 4. Lane W, Bailey TS, Geresy G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):33–44.







## Semaglutid 1x denně prokázal větší účinnost než liraglutid

***Ve 26týdenní randomizované studii s diabetiky 2. typu, nedostatečně kompenzovanými nefarmakologickou léčbou ± metforminem, vedl semaglutid podávaný 1x denně s.c. ve 4 různých dávkách k většímu poklesu HbA<sub>1c</sub> a tělesné hmotnosti než liraglutid nebo placebo 1x denně s.c. Týdenní součet dávek semaglutidu činil 0,35–2,1 mg. Léčba semaglutidem byla spojena také s vyšším výskytem gastrointestinálních nežádoucích příhod.***

V základním programu SUSTAIN byl semaglutid hodnocen pouze v dávkách 0,5 a 1,0 mg/týden s.c. Cílem této analýzy bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost semaglutidu ve větším rozmezí dávek.

Léčbu v této studii podstoupilo 705 pacientů se vstupní hodnotou HbA<sub>1c</sub> 53–86 mmol/mol. Po randomizaci užívali semaglutid 0,05, 0,1, 0,2 nebo 0,3 mg/den, nebo liraglutid 0,3, 0,6, 1,2, nebo 1,8 mg/den, nebo placebo, přičemž všechny dávky byly podávány ve stejném s.c. objemu. Primárním sledovaným parametrem byla změna HbA<sub>1c</sub> po 26 týdnech léčby.

Výsledky ukázaly na dávce závislý pokles HbA<sub>1c</sub> a tělesné hmotnosti. U jednotlivých (vzestupných) dávek semaglutidu klesl HbA<sub>1c</sub> o 9,7, 13,0, 16,2 a 18,4 mmol/mol, u jednotlivých dávek liraglutidu činil pokles 3,1, 7,5, 6,4 a 11,9 mmol/mol (všechna  $p < 0,001$  ve prospěch semaglutidu), u placebo klesl HbA<sub>1c</sub> jen o 0,2 mmol/mol ( $p < 0,0001$  vs. semaglutid). Tělesná hmotnost po 26 týdnech klesla u semaglutidu průměrně o 2,8 až 8,2 kg, u liraglutidu o 1,5 až 3,7 kg, u placebo o 1,2 kg. Podle modelování závislosti odpovědi na dávce je denní dávka 1,8 mg liraglutidu ekvivalentní 0,06 mg semaglutidu, z hlediska snížení HbA<sub>1c</sub> i tělesné hmotnosti.

Rovněž výskyt nežádoucích příhod byl závislý na dávce. Nejčastěji se jednalo o gastrointestinální poruchy a jejich incidence byla vyšší u semaglutidu než u liraglutidu (32,8–54,0 % vs. 21,9–41,5 %). Většina

nežádoucích příhod se objevila v prvních 12 týdnech léčby a nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály. Studie zahrnovala také výzkumné rameno s flexibilní eskalací dávky semaglutidu na základě výskytu gastrointestinálních nežádoucích příhod.

Zdroj: Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS, et al. A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin. *Diabetes Care*. 2018 Sep; 41(9): 1926–1937.

### Komentář

Semaglutid je významné anti-diabetikum, které již před 3 lety na EASD v Mnichově mělo prokázáno velmi komplexní účinek zahrnující nejen snížení glykemie, ale i pozitivní kardiovaskulární efekt. Injekčně byl lék aplikován 1x týdně. Navíc byl úspěšně testován také v tabletové formě 1x denně. Efekt je obvykle srovnáván s liraglutidem.



Při zaslepení je obtížné srovnávat semaglutid podávaný 1x týdně a liraglutid podávaný 1x denně. Proto je srovnáváno i podání obou léků 1x denně. Taková studie provedená u nediabetiků zazněla loni v květnu na Evropském obezitologickém kongresu ve Vídni.

Byl prokázán výrazný efekt na redukci hmotnosti, u nediabetiků výrazně vyšší než u liraglutidu, podávaného nyní u nás obézním už běžně pod názvem Saxenda. I zde ve studii SUSTAIN (Lingvay a kol., publikováno v září 2018 v časopisu *Diabetes Care*) je srovnáváno u diabetiků 2. typu podání 1x denně obou léků, tedy semaglutidu i liraglutidu. Za 26 týdnů u špatně kompenzovaných diabetiků 2. typu, léčených metforminem a režimovými opatřeními, měla léčba semaglutidem mírně vyšší výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků.



Výsledky ukázaly výrazný pokles HbA<sub>1c</sub> a tělesné hmotnosti. Hmotnost klesla po semaglutidu až o 8,2 kg, u liraglutidu až o 3,7 kg, u placeba o 1,2 kg. Ve studii byla vypočtena ekvivalentní dávka liraglutidu, která musí být až 30x vyšší než u semaglutidu.

V rukou tedy máme nové velmi účinné antidiabetikum redukující glykemii i hmotnost, které je výrazně účinnější než oblíbený liraglutid. Českým diabetologům bude lék dostupný ještě letos.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA  
přednosta III. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

## Příznivější výsledky inzulínu degludek v porovnání s inzulínem glargin u diabetiků 2. typu v běžné klinické praxi

**Neintervenční studie CONFIRM prokázala významně větší snížení HbA<sub>1c</sub>, nižší výskyt hypoglykemie a menší riziko vysazení léčby u inzulínu degludek v porovnání s inzulínem glargin 300 j./ml u pacientů s diabetem 2. typu, kteří dosud inzulín neužívali.**

Tato studie proběhla v USA a porovnávala účinnost a bezpečnost dvou typů inzulínu u diabetiků 2. typu v rámci celého kontinua péče v podmínkách reálné praxe. Údaje pocházejí z elektronických zdravotních záznamů z několika systémů. Potenciální zavádějící faktory byly ošetřeny metodou propensity skóre a primárním sledovaným parametrem byla změna HbA<sub>1c</sub> během 180 dnů léčby.

Analyzovány byly údaje od 4 056 pacientů. V každé terapeutické skupině bylo 2 028 pacientů se srovnatelnými vstupními charakteristikami. Užívání inzulínu degludek bylo spojeno s významně větším poklesem HbA<sub>1c</sub> (o 1,25 mmol/mol,  $p = 0,03$ ), větším snížením výskytu hypoglykemie (poměr výskytu = 0,70,  $p < 0,05$ ) a větším zmenšením rizika hypoglykemie (poměr šancí 0,64,  $p < 0,01$ ) než podávání inzulínu glargin 300 j./ml.

Navíc bylo zjištěno méně časté vysazení bazálního inzulínu/přechod na jiný bazální inzulín ve skupině s inzulínem degludek (poměr rizik 0,73,  $p < 0,001$ ).

Výsledky studie CONFIRM odpovídají předchozím pozorováním ze studií farmakokinetiky s těmito inzulíny, které ukazují nižší riziko hypoglykemií a větší sílu dávky inzulínu degludek v porovnání s inzulínem glargin.

Zdroj: Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Dec 15. doi: 10.1111/dom.13616. [Epub ahead of print]

### Komentář

Současná diabetologie se vyznačuje obrovským a v minulosti zcela nevídaným výběrem různých léků a lékových skupin, a to zdaleka nejen v oblasti perorální léčby, ale také léčby injekční. Typickým příkladem je skupina dlouhodobě působících inzulínů, kde kromě „klasiky“ tedy NPH inzulínu a dlouhodobě působících analog glarginu s koncentrací 100 j./ml (glargin U100) a detemiru přibýly i tzv. dlouhodobě působící analoga 2. generace – inzulín glargin s koncentrací 300 j./ml (glargin U300) a inzulín degludek.



Oba dlouhodobě působící inzulíny 2. generace nepochybně představují významný pokrok v léčbě diabetu s výhodnějšími vlastnostmi, než tomu



bylo u 1. generace dlouhodobých analog a samozřejmě i NPH inzulínu. Nabízí se pochopitelně otázka, jsou-li oba lepší než ostatní inzulíny, který z nich je ten nejlepší. A zde už začíná být odpověď trochu složitější. Inzulín degludek má delší poločas (cca 25 hodin) a možnost větší flexibility při podávání<sup>1</sup>. Inzulín glargin se zase aplikuje v 3x menším objemu a také umožňuje flexibilní podávání (byť o něco méně než degludek)<sup>2</sup>. Při porovnání v rámci clampových studií byly publikovány dvě studie, které dopadly prakticky opačně. Jedna prokazuje vyšší variabilitu účinku a méně stabilní profil při podávání inzulínu glargin U300 ve srovnání s inzulínem degludek<sup>3</sup> a druhá naopak prokazuje nižší variabilitu a stabilnější profil při podávání inzulínu glargin U300<sup>4</sup>. Nutno říci, že clampové studie představují srovnání účinku inzulínu prakticky v „laboratorních“ podmínkách u hospitalizovaných pacientů bez vlivu reálného života. Nedávno byla navíc publikována 24týdenní randomizovaná studie BRIGHT, která srovnávala nasazení inzulínu degludek vs. glargin U300 u pacientů s diabetem 2. typu dosud neléčených inzulínem<sup>5</sup>. Studie prokázala podobný efekt obou inzulínů na kompenzaci diabetu i riziko hypoglykemií s výjimkou titračního období (do 12. týdne), kdy bylo riziko hypoglykemie mírně nižší při podávání inzulínu glargin U300.

No, a jako by různorodých výsledků nebylo dost, přichází ještě neintervenci studie CONFIRM – tedy srovnání vlivu inzulínu degludek vs. glargin U300 v reálné klinické praxi<sup>6</sup>. V této retrospektivní analýze z elektronických zdravotních záznamů z několika systémů v USA byla primárním sledovaným parametrem změna HbA<sub>1c</sub> během 180 dnů léčby, přičemž byly analyzovány údaje od 4 056 pacientů. Užívání inzulínu degludek bylo spojeno s významně větším poklesem HbA<sub>1c</sub> (o 1,25 mmol/mol,  $p = 0,03$ ), větším snížením výskytu hypoglykemie (poměr rizik = 0,70,  $p < 0,05$ ). Navíc bylo zjištěno méně časté vysazení bazálního inzulínu/přechod na jiný bazální inzulín ve skupině s inzulínem degludek než s inzulínem glargin U300 (poměr rizik 0,73,  $p < 0,001$ ).

Jak by tedy zněla odpověď na výše uvedenou otázku, které z obou inzulínových analog je to nejlepší? Asi by zněla podobně, jako svého času na některé

otázky odpovídal pan prezident Václav Klaus. Tedy, že ta otázka je špatně položená ☹. Diabetem 2. typu je nesmírně heterogenní onemocnění zahrnující pacienty s nesmírně různorodými charakteristikami. U těch, kteří potřebují maximální flexibilitu doby aplikace, se jako nejvýhodnější bude jevit velmi pravděpodobně degludek, podobně jako u řady dalších skupin vyžadujících co největší jednoduchost a co nejdelší poločas. U jiných skupin může být naopak výhodnější podávání inzulínu glargin U300, případně i „klasických“ dlouhodobě působících analogů glarginu U100 a detemiru. 24týdenní klinická studie je vždy jen určitým výsekem kratšího časového období a relativně předvybraných pacientů splňujících vstupní kritéria. Studie z reálné klinické praxe jako výše citovaná práce Tibaldiho přináší charakteristiky pacientů blíže běžné klinické praxi, ale budou vždy do jisté míry omezeny retrospektivitou provedených analýz a omezeným množstvím parametrů, které je takto možné sledovat.

Sám se budu velmi těšit na výsledky podobných srovnání z České republiky, kde již několik let můžeme využívat inzulín glargin U300 a nyní nově i inzulín degludek a především na zkušenosti z vlastní klinické praxe. Již nyní si ale dovoluji předpovědět, že žádný z těchto dvou inzulínů nebude univerzálně nejlepší pro všechny pacienty. To totiž není a nebude žádné jedno antidiabetikum. Je ale skvělé, že máme zase o něco širší výběr léčby, a navíc vzdělaní diabetologové, kteří mohou z tohoto bohatého portfolia vybrat tu nejlepší kombinaci pro konkrétního pacienta.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Centrum diabetologie a Centrum experimentální medicíny, IKEM

Zdroje:

1. Gough SC, Harris S, Woo V, Davies M. Insulin degludec: Overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012.
2. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1849–60.
3. Heise T, Norskov M, Nosek L et al. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1032–9.



4. Bailey TS, Pettus J, Roussel R et al. Morning administration of 0.4U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2018; 44: 15–21.
5. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL

- Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2147–54.
6. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018.

## Dapagliflozin snížil riziko hospitalizace pro srdeční selhání a zpomalil progresi renálního onemocnění u diabetiků 2. typu s KV onemocněním nebo vysokým KV rizikem

***Jak jsme již publikovali v předešlém čísle, studie DECLARE-TIMI 58 prokázala kardiovaskulární (KV) bezpečnost dapagliflozinu srovnatelnou s placebem, ale přinesla i údaje, které svědčí pro příznivý vliv tohoto inhibitoru SGLT-2 na riziko hospitalizace pro srdeční selhání a progresi renálního onemocnění.***

DECLARE-TIMI 58 byla velká studie hodnotící KV bezpečnost dapagliflozinu v porovnání s placebem u více než 17 000 diabetiků s KV onemocněním nebo vysokým KV rizikem. Tato studie zahrnovala přes 10 000 pacientů bez zjevného aterosklerotického onemocnění, což je populace, u níž údaje o inhibitech SGLT-2 dříve chyběly. V průběhu 4,2 let sledování se velká KV příhoda (úmrť z KV příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda) objevila u 1 500 pacientů. Incidence byla srovnatelná ve skupině s dapagliflozinem i s placebem, čímž dapagliflozin prokázal non-inferioritu z hlediska KV bezpečnosti. Sekundární sledované parametry dále ukázaly o 27 % nižší riziko hospitalizace pro srdeční selhání (SS) při léčbě dapagliflozinem v porovnání s placebem (95% CI 0,61–0,88). Výskyt hospitalizací pro SS byl součástí sekundárního sledovaného parametru, který zahrnoval také úmrť z KV příčin. Tento parametr se při léčbě dapagliflozinem vyskytoval významně méně často jak u pacientů se známým

KV onemocněním, tak u pacientů s vysokým KV rizikem.

