

# Výhledy a výzvy diabetologie

## Novinky ze světové odborné literatury

Použití okamžitého monitorování  
glukózy s volitelnými alarmy vedlo  
k většímu zlepšení glykemické  
kompenzace...

str. 6

## Doporučené postupy v praxi

Přinášíme grafický přehled aktuální  
doporučené farmakoterapie DM2  
dle ADA/EASD 2022 v češtině.

str. 20

## Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

Ženy s DM 2. typu tvoří až 40–50 %  
všech těhotenství s pregestačním  
diabetem.

str. 33



JEDINÝ PERORÁLNÍ PŘÍPRAVEK SVÉHO  
DRUHU PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU<sup>1</sup>

# RYBELSUS<sup>®</sup>

semaglutid tablety



Superiorní snížení hladin HbA<sub>1c</sub> oproti přípravkům Januvia<sup>®</sup> a Jardiance<sup>®</sup>1-3

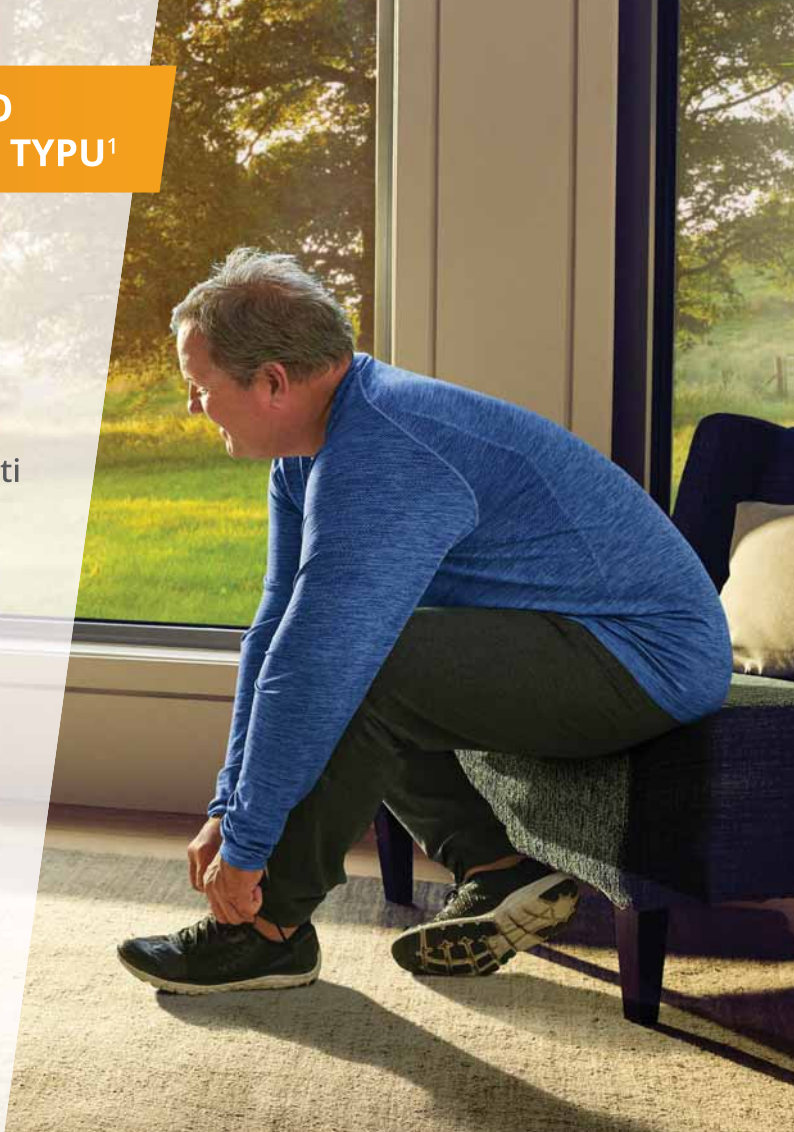


Konzistentní redukce tělesné hmotnosti až o 4,3 kg<sup>1,2,4,a</sup>



Snížení kardiometabolických rizikových faktorů<sup>1</sup>

POMOZTE SVÝM PACIENTŮM  
**OBJEVIT**  
NOVÉ MOŽNOSTI



<sup>a</sup> Výsledky redukce tělesné hmotnosti jsou z KH PIONEER 4, 52týdenního dvojitě zaslepeného, dvojitě maskovaného klinického hodnocení, jehož se účastnilo 711 dospělých pacientů s diabetem 2. typu a které srovnávalo účinnost a bezpečnost přípravku RYBELSUS<sup>®</sup> oproti liraglutidu a placebu.<sup>4</sup>

**Zkrácená informace o léčivém přípravku** Rybelsus<sup>®</sup> 3 mg tablety, Rybelsus<sup>®</sup> 7 mg tablety, Rybelsus<sup>®</sup> 14 mg tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC, bod 4.8.

**Složení:** Rybelsus<sup>®</sup> 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus<sup>®</sup> 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus<sup>®</sup> 14 mg: jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Maximální doporučená jednorázová dávka je 14 mg. Užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno a proto se nedoporučuje. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů  $\geq 75$  let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmy a zvracení. Závažná hypoglykémie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy. **Balení:** Al/Al blistery. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výtoku:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrzení:** přípravek je částečně hrzen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 06/2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus<sup>®</sup> 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus<sup>®</sup> 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus<sup>®</sup> 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

\*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

**Reference:** 1. SPC přípravku RYBELSUS<sup>®</sup>. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272-2281. 4. Prately R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.



Novo Nordisk s.r.o.  
Karolinská 706/3, Karlín, 186 00 Praha 8  
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

**RYBELSUS<sup>®</sup>**  
semaglutid tablety



## 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., FACP, FEFIM  
MUDr. Eva Račická

## Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

## Jazykový redaktor

Milan Jablonský

## Sazba

Franklin, s.r.o.  
Náměstí Míru 820/9, 120 00 Praha 2

## Tisk

Tiskárna KNOPP s.r.o.  
U Lípy 926  
549 01 Nové Město nad Metují

## Odmítnutí odpovědnosti

Vydavatel, autoři ani redaktori 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., 2023

Foto na titulní straně:  
hrad Loket

Z archivu čtenáře časopisu



## OBSAH

<b>Editorial</b> .....	<b>str. 3</b>
<b>Novinky ze světové odborné literatury</b> .....	<b>str. 6</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vliv intenzivní úpravy životního stylu na celkovou a kardiovaskulární mortalitu osob s prediabetem a diabetem 2. typu – <i>komentář MUDr. Michal Žourek, Ph.D.</i></li><li>• Zlepšení glykemické kompenzace při okamžitém monitorování glukózy u diabetiků 1. typu – <i>komentář MUDr. Tomáš Edelsberger</i></li><li>• Porovnání souvislosti TIR a HbA<sub>1c</sub> s výskytem mikrovaskulárních komplikací u diabetu 1. typu – <i>komentář MUDr. Michal Krčma, Ph.D.</i></li><li>• Okamžité monitorování glukózy u pacientů s diabetem 2. typu léčených bazálním inzulinem v klinické praxi – <i>komentář MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.</i></li><li>• Vliv vstupní hladiny natriuretických peptidů a srdečních troponinů na kardiovaskulární mortalitu nebo riziko hospitalizace pro srdeční selhání (HF) u pacientů s diabetem 2. typu v závislosti na užívání dapagliflozinu – <i>komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA</i></li><li>• Příznivé renální účinky tirzepatidu u pacientů s diabetem 2. typu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem – <i>komentář prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA</i></li><li>• Neuropatie navozená nedostatkem vitamínu B12 při léčbě metforminem – <i>komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA</i></li></ul>	
<b>Gerontodiabetologie</b> .....	<b>str. 18</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Přínos intenzivní úpravy životního stylu u starších diabetiků 2. typu – <i>komentář MUDr. Barbora Doležalová</i></li></ul>	
<b>Doporučené postupy v praxi</b> .....	<b>str. 20</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aktuální doporučení ADA/EASD 2022 pro léčbu diabetu 2. typu</li></ul>	
<b>Léky, které změnily diabetologii</b> .....	<b>str. 25</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sitagliptin jako antidiabetikum s prokázanou kardiovaskulární bezpečností</li></ul>	
<b>Zprávy z kongresů</b> .....	<b>str. 27</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Je obezita onemocnění? Naltrexon/bupropion ve farmakoterapii obezity</li></ul>	
<b>Diabetologická ordinace 3. tisíciletí</b> .....	<b>str. 33</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes mellitus v těhotenství</li></ul>	
<b>Inspirativní osobnosti</b> .....	<b>str. 38</b>
<i>prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.</i>	
<b>Letem světem</b> .....	<b>str. 39</b>



# Vildagliptin/Metformin Auxilto 50 mg/850 mg Vildagliptin/Metformin Auxilto 50 mg/1000 mg potahované tablety



**Vildagliptin/Metformin Auxilto  
50 mg/850 mg**

Léková forma: Potahované tablety

**Balení dostupné v ČR:**

50 mg/850 mg × 60 tablet



**Vildagliptin/Metformin Auxilto  
50 mg/1000 mg**

Léková forma: Potahované tablety

**Balení dostupné v ČR:**

50 mg/1000 mg × 60 tablet

## Zkrácená informace o přípravku

### Vildagliptin/Metformin Auxilto 50 mg/850 mg potahované tablety, Vildagliptin/Metformin Auxilto 50 mg/1000 mg potahované tablety

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg vildagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu nebo 50 mg vildagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

**Indikace:** přídatná léčba k dietě a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých s diabetem mellitem typu 2 u pacientů, jejichž glykémie není dostatečně kontrolována při léčbě samotným metformin-hydrochloridem, u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a metformin-hydrochloridu nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky pro léčbu diabetu včetně inzulinu, pokud tyto léky nezajišťují dostatečnou kontrolu hladiny glykémie (viz bod 4.4, 4.5 a 5.1 SPC pro dostupná data k různým kombinacím). **Dávkování a způsob podání:** Léčba může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou dvakrát denně, jednu tabletu ráno a druhou večer. U pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii: zahajovací dávka přípravku by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně plus již užívanou dávku metforminu. U pacientů přecházejících z kombinované léčby vildagliptinem a metforminem jako samostatných tablet: léčba by měla být zahájena již užívanou dávkou vildagliptinu a metforminu. U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií metforminem a derivátem sulfonylmočoviny: dávka by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu: dávka by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií inzulinem a metforminem: dávka by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Užívání přípravku Vildagliptin/Metformin Auxilto s jídlem nebo ihned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s metforminem. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, jakýkoli typ akutní metabolické acidózy, diabetické prekóma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), akutní stavy s potenciálem změnit funkce ledvin jako je dehydratace, závažná infekce, šok, intravaskulární aplikace jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4 SPC). Akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie jako srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Porucha funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus, kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Vildagliptin/Metformin Auxilto u pacientů, u kterých je nutné podávat inzulin, inzulin nenahrazuje a u pacientů s diabetem typu 1 se nesmí používat. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Při akutním zhoršení renálních funkcí dochází k akumulaci metforminu a tím se zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace je nutno dočasně vysadit metformin. Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu. Před zahájením léčby se má vyšetřit rychlost glomerulární filtrace a poté se tak má činit pravidelně. Souběžně léčivé přípravky, které mohou ovlivnit renální funkce, mají být užívány s opatrností (viz bod 4.5). Pacienti s poruchou funkce jater nesmí být tímto přípravkem léčeni. Jaterní funkce musí být během léčby pravidelně monitorovány. Byl hlášen výskyt bulózních nebo exfoliativních kožních lézí. Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienti užívající vildagliptin v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny mohou být ohroženi hypoglykemií. Metformin je nutno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii vysadit. Pacienti, kterých se jako nežádoucí účinek objeví točení hlavy, nesmějí řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje. **Významné interakce:** *nedoporučené kombinace:* alkohol, jódové kontrastní látky. *Kombinace vyžadující opatření při použití:* nesteroidní antirevmatika, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II a diuretika, zvláště kličková. Glukokortikoidy, beta-2-agonisté a diuretika, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE). Souběžně užívání léčivých přípravků, které interferují se společnými renálními tubulárními transportními systémy, zahrnutými do renální eliminace metforminu, viz bod 4.5 SPC. **Těhotenství a kojení:** údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Proto se přípravek během těhotenství nemá podávat a v období kojení nesmí užívat. **Nežádoucí účinky:** u monoterapie i kombinované terapii nejčastěji hypoglykémie, třes, bolesti hlavy, točení hlavy, hyperhidróza, asténie, snížení glukózy v krvi, zimnice, nauzea, gastroesofageální refluxní choroba, kovová pachuť. **Uchovávání:** nevyžaduje žádné zvláštní podmínky. **Velikost balení:** 60 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Auxilto Healthcare s.r.o., Bucharova 2657/12, 158 00 Praha 5 - Stodůlky, Česká republika. **Registrační čísla:** 18/379/21-C, 18/380/21-C. **Datum revize textu SPC:** 4. 8. 2022.

Výdej vázán na lékařský předpis, částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.  
Centrum diabetologie, IKEM, Praha



## Vážené kolegyně a kolegové,

dostalo se mi laskavého pozvání napsat editorial k tomuto číslu *Výhledů* a výzev diabetologie. V rámci instrukcí mi pak paní šéfredaktorka napsala, že se úvodní slovo nemusí vztahovat k obsahu a že mohu sdělit čtenářům časopisu cokoliv budu považovat za důležité. To zní přímo skvěle, řekl jsem si a přesně den před termínem odevzdání (v neděli po ránu) jsem se dobře naladěný usadil k notebooku. Při psaní úvodníku k časopisu je samozřejmě potřeba se nejdříve podívat na jeho obsah, i když člověk dostane možnost psát i o něčem jiném. Přiznám se, že většinou nestíhám časopisy systematicky číst a spíše čtu jen jednotlivé články, jejichž obsah mi přijde zrovna důležitý. Zde jsem udělal výjimku a musím říci, že jsem byl od počátku „vtažen do děje“ a zaujat tím, jak zajímavé a aktuální články byly vybrány.

Nicméně, ještě než se dostanu k vlastnímu obsahu, chci se věnovat jinému, ne až tak odbornému, ale neméně pozoruhodnému fenoménu – fotografiím autorů článků a komentářů. Vždy mě bavilo dívat se na to, jakou kdo posílá redakci fotografii a porovnávat ji s aktuálním stavem. Zejména u slovných profesorů se dost často jedná o fotografii pocházející z dob těsně po docentuře, kdy se na nás usmívá štíhlý, energicky vypadající mladík s hustou kšticí, který by rovnou mohl dostat hlavní roli v romantickém filmu. Mimochodem, také mám v tomto čísle svou fotografii a doporučuji porovnat s aktuálním originálem. Na většině fotografií se sám sobě opravdu vůbec nelíbím (jsem stále více vděčný mé krásné manželce, že i tak se mnou stále ještě vydržela ☺), a tak mám dvě až tři fotografie pořízené zhruba před 5–10 lety, se kterými jsem relativně spokojen a které střídavě používám. Autorům stávajícího čísla slouží ke cti, že většina z nich buď vypadá stále stejně nebo poslala aktuálnější fotografie než já (někteří zatím ještě neposlali žádnou). Takže přátelé, i kdyby vás vůbec nezajímala obsah časopisu, podívejte se alespoň na fotografie autorů, je to někdy velká zábava.

A teď k vlastnímu obsahu článků, který je tentokrát více zaměřen na články technologické, což je myslím velmi prospěšné s ohledem na fakt, že ne všichni jsme svým založením milovníky využití technologií prakticky ve všech oblastech našeho života. Třeba výsledky prezentované v článku *Zlepšení glykemické kompenzace při okamžitém monitorování glukózy u diabetiků 1. typu* jsou velmi inspirativní. V této studii nazvané FLASH-UK bylo prokázáno, že používání flash monitorace glukózy s volitelnými alarmy výrazně pomohlo zlepšit kompenzaci u neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 1. typu. Sami máte jistě zkušenosti s diabetiky 1. typu používajícími glukometr, kteří žádný jiný typ monitorace glykemie nechtějí. Zde velmi doporučuji přemluvit je na jednorázovou monitoraci glykemie, kterou můžete vykázat pojišťovně až 4x ročně. Podle mých zkušeností se velká většina pacientů po jejím vyzkoušení brzy rozhodne, že ji chce používat dlouhodobě a na výsledcích je to téměř vždycky znát.

Další pozoruhodný článek má název *Vliv intenzivní úpravy životního stylu na celkovou a kardiovaskulární mortalitu osob s prediabetem a diabetem 2. typu*. Tato metaanalýza 11 provedených studií smutně konstatuje, že dosud používané dlouhodobé intenzivní intervence životního stylu u jedinců s prediabetem a DM2 zaměřené na doporučení vhodné stravy a zvýšení pohybové aktivity nemají v porovnání s běžnou péčí dopad na celkovou ani KV mortalitu této populace. Tento pesimistický závěr podle mě souvisí s tím, že stále ještě nebylo akceptováno, že obezita, která stojí za většinou civilizačních onemocnění, je závažné chronické onemocnění, které u většiny pacientů nevyлéčíme pouze úpravou diety a zvýšením fyzické aktivity. Cožpak pacientům s arteriální hypertenzí či dyslipidemií říkáme: zhubněte a přijďte za půl roku, mělo by se to všechno zlepšit? Domnívám se, že správným přístupem do budoucna je nejprve intenzivně upravit životní styl a v dlouhodobém horizontu motivovaným pacientům pomoci podáváním adekvátní antiobezitické léčby. Nejprve pilotně, abychom prokázali účinnost a nákladovou efektivitu a později

možná i u většího počtu pacientů. Vždyť prevencí cukrovky a jejich komplikací můžeme tolik ušetřit...

Určitě si přečtěte také komentář profesora Milana Kvapila k článku *Neuropatie navozená nedostatkem vitamínu B12 při léčbě metforminem*. Deficit vitamínu B12 při léčbě metforminem je u diabetiků 2. typu, podle mého soudu, jedním z nejpodceňovanějších fenoménů, který může značně zhoršovat kvalitu života našich pacientů a lze mu velmi dobře předejít, pokud na něj myslíme. Také by bylo vhodné zmínit tento fakt alespoň jednou větou v Doporučeních léčby.

Aktuální číslo *Výhledy a výzvy diabetologie* tak rozhodně stojí za přečtení od začátku až do konce. Kromě jiného tam ještě naleznete krásná schémata algoritmů léčby diabetu 2. typu v češtině a mimo mnoha dalších hezkých článků, i moc zajímavý článek Dr. Kateřiny Anderlové *Diabetes mellitus v těhotenství*, také s přehledným algoritmem screeningu gestačního diabetu. Časopis *Výhledy a výzvy diabetologie* je ideální ke čtení ve volných dnech, abyste ani v nich nevypadli z pracovního nasazení a s radostí pak v pracovních dnech pracovali ještě lépe ☺. Přeji vám příjemné čtení.

Váš  
Martin Haluzík



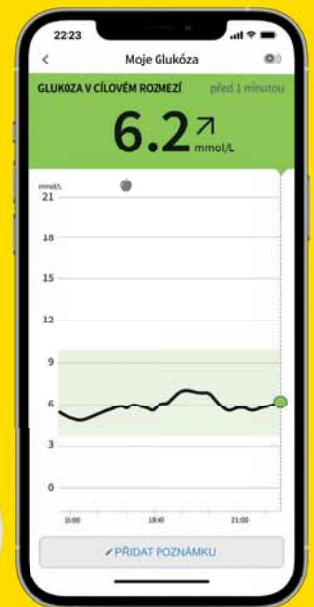
FreeStyle  
Libre 2

Novinka  
FreeStyle Libre 2  
nyní s volitelnými  
**ALARMY**



# Více znalostí, méně starostí, pro lepší zvládnání diabetu

Doporučujte svým pacientům senzor  
**FreeStyle Libre 2** nyní s volitelnými **ALARMY**\*  
a aplikaci FreeStyle LibreLink, aby s vámi začali  
sdílet data již dnes. **Kdykoliv, kdekoliv.**



Více na [www.FreeStyleLibre.cz](http://www.FreeStyleLibre.cz) | **800 189 564**

## Jednoduše vědět víc

**Abbott**  
life. to the fullest.®

\*Pokud používáte senzor FreeStyle Libre s aplikací FreeStyle LibreLink nebo jste senzor FreeStyle Libre 2 spustili s čtečkou, nebudete dostávat alarmy z aplikace FreeStyle LibreLink.

Systém pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre (Sensor) a FreeStyle Libre 2 (Sensor) jsou zdravotnickými prostředky. Číslo notifikované osoby: 2797.

**Výrobce:** Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Senzor systému pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre a FreeStyle Libre 2 při použití s kompatibilním zařízením je indikován pro měření koncentrace glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitus (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Senzor a kompatibilní zařízení jsou určeny jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku min. 18 let. Pečovatel zodpovídá za práci se čtečkou a senzorem nebo pomoc dítěti při práci se čtečkou a senzorem a také za interpretaci nebo pomoc dítěti při interpretaci zjištěných hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. **Popis:** Senzor se dodává ve dvou částech: balení senzoru a aplikátor senzoru. Senzor se připravuje a aplikuje na zadní stranu horní části paže. Senzor má malý ohebný hrot, který se zavade těsně pod kůži. Senzor lze nosit až 14 dní. Použití systému dialyzovaných osob nebo osob mladších 4 let nebylo vyhodnoceno. **Kontraindikace:** Senzor musí být před snímkováním magnetickou rezonancí odstráněn a po vyšetření by měl být aplikován nový senzor. **Upozornění:** Vzácně mohou být hodnoty koncentrace glukózy ze senzoru nepřesné. Pokud by se pacient domníval, že hodnoty koncentrace glukózy nejsou správné a neodpovídají tomu, jak se cítí, měl by provést měření glykémie z prstu, aby koncentraci glukózy potvrdil. V případě přetrvávajících problémů, nebo pokud se senzor uvolní, by měl stávající senzor sejmut a aplikovat nový. Senzor a aplikátor senzoru jsou určeny pro jednorázové použití. Některé osoby mohou být přecitlivělé na lepidlo, které udržuje senzor na kůži. V případě podráždění kůže kolem senzoru nebo pod ním by měl být senzor sejmut a neměl by být dále používán. Intenzivní cvičení může způsobit uvolnění senzoru způsobené pocením nebo pohybem senzoru. Pacient by měl dodržovat pokyny pro výběr vhodného místa aplikace. Před použitím balení senzoru a aplikátoru by měl pacient zkontrolovat, že kódy senzoru jsou shodné. Balení se stejným kódem se musí používat společně, jinak by hodnoty koncentrace glukózy ze senzoru mohly být nesprávné. **Výstraha:** Senzor obsahuje malé součásti, které mohou být při spolknutí nebezpečné. Senzor FreeStyle Libre 2 lze použít s čtečkou FreeStyle Libre, ale čtečka FreeStyle Libre NEBUDE vydávat alarmy. **Bezpečnost uživatele:** Soupravu je třeba uchovávat při teplotě mezi 4° až 25°C. Nezmrázovat. Senzor je odolný proti ponoření do 1 metru vody po dobu max. 30 min. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**

**Aplikace FreeStyle LibreLink** je zdravotnický prostředek. Číslo notifikované osoby: 2797.

**Výrobce:** Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Aplikace FreeStyle LibreLink se používá společně s kompatibilním senzorem FreeStyle Libre nebo FreeStyle Libre 2 pro okamžité monitorování glukózy, je indikována pro měření hladin glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitus (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Aplikace a senzor mají sloužit jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu, včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku minimálně 18 let. Aplikace FreeStyle LibreLink je kompatibilní pouze s určitými mobilními zařízeními a operačními systémy. Použití Aplikace FreeStyle LibreLink vyžaduje registraci u LibreView. **Vlastnosti:** Pomocí aplikace je možné získávat hodnoty koncentrace glukózy ze senzoru a ukládat historii glykémie a poznámky. Snadnost skenování senzoru se může u různých mobilních zařízení lišit. Fyziologické rozdíly mezi tkáňovým mokem a kapilární kreví mohou vést k rozdílu ve zjištěných hodnotách koncentrace glukózy. V době rychlé změny glykémie, např. po jídle, podání dávky inzulínu nebo po cvičení, mohou být pozorovány rozdíly v hodnotách koncentrace glukózy v tkáňovém moku a v kapilární krvi. **Výstraha:** Pacienti by se měli vždy nejprve poradit se svým lékařem, než provedou jakoukoliv zdravotní interpretaci a úpravu léčby na základě informací z měření. Používáte-li Aplikaci FreeStyle LibreLink, musíte mít také přístup k systému monitorování glukózy v krvi, protože aplikace jej neposkytuje. Alarmy z aplikace se zobrazí pouze v případě, že pomocí aplikace spustíte senzor FreeStyle Libre 2. **Upozornění:** Aplikace FreeStyle LibreLink nainstalovaná v chytrém telefonu je určena pro použití jednou osobou. Kvůli riziku nesprávné interpretace informací o glukóze ji nesmí používat více než jedna osoba. **Kontraindikace:** Senzor musí být před snímkováním magnetickou rezonancí (MR) odstráněn. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**

FreeStyle, Libre a související obchodní značky jsou značky společnosti Abbott. © 2023 Abbott. ADC-68982 v1.0 01/23





## Vliv intenzivní úpravy životního stylu na celkovou a kardiovaskulární mortalitu osob s prediabetem a diabetem 2. typu

**Metaanalýza 11 publikovaných studií neprokázala přínos intenzivní intervence životního stylu z hlediska celkové a kardiovaskulární (KV) mortality u jedinců s prediabetem nebo diabetem 2. typu (DM2).**

### Úvod

Úprava životního stylu vede u osob s hyperglykemií ke zlepšení metabolických parametrů. Cílem brazilských autorů bylo posoudit vliv intenzivní dlouhodobé intervence zaměřené na úpravu životního stylu na celkovou a KV mortalitu této populace.

