

# Výhledy a výzvy diabetologie

## Novinky ze světové odborné literatury

...prvním antidiabetikem, které  
prokázalo významné snížení  
rizika renálního selhání...

str. 43

## Letem světem

...protilátka hodnocená  
v imunoterapii a prevenci  
diabetu 1. typu...

str. 66

## Screening diabetu ve 3. tisíciletí

...určitá část své onemocnění  
tuší, ale paradoxně  
se bojí řádného vyšetření  
v ambulanci...

str. 71



**č. 2**  
ročník 4, červen 2019

11 LET  
ZKUŠENOSTÍ  
S LÉČBOU<sup>3</sup>

**Eucreas**<sup>®</sup>  
vildagliptin/metformin

KDYŽ METFORMIN  
NESTAČÍ<sup>1,2</sup>

✓ nižší riziko  
hypoglykemií<sup>\*1</sup>

\* V porovnání s deriváty SU.

✓ váhová neutralita<sup>1</sup>

✓ nízké riziko  
lékových interakcí<sup>1</sup>

#### Zkrácená informace. EUCREAS<sup>®</sup> 50 mg/850 mg potahované tablety, EUCREAS<sup>®</sup> 50 mg/1000 mg potahované tablety

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptin 50 mg a metformini hydrochlorid 850 mg nebo 1000 mg (odpovídá metforminu 660 mg nebo 780 mg). **Indikace:** Eucreas je indikován k léčbě diabetes mellitus typu 2 u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní úpravy glykemie maximální tolerovanou dávkou perorálně podávaného samotného metforminu (MET), nebo kteří již byli léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a MET. Dále je Eucreas indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) (tj. k trojkombinační léčbě) jako doplněk diety a cvičení u dospělých pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kontrolován MET a SU a také v trojkombinační léčbě s inzulinem, jako doplněk diety a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly glykemie stabilní dávkou inzulinu a samotným MET. **Dávkování:** Dávkování antidiabetické léčby by mělo být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou 2x denně, jednu tabletu ráno a druhou večer. Užívání Eucreasu s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s MET. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. \* jakýkoli typ metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza), diabetické prekoma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), \* akutní stavy s možností změny funkce ledvin (jako dehydratace, závažná infekce, šok, intravaskulární aplikace jedovatých kontrastních látek), akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie (jako srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok), zhoršená funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus, kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Eucreas nemá být podáván u pacientů s diabetem 1. typu. Riziko laktátové acidózy zejména u diabetiků se závažným selháním ledvin. Sledování koncentrace kreatininu v séru nejméně 1x za rok u pacientů s normální funkcí ledvin, nejméně 2-4x za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu na horní hranici normálních hodnot a u starších pacientů. Opatrost je nutná, pokud může dojít ke zhoršení funkce ledvin (např. při zahájení antihypertenzní nebo diuretické léčby, nebo při zahájení léčby přípravky NSA). Eucreas se nedoporučuje u pacientů se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby, v 1. roce léčby každé tři měsíce a pak pravidelně. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo 3x >ULN, při žloutence nebo jiných příznacích jaterního poškození, doporučuje se léčbu ukončit. Po vysazení Eucreasu a normalizaci jaterních testů nesmí být léčba znovu zahájena. Je doporučena pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, jako je tvorba puchýřů nebo vředů. Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Při podezření na pankreatitidu je třeba vildagliptin vysadit; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát opatrnosti. U pacientů užívajících vildagliptin v kombinaci se SU by měla být zvážena nižší dávka SU, aby se snížilo riziko hypoglykemie. \* Vzhledem k obsahu metforminu musí být podávání přípravku Eucreas ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní. \* Nedoporučuje se podávání dětem a dospívajícím, v průběhu těhotenství a starším pacientům se sníženou funkcí ledvin. **Interakce:** Vildagliptin s MET: časté: hypoglykemie, třes, bolesti hlavy, závratě, nauzea. Vildagliptin s MET a SU: časté: hypoglykemie, závratě, třes, hyperhidróza, asténie. Vildagliptin s inzulinem: časté: snížená glukóza v krvi, bolesti hlavy, zimnice, nauzea, gastroezofageální refluxní choroba. Monoterapie vildagliptinem: časté: závratě. Monoterapie metforminem: velmi časté: nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Během postmarketingového sledování byly hlášeny následující další nežádoucí účinky (frekvence není známa): kopřivka, pankreatitida, bulózní nebo exfoliativní kožní léze, \*myalgie\*. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Dostupné velikosti balení:** 60 potahovaných tablet. **Reg. č.:** 50/850 mg: EU/1/07/425/003, 50/1000 mg: EU/1/07/425/009. **Datum registrace:** 14.11.2007. **Datum poslední revize textu SPC:** 23.4.2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.* \* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Eucreas<sup>®</sup> 4/2018. 2. Bosi E et al. Diabetes Care 2007;30:890-895. 3. Rozhodnutí SUKL o stanovení výše a podmínek úhrady, 11.5.2009.