Přínos dapagliflozinu byl zjištěn také u dalšího složeného sekundárního sledovaného parametru, který zahrnoval úmrť z renálních příčin, rozvoj konečného stadia renálního onemocnění nebo pokles eGFR nejméně o 40 % na hodnotu < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nižší riziko progresi renálního postižení při léčbě dapagliflozinem v porovnání s placebem (o 24 %) bylo pozorováno nezávisle na přítomnosti aterosklerotického KV onemocnění, SS nebo chronického onemocnění ledvin při vstupu do studie.

Tato studie navíc nepotvrdila obavy vyplývající z předchozích KV studií s inhibitory SGLT-2 ohledně zvýšeného rizika cévních mozkových příhod, amputací nebo zlomenin.

Data ze studie DECLARE-TIMI 58 ukazují, že dapagliflozin může předcházet hospitalizaci pro SS a možná i snižovat pravděpodobnost progresi renálního onemocnění i u diabetiků 2. typu bez známého KV onemocnění.

Zdroj: Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print]



## Komentář

### Úvod

Dapagliflozin je první zástupce inhibitorů SGLT-2, který byl použit v široké klinické praxi. V roce 2014 byla pod vedením prestižní expertní skupiny TIMI (the Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group v čele s profesorem Sabatinim (Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts) zahájena dlouhodobá prospektivní, mezinárodní, randomizovaná klinická studie DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events). Tato studie ověřovala KV (kardiovaskulární) bezpečnostní profil dapagliflozinu, podobně jako byla KV bezpečnost hodnocena u dalších zástupců skupiny inhibitorů SGLT-2 – empagliflozinu (EMPA-REG OUTCOME) a canagliflozinu (CANVAS). Výsledky z těchto studií znamenaly významný posun v přístupu k léčbě diabetiků 2. typu.



Randomizované klinické studie s přesně definovanými populacemi pacientů a cíli jsou dnes zlatým standardem v hodnocení KV bezpečnosti antidiabetik. Diabetes 2. typu jako nosologická jednotka je definován svou patogenezi, etiologií, projevem a výskytem. Kromě jednotného patogenetického rysu – hyperglykemie – je to ale typicky multifaktoriální nemoc. Diabetici 2. typu se mezi sebou liší dobou trvání diabetu, která souvisí se stavem endogenní sekrece inzulínu, mírou snížení citlivosti k inzulínu a řadou dalších faktorů (zejména renální funkce, přítomnost mikrovaskulárních komplikací, ale i věk a další komorbidity). Jednotlivé KV randomizované klinické studie se zaměřují rozdílně i na primární či sekundární KV prevenci ve vztahu ke zkoumanému léku. Přímé srovnání těchto studií mezi sebou je proto obtížné, a proto je tak významné, že jejich zásadní závěry jsou jednotné.

Výsledky studie DECLARE byly prezentovány 10. listopadu 2018 na kongresu AHA (American Heart Association) v Chicagu a současně publikovány v *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>.

### DECLARE – design

Placebem kontrolovaná mezinárodní studie DECLARE byla zahájena v roce 2014 a doba

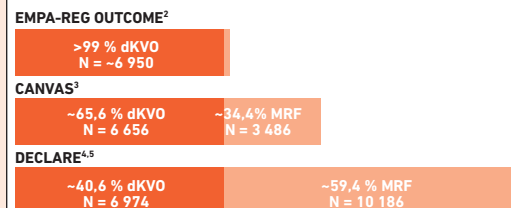
sledování pacientů je zatím z dosavadních KV studií nejdelší. Od předchozích již uzavřených dvou KV studií EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) a CANVAS (canagliflozin) se liší i největším počtem zařazených pacientů (17 160 diabetiků 2. typu), jejichž charakteristika se velmi blíží reálné klinické praxi, kdy většina diabetiků 2. typu dosud neprodělala KV příhodu<sup>2</sup>. Výběrovým kritériem pro zařazení do studie bylo kromě věku (nad 40 let) buď již prodělané KV onemocnění (ischemická choroba srdeční, cerebrovaskulární onemocnění, ischemická choroba dolních končetin) nebo přítomnost rizikových KV faktorů (muži nad 55, ženy nad 60 let a jeden z dalších faktorů – dyslipidemie, hypertenze, kouření). Pacienti v sekundární prevenci (tedy již s KV příhodou v anamnéze) představují třetinu všech zařazených diabetiků 2. typu, u dvou třetin pacientů byl sledován efekt dapagliflozinu v primární prevenci. Tato skupina pacientů se svým profilem nejvíce přibližuje typickému diabetikovi 2. typu v běžné praxi, a v tom se studie DECLARE výrazně odlišuje od ostatních studií (Obrázek 1).

### DECLARE – výsledky

Primárně byly hodnoceny četnost výskytu MACE (KV úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) a také kompozitní cíl (KV smrt + hospitalizace pro srdeční selhání). Sekundárně byl sledován vývoj chronického onemocnění ledvin (pokles glomerulární filtrace nebo terminální stav

#### DECLARE má dosud největší podíl a počet pacientů s T2D s nízkým KV rizikem ze všech KV studií se SGLT-2i

V populaci pacientů s diabetem 2. typu většina nemá diagnostikované KV onemocnění<sup>1</sup>



KV – kardiovaskulární; dKVO – diagnostikované kardiovaskulární onemocnění; MRF – modifikovatelné rizikové faktory, SGLT-2i – inhibitory sodiko-glukózového kotransportéru 2; T2D – diabetes 2. typu

1. Einarson TR, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83; 2. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128; 3. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657; 4. Razi, et al. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1102–1110; 5. Wiviott SD et al. Online a head of print. *N Engl J Med*. 2018

Obrázek 1.



chronického onemocnění ledvin) a celková mortalita. Po průměrné době sledování 4,2 roku byla ve výskytu MACE (95% CI; méně než 1,3;  $p$  méně než 0,001) potvrzena bezpečnost dapagliflozinu proti placebo (non-inferiorita). U pacientů s dapagliflozinem byl procentuálně nižší výskyt MACE proti placebo, ale nebyl statisticky významný (8,8 % vs. 9,4 %; HR = 0,93; 95% CI, 0,84 vs. 1,03;  $p$  = 0,17). Počet KV úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání však u nich byl signifikantně nižší (4,9 % vs. 5,8 %; HR = 0,83; 95% CI, 0,73 vs. 0,95;  $p$  = 0,005)<sup>1</sup>. Výskyt samotného srdečního selhání byl u pacientů s dapagliflozinem nejen numericky, ale i statisticky významně nižší (2,5 % vs. 3,3 %; HR = 0,73; 0,61–0,88). Významný je nález (ve shodě s již známými výsledky ostatních SGLT-2 inhibitorů<sup>3</sup>, že dapagliflozin zpomaluje progresi onemocnění ledvin. DECLARE navíc ukázala, že je tento efekt i u pacientů s dobrou renální funkcí: HR = 0,53 (0,43; 0,66). V celkovém zhodnocení bylo potvrzeno, že protektivní renální efekt (trvalý více než 40% pokles eGFR k eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nové terminální renální selhání nebo smrt z renální nebo KV příčiny) byl numericky signifikantně snížen (4,3 % vs. 5,6 %; HR = 0,76; 0,67–0,87).

Dapagliflozin neovlivnil signifikantně výskyt MACE v primární prevenci, u pacientů v sekundární prevenci je patrný trend k jejich redukcí. Významný je příznivý efekt dapagliflozinu na výskyt srdečního selhání v sekundární (potvrzení dosavadních výsledků z KV studií), tak i v primární prevenci. Vliv dapagliflozinu na snížení rizika MACE nebyl ve studii DECLARE tak výrazný jako ve studiích EMPA-REG OUTCOME a CANVAS, je však nutné zohlednit odlišné složení studované populace, jak je patrné z obrázku 1.

### **DECLARE – bezpečnost dapagliflozinu**

Dapagliflozin je dobře tolerovaný a snášený lék. Výskyt závažných nežádoucích příhod byl u pacientů s dapagliflozinem nižší než u placebo (34,1 vs. 36,2 %). Velmi pečlivě byl sledován výskyt iktů (vyšší výskyt v EMPA-REG OUTCOME) a amputací (vyšší výskyt nízkých amputací v CANVAS). U dapagliflozinu nebyl zjištěn rozdíl oproti jejich výskytu proti placebo. Nepřekvapivě

a v malém počtu (podobně jako u empagliflozinu a canagliflozinu) byly hlášeny častěji případy diabetické ketoacidózy (0,3 % dapagliflozin vs. 0,1 % placebo;  $p$  = 0,02 a genitální infekce (0,9 % vs. 0,1 % u placebo,  $p$  menší než 0,0001). Karcinom močového měchýře a Fourinerova gangréna se u pacientů s dapagliflozinem vyskytly v nižší míře než u placebo.

### **Závěr**

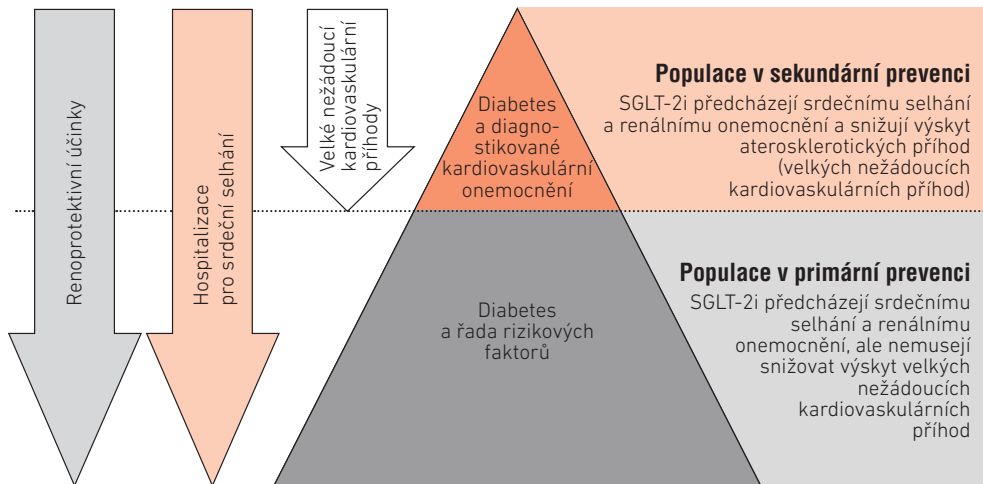
Kardiovaskulární studie DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozinem je největší ze studií, zkoumajících bezpečnost a efektivitu SGLT-2 inhibitorů. Prezentuje primární a sekundární prevenci u širokého spektra diabetiků 2. typu. Výskyt kompozitního ukazatele KV smrti a srdečního selhání byl prokazatelně nižší u pacientů léčených dapagliflozinem, a to bez ohledu na přítomnost KV onemocnění nebo srdečního selhání. Studie DECLARE také potvrdila protektivní renální efekt dapagliflozinu a dobrou toleranci a snášenlivost dapagliflozinu.

Inhibitory SGLT-2 jsou antidiabetika, která nejen efektivně snižují hyperglykemii, ale mají i další příznivé KV (ať už v rámci sekundární či primární prevence) či renální účinky. Uplatní se u diabetiků 2. typu v primární prevenci (starší pacienti s vyšším LDL cholesterolem, hypertenzí či kouřením) i v sekundární prevenci (po prodělané aterosklerotické KV příhodě). Z analýzy výsledků tří KV studií s dapagliflozinem, empagliflozinem a canagliflozinem (20 650 pacientů s aterosklerotickým KV onemocněním a 13 672 s mnohočetnými rizikovými KV faktory, ale ještě bez manifestního KV onemocnění, je zřejmé, že jde o skupinu léků s významným kardiorenálním protektivním účinkem<sup>3</sup>.

SGLT-2 inhibitory významně snižují riziko hospitalizace pro srdeční selhání (31 %), smrt z KV příčiny nebo hospitalizaci pro srdeční selhání (34 %), závažné KV příhody (11 %) a renální onemocnění (45 %). Kardiorenální efekt se v průběhu diabetu 2. typu liší. Většinová populace diabetiků 2. typu významně profituje ze snížení rizika srdečního selhání a renálního onemocnění (Obrázek 2). K tomu, aby byl protektivní efekt SGLT-2 inhibitorů kliniky dostatečně využít, je nezbytné tyto léky zařadit do léčby k metforminu co nejdříve – tedy v období



## Kardiorenální účinky SGLT-2i



Obrázek 2.

primární prevence<sup>4</sup>. Hodnota glomerulární filtrace 90 ml za minutu, může být u diabetika 2. typu již projev renálního postižení (cave hyperfiltrace jako první známka renálního onemocnění). Protektivní renální efekt dapagliflozinu byl jasně potvrzen ve studii DECLARE, kde byla střední hodnota glomerulární filtrace 85 ml za minutu. Podobně je pozdě zařazovat SGLT-2 inhibitory do léčby v okamžiku, kdy se již klinicky projeví známky srdečního selhání. Zejména to platí pro pacienty se zachovanou ejection frakcí, tedy pro každého druhého pacienta se srdečním selháním<sup>5</sup>. Ve studii CVD-REAL s dapagliflozinem, empagliflozinem a canagliflozinem

nebyly u sledovaných KV parametrů, srdečního selhání ani v průběhu renálního onemocnění zjištěny rozdíly mezi jednotlivými glifloziny, což svědčí spíše pro tzv. class efekt SGLT-2 inhibitorů<sup>6</sup>. Zdá se tedy, že je již čas k přehodnocení byt recentního doporučeného algoritmu léčby DM 2. typu<sup>7</sup> a zvažení postavení gliflozinů jako standardního léku do kombinace s metforminem již na začátku diagnózy diabetu 2. typu.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

III. interní gerontometabolická klinika LF UK  
a FN Hradec Králové

### Zdroje:

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print].
2. Einerson TR et al. *Cardiovascular Diabetol* 2018; 17: 83.
3. Zelniker TA et al. *Lancet* 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590).
4. Verma S et al. *Lancet* 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140.6736\(18\)32824](http://dx.doi.org/10.1016/S0140.6736(18)32824).
5. Maack Ch, Lehrke M, Backs J. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions:

a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2018) 39: 4243–4254.

6. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study. *Circulation*. 2017; 136: 249–259.
7. ADA. *Diabetes Care*. 2018, 41 (suppl1): S73–S85.