### Metody

Autoři provedli (v nezávislém duplikátu) průzkum literatury v databázích MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Embase a Web of Science k 22. 5. 2022 a vyhledali randomizované, kontrolované studie u osob s prediabetem nebo DM2, které porovnávaly intenzivní úpravu životního stylu s běžnou péčí s minimální délkou intervence 2 roky. Opět v nezávislém duplikátu extrahovali data z 11 studií zahrnujících celkem 16 574 účastníků. A provedli jejich metaanalýzu včetně posouzení heterogenity mezi studiemi.

### Výsledky

Z 11 zařazených studií hodnotilo 7 osoby s prediabetem (63,6 %) a 4 s diabetem (36,3 %). Ve všech studiích kromě jedné byl průměrný BMI v pásmu nadváhy/obezity. Ve všech studiích zahrnovala intervence životního stylu kombinaci doporučené diety a pohybové aktivity. Ve 3 studiích (27 %) spočívala intervence ve skupinových sezeních s edukačními aktivitami a předáním materiálů o zdravé stravě, kontrole glykemie, významu cvičení a behaviorálních postupech. Ve zbývajících 8 studiích (73 %) spočívala intervence v pre-

skripci diety vypočítané s cílem kalorického deficitu pro dosažení nejméně 5% redukce hmotnosti, a v individuálním poradenství. Průměrná délka intervence činila 4,25 roku a délka sledování 2–30 let.

Celková mortalita byla hodnocena u 16 554 jedinců (55,5 % žen, průměrný věk 55,5 roku, průměrný BMI 30,5 kg/m<sup>2</sup>). Celková mortalita činila 13,83 %, přičemž ve skupině s intervencí došlo k 1 205 případům úmrtí a v kontrolní skupině k 1 085 případům úmrtí. Analýza KV mortality proběhla u 11 017 osob (51,9 % žen, průměrný věk 54,5 roku, průměrný BMI 31,8 kg/m<sup>2</sup>) a celková incidence úmrtí z KV příčin dosáhla 5,69 %.

Intenzivní úprava životního stylu nebyla spojena se snížením celkové mortality (RR = 0,93, 95% CI 0,85–1,03) ani KV mortality (RR = 0,99, 95% CI 0,79–1,23). Analýza podskupin, analýza senzitivity ani metaregresní analýza neukázaly vliv typu intervence, průměrné délky sledování, věku, kompenzace glykemie, zeměpisné oblasti, změny tělesné hmotnosti, ani rizika bias na toto zjištění. Všechny výsledky potvrdil i zobecněný lineární smíšený model.

### Závěr

Tyto výsledky ukazují, že dosud používané dlouhodobé intenzivní intervence životního stylu u jedinců s prediabetem a DM2 zaměřené na doporučení vhodné stravy a zvýšení pohybové aktivity nemají v porovnání s běžnou péčí dopad na celkovou ani KV mortalitu této populace.

Zdroj: Zucatti KP, Teixeira PP, Wayerbacher LF, et al. Long-term Effect of Lifestyle Interventions on the Cardiovascular and All-Cause Mortality of Subjects With Prediabetes and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2022 Nov 1; 45(11): 2787–2795.

### Komentář

Kolektivem brazilských autorů publikovaná metaanalýza 11 studií neprokázala přínos intenzivní intervence životního stylu z hlediska celkové i kardiovaskulární mortality u jedinců s prediabetem nebo diabetem 2. typu.



Výsledky jsou poměrně překvapivé, protože všechny práce zabývající se vztahem fyzické aktivity/

/zdravého životního stylu na rozvoj nejen diabetu, ale i kardiovaskulární a celkové mortality, ukazují pozitivní korelaci mezi intenzitou fyzické aktivity a poklesem incidence diabetu i ostatních ukazatelů. Tomu odpovídá i aktuálně platné doporučení diabetologické společnosti zařadit týdně minimálně 150 minut středně intenzivní fyzické aktivity.

Studie Look AHEAD citovaná v metaanalýze, byla největší randomizovanou studií hodnotící zásah do životního stylu u starších dospělých s diabetem 2. typu. Skupina intenzivní





intervence zaměřená na životní styl, měla za cíl aspoň 7% úbytek hmotnosti prostřednictvím mírného dietního energetického deficitu a minimálně 175 minut cvičení za týden. Velké kardiovaskulární příhody byly sice v obou skupinách stejné, možná částečně kvůli většímu používání kardioprotektivních léků v kontrolní skupině. Podstatné ale je, že skupina s intenzivním zásahem do životního stylu dosáhla významně většího trvalého zlepšení úbytku hmotnosti, kardiorespirační zdatnosti, kontroly glykemie, krevního tlaku a lipidů. Dále se méně vyskytoval syndrom spánkové apnoe, diabetická nefropatie, retinopatie, deprese, sexuální dysfunkce a inkontinence moči.<sup>1</sup>

Dále autory citovaná kvalitní čínská studie s 30letým sledováním prokázala řadu pozitivních efektů fyzické aktivity.<sup>2</sup> V intervenční skupině došlo ke zpoždění nástupu diabetu o necelé 4 roky. Kumulativní incidence kardiovaskulárních úmrtí byla 25,6 % v intervenční skupině a 35,2 % v kontrolní skupině (snížení o 33 %, 95% CI 6–52,  $p = 0,022$ ). Úmrtí ze všech příčin byly o 26 % nižší (95% CI 11–39,  $p = 0,0015$ ) v intervenční skupině než v kontrolní skupině.

Systematický přehled metaanalýz populačních studií, které hodnotily vztah mezi fyzickou aktivitou, celkovou mortalitou a fyzickou a duševní výkonností prokázal také zcela odlišné výsledky.<sup>3</sup>

Snížení mortality ze všech příčin se pohybovalo od 22 % u starších dospělých ( $\geq 60$  let), kteří dodržovali nízkou dávku fyzické aktivity (1–499 MET-min. za týden) až po 34 % u účastníků ( $\geq 70$  let) s vysokou úrovní celkové fyzické kondice. Vztah mezi fyzickou aktivitou a muskuloskeletální kondicí (1 235 768 účastníků; 14 843 případů zlomenin) ukázal

snížení rizika zlomenin (kyčle, zápěstí a obratlů) o 29 % mezi nejvyšší a nejnižší kategorií fyzické aktivity (RR = 0,71, 95% CI 0,63 až 0,80). Snížení rizika kognitivního poklesu se pohybovalo od 26 % u střední úrovně fyzické aktivity ve srovnání s žádnou/nejnižší fyzickou aktivitou, až po 38 % u těch, kteří udržovali vysokou úroveň fyzické aktivity.

Přes rozporuplné výsledky metaanalýzy brazilských autorů je potřeba mít na paměti, že aerobní cvičení zlepšuje glykemickou kontrolu u diabetu 2. typu, zejména pokud je prováděno alespoň 150 minut týdně. Odporové cvičení zvyšuje sílu u dospělých s diabetem 2. typu asi o 50 % a snižuje glykovaný hemoglobin. Proto by dospělí s diabetem 2. typu měli ideálně provádět aerobní i odporové cvičení pro optimální glykemické a zdravotní výsledky.

MUDr. Michal Žourek, Ph.D.

Zástupce přednosta kliniky pro léčebně-preventivní péči,  
I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Zdroje:

1. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 145–154.
2. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, et al; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jun;7(6):452–461. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31036503; PMCID: PMC8172050.
3. Cunningham CO, Sullivan R, Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scand J Med Sci Sports*. 2020; 30: 816–827. <https://doi.org/10.1111/sms.13616>.

## Zlepšení glykemické kompenzace při okamžitém monitorování glukózy u diabetiků 1. typu

***U pacientů s diabetem 1. typu (DM1) a vysokou hladinou HbA<sub>1c</sub> v randomizované, kontrolované studii vedlo použití okamžitého monitorování glukózy (FGM) s volitelnými alarmy pro vysokou a nízkou glykemii k významně většímu zlepšení glykemické kompenzace než monitorování glykemie pomocí glukometru s odběry krve z prstu.***

### Cíl

Záměrem autorů studie FLASH-UK bylo zhodnotit, zda používání FGM s volitelnými alarmy pro nízké a vysoké hodnoty glukózy může u pacientů s DM1 snížit glykemii a zvýšit

spokojenost s léčbou v porovnání s konvenčním domácím monitorováním glykemie pomocí glukometru.

### Metody

Do multicentrické, otevřené, randomizované, kontrolované studie s paralelními skupinami zařadili jedince s DM1 s vysokou hladinou HbA<sub>1c</sub> (58,5–96,7 mmol/mol), kteří byli randomizováni k používání FGM (Free Style Libre) nebo ke konvenčnímu monitorování glykemie pomocí glukometru po dobu 24 týdnů. Primárním sledovaným parametrem byla hladina HbA<sub>1c</sub> za 24 týdnů po randomizaci. Hlavní sekundární sledované pa-



rametry zahrnovaly procento pacientů s dosažením kompenzace, TIR, bezpečnost, čas strávený v hypoglykemii a spokojenost pacientů dle řady dotazníků, např. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) se skóre 0–36 a Glucose Monitoring Satisfaction Survey (GMSS) se skóre 0–5 bodů.

## Výsledky

Zařazeno bylo 156 pacientů (78 s FGM a 78 s konvenčním monitorováním glykemie). Průměrný věk účastníků byl 44 let a průměrná délka trvání DM1 21 let, ženy tvořily 44 % populace ve studii. Ve skupině s FGM klesla průměrná hladina HbA<sub>1c</sub> po 24 týdnech z 71,6 na 62,8 mmol/l a ve skupině s glukometrem z 69,4 na 67,2 mmol/mol ( $p < 0,001$ ). TIR byl ve skupině s FGM delší o 130 minut za den (52,1 vs. 45,2 %) a doba strávená v hypoglykemii ( $< 3,9$  mmol/l) byla ve skupině s CGM kratší o 43 minut/den (3,5 vs. 6,5 %).

Hodnocení ze strany pacientů ukázalo vyšší skóre dotazníku DTSQ ve skupině s FGM po 24 týdnech o 7 bodů, což zna-

mená větší spokojenost s léčbou, a vyšší skóre v dotazníku GMSS o 0,7 bodu, což znamená větší spokojenost s monitorováním glykemie. Výsledky ostatních dotazníků byly v obou skupinách srovnatelné.

Pokud se týká bezpečnosti, u dvou pacientů v kontrolní skupině došlo během sledování k těžké hypoglykemii a u jednoho pacienta ze skupiny s FGM byla zjištěna kožní reakce na senzor.

## Závěr

U pacientů s DM1 a vysokou hladinou HbA<sub>1c</sub> bylo používání FGM s volitelnými alarmy vysoké a nízké glykemie spojeno s významně nižší hladinou HbA<sub>1c</sub> po 24 týdnech než používání konvenčního glukometru.

Zdroj: Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, et al; FLASH-UK Trial Study Group. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2022 Oct 20; 387(16): 1477-1487.

## Komentář

Spíše kontinuálně, nežli intermitentně se na diabetologických fórech zmiňuje skutečnost, jak výrazně heterogenní je populace pacientů s diabetem 2. typu a jak je to důležité brát v potaz při individualizaci a volbě léčby. U pacientů s diabetem 1. typu by se na první pohled naopak mohlo zdát, že jsou mnohem více uniformní. Prostě je všechny léčíme inzulinem, jelikož nemají vlastní sekreci tohoto hormonu, a hotovo. Ale nepochybně ze svých praxí víme, že i tato skupina pacientů je rozmanitá a v konečném důsledku možná ještě rozmanitější, nežli v případě diabetu 2. typu. Odlišují se v celé řadě „parametrů“, ať už je to zbytková sekrece inzulinu, přítomnost mikrovaskulárních komplikací, nadváhy a obezity; do tohoto výčtu dále vstupuje věk, povolání, vzdělání, variabilita denních aktivit, motivace a součinnost s léčbou, schopnost obsluhovat smartphone, inzulinovou pumpu či FGM (CGM). Rozdílná míra vnímání hypoglykemie a zároveň strachu z hypoglykemie (hyperglykemie) jsou zase limitující pro individuální mantinely – hodnoty glykemie, které u daného pacienta nevyvolávají stres a obavy a ve kterých je ochoten se pohybovat.

Právě proto, alespoň z mé zkušenosti, není *automaticky* pro každého nejlepší to, co je právě nejdokonalejší a nejnovější. Někdy je to podmíněno obavami na straně pacienta z něčeho nového a neznámého, někdy je to pochybnost, jestli by konkrétní pacient neměl potíže správně chápat a ovládat tyto přístroje a mohl by si v konečném důsledku ublížit, a někdy



je to i racionální úvaha, zdali by využití těchto technologických vymožeností nebylo zbytečným plýtváním peněz zdravotních pojišťoven.

Na druhé straně je zde *mnohem početnější* skupina pacientů s DM 1. typu, která může být podobně jako já vděčná osudu, že žije v současnosti a je svědkem neustálého vylepšování spolehlivosti a přesnosti inzulinových pump, kontinuálních monitorů glykemie a být i u začátku praktického využívání „closed-loop“ algoritmů. A tato druhá skupina „jedničkových“ diabetiků zcela jednoznačně profituje z využívání zmíněných metod, jak dokládá i výše prezentovaná studie, která prokázala jasný přínos systému okamžitého monitorování glukózy (FGM) s volitelnými alarmy na zlepšení kompenzace diabetu u pacientů s diabetem 1. typu. Podstatné z mého pohledu bylo nejenom matematicky a statisticky doložené snížení hladiny glykovaného hemoglobinu a TIR „time in range“, ale i zlepšení *kvality života* a spokojenosti se způsobem léčby diabetu na základě dotazníkového šetření. Ono dlouholeté odebírání glykemie z prstu, které bylo až donedávna každodenním údělem diabetiků 1. typu často už od raného dětství nepochybně valná většina z nich ochotně vymění za možnost přečíst si aktuální glykemii na displeji čtečky či mobilního telefonu. A to samozřejmě nemluvíme o skvělé telemedicínské variantě propojení dat se svými příbuznými či lékařem prostřednictvím sdílení na dálku, nebo o rodičích malých dětí s diabetem 1. typu, kteří s možností kontinuální monitorace získali najednou celou řadu hodin klidného spánku bez obav o zdraví jejich sladkých dětí.



V poslední době se zcela logicky vedou diskuse o indikaci pro FGM, resp. CGM, a o co nejlepší využití kontinuální monitorace glukózy ve prospěch pacientů. Dovolím si tvrdit, že oba tyto systémy jsou výrazným posunem ke zlepšení nejen kompenzace diabetu, ale i vztahu zdravotníků a pacientů, který je často po dlouhých letech s diabetem zatížen oboustrannou únavou a nedostatkem motivace. Řada pacientů je plně spokojena s FGM a do CGM se jim nechce, protože se bojí, že budou neustále obtěžováni alarmy, jejich život se změní v nepřetržitě balancování v cílových hodnotách a nebudou mít prostor pro běžný, normální život. U jiné skupiny, zejména u osob s poruchou vnímání hypoglykemií, jsou

automatické alarmy nebývale potřebné a možnost propojení CGM s inzulínovou pumpou zase umožňuje povýšit inzulínovou pumpu na umělou slinivku 1. generace.

Je na nás, specialistech, abychom pečlivě indikovali moderní dostupné technologie svým pacientům nejenom s výhledem na oddálení komplikací a prodloužení délky jejich života, ale i k dosažení okamžité úlevy a zvýšení pocitu bezpečí při využívání kontinuální monitorace glykemie ve srovnání se standardním self-monitoringem glykemie pomocí glukometru.

MUDr. Tomáš Edelsberger  
Diabetologická ambulance, Krnov

## Porovnání souvislosti TIR a HbA<sub>1c</sub> s výskytem mikrovaskulárních komplikací u diabetu 1. typu

***Odhad času stráveného v cílovém rozmezí glykemie (eTIR) stanovený ze 7 hodnot glykemie naměřených každý den u diabetiků 1. typu (DM1) ve studii DCCT sice vykazuje souvislost s progresí retinopatie a nefropatie, tu ale z velké části vysvětluje jeho korelace s HbA<sub>1c</sub>.***

### Úvod

TIR stanovený pomocí kontinuálního monitorování glukózy (CGM) je definován jako procento času s glykemií 3,9–10 mmol/l a běžně se používá k vedení léčby pacientů s diabetem. V roce 2019 byla publikována Beckova práce věnovaná validaci eTIR jako vhodného sledovaného parametru v klinických studiích. eTIR byl v této práci vypočten ze 7denních odběrů krve ze špičky prstu (před jídlem, po jídle a před usnutím) s analýzou v centrální laboratoři ve studii Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

### Metody

Studie DCCT porovnávala vznik/progresi diabetické retinopatie a albuminurie u 1 441 pacientů s DM1 při intenzivní a konvenční antidiabetické léčbě po dobu 6,5 roku. Ukázala, že HbA<sub>1c</sub> stanovený 1x za 3 měsíce je významným ukazatelem rizika progresu mikrovaskulárních komplikací u DM1. Lachin a kol. ale v říjnu 2022 publikovali výsledky své analýzy, ve které hodnotili souvislost eTIR s diabetickou retinopatií a mikroalbuminurií u pacientů ze studie DCCT po úpravě na HbA<sub>1c</sub> a vstupní parametry.

### Výsledky

V neupravené analýze, podobně jako v Beckově práci, procento eTIR významně korelovalo s 6 sledovanými parametry (vznik/progrese retinopatie a vznik/progrese albuminurie u kohorty bez mikrovaskulárních komplikací při vstupu do studie, u kohorty s mírnými mikrovaskulárními komplikacemi při vstupu do studie a u celé populace). Po úpravě na HbA<sub>1c</sub> se tato souvislost výrazně snížila a přiblížila se hodnotě 1,00. Statistické významnosti dosáhla pouze souvislost % eTIR se vznikem albuminurie u pacientů bez mikrovaskulárních komplikací při vstupu do studie (HR = 1,40 na 10% pokles eTIR,  $p = 0,027$ ). Při úpravě na HbA<sub>1c</sub> a další vstupní parametry byla statisticky významná tato korelace (HR = 1,39,  $p = 0,032$ ) a korelace % eTIR se vznikem/progresí retinopatie u celé kohorty pacientů (HR = 1,12,  $p = 0,042$ ).

Naopak, HbA<sub>1c</sub> vykazovalo statisticky významnou souvislost se všemi 6 sledovanými parametry bez úpravy i po úpravě na % eTIR a na % eTIR plus vstupní parametry (všechna  $p < 0,003$ ) s výjimkou vzniku albuminurie u pacientů v kohortě s primární prevencí mikrovaskulárních komplikací ( $p = 0,193$ ). V této kohortě ovšem došlo k rozvoji nefropatie pouze u 36 pacientů.

### Závěr

V Beckově analýze dat ze studie DCCT bylo vyšší % eTIR významně spojeno se sníženým rizikem vzniku/progrese





retinopatie a nefropatie. Nová analýza ale ukázala, že tato souvislost téměř vymizí po zohlednění  $HbA_{1c}$ , zatímco souvislost  $HbA_{1c}$  s rizikem vzniku/progrese těchto mikrovaskulárních komplikací zůstává statisticky významná i po úpravě na % eTIR. Výsledky DCCT tedy nepřinášejí přímý důkaz, že % TIR vypočítané ze 7denních měření glykemie ovliv-

ňuje riziko vzniku/progrese mikrovaskulárních komplikací u DM1 nad rámec  $HbA_{1c}$  nebo nezávisle na jeho hladině.

Zdroj: Lachin JM, Bebu I, Gao X, et al; Association of Estimated Time-in-Range Capillary Glucose Levels Versus  $HbA_{1c}$  With Progression of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1; 45(10): 2445-2448.

## Komentář

Přiznám se, že jsem už nevěřil, že bude možné přinést nějaké další poznatky z notoricky známé studie DCCT, asi první velké studie u diabetiků 1. typu, publikované již v roce 1995. Pro připomenutí čtenářům mého věku a mladším; šlo o 6,5 roku trvající randomizované srovnání intenzivní (s přísnějšími cíli) a konvenční léčby diabetu 1. typu u 1 441 pacientů, jehož výsledkem bylo snížení výskytu makro a mikrovaskulárních komplikací v intenzivně léčené skupině nejen po ukončení studie samé, ale především po skončení návazné observace EDIC. Právě tato velká a nesmírně cenná studie prokázala fenomén glykemické paměti, a právě díky ní víme, že je třeba léčit časně, neboť setrvačnost vývoje komplikací je obrovská. Pacienti měli 4x ročně vyšetřený glykovaný hemoglobin a taktéž 4x ročně si provedli velký glykemický profil – glykemie před hlavními jídly, po jídlech a před usnutím. Pochopitelně používali mnohem méně selfmonitoringu než dnešní pacienti; na začátku studie se více než 3x denně monitorovalo 0 % pacientů v obou větvích, na konci 53 % v intenzivní skupině a 4 % v konvenčně léčené skupině. Pro dnešního moderního diabetologa jde o tonutí ve tmách kolísavé glykemie, ale taková byla historie diabetologie.



V poslední době se objevují práce, které ukazují těsnější korelaci TIR (time in range, konvenčně 3,9–10,0 mmol/l)

s výskytem mikrovaskulárních komplikací než při použití pouhého glykovaného hemoglobinu, jakož i práce, které ukazují dobrou korelaci variability glykemií s komplikacemi i při adjustaci na glykovaný hemoglobin. Většinou jde o menší počty pacientů. Autoři se pokusili tento jev demonstrovat i na kohortě pacientů z DCCT, ale po adjustaci na glykovaný hemoglobin žádnou souvislost neprokázali.

Zjištění autorů mě nepřekvapuje. Ještě pamatuji dobu, kdy pacienti neměli glukometr a nosili na kontrolu čtyři nebo sedm malých zkumavek (špičatek) s kapilární krví a pamatuji, jak jsem se podíval na výborný profilu v „uspořádaném“ a „dietním“ dnu před kontrolou a jeho diskrepanci s dlouhodobou kompenzací měřenou glykovaným hemoglobinem. Domnívám se, že parametr „eTIR“ zjištěný z 28 (byť strukturovaných) měření glykemie během 365 dnů nemůže být reprezentativní. Mimo jiné pomíjí i noční hypoglykemie, které byly právě ve studii DCCT, používající starší typy inzulinů, pravděpodobně mnohem častější než u současných moderně léčených pacientů. Proto bych pro hodnocení vztahů mezi TIR/variabilitou glykemie považoval za validní až data kontinuální monitorace, při níž máme během 365 dnů k dispozici nikoliv 28, ale zhruba 35 000 měření v případě intermitentně skenovaného, nebo 105 000 měření v případě reálného senzoru.

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.  
Diabetologické centrum 1. IK FN Plzeň

## Okamžité monitorování glukózy u pacientů s diabetem 2. typu léčených bazálním inzulinem v klinické praxi

**Výsledky z běžné praxe osmi center v USA a metaanalýza dat ze dvou neinterventních studií v USA a Kanadě ukazují, že používání systému FreeStyle Libre pro okamžité monitorování glukózy (FGM) vede u pacientů s diabetem 2. typu (DM2), kteří jsou léčeni bazálním inzulinem bez bolusových dávek ± dalšími antidiabetiky, během 3–6 měsíců k významnému snížení  $HbA_{1c}$ .**

### Úvod

Význam kontinuálního monitorování glukózy je u pacientů s DM2 zatím z velké části doložen pouze při užívání intenzifikovaných inzulinových režimů. Tato práce, publikovaná v prosinci 2022, přináší důkazy o přínosu FGM u populace diabetiků 2. typu bez bolusových dávek inzulinu, tj. pouze s bazálním inzulinem.



## Metody

Údaje pocházejí ze zdravotních záznamů 100 dospělých pacientů s DM2 léčených bazálním inzulinem nejméně 1 rok a s HbA<sub>1c</sub> 8–12 % před zahájením používání systému FreeStyle Libre, kteří tento systém používali alespoň 90 dní a u nichž byl měřen HbA<sub>1c</sub> mezi 90. a 194. dnem jeho používání. Nesměli být léčeni bolusovým inzulinem. Metaanalýza zahrнула 2 kohorty čítající celkem 191 pacientů se stejnými zařazovacími kritérii z retrospektivních neintervenciálních studií v USA a Kanadě.

## Výsledky

Zdravotní záznamy ukázaly pokles HbA<sub>1c</sub> během používání FGM z průměrných 79 na 64 mmol/mol ( $p < 0,0001$ ) bez zahájení podávání bolusového inzulínu. Podobně v meta-

analýze klesl během používání FGM průměrný HbA<sub>1c</sub> ze 77 na 65 mmol/mol ( $p < 0,0001$ ). Heterogenita mezi centry byla dána rozdílnou vstupní hodnotou HbA<sub>1c</sub>. Zlepšení kompenzace dle HbA<sub>1c</sub> bylo zjištěno ve všech věkových skupinách, nezávisle na BMI, délce užívání inzulínu a pohlaví. Více než polovina účastníků dosáhla HbA<sub>1c</sub>  $< 64$  mmol/mol.