### Vydavatel

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

### Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

### Redakční rada

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

### Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

### Jazykový redaktor

Milan Jablonský

### Sazba

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

### Tisk

STUDIO WINTER, s.r.o.  
Wenzigova 11, 120 00 Praha 2

### Odmítnutí odpovědnosti

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

### Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2019

Foto na titulní straně:  
archív čtenáře časopisu



## OBSAH

### Editorial ..... str. 39

### Novinky ze světové odborné literatury ..... str. 43

- Canagliflozin prokázal snížení rizika selhání ledvin u diabetiků 2. typu s nefropatií – výsledky studie CREDENCE – komentář prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
- Riziko hospitalizace pro srdeční selhání u diabetiků 2. typu v závislosti na věku, kompenzaci glykemie a přítomnosti albuminurie – komentář doc. MUDr. Josef Kořínek, Ph.D.
- Vliv SGLT2 inhibitorů na výskyt kardiovaskulárních a renálních příhod u diabetiků 2. typu: metaanalýza studií – komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
- Zařazování pacientů do studie VERTIS-CV hodnotící kardiovaskulární výsledky u diabetiků 2. typu léčených ertugliflozinem dokončeno – komentář prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA
- Diabetik 2. typu s dobře kompenzovanými riziky má podobné kardiovaskulární riziko a mortalitu jako běžná populace – komentář doc. MUDr. Jan Bruthans, CSc., FESC a MUDr. Jan Bruthans jun., Ph.D.
- Vliv zvýšení tělesné hmotnosti po zanechání kouření na diabetes a mortalitu – komentář prof. MUDr. Eva Králíková, CSc.
- Metabolický profil přímých příbuzných diabetiků 2. typu – komentář doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- Mortalita nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu v závislosti na BMI v porovnání s nediabetiky – komentář MUDr. Petra Šrámková
- Výsledky převedení pacientů s diabetem 1. a 2. typu na inzulín degludek z jiného bazálního inzulínu v reálné praxi – komentář MUDr. Barbora Doležalová
- Vildagliptin přidáný k metforminu u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu potvrdil účinnost a bezpečnost v reálné praxi – komentář prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
- Porovnání výdajů u diabetiků 1. typu s kontinuální inzulínovou pumpou a s aplikací několika injekcí inzulínu denně – komentář MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.

### Letem světem ..... str. 66

### Exkurze do jiných oborů ..... str. 69

- 5 nejvýznamnějších milníků moderní onkologie – MUDr. Zuzana Zafarová

### Screening diabetu ve 3. tisíciletí ..... str. 71

- Screening glykemie/diabetu v BENU lékárnách – PharmDr. Michala Belasová

## Usnadněte svým pacientům život

Ověřeno  
českou praxí\*

Dávkování  
1x denně<sup>1</sup>

Lepší GIT  
snášenlivost<sup>2</sup>

Lepší  
adherence<sup>3,4</sup>

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

### Zkrácená informace o přípravku:

**Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Složení:** Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním. **Indikace:** Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet průměrnou 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 zahájováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 13. 01. 2017. Pro Glucophage XR 750 a 1000 mg 18. 10. 2017. **Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.**

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

Reference: **1.** Souhrn údajů o přípravku Glucophage<sup>®</sup> XR. **2.** Blonde L et al. Curr Med Res Opin 2004;20:565-572. **3.** Paes AHP et al. Diabetes care 1997;20(10):1512-1517. **4.** Donnelly LA et al. Diab Obes Metab 2009;11:338-342. **5.** IMS data 12/2017.