## Při nasazení inzulínu glargin u diabetiků 2. typu je přínosem pokračovat v podávání sitagliptinu

**Nedávno publikované výsledky studie CompoSIT-I ukázaly, že u diabetiků 2. typu, kterým je z důvodu nedostatečné kompenzace při léčbě metforminem + sitagliptinem nasazen inzulín glargin, vede po-**

**kračující podávání sitagliptinu k většímu snížení HbA<sub>1c</sub> při nižší dávce inzulínu a bez zvýšení rizika hypoglykemie.**

### Metody

Do této studie byli zařazeni diabetici 2. typu nedostatečně kompenzovaní při léčbě metforminem ( $\geq 1\,500$  mg/den) + inhibitorem DPP-4, anebo derivátem sulfonylurey (SU). Pacienti se sitagliptinem byli přímo randomizováni, u ostatních pacientů byla léčba jiným inhibitorem DPP-4 anebo derivátem SU změněna na sitagliptin a k randomizaci došlo po stabilizaci léčby. Při randomizaci byli pacienti rozděleni do skupiny s pokračujícím podáváním sitagliptinu a do skupiny s podáváním placeba namísto sitagliptinu. Ve stejné době jim byl nasazen inzulín glargin, jehož dávka byla titrována k cílové hodnotě glykemie nalačno 4,0–5,6 mmol/l.

### Výsledky

Zařazeno bylo 743 pacientů, jejichž průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> činila 72,6 mmol/mol a délka trvání diabetu byla 10,8 roku. Po 30 týdnech randomizované léčby došlo k průměrnému poklesu HbA<sub>1c</sub> o 20,5 mmol/mol ve skupině se sitagliptinem a o 15,5 mmol/mol ve skupině s placebem ( $p$  pro rozdíl  $< 0,001$ ). Ve skupině s pokračujícím podáváním sitagliptinu byl zjištěn větší podíl pacientů s HbA<sub>1c</sub>  $< 53$  mmol/mol (54 % vs. 35 %) a nižší průměrná denní dávka inzulínu glargin (53 jednotek vs. 61 jednotek) než ve skupině s placebem. Výskyt hypoglykemie, nežádoucích příhod celkově a změna tělesné hmotnosti byly v obou skupinách srovnatelné.

### Závěr

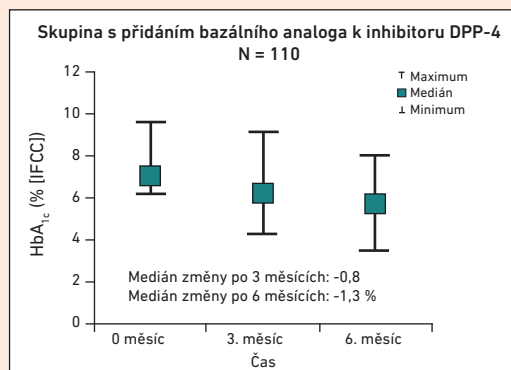
Při nasazení inzulínu glargin u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu je výhodné po-

nechat sitagliptin, protože tato kombinace vede k většímu snížení HbA<sub>1c</sub> při nižší dávce inzulínu a při srovnatelné bezpečnosti.

Zdroj: Roussel R, Duran-García S, Zhang Y, et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov 4. [Epub ahead of print]

### Komentář

Sitagliptin je „zlatý standard“ léčby diabetu 2. typu. Je to úspěšná molekula, která vyniká třemi vlastnostmi. Je bezpečná, nevyvolává hypoglykémii a nevykazuje žádné frekventní závažné nežádoucí účinky. Nezpůsobuje hypoglykémii: riziko vzniku hypoglykemie je na úrovni placeba. Nevyvolává žádné subjektivní potíže: pacienti nejsou odrazováni od terapie, proto je pro léčbu sitagliptinem typická vysoká compliance.







Sitagliptin je registrován pro všechny možné kombinace použití, v České republice je však reálně jeho hrazení omezeno tzv. indikačním omezením „P“. V současnosti není stále uzavřená hloubková revize celé skupiny gliptinů, která by měla vést k uvolnění limitu glykovaného hemoglobinu (věřme, že se sníží na 54 mmol/mol) a velmi pravděpodobně rozvolnění preskripčního omezení pro další odbornosti. Současně se v návrhu objevilo explicitní omezení hrazení kombinace gliptinů s inzulinem. Česká diabetologická společnost oponovala, ale jak nakonec vše dopadne, není jisté.

Byla by to velká škoda, jak ostatně potvrzuje i komentovaná práce. Kombinace tří „zlatých standardů“ (metformin, sitagliptin a inzulin glargin)

je nejen bezpečná a účinná, ale i logická z patofyziologického hlediska. Sitagliptin totiž ovlivní bezpečně zejména exkurze postprandiální glykemie, což nedokáže bazální analog a metformin jenom částečně.

Před několika lety Diabetická asociace iniciovala prospektivní observační projekt PROROK, v jehož jedné větvi bylo vyhodnocena i efektivita a bezpečnost právě kombinace gliptin s bazálním analogem. Výsledek je velmi pěkný, jak je vidět na obrázku. Byla by velká škoda, kdyby již nadále nebylo možné používat této kombinace.

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

## Nedostatečná glykemická kompenzace prokazatelně zvyšuje riziko závažných infekcí

**Souvislost mezi přítomností diabetu a rizikem infekcí je známa. Britští autoři se v nové studii zaměřili na vztah mezi jednotlivými kategoriemi hladiny HbA<sub>1c</sub> a výskytem infekcí u diabetiků.**

Data o HbA<sub>1c</sub> získali z primární péče v Anglii z let 2008–2009 od 85 312 pacientů s diabetem ve věku 40–89 let. Informace o infekcích pocházejí z let 2010–2015 a jedná se o infekce vyžadující předepsanou léčbu, hospitalizaci nebo vedoucí k úmrtí. Zkoumání byli pacienti s diabetem 1. a 2. typu zvláště i dohromady a byli porovnání s věkem a podobnými odpovídajícími kontrolami (n = 153 341).

Výsledky ukázaly stoupající riziko dlouhodobých infekcí se zvyšující se hladinou HbA<sub>1c</sub>. V porovnání s osobami bez diabetu měli dobře kompenzovaní diabetici (HbA<sub>1c</sub> 42–53 mmol/l) o 41 % vyšší riziko hospitalizací pro infekční onemocnění (poměr incidencí [IRR] = 1,41, 95% CI 1,36–1,47), přičemž u špatně kompenzovaných diabetiků (HbA<sub>1c</sub> ≥ 97 mmol/mol) bylo toto riziko téměř 5násobné

(IRR = 4,70, 95% CI 4,24–5,21). U diabetiků 1. typu se špatnou kompenzací bylo riziko hospitalizace z důvodu infekce ještě vyšší (IRR = 8,47, 95% CI 5,86–12,24). Souvislost byla statisticky významná i po úpravě na délku trvání diabetu a další potenciálně zavádějící faktory.

Na zvýšení rizika infekcí u diabetiků se nejvíce podílely závažné infekce, především infekce kostí a kloubů (46 %), endokarditida (26 %), tuberkulóza (24 %), sepse (21 %), dále hospitalizace z důvodu infekce (17 %) a fatální infekce (16 %).

Tato analýza dokládá silnou a pravděpodobně kauzální korelaci mezi glykemií a rizikem infekcí u diabetu 1. i 2. typu, kterou nelze vysvětlit délkou trvání diabetu. Snížení výskytu infekcí u diabetiků by se mělo stát jedním z významných témat výzkumu.

Zdroj: Critchley JA, Carey IM, Harris T, et al. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018 Oct; 41(10): 2127–2135.



## Komentář

Diabetes mellitus představuje významný rizikový faktor pro rozvoj celé řady infekcí, což již bylo prokázáno v mnoha studiích. Přesto však byla pozornost odborné veřejnosti zaměřena především na důležité mikro- a makrovaskulární či metabolické komplikace a možnosti jejich ovlivnění pomocí nových terapeutických přístupů. V posledních letech, i s ohledem na narůstající význam infekčních komplikací, byla publikována řada studií, které se touto tématu i jejich možné prevenci věnují.

Právě jednou z nich je předkládaná kohortová studie britských autorů, jejímž cílem bylo stanovit riziko rozvoje sledovaných infekcí či infekčních komplikací u pacientů s diabetem 1. a 2. typu v závislosti na jeho kompenzaci. Kompenzace diabetu byla hodnocena před samotným rozvojem infekce, což spolu s počtem sledovaných osob představuje silnou stránku studie.

Z výsledků této studie jednoznačně vyplývá, že diabetes v závislosti na typu a kompenzaci zvyšuje nejen riziko rozvoje vybraných infekcí, ale i nutnost hospitalizace či úmrtí na infekční onemocnění, přičemž ohroženější jsou pacienti s DM 1. typu a senioři. Pro lékaře, který se infektologické problematice rutinně nevěnuje, představuje důležité zjištění, že samotný DM nezvyšuje pouze riziko infekcí, které jsou typicky s tímto onemocněním spojovány, jako infekce kostí a kloubů, kůže a měkkých tkání, močových cest či gastrointestinálního traktu, ale i závažných a život ohrožujících stavů, jakými jsou sepse, infekční endokarditida či pneumonie. Možné vysvětlení spočívá v komplexním ovlivnění celé řady procesů buněčné i humorální imunity, mimo jiné přímým ovlivněním funkce fagocytů, exprese vybraných cytokinů či zhoršením funkce komplementu. Susceptibilita k řadě častých infekcí však vyplývá i z mikro- či makrovaskulárních komplikací samotného diabetu, především pak z ischemického poškození



periferních tkání či zhoršením kožní citlivosti následkem neuropatie.

Autoři studie se ve své publikaci zároveň zamýšlejí nad tím, jak by bylo možné dopad infekčních komplikací snížit. Přestože tato studie nezjišťovala, zda těsnější kompenzace diabetu sníží možné riziko rozvoje infekce, autoři citují vybrané publikace, ze kterých vyplývá, že tento benefit lze očekávat zejména u obézních diabetiků 2. typu s vysokými hodnotami glykovaného hemoglobinu. Naopak však varují před těsnou kompenzací u starších „křehkých“ pacientů s nízkým BMI, u kterých bylo naopak prokázáno nejen dobře známé zvýšené riziko hypoglykemie, pádů, kardiovaskulární mortality, ale i samotných infekčních komplikací. V možné prevenci infekcí u diabetiků bychom však neměli opomíjet ani očkování, přičemž u těchto pacientů je jednoznačně doporučováno pravidelné očkování proti sezónní chřipce a pneumokokovým infekcím.

Diabetici představují typické pacienty, o které se infektologové v současnosti starají. V minulosti bylo pro náš obor příznačné především jeho izolační zaměření a péče o imunokompetentní jedince s infekcí vyvolanou primárním patogenem (např. mladý a jinak zdravý pacient s akutní virovou hepatitidou či salmonelózou). Zatímco v současné době je naším typickým pacientem interně polymorbidní a sekundárně imunodeficientní nemocný obvykle vyššího věku, přičemž v etiologii infekce se uplatňují oportunní nebo nozokomiální agens, která bývají rezistentní na běžně užívaná antiinfektiva. Spolu s rozvojem medicíny a s nárůstem počtu imunodeficientních pacientů (orgánové transplantace, transplantace krvetvorných buněk, imunosupresivní léčba apod.) bude význam právě oportunních, nozokomiálních či obtížně léčitelných infekcí narůstat, z čehož vyplývá nutnost úzké mezioborové spolupráce a rozvoj konziliární činnosti v infekčním lékařství.

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK, Nemocnice Na Bulovce a Katedra infekčního lékařství IPVZ, Praha



## Riziko diabetické polyneuropatie stoupá s hladinou HbA<sub>1c</sub> i rychlostí jejího nárůstu

**Analýza dánské větve anglicko-dánské studie ADDITION přinesla výsledky týkající se časové trajektorie kardiometabolických rizikových faktorů 13 let před diagnózou diabetické polyneuropatie.**

Do této vložené studie bylo zahrnuto 452 diabetiků 2. typu, u nichž byla diagnostikována diabetická polyneuropatie. Pomocí multivariačních logistických regresních modelů byl zkoumán časový vývoj jednotlivých rizikových faktorů v předcházejících 13 letech po úpravě na pohlaví, věk, délku trvání diabetu, tělesnou výšku a randomizační skupinu ve studii.

Jak ukázaly výsledky, s rozvojem diabetické polyneuropatie souvisela vysoká vstupní hladina HbA<sub>1c</sub>: na každé zvýšení hladiny HbA<sub>1c</sub> o 10 mmol/l

bylo riziko polyneuropatie o 68 % vyšší. Byla prokázána i souvislost s rychlostí nárůstu této hodnoty: na každé zvýšení HbA<sub>1c</sub> o 10 mmol/mol během 10 let stouplo riziko polyneuropatie o 59 %. Častěji se polyneuropatie rozvinula také u diabetiků s větší tělesnou hmotností (na každých 5 kg o 20 % častěji), větším obvodem pasu (na každých 5 cm o 27 % častěji) a s vyšším BMI (na každé 2 kg/m<sup>2</sup> o 24 % častěji).

Jak uzavírají autoři, na rozvoj diabetické polyneuropatie nemá vliv jen hladina HbA<sub>1c</sub>, ale také rychlost jejího nárůstu. Jako rizikový faktor diabetické polyneuropatie byla potvrzena i obezita.

Zdroj: Andersen ST, Witte DR, Andersen H, et al. Risk-Factor Trajectories Preceding Diabetic Polyneuropathy: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018 Sep; 41(9): 1955–1962.

### Komentář

Článek dánských autorů pojednává o diabetické polyneuropatii (DPN) u dánské větve pacientů ze studie ADDITION nově zjištěných diabetiků 2. typu na základě screeningového vyšetření u praktických lékařů. Výhodou studie byl poměrně velký počet původně zařazených pacientů a dlouhodobé sledování, nevýhodou pak velký počet pacientů, kteří sledování nedokončili. „Drop-out“ studie byl poměrně velký – více než 70 % pacientů. Sami autoři tyto „**selection bias**“ přiznávají – ti pacienti, kteří se nedostavili ke kontrolním vyšetřením, měli pravděpodobně mnohem častěji DPN než ti, kteří dokončili 13leté sledování (byli starší s častějším výskytem kardiovaskulárních onemocnění).

Nepřekvapuje proto, že v této studii byla zjištěna relativně nízká prevalence DPN, než se obvykle udává – pouze 27 % po 13 letech od zjištění diabetu 2. typu. Např. v USA se v současnosti uvádí,



že 26–47 % diabetiků má DPN, v Evropě se předpokládá výskyt neuropatie u 10–54 % diabetiků. Sami jsme zjistili, že DPN není v diabetologických ambulancích často dostatečně diagnostikována – byla uvedena pouze u 54 % pacientů, u nichž jsme zjistili těžkou neuropatii pomocí neinvazivních vyšetření.