## Závěr

Tato práce ukázala, že FGM může být u pacientů s DM2 léčených bazálním inzulinem bez bolusových dávek vhodným nástrojem pro zlepšení glykemické kompenzace.

Zdroj: Carlson AL, Daniel TD, DeSantis A, et al. Flash glucose monitoring in type 2 diabetes managed with basal insulin in the USA: a retrospective real-world chart review study and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Jan; 10(1): e002590.

## Komentář

Kontinuální monitorování glykemie je novou technologií, která pomáhá pacientům s diabetem zlepšit kompenzaci onemocnění, a tím ve svém důsledku snížit riziko vývoje pozdních komplikací. Především u pacientů s diabetem 1. a 2. typu na intenzifikovaných inzulínových režimech vedlo kontinuální monitorování k adekvátní úpravě inzulínových dávek a ke zvýšení času v cílovém rozmezí.

Studie se zaměřila na pacienty s diabetem 2. typu a terapií jen bazálním inzulinem v délce  $\geq 1$  rok, s nebo bez přídatné antidiabetické medikace s neuspokojivou kompenzací dle HbA<sub>1c</sub> 8–12 % předcházející flash monitoring (FMG) pomocí FreeStyle Libre v délce  $\geq 90$  dní a s kontrolní hodnotou HbA<sub>1c</sub> mezi 90.–194. dnem při používání zařízení. Mezi vyřazovací kritérium patřilo použití bolusového inzulínu. Výsledky byly získány jednak z 8 studijních míst v USA, kde došlo k signifikantnímu poklesu HbA<sub>1c</sub> o  $1,4 \% \pm 1,3 \%$  ( $p < 0,0001$ ) a metaanalýza byla provedena z lékařských záznamů v USA a Kanadě, kde rovněž došlo k statisticky signifikantnímu zlepšení HbA<sub>1c</sub> o  $1,1 \% \pm 0,14 \%$  ( $p \leq 0,0001$ ) s poněkud vyšší heterogenitou mezi místy studie dle vstupní hodnoty HbA<sub>1c</sub>.<sup>1</sup>

V této studii došlo ke zlepšení kompenzace bez závislosti na dalších faktorech, jako je věk, pohlaví, BMI a délka aplikace inzulínu. V jiné studii, která byla randomizovaná (REPLACE: Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes) a byla určena pro pacienty s intenzifikovanými inzulínovými režimy, bylo zlepšení



HbA<sub>1c</sub> zaznamenáno jen ve věkové skupině  $< 65$  let. Autoři se domnívali, že pacienti starší věkové skupiny opatrněji uprvovali dávky inzulínu z obav z hypoglykemií.<sup>2</sup>

Limitací nyní předložené studie je retrospektivní pohled, a také chybějící kontrolní skupina. Na zlepšení se mohla podílet titrace bazálního inzulínu, ale i perorální antidiabetika (nejvíce se používal metformin, pak sulfonylurea, SGLT2 inhibitory, podíl GLP-1 RA byl stejný v USA i Kanadě). Vliv mohla mít i edukace, kontakt se zdravotnickým personálem a změna životního stylu, kterou zařízení pro kontinuální monitoraci podporovalo. Studie trvala od 3 do 6 měsíců. V některých studiích<sup>3</sup> u pacientů s DM2 na bazálním inzulínu nebo neinzulínových medikacích a při používání FMG došlo k signifikantní změně HbA<sub>1c</sub> i po 12 měsících. Výsledky studií s kontinuálním monitorováním podporují používání těchto technologií ke zlepšení kompenzace i u diabetiků 2. typu, obzvláště při terapii inzulinem.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.  
Diabetologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

Zdroje:

1. Carlson AL, Daniel TD, DeSantis A, et al. Flash glucose monitoring in type 2 diabetes managed with basal insulin in the USA: a retrospective real-world chart review study and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Jan; 10(1): e002590.
2. Haak T, Hanair H, Ajjan R. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther*. 2017; 8: 573-86.
3. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, et al. Short-and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 32-8.



## Vliv vstupní hladiny natriuretických peptidů a srdečních troponinů na kardiovaskulární mortalitu nebo riziko hospitalizace pro srdeční selhání (HF) u pacientů s diabetem 2. typu v závislosti na užívání dapagliflozinu

**Analýza dat ze studie DECLARE-TIMI 58 ukázala, že léčba dapagliflozinem snižuje u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) riziko úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání (HF) nezávisle na vstupní hladině NT-proBNP a vysoce senzitivního troponinu (hsTnT). U pacientů s nadprůměrnou hladinou těchto biomarkerů byl ale absolutní přínos dapagliflozinu z hlediska výše uvedeného složeného parametru větší.**

### Úvod

Inhibitor SGLT2, dapagliflozin, prokázal ve studii DECLARE-TIMI 58 významné snížení primárního složeného sledovaného parametru zahrnující KV mortalitu a hospitalizace pro HF u široké populace pacientů s DM2 nezávisle na výskytu HF v anamnéze. Autoři této studie ověřovali hypotézu, že zvýšená hladina NT-proBNP a hsTnT může pomoci identifikovat pacienty s vyšším rizikem výskytu uvedeného složeného parametru. Popsali proto terapeutický účinek dapagliflozinu v závislosti na vstupní hladině těchto biomarkerů.

### Metody

Jednalo se o předem specifikovanou analýzu dat z randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie DECLARE-TIMI 58, zaměřené na kardiovaskulární výsledky. Vstupní hladina NT-proBNP a hsTnT byla měřena u 14 565 pacientů v laboratoři TIMI Clinical Trials Laboratory.

### Výsledky

Z analyzovaných pacientů průměrného věku 64 let bylo 63 % mužů a 10 % mělo HF při vstupu do studie. Medián vstup-

ní hladiny NT-proBNP byl 75 pg/ml (rozmezí mezi kvartily [IQR] 35–165) a hladiny hsTnT 10,2 pg/ml (IQR 6,9–15,5). U pacientů ve dvou vyšších kvartilech byl u obou biomarkerů zjištěn vyšší výskyt primárního složeného sledovaného parametru. Rozdíl mezi 4. a 1. kvartilem NT-proBNP činil 13,7 % při léčbě dapagliflozinem v porovnání s rozdílem 1,0 % při podávání placebo a mezi 4. a 1. kvartilem hsTnT 11,8 % při léčbě dapagliflozinem v porovnání s rozdílem 1,4 % u placebo, ( $p_{\text{pro trend}} < 0,001$ ). Dapagliflozin snížil riziko KV mortality nebo hospitalizace pro HF nezávisle na kvartilu vstupní hodnoty NT-proBNP a hsTnT ( $p_{\text{pro interakci}} = 0,93$ ). U pacientů s hladinou těchto biomarkerů nad mediánem bylo ale zaznamenáno vyšší absolutní snížení rizika složeného parametru při podávání dapagliflozinu v porovnání s placebem než u pacientů se vstupní hladinou NT-proBNP a hsTnT pod mediánem hodnot (u NT-proBNP pokles rizika o 1,9 % vs. 0 %,  $p_{\text{pro interakci}} = 0,010$ ; u hsTnT pokles rizika o 1,8 % vs. 0,1 %,  $p_{\text{pro interakci}} = 0,026$ ).

### Závěr

Pacienti s DM2 s vyšší hladinou NT-proBNP a hsTnT mají zvýšené riziko úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro HF. Léčba dapagliflozinem toto riziko snižuje nezávisle na vstupní hladině uvedených biomarkerů. Velikost absolutního snížení rizika s dapagliflozinem je ale větší u nemocných s vyšší vstupní hladinou NT-proBNP a hsTnT.

Zdroj: Zelniker TA, Morrow DA, Mosenson O, et al. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun; 23(6): 1026-1036.

### Komentář

Prespecifikovaná analýza přinesla klíč pro identifikování pacientů s diabetem ohrožených klinickou manifestací srdečního selhání. Pro potřeby naší diabetologie si ve svém komentáři všímám pouze části věnující se vztahu koncentrace NT-proBNP, neboť pevně věřím, že bude v brzké době možno využít stanovování tohoto parametru přímo v ambulanci diabetologa za podmínek hrazené



zdravotní péče. V práci je provedena analýza pro základní endpoint kombinovaný z hospitalizace pro srdeční selhání s úmrtím z kardiovaskulárních příčin. Protože však výsledky pro jednotlivé složky endpointu se velmi liší, přináším i jeden publikovaný v appendixu.

**Pozitivní přínos analýzy:** Dapagliflozin snižuje riziko manifestace klinicky závažného srdečního selhání proti placebo u podskupiny pacientů, kteří měli na vstupu do studie koncentraci NT-proBNP ve třetím a čtvrtém nejvyšším kvartilu hodnot.





*Přínos analýzy, jehož význam si může stanovit každý podle svého přesvědčení:* V práci byly hodnoceny i podskupiny podle anamnézy ICHS a ne/přítomnosti rizikových faktorů pro aterosklerotické komplikace. Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen v žádném kvartilu u těch, kteří byli v primární prevenci (tj. bez anamnézy ICHS – cca 60 %), ani u těch, kteří měli v anamnéze kardiovaskulární příhody. U nemocných zatížených „pouze“ rizikovými faktory pro aterosklerotické komplikace také nebyl nalezen statisticky významný vliv na riziko kombinovaného endpointu (appendix).

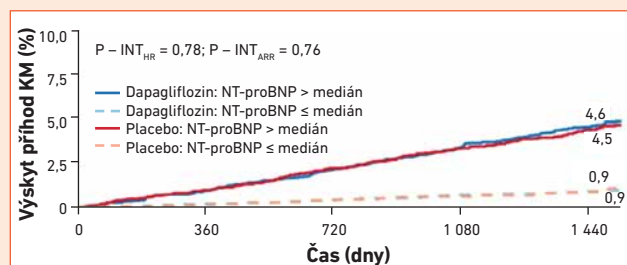
Téměř čtvrtina pacientů z nejvyššího kvartilu NT-proBNP měla za sebou již ataku srdečního selhání, byli více obézní, vyššího věku. Jejich průměrná ejekční frakce byla nižší (52 %), něco přes polovinu mělo v anamnéze ischemickou chorobu srdeční, vyšší krevní tlak. Přesto pouze 52 % užívalo diuretika, ale kompenzace diabetu byla shodná, stejně jako procento léčených ACEi. Přes rozdíly nebyl vliv dapagliflozinu na mortalitu statisticky významný.

Hodnoceny byly i podskupiny podle pozitivní/negativní anamnézy srdečního selhání. Pouze u pacientů s anamnézou srdečního selhání v horním kvartilu koncentrace NT-proBNP byl nalezen statisticky významný vliv na pravděpodobnost manifestace příznaků kombinovaného endpointu (taženo srdečním selháním). Inverzně můžeme hodnotit i takto – ti s anamnézou srdečního selhání, kteří byli dobře konzervativně léčeni a měli hodnoty NT-proBNP v dolních třech kvartilech neměli žádný statisticky významný prospěch z dapagliflozinu. U osob bez anamnézy srdečního selhání nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v manifestaci kombinovaného endpointu ani v nejvyšším kvartilu, i když trend je naznačen.

V kvartilu s nejvyššími hodnotami NT-proBNP užívalo diuretika pouze 52 % osob. Bylo by s podivem, kdyby osmotické diuretikum u těchto nemocných neprokázalo preventivní efekt ve smyslu snížení rizika manifestace srdečního selhání.

Z *appendixu*: V *appendixu* studie jsou k dispozici i podrobné analýzy týkající se pouze mortality – vliv léčby

dapagliflozinem není patrný ani v polovině souboru s hodnotami NT-proBNP vyššími než byl medián. Jinými slovy, rozdíl v mortalitě nebyl žádný mezi osobami s aktivní léčbou a placebem. Což odpovídá výsledkům originální studie DECLARE.



KM – Kaplan-Meierovy křivky, ARR – absolutní snížení rizika, HR – poměr rizik, NT-proBNP – N-terminální natriuretický peptid typu B, p-INT – p pro interakci

**Obrázek** Kardiovaskulární mortalita (Kaplan-Meierovy křivky) dle terapeutického ramene a hladiny biomarkerů.

(Podle Zelniker TA, Morrow DA,osenzon O, et al. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun; 23(6): 1026-1036.)

**Závěr:** Glifloziny, v tomto případě dapagliflozin, jsou primárně osmotická diuretika. Jejich nové vlastnosti, které pomáhají dosti zásadním způsobem zlepšit kvalitu života a prognózu u velmi rizikových pacientů (nejen s diabetem) jsou zásadním přínosem pro medicínu. Aktuálně je hledáno jejich správné místo v terapii. Jak to tak v nadšení z úspěchu bývá, všichni by byli rádi, kdyby se prokázalo, že jsou i primárně preventivní intervencí snižující riziko vzniku srdečního selhání. Výsledky této velmi cenné analýzy však spíše svědčí pro skutečnost, že zdravé srdce (byť diabetika) neudělají zdravější, ale pomohou srdci oslabenému, což bychom od diuretik mohli očekávat.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
Geriatrická interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

## Příznivé renální účinky tirzepatidu u pacientů s diabetem 2. typu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem

**Post-hoc analýza studie SURPASS-4 ukázala, že duální agonista GIP a GLP-1 receptorů, tirzepatid, u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) a vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem zpomaluje pokles glomerulární filtrace (eGFR – estimated glomerular filtration rate) a snižuje poměr albumin/kreatinin v moči (UACR – urinary albumin/creatinine ratio) v porovnání s inzulinem glargin.**

### Úvod

Tirzepatid ve studii SURPASS-4 snížil u pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaným p.o. antidiabetiky, s nadváhou/obezitou a vysokým KV rizikem hladinu HbA<sub>1c</sub>, tělesnou hmotnost a krevní tlak více než inzulin glargin. Cílem



nové analýzy bylo zhodnotit jeho účinky na renální parametry.

## Metody

SURPASS-4 byla mezinárodní, otevřená studie, do které byli zařazeni pacienti s DM2 léčení jakoukoliv kombinací metforminu, sulfonylurey anebo SGLT2 inhibitoru s hladinou  $HbA_{1c}$  58–91 mmol/mol, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> a známým KV onemocněním nebo vysokým KV rizikem. Byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 : 3 k podávání tirzepatidu v dávce 5, 10 nebo 15 mg s.c. 1x týdně nebo inzulinu glargin 100 j./ml s.c. 1x denně. Léčba probíhala v mediánu 85 týdnů. Porovnáván byl pokles eGFR a změna UACR ve sdružené skupině pacientů s tirzepatidem a ve skupině s inzulinem glargin. Složený renální parametr zahrnoval pokles eGFR o  $\geq 40$  % oproti vstupní hodnotě, výskyt konečného stadia selhání ledvin, úmrtí z renálních příčin a vznik albuminurie.

## Výsledky

Do studie bylo zahrnuto 997 pacientů s tirzepatidem a 1 005 s inzulinem glargin. Průměrná eGFR při vstupu do studie byla 81,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a medián UACR 15,0 mg/g. Ve sdružené skupině s tirzepatidem byl zjištěn průměrný pokles eGFR o 1,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v porovnání s poklesem o 3,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve skupině s inzulinem glargin

(rozdíl mezi skupinami 2,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Snížení rizika poklesu eGFR při léčbě tirzepatidem oproti léčbě inzulinem glargin bylo výraznější u pacientů se vstupní hodnotou eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rozdíl mezi skupinami 3,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). UACR při podávání tirzepatidu klesl o 6,8 % a při podávání inzulinu glargin vzrostl o 36,9 %. U účastníků léčených tirzepatidem byla pozorována významně nižší incidence složeného renálního parametru v porovnání s účastníky s inzulinem glargin (poměr rizik [HR] = 0,58, 95% CI 0,43–0,80).

## Závěr

U pacientů s DM2, vysokým KV rizikem a různým stupněm poškození ledvin byla léčba tirzepatidem 1x týdně ve 3 různých dávkách spojena s významným snížením rizika poklesu eGFR, nárůstu UACR a výskytu složeného sledovaného renálního parametru v porovnání s podáváním inzulinu glargin, a to při nízkém riziku klinicky relevantní hypoglykemie. Tyto výsledky hovoří pro provedení dlouhodobých klinických studií, které by zhodnotily renoprotektivní účinky duální inhibice GIP a GLP-1 u osob s rizikem progresivního poklesu renálních funkcí, jako jsou diabetici 2. typu.

Zdroj: Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Nov; 10(11): 774-785.

## Komentář

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) a GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) jsou inkretinové hormony sekretované střevem regulující inzulinovou odpověď na příjem potravy. Agonisté GLP-1 receptoru jsou dnes součástí klinických doporučení pro léčbu diabetu 2. typu a obezity, a také pro snížení kardiovaskulárního rizika těchto pacientů. Pokud jde o jejich renoprotektivní účinky, agonisté receptoru GLP-1 snižují albuminurii a přispívají ke zpomalení progresu již snížené funkce ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a s přítomnou kardiovaskulární (KV) chorobou nebo se zvýšeným KV rizikem.<sup>1</sup> Výsledky z velkých KV studií a ze studií zaměřených na kontrolu glykemie naznačují, že efekty agonistů GLP-1 receptoru v případě funkce ledvin jsou významnější u pacientů s již existujícím chronickým onemocněním ledvin (CKD), definovaným sníženou glomerulární filtrací (eGFR), zvýšenou albuminurií, popř. obojím.<sup>2</sup>

Stejně jako GLP-1, také GIP podporuje sekreci inzulinu po jídle a přispívá ke snížení nadváhy podporou pocitu sytosti. Na rozdíl od GLP-1 se GIP uplatňuje glukagonotropními účinky a příznivě ovlivňuje lipidovou homeostázu. Tyto stimulační účinky obou hormonů vedly k vývoji duálního agonisty GIP



a GLP-1 receptoru, tirzepatidu. V klinických studiích fáze II a III prokázal tirzepatid u pacientů s diabetem 2. typu klinicky významné snížení  $HbA_{1c}$  (závislé na dávce) a tělesné hmotnosti ve srovnání jak s placebem, tak ve srovnání se semaglutidem, dulaglutidem nebo inzulinem degludek.<sup>3</sup> Navíc, v referované studii SURPASS-4 provedené u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, včetně těch s již existujícím chronickým onemocněním ledvin, tirzepatid ve srovnání s inzulinem glargin vedl ke klinicky významnému snížení  $HbA_{1c}$  i tělesné hmotnosti a naopak, jeho použití nevedlo ke zvýšení výskytu KV příhod. Tyto efekty byly dále doprovázené zlepšením krevního tlaku (TK) a lipidového profilu.

CKD je častá komplikace diabetu 2. typu. Výskyt CKD je dále vyšší u pacientů, u nichž jsou tradiční KV rizikové faktory nedostatečně kontrolované i přes aplikaci doporučených postupů, tj. použití blokátorů systému renin-angiotensin-aldosteron (RAS) a inhibitorů SGLT2. Je tedy zřejmé, že hledání dalších léčebných postupů vedoucích ke snížení rizika progresu přítomné CKD je více než žádoucí.

Již před uspořádáním této studie bylo dobře prokázáno, že agonisté receptoru GLP-1 a inhibitory SGLT2 snižují hladinu glukózy a mají příznivé renoprotektivní účinky.<sup>4</sup> Logickým vyústěním bylo tedy hledání dalších substancí, které by tyto účinky dále potencovaly nebo rozšiřovaly. Procesem tohoto



výzkumu nových látek nakonec nejlépe prošel tirzepatid, duální agonista GIP a GLP-1 receptoru, který je navíc podáván jen jednou za týden a představuje tedy ve své třídě zřejmě nejlepší lék určený k léčbě diabetu 2. typu. Léčba tirzepatidem vedla ke klinicky významnému zlepšení hodnot HbA<sub>1c</sub> a ke snížení tělesné hmotnosti při různých základních terapiích. Navíc jeho podávání nebylo spojeno se zvýšením KV rizika léčených pacientů. Nebyly ale k dispozici žádné údaje stran jeho vlivu na funkci ledvin.<sup>5</sup> Autoři studie SURPASS-4 si proto dali za úkol srovnat tirzepatid podávaný u pacientů s diabetem 2. typu s inzulinem glargin z hlediska účinnosti a bezpečnosti a vysokého rizika KV událostí. Současně část studované populace vykazovala různý stupeň CKD – celkem 342 (17 %) pacientů mělo střední nebo těžký stupeň CKD a 707 (35 %) mělo přítomnou mikro- nebo makroalbuminurii. V celé kohortě tirzepatid ve srovnání s inzulinem glargin snížil pokles roční hodnoty eGFR o 2,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a tento účinek byl výraznější u pacientů se vstupní eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dále, na rozdíl od inzulínu glargin, nedošlo ke zvýšení poměru albumin/kreatininu v moči (UACR) (+36,9 % vs. -6,8 %). Současně i skupina léčená tirzepatidem měla výrazně nižší výskyt kompozitních renálních endpointů (výsledný poměr rizika 0,58). V dříve provedených studiích vedl tirzepatid u diabetiků 2. typu s vysokým KV rizikem k jeho snížení, především prostřednictvím kontroly glykemie, snížením tělesné hmotnosti a snížením krevního tlaku. Reportovaná SURPASS-4 prokázala, že tirzepatid má i ochranné účinky na ledviny, které se zdají být výraznější u pacientů s již existujícím CKD.

Pokud se podíváme na profil změny eGFR v čase, léčba tirzepatidem výrazně snížila eGFR během prvních 12 týdnů studie a současně došlo i ke snížení UACR (alespoň o 30 mg/g). Tento efekt byl podobný jako při užívání inhibitorů SGLT2. Počáteční pokles eGFR (dip) byl částečně rychle zreparován po přerušení léčby tirzepatidem, což naznačuje, že podkladem tohoto procesu nejsou strukturální, ale funkční změny ledvinové tkáně. Akutní pokles eGFR byl pozorován i u jiných typů renoprotektivní terapie, např. u blokátorů RAS či inhibitorů SGLT2, což ale bylo vždy spojeno s dlouhodobou ochranou ledvin.<sup>6</sup> Patofyziologické procesy odpovědné za tento počáteční pokles eGFR nejsou dosud přesvědčivě zdokumentovány, nicméně lze předpokládat uplatnění následujících mechanismů: i/ zlepšení glykemické kontroly a snížení váhy, které vede k utlumení neurohormonální aktivity a dalších faktorů spojených s navozením intraglomerulární hypertenze, která sama o sobě snižuje eGFR<sup>7</sup>; ii/ aktivace receptoru GLP-1 může spustit natriurezu v proximálním tubulu prostřednictvím inhibice sodík/vodík výměníku 3, což je předpokládaný proces vedoucí k aktivaci tubuloglomerulární zpětné vazby s finálním efektem snížení patologické intraglomerulární hyperfiltrace.<sup>8</sup>

Druhým hlavním závěrem studie bylo zjištění, že tirzepatid stabilizoval UACR ve srovnání s inzulinem glargin, což vedlo

v průběhu studie k postupnému navyšování rozdílu UACR mezi oběma skupinami. Velikost tohoto účinku byla klinicky významná, protože je známo, že snížení UACR o více než 30 % přináší renoprotektivní efekt,<sup>9</sup> jak je tomu např. v případě inhibitorů RAS či inhibitorů SGLT2. Tirzepatid snížil i progresi do vyšších kategorií UACR v průběhu studie, kterýžto „UACR stabilizační účinek“ byl podobný jako u užívání inhibitorů SGLT2.

V referované studii SURPASS-4 celkem 25 % pacientů užívalo inhibitory SGLT2, což představuje vyšší podíl než v jiných studiích, pravděpodobně i v důsledku rychlé diseminace recentních znalostí o kardio-renoprotektivním účinku SGLT2 inhibitorů. Navzdory tomu však u významné části těchto pacientů přetrvávaly vysoké hodnoty UACR. Proto je zřejmé, že jakékoli další léky, které by vedly k dalšímu snížení UACR a stabilizaci eGFR, jsou žádoucí. Mechanismy odpovědné za tento klinický účinek tirzepatidu stále nejsou dostatečně známy, ale mimo renální účinky by mohly zahrnovat i nepřímé faktory, jako je snížení TK, snížení tělesné hmotnosti a snížení glykemie. Na druhou stranu, když se provede adjustace uvedených metabolických parametrů na paralelně probíhající změny HbA<sub>1c</sub> a změny tělesné váhy, tak tyto rozdíly nejsou tak výrazné. To by naznačovalo, že zlepšení těchto metabolických parametrů mohlo pouze mírně přispět k pozorovaným pozitivním renálním účinkům tirzepatidu. Také je ale možné, že efekty tirzepatidu mohou být navozené prostřednictvím přímých intrarenálních účinků. GIP receptory se nacházejí v tukové tkáni, která se nachází jak v okolí, tak i uvnitř intraabdominálních orgánů, včetně ledvin. Cílení léčby na posílení efektu GIP v perirenálním a intrarenálním tuku by tedy mohlo příznivě ovlivňovat přítomný zánětlivý stav. Navíc, tirzepatid by mohl také zlepšit endoteliální funkci, suprimovat RAS a posílit natriuretický efekt, což vše může dále vést k renoprotekci.<sup>10</sup>

Mimo výše uvedený pokles eGFR a zlepšení UACR, léčba tirzepatidem také snížila naplnění kompozitních renálních endpointů, ačkoli tento účinek se zdá být navozený převážně snížením případů nově vzniklé makroalbuminurie. Nicméně post-hoc poolové analýzy z KV studií publikovaných v letech 2020–2022 s agonisty receptoru GLP-1 naznačovaly renoprotektivní efekt zejména u pacientů s již existující CKD.<sup>1</sup> V souladu s těmito zjištěními proto nepřekvapí, že ve studii SURPASS-4 přínos tirzepatidu byl výraznější u pacientů se sníženou funkcí ledvin než u těch se vstupně zdravými ledvinami.