CZ/GLUP/0218/0008

Merck spol. s r.o.

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

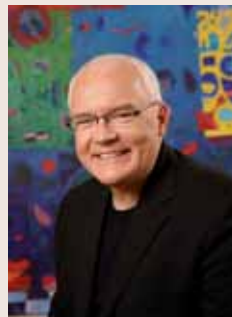




prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
přednosta Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol



prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN  
Klinika nefrologie 1. LF UK  
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze



**Vladimíre, děkuji, že jsi přijal pozvání k tomuto krátkému rozhovoru. Víím, že v nefrologii bylo zkoušeno mnoho léčivých látek, které by mohly ovlivnit progresi selhávání ledvin, a to zejména u pacientů s diabetem 2. typu. Byly využívány různé cesty ovlivnění patofyziologických mechanismů, spousta studií byla zastavena. Nyní byly publikovány výsledky dvou studií, CREDENCE a SONAR. Jsi spíše nadšen, nebo skeptik?**

*Nadšení nebo zklamání jistě závisí především na očekáváních a také na povaze hodnotícího.*

*Já jsem určitě spíše nadšen, možná proto, že teprve reálný život ukáže, jaké jsou přínosy a rizika nových terapeutických postupů, které uspěly v randomizovaných, kontrolovaných studiích.*

**Nejprve studie CREDENCE. V aktivní větvi byl užít canagliflozin, léčivá látka diabetologům dobře známá, v klinické praxi užívaná. Co považuješ za nejvýznamnější výsledek studie?**

*Předchozí studie (EMPAREG-Outcome, CANVAS, DECLARE-TIMI) ukázaly renoprotektivní účinek gliflozinů u pacientů s nízkým renálním rizikem a renální prognóza byla vždy jen sekundárním end-*

*pointem. Studie CREDENCE je první studie s glifloziny u pacientů s vysokým renálním rizikem s primárně renálními endpointy. Diabetičtí pacienti zařazení do studie CREDENCE měli také vysoké kardiovaskulární riziko. U těchto pacientů je riziko fatální nebo nefatální kardiovaskulární příhody vyšší než riziko progresse do terminálního selhání ledvin vyžadujícího léčbu náhradou funkce ledvin, a tak tomu bylo i ve studii CREDENCE. Je velmi důležité, že canagliflozin snížil i sekundární kombinovaný endpoint kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Je třeba zdůraznit, že u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin byl ve studiích s blokátory receptoru pro angiotenzin (RENAAL, IDNT) prokázán jejich renoprotektivní účinek, kardioprotektivita se ale omežila pouze na nižší riziko hospitalizace pro srdeční selhání (RENAAL). Velmi důležité také je, že reno-kardioprotektivní účinek canagliflozinu byl v této studii prokázán u pacientů léčených inhibicí systému renin-angiotenzin, účinek canagliflozinu byl tedy k účinku inhibitorů systému renin-angiotenzin aditivní, kombinace obou léků snižuje ve srovnání s placebem riziko progresse renální insuficience u diabetického onemocnění ledvin o cca 60 %.*

**Po řadě let se ukázalo, že u pacientů s diabetem 2. typu je příčinou deteriorace funkce led-**

**vin více patofyziologických příčin, než „jenom“ hyperglykemie s „čistou“ diabetickou nefropatií. Snížení eGFR a albuminurie jsou z hlediska kardiovaskulárního rizika na sobě víceméně nezávislé veličiny. Jak hodnotíš skutečnost, že vliv na snížení rychlosti úbytku eGFR zprostředkovaný canagliflozinem je konstantní, a tedy setrvale zpomaluje pokles eGFR, což vede k významnému prodloužení doby do selhání ledvin, v kontrastu s nálezem „jednorázového“ snížení albuminurie (hodnocené poměrem albumin/kreatinin) se setrvalým stejným rozdílem proti placebové větvi po celou dobu sledování?**