Výskyt DPN závisí nejen na výběru pacientů, ale i na použité diagnostické metodě, pro niž zatím neexistují standardní doporučení. Proto se ani v naší republice dosud nevede registr DPN, na rozdíl od jiných komplikací diabetu. V dánské větvi studie ADDITION použili poměrně sofistikované metody pro diagnostiku DPN – tzv. Toronto kritéria, na základě vyšetření vedení nervus suralis pomocí screeningového přístroje DPNCheck a podle přítomnosti známek DPN (abnormální kotníkové reflexy, kvalitativní vyšetření vibračního cití ladičkou a vyšetření taktilního cití 10g monofilamenty) a/nebo podle přítomnosti symptomů DPN. Přístroj DPNCheck je sice poměrně přesný, avšak toto vyšetření zahrnuje pouze silná myelinizovaná vlákna a nikoli tenká vlákna, jejichž poškození bývá časnější



známkou DPN, a proto může řada pacientů s počínající DPN unikat správné diagnóze. Navíc může být rozdíl i v hodnocení tohoto vyšetření – např. ve švédské studii M. Patersona, která byla referována ve Výhledech a výzvách diabetologie v prosinci 2018, zjistili užší souvislost zvýšení glykovaného hemoglobinu se snížením amplitudy akčního potenciálu nervus suralis než se zpomalením vedení nervového vzruchu. Diagnostika známek a symptomů DPN může být značně subjektivní, a to zvláště v podmínkách všeobecných praxí. Pacienti ve vyšším věku mívají „fyziologicky“ snížené reflexy i citlivost i řadu subjektivních symptomů a je těžké odlišit, co je patologické. Navíc vyšetření monofilamenty i ladičkou je poměrně málo senzitivní, jak např. ukázali angličtí autoři na loňské konferenci Diabetic Foot Study Group EASD: prevalence DPN u 15 pečlivě vyšetřených pacientů se značně lišila podle použité metody vyšetření: nejpřesnější metodou, kterou testovali tenká i silná vlákna (NeuroCheck) byla zjištěna v 93 %, 10g monofilamenty ve 20 %, biothesiometrem v 67 % a náplastovým testem Neuropad v 80 %, pomocí Neuropatic Disability Score pak v 73 %. Je pozoruhodné, že největší shodu s nejpřesnější metodou mělo vyšetření Neuropadem, které se u nás bohužel ještě stále plošně nezavedlo.

Nejzajímavější součástí publikace zůstává diskuse o tom, jaké faktory vedou k diabetické neuropatii. Autoři prokázali, že nejen bazální hodnota glykovaného hemoglobinu při zjištění diabetu, ale i jeho vzestup při měření za 6 let a za 13 let, jsou hlavními faktory spojenými s DPN. Zajímavým nálezem

byla i asociace DPN s obezitou, oproti tomu spojení s poruchou lipidů prokázáno nebylo. Asociace se strmějším vzestupem glykovaného hemoglobinu, a to i v relativně uspokojivých hodnotách při dlouhodobém sledování, si zaslouží pozornost a je dalším argumentem pro naši snahu o dlouhodobě velmi dobrou kompenzaci diabetiků 2. typu.

prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.  
IKEM

Zdroje:

1. Alvaro-Alfonso F., Lazaro Martinez J., Oreja S. et al. Early diagnosis of diabetic neuropathy using a quantitative sensory testing device (a pilot study). Abstracts DFSG of the EASD 2018; P066
2. Gupta A., Gupta Y. Diabetic neuropathy. Recent advances in endocrinology 2014; 64: 7014–718.
3. Jirkovská A. et al. Identification of patients at risk for diabetic foot: a comparison of standardized noninvasive testing with routine practice at community diabetes clinics. *J Diabetes Complications*. 2001; 15: 63–8.
4. Kaku M., Vinik A., Simpson D. Pathways in the diagnosis and management in diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep* 2015; 15–35.
5. Kempler P., Czupryniak L., Garcia-Verdugo R. et al. Perspectives in diabetic neuropathy: update on diagnostic criteria and treatment options. *Diabetes Stoffw Herz* 2017; 26: 279–285.
6. Paterson M., Pingel R., Lagali N. et al. Associations between HbA<sub>1c</sub> and peripheral neuropathy in 10-year follow-up study of people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and Type 2 diabetes. *Diabet med* 2017; 34: 1756–1764
7. Peltier A., Goutan S., Callaghan B. Painful diabetic neuropathy. State of art review. *BMJ* 2014; 348: 1799.
8. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diab Care* 2011; 33: 2285–2293.

## Skóre genetického rizika má významný vliv na riziko kardiovaskulárních příhod i u diabetiků 2. typu

Kohortová studie vycházející ze studie ACCORD ukázala, že lokusy spojené s rozvojem ischemické choroby srdeční (ICHS), které byly identifikovány u obecné populace, ovlivňují riziko velkých kardiovaskulárních (KV) příhod také u diabetiků 2. typu.

vány u obecné populace, ovlivňují riziko velkých kardiovaskulárních (KV) příhod také u diabetiků 2. typu.



Skóre genetického rizika, odvozené z 204 variant všech 160 dosud známých (k prosinci 2017) lokusů spojených s ICHS u obecné populace, dokonce zpřesnilo predikci budoucích KV příhod zahrnujících úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu a nestabilní anginu pectoris. Tyto výsledky vycházejí z analýzy zahrnující 5 360 účastníků studie ACCORD a 1 931 účastníků studie ORIGIN za využití Coxova regresního modelu proporce rizik.

U účastníků studie ACCORD znamenalo zvýšení skóre genetického rizika o 1 SD zvýšení rizika velkých KV příhod o 27 % (HR = 1,27, 95% CI 1,18–1,37), u diabetiků ve studii ORIGIN dokonce o 35 % (HR = 1,35, 95% CI 1,16–1,58). Tato souvislost byla nezávislá na intervencích hodnocených v těchto studiích a byla zachována, i když

v menší síle, i po úpravě na klasické prediktory KV rizika.

Když autoři přidali skóre genetického rizika ke klinickým prediktorům KV příhod, zpřesnili klasifikaci rizika o 8 %. Zpřesnění predikce při použití skóre genetického rizika bylo lepší než v předchozích analýzách, kde bylo skóre genetického rizika odvozeno od nižšího počtu známých lokusů souvisejících s ICHS.

Autoři uzavírají, že v budoucnu by objev dalších lokusů spojených s ICHS mohl predikci velkých KV příhod u diabetiků ještě více zpřesnit.

Zdroj: Morieri ML, Gao H, Pigeyre M. Genetic Tools for Coronary Risk Assessment in Type 2 Diabetes: A Cohort Study From the ACCORD Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018 Nov; 41(11): 2404–2413.

## Komentář

Práce analyzuje nechvalně známou studii ACCORD z naprosto nečekaného úhlu pohledu. Hodnotí genetické riziko u pacientů s diabetem, které předurčuje pravděpodobnost kardiovaskulárních komplikací. Geny identifikované jako rizikové v obecné populaci se ukázaly být nositeli rizika i u nemocných s diabetem. Jejich vliv je patrný i po zohlednění standardních rizikových faktorů.

Práci považuji za velmi významnou, ne z důvodu aktuálně upotřebitelných výsledků, ale proto, že ukazuje jednoznačně směr budoucího vývoje. Léčba statiny je levná, a v kombinaci s ezetimibem u pacientů s diabetem také velmi efektivní a přínosná. Velmi zjednodušeně, prakticky každý pacient s diabetem po 40 letech věku by měl



mít hypolipidemickou terapii. Přesto tato terapie nezabrání všem cévním katastrofám. Je nasnadě, že identifikace velmi rizikových osob podle genetického skóre může definovat podskupinu ze všech nemocných, u které by se dal využít potenciál i velmi drahé intervence inhibitorů PCSK6. Kritéria postavená na této predikci by mohla lépe specifikovat populaci, která bude mít jednoznačný prospěch z drahé léčby, u které tedy poměr cost/benefit bude příznivý.

Jiné spektrum otázek navozené komentovanou prací se však týká obecného rizika zneužití informací o genetické výbavě jedince. Je to tedy stejné, jako vždy s pokrokovými poznatky – potenciální prospěch je vyvažován ještě větším potenciálním rizikem.

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



## Vysoká hladina HbA<sub>1c</sub> pravděpodobně vyvolává ICHS

**Souvislost mezi vysokou hladinou HbA<sub>1c</sub> a výskytem kardiovaskulárních onemocnění dokládají observační studie. Nyní byla ale této otázce věnována studie s mendelovskou randomizací, což je metoda, která odhaluje kauzalitu. Zabývala se vztahem mezi HbA<sub>1c</sub> s kardiovaskulárními chorobami obecně a také s jejich jednotlivými typy, a to s využitím genetických prediktorů HbA<sub>1c</sub>.**

Autoři použili dva vzorky populace – UK Biobank a CARDIoGRAM a 38 genetických variant se silnou a nezávislou korelací s HbA<sub>1c</sub>. U UK Biobank ne zjistili vztah mezi HbA<sub>1c</sub> a rizikem KV onemocnění (OR = 1,11%; 95% CI 0,83–1,48), došli ovšem k pozitivní korelaci mezi HbA<sub>1c</sub> a zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční (ICHS) (OR = 1,50%; 95% CI 1,08–2,11). Po vyřazení potenciálně ne-

platných jednonukleotidových polymorfizmů (SNP) byla tato korelace ještě silnější (OR = 2,24%; 95% CI 1,55–3,25). Tento vztah byl potvrzen i u populace CARDIoGRAM (OR = 1,52%; 95% CI 1,03–2,26).

Souvislost mezi HbA<sub>1c</sub> a rizikem cévních mozkových příhod a jejich typů byla méně jasná, zřejmě z důvodu nízkého počtu případů.

Závěry této studie jsou dalším důkazem o příčinné roli HbA<sub>1c</sub> v patofyziologii ICHS. Léčba zaměřená na snížení HbA<sub>1c</sub> by tedy mohla příznivě ovlivnit vysokou prevalenci ICHS.

Zdroj: Au Yeung SL, Luo S, Schooling CM. The Impact of Glycated Hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) on Cardiovascular Disease Risk: A Mendelian Randomization Study Using UK Biobank. *Diabetes Care*. 2018 Sep; 41(9): 1991–1997.

### Komentář

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou nejčastější příčinou úmrtí ve světě, proto je prevence KVO prostřednictvím kontroly rizikových faktorů prioritou ve většině rozvinutých zemí.



Sérová koncentrace glykovaného hemoglobinu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) je indikátorem průměrné koncentrace glukózy v krvi během předchozích 2 až 3 měsíců a je rizikovým faktorem pro kardiovaskulární mortalitu nejen u pacientů s diabetem, ale i u nediabetických jedinců<sup>1</sup>. Nedávná metaanalýza u nediabetické populace odhaduje zvýšení kardiovaskulární úmrtnosti o 5 % na každé zvýšení HbA<sub>1c</sub> o 1 %. V případě léčby diabetu existuje shoda na optimálních hladinách HbA<sub>1c</sub>, ale pro nediabetické jedince je „bezpečná hladina“ HbA<sub>1c</sub> stále kontroverzní otázkou<sup>3</sup>.

Dosud existovala pouze jedna studie, která využila metodu mendelovské randomizace k prověření vztahu glukózového metabolismu a cévních mozkových příhod. Tato studie zjistila vztah lačné glukózy a cévní mozkové příhody s postižením velkých tepen, ale žádný vztah s jinými typy

ischemické cévní mozkové příhody<sup>4</sup>. Prezentovaná studie se pokusila zaplnit tyto mezery ve výzkumu a využila metodu mendelovské randomizace k posouzení vztahu HbA<sub>1c</sub> s KVO a jeho typy a zejména ověřila vztah HbA<sub>1c</sub> s ischemickou chorobou srdeční (ICHS).

Nyní je na místě vysvětlit, co je to mendelovská randomizace. Jako příklad nám poslouží prezentovaná studie. Jde o to zjistit, zda hladina HbA<sub>1c</sub> souvisí s kardiovaskulárním rizikem. Poněkud zjednodušeně lze tuto metodu vysvětlit asi takto: metoda mendelovské randomizace umožňuje využít výsledků aktuálních celogenomových asociačních studií (GWAS) zaměřených na identifikaci genů, resp. polymorfizmů genů, které jsou asociované s konkrétním fenotypem, v našem případě s hladinou HbA<sub>1c</sub> (zde *MAGICdGenetic Predictors of HbA<sub>1c</sub>*). Tyto výsledky se následně využijí v rozsáhlých souborech (zde *UK Biobank* a *CARDIoGRAMplusC4D 1000 Genomes–Based GWAS*) pro vyhledání skupiny osob s kombinací rizikových alel, které byly zodpovědné za vysokou hladinu HbA<sub>1c</sub>. Je-li pak incidence kardiovaskulárních onemocnění v této skupině odlišná od ostatních, pak metoda mendelovské randomizace prokázala, že



vyšší hladina HbA<sub>1c</sub> zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění.

Tato studie ukázala, že vysoká hladina HbA<sub>1c</sub> je pozitivně asociována s ICHS a může být příčinou vzniku ICHS v obecné populaci. Nicméně přesný mechanismus vzniku onemocnění musí být ještě vysvětlen. Studie naopak, na rozdíl od předchozích observačních studií, nepotvrdila podobně silnou asociaci s celkovým výskytem KVO. Odlišné výsledky asociace HbA<sub>1c</sub> s ICHS a dalšími typy KVO odpovídají představě, že jednotlivé subtypy KVO mají různou etiologii, ke které se pravděpodobně přidávají i různé zevní faktory.

Autoři se na základě svých výsledků domnívají, že intervence zaměřená na redukcí hladin HbA<sub>1c</sub> by mohla patřit k důležitým cílům ve snaze o snížení rizika ICHS.

RNDr. Markéta Vaňková, Ph.D.

Endokrinologický ústav,

Oddělení molekulární endokrinologie, Praha

Zdroje:

1. *New Engl J Med*, 2010; 362: p. 800–811.
2. *Sci Rep*. 2016 Apr 5; 6: 24071.
3. *BMJ Open*. 2017 Jul 31; 7(7): e015949. doi: 10.1136/bmj-open-2017-015949.
4. *Neurology* 2017; 89: 454–460.