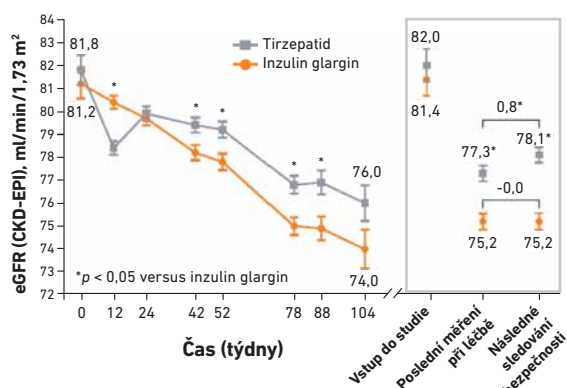
Pokud jde o výskyt nežádoucích účinků, byl jejich profil ve studii podobný jako byl u agonistů receptoru GLP-1. Většina z nich byla hlavně gastrointestinální povahy a jejich výskyt byl vyšší u pacientů s CKD (definovanou jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Reportovaná práce SURPASS-4 vykazuje i určité limity. Za prvé, studie byla explorativní, částečně se jednalo o post-hoc





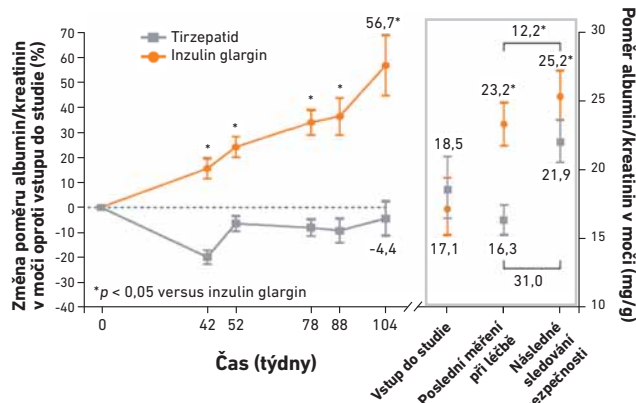
**A Odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR dle CKD-EPI)**



Pacienti v riziku

Tirzepatid	949	934	852	866	857	581	286	106	866	866	866
Inzulín glargin	969	957	864	870	886	590	291	95	847	847	847

**B Poměr albumin/kreatinin v moči (UACR)**



Pacienti v riziku

Tirzepatid	870	838	833	567	279	102	816	816	816
Inzulín glargin	897	847	859	577	279	90	809	809	809

**Obrázek** Zobrazení průměrné procentuální změny hodnot vůči vstupu do studie (vlastní graf) a následného bezpečnostního follow-upu 30 dní po ukončení studie (v šedém rámečku – zde jsou zahrnuti pouze pacienti s hodnotami ve všech třech časových bodech, tj. na začátku, posledním měření při léčbě a bezpečnostní sledování; průměry daných hodnot jsou stanovené metodou nejmenších čtverců [SE] v grafu A, resp. procentuální změnou jejich střední hodnoty v grafu B).

analýzu RCT. Referované výsledky proto mohou být považovány pouze za podklad pro formování obecných závěrů. Za druhé, studie nebyla původně zaměřená na studium renálních parametrů. Ve studované kohortě pacientů bylo identifikováno pouze 342 pacientů (17 %), kteří již vstupně vykazovali známky CKD, což je mnohem méně než v jiných podobných studiích, které navíc obvykle zahrnují více než 4 000 účastníků. Vzhledem k tomu, že naprostá většina pacientů ve studii SURPASS-4 měla vstupně renální parametry v normě, nelze reportované renoprotektivní efekty automaticky generalizovat na pacienty s pokročilou fází CKD. Podobně, vzhledem k nízkému počtu dosažených renálních endpointů, neměla studie dostatečnou statistickou sílu k definování klinicky relevantních benefitů a zjištěné výsledky musí být potvrzeny v rozsáhlejších studiích. Za třetí, ve studii nebyla zastoupena skupina pacientů, která by měla placebo. Konečně, ne u každého účastníka byla k dispozici kompletní konečná follow-up data po 104 týdnech trvání studie.

Závěrem můžeme konstatovat, že u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem zpomalil tirzepatid pokles eGFR a snížil UACR, navíc tento efekt byl patrný i u pacientů užívajících inhibitory ACE, ARB nebo SGLT2. Jedná se tedy o další léčebnou substanci, která rozšiřuje známé renoprotektivní postupy. Další výzkumy v tomto smyslu jsou žádoucí.

prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA  
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Zdroje:

1. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with

type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653–62.

- Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022; 145: 575–85.
- Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 143–55.
- Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 148–53.
- Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 143–55.
- Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011; 80: 282–87.
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1023–39.
- Crajoias RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F355–63.
- Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 128–39.
- Hammoud SH, AlZaim I, Al-Dhaheri Y, Eid AH, El-Yazbi AF. Perirenal adipose tissue inflammation: novel insights linking metabolic dysfunction to renal diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 707126.



## Neuropatie navozená nedostatkem vitamínu B12 při léčbě metforminem

**Přehledový článek amerického endokrinologa Davise S. H. Bella připomíná potřebu monitorování a případné suplementace vitamínu B12 u pacientů léčených metforminem a upozorňuje na riziko distální symetrické polyneuropatie a autonomní neuropatie zahrnující postižení srdce při poklesu hladiny tohoto vitamínu.**

### Akcelerace neuropatie při deficienci vitamínu B12 navozené metforminem

Metformin brání absorpci vitamínu B12 dosud ne zcela přesně známým mechanismem. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je malá absorpce vitamínu B12 navozená interferencí s vazbou komplexu vnitřního faktoru a vitamínu B12 závislou na kalciumu na kubamový receptor v terminálním ileu. Deficience vitamínu B12 při užívání metforminu byla doložena v několika observačních studiích a metaanalýzách. Tato deficience může u pacientů s diabetem urychlit rozvoj neuropatie. Prospektivní studie také ukázaly, že pacienti léčení metforminem mají nejen nižší hladinu vitamínu B12, ale také častější výskyt distální symetrické polyneuropatie a autonomní neuropatie včetně srdeční autonomní neuropatie, která je pravděpodobně nejzávažnějším důsledkem deficiencie vitamínu B12 navozené metforminem, protože je spojena se zvýšenou incidencí arytmií, srdečních příhod a mortalitou.

### Sledování hladiny vitamínu B12 u pacientů léčených metforminem

U pacientů léčených metforminem je proto doporučeno pravidelné sledování hladiny vitamínu B12 1x ročně, zejména pokud je metformin podáván déle než 5 let, což je doba, za kterou se pravděpodobně vyčerpají jaterní zásoby vitamínu B12. Faktory, které urychlují úbytek jaterních zásob tohoto vitamínu zahrnují užívání inhibitorů protonové pumpy, bariatrické operace, vyšší věk a vyšší obrát erytrocytů. Pokud hladina klesne pod 221 pg/ml, je třeba co nejdříve stanovit hladinu kyseliny methylmalonové a homocysteinu, což umožňuje časný záchyt deficiencie vitamínu B12.

### Vliv doplnění vitamínu B12 na neuropatii

Terapie spočívá v profylaktické suplementaci kalcia a vitamínu B12, vysazení metforminu, nejlépe doplnění zásob vitamínu B12 intramuskulární aplikací s následným perorálním nebo intranazálním podáváním. Další součástí terapie může být vysazení metforminu, jako prevence budoucí deficiencie vitamínu B12 a akcelerace periferní a autonomní neuropatie. Při pokračující léčbě metforminem je nutné pravidelně monitorovat hladinu kalcia a vitamínu B12. Po dostatečném doplnění vitamínu B12 mohou, ale nemusí, vymizet příznaky neuropatie, objektivní nálezy se stabilizují, ale nedochází k jeho zlepšení.

Zdroj: Bell DSH. Metformin-induced vitamin B12 deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Aug; 24(8): 1423-1428.

### Komentář

Snad více než půl století je známo, že léčba metforminem může vyvolat deficit vitamínu B12. Skoro stejně tak dlouho je známo, že substituci při dostatečné dávce je možno zajistit perorálním podáváním i v případě, že v organismu chybí „intrinsic faktor“. Patrně ještě déle je zřejmé, že subjektivní symptomatologie senzitivní diabetické neuropatie, provázející deficit vitamínu B12, je velmi blízká, až shodná. Není mi ale moc jasné, proč jsme nemysleli dříve na možnost vyšetřovat standardně hladinu B12 v séru u diabetiků s příznaky senzitivní neuropatie léčených metforminem, jestliže v naší zemi má již řadu let předepsaný metformin prakticky každý pacient s diabetem 2. typu, který nemá kontraindikace a toleruje terapii. Přitom se doporučení ohledně



vztahu deficitu B12 a léčby metforminem dostalo i do guidelines ADA. V České republice je možno substituovat chybějící vitamin B12 i perorálně, preparáty máme k dispozici. U řady pacientů můžeme tak jednoduše zlepšit příznaky neuropatie, a to, aniž bychom je museli obtěžovat pravidelnými aplikacemi intramuskulárních injekcí.

Vitamíny jsou látky nezbytné pro život, proto se nazývají vitaminy (vital a amine = „životně důležité aminy“). Ačkoliv by se mohlo zdát, že avitaminózy a hypovitaminózy patří minulosti, není tomu tak. Dokonce, jak se ukazuje, s cílem páchat dobro léčbou metforminem (který je malým zázrakem) můžeme také napáchat naprosto nečekané škody. Je dobré si připomínat, že je celkem jednoduché jim zabránit.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha



## Přínos intenzivní úpravy životního stylu u starších diabetiků 2. typu

**Roční intenzivní úprava životního stylu vedla u dobrovolníků s diabetem 2. typu (DM2) ve věku 65–85 let ke zlepšení všech hodnocených parametrů zahrnujících HbA<sub>1c</sub>, tělesnou hmotnost, spotřebu inzulínu nebo fyzickou zdatnost.**

### Úvod

Jako součást léčby DM2 je ve všech věkových kategoriích doporučena úprava životního stylu. Nejvyšší prevalence DM2 je ale ve věkové skupině  $\geq 65$  let, kdy je zvýšení pohybové aktivity a snížení tělesné hmotnosti z důvodu komorbidit a obav z rozvoje sarkopenie, křehkosti a stresu až úzkosti problematické. Navíc není přesně doloženo, zda je úprava životního stylu účinná i u starších pacientů s DM2 a komorbiditami. To se pokusili ukázat autoři studie Lifestyle Intervention for Seniors with Diabetes (LISD), která proběhla v letech 2015–2020 v Baylor College of Medicine v Houstonu (Texas, USA).

### Metody

Zařazeno bylo 100 dobrovolníků, kteří byli randomizováni k roční intenzivní úpravě životního stylu (ILI), nebo ke zdravému životnímu stylu (HL). ILI zahrnovala A) program snížení tělesné hmotnosti a B) program pohybové aktivity.

A: skupinová sezení s behaviorální terapií o úpravě stravy, předepsána vyvážená dieta s deficitem 500–750 kcal/den a  $\geq 1$  g/kg/den kvalitních bílkovin, schůzky s dietologem 1x týdně, cíle stanovované dle zapisovaného jídelníčku, individuální poradenství při non-compliance, cíl poklesu hmotnosti o 10 % za 6 měsíců a následné udržení během

dalších 6 měsíců; B: kombinace aerobního cvičení s posilováním 90 min. 3x týdně, po 6 měsících přešli pacienti z vedených lekcí do místních fitness center nebo k domácímu cvičení. HL zahrnoval skupinová edukační sezení o zdravé stravě 1x měsíčně a pacienti se neměli účastnit žádného programu na snížení tělesné hmotnosti nebo zvýšení pohybové aktivity.

### Výsledky

Po jednom roce došlo ve skupině s ILI v porovnání se skupinou s HL k významně většímu průměrnému snížení HbA<sub>1c</sub> (-0,8 vs. +0,1 %,  $p < 0,001$ ), zlepšení inzulínové senzitivity ( $SI_{\text{composite}} +1,2$  vs. -0,4,  $p < 0,001$ ), poklesu tělesné hmotnosti (-8,4 vs. -0,3,  $p < 0,001$ ) a množství viscerálního tuku (-61 vs. -30 cm<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ), zlepšení skóre Testu fyzické výkonnosti (2,9 vs. -0,1,  $p < 0,001$ ) a  $VO_{2\text{max}}$  (2,2 vs. -1,2 ml/kg/min,  $p < 0,001$ ). Významně více se u pacientů s ILI také zlepšila rychlost chůze, svalová síla a skóre fyzické složky 36položkového dotazníku Short Form Survey (SF-36) (všechna  $p < 0,001$ ). Celková dávka inzulínu klesla ve skupině s ILI průměrně o 19,8 j./den, zatímco ve skupině s HL vzrostla o 8,0 j./den ( $p = 0,002$ ). Nežádoucí příhody zahrnovaly zvýšení výskytu epizod mírné hypoglykemie ve skupině s ILI.

### Závěr

Strategie intenzivní úpravy životního stylu vykazala vysokou úspěšnost při zlepšení metabolických parametrů a fyzické kondice u pacientů s DM2 ve věku 65–85 let.

Zdroj: Celli A, Barnouin Y, Jiang B, et al. Lifestyle Intervention Strategy to Treat Diabetes in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2022 Sep 1; 45(9): 1943-1952.

### Komentář

Předkládaná studie dokázala na 100 účastnících ve věku 65–85 let, že změna pohybových a jídelních návyků je i ve vyšším věku možná a že má smysl pro zlepšení zdravotního stavu, včetně zlepšení kompenzace diabetu.

Z pohledu ambulantního diabetologa bych ráda komentovala některé aspekty studie.

Především: není stáří jako stáří. Po 65. roce věku sice člověk splňuje definici stáří, ale kondice a celkový stav nemusí



s kalendářním věkem korelovat. Od jistého bodu se ale na většině lidí věk přece jen začne podepisovat. Zatímco k většině pacientů na hranici stáří přistupujeme standardním způsobem, s přibývajícím věkem musíme více zohledňovat další onemocnění, stav pohybového aparátu, trénovanost, kognitivní deficit a další geriatrické syndromy.

Studie se tedy pravděpodobně zúčastnili lidé, jejichž funkční stav byl velmi rozdílný. Měli však pravděpodobně společnou jednu důležitou věc, a to, že již nechodili do práce. Měli tedy více času na to, aby se zapojili do aktivit v rámci studie. Pracovní režim často našim pacientům znesnadňuje zařazení cvičení nebo pravidelné správné stravy do svého denního



režimu. Nezřídka je práce zástupným problémem a pacient ji pouze používá jako důvod, proč „nic nejde“.

Pokud jde o intervenci v komentované studii, pacienti s intenzivní změnou životního stylu měli velmi intenzivní terapii. Jednou týdně měli individuální konzultaci dietologa a skupinovou kognitivně-behaviorální terapii, 3x týdně chodili na cvičení 90 minut s trenérem. Velmi pozitivní zprávou je, že nedocílili pouze úbytku hmotnosti, zlepšení glykemií a značného snížení dávky inzulínu, ale také si zlepšili svalovou sílu a celkově hodnotili svoji fyzickou kondici lépe.

Ve studii tedy pacienti v intenzivní větvi dostali služby, které nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění a jejich komerční cena by v podmínkách České republiky dosáhla mnoha tisíc korun měsíčně.

Závěry studie lze využít i v běžné praxi. Často vysvětlují pacientům, kteří přestali chodit do zaměstnání, že je potřeba

začít využívat čas i pro péči o své zdraví. Odchod po penze často znamená pokles reálných příjmů, přesto je to ideální doba, kdy si člověk nastavuje nový režim a nové priority. Zapojení do strukturovaných programů zaměřených na pohybovou aktivitu nebo správné stravování je velmi vhodné. Jak nám ukazuje studie, musí ale jít o velmi intenzivní aktivitu.

Poslední důležitou zprávou je, že lze bezpečně upravit stravu a začít cvičit i s léčbou inzulínem. Z vlastní zkušenosti dodávám, že zejména starší pacienti oceňují inzulín jako lék, po kterém se cítí dobře, mají lepší svalovou sílu a jsou méně unavení. Pravidelné cvičení umožní udržet co nejnižší dávku inzulínu, což nebrání snížení tělesné hmotnosti a není doprovázeno rizikem závažné hypoglykemie.

MUDr. Barbora Doležalová  
Univerzita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií  
a INTENDIA klinika, Chrudim



LÁZNĚ  
JÁCHYMOV

## Přírodní zdroj rovnováhy

Navrhňte svým pacientům lázeňskou péči ve světově unikátních lázních.

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



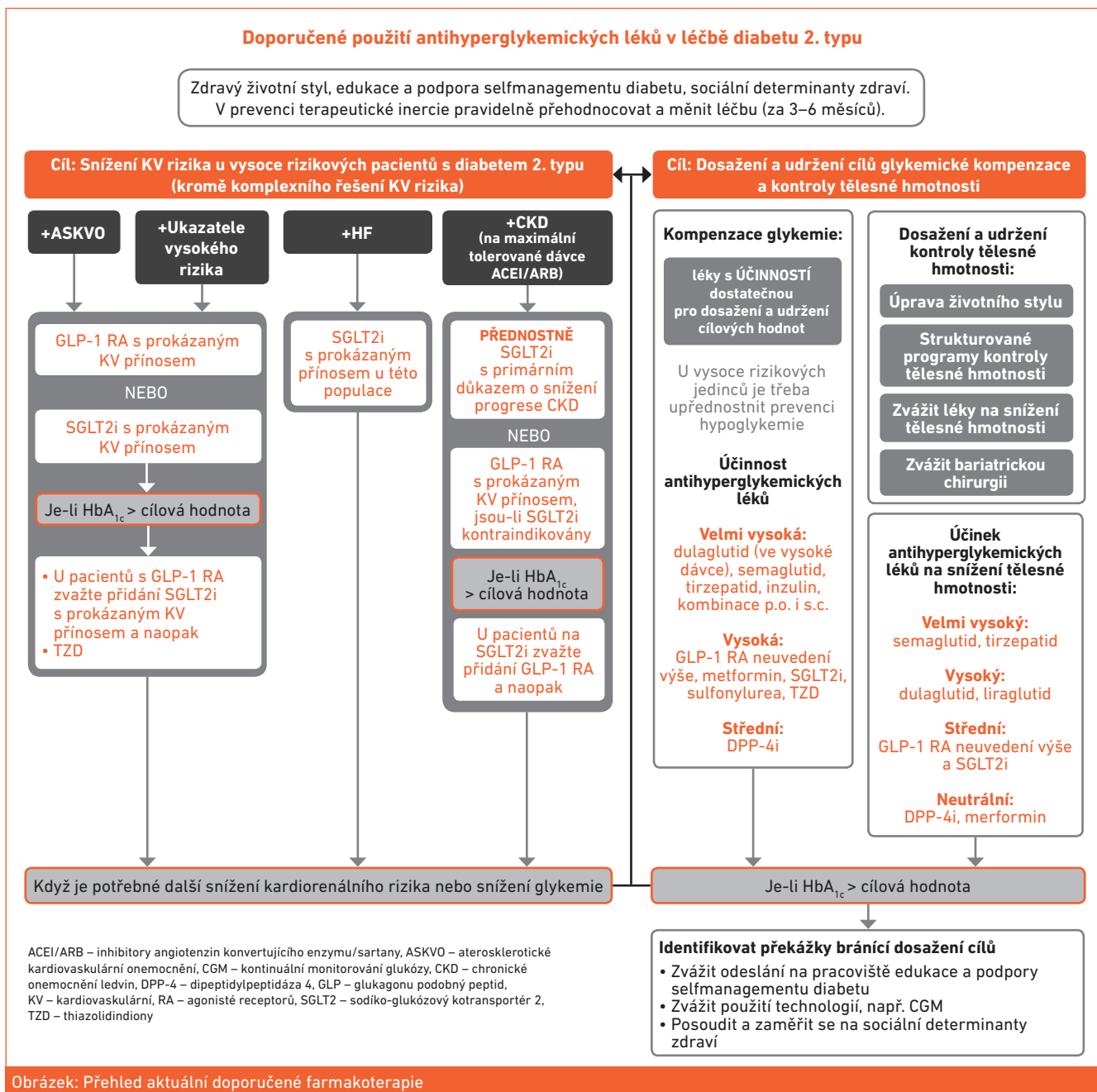


## Aktuální doporučení ADA/EASD 2022 pro léčbu diabetu 2. typu

Po souhrnu poslední aktualizace společných evropských a amerických doporučení pro léčbu DM2 ze září 2022 pub-

likovaném v minulém čísle přinášíme grafický přehled aktuální doporučené farmakoterapie.

(red)



Zdroj: Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec; 65(12): 1925-1966.

Tabulka: Souhrn základních charakteristik antihyperglykemických léků

	Účinnost	Hypoglykemie	Tělesná hmotnost	KV účinky		Na progresi DKD	Renální účinky		Cesta podání	Cena	Ke zvážení
				Aterosklerotické příhody	Srdeční selhání		Snižení dávky				
<b>Metformin</b>	vyšoká	ne	neutrální (možné mírné snížení)	potenciální přínos	neutrální	neutrální	KI při eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	p.o.	nizká	– časté GI vedlejší účinky – potenciální deficit vitamínu B12	
<b>Inhibitory SGLT2</b>	střední až vysoká	ne	snížení (střední)	přínos: canagliflozin empagliflozin	přínos: canagliflozin dapagliflozin empagliflozin ertugliflozin	přínos: canagliflozin dapagliflozin empagliflozin	– viz SPC léků – antihyperglykemický účinek je menší při nižší eGFR	p.o.	vyšoká	– riziko diabetické ketoacidózy – riziko mykotických infekcí genitálu – vzácné nekrotizující fasciitida peritonea – pozor na extracelulární objem a krevní tlak	
<b>GLP-1 RA</b>	vyšoká až velmi vysoká	ne	snížení (střední až velmi velké)	přínos: dulaglutid liraglutid semaglutid s.c. neutrální: exenatid (1x týdně) lixisenatid	neutrální	přínos v CVOT: dulaglutid liraglutid semaglutid s.c.	– viz SPC léků – bez úpravy dávk: dulaglutid, liraglutid a semaglutid – monitorovat renální funkce při zahájení léčby a eskalaci dávky u pacientů s renálním poškozením a GI nežádoucími účinky	s.c. semaglutid s.c. i p.o.	vyšoká	– potenciální GI nežádoucí účinky – hlášená pankreatitida (bez doložené kauzality) – při suspektní cholelitiáze či cholecystitidě vyšetřit žlučník	
<b>GIP a GLP-1 RA</b>	velmi vysoká	ne	snížení (velmi velké)	hodnotí se	hodnotí se	hodnotí se	– viz SPC – bez úpravy dávk – monitorovat renální funkce při zahájení léčby a eskalaci dávky u pacientů s renálním poškozením a GI nežádoucími účinky	s.c.	vyšoká	– potenciální GI nežádoucí účinky – hlášená pankreatitida (bez doložené kauzality) – při suspektní cholelitiáze či cholecystitidě vyšetřit žlučník	
<b>DPP-4 inhibitory</b>	střední	ne	neutrální	neutrální	neutrální (potenciální riziko u saxagliptinu)	neutrální	– úprava dávk u sitagliptinu, saxagliptinu a alogliptinu – úprava dávk není nutná u linagliptinu	p.o.	vyšoká	– hlášená pankreatitida (bez doložené kauzality) – bolest kloubů – bulózní pemfigoid	
<b>Thiazolidindiony</b>	vyšoká	ne	zvýšení	potenciální přínos: pioglitazon	zvýšené riziko	neutrální	– není nutná úprava dávk – není doporučeno u renálního poškození z důvodu potenciální retence tekutin	p.o.	nizká	– upozornění na zvýšenou KV mortalitu u tolbutamidu – glimepirid prokázal KV bezpečnost – opatrně u osob s rizikem hypoglykemie	
<b>Sulfonylurea 2. generace</b>	vyšoká	ano	zvýšení	neutrální	neutrální	neutrální	– glyburid není doporučen u CKD – glipizid a glimepirid – pomalé zahájení léčby jako prevence hypoglykemie	p.o.	nizká	– reakce v místě vpichu – vyšší riziko hypoglykemie u humánních a premixovaných inzulínů než u analog	
<b>Inzulín</b>	vyšoká až velmi vysoká	ano	zvýšení	neutrální	neutrální	neutrální	– při poklesu eGFR potřebné nižší dávky	s.c. inhalční	nizká: humánní vyšoká: analog		

CKD – chronické onemocnění ledvín, CVOT – studie zaměřené na kardiovaskulární výsledky, DKD – diabetické onemocnění ledvín, DPP-4 – dipeptidylpeptidáza 4, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, GI – gastrointestinální, KI – kontraindikace, GIP – glukózo-dependní inzulínotropní polypeptid, GLP – glukagonu podobný peptid, KV – kardiovaskulární, RA – agonisté receptorů, SGLT2 – sodliko-glukózoový kotransportér 2



## Komentář

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Maně si připomínám dobu, kdy jsem se stal předsedou České diabetologické společnosti, a kdy jsem inicioval tvorbu doporučených postupů. Ve světě to bylo obvyklé, avšak v naší zemi myslím si, že jsme byli první odbornou společností, která se tohoto úkolu podujala. Téma léčby diabetu 2. typu bylo postaveno na skutečnosti, že v České republice existovala odbornost – specialisté, kteří o diabetiky pečovali. A protože jsme byli odkojeni fyziologií a patofyziologií, na které jsme stavěli kliniku, a protože v tehdejší době jsme chápali velmi dobře, že neexistuje jeden diabetes 2. typu, nýbrž pacienti se od sebe velmi liší, neříkali jsme, jaké anti-diabetikum je nutné předepsat. Stručně jsme popsali jejich přednosti a slabiny. Dlužno podotknout, že dat o léčivých látkách nebylo tolik, jako je dnes. Důvodem k sepsání tohoto úvodu komentáře je však skutečnost, která se tak nějak vytrácí do zapomenutí – anti-diabetika jsou léčivé látky, jejichž hlavním smyslem je snížit, případně normalizovat bezpečně glykemii.