*Iniciální pokles albuminurie u pacientů léčených canagliflozinem souvisí s iniciálním poklesem glomerulárního tlaku, a tedy i glomerulární filtrace. Protože glomerulární filtrace zůstává relativně stabilní, zůstává stabilní i albuminurie. U pacientů v placebové větvi iniciální pokles glomerulárního tlaku, glomerulární filtrace a albuminurie chybí, albuminurie je proto vyšší. Otázkou je, proč albuminurie v placebové větvi nestoupá. Domnívám se, že to souvisí s poměrně značným poklesem glomerulární filtrace (za 3 roky cca o 15 ml/min). Pokud bychom přepočítali albuminurii na ml glomerulárního filtrátu, albuminurie by v placebové větvi stoupla a rozdíl mezi pacienty léčenými canagliflozinem a placebem by se v průběhu sledování zvyšoval.*

**Ve studii CREDENCE bylo něco málo přes 50 % osob v sekundární prevenci. Myslíš si, že tento nález významně ovlivnil výsledky, zejména z hlediska mortality?**

*Určitě ano, zastoupení pacientů v sekundární prevenci bylo v různých studiích s glifloziny velmi různé (99 % v EMPA-REG Outcome s empagliflozinem, 65 % v CANVASu s canagliflozinem a jen asi 40 % v DECLARE-TIMI s dapagliflozinem). CREDENCE stojí v tomto směru mezi CANVAS a DECLARE-TIMI. Je důležité, že v této studii bylo možno prokázat u pacientů s jen mírně vyšším*

*kardiovaskulárním rizikem na podstatně menším počtu pacientů než ve studii DECLARE-TIMI (4 401 vs. 17 160) statisticky významný efekt na kombinovaný kardiovaskulární endpoint (kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda).*

**Jak bys popsal typizovaného pacienta, který by měl mít z léčby canagliflozinem největší prospěch z pohledu výsledků studie CREDENCE?**

*Sekundární post-hoc analýzy klinických studií jsou vždy velmi ošidné, mj. i proto, že studie obvykle nemají pro průkaz rozdílů v podskupinách pacientů dostatečnou statistickou sílu (nebyly primárně na analýzu podskupin designovány). Efekt canagliflozinu na renální endpointy byl při analýze zaměřené na jednotlivé podskupiny dle vstupní albuminurie či glomerulární filtrace konzistentní (rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné), lék tedy působil ve všech skupinách podobně a benefitovat by z něj měli všichni pacienti, kteří splňují vstupní kritéria studie CREDENCE (albuminurie 300–5000 mg/g kreatininu a odhadovaná glomerulární filtrace 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Opticky se zdá, že z léčby canagliflozinem měli největší prospěch pacienti s albuminurií vyšší než 1 000 mg/g kreatininu a s odhadovanou glomerulární filtrací v rozmezí 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.*

**Atrasentan je pro diabetology celkem novou látkou. Jaký je mechanismus jeho účinku?**

*Mechanismus účinku je komplexní (to se říká vždy, když přesně nevíme, který z možných účinků je rozhodující). Atrasentan zřejmě nejen snižuje glomerulární tlak, ale také obnovuje funkci endotelu glomerulárních kapilár a svými protizánětlivými účinky inhibuje vývoj glomerulosklerózy i intersticiální fibrózy, které jsou hlavními histologickými prediktory progresu diabetického onemocnění ledvin do selhání ledvin. To, že atrasentan fungoval ve studii SONAR stejně u pacientů, u kterých došlo po zahájení léčby k poklesu proteinurie,*

i u těch, u kterých k poklesu proteinurie nedošlo, ukazuje, že u atrasentanu jsou z hlediska dlouhodobé renoprotekce důležitější spíše jiné mechanismy než ovlivnění glomerulárního tlaku. To je z mého pohledu pro pacienty dobrá zpráva, protože účinek atrasentanu by mohl být k účinkům gliflozinů aditivní. Ve studii SONAR bylo ale glifloziny léčeno méně než 2 % pacientů.