## Počet vysokých amputací dolních končetin klesá jen u diabetiků: celonárodní studie z Belgie

**V belgické celonárodní studii byl zjištěn významný pokles výskytu vysokých amputací dolních končetin (DK) u pacientů s diabetem mezi roky 2009 a 2013. U nediabetiků se však v tomto období podíl velkých amputací DK nijak nezměnil.**

Autoři této práce využili údaje z národních zdravotních pojišťoven pokrývajících 99 % obyvatel Belgie, což představuje zhruba 11 milionů osob. Hodnotili roční výskyt vysokých amputací DK (vždy jen první amputace u dané osoby v daném roce) v závislosti na přítomnosti diabetu v období 2009–2013.

Vysoké amputace DK byly provedeny u 5 438 jedinců, přičemž v 52,1 % se jednalo o diabetiky. U 2 884 pacientů šlo o amputace nad kolenem. Porovnání roku 2009 a 2013 ukázalo významný pokles vysokých amputací DK u diabetiků ze 42,3 na 29,9/100 000 osoboroků ( $p < 0,001$ ), což znamená roční pokles o 8 %. Největší pokles byl zjištěn u velkých amputací nad kolenem. U nediabetiků činil výskyt vysokých amputací DK 6,1 v roce 2009 a 6,0/100 000 osoboroků v roce 2013 ( $p = 0,324$ ). Relativní riziko vysoké amputace DK

tedy u diabetiků za uvedené 4 roky kleslo z 6,9 na 5,0 ( $p < 0,001$ ).

Zaznamenan byl také pokles výskytu nízkých amputací DK v daném časovém rozmezí, a to jak u diabetiků (o 5 % ročně), tak u nediabetiků (o 3 % ročně).

Závěrem této práce je doporučení pokračující snahy o snižování počtu zbytečných amputací DK se zaměřením na prevenci a léčbu diabetických ulcerací v rámci syndromu diabetické nohy.

Zdroj: Claessen H, Avalosse H, Guillaume J, et al. Decreasing rates of major lower-extremity amputation in people with diabetes but not in those without: a nationwide study in Belgium. *Diabetologia*. 2018 Jun 16. [Epub ahead of print]

### Komentář

Syndrom diabetické nohy (SDN) je závažnou pozdní komplikací diabetu, která nezdědka vede k amputaci dolní končetiny. Mezi rizikové faktory amputací patří zejména výskyt ulcerace, infekce





a ischemie, přičemž kombinace těchto tří faktorů současně je pro končetinu takřka „smrtící“. Zcela zásadní pro snížení počtu amputací je především prevence vzniku ulcerací, které jsou příčinou amputace až v 85 % případů. Důležitá je proto stratifikace pacientů s diabetem podle rizika SDN, jejich efektivní dispenzarizace a aplikace preventivních opatření jako jsou vhodné boty a péče o dolní končetiny. Léčba samotných ulcerací v rámci SDN spočívá zejména v odlehčení postižené končetiny, léčbě infekce a revaskularizaci. Opomenuta nesmí být ani lokální léčba ulcerace a samozřejmostí by měla být zajištěna uspokojivá kompenzace diabetu. Odborná péče o tyto pacienty by vzhledem k nutnosti multidisciplinárního přístupu měla být směřována do specializovaných podiatrických ambulancí. Vzhledem k vysokému počtu pacientů s diabetem v populaci je zřejmé, že k zajištění adekvátní péče je potřeba jedné takovéto ambulance na 100 tisíc obyvatel, což např. v podmínkách ČR znamená potřebu 100 podiatrických ambulancí (současný stav je 34). Počet vysokých amputací končetiny, tj. amputací nad úrovní kotníku (transtibiálních a transfemorálních), je pak tvrdým měřítkem kvality péče o pacienty se SDN a diabetem obecně.

Uvedená studie z Belgie je výjimečná tím, že její výsledky můžeme snadno přenést na podmínky České republiky, a to z důvodů velmi podobné populace (Belgie má 11 mil. obyvatel), výskytu diabetu (896 tisíc pacientů s diabetem v roce 2013) a podobné struktury péče o pacienty se SDN (34 podiatrických center v roce 2013). Z dat vyplývá, že více než polovina všech amputací byla

provedena u pacientů s diabetem. Během 5letého období (2009–2013) došlo v Belgii k průměrnému ročnímu poklesu vysokých amputací u pacientů s diabetem o 8 % a nízkých o 5 %. Ve stejném období došlo k významnému zvýšení počtu podiatrických ambulancí, a to přibližně o jednu třetinu (z 21 podiatrických ambulancí v roce 2008 na 34 v roce 2013), a současně byly tyto ambulance zapojeny do programu zlepšení kvality péče, který zahrnoval pravidelné audity těchto ambulancí. Z toho je zřejmé, že snížení počtu amputací bylo v přímé souvislosti s navýšením podiatrických ambulancí a zlepšení kvality péče, kterou poskytovaly. V České republice máme v současné době též k dispozici data o amputacích z registru VZP z let 2010–2016, které zahrnují významnou část populace ČR. Tato data ukazují v těchto 7 letech průměrný roční pokles vysokých amputací o 3 % a neměnný počet nízkých amputací.

Závěrem lze tedy říci, že pokud chceme efektivně snižovat počet amputací u pacientů s diabetem v rámci ČR, je třeba podpořit vznik nových podiatrických ambulancí a pokračovat v zavedených vnitřních a vnějších auditech jako kontrolních mechanismech kvality poskytované péče. Limitací pro vznik nových podiatrických ambulancí v rámci ČR je zejména nedostatečná motivace poskytovatelů tyto ambulance zřizovat, což úzce souvisí s nedostatečným hrazením poskytnuté péče.

MUDr. Robert Bém, Ph.D.  
předseda Podiatrické sekce ČDS ČLS JEP,  
Centrum diabetologie, IKEM, Praha

## Elektrokola mohou zlepšit zdraví diabetiků 2. typu

***Pacienti s diabetem 2. typu představují populaci, u níž je doporučované zvýšení fyzické aktivity často špatně dosažitelné. Nedávno publikovaná britská studie ukázala, že jednou z cest by mohla být populární elektrokola.***

Do studie bylo zařazeno 20 diabetiků 2. typu, kterým byla na 20 týdnů zapůjčena elektrokola.

Účastníkům byla měřena predikovaná maximální aerobní kapacita (při vstupu do studie a během sledování), srdeční frekvence (přípevněným monitorem) a počet najetých kilometrů (pomocí GPS).

Studii dokončilo 18 pacientů. Průměrně najeli 21,4 km za týden (rozmezí 5,5–37,7 km). Elektrokola používali k nákupům, rekreaci a sociálním





kontaktům. Srdeční frekvence při jízdě na kole dosahovala 74,7% maxima v porovnání se 64,3 % při chůzi. Predikovaná maximální aerobní kapacita se zvýšila o 10,9 %. Nejvíce účastníci ocenili možnost překonat bariéry, které jim dříve bránili v provozování cyklistiky, zejména jízdu do kopce. Po dokončení studie si 14 účastníků elektrokolo zakoupilo.

Tyto předběžné výsledky dokládají, že používání elektrokola může zlepšit fyzickou kondici diabetiků 2. typu a zmírnit kardiometabolické riziko u této populace.

Zdroj: Cooper AR, Tibbitts B, England C, et al. Potential of electric bicycles to improve the health of people with Type 2 diabetes: a feasibility study. *Diabet Med.* 2018 May 8. [Epub ahead of print]

## Komentář (celoživotního rekreačního cyklisty – optimisty)

Skvělé zjištění: když z 99 oslovených čerstvě diagnostikovaných diabetiků vám 28 svolí k tomu, že se dají vyšetřit zátěžovým testem (ne do maxima) před- a po dvacetidenním zapůjčení elektrokola od května do září, je to velký zájem. Reálně si elektrokolo zapůjčilo 20 lidí, absolvovali individuální instruktáž (+ dostali ochranné pomůcky a servis zdarma) a studii dokončilo 18 z 20! Neobyčejná adherence k pohybovému režimu, mnohem vyšší než u jiných studií, včetně těch mých. Na studii také velmi oceňuji praktický pokus dodat bojácným kuráž s pomocí individuálního instruktora. Po studii si elektrokolo zakoupilo 14 z těch, kteří studii dokončili. Zlepšila se jim kvalita života, mohli jezdit na výlety se zdatnějšími kamarády, používali jej k nákupům. Smekám. Před nápadem i před realizací studie.



## Komentář (celoživotního rekreačního cyklisty – pesimisty)

Výsledek studie potvrzuje názor mnoha terénních diabetologů v ČR: ti tvrdí, že většina jejich pacientů

má pohybu naprosté minimum a že je k pohybu přiměje jen málokdo a máloco. Naježděných 21 km týdně u mužů a 6 km týdně u žen – v kohortě, kde 4 muži a 4 ženy z 18 byli v důchodu – znamená, že se elektrokolu věru příliš nevěnovali (zejména ty ženy nechápu – to jim stálo za to vytáhnout elektrokolo z garáže na dvacet či třicet minut jednou týdně?). Něco okolo hodiny týdně se mi zdá málo i u mužů. Také jejich průměrné pěší výlety byly dlouhé jen 1 km, což odpovídá okolo 1 300 krokům – to má k všeobecně požadovaným 10 000 krokům pro prevenci diabetu velmi daleko. Avizované zlepšení tělesné zdatnosti intervenovaných na konci léta při absenci kontrolní skupiny nelze připsat pouze na úkor sportování s elektrokolem. Díky větší habituální aktivitě přes jaro a léto, práci na zahradě i díky dovoleným s výlety má většina z našich méně zdatných pacientů začátkem podzimu vyšší zdatnost než koncem dubna. Bude-li trend vzestupu četnosti elektokol pokračovat, lze očekávat v budoucnu mnohem častější úrazy než jeden za 18–20 „člověko-týdnů“ používání elektrokola.

doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství  
2. LF UK a FN Motol

## Diagnóza erektilní dysfunkce zpřesní screening diabetu 2. typu

**Nová studie ukázala, že většina rizikových skóre používaných při vyhledávání pacientů s diabetem 2. typu ukáže riziko přesněji, pokud je použita u mužů se známou erektilní dysfunkcí.**

Tato populační průřezová studie byla provedena u 799 mužů v Peru. Jejich průměrný věk byl 48,6 roku a prevalence diabetu 2. typu činila 9,3 %. U mužů s diabetem byl zjištěn skoro 3x vyš-



ší výskyt erektilní dysfunkce než u zdravých mužů (HR = 2,71; 95% CI 1,57–4,66).

U mužů bez známé diagnózy diabetu 2. typu (n = 761) byla použita 4 skóre rizika tohoto onemocnění – FINDRISK, LA-FINDRISK, skóre Americké diabetologické asociace (ADA) a Peruánské rizikové skóre. Všechna skóre kromě skóre ADA dokázala přesněji odlišit muže s diabetem 2. typu a jedince bez tohoto onemocnění, když byla použita ve skupině mužů s erektilní dysfunkcí.

I když je třeba tyto výsledky ještě ověřit ve větších studiích, naznačují, že screening erektilní dysfunkce před screeningem diabetu 2. typu může zlepšit přesnost zavedených skóre rizika nediagnostikovaného diabetu 2. typu.

Zdroj: Carrillo-Larco RM, Luza-Dueñas AC, Urdániga-Hung M3, Bernabé-Ortiz A. Diagnosis of erectile dysfunction can be used to improve screening for Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2018 Nov; 35(11): 1538–1543.

## Komentář

Úzký vztah erektilní dysfunkce (ED) a diabetu je známý. ED je nejčastější sexuologickou komplikací diabetu. Její prevalence je u diabetiků 35–75 %. ED u DM si zasluhuje pozornost, protože může být první manifestací endoteliální dysfunkce nebo již systémové aterosklerózy včetně němé ischemie myokardu. Prezentovaná studie se zaměřila na vztah ED a DM. Z prezentovaného souboru 799 středněvěkých mužů bylo 9,3 % dosud nediagnostikovaných diabetiků, a ti měli téměř třikrát vyšší výskyt ED ve srovnání se zdravými muži. Autoři uzavírají, že screening ED před screeningem DM zvýší přesnost používaných rizikových skóre u pacientů s nediagnostikovaným DM. Toto zjištění podporují dokladovaná fakta, že u 12–30 % diabetiků byla ED první klinickou manifestací dosud nediagnostikovaného DM. Erekttilní dysfunkce znamená trvalou či opakovanou neschopnost dosáhnout a udržet ztopoření dostatečné k realizaci uspokojivého sexuálního styku. Aby definice ED byla naplněna, muž



musí selhávat ve více jak 25 % pokusů o sexuální styk. Příležitostné selhání erekce je běžné. Pro diagnostiku ED byla ve studii použita otázka: „Měl jste v posledních šesti měsících potíže s dosažením erekce?“ Větší vypovídající hodnotu pro diagnózu ED by měla otázka: „Měl jste v posledních 6 měsících potíže s dosažením a/nebo s udržením erekce ve více jak 25 % pokusů o realizaci sexuálního styku?“ Avšak vzhledem k tomu, že DM je onemocnění s rizikem možných závažných komplikací, je problém selhávání erekce ve vztahu k vyhledávání dosud nediagnostikovaných diabetiků s výhodou pro kvalitu života pacienta, a to nejen v kontextu ED a DM, ale i ED a ICHS. V běžné klinické praxi využíváme pro diagnostiku ED jednoduchý dotazník IIEF 5 (International Index of Erectile Function), případně škálu rigidity erekce Erectile Hardness Score (EHS).

Diabetici s ED nejčastěji profitují z perorální léčby inhibitory fosfodiesterázy pátého typu (PDE5i) a/nebo z lokální či intrakavernózní léčby alprostadilem. Užívání inhibitorů PDE5 má u diabetiků s kardiovaskulárními komorbiditami protektivní efekt na zlepšení funkce cévního endotelu, má pozitivní vliv na průtok krve koronárními tepnami, zlepšuje koronární rezervu (denní podání tadalafilu 5 mg). Použití rázové vlny (SWT, shock wave therapy) má kromě kurativního i potenciálně rehabilitační charakter. SWT je jednoduchá, neinvazivní a nebolestivá s vysokým efektem s minimem vedlejších účinků. Indikací má i v prevenci ED jako vaskulární rehabilitace u diabetiků. Slibné výsledky jsou u non-respondérů PDE5i, dosažení erekce dostatečné ke styku nebo zlepšení odpovědi na PDE5i. Topický alprostadil představuje 1. linii léčby, dostatečně edukace nemocného a nácvik techniky aplikace na modelu. Muži s DM mají o 60 % vyšší pravděpodobnost, že do 5 let od zahájení léčby budou vyžadovat 2. linii léčby, účinnou a bezpečnou intrakavernózní aplikaci alprostadilu. Diabetici mají dvakrát vyšší pravděpodobnost, že u nich bude nutnost implantace penilní protézy, která představuje 3. linii léčby.