V komentáři nových doporučených postupů ADA/EASD považují za vhodné zdůraznit několik aspektů.

Do popředí se dostává akcentace prevence kardiovaskulárních komplikací. Definice rizikového pacienta je velmi volná, což implikuje představu, že doporučenou léčbou zvládneme vše. Myslím, že tomu tak není. Zabrnkat na emoce mohu proto takto: jakou radost má pacient z dlouhého života (zamezením úmrtí glifloziny), když se mu brzy rozvine z důvodu nedostatečné kompenzace diabetu diabetická periferní senzitivní distální neuropatie a pro přehlédnutí této komplikace mu je amputována noha (nemluvě o riziku autonomní neuropatie). U gliflozinů je totiž trochu ošidné spoléhat na jejich vysoký potenciál anti-diabetický, neboť u relativně dobře kompenzovaných pacientů jejich účinek snížit glykemii můžeme označit s trochou uvolněnosti a nadsázky jako střední (první metaanalýzy studií fáze II. a III., kam jsou zařazeni většinou jenom lehce dekompenzovaní pacienti, oznámily efekt snížení glykohemoglobinu proti placebo o 0,4 %).

Glifloziny jsou osmotická diuretika. Skrze diuretický účinek se realizuje jejich preventivní kardiovaskulární efekt. Poznámka uvedená v tabulce v konsenzu ve smyslu „kromě komplexního řešení kardiovaskulárního rizika“ ve mně evokuje vzpomínku, že u pacientů se srdečním selháním

(vysoký NT-proBNP) v recentně publikované analýze studie DECLARE bylo jenom 50 % léčeno diuretiky.<sup>1</sup> Člověka by napadlo, že přidání osmotických diuretik se odrazí ve výsledném dopadu na kombinovaný endpoint. Stranou kardiovaskulární prevence stojí vliv na eGFR. Což považují za skutečně převratné zjištění.

Agonisté GLP-1 receptoru mají jiný účinek, a podle všech dat se zdá, že jsou skutečně preventivní. Pro semaglutid je prokázáno, že ovlivňuje zánět ve stěně cévní související s aterosklerózou<sup>2</sup> a snižuje nespecifické parametry zánětu celkově,<sup>3</sup> což vysvětluje výsledky řady klinických studií. S potěšením mohu konstatovat, že zařazení perorální formy naplňuje i významnou složku ovlivňující výsledek komplexní terapie – zlepšení adherence. Z dálky nazíráno, myslím si, že jestli nějaká intervence je skutečně důstojným představitelem komplexní prevence nespecifických komplikací, je to právě nejpotentnější zástupce agonistů GLP-1 receptoru – semaglutid.

CMP jsou v ČR 4. až 6. nejčastější příčinou smrti diabetiků. Jejich prevence je postavena na důsledné intervenci hypertenze, statinech a antikoagulační terapii (při fibrilaci síní). Po dlouhé době máme v rukou další velmi účinnou léčbu, která snižuje výrazně riziko CMP – první data platí pro semaglutid,<sup>4</sup> což potvrzují i recentně publikované metaanalýzy do nichž byli zahrnuti zástupci celé skupiny. Považují za dosti zásadní opomenutí, že ten přímo není v tabulkách zmíněn. Tady naši přátelé pochybili.

Nové třídy anti-diabetik představují kvalitativní skok. Je pochopitelné, proč zejména glifloziny jsou „tlačeny“ na první místo volby a do primární prevence. Varuji však před odsunutím metforminu z prvního místa volby, a to ze dvou hlavních důvodů. Tím prvním důvodem je, že předběžná data, která budou prezentována v Luhačovicích, ukazují, že pravděpodobnost, s jakou bude léčba pokračovat, je u léčených metforminem dvojnásobná (po 10 letech ukončí terapii 48 %) proti gliflozinům (po 5 letech ukončí 50 %). Nevíme sice, proč je léčba ukončována (i když u gliflozinů nepředpokládám důvod jiný, než nežádoucí účinky a významný pokles glomerulární filtrace), ale je zřejmé, že pokud se započne terapií gliflozinem u recentně diagnostikovaných pacientů, je velmi pravděpodobné, že po deseti letech, až by jim skutečně mohla snížit riziko například



manifestace srdečního selhání, nebudou ochotni tuto léčbu užívat. Tím druhým důvodem je skutečnost, že nejsou data o tom, o co by přišli nemocní, kterým je upřena možnost profitovat z metforminu od začátku diabetu. Krom jiných pozitiv snižuje metformin také mortalitu u pacientů se srdečním selháním,<sup>5</sup> na což se již zapomělo.

S výše uvedeným bodem souvisí psychologický aspekt – podvědomí funguje i u lékařů. Lehce se podlehne mámení snížení mortality u pacientů bez existujících komplikací. Když to funguje u těch s komplikacemi, jistě, a o to lépe, že mají nižší kardiovaskulární riziko, že to fungovat bude u pacientů na začátku diabetu. K tomu lze podotknout – data pro tento důkaz nejsou, a zřejmě taky nebudou (si myslím). Také je to vyvoláváním reliktní minulosti. Dobře léčený pacient s diabetem má proti minulosti kardiovaskulární riziko výrazně menší, aktuálně je na začátku nemoci stejné, jako u nediabetika. V mladším věku je více ohrožen malignitami než kardiovaskulárními komplikacemi.

Považuji za velmi důležitou zmínku o nutnosti mít na paměti možnost vývoje deficitu vitamínu B<sub>12</sub> při léčbě metforminem. Klinické zkušenosti ukazují, že příznaky „diabetické

polyneuropatie“ jsou často vlastně příznaky deficitu tohoto vitamínu. S možností perorální substituce by bylo škoda neulevit nemocným.

Po letech ostrakizace byla konečně přiznána pioglitazonu schopnost snížení kardiovaskulárního rizika. To to trvalo, není-liž pravda.

Přicházejí naprosto nové možnosti, kombinací nových léčivých látek s doposud nevídanými účinky a technologických vymožeností se můžeme v brzkou dobu dočkat dalšího zlepšení výsledků léčby diabetu. Nicméně, výsledek se vždy bude odvíjet od schopností a celé řady dalších vlastností lékaře a od adherence pacienta. Na tuto skutečnost bych nikdy nezapomínal. K čemu nám bude superléčba, když ji budeme používat mechanicky, bez pochopení. A k čemu nám bude terapie, když ji pacient nepřijme? K ničemu.

Zdroje:

1. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun; 23(6): 1026-1036.
2. *Atherosclerosis.* 2022 Jul; 352: 88-95.
3. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jul; 50(2): 193-203.
4. *Stroke.* 2022 Sep; 53(9): 2749-2757.
5. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2345-2351.

# CUKRŮVKA.cz



**Chcete-li se dozvědět co nejvíce informací  
o diabetu, navštivte internetové stránky  
[cukrovka.cz](http://cukrovka.cz)**

PŘIPRAVOVÁNO VE SPOLUPRÁCI S DIABETICKOU ASOCIACÍ ČR  
PODPOROVÁNO PARTNERY WEBU, SPOLEČNOSTMI

**Zentiva, k.s., Viatrix CZ s.r.o., BENU Česká republika s.r.o.**



# Udržte glykémii pod kontrolou

## TERAPEUTICKÉ INDIKACE<sup>1</sup>

U dospělých s diabetem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie v monoterapii i kombinaci\*

- V monoterapii – pokud dieta a cvičení nevedou k uspokojivé kompenzaci diabetu a pokud není metformin tolerován nebo je kontraindikován\*
- V kombinaci s metforminem/derivátem sulfonylmočoviny thiazolidindionem nebo inzulinem\*



\*Plně znění terapeutických indikací je uvedeno ve zkrácené informaci o přípravku

### Zkrácená informace o přípravku:

Název: Sitagliptin Polpharma 25, 50 a 100 mg potahované tablety. Jedna tableta obsahuje sitagliptinum 25, 50 nebo 100 mg. **Indikace:** U dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu je přípravek Sitagliptin Polpharma indikován ke zlepšení kontroly glykémie: **V monoterapii:** u pacientů, u kterých úprava stravy a cvičení samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie a u kterých metformin není vhodný v důsledku kontraindikací nebo nesnášenlivosti. **V dvojkombinační perorální terapii v kombinaci:** s metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání metforminu samotného nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. S derivátem sulfonylmočoviny v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání maximální tolerované dávky derivátu sulfonylmočoviny samotného nezajistí dostatečnou úpravu glykémie a kdy je metformin nevhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti. S agonistou receptoru aktivovaného peroxisomovým proliferátorem gama (PPAR $\gamma$ ) (tj. thiazolidindionem), kdy použití agonisty PPAR $\gamma$  je vhodné a kdy úprava stravy a cvičení plus agonista PPAR $\gamma$  samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie. **V trojkombinační perorální terapii v kombinaci:** s derivátem sulfonylmočoviny a metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při dvojkombinační terapii těmito léčivými přípravky nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. S agonistou PPAR $\gamma$  a metforminem, kdy použití agonisty PPAR $\gamma$  je vhodné a kdy úprava stravy a cvičení plus dvojkombinační terapie těmito léčivými přípravky neposkytuje dostatečnou kontrolu glykémie. Přípravek Sitagliptin Polpharma je rovněž indikován jako dodatečná terapie k léčbě inzulinem (s metforminem nebo bez něj), pokud úprava stravy a cvičení plus stabilní dávka inzulinu neposkytují odpovídající kontrolu glykémie. **Dávkování a způsob podání:** 100 mg sitagliptinu jednou denně. Pokud se používá v kombinaci s metforminem a/nebo TZD, je nutno zachovat dávku metforminu a/nebo TZD a přípravek Sitagliptin Polpharma podávat souběžně. Jestliže je přípravek Sitagliptin Polpharma užíván v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny nebo s inzulinem, pak je možné zvážit nižší dávku derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (GFR  $\geq$  60 až < 90 ml/min) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR  $\geq$  45 až < 60 ml/min) není nutno dávku upravovat. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR  $\geq$  30 až < 45 ml/min) je dávka přípravku Sitagliptin Polpharma 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR  $\geq$  15 až < 30 ml/min) nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD) (GFR < 15 ml/min), včetně těch, kteří vyžadují hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu je dávka přípravku Sitagliptin Polpharma 25 mg jednou denně. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Podávání přípravku Sitagliptin Polpharma pacientům s těžkou poruchou funkce jater nebylo hodnoceno a je třeba opatrnosti. Sitagliptin nemá být používán u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti. Sitagliptin nebyl hodnocen u pediatrických pacientů ve věku do 10 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Sitagliptin Polpharma se nemá podávat pacientům s DM 1. typu nebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy. Užívání inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. V případě podezření na pankreatitidu se musí přípravek Sitagliptin Polpharma a další potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysadit. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Jestliže je podezření na hypersenzitivní reakci, užívání přípravku Sitagliptin Polpharma je nutno přerušit. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Sitagliptin Polpharma se má vysadit. Sitagliptin Polpharma se nesmí během těhotenství a kojení užívat. Přípravek Sitagliptin Polpharma nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí při podávání sitagliptinu je nízké. **Nežádoucí účinky:** Časté: hypoglykémie, bolest hlavy. Méně časté: závrať, zácpa, pruritus. **Předávkování:** V kontrolovaných klinických studiích se zdravými dobrovolníky byly podávány jednorázové dávky až 800 mg sitagliptinu. Minimální zvýšení QTc, nepovažované za klinicky významné, bylo pozorováno v jedné studii se sitagliptinem v dávce 800 mg. Ve studii fáze I s opakovanými dávkami nebyly u sitagliptinu v dávkách do 600 mg za den podávaných po dobu až 10 dní a v dávkách až 400 mg za den podávaných po dobu až 28 dní pozorovány žádné na dávce závislé nežádoucí účinky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a obsah balení:** Blistry Al/PVC/PVDC ve vnějším obalu. Balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, ul. Pelplińska, 19 83-200 Starogard Gdański, Polsko **Registrační číslo:** 18/221/20-C, 18/222/20-C, 18/223/20-C. **Datum revize SPC:** 22. 10. 2021.

Výdej lékařského přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném souhrnu údajů o přípravku. Další informace získáte na adrese: Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., organizační složka, Květnového vítězství 332/31, 149 00 Praha-Chodov, telefon +420 272 656 940. **Literatura:** <sup>1</sup> SPC SITAGLIPTIN POLPHARMA. Materiál je určen výhradně pro odbornou veřejnost. Datum aktualizace materiálu: 02/2023.



## Sitagliptin jako antidiabetikum s prokázanou kardiovaskulární bezpečností

*V roce 2010 vydala EMA aktualizaci směrnic pro klinické hodnocení léčivých přípravků pro léčbu diabetu, která zahrnuje i nutné doložení kardiovaskulární (KV) bezpečnosti. V souladu s tím byla u inhibitoru DPP-4, sitagliptinu, v roce 2013 publikována post-hoc metaanalýza výsledků 25 dvojitě zaslepených studií zahrnujících celkem 14 611 pacientů s diabetem 2. typu, která nenaznačila žádné zvýšení KV rizika při této léčbě. V roce 2015 pak v New England Journal of Medicine vyšla studie, která byla přímo zaměřená na KV bezpečnost léčby sitagliptinem u pacientů s DM2 a známým KV onemocněním. Její výsledky připomínáme v rámci našeho seriálu o lécích, které změnilly diabetologii.*

### Antihyperglykemické účinky sitagliptinu u DM2

Sitagliptin je p.o. podávaný inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), který prodlužuje účinek inkretinových hormonů včetně GLP-1 a GIP díky inhibici jejich odbourávání. Tím vede u pacientů s DM2 ke zlepšení glykemické kompenzace, primárně díky potlačení hladiny glukagonu a zvýšení endogenní sekrece inzulinu. Kromě zlepšení glykemické kompenzace prokázal také KV bezpečnost podle požadavků mezinárodních zdravotnických autorit. Dlouhodobá KV bezpečnost sitagliptinu byla přímo hodnocena ve studii TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), a to v porovnání s obvyklou péčí u pacientů s DM2 a známým KV onemocněním.

### Přímé hodnocení KV bezpečnosti sitagliptinu

TECOS byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která probíhala v podmínkách obvyklé péče na 673 pracovištích ve 38 zemích světa. Zařazeni byli pacienti s DM2 a známým KV onemocněním starší 50 let s hladinou HbA<sub>1c</sub> 47,5–63,9 mmol/l při léčbě stabilními dávkami 1–2 p.o. antidiabetik nebo inzulinu. KV onemocnění bylo definováno jako ICHS, ischemická CMP nebo ICHDK. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k přidání sitagliptinu v dávce 100 mg/den (popř. 50 mg/den při eGFR  $\geq$  30 a  $<$  50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), nebo placebo k obvyklé péči. Primární sledovaný KV parametr byl složený a zahrnoval úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální CMP nebo hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris (první z uvedených příhod). Jako sekundární složený parametr byl sledován 1. výskyt úmrtí z KV příčin, nefatálního IM nebo nefatální CMP. Další sekundární sledované parametry zahrnovaly jednotlivé složky primárního sledovaného parametru a také hospitalizace pro srdeční selhání.

### Prokázaná KV bezpečnost sitagliptinu v porovnání s placebem u pacientů s DM2 a KV onemocněním

Zařazeno bylo 14 671 pacientů, z nichž bylo 7 332 randomizováno k užívání sitagliptinu a 7 339 k podávání place-

ba. Studie byla ukončena v březnu 2015 po dosažení 1 300 případů výskytu primárního složeného parametru. Medián délky sledování byl 3 roky.

Pokud se týká glykemické kompenzace, po 4 měsících léčby byla hladina HbA<sub>1c</sub> ve skupině se sitagliptinem o 0,4 % nižší než ve skupině s placebem. Během studie užívali pacienti se sitagliptinem méně přidaných antidiabetik a měli nižší pravděpodobnost zahájení inzulínoterapie.

V celé populaci s léčebným záměrem se primární sledovaný parametr vyskytl u 839 pacientů ze skupiny se sitagliptinem (11,4 %, 4,06 příhod na 100 pacientoroků) a u 851 pacientů ze skupiny s placebem (11,6 %, 4,17 příhod na 100 pacientoroků). Mezi skupinami nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu tohoto složeného parametru (poměr rizik [HR] = 0,98, 95% CI 0,88–1,09,  $p <$  0,001 pro noninferioritu; HR = 0,98, 95% CI 0,89–1,08,  $p =$  0,65 pro superioritu), ani ve výskytu sekundárního složeného parametru (HR = 0,99, 95% CI 0,89–1,11,  $p <$  0,001 pro noninferioritu, HR = 0,99, 95% CI 0,89–1,10,  $p =$  0,84 pro superioritu). Všechny provedené analýzy senzitivity tyto výsledky potvrdily.

Rovněž nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapeutickými skupinami z hlediska výskytu hospitalizace pro srdeční selhání, která byla hlášena u 228 pacientů ve skupině se sitagliptinem (3,1 %, 1,07 na 100 pacientoroků) a u 229 pacientů ve skupině s placebem (3,1 %, 1,09 na 100 pacientoroků) (HR = 1,00, 95% CI 0,83–1,20,  $p =$  0,98). Srovnatelný byl i výskyt složeného parametru zahrnujícího hospitalizaci pro srdeční selhání nebo úmrtí z KV příčin (se sitagliptinem 538 pacientů, 7,3 %, 2,54 na 100 pacientoroků a s placebem 525 pacientů, 7,2 %, 2,50 na 100 pacientoroků) (HR = 1,02, 95% CI 0,90–1,15,  $p =$  0,74). Celková mortalita dosáhla ve skupině se sitagliptinem 7,5 % a byla podobná jako ve skupině s placebem, kde činila 7,3 % (HR = 1,01, 95% CI 0,90–1,14,  $p =$  0,88).



Pokud se týká další bezpečnosti, mezi terapeutickými skupinami nebyl zjištěn významný rozdíl z hlediska incidence infekcí, onkologických onemocnění, renálního selhání, těžké hypoglykemie ani akutní pankreatitidy ( $p = 0,07$ ) či karcinomu pankreatu ( $p = 0,32$ ).

Výsledky jsou v souladu se závěry dvou kratších studií s jinými inhibitory DPP-4 – SAVOR-TIMI 53 se saxagliptinem a EXAMINE s alogliptinem, které ukázaly, že tato antidiabetika nezvyšují výskyt velkých KV příhod.

## Závěr

Výsledky studie TECOS již v roce 2015 ukázaly, že sitagliptin může být podáván u široké skupiny pacientů s DM2 s vyso-

kým KV rizikem, aniž by u nich zvýšil riziko KV komplikací. V porovnání s placebem při obvyklé péči nezvýšil výskyt aterosklerotických KV příhod, celkovou mortalitu, KV mortalitu ani frekvenci hospitalizací pro srdeční selhání.

(red)

## Zdroje:

1. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Jan 3; 12: 3.
2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373(3): 232-242.



## Je obezita onemocnění?

### Naltrexon/bupropion ve farmakoterapii obezity

**Na 18. Šonkových dnech, které proběhly v Praze 25.–26. ledna 2023, byl jeden z bloků věnován emočnímu přejídání, vlivu naltrexonu/bupropionu na regulaci příjmu potravy a výsledkům klinických studií, které ukazují přínos volby terapie obezity podle jejího fenotypu, účinnost a bezpečnost kombinace naltrexonu/bupropionu s inkretinovými antidiabetiky u pacientů s diabetem 2. typu a obezitou/nadváhou, a vliv naltrexonu/bupropionu na neodolatelnou chuť k jídlu a tělesnou hmotnost obézních pacientů s diabetem 2. typu. Přinášíme souhrn obou přednášek.**

#### Moderní terapie obezity centrálně působícími antiobezitiky u emočních jedlíků

MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.  
(Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, OB klinika, Praha)

Podle průzkumu z roku 2020 mají 2/3 české populace nadváhu nebo obezitu. Ideální hmotnost (BMI 18–25 kg/m<sup>2</sup>) má jen 32 % Čechů. Hůř jsou na tom muži, z nichž má ideální váhu jen 24 %, z žen 41 %. Podíl osob s nadváhou/obezitou stoupá s věkem do 65 let, ve vyšších věkových skupinách již zůstává poměrně stabilní. Efekt intervencí na snížení tělesné hmotnosti bývá krátkodobý. Podle klasické práce se tzv. jo-jo efekt projeví do 5 let od úspěšného snížení tělesné hmotnosti u 95 % jedinců.<sup>1</sup> To ukazuje na potřebu dlouhodobé farmakologické podpory léčby nadváhy/obezity.

Příjem potravy je u člověka regulován jednak homeostaticky a jednak hédonicky. Homeostatická regulace je řízena fyziologickými neurohumorálními mechanismy s centrem v hypothalamu a je výslednicí faktorů zvyšujících a snižujících chuť k jídlu. Hédonická regulace je homeostatické regulaci nadřazena. Uplatňují se zde motivační a emoční složky a je řízena centry odměny v limbickém systému a mozkové kůře.<sup>2</sup>

Při regulaci energetické rovnováhy řídí u osob s normální hmotností příjem potravy dobře fungující homeostatické signály a v rámci hédonické regulace se uplatňuje přiměřená aktivace okruhu odměny chutnou potravou. Obézní osoby, zejm. v tzv. obezitogenním prostředí s bohatou nabídkou a snadnou dostupností chutné energeticky bohaté potravy, si konzumací chutných potravin kompenzují deficit odměny či zvýšené požadavky na odměnu. Převažuje hédonická regulace. Homeostatická regulace u obézních osob navíc selhává v důsledku leptinové a inzulínové rezistence.<sup>3</sup>

Centrem homeostatické regulace příjmu potravy je hypothalamus. Obsahuje melanokortinové receptory, po jejichž aktivaci způsobené navázáním  $\alpha$ -melanokortinu dochází ke:

- zvýšení energetického výdeje,
- snížení příjmu potravy,
- poklesu sekrece inzulínu,
- zvýšení inzulínové senzitivity.

Alfa-melanokortin vzniká štěpením polypeptidu proopiomelanokortinu (POMC) produkovaného POMC neurony. POMC neurony jsou stimulovány působením bupropionu, látky používané v léčbě obezity. Bupropion tedy zvyšuje tvorbu POMC, jehož štěpením vzniká  $\alpha$ -melanokortin, ale také  $\beta$ -endorfin, který se váže na  $\mu$ -opioidní receptory. I zde funguje fyziologická zpětná vazba, kdy POMC zprostředkovává negativní zpětnovazební smyčku k neuronům POMC. Tuto smyčku je možné blokovat naltrexonem. Podávání naltrexonu spolu s bupropionem vede k déle trvající aktivaci neuronů POMC, a tím ke zvýšení účinků bupropionu na energetickou rovnováhu.<sup>3</sup> Jde tedy o synergistické působení.

Hédonická regulace příjmu potravy má centrum v mezolimbickém systému. Tento systém funguje jako centrum odměny a reguluje chuť. Konzumace chutných potravin (s vysokým obsahem tuku anebo sacharidů) je spojena s libými pocity a představuje pro konzumenta odměnu, což je důvodem, proč jsou tyto potraviny ochotně konzumovány i ve stavu sytosti. Mezolimbický systém v odpovědi na příjem chutných a odměňujících potravin stimuluje jejich příjem, a překonává tak fyziologické homeostatické mechanismy regulace příjmu potravy. Přináší emoční a kognitivní podklad pro rozhodování o volbě potravy. I tento systém ovlivňují svým působením bupropion a naltrexon. Bupropion inhibuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu, čímž potlačuje libé pocity po jídle. Naltrexon inhibuje „odměňovací“ systém v limbickém systému.