MUDr. Taťána Šrámková, CSc.

Urologická klinika a Sexuologický ústav 1. LF  
Karlovy univerzity a VFN Praha, Sexuologické  
oddělení FN Brno, Klinika traumatologie LF  
Masarykovy univerzity Brno



## Zdroje:

1. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. EAU Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>
2. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The international index of erectile function (IIEF) – a state of the science review. *J Impot Res* 2002; 14 (4): 226–244.
3. Goldstein I, Mulhall P, Buskmain AG, Cappelletti JC, Hoidstein K, Symonds T. The erection hardness score and its relationship to successful sexual intercourse. *J Sex Med* 2008; 5: 2374–2380.
4. Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004; 47: 1914–1923.
5. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight J, Emmick J. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 2: 2159–2164.
6. Kamenov ZA. A comprehensive review of erectile dysfunction in men with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 3:141–158.
7. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L. et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res*, 2001; 6: 317–321.
8. Hatzichristou D. Low-Intensity Extracorporeal Shock Waves Therapy (LI-ESWT) for the treatment of erectile dysfunction: Where do we stand? *Eur Urol*. 2017; 71(2): 234–236.
9. Walsh TJ, Hotaling JM, Smith A, Saigal C, Wessells H. Men with diabetes may require more aggressive treatment for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2014 May-Jun; 26(3): 112–5.

## Máte zájem dostávat ZDARMA do Vaší schránky tento časopis?



Registrujte se na [www.vvdcasopis.cz](http://www.vvdcasopis.cz)  
nebo pište na email: [info@atmediprint.cz](mailto:info@atmediprint.cz)

**7.**  
cyklus

# JARNÍCH DIABETOLOGICKÝCH SEMINÁŘŮ

## ČASOVÝ HARMONOGRAM

17:30–18:00 hod.

Registrace

18:00–20:15 hod.

Odborný program, Diskuse

- **Metformin a malignity**  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
- **Užití metforminu při renální  
a jaterní insuficienci**  
prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
- **Pleiotropní účinky metforminu...  
změny střevního mikrobiomu a metformin u DM 2. typu**  
MUDr. Eva Račická

20:15 hod.

Ukončení vzdělávacího programu, certifikáty, občerstvení

**BRNO 7. BŘEZNA 2019**

Hotel Continental Brno  
Kounicova 680/6, Brno

**PLZEŇ 12. BŘEZNA 2019**

Vienna House Angelo Pilsen  
U Prazdroje 6, Plzeň

**OLOMOUC 19. BŘEZNA 2019**

BEA Centrum  
tř. Kosmonautů 1288/1, Olomouc

**PRAHA 28. BŘEZNA 2019**

Jurys Inn Prague  
Sokolovská 11, Praha 8

**Registrace na: [www.diaseminare.cz](http://www.diaseminare.cz)**

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK.

Účast na akci bude v rámci systému postgraduálního vzdělávání ohodnocena kredity pro lékaře.

Akce se koná pod záštitou Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol.

**MERCK**

Hlavní partner seminářů



## Letem světem

### 1

Zdravotní gramotnost u diabetiků nehraje pravděpodobně významnou roli při péči o nohy. V metaanalýze 11 prací se ale nepodařilo vyloučit její vliv na vznik diabetické nohy a rizikové faktory této komplikace diabetu.

Zdroj: Chen PY, Elmer S, Callisaya M, et al. Associations of health literacy with diabetic foot outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2018 Nov; 35(11): 1470–1479. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29802639>

### 2

Liraglutid prokázal snížení tělesné hmotnosti, HbA<sub>1c</sub>, tlaku krve a hladiny lipidů během 2 let léčby diabetiků 2. typu v podmínkách reálné praxe. Prediktory klinické odpovědi na liraglutid jsou vstupní hodnota HbA<sub>1c</sub> a tělesná hmotnost, délka léčby liraglutidem, délka trvání diabetu a podávání metforminu nebo inzulínu.

Zdroj: Gomez-Peralta F, Lecube A, Fernández-Mariño A, et al. Interindividual differences in the clinical effectiveness of liraglutide in Type 2 diabetes: a real-world retrospective study conducted in Spain. *Diabet Med.* 2018 Nov; 35(11): 1605–1612.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29943854>

### 3

Díky kombinované imunosupresivní terapii (rituximab + vysoké pulsní dávky kortikosteroidů + cyklofosamid, po dosažení remise azathioprin) se může inzulínová rezistence typu B s doloženými protilátkami proti inzulínovým receptorům stát léčitelnou formou diabetu. Z 22 pacientů dosáhlo remise (vysazení inzulínu, normalizace glykemie nalačno a HbA<sub>1c</sub>) během 5 měsíců 19 osob (86,4 %) a během 6 let sledování došlo k recidivě pouze u 3 pacientů (13,6 %).

Zdroj: Klubo-Gwiedzinska J, Lange M, Cochran E, et al. Combined Immunosuppressive Therapy Induces Remission in Patients With Severe Type B Insulin Resistance: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018 Nov; 41(11): 2353–2360.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30201849>

### 4

Inzulínová rezistence je u osob s porušenou glukózovou tolerancí (IGT) a porušenou glykemií na-

lačno (IFG) spojena se zvýšeným hydrostatickým tlakem v glomerulech a s vylučováním albuminu močí. Autoři studie s 55 dárce ledviny došli k závěru, že intrarenální hemodynamické odchylky a inzulínová rezistence mohou vést k poškození glomerulů již před rozvojem diabetu.

Zdroj: Tsuda A, Ishimura E, Uedono H, et al. Association of Albuminuria With Intraglomerular Hydrostatic Pressure and Insulin Resistance in Subjects With Impaired Fasting Glucose and/or Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care.* 2018 Nov; 41(11): 2414–2420.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30217931>

### 5

Intenzivní kompenzace glykemie (cíl HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol) u diabetiků byla ve velké metaanalýze spojena se srovnatelným rizikem renálního selhání, úmrtí a velkých kardiovaskulárních příhod jako méně přísná kompenzace glykemie. Intenzivní léčba přinesla pouze malý klinický přínos týkající se vzniku a progresu mikroalbuminurie a výskytu infarktu myokardu. Navíc autoři připomínají, že potenciální rizika tohoto přístupu nejsou z velké části vyčíslena.

Zdroj: Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 8; 6: CD010137.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28594069>

### 6

Kontinuální monitorování glykemie se vzdáleným monitorováním (pomocí systému Dexcom G5 Mobile) u dětí s diabetem 1. typu ve věku 2–12 let v porovnání s běžným monitorováním glykemie zmírnilo strach rodičů, zlepšilo jejich kvalitu života a spánek a omezilo stres v rodině. Jde o výsledky nové, randomizované, zkřížené studie s tříměsíčním hodnocením každého z obou způsobů monitorování glykemie.

Zdroj: Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, et al. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2018 Dec; 41(12): 2641–2643.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30377184>



## 7

U diabetiků 1. typu s dlouhým trváním nemoci (> 30 let) představuje závažná diabetická retinopatie, dokonce i bez přítomnosti diabetické nefropatie, nezávislý rizikový faktor pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, zejména periferní aterosklerózy. Ukázala to analýza údajů 1 683 diabetiků 1. typu z finské studie FinnDiane.

Zdroj: Pongrac Barlovic D, Harjutsalo V, Gordin D, et al. FinnDiane Study Group. The Association of Severe Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Outcomes in Long-standing Type 1 Diabetes: A Longitudinal Follow-up. *Diabetes Care*. 2018 Dec; 41(12): 2487–2494.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257963>

## 8

Pozdní rozvoj diabetu 1. typu (ve věku > 30 let) je nezávislým a významným rizikovým faktorem rozvoje dalších autoimunitních onemocnění, jako je tyreoiditida, kolagenní cévní nemoci či perniciózní anemie, a to zejména u žen. Podle této studie zahrnující 1 212 diabetiků 1. typu průměrného věku  $21 \pm 14$  let z Washingtonské univerzity u nich riziko rozvoje dalších autoimunitních chorob stoupá s věkem.

Zdroj: Hughes JW, Bao YK, Salam M, et al. Late-Onset T1DM and Older Age Predict Risk of Additional Autoimmune Disease. *Diabetes Care*. 2018 Oct 25. [Epub ahead of print].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30361208>

## 9

Hypoglykemie má akutní protrombotické účinky, které přetrvávají nejméně 7 dní. Jak ukázali britští vědci, tento účinek hypoglykemie je výraznější u diabetiků 2. typu. Jde o mechanismus, který by mohl vysvětlovat vliv hypoglykemie na krátkodobou a střednědobou kardiovaskulární mortalitu.

Zdroj: Chow E, Iqbal A, Walkinshaw E, et al. Prolonged Prothrombotic Effects of Antecedent Hypoglycemia in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Dec; 41(12): 2625–2633.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30327358>

## 10

Podávání sitagliptinu u 30 mužů s prediabetem a nadváhou zlepšilo po 12 týdnech toleranci glukózy a metabolismus lipidů (pokles VLDL cholesterolu a triglyceridů). Nizozemští autoři prokázali v randomizované, placebem kontrolované studii vliv sitagliptinu na upregulaci genu PGC1 $\beta$  v kos-

terních svalech, který reguluje oxidativní energetický metabolismus mitochondrií. Navrhují další studie vlivu sitagliptinu na zpomalení progresu prediabetu.

Zdroj: Nahon KJ, Doornink F, Straat ME, et al. Effect of sitagliptin on energy metabolism and brown adipose tissue in overweight individuals with prediabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2018 Nov; 61(11): 2386–2397.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30145664>

## 11

Nealkoholové postižení jater se steatózou (NAFLD) na začátku těhotenství je prediktorem rozvoje gestačního diabetu. Riziko stoupá se závažností steatózy a je nezávislé na dalších metabolických rizikových faktorech včetně inzulinové rezistence. Se závažností steatózy a rizikem rozvoje gestačního diabetu koreluje hladina adiponektinu, který by mohl sloužit jako biomarker.

Zdroj: Lee SM, Kwak SH, Koo JN, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2019 Feb; 62(2): 238–248.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470912>

## 12

Přímé zdravotní náklady při intenzivní multifaktoriální terapii diabetiků 2. typu s mikroalbuminurií ze studie STENO-2 se během 21 let nelišily od nákladů při běžné multifaktoriální terapii. Vzhledem k významnému prodloužení života při intenzivní léčbě a jejímu zdravotnímu přínosu doporučují autoři této post-hoc analýzy u vysoce rizikových diabetiků 2. typu intenzivní multifaktoriální intervenci.

Zdroj: Gæde J, Oellgaard J, Ibsen R, et al. A cost analysis of intensified vs conventional multifactorial therapy in individuals with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the Steno-2 study. *Diabetologia*. 2019 Jan; 62(1): 147–155.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30293113>

## 13

Analýza podskupiny diabetiků 2. typu ze studie EMPA-REG OUTCOME, kteří při vstupu do studie uvedli, že prodělali implantaci koronárního bypassu, ukázala, že empagliflozin v porovnání s placebem významně snižuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu, omezuje počet hospitalizací pro srdeční selhání a vznik nebo zhoršení nefropatie.



Zdroj: Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia*. 2018 Aug; 61(8): 1712–1723. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29777264>

## 14

Epizody závažné hypoglykemie v posledních 3 měsících byly u suboptimálně kompenzovaných diabetiků 2. typu s KV onemocněním nebo KV rizikovými faktory spojeny se zvýšeným rizikem

velkých KV příhod a vyšší KV i celkovou mortalitou. Výsledky pocházejí s post-hoc analýzy studie VADT a platí pro skupinu s intenzivní (cíl  $HbA_{1c} < 53$  mmol/mol) i standardní léčbou. Ve skupině se standardní léčbou byla celková mortalita po závažné hypoglykemii ještě vyšší.

Zdroj: Davis SN, Duckworth W, Emanuele N, et al. Investigators of the Veterans Affairs Diabetes Trial. Effects of Severe Hypoglycemia on Cardiovascular Outcomes and Death in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2018 Nov 19. [Epub ahead of print].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30455335>

[www.dm2t.cz](http://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.





## Motivace



V minulém článku (VVD 3/2018), věnovaném smysluplnosti, jsme si řekli, že když pacient pochopí probrané téma, má pocit, že přišel něčemu na kloub, že se naučil něco užitečného, může najít smysl pro své další chování a může nalézt motivaci ke změně.

**Motivace je něco, co s námi „pohne“ k činnosti.** Součástí naší vrozené biologické a psychické výbavy je, že **můžeme fungovat na základě vnitřních pohnutek**, na základě vlastního zhodnocení toho, co chceme, potřebujeme nebo máme dělat. Nejde jen o činnosti, které nás baví. Denně děláme hodně věcí, které nejsou příliš zajímavé nebo příjemné, a přesto je děláme z vlastního přesvědčení, že jsou potřebné a správné.

Velká část veškeré naší **komunikace s pacienty ovlivňuje jejich motivaci.** Když poskytujeme informace, rady, navrhujeme či požadujeme, aby něco udělali nebo nedělali (změnili jídelníček, udrželi změny v jídelníčku, zvýšili pohybovou aktivitu, pravidelně kontrolovali glykemii apod.), dokonce i tehdy, **když pouze nasloucháme** tomu, co nám říkají, **pracujeme na vytváření dobrého vztahu** a sbíráme informace. Obojí **napomáhá účinnější práci s motivací.**

Nejlepším přímým vodítkem, zda a jak se nám pacienti daří motivovat, jsou jejich bezprostřední reakce. **Pokud jsou aktivní, spolupracují, konstruktivně se dotazují, uvádějí důvody ke změně či rozvíjejí nápady, jak ji realizovat,** je pravděpodobné, že způsob komunikace, který jsme zvolili,

je efektivní a **motivace pacienta ke změně se zvyšuje.** Naopak, slyšíme-li, že se pacient obhazuje, snižuje závažnost svých potíží, je pasivní, slyšíme-li od něj spojení „ano, ale...“, případně jen slušné mlčení, je patrné, že námi zvolený způsob komunikace efektivní není. Platí totiž, že **čím více se lidé vyjadřují ve prospěch změny** (hovoří o důvodech, možnostech apod.), **tím je změna pravděpodobnější** – a platí to i naopak. **Lidé mají tendenci věřit tomu, co říkají;** a pokud tvrdí, že něco nechtějí nebo nevládnou, roste pravděpodobnost, že to tak opravdu bude a ke změně nedojde.

Jedním z možných nástrojů, které bychom mohli v motivaci pacientů použít, jsou tzv. **motivační rozhovory.** Jde o způsob komunikace, který je **založen na vzájemném respektu a víře v pacientovy schopnosti.** My, terapeuti, fungujeme jako průvodci. Naším úkolem je pomoci pacientům prozkoumat terén, ujasnit si, co je pro ně opravdu důležité, pomoci jim vidět smysl dané činnosti a být schopni využívat schopnosti a zdroje, které mají.

Využíváme tzv. otevřených otázek, reflexí, evokování a shrnování. Zde není dostatečný prostor pro podrobné vysvětlení, proto jen krátce.

**Otevřené otázky** jsou otázky, na které nelze odpovědět ano/ne. Pacient musí nad odpovědí přemýšlet a rozvinout ji. Pomáhají nám dozvědět se více o pacientovi, jeho vnímání nemoci, jeho vědomostech a zkušenostech. Otevřené otázky začínají tázacím zájmenem:

*„Co si myslíte, jak cukrovka ovlivňuje váš život?“*





„Jak se u vás projevuje hypoglykemie?“

„Jak řešíte hypoglykemii?“

„Jakou máte zkušenost s ...?“

„Co vám přináší měření glykemií?“

**Reflexe** – kladou důraz na naslouchání. Tímto svým výrokem dávám pacientovi najevo, že mi na něm záleží, že poslouchám a rozumím tomu, co říká. Reflexemi si ověřuji, zda a jak rozumím podstatě toho, co mi pacient říká. Můžu pojmenovávat úspěchy a pokroky, tj. používat tzv. uznání a oceňování.

„Záleží vám na vašem zdraví.“

„Jídlo je pro vás důležité.“

„Máte obavy z toho, co se stane, když cukrovka bude špatná.“

„Udělal jste kus práce, začal jste si všímat etiket na potravinách a záleží vám na tom, co jíte.“

„Není jednoduché vařit pro sebe samu, když partner trvá na tom, na co je zvyklý.“

„Máte strach z toho, že po inzulinu přiberete.“

**Evokace** – způsob, kterým se snažíme pacienta zaktivizovat, přimět k přemýšlení. Vedeme pacienta k tomu, aby našel vlastní důvody ke změně. Rozvíjíme tzv. nespokojenost se stávajícím stavem, a tím ho vedeme k poznání, že změna je potřebná.

„Co vám na vaší váze nejvíce vadí?“

„Co si myslíte, že je příčinou toho, že se zadýcháváte?“

„Jak byste příště řešil tuto situaci?“

„Co jste vyzoroval, za jakých okolností se glykemie zvyšují?“

„Jakou máte zkušenost, jak se mění glykemie po procházce?“

**Shrnutí** – na závěr shrneme, co jsme se dozvěděli a vyzvedneme zejména věci, které povedou ke změně. Shrnutím si opět ověřujeme, zda jsme pacienta správně pochopili. Kladné věty (ne otázky, stejně jako v reflexích) vedou pacienta k tomu, že na naše výroky spontánně reaguje a koriguje je.

„Rozumím tomu, že vám vaše cukrovka není lhostejná. Vyzoroval jste, že se více zadýchává-

te, špatně se vám zavazují tkaničky u bot a vaše váha vám vadí. Na druhou stranu, když se vrátíte z procházky, cítíte se lépe a i vaše hodnoty glykemií jsou nižší. Změnil jste svůj jídelníček. Více jste zařadil zeleninu a od minulé kontroly se vám díky těmto změnám povedlo zhubnout 4 kg. Rád byste v nastavených změnách pokračoval...“

Jak jsme si říkali, o motivaci pacienta usilujeme při každé kontrole. Existují však situace, ve kterých jsou pacienti k motivaci citlivější, a těch bychom měli využít. Jedná se například o první návštěvu, změnu medikace, objevení se pozdních komplikací, jakoukoliv významnou změnu v životě pacienta...

### První návštěva

Během první návštěvy si budujeme základy pro další spolupráci. Už jenom fakt, že pacient na první návštěvu přišel, může znamenat, že s nějakou změnou počítá.

### Změna medikace

Ke každé úpravě v léčbě jsou důvody. Jedním z nejčastějších je zhoršení v kompenzaci. Hodně pacienty zasáhne přechod na parenterální léčbu, zejména na inzulin. Zde můžeme rozvíjet nespokojenost se stávajícím stavem (viz výše). Pacient se může zamýšlet nad tím, proč k tomu zhoršení došlo a zda by byl schopen nějakou změnu udělat. Jiným důvodem může být, že změna medikace vedla ke zlepšení v kompenzaci, či k váhovému úbytku. Pacient tyto pozitivní dopady vnímá, a to ho motivuje k dalším změnám. **Úspěch ze snažení podporuje další snahu.**

### Objevení se pozdních komplikací

Nastala chvíle, kdy došlo k tomu „nejhoršímu“. Informace jsme podávali, o pozdních komplikacích pacient teoreticky věděl. Ale než se objevily, nechtěl si připustit, že by se mohly týkat i jeho. Nyní je to osobní. Pokud se nemoci poddá, když už se komplikace objevily, tak už je to jedno. Nebo se naopak vzchopí a udělá změnu, aby nedošlo k dalšímu zhoršování.



## Jakákoli významná změna v životě pacienta

Stává se, že jedna změna vyvolá další. Nová partnerka podpoří pacienta v jeho snažení a dojde k váhového úbytku. Pacient půjde do důchodu, má na sebe najednou více času.

Ukázali jsme si, že existují okamžiky, které vytvářejí vhodné podmínky pro motivaci. Pacient sám postupně dozrává ke změnám. My však **nejsme bezmocní**. Nemusíme jen čekat. Můžeme vytvořit bezpečné prostředí, kvalitní respektující vztah s pacientem. Můžeme vyjadřovat zájem o pacienta, o jeho potřeby, poskytovat relevantní informace. Lepší je naslouchat než dobře míněnou nevyžádanou radou pacienta od provedení změn naopak vzdálit. Jsme průvodci svých pacientů na cestě s diabetem.

## Respektujeme potřeby pacienta a svým přístupem, způsobem chování, komunikací připravujeme půdu pro uskutečnění žádoucích změn.

Blíže se s touto problematikou můžete seznámit v různých publikacích. Doporučuji:

- Soukup J.: Motivační rozhovory v praxi, Praha, *Portál*, 2014.
- Lacigová S., Štefánková J.: Motivace pacienta v diabetologické ambulanci, *Mladá fronta*, 2017.

V další části se budeme věnovat spolupráci a přiměřenosti.

MUDr. Jozefína Štefánková, Ph.D.

Diabetologická ambulance, Hradec Králové

# CUKROVKA.cz



Pro Vaše pacienty

- Vzdělávací web pro širokou veřejnost věnovaný problematice diabetu
- 184 zajímavých rubrik (DIAGNOSTIKA, LÉČBA, KOMPLIKACE, ŽIVOTOSPRAVA ...)
  - 130 aktualit
  - 60 receptů
- Diabetologická encyklopedie od A do Z
  - 7 kategorií PORADNY pro pacienty
    - Užší a širší redakční rada diabetologů a internistů
  - 18 spolupracujících lékařů a garantů jednotlivých rubrik

[www.cukrovka.cz](http://www.cukrovka.cz)

PŘIPRAVOVÁNO VE SPOLUPRÁCI  
S DIABETICKOU ASOCIACÍ ČESKÉ REPUBLIKY

## COMPENDIUM

Léčiva používaná v podmínkách ČR

(dříve Remedia Compendium)

Ve srovnání se 4. vydáním z roku 2009 byly **texty aktualizovány a významně rozšířeny**. Text publikace se rozšířil o bezmála **300 článků o léčivých látkách** a její rozsah o 200 stran na celkový počet **1 200 stran**. Na zpracování textu se podílelo **54 předních odborníků z různých lékařských oborů**. Publikace je členěna do **16 kapitol**, obsahujících **popisy téměř všech léčiv registrovaných v ČR**.

Kapitolu **Léčiva používaná k terapii diabetu** zpracovala Prof. Terezie Pelikánová

Publikaci Compendium si můžete objednat na stránkách [www.compendium.cz](http://www.compendium.cz), kde naleznete i ukázky z textu a další podrobnosti.



# TMEgadget

## Aplikace, ve které najdete vše potřebné pro svou každodenní lékařskou praxi a odborné vzdělávání

### ✉ **Novinky z oboru diabetologie**

Zprávy o tom, jaké **nové léky** budou uvedeny na trh, o **výsledcích očekávaných studií**, publikace kompletních výsledků studií, novinky z diabetologického světa ve zkratce a další.

### 📖 **Guidelines**

**Databáze léčebných doporučení** napříč specializacemi (diabetologie, kardiologie, všeobecné lékařství a jiné) a odbornými společnostmi z celého světa.

### 📖 **Přehledy referenčních laboratorních hodnot**

### 🎓 **Akreditované online vzdělávání**

Možnost vyplnění kurzu, které jsou **akreditované ČLK**.

### 📅 **Kalendář vzdělávacích akcí a kongresů**

Snadno získáte přehled o pořádaných **diabetologických kongresech**.

### ❓ **Právní a daňové poradenství**

Aplikaci si můžete stáhnout na [www.tmegadget.cz/dia](http://www.tmegadget.cz/dia)





## Studie DECLARE přepisuje guidelines



### Úvod

Glifloziny (SGLT-2 inhibitory) přinesly do léčby diabetu (DM) převratný mechanismus účinku. Dlouho se nevěřilo, že by bylo možné snižovat glykemii vylučováním cukru močí. Glifloziny blokují účinek klíčového SGLT-2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem. Při léčbě se pak kromě glykemie snižuje i hmotnost pacienta a mnohdy i krevní tlak<sup>9</sup>.

### Studie DECLARE

Na americkém kardiologickém kongresu 10.–12. listopadu 2018 v Chicagu byly prezentovány výsledky studie DECLARE s dapagliflozinem u nemocných s DM v primární či sekundární prevenci ischemické choroby srdeční. Studie zařadila 17 160 nemocných s DM 2. typu, kteří byli randomizováni k podávání placebo nebo dapagliflozinu (10 mg/den)<sup>5,6</sup>. Průměrný věk nemocných byl 63,8 + 6,8 let, průměrná doba trvání DM byla 11,8 + 7,8 let, průměrný glykovaný hemoglobin 8,3 % + 1,2 %. Celkem 6 971 (40,6 %) nemocných mělo potvrzené kardiovaskulární (KV) onemocnění (tzv. CVD skupina = cardiovascular disease group) a 10 189 (59,4 %) mělo vícečetné rizikové faktory (tzv. MRF skupina = multiple risk factor group). Pacienti ve skupině CVD byli častěji muži (72,1 % vs. 56,1 %) a měli podobnou délku trvání DM (12,0 vs. 11,7 let)<sup>11,13</sup>.

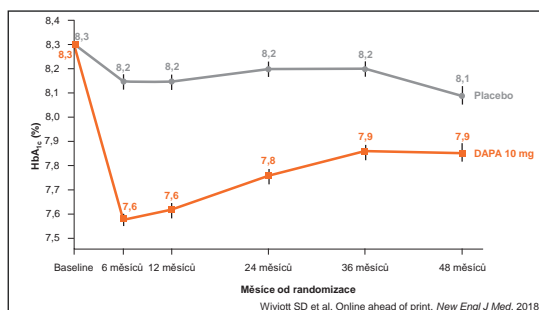
Ve skupině s CVD byl v porovnání se skupinou MRF častěji podáván metformin a sulfonylurea, také inzulin (44,2 % vs. 36,4 %), antihypertenziva, zejm. beta blokátory (66,6 % vs. 32,3 %) a také antiagregační a antikoagulační terapie (aspirin 71,1 % vs.

39,1 %, clopidogrel 24,7 % vs. 1,5 %, warfarin 6,1 % vs. 3,5 %).

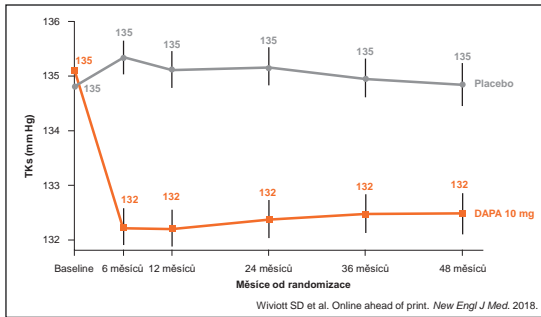
Předchozí infarkt myokardu, angioplastika nebo implantace bypassu byly hlášeny u 20,9 %; 21,3 % resp. 9,8 % pacientů z celé populace, přičemž ve skupině CVD činil tento podíl 51,4 %; 52,4 % resp. 24,1 %. Překvapivě minimální rozdíly mezi oběma skupinami byly v hodnotách krevního tlaku a lipidů. Creatinová clearance (CrCl) < 60 ml/min byla vylučovacím kritériem, průměrná eGFR podle MDRD kalkulace byla 86,1 + 21,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Celkem 3 962 nemocných ukončilo studii předčasně: 1 811 z 8 574 (21,1 %) na dapagliflozinu a 2 151 z 8 569 (25,1 %) na placebo. Celková doba sledování dosáhla 69 547 pacientoroků.

Dapagliflozin měl pozitivní efekt na různé KV rizikové faktory: pacienti na dapagliflozinu měli nižší glykovaný hemoglobin (obr. 1), nižší hmotnost o 1,8 kg, nižší systolický krevní tlak o 2,7 mm Hg a nižší diastolický krevní tlak o 0,7 mm Hg (obr. 2).