Hédonická regulace příjmu potravy zahrnuje 3 neurobiologické procesy. Prvním z nich je tzv. „liking“ – příjemné pocity až slast, které jídlo přináší. Jde o výsledek uvolnění opioidů (enkefalin,  $\beta$ -endorfin, dynorfin), které zvyšují příjem chutné energeticky bohaté potravy, a to i ve stavu sytosti. Zvýšená aktivace opioidního systému se tak podílí na záchvatovitém přejídání. Druhým z procesů je tzv. „wanting“ – chtění opakovat libou situaci. Zde se uplatňuje dopamin vyplavovaný při libém pocitu. Dochází k posílení úmyslu či přání opakovaně konzumovat určité jídlo. Třetím procesem je tzv. „learning“ – učení. Jedinec se naučí, že určité chutné potraviny jsou spojeny s příjemnými pocity (odměnou), proto je příjem takové potravy posilován.<sup>3</sup>

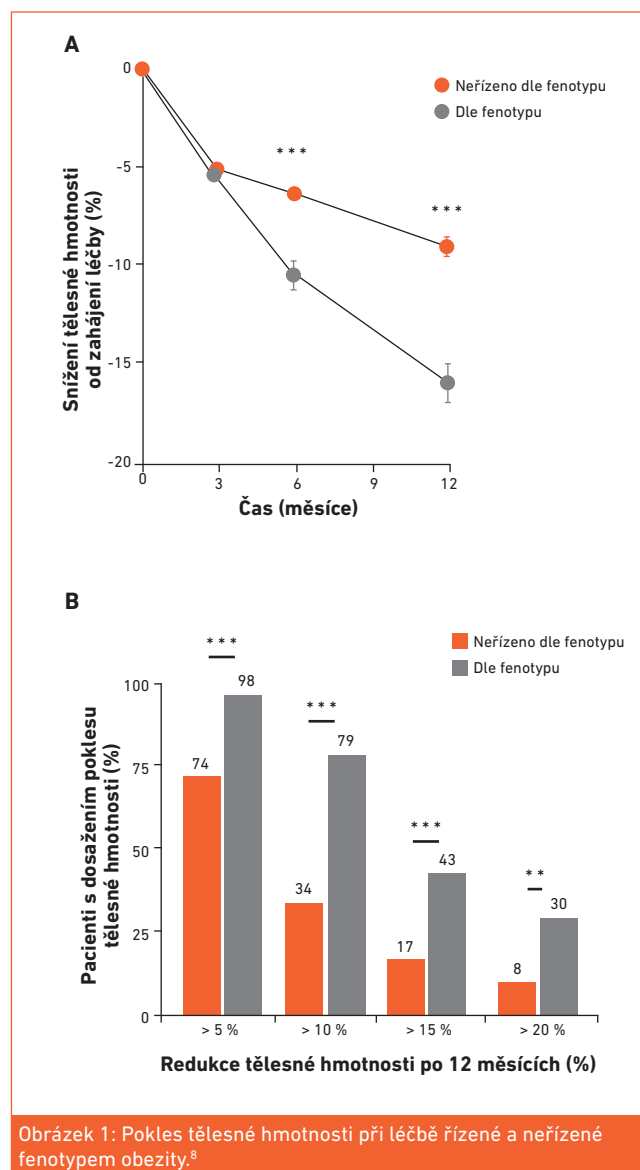
V léčbě nadváhy/obezity se může významně uplatnit farmakoterapie, která ovlivňuje jak centrum odměny – mezolimbický systém a hédonickou regulaci příjmu potravy, tak centrum sytosti – hypothalamus jako centrum homeostatické regulace příjmu potravy. Mysimba® je léčivý přípravek obsahující bupropion a naltrexon, který dokáže ovlivnit pocity hladu a sytosti nastavené na poslední nejvyšší tělesnou hmotnost, a také potlačit touhu obnovovat příjemné pocity spojené s konzumací potravy i ve stavu sytosti (chutě).<sup>4-7</sup>

Autoři nedávno publikované práce<sup>8</sup> se pokusili určit u obézních jedinců biologické a behaviorální fenotypy lidské obezity a zhodnotit efekt terapie cílené na daný fenotyp. Dospěli ke slibným výsledkům. U 450 obézních jedinců stanovili podle tělesného složení, klidového energetického výdeje, sytosti, stravovacího chování, afektu a fyzické aktivity 4 fenotypy obezity: hladový mozek (rychlá konzumace velkého množství potravy), emoční hlad (neustálá konzumace malého množství potravy bez pravidelných hlavních jídel), hladové střevo (po jídle se brzy dostává znovu hlad) a pomalé spalování (nižší bazální metabolismus). U 27 % jedinců byly zjištěny  $\geq 2$  fenotypy obezity a u 15 % jedinců se fenotyp obezity určit nepodařilo. U jednotlivých fenotypů autoři nasadili cílenou léčbu:

- hladový mozek (16 %): fentermin-topiramát 7,5/46 mg 1-0-0 (Qsimia®),
- emoční hlad (12 %): naltrexon-bupropion 16/180 mg 1-0-1 (Mysimba®),
- hladová střeva (18 %): liraglutid s.c. 3 mg 1x denně (Saxenda®),
- pomalé spalování (12 %): fentermin 15 mg 1-0-0 plus odporový trénink.

Po 12 měsících léčby v centru pro řízení tělesné hmotnosti byla léčba obezity vedená dle fenotypu spojena s 1,75násobným poklesem tělesné hmotnosti v porovnání s léčbou, která se fenotypem neřídila (pokles o 15,9 % vs. pokles o 9 %, 95% CI -9,4 až -4,5,  $p < 0,001$ ), (obr. 1A). Podíl pacientů, kteří dosáhli poklesu tělesné hmotnosti nejméně o 10 % činil 79 % při léčbě dle fenotypu a 34 % při léčbě, která fenotypem obezity řízena nebyla.<sup>8</sup> Významný rozdíl ve prospěch léčby řízené fenotypem obezity byl patrný v podílu pacientů s dosažením > 5%, > 10%, > 15% i > 20% poklesu hmotnosti (obr. 1B).

sobným poklesem tělesné hmotnosti v porovnání s léčbou, která se fenotypem neřídila (pokles o 15,9 % vs. pokles o 9 %, 95% CI -9,4 až -4,5,  $p < 0,001$ ), (obr. 1A). Podíl pacientů, kteří dosáhli poklesu tělesné hmotnosti nejméně o 10 % činil 79 % při léčbě dle fenotypu a 34 % při léčbě, která fenotypem obezity řízena nebyla.<sup>8</sup> Významný rozdíl ve prospěch léčby řízené fenotypem obezity byl patrný v podílu pacientů s dosažením > 5%, > 10%, > 15% i > 20% poklesu hmotnosti (obr. 1B).

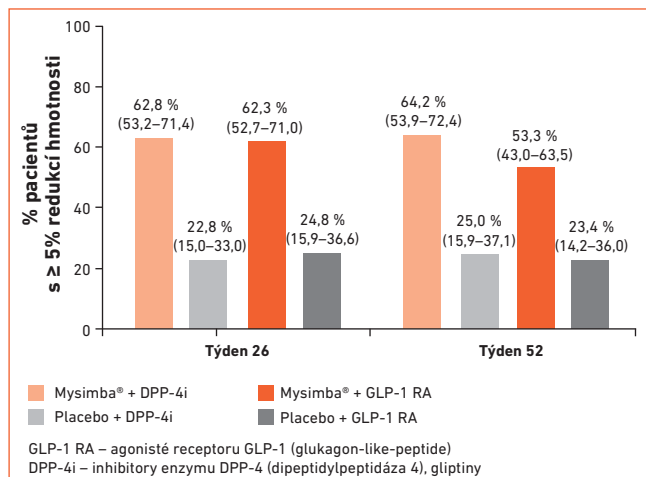


Obrázek 1: Pokles tělesné hmotnosti při léčbě řízené a neřízené fenotypem obezity.<sup>8</sup>

Další nedávná práce přinesla částečnou odpověď na otázku bezpečnosti a účinnosti naltrexonu/bupropionu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s inkretinovými analo-



gy podávanými v léčbě diabetu 2. typu (DM2).<sup>9</sup> Jednalo se o post-hoc analýzu studie LIGHT a porovnáván byl pokles tělesné hmotnosti u pacientů s DM2 léčených DPP-4 inhibitory nebo GLP-1 agonistou, a to samostatně a v kombinaci s naltrexonem/bupropionem. Výsledky ukázaly jasný aditivní účinek přidání naltrexonu/bupropionu s významně vyšším podílem pacientů, kteří dosáhli alespoň 5% snížení tělesné hmotnosti (obr. 2).



Obrázek 2: Podíl pacientů s DM2 a obezitou, kteří dosáhli  $\geq 5\%$  snížení tělesné hmotnosti při léčbě DPP-4 inhibitory nebo GLP-1 RA podávaným samostatně nebo v kombinaci s naltrexonem/bupropionem.<sup>9</sup>

Léky na snížení tělesné hmotnosti včetně naltrexonu/bupropionu jsou přínosnou součástí komplexní léčby nadváhy/obezity zahrnující jídelní režim a pravidelný pohyb. Přípravek Mysimba® je indikován jako doplněk k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšení fyzické aktivity v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obezita) nebo  $\geq 27$  až  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (nadváha), pokud je přítomna nejméně jedna průvodní choroba (např. DM2, dyslipidemie, kontrolovaná hypertenze).

## Závěr

Chutě a hlad představují skutečný problém většiny obézních a jsou hlavní příčinou selhání intervencí na snížení a následné udržení tělesné hmotnosti. Farmakoterapie a bariatrická chirurgie účinně zasahují do regulačních mechanismů příjmu potravy – omezují hlad a potlačují chutě. Pacienti, kteří se snaží redukovat tělesnou hmotnost, jsou obvykle dobře edukováni a znovunabytá kontrola nad příjmem potravy dosažená díky farmakoterapii jim významně pomáhá. Přínosem u nich proto může být doživotní terapie antiobezitiky.

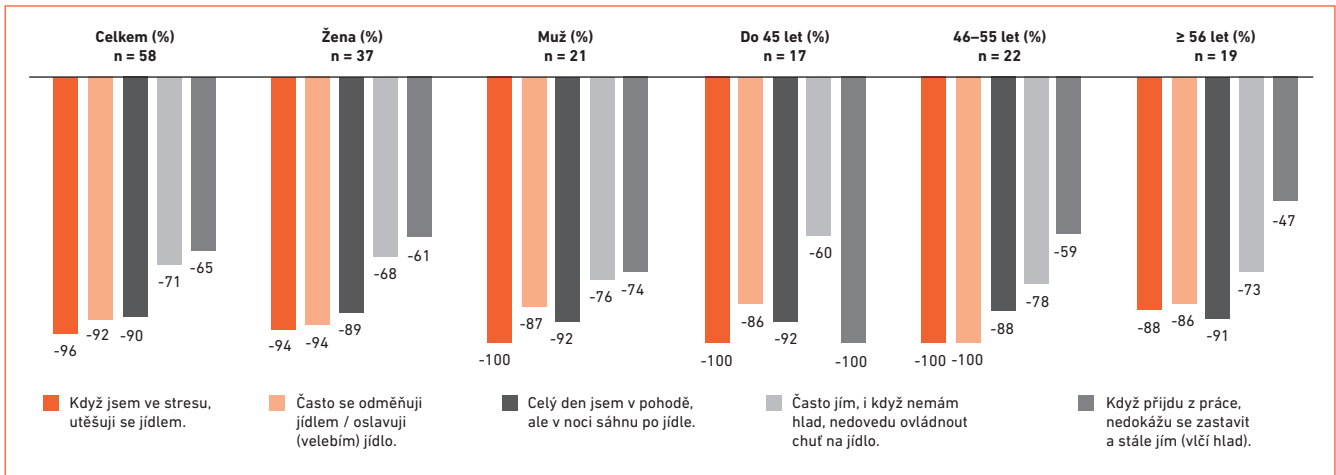
## Pacienti s diabetem 2. typu s obezitou a neodolatelnou chutí k jídlu, léčení kombinací naltrexon/bupropion – výsledky marketingového sledování

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA  
(Obezitologické centrum III. interní kliniky VFN, Praha)

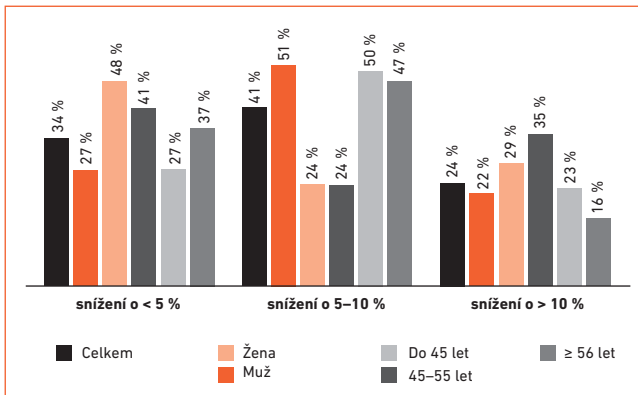
U pacientů s DM2 se doporučuje snížení tělesné hmotnosti. Mírný úbytek hmotnosti (5–10 %) může zlepšit kontrolu glykemie a další kardiometabolické rizikové faktory a komorbidity. Dosažení a udržení úbytku hmotnosti pouze prostřednictvím zásahů do životního stylu je často obtížné. Jedinci s DM2 mají navíc často sníženou odpověď na farmakoterapii, která upravuje hmotnost. Cílem projektu bylo zhodnotit změny hmotnosti, chuti k jídlu a dalších parametrů u obézních pacientů s DM2 a neodolatelnou chutí k jídlu při léčbě naltrexonem/bupropionem.

Zařazeno bylo 58 dospělých s DM2 a obezitou/nadváhou (64 % žen), z nichž mělo 83 % hypertenzi a 57 % dyslipidemií. Při vstupní návštěvě se u většiny pacientů objevovala neodolatelná chuť k jídlu, která byla nejčastěji spojena se stresem (90 %), častým jedením bez pocitu hladu (84 %) či jídlem jakožto odměnou (83 %). Celých 69 % pacientů popisovalo záchvaty tzv. vlčího hladu, 48 % noční jedení. Průměrná vstupní tělesná hmotnost u žen byla 98 kg, u mužů 124 kg, BMI u žen 35 kg/m<sup>2</sup>, u mužů 39 kg/m<sup>2</sup>, obvod pasu 110 cm u žen a 124 cm u mužů. Průměrná vstupní hladina HbA<sub>1c</sub> činila 58 mmol/mol, krevní tlak (TK) 141/80 mmHg.

Již při první kontrolní návštěvě po 30 dnech léčby naltrexonem/bupropionem byl zaznamenán pozitivní vývoj všech sledovaných parametrů. U 26 % pacientů se objevily nežádoucí účinky, nejčastěji nauzea. Při závěrečné návštěvě po 180 dnech léčby byl zjištěn pokles průměrné tělesné hmotnosti o 6,9 kg u žen a 8 kg u mužů, pokles BMI o 2,6 kg/m<sup>2</sup> u žen a 3,1 kg/m<sup>2</sup> u mužů a pokles obvodu pasu o 6,4 cm u žen a 7,2 cm u mužů. Průměrný TK klesl o 5,3/3,1 mmHg a hladina HbA<sub>1c</sub> o 6,1 mmol/mol. Současně bylo pozorováno významné snížení neodolatelné chuti k jídlu, a to během stresu (o 96 %), jako odměny (o 92 %), v noci (o 90 %), v době sytosti (o 71 %) i v podobě vlčího hladu po příchodu z práce (o 65 %). Tento přínos byl pozorován u mužů i žen a u všech věkových kategorií (do 45 let, 46–55 let a  $\geq 56$  let), (obr. 3). Snížení tělesné hmotnosti o  $\geq 5\%$  dosáhlo 41 % pacientů a pokles hmotnosti o  $\geq 10\%$  byl zaznamenán u 24 % pacientů. Přínos léčby byl opět pozorován ve všech kategoriích dle pohlaví a věku (obr. 4). Při kontrole po 3 měsících



Obrázek 3: Pokles výskytu neodolatelné chuti k jídlu u obézních pacientů s DM2 po 3 měsících léčby naltrexonem/bupropionem.<sup>10</sup>



Obrázek 4: Snížení tělesné hmotnosti u obézních pacientů s DM2 po 3 měsících léčby naltrexonem/bupropionem.<sup>10</sup>

se nežádoucí účinky vyskytovaly pouze u 7 % pacientů, většinou se jednalo o nauzeu a sucho v ústech. Léčbu naltrexonem/bupropionem přerušilo 24 % léčených, nejčastěji kvůli nedostatečné účinnosti (57 %) či z finančních důvodů (36 %).

## Závěr

Tříměsíční léčba obézních pacientů s DM2 naltrexonem/ bupropionem vedla v rámci marketingového sledování k významnému snížení neodolatelné chuti k jídlu a tělesné hmotnosti. Přínos byl pozorován u mužů i žen ve všech

věkových kategoriích. Léčba byla provázena snížením BMI a obvodu pasu a zlepšením kompenzace krevního tlaku a glykemie. Nežádoucí účinky se objevily v 1. měsíci léčby u 26 % pacientů, poté jejich výskyt klesl na 7 %.

(red)

## Zdroje:

1. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med.* 1993 Oct 1; 119(7 Pt 2): 688-693.
2. Hainer V. Základy klinické obezitologie, 3. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2022: 566 s.
3. Brunerová L. Regulace příjmu potravy a chuti k jídlu. *Farmakoterapie.* 2022. 18(1):106-110.
4. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev.* 2013 Jan; 14(1): 2-18.
5. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res.* 2014 Jun; 84: 1-11.
6. Yeo GSH, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci.* 2012; 15(10): 1343-1349.
7. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes. (Lond);* 2015 Aug; 39(8): 1188-1196.
8. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, et al. Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. *Obesity. (Silver Spring);* 2021 Apr; 29(4): 662-671.
9. Wharton S, Yin P, Burrows M, et al. Extended-release naltrexone/bupropion is safe and effective among subjects with type 2 diabetes already taking incretin agents: a post-hoc analysis of the LIGHT trial. *Int J Obes. (Lond);* 2021 Aug; 45(8): 1687-1695.
10. Výsledky marketingového sledování fáze IV, IQVIA, ref. 5825, duben 2022.

# Komorbidity spojené s nadváhou a obezitou ohrožují a omezují život pacientů.<sup>2</sup>

## S VYŠŠÍM BMI STOUPÁ RIZIKO KOMORBIDIT<sup>2</sup>

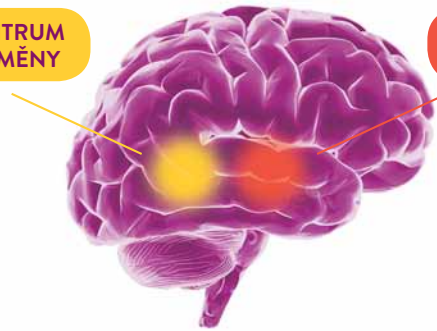
- Příčinou neúspěšného hubnutí jsou často **nezvladatelné chutě**.<sup>3,4</sup>



**Mysimba**<sup>®</sup>  
(naltrexone HCl/bupropion HCl)

8 mg / 90 mg • tablety s prodlouženým uvolňováním

CENTRUM  
ODMĚNY



CENTRUM  
HLADU



Mysimba **zvyšuje šanci na úspěšné hubnutí**,  
omezuje hlad a potlačuje nezvladatelné chutě.<sup>1,5</sup>

### Zkrácené informace o přípravku

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

**Název:** Mysimba 8mg/90 mg tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** Jedna tableta obsahuje naltrexoni hydrochloridum 8 mg, což odpovídá naltrexonom 7,2 mg a bupropioni hydrochloridum 90 mg, což odpovídá bupropionum 78 mg. **Indikace:** Přípravek je indikován jako doplněk k dietě se sníženými obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů (>18 let) s počátečním indexem tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup> (obezita) nebo > 27 kg/m<sup>2</sup> až < 30 kg/m<sup>2</sup> (nadváha) za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s hmotností (např. diabetes 2. typu, dyslipidemie nebo kontrolovaná hypertenze). Léčba přípravkem musí být přerušena po 16 týdnech, pokud pacienti neztratili alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti. **Dávkování a způsob podání:** Po zahájení léčby by dávka měla být zvyšována v průběhu 4 týdnů následovně: Týden 1: Jedna tableta ráno; Týden 2: Jedna tableta ráno a jedna tableta večer; Týden 3: Dvě tablety ráno a jedna tableta večer; Týden 4 a dále: Dvě tablety ráno a dvě tablety večer. Maximální denní dávka přípravku Mysimba jsou dvě tablety 2x denně v celkové dávce 32 mg naltrexon-hydrochloridu a 360 mg bupropion-hydrochloridu. Naltrexon/bupropion by měl být s opatrností používán u pacientů nad 65 let a není doporučen u pacientů nad 75 let. Perorální podání. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. Tablety se přednostně užívají s jídlem. Tablety se nesmí řezat, kousat ani dít. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku; pacienti s nekontrolovanou hypertenzí; pacienti s aktuálním záchvatovitým onemocněním nebo epileptickými záchvaty v anamnéze; pacienti podstupující akutní vysazení alkoholu nebo benzodiazepinů; pacienti s anamnézou bipolární poruchy; pacienti užívající souběžnou léčbu obsahující bupropion nebo naltrexon; pacienti se současnou nebo předchozí diagnózou bulimie nebo anorexie nervosa; pacienti v současné době závislí na chronicky podávaných opioidech nebo opioidních agonistech (např. methadon) nebo u pacientů s akutním vysazením opioidů; pacienti užívající současně podávané inhibitory monoaminooxidázy. Mezi vysazením IMAO a zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion by mělo uplynout minimálně 14 dnů. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater; pacienti s terminálním selháním ledvin nebo těžkou poruchou funkce ledvin. **Zvláštní upozornění:** Sebevražda a sebevražedné chování: Metaanalýza placebem kontrolovaných studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko sebevražedného chování při užívání antidepresiv u pacientů mladších než 25 let. Důkladné sledování pacientů, zejména pacientů s vysokým rizikem sebevražedného chování, by mělo doprovázet léčbu kombinací naltrexon/bupropion především na začátku léčby a při změně dávkování. **Záchvaty:** Je třeba zvýšené opatrnosti při předepisování kombinace naltrexon/bupropion u pacientů s predispozičními faktory, které mohou zvýšit riziko záchvatů, zahrnujících: anamnézu poranění hlavy; nadměrnou konzumaci alkoholu nebo závislost na kokainu nebo stimulantech; vzhledem k tomu, že léčba naltrexonem/bupropionem může mít za následek snížení hladiny glukózy u pacientů s diabetem, má se dávka inzulínu anebo perorálních antidiabetických léčivých přípravků posoudit, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie, která může predisponovat pacienty k záchvatu; současně podávání léčivých přípravků, které mohou snížit práh pro vznik záchvatu, zahrnující antipsychotika, antidepresiva, antimarietika, tramadol, theofylin, systémové steroidy, chinolony a sedativní antihistaminika. **Pacienti užívající opioidní analgetika:** podávání přípravku pacientům podstupujícím chronickou léčbu opioidy je kontraindikováno. **Alergické reakce:** V klinických studiích s bupropionem byly hlášeny anafylaktoidní/ anafylaktické reakce. **Serotoninový syndrom:** Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy serotoninového syndromu. **Laktóza:** Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Bupropion je metabolizován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion především cytochromem P450 CYP2D6; proto existuje potenciál pro interakce při současném podávání s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují CYP2D6. Přestože není metabolizován izoenzymem CYP2D6, bupropion a jeho hlavní metabolit hydroxybupropion inhibují CYP2D6 dráhu a existuje možnost ovlivnění léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6. Souběžné podávání bupropionu s léky, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP2D6, mezi které patří určitá antidepresiva (SSRI a mnoho tricyklických antidepresiv, např. desipramin, imipramin, paroxetin), antipsychotika (např. haloperidol, risperidon a thioridazin), beta-blokátory (např. metoprolol) a antiarytmika typu 1C (např. propafenon a flekainid), se má provádět s opatrností a mělo by se zahájit na spodní hranici dávkového rozsahu souběžné podávaného léčivého přípravku. **Těhotenství a kojení:** Naltrexon / bupropion by neměl být užíván během těhotenství nebo u žen, které se v současnosti pokoušejí otěhotnět. Naltrexon / bupropion by neměl být používán během kojení (vylučuje se do mateřského mléka). Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility při kombinovaném použití naltrexonu a bupropionu. **Nežádoucí účinky:** Závažné nežádoucí účinky zahrnují: sebevražedné myšlenky a deprese, záchvaty, erythema multiforme a Stevens-Johnsonův syndrom, rhabdomyolýza. Další velmi časté nežádoucí účinky zahrnují: Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, zácpa, bolest hlavy, alšími častými nežádoucími účinky jsou: úzkost, závrať, pocit závratě, Tremor, potíže se spánkem, dysgeusie, sucho v ústech, potíže s koncentrací, pocit únavy a ospalosti, Tinnitus, rychlá nebo nepravidelná srdeční akce, návaly horka, zvýšený krevní tlak, bolest v břiše, hyperhidróza, vyrážka, pruritus, alopecie, podrážděnost, pocity nervozity. **Držitel registračního rozhodnutí:** Orexigen Therapeutics Ireland Limited, Dublin 2, Irsko. **Registrační číslo:** EU/11/14/988/001 **Balení dostupné na trhu:** 112 tablet. **Datum revize textu:** Červen 2022. Před předepsáním se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku získáte na adrese:** PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

### REFERENCE:

- 1) SPC Mysimba, datum poslední revize červen 2022
- 2) Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. 2001. JAMA. 2003;289(1):76-79.
- 3) Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. Int J Obes (Lond). 2015;39(8):1188-1196.
- 4) Reichelt AC, Westbrook RF, Morris MJ. Integration of reward signaling and appetite regulating peptide systems in the control of food-cue responses. Br J Pharmacol. 2015;172(22):5225-5238.
- 5) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008;363(1507):3191-3200.