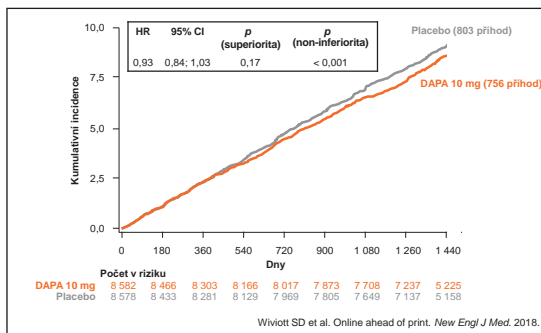


Obrázek 1. Glykovaný hemoglobin

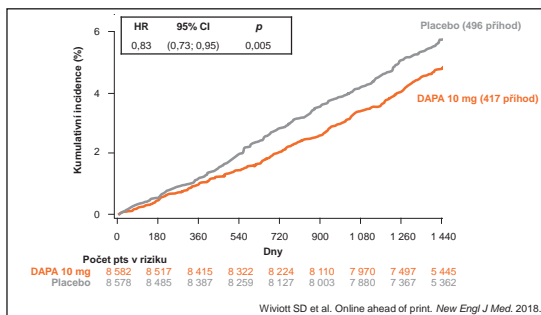


Obrázek 2. Systolický krevní tlak

Dapagliflozin splnil předdefinované kritérium pro non-inferioritu z hlediska výskytu MACE (velké KV příhody: úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu a ischemická cévní mozková příhoda) (8,8 % vs. 9,4 %,  $p < 0,001$  pro non-inferioritu, obr. 3). Vedl také k nižšímu výskytu úmrtí z KV příčin a hospitalizací pro srdeční selhání (4,9 % vs. 5,8 %,  $p = 0,005$ ) (obr. 4).



Obrázek 3. Primární cíl: MACE – úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda

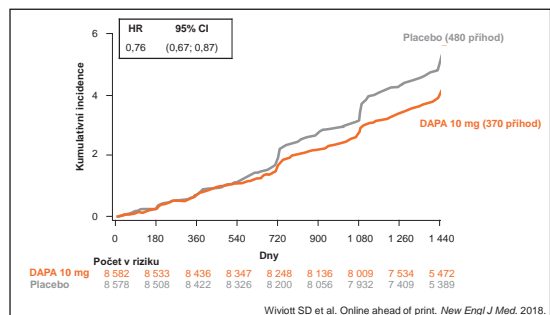


Obrázek 4. Úmrtí z KV příčin a hospitalizace pro srdeční selhání

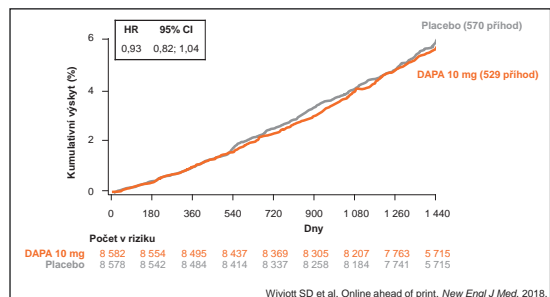
Tento cíl byl splněn především díky menšímu počtu hospitalizací pro srdeční selhání a byl podobný ve skupině CVD (7,8 % vs. 9,3 %) i MRF (2,8 % vs. 3,4 %).

Renální kompozitní cíl byl pozorován u 4,3 % pacientů na dapagliflozinu a 5,6 % na placebo ( $p < 0,01$ ), mortalita byla statisticky nevýznamně nižší na dapagliflozinu 6,2 % vs. 6,6 % (obr. 5, 6).

Během celé studie byly nežádoucí příhody hlášeny u 3 724 (43,4 %) nemocných léčených dapagliflozinem a u 3 871 (45,2 %) nemocných na placebo. Hypoglykemií bylo méně u pacientů na aktivní léčbě: 58 (0,7 %) na dapagliflozinu vs. 83 (1,0 %) na placebo ( $p = 0,02$ ), naopak ketoacidóz bylo na aktivní léčbě více: 0,3 % vs. 0,1 % ( $p = 0,02$ ). Tento výskyt byl ale celkově tak nízký, že z něj nelze dělat větší závěry. Zhoršení renálních funkcí bylo častější na placebo, urogenitální infekce na dapagliflozinu. Fournierova gangréna (polymikrobiální infekce mužského genitálu) byla popsána v 1 případě na dapagliflozinu



Obrázek 5. Renální kompozitní cíl



Obrázek 6. Celková mortalita



a v 5 případech na placebo. Výskyt rakoviny močového měchýře činil 0,3 % na dapagliflozinu a 0,5 % na placebo ( $p = 0,02$ ).

## Závěr

Studie DECLARE prokázala non-inferioritu dapagliflozinu z hlediska vlivu na výskyt MACE (velké kardiovaskulární příhody zahrnující kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a ischemické cévní mozkové příhody). Dapagliflozin vedl k nižšímu výskytu úmrtí z KV příčin i hospitalizací pro srdeční selhání. Tento cíl byl splněn především díky menšímu počtu hospitalizací pro srdeční selhání, a výsledek byl podobný u nemocných s prokázaným KV onemocněním i u nemocných s vícečetnými rizikovými faktory. U nemocných léčených dapagliflozinem byly méně časté hypoglykemie i případy zhoršení renálních funkcí. Na základě výsledků studií EMPA-REG OUTCOME, CANVAS a DECLARE můžeme v budoucích guidelines pro léčbu DM u nemocných se srdečním onemocněním očekávat pro SGLT-2 indikaci la A – tedy jsou vždy indikovány což je podpořeno dvěma velkými mortalitními studiemi.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC  
 prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., FESC  
 prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC  
 Interní kardiologická klinika, FN Brno,  
 FN USA a LF MU, Brno

## Zdroje:

- American diabetes association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes care* 2018; 41 (1): 73–85.
- American diabetes association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes care* 2018; 41: (1): 86–104.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG outcome trial: A “Thrifty Substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1108–1114.
- Fletcher B, Gheorghie A, Moore D, et al. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *BMJ Open* 2012; 6; 2 (1): e000496.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016; 134 (10): 752–772.
- Kvapil M. EMPA-REG OUTCOME Důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění. *Remedia* 2016; 26:67–72.
- Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39 (7): 1115–1122.
- Neal B, Perkovic P, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* 2017; 377: 644–57.
- Prázný M, Šoupal J. Postavení nových antidiabetik v klinické praxi: SGLT-2 vs. DPP4 inhibitory. *Vnitř Lék* 2015; 61(4): 291–294
- Perkovic V, Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691–704.
- Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP et al: DECLARE-TIMI 58: Participants Baseline Characteristics. Doi: 10.1111/dom.13217
- Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Přípraven Českou kardiologickou společností. *Cor et vasa*, časopis České kardiologické společnosti. 2016; 58(5): 597–636.
- Špinar J: Dapagliflozin a studie DECLARE – vstupní charakteristika. *Kardiol revue Int Med* 2018; 20 (1): 61–65.
- The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Vallon V, Thomson CS. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT-2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60: 215–225.
- Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137: 119–29.
- Verma S, Juni P, Mazer CD: Pump, pipes and filter: do SGLT-2 inhibitors cover it all. *Lancet* 2108; dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18) 32590-x.
- Wiviott SD, Raz M, Bonaca O et al: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2018; DOI:10.1056/NEJMoa1812389.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al: SGLT-2inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39.
- Zinman B, Wanner CH, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle, HJ, Broedl UC, Inzucchi SE for the EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes *NEJM N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.

Plné znění této zprávy naleznete v připravované knize Diabetologie 2019.

# Ideální kombinace pro patogenetickou terapii diabetické polyneuropatie

## První krok

### Thiogamma® Turbo-Set sol inf 10x50 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

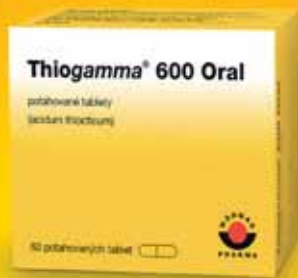


úhrada ZP\*

## 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 cisplatin. 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 smí 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, diaforeza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchovávání:** 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:** 7.8.2018. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

\*ZULP ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), 1.2.2019)

#### 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, nerokousané. **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 deficitem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cisplatin. 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 smí 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, diaforeza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchovávání:** 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:** 17.10.2018. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Bucharova 2657/12, 158 00 Praha 5, [info@woerwagpharma.cz](mailto:info@woerwagpharma.cz), [www.woerwagpharma.cz](http://www.woerwagpharma.cz)

THI00219





## NEČEKEJTE... ...MOTIVUJTE PACIENTY VIDITELNÝMI VÝSLEDKY<sup>3</sup>



**Významné a dlouhodobé snížení HbA1c,  
hmotnosti a krevního tlaku<sup>3</sup>**



**Kardioprotektivita<sup>3,4</sup>**



**Renoprotektivita<sup>3,5</sup>**

**NOVÉ BALENÍ XIGDUO BEZ DOPLATKU<sup>2</sup>**  
**XIGDUO 5 MG/1000 MG 196 TABLET**

**Doplatek  
pro pacienta:  
0 Kč**

### Zkrácená informace o léčivém přípravku. XIGDUO® 5 mg/850 mg nebo 5 mg/1000 mg potahované tablety

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg nebo 1000 mg v potahované tabletě. **Terapeutické indikace:** Spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů od 18 let s diabetem 2. typu, kteří nejsou adekvátně kompenzováni maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu nebo metforminu v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy, včetně inzulínu, u pacientů, u kterých není glykémie adekvátně upravena metforminem samotným nebo v kombinaci s těmito léčivými přípravky a dále u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozinu a metforminu v jednotlivých tabletech. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí s funkcí ledvin (GFR > 60 ml/min): jedna tableta dvakrát denně. Celková denní dávka dapagliflozinu 10 mg a dávka metforminu má být stejná nebo co nejvíce podobná, jako dávka osud užívaná. V kombinaci s inzulímem nebo SU je podat nižší dávku inzulínu nebo SU pro snížení rizika hypoglykémie. Maximální denní dávka metforminu je 3000 mg a má být rozložena do 2–3 denních dávek. GFR má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu. Léčba nemá být zahájena u pacientů s GFR < 60 ml/min a má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. Maximální dávka dapagliflozinu při GFR 45–59 ml/min je 10 mg. Účinnost dapagliflozinu je závislá na funkci ledvin a je snížena u středně těžké poruchy funkce ledvin a pravděpodobně neúčinná u těžké poruchy ledvin. Přípravek Xigduo se nesmí podávat pacientům s poruchou funkce jater. Zahajování léčby u pacientů ve věku 75 let a starších se v důsledku omezených terapeutických zkušeností nedoporučuje. **Kontraindikace:** Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; s jakýmkoli typem akutní metabolické acidózy (laktátová, diabetická ketoacidóza); diabetickým předkomatózním stavem; závažným renálním selháním (GFR < 30 ml/min); akutními stavy, které potenciálně predisponují k alteraci funkce ledvin (dehydratace, závažná infekce, šok); akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii; poruchou funkce jater; akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** V klinických studiích a v poregistračním období byly u pacientů léčených SGLT2i hlášeny případy DKA. V případě nespecifických symptomů je třeba zvážit riziko DKA a před zahájením léčby dapagliflozinem je třeba zvážit rizikové faktory. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu a je třeba sledovat rizika laktátové acidózy. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu, složky Xigduo. Doporučuje se monitorovat funkce ledvin před zahájením podávání dapagliflozinu, obsaženém v přípravku Xigduo a dále alespoň jednou za rok. Nedoporučuje se podávat dapagliflozin pacientům, kterým jsou podávána kličková diuretika nebo pacientům s objemovou deplecí. Opatření je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat dapagliflozin pacientům souběžně léčeným pioglitazonem. Doporučuje se věnovat zvýšenou pozornost pacientům s již zvýšeným hematokritem. V případě výskytu jakéhokoli typu acidózy je třeba podávání přípravku Xigduo ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. Přípravek Xigduo je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Přípravek Xigduo nemá být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. Xigduo se musí vysadit před nebo v době vyšetření pomocí kontrastních látek s obsahem jódu a znovu nasadit 48 hodin po vyšetření a pouze po ověření normální funkce ledvin. Doporučuje se monitorovat případné kožní poruchy. Více informací viz SPC. Ve studiích s jiným SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin - může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulímem nebo inzulínovými sekretagogy, je vhodné zvážit snížení dávky těchto přípravků, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Metformin - konzumace alkoholu a přípravků s alkoholem se má vyloučit. Doporučuje se pečlivé monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají katantové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky a beta-2-agonisty. Některé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci (např. NSAID, ACE, diuretika) a při jejich užívání s metforminem je třeba monitorovat renální funkce. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG nebo měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Xigduo se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s přípravky, které způsobují hypoglykémii. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Xigduo nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána bioekvivalence přípravku Xigduo s dapagliflozinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie. Kombinovaná léčba se sulfonmočovinou a přidání k inzulínu vykazovala vyšší frekvenci hypoglykémie. Často hlášenými nežádoucími účinky byly dále infekce pohlavních orgánů (vulvovaginální, balanitida) a močových cest, závrata, dysurie, polyurie, gastrointestinální poruchy, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu, dyslipidémie a vyrážka. U pacientů nad 65 let bylo hlášeno více nežádoucích účinků, vztahujících se k poškození ledvin nebo selhání ledvin anebo k objemové depleci, ve srovnání s placebem. **Klinická účinnost a bezpečnost:** viz úplné znění SmPC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje. **Druh obalu a velikost balení:** PVC/PCTFE/Al blister, 60, resp. 196 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Söderställe, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/900/004, EU/1/13/900/010, EU/1/13/900/012. **Datum revize textu:** 12. 11. 2018. © AstraZeneca 2018. Registrovaná ochranná známka XIGDUO je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 12112018API. Přípravek Xigduo® je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz)

\* Povšimněte si nových informací v textu. POUZE PRO ODBORNOU VĚRNOST.

**Reference:** 1. Data on file (IQVIA Data; IQVIA Longitudinal Prescription Data (LRx), January 2018 (Germany); IQVIA Total Patient Tracker, February 2018 (US); IQVIA Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), February 2018 (UK); IQVIA Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); IQVIA NPA Market Dynamics Data, April 2014-February 2018 (Japan); IQVIA Longitudinal Patient Database (LRx), March 2015 (Korea)). 2. [www.suki.cz](http://www.suki.cz). 3. SPC Fovigla, Xigduo. 4. Inzucchi SE et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90–100. 5. Rychlík I., Francová L. *Postgraduální medicína* 2015; 17 (5): 528–534