**PharmaSwiss**  
Choose More Life  
**BAUSCH Health**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c, Praha 7 170 00  
Tel.: +420 234 719 600  
E-mail: czech.info@bauschhealth.com  
www.pharmaswiss.cz



**OREXIGEN**

Mysimba<sup>®</sup> is a registered trademark of  
Nalproion Pharmaceuticals LLC  
© 2020 Nalproion Pharmaceuticals LLC  
MYS-0198-003 8/22





# Glucophage XR je první perorální antidiabetikum, které lze bezpečně používat během těhotenství<sup>1</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 prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti. **Zvláštní upozornění:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Těhotenství a kojení:** Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulínu. Metformin je vylučován do mateřského mléka, kojení není během léčby metforminem doporučováno. **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:** 12. 3. 2022. pro sílu 750 mg je datum revize 9. 9. 2022. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

**Reference: 1.** Souhrn údajů o přípravku Glucophage XR.

CZ-GLUX-00033

Merck spol. s r.o. | Na Hřebenech II 1718/10 | 140 00 Praha 4  
tel: +420 272 084 211 | www.merck.cz | www.medimerck.cz





## Diabetes mellitus v těhotenství

MUDr. Kateřina Anderlová, Ph.D.

III. interní a gynekologicko-porodnická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

***Diabetes mellitus patří mezi nejčastější interní komplikace v těhotenství. Diabetes mellitus v těhotenství rozlišujeme na gestační diabetes mellitus (dále GDM, diagnostikovaný v těhotenství, který po porodu odezní) a pregestační (vzniklý před těhotenstvím – nejčastěji DM 1. typu a DM 2. typu, event. jiné typy diabetu). Incidence GDM v současnosti stoupá až k 15 %<sup>1</sup> což je dáno zejména vyšší prevalencí obezity a vyšším věkem rodiček. Zhruba 1–2 % těhotných pak tvoří ženy s pregestačním diabetem mellitem. V posledních letech spolu s výše zmíněnou vyšší prevalencí obezity a vyšším věkem rodiček výrazně narůstá počet žen s DM 2. typu, které tvoří až 40–50 % všech těhotenství s pregestačním diabetem.<sup>2</sup>***

### Gestační diabetes mellitus

Gestační diabetes (GDM) je charakterizován jako porucha glukózové tolerance diagnostikovaná ve druhém nebo třetím trimestru těhotenství u žen, u kterých nebyl přítomen zjevný diabetes před otěhotněním.<sup>3</sup> K rozvoji GDM přispívá vrozená dispozice (diabetes v rodině), působení látek a hormonů produkovaných placentou a tukovou tkání matky, a některé rizikové faktory. To vše vyvolává výraznou inzulinovou rezistenci, která není dostatečně kompenzována zvýšenou sekrecí inzulínu, a u takové těhotné ženy dochází ke vzniku hyperglykemie. Veškerá glukóza prochází přes placentu až k plodu, u kterého vyvolá hyperinzulinismus spojený s různými komplikacemi.

Mezi rizikové faktory GDM patří kromě vrozené dispozice (diabetes v rodině) také nadváha, obezita, nedostatek pohybu, věk nad 25 let, GDM v předchozím těhotenství, porod plodu s hmotností vyšší než 4 000 g, arteriální hypertenze či syndrom polycystických ovarií. V souboru více než 2 600 těhotných, které v letech 2016–2018 podstoupily orální glukózový toleranční test – OGTT v Odběrovém centru VFN v Praze, se ukázala jasná závislost výskytu GDM na věku, neboť v kohortě do 30 let mělo těhotenskou cukrovku asi 10 % žen, v kategorii 30–35 let to bylo již 14 % a nad 35 let až 19 %, průměrný věk žen s pozitivním screeningem GDM činil 33,9 roku.<sup>1</sup>

### Rizika GDM pro dítě i matku

Pokud není GDM dostatečně léčen, může vést u matky a jejího plodu ke komplikacím nejen během těhotenství a porodu, ale způsobuje i řadu dlouhodobých komplikací, které ovlivňují budoucí zdraví dítěte a matky.

Ke krátkodobým rizikům GDM pro dítě patří diabetická fetopatie s makrosomií plodu a funkční nezralosti orgánů

(novorozenecká hyperbilirubinémie a hypoglykemie, plicní nezralost až syndrom dechové tísně novorozence [respiratory distress syndrom] a iontová dysbalance).<sup>4</sup> S makrosomií plodu souvisí vyšší výskyt porodních poranění, např. dystokie ramének, parézy nervu nebo fraktury klíční kosti.<sup>5</sup> Z dlouhodobého hlediska jsou děti matek s GDM v pozdějším věku ohroženy vznikem mozkových dysfunkcí (dyslexie, dysgrafie, poruch koncentrace), ADHD, obezity, prediabetu a DM 2. typu.<sup>6</sup> V roce 2019 byly publikovány výsledky studie HAPO FUS, které mj. potvrdily, že expozice vyšším koncentracím glukózy in utero je u dětí asociována s častějším výskytem obezity a poruchy glukózové tolerance.<sup>4</sup> Pokud jde o rizika GDM pro matku, z těhotenských komplikací je třeba myslet na gestační hypertenzi a preeklampsii, z porodních komplikací zase na předčasný porod, císařský řez, porodní poranění nebo na komplikované hojení ran. Ukazuje se také, že až u poloviny žen s GDM se do 5–10 let objeví DM 2. typu a že ženy s GDM mají 7x vyšší riziko vzniku tohoto onemocnění oproti ženám bez GDM.<sup>7</sup>

V mnoha studiích bylo prokázáno, že léčba (adekvátní kompenzace) GDM, a to i mírné formy, vede k nižšímu výskytu komplikací, jako jsou makrosomie, dystokie ramének, fraktura klíční kosti, nutnost císařského řezu apod.

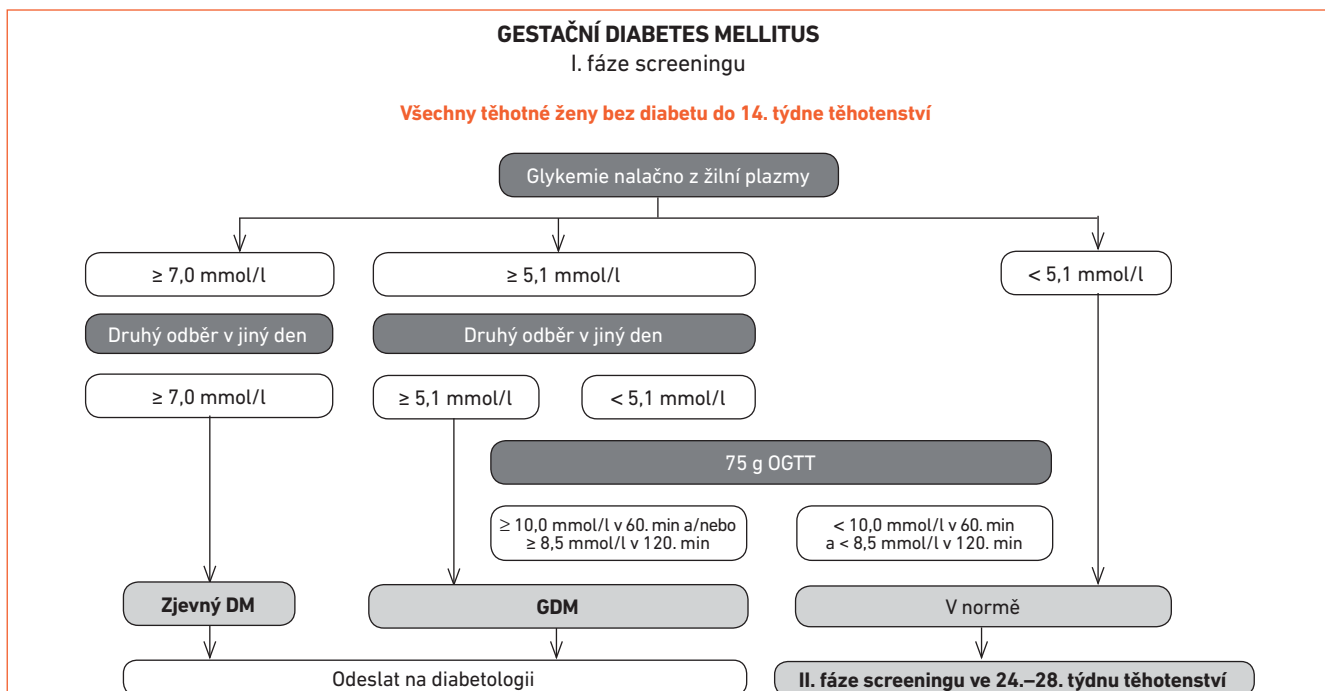
### Screening GDM probíhá dvoufázově...

GDM nemusí doprovázet žádné potíže a příznaky, proto se v těhotenství provádí cílené vyšetření, aby se těhotenská cukrovka včas rozpoznala. Screening GDM vychází z hodnocení dat rozsáhlé studie HAPO z roku 2008.<sup>8</sup> Do této studie bylo zařazeno přes 23 000 těhotných žen, u kterých byla zkoumána souvislost mezi hodnotami glykemie získanými během OGTT a vznikem komplikací těhotenské cukrovky. Do screeningu GDM, který zajišťuje **ambulantní gynekolog ve spolupráci s certifikovanou laboratoří**, mají být zahrnuty



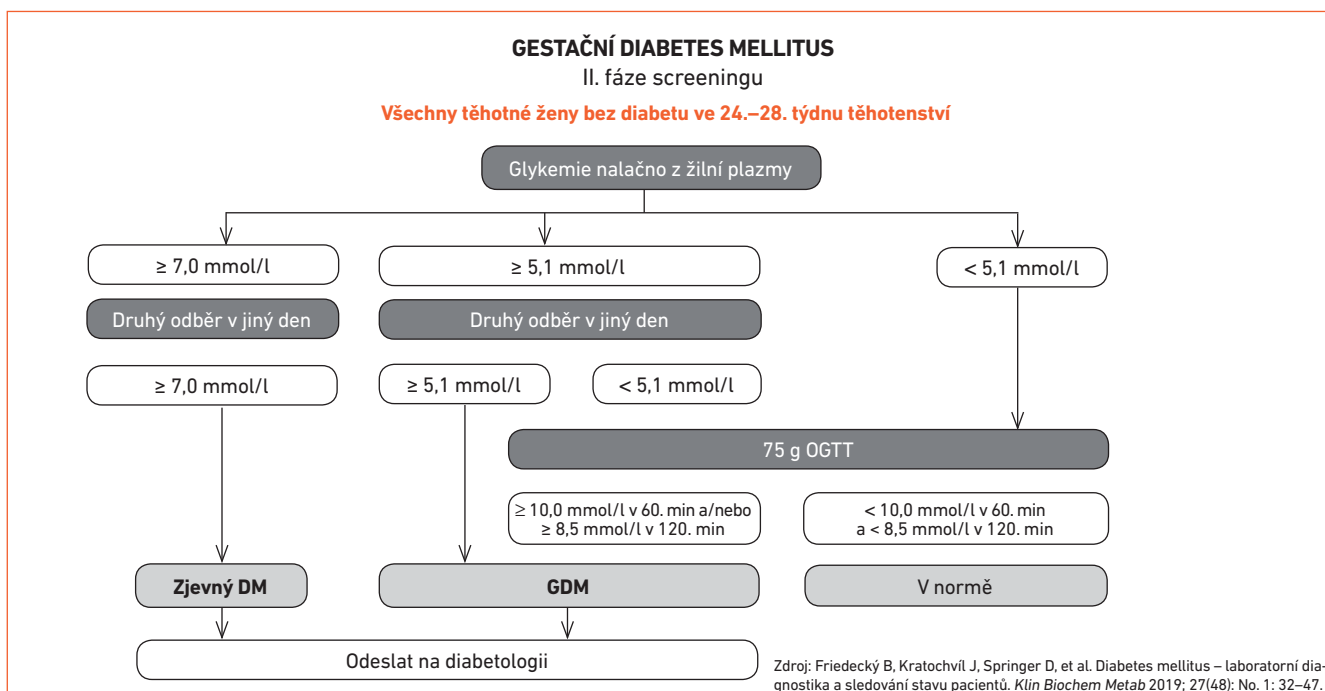
všechny těhotné s výjimkou žen s již známou pregestačně vzniklou poruchou metabolismu glukózy. **Screening GDM je dvoufázový.** V první fázi má být u ženy na začátku těhotenství stanovena glykemie nalačno z žilní krve, a pokud je v normě

(Obr. 1), pak je u ní v druhé fázi mezi 24.–28. týdnem těhotenství proveden test OGTT (orální glukózový toleranční test). (Obr. 2) V případě pozitivního screeningu GDM je žena okamžitě odeslána ke sledování do diabetologické poradny.



Zdroj: Friedecký B, Kratochvíl J, Springer D, et al. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. *Klín Biochem Metab* 2019; 27(48): No. 1: 32–47.

**Obrázek 1** Algoritmus pro laboratorní screening gestačního DM – I. fáze



Zdroj: Friedecký B, Kratochvíl J, Springer D, et al. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. *Klín Biochem Metab* 2019; 27(48): No. 1: 32–47.

**Obrázek 2** Algoritmus pro laboratorní screening gestačního DM – II. fáze



## ... a vyžaduje standardizaci postupů

Aby byl screening GDM validní, musí být dodrženo několik základních podmínek. Zásadní je, aby byl prováděn ráno po 8 hodinách lačnění (bez konzumace stravy i nápojů, možná je pouze čistá voda nebo nesladký čaj), přičemž před testem by ženy měly dodržovat běžný režim a stravovací návyky. Dalším důležitým aspektem je odběr z žilní krve, nikoli z kapilární (glukometr slouží pouze k orientačnímu měření), a zpracování vzorků do jedné hodiny, aby nedošlo ke glykolýze a znehodnocení výsledků. Pouze tehdy, jsou-li používány zkumavky s antiglykotickým činidlem, je stanovení možné až do 24 hodin. Po celou dobu OGTT by těhotná měla být v naprostém fyzickém klidu a pokud užívá přípravky s antiinzulinovým účinkem (thyroxinem, kortikoidy, progesteronem), měla by je užít až po dokončení testu.

## Základem terapie GDM je racionální strava

Léčba GDM je založena především na režimových opatřeních – **diabetické dietě pro těhotné**, která je dostatečná v 90–95 % případů, dále na **přiměřené fyzické aktivitě a pravidelném selfmonitoringu glykemie**. Racionální strava v těhotenství s úpravou příjmu sacharidů je klíčová. Je potřeba pacientku správně edukovat o tom, že by měly vynechat jednoduché cukry, omezit polysacharidy a také se naučit vážit potraviny a počítat sacharidy, jejichž maximální příjem by měl být 200 g za den. Sledování žen s GDM by mělo vždy probíhat v diabetologické ambulanci, kde by měly obdržet glukometr pro selfmonitoring glykemie. Glykemický profil by měly ženy s GDM provádět pravidelně 2–3krát týdně, 1x měsíčně se provádí kontrola glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ). Cílová hodnota glykemie při selfmonitoringu nalačno je  $< 5,3$  mmol/l, 1 hodinu po jídle  $< 7,8$  mmol/l, dvě hodiny po jídle  $< 6,7$  mmol/l a  $HbA_{1c} < 40$  mmol/mol.

## ...pokud režimová opatření nestačí

Pokud uvedené kroky nestačí k dobré kompenzaci GDM, je nutné přistoupit k farmakoterapii. V posledních letech se v ČR stal lékem volby metformin, jehož léčba byla schválena Českou diabetologickou společností již od roku 2014. Teprve v dubnu 2022 došlo ke změně v SPC u přípravku Glucophage a Glucophage XR jako prvního perorálního antidiabetika, které lze bezpečně používat během těhotenství.<sup>9</sup>

Metformin sice prostupuje placentou, ale není metabolizován plodem.<sup>10</sup> Užívání metforminu v prvním trimestru těhotenství nevedlo ke zvýšení kongenitálních malformací, naopak došlo ke snížení výskytu abortů a preeklampsie.<sup>11</sup>

Léčba metforminem se zahajuje dávkou 500 mg (večer po jídle), při malém efektu se po 3–5 dnech postupně zvyšuje až na maximální denní dávku 3 000 mg (resp. 2 000 mg u metforminu XR) rozdělenou do dvou až tří dílčích dávek (resp. u metforminu XR v jedné denní dávce). Kontraindikací léčby metforminem je kromě alergie či nesnášenlivosti také srdeční selhávání, respirační insuficience, renální insuficience a hepatopatie, v těhotenství také preeklampsie, včetně HELLP syndromu, závažnější gestační nefropatie a hepatopatie. Nejčastějším nežádoucím účinkem metforminu jsou gastrointestinální potíže – nauzea, zvracení, flatulence. Léčbu metforminem ukončujeme 48 hodin před plánovaným císařským řezem. V případě spontánního porodu nebo akutního císařského řezu se metformin vysazuje bezprostředně před porodem. Při kojení je metformin kontraindikován. Pokud není účinnost metforminu dostatečná, přidáváme do léčby inzulin. V těhotenství jsou povoleny všechny typy inzulinu (humánní i inzulinová analoga), volba režimu je přitom u každé ženy individuální. Inzulin by měl být vysazen během porodu a na rozdíl od metforminu není kontraindikován při kojení.

Nedávná metaanalýza 41 studií, do níž bylo zařazeno více než 7 700 žen s GDM, poukázala na fakt, že podávání metforminu bylo v porovnání s inzulínoterapií spojeno s menším váhovým přírůstkem žen během těhotenství, nepřítomností rizika hypoglykemie, menším rizikem rozvoje gestační hypertenze a preeklampsie, větší spokojeností s léčbou a nižším výskytem neonatálních hypoglykemií.<sup>12,13</sup> Data z dlouhodobého sledování vlivu metforminu na vývoj potomků žen léčených během těhotenství metforminem jsou omezená. V 9leté studii hodnotící dlouhodobý vliv metforminu na potomky nebyl prokázán rozdíl v procentu tukové tkáně a metabolických parametrech, u dětí z metforminové větve byla zaznamenána větší výška a BMI.<sup>14</sup>

## Porodem to nekončí

Z hlediska gynekologického a porodnického mohou být ženy s GDM v nízkém riziku, tedy s výbornou kompenzací diabetu pouze dietou, nebo nízkými dávkami metforminu (do 1 000 mg/den) či inzulinu (do 10 j./den), bez přidružených rizik a s plodem bez známek makrosomie, sledovány svými ambulantními gynekology. Ve srovnání se zdravými těhotnými by měly navíc podstoupit ve 36. t. t. ultrazvukové vyšetření pro odhalení případné makrosomie plodu. Pokud je vše v pořádku, může porod proběhnout v běžné porodnici a bez nutnosti zásahu do termínu. Naproti tomu pacientky s rizikovým GDM by měly být směřovány do perinatologických center, případně pracovišť zajišťujících intermediární péči, přičemž se doporučuje indukce porodu nejpozději v termínu.





Porodem však léčba žen s těhotenskou cukrovkou nekončí, neboť jsou ve velkém riziku rozvoje DM 2. typu. Měly by proto i nadále pokračovat ve zdravém způsobu stravování a v pravidelné fyzické aktivitě. Ženy s GDM jsou podporovány v kojení, neboť snižuje riziko rozvoje obezity a DM 2. typu jak u matky, tak i dítěte.<sup>15</sup> Všechny ženy s GDM by měly do 3–6 měsíců od narození dítěte absolvovat kontrolní OGTT (3 hodiny před testem a během testu by neměly kojit) a měly by být preventivně sledovány u praktického lékaře (jednou za 1–3 roky zhodnocení glykemie nalačno a HbA<sub>1c</sub>). Edukační brožura: Těhotenská cukrovka – Jak dále po porodu?

### Pregestační diabetes zvyšuje perinatální morbiditu i mortalitu

Těhotenství diabetiček s pregestačním diabetem je zatíženo velkým množstvím komplikací pro matku i plod. Přestože v posledních letech došlo k výraznému zlepšení péče, perinatální morbidita je asi 2–3násobně vyšší a perinatální mortalita dokonce 4násobně vyšší než u zdravých žen. Za hlavní rizikový faktor pro vznik perinatálních a neonatálních komplikací je považována **hyperglykemie**, a to nejen v průběhu těhotenství, ale i před otěhotněním. Na průběhu těhotenství a vývoji plodu se též podílí **chronické komplikace diabetu a další přidružené komorbidity**.<sup>16</sup>

Z komplikací u dětí, na rozdíl u žen s GDM, je zvýšené riziko vrozené vývojové vady srdce a CNS, jako jsou defekty neurální trubice nebo syndrom kaudální regrese,<sup>17</sup> ostatní krátkodobá i dlouhodobá rizika jsou obdobná jako u GDM. V případě matky může dojít během těhotenství ke vzniku akutních komplikací diabetu (např. ketoacidózy, hypoglykemie) a ke zhoršení komplikací chronických, především retinopatie, diabetického onemocnění ledvin nebo neuropatie. Těhotné diabetičky jsou rovněž častěji ohroženy rozvojem gestační hypertenze, preeklampsie nebo infekce, častěji u nich dochází k předčasnému porodu nebo porodu ukončenému císařským řezem.

### Výborná kompenzace již před početím

Těhotenství diabetiček by mělo být plánované, ideálně v době uspokojivé kompenzace diabetu (HbA<sub>1c</sub> do 42 mmol/mol).<sup>18</sup> Neuspokojivá kompenzace diabetu nejen během těhotenství, ale zejména během početí a v prvních týdnech těhotenství, kdy dochází k organogenezi a vývoji placenty, zvyšuje riziko vzniku vrozených vývojových vad, potratů a dalších těhotenských a perinatálních komplikací.<sup>19</sup> Příprava na těhotenství by měla probíhat ve specializovaných centrech pro těhotné ženy s diabetem, **tzv. prekoncepční péče**.<sup>20</sup> V rámci prekoncepční péče by měl

být proveden screening **chronických komplikací diabetu a dalších autoimunitních onemocnění** (celiakie a tyreopatie), zákaz kouření, suplementace kyseliny listové i jodidu a taktéž úprava chronické medikace – ať už jde o vysazení antihypertenziv, hypolipidemik nebo perorálních antidiabetik vyjma metforminu. Těhotenství naopak není doporučováno pacientkám s neuspokojivou kompenzací diabetu, pokročilými chronickými komplikacemi diabetu nebo dalšími závažnými přidruženými komplikacemi.

Cílem léčby těhotných diabetiček je výborná kompenzace nemoci s minimálním výskytem hypoglykemií (negativně ovlivňují výživu plodu, u matek může dojít ke vzniku syndromu porušeného vnímání hypoglykemie) a s co nejmenším kolísáním hladin glukózy v krvi (hyperglykemie jsou teratogenní). Výborným pomocníkem pro výbornou kompenzaci diabetu je kontinuální monitorace glukózy, která může být propojena s inzulinovou pumpou či chytrými mobilními telefony. Umožňuje tak lépe korigovat glykemie během celého dne, což je spojeno s nižším výskytem diabetických i neonatálních komplikací.<sup>21</sup> Z dosavadních klinických studií nebyl prokázán rozdíl mezi léčbou perem vs. inzulinovou pumpou na průběh těhotenství, porodu a zdraví plodu.<sup>22</sup> Slibné výsledky předpokládáme u inzulinových pump s hybridními uzavřenými okruhy.<sup>23</sup> Klinických studií však zatím není dostatek. Způsob léčby volíme vždy podle preferencí pacientky. U diabetiček 2. typu před otěhotněním vysazujeme veškerá perorální antidiabetika mimo metforminu, v případě nutnosti přidáváme do léčby inzulin. V léčbě je kladen velký důraz na režimová opatření (diabetická dieta a pohyb).

### Péče v perinatologickém centru nutností

Všechny těhotné diabetičky by měly být sledovány v perinatologickém centru, které je schopno poskytnout adekvátní diabetologickou, gynekologickou a neonatologickou péči. Kontroly by měly probíhat každé 2–4 týdny, od 35. t. t. pak jednou týdně. Při rozhodování o časování a způsobu vedení porodu se vždy zvažuje riziko možných komplikací versus zralost plodu, porod je směřován k ukončenému 39 t. t.

Zdroje:

1. Krejčí H, Šimják P, Anderlová K, Benáková H, Pařízek A, Krejčí V, and Škrha J. The Incidence of Gestational Diabetes Mellitus before and after the Introduction of HAPO Diagnostic Criteria. *Ceska Gynekologie* 2019; 84(6): 404–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948247/>.
2. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, Jolly M, et al. Characteristics and Outcomes of Pregnant Women with Type 1 or Type 2 Diabetes: A 5-Year National Population-Based Cohort Study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2021; 9(3): 153–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30406-X).



3. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S17–38. <https://doi.org/10.2337/DC22-S002>.
4. Lowe WL, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Leberthal Y, McCance D, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 372–80. <https://doi.org/10.2337/DC18-1646>.
5. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, and Escobar GJ. Risk Factors and Obstetric Complications Associated with Macrosomia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.08.010>.
6. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, and Knowler WC. Intrauterine Exposure to Diabetes Conveys Risks for Type 2 Diabetes and Obesity: A Study of Discordant Sibships. *Diabetes* 2000. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2208>.
7. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, Dunne F, and Lawlor DA. Hyperglycaemia and Risk of Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ* 2016; (Online). <https://doi.org/10.1136/bmj.i4694>.
8. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0707943>.
9. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz); <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0152143&tab=text>.
10. Vanky E, and Ødegaard R. Metformin in Pregnancy - Safe or Sorry? *Nature Reviews. Endocrinology* 2018; 14(10): 570–72. <https://doi.org/10.1038/S41574-018-0081-6>.
11. Panchaud A, Rousson V, Vial T, Bernard N, et al. Pregnancy Outcomes in Women on Metformin for Diabetes or Other Indications among Those Seeking Teratology Information Services. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2018; 84(3): 568–78. <https://doi.org/10.1111/BCP.13481>.
12. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, and Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research* 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9804708>.
13. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, and Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008. 358(19): 2003–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0707193>.
14. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, and Hague WM. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-up (MiG TOFU): Body Composition and Metabolic Outcomes at 7–9 Years of Age. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2018; 6(1). <https://doi.org/10.1136/BMJDR-2017-000456>.
15. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett W, Manson JE, and Michels KB. Duration of Lactation and Incidence of Type 2 Diabetes. *JAMA* 2005; 294(20): 2601–10. <https://doi.org/10.1001/JAMA.294.20.2601>.
16. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Pearson DWM, Walker JD, Marresh MJA, and McCance DR. Optimal Glycemic Control, Pre-Eclampsia, and Gestational Hypertension in Women with Type 1 Diabetes in the Diabetes and Pre-Eclampsia Intervention Trial. *Diabetes Care* 2011; 34(8): 1683–88. <https://doi.org/10.2337/DC11-0244>.
17. Wren C, Birrell G, and Hawthorne G. Cardiovascular Malformations in Infants of Diabetic Mothers. *Heart* 2003. <https://doi.org/10.1136/heart.89.10.1217>.
18. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, et al. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy: Summary of Evidence and Consensus Recommendations for Care. *Diabetes Care* 2008. <https://doi.org/10.2337/dc08-9020>.
19. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, Khoury JC, Siddiqi T, St John Dignan P, and Tsang RC. A Focused Preconceptional and Early Pregnancy Program in Women with Type 1 Diabetes Reduces Perinatal Mortality and Malformation Rates to General Population Levels. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2000. <https://doi.org/10.3109/14767050009020507>.
20. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, Soo SC, et al. Effectiveness of a Regional Prepregnancy Care Program in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes: Benefits beyond Glycemic Control. *Diabetes Care* 2010. <https://doi.org/10.2337/dc10-1113>.
21. Feig DS, and Murphy HR. Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes: Benefits for Mothers, Using Pumps or Pens, and Their Babies. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2018; 35(4): 430–35. <https://doi.org/10.1111/DME.13585>.
22. Jotic A, Milicic T, Lalic K, Lukic L, et al. Evaluation of Glycaemic Control, Glucose Variability and Hypoglycaemia on Long-Term Continuous Subcutaneous Infusion vs. Multiple Daily Injections: Observational Study in Pregnancies With Pre-Existing Type 1 Diabetes. *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders* 2020; 11(4): 845–58. <https://doi.org/10.1007/S13300-020-00780-7>.
23. Stewart ZA, Yamamoto JM, Wilinska ME, Hartnell S, Farrington C, Hovorka R, and Murphy HR. Adaptability of Closed Loop During Labor, Delivery, and Postpartum: A Secondary Analysis of Data from Two Randomized Crossover Trials in Type 1 Diabetes Pregnancy. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2018; 20(7): 501–5. <https://doi.org/10.1089/DIA.2018.0060>.



***V tomto čísle časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie* vám přinášíme rozhovor s další významnou osobností na poli medicíny, s profesorem MUDr. Martinem Haluzíkem, DrSc., přednostou Centra diabetologie, vedoucím Laboratoře translační a experimentální diabetologie a obezitologie.***

***Vážený pane profesore, již několik let jste přednostou Centra diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM). Jaké úspěchy pracoviště považujete za nejvýznamnější?***

Za největší úspěch považuji, že se Centrum diabetologie stále více profiluje jako pracoviště, které udává tón ve využívání moderních technologií v klinické medicíně. Díky perfektní podpoře vedení IKEM a skvěle fungujícího IT oddělení se nám daří dobře integrovat přenos výsledků z kontinuální či flash monitorace glykemie nebo stažených inzulinových pump přímo do našeho informačního systému, který má mimochodem krásné jméno Zlatokop. Úspěšně rozvíjíme telemedicínu, vzdálené sledování životních funkcí a aktivity pacientů pomocí personalizované aplikace pro chytré telefony v kombinaci s chytrými hodinkami. Velkou radost mám z vytvoření registru našich pacientů s diabetem 1. typu, který se jistě brzy stane mimořádně zajímavým zdrojem informací. Těchto pacientů máme již více než 2 800, z toho téměř 1 000 léčených inzulinovou pumpou.

***Byl jste jmenován koordinátorem projektu propojujícího klinická a experimentální pracoviště s Akademií věd, jaký přínos mohou***

***přinést výsledky péči o pacienty s diabetem v České republice?***

Pevně doufám, že to budou výsledky, které budou pro pacienty opravdu přínosné. Projekt zahrnuje kompletní spektrum výzkumu, počínaje experimentálním přes preklinický až po klinický. Doufáme, že se nám některé nově objevené léky v rámci tohoto projektu podaří posunout alespoň do časných fází klinických studií. V rámci projektu plánujeme také studie zaměřené na přínos různých typů diet u pacientů s diabetem 1. i 2. typu. V neposlední řadě bychom se chtěli věnovat i studii zaměřené na komplexní léčebnou intervenci u diabetiků 1. typu s cílem snížení výskytu kardiovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací.

***S mírnou nadsázkou, technologické novinky jsou nyní středem pozornosti i v diabetologii, jaké jsou podle vašeho názoru největší možné přínosy v brzké budoucnosti a jaké mají limity?***

Kombinace kontinuálních senzorů a „chytrých“ inzulinových pump zcela zásadně posunula možnosti léčby diabetu 1. typu. Umožnila zlepšení kompenzace při snížení rizika hypoglykemie. Na druhou stranu, ani tyto skvělé technologie nefungují u všech nemocných. Zásadní stále zůstává dobrá edukace pacienta a jeho motivace k tomu, aby o své cukrovce dost věděl, sám se o ni zajímal a dobře staral. Senzory budou zcela jistě využívány více i u diabetiků 2. typu, kde mohou u některých nemocí také velmi pomoci. Limitem bude stárnoucí populace, která nebude schopna těchto technologií plně využívat a fakt, že většina pacientů s diabetem 2. typu dosud neléčených inzulinem asi nebude mít ze zatím dostupných technologií zásadní prospěch. Jejich obezitu, nízkou fyzickou aktivitu a nezdravý životní styl budeme muset řešit přece jen komplexněji.

***Jste velmi aktivní vědec ve vysoké manažerské pozici, zbývá vám čas na koníčky? A jaké to jsou?***

Celý život mám velké štěstí, že je pro mě koníčkem vlastně práce, a moc mě baví, že mohu střídat klinickou práci s výzkumem. To, že se mohu obojímu intenzivně věnovat je díky mé skvělé a tolerantní manželce Denise, která mě vždy hodně podporovala a stále podporuje. Pokud mám volný čas, rádi s manželkou a dětmi jezdíme na hory a sportujeme. Výborně si také odpočinu na chatě při různých zahradních pracích, kterým se sice nepřilíká odborně, ale s o to větším zaujetím věnuji. Jsem také vášnivým čtenářem, ovšem poněkud brakové literatury. Nejoblíbenější mám detektivky a špionážní romány v angličtině. Teď se ovšem musím pochlubit hodnotnější četbou☺, čtu paměti Baracka Obamy. S ohledem na mírné chátrání mého, ne již tak mladého, organismu se snažím hodně chodit pěšky, běhat a také trochu cvičit.



## Letem světem

1

Otevřená, randomizovaná studie RACING ukázala noninferioritu středně intenzivní statinové léčby v kombinaci s ezetimibem vůči intenzivní statinové monoterapii u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním (KV) onemocněním z hlediska 3letého výskytu úmrtí z KV příčin, velké KV příhody nebo nefatální CMP. Navíc větší podíl pacientů s kombinovanou léčbou dosáhl hladiny LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l.

Zdroj: Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022 Jul 30; 400(10349): 380–390.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3)

2

Pacienti s diabetem 2. typu (DM2), u nichž dojde k rozvoji fibrilace síní, mají významně zvýšené riziko vzniku dalších nežádoucích KV příhod, chronického onemocnění ledvin (CKD) a zvýšenou mortalitu. Ukázala to analýza dat 16 551 dospělých s DM2 ze studie UK Biobank.

Zdroj: Geng T, Wang Y, Lu Q, Zhang YB, Chen JX, Zhou YF, Wan Z, Guo K, Yang K, Liu L, Liu G, Pan A. Associations of New-Onset Atrial Fibrillation With Risks of Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1; 45(10): 2422–2429.

<https://doi.org/10.2337/dc22-0717>

3

U pacientů s diabetem 1. typu (DM1) s KV autonomní neuropatií byla v malé studii zjištěna významně zvýšená variabilita glykemie.

Zdroj: Naaman SH, Mizrak HI, Lind N, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is Associated With Increased Glucose Variability in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1; 45(10): 2461–2465.

<https://doi.org/10.2337/dc22-0117>

4

Jak ukázalo 28leté sledování účastníků studie Whitehall II, každá další složka metabolického syndromu (MetS) ( $\geq 1$  složka) ve věku < 70 let je spojena s vyšším rizikem vzniku demence. U osob do 60 let věku to platí i bez přítomnosti KV onemocnění. Přítomnost MetS dle klasické definice ( $\geq 3$  složky) nebyla s incidencí demence v žádné věkové skupině spojena.

Zdroj: Machado-Fragua MD, Fayosse A, Yerramalla MS, et al. Association of Metabolic Syndrome With Incident Dementia: Role of Number and Age at Measurement of Components in a 28-Year Follow-up of the Whitehall II Cohort Study. *Diabetes Care*. 2022 Sep 1; 45(9): 2127–2135.

<https://doi.org/10.2337/dc22-0206>

5

Vysoká hladina HbA<sub>1c</sub> je u pacientů s DM1 i DM2 spojena s rozvojem stenozyující tendovaginitidy (skákavý prst, trigger finger), tj. onemocnění postihujícího šlachy ohýbačů

prstů a jejich poutka. Ukázala to observační studie využívající data ze švédského registru.

Zdroj: Rydberg M, Zimmerman M, Gottsäter A, et al. High HbA<sub>1c</sub> Levels are Associated With Development of Trigger Finger in Type 1 and Type 2 Diabetes: an Observational Register-Based Study From Sweden. *Diabetes Care*. 2022 Nov 1; 45(11): 2669–2674.

<https://doi.org/10.2337/dc22-0829>

6

Podle nové analýzy dat ze studie CANVAS souvisí u pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem vstupní hladina IL-6 a jeho změna po 1 roce s KV a renálními výsledky. Autoři navrhují zhodnotit účinek léčby snižující IL-6 na KV a renální parametry a její bezpečnost.

Zdroj: Koshino A, Schechter M, Sen T, et al. Interleukin-6 and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: New Insights From CANVAS. *Diabetes Care*. 2022 Nov 1; 45(11): 2644–2652.

<https://doi.org/10.2337/dc22-0866>

7

Relativní příjem proteinů ve stravě u pacientů s DM2 v britské studii CODEC pozitivně koreloval s fyzickými funkčními výsledky, jako je test SPPB (Short Physical Performance Battery), 60sekundový test sedání a vstávání (STS-60), rychlost chůze na 4 m, čas zvednutí z křesla (x5) a síla stisku ruky. U řady jedinců byl příjem bílkovin pod současnou doporučenou hodnotou. Mohl by tak být důležitým modifikovatelným faktorem u osob s DM2.

Zdroj: Henson J, Arsenyadis F, Redman E, et al. Relative protein intake and associations with markers of physical function in those with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2022 Aug; 39(8): e14851.

<https://doi.org/10.1111/dme.14851>

8

Dle dat z Diabetes Prevention Program (DPP) a DPP Outcome Study (DPPOS) se může diabetická retinopatie objevit u dospělých s prediabetem i v časně fázi DM2. Významným rizikovým faktorem DR byla hladina HbA<sub>1c</sub>, a to v celé šíři glykemického spektra od prediabetu po DM2. Na každé zvýšení HbA<sub>1c</sub> o 0,7 % vzrostla šance na vznik DR během 16 let sledování o 92 %.

Zdroj: White NH, Pan Q, Knowler WC, et al; Diabetes Prevention Program Outcome Study (DPPOS) Research Group; Diabetes Prevention Program Outcome Study (DPPOS) Research Group. Risk Factors for the Development of Retinopathy in Prediabetes and Type 2 Diabetes: The Diabetes Prevention Program Experience. *Diabetes Care*. 2022 Nov 1; 45(11): 2653–2661.

<https://doi.org/10.2337/dc22-0860>

9

Zatím asi největší a nejdouhodobější přímé porovnání léčby neuropatické bolesti se zkříženým designem: studie OPTION-DM porovnávala amitriptylin doplněný pregabalinem, pregabalin doplněný amitriptylinem a duloxetin doplněný pregabalinem v terapii diabetické periferní neuropatické bolesti. Ukázala podobnou analgetickou účinnost





všech tří strategií včetně monoterapie. Kombinovaná léčba ale byla lépe tolerovaná a vedla k většímu zmírnění bolesti u pacientů s nedostatečnou kontrolou bolesti při monoterapii.

Zdroj: Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al; OPTION-DM trial group. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet*. 2022 Aug 27; 400(10353): 680–690.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)

## 10

Metaanalýza 27 randomizovaných, kontrolovaných studií zahrnujících 39 714 pacientů naznačila, že podávání GLP-1 RA je u pacientů DM2 spojeno se snížením výskytu albuminurie v porovnání s placebem (n = 17) nebo aktivním komparátorem (n = 10: inzulin, pioglitazon, glimepirid, exenatid a empagliflozin).

Zdroj: Yuan D, Sharma H, Krishnan A, et al. Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on albuminuria in adult patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Sep; 24(9): 1869–1881.  
<https://doi.org/10.1111/dom.14776>

## 11

Coskun a kol. prokázali, že nový trojitý agonista receptorů pro glukagon GIP a GLP-1, označený jako LY3437943, může v léčbě obezity a DM2 snížit tělesnou hmotnost cestou zvýšení energetického výdeje a kalorického příjmu u obezních myší. Jeho bezpečnost a snášenlivost byla u zdravých jedinců v klinické studii fáze I podobná jako u jiných inkretinů. Tyto výsledky jsou důvodem pro další hodnocení molekuly.

Zdroj: Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab*. 2022 Sep 6; 34(9): 1234–1247.e9.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.07.013>

## 12

Španělští autoři ve studii s 84 pacienty s DM1 a 68 zdravými dobrovolníky ukázali, že měření N-glykanů (GlycA a GlycB) by mohlo být využitelnou strategií při hodnocení stárnutí cév (arteriální tuhosti) u dospělých pacientů s DM1 s délkou trvání  $\geq 10$  let bez předchozích KV příhod. Po úpravě na řadu potenciálně zavádějících faktorů vykázaly GlycA a GlycB v séru korelaci s rychlostí aortální pulzové vlny.

Zdroj: Llauradó G, Amigó N, Fuertes-Martín R, et al. Measurement of Serum N-Glycans in the Assessment of Early Vascular Aging (Arterial Stiffness) in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1; 45(10): 2430–2438.  
<https://doi.org/10.2337/dc22-0331>

## 13

Národní průzkum zdraví a výživy (1988–2020), který proběhl v USA, ukázal pokles podílu osob s nedagnostikovaným diabetem (glykemie nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l a současně  $HbA_{1c} \geq 47,5$  mmol/mol) během tohoto období z 19,3 na 9,5 %.

Nediagnostikovaný diabetes tak dnes postihuje kolem 1–2 % americké populace.

Zdroj: Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Undiagnosed Diabetes in U.S. Adults: Prevalence and Trends. *Diabetes Care*. 2022 Sep 1; 45(9): 1994–2002.

<https://doi.org/10.2337/dc22-0242>

## 14

Preklinické *in vitro* a *in vivo* hodnocení farmakokinetiky a farmakodynamiky nového ultradlouhodobě působícího inzulinového analoga, označovaného jako RA15127343, s cílem frekvence podávání 1x týdně, ukázalo ultradlouhý poločas a pomalý nástup účinku. Jedná se tedy o potenciální budoucí inzulin s nízkým rizikem hypoglykemie.

Zdroj: Werner U, Bielohuby M, Korn M, et al. Preclinical pharmacology of RA15127343: In vitro and in vivo activity of a novel ultralong-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Dec; 24(12): 2411–2419.

<https://doi.org/10.1111/dom.14827>

## 15

Studie STEP 1, 3 a 4 hodnotí účinky semaglutidu podávaného v dávce 2,4 mg 1x týdně s.c. na glukózový metabolismus a výskyt prediabetu u velké kohorty dospělých s nadváhou/obezitou. U jedinců, kteří měli při vstupu do studie prediabetes, vedla 68týdenní léčba semaglutidem v porovnání s placebem k významnému zlepšení metabolismu glukózy (dle  $HbA_{1c}$ , glykemie nalačno a HOMA-IR) a vyšší pravděpodobnosti normoglykemie.

Zdroj: Perreault L, Davies M, Frias JP, et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1; 45(10): 2396–2405.

<https://doi.org/10.2337/dc21-1785>

## 16

Velká populační mezinárodní studie zjistila, na rozdíl od předchozích randomizovaných, kontrolovaných studií, že užívání SGLT2 inhibitorů není spojeno se zvýšeným rizikem karcinomu močového měchýře v porovnání s GLP-1 RA nebo DPP-4 inhibitory. Délka sledování se pohybovala od 1,5 do 2,6 roku.

Zdroj: Abrahami D, Tesfaye H, Yin H, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Short-term Risk of Bladder Cancer: An International Multisite Cohort Study. *Diabetes Care*. 2022 Dec 1; 45(12): 2907–2917.

<https://doi.org/10.2337/dc22-1174>

## 17

Význam metabolismu zinku při rozvoji DM2 ukazuje prospektivní analýza dat ze studií Strong Heart Study (SHS) a Strong Heart Family Study (SHFS). Hladina zinku v moči souvisela u populace s vysokou zátěží DM2 (američtí indiáni z vybraných států USA) s incidencí DM2 a prevalencí prediabetu i po úpravě na inzulinovou senzitivitu (HOMA-IR).

Zdroj: Galvez-Fernandez M, Powers M, Grau-Perez M, et al. Urinary Zinc and Incident Type 2 Diabetes: Prospective Evidence From the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2022 Nov 1; 45(11): 2561–2569.

<https://doi.org/10.2337/dc22-1152>



**PROJEKT GENERACE:**  
DIABETOLOGIE 2023

II. ročník

Májový  
kongres

**PRAHA | 19. 5. 2023**



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



# Zažijte svobodu\*

s první a jedinou fixní kombinací inzulínů 2 v 1,  
která zajišťuje bazální i postprandiální kontrolu<sup>1-5</sup>



**Dávkování  
1x denně  
k hlavnímu  
jídlu<sup>1</sup>**



**Cíl na kontrolu  
jak FPG tak  
i PPG<sup>1</sup>**



**Flexibilní dávkovací  
režim, který může  
pomoci udržet  
pacienty na cestě  
k úspěšné léčbě<sup>1,6</sup>**



## Ryzodeg® chytré a flexibilní řešení pro pacienty při převodu z léčby premixovým inzulínem<sup>1,6</sup>

\* s časovou flexibilitou aplikace pokud je dávka podána k hlavnímu jídlu (jídlům).  
Na obrázku je figurant, nikoliv reálný pacient.

**Zkrácená informace o léčivém přípravku Ryzodeg® 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru FlexTouch®, Ryzodeg® 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce Penfill®**

**Složení:** 1 ml roztoku obsahuje inzulín degludec/inzulín aspartum 100 jednotek v poměru 70/30 (odpovídá inzulínu degludec 2,56 mg a inzulínu aspartum 1,05 mg). FlexTouch®: jedno předplněné pero obsahuje inzulín degludec/inzulín aspartum 300 j./3 ml roztoku. Penfill®: jedna zásobní vložka obsahuje inzulín degludec/inzulín aspartum 300 j./3 ml roztoku. **Indikace:** léčba diabetu mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Ryzodeg® je rozpustný inzulínový přípravek obsahující bazální inzulín degludec a rychle účinkující prandiální inzulín aspart. Je třeba dávkovat dle individuálních potřeb pacienta. Úpravy dávek se doporučuje provádět na základě měření plazmatické hladiny glukózy nalačno. Úprava dávky může být nutná v případě, že je pacient vystaven zvýšené fyzické námaze, mění svou obvyklou dietu nebo po dobu souběžně probíhajícího onemocnění. Pouze subkutánní podání. DM 2. typu: lze podávat jednou nebo dvakrát denně s hlavním jídlům samostatně, v kombinaci s perorálními antidiabetiky a v kombinaci s bolusovým inzulínem. Při podávání jednou denně, je třeba zvážit změnu podávání na dvakrát denně v případě, že je zapotřebí vyšších dávek, např. aby se zamezilo hypoglykémii. Dávku je třeba rozdělit dle individuálních potřeb pacienta a aplikovat s hlavním jídlům. Doporučovaná počáteční celková denní dávka je 10 jednotek s jídlem, následovaná individuálními úpravami dávek. DM 1. typu: lze podávat jednou denně s hlavním jídlům v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulínem při zbývajících jídlům. Doporučovaná počáteční dávka představuje 60–70 % celkové denní potřeby inzulínu. Ryzodeg® je určen k použití jednou denně v době jídla v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulínem při zbývajících jídlům s následujícími individuálními úpravami dávky. Ryzodeg® umožňuje flexibilní načasování podávání inzulínu za předpokladu, že se dávka aplikuje s hlavním jídlům. Pokud pacient dávku přípravku Ryzodeg® vnechá, může užít další dávku s příštím hlavním jídlům téhož dne a poté pokračovat v běžném dávkování. Pacienti nemají brát žádnou dávku navíc, aby nahradili dávku vynechanou. Ryzodeg® se aplikuje subkutánní injekcí do břišní stěny, do horní části paže nebo do stehna. Místa vpichu mají být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Více viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** Ryzodeg® mohou používat starší osoby a pacienti s poruchou renálních a jaterních funkcí. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně. S použitím tohoto léčivého přípravku u dětí ve věku do 2 let nejsou klinické zkušenosti. Ryzodeg® mohou používat dospívající a děti ve věku od 2 let. Při přechodu z jiného inzulínového režimu na Ryzodeg® je zapotřebí zvážit snížení celkové dávky inzulínu na individuálním základě, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie. U dětí ve věku 2 – 5 let má být Ryzodeg® používán se zvláštní opatrností, z důvodu vyššího rizika závažné hypoglykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** vynechání jídla, neplánovaná namáhavá fyzická zátěž nebo příliš vysoká dávka inzulínu mohou vést k hypoglykémii. U dětí je nutno zvláště dbát na to, aby byly sladiny dávky inzulínu s příjmem jídla a fyzickou aktivitou. Zvláště u dětí ve věku 2 až 5 let, může být ve srovnání s režimem bazál-bolus léčba přípravkem Ryzodeg® spojena s vyšším výskytem závažné hypoglykémie. Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledvinu, povidsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávkování inzulínu. Podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hypoglykemií. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušování léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hypoglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Dále mohou souběžná onemocnění, hlavně infekce, vést k hypoglykémii a tím způsobit vyšší potřebu inzulínu. U DM 1. typu vedle neúspěšné hypoglykemické stavy v konečném důsledku až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místa vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po včlenění inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhla změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik. Převod pacienta na jiný typ inzulínu: musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování. Pioglitazon: pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Ryzodeg® musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Intenzifikovaná léčba inzulínem s prudkým zlepšením glykemické kontroly může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresse diabetické retinopatie. Pacienti je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali štítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi přípravkem Ryzodeg® a jinými inzulínovými přípravky. **Významné interakce:** u řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem. Perorální antidiabetika, agonisté receptorů GLP-1, inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy mohou snížit potřebu inzulínu. Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol mohou zvýšit potřebu inzulínu. Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykémie. Oktoretid/lanretid může zvýšit nebo snížit potřebu inzulínu. Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu. **Těhotenství a kojení:** s použitím přípravku Ryzodeg® u těhotných a kojících žen neexistují žádné klinické zkušenosti. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulínem degludec a humánním inzulínem. **Nežádoucí účinky:** hypoglykémie, reakce v místě vpichu, periferní edém, lipodystrofie, kožní amyloidóza, hypersenzitivita a kopřivka. Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžitě alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipodystrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Více viz SPC. **Balení:** FlexTouch®: 5 předplněných per o obsahu 3 ml. Penfill®: 5 zásobních vložek o obsahu 3 ml. **Uchovávání:** před prvním použitím: v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po prvním otevření: FlexTouch® neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. Penfill® neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před chladem. Uchovávejte zásobní vložky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním otevření maximálně 4 týdny. **Způsob vývoje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 21. ledna 2013. **Datum revize textu:** 07/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Penfill®: EU/1/12/806/007, FlexTouch®: EU/1/12/806/004. **Další informace získáte z SmPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

**Reference:** 1. Souhrnná informace o přípravku Ryzodeg. 2. Vijan S, et al. *J gen Intern Med.* 2005;20(5):479-482. 3. Fulcher G, et al. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2084-2090. 4. Haahr H, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(4):339-354. 5. IQVIA MIDAS® data. January 2020. 6. Kumar A, et al. *Int J Clin Pract.* 2016;70(8):657-667.

CZ23RZ00003