**Zařazené populace byly celkem dost podobné. Jaký vidíš největší rozdíl v dosažených výsledcích?**

Pacienti zařazení do studie SONAR měli podobnou albuminurii (300–5 000 mg/g), ale nižší odhadovanou glomerulární filtraci (25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Zdá se být nepochybné, že efekt canagliflozinu byl větší než efekt atrasentanu, mechanismus výběru pacientů (obohacení – enrichment – pacientů o respondéry, ty, kterým klesla po zahájení léčby proteinurie ve studii SONAR) mohl vést k tomu, že pacienti ve studii SONAR měli o něco nižší renální riziko (a méně endpointů) než by odpovídalo jejich albuminurii a glomerulární filtraci, a proto mohlo být těžší na této nízkorizikové populaci efekt atrasentanu demonstrovat. Z hlediska kardiovaskulárního rizika byl atrasentan bezpečný, ale

(až na cévní mozkové příhody) kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nesnižoval. Pro antagonisty endotelinu určitě potřebujeme více dat z více rizikových populací, a také (jak už jsem uvedl) u pacientů léčených glifloziny.

**Co považuješ, i ve světle výsledků těchto dvou studií, za nejdůležitější problém ve spolupráci diabetologa a nefrologa, který bychom mohli zlepšit?**

Diabetici s podobnou albuminurií a odhadovanou glomerulární filtrací, jako měli pacienti, kteří byli zařazení do studií CREDENCE a SONAR, by měli být vzhledem ke svému renálnímu riziku ve společné péči diabetologa a nefrologa. Na základě výsledků studie CREDENCE by měla být léčena canagliflozinem většina pacientů s diabetickým onemocněním ledvin (s výjimkou pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Rozšiřující se spektrum léků, které bude možné použít v léčbě diabetického onemocnění ledvin by mělo stimulovat další rozvoj regulérní multidisciplinární spolupráce.

**Moc díky za tvůj čas a za rozhovor.**

Milan Kvapil

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



**Snížení složeného rizika:**

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

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

**Snížení rizika**

- ▶ hospitalizace pro srdeční selhání

oproti stávající léčbě.<sup>4</sup>

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

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

1. SPC Invokana 11/2018 2. SPC Jardiance 6/2018 3. SPC Forxiga 12/2018 4. Neal B et al N Engl J Med. 2017;377(7):644-657.

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

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





## Canagliflozin prokázal snížení rizika selhání ledvin u diabetiků 2. typu s nefropatií – výsledky studie CREDESCENCE

*Canagliflozin (Invokana®, Mundipharma) je po téměř 20 letech prvním lékem a vůbec prvním anti-diabetikem, které prokázalo významné snížení rizika renálního selhání, dialýzy nebo transplantace ledvin a renální nebo kardiovaskulární mortality u diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin. Ukázaly to výsledky studie CREDESCENCE prezentované na 21. asijsko-pacifické diabetologické konferenci v Sydney a publikované 14. dubna 2019 v New England Journal of Medicine.<sup>1</sup>*

### Diabetické onemocnění ledvin

Ze 60 milionů Evropanů, kteří mají diabetes mellitus, se u 40 % rozvine diabetické onemocnění ledvin (DKD).<sup>2</sup> Přítomnost DKD znamená zvýšené riziko kardiovaskulárních (KV) onemocnění.<sup>3</sup> DKD je také nejčastější příčinou konečného stadia selhání ledvin (ESRD), které lze přičíst 50 % případů ESRD na světě.<sup>4</sup>

### Metody studie CREDESCENCE

Studie CREDESCENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III, která probíhala v 690 centrech 34 zemí všech kontinentů. Zařadila pacienty s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin s albuminurií, kteří byli randomizováni k přidání perorálního inhibitoru SGLT2, canagliflozinu (100 mg 1x denně) nebo placebo ke standardní anti-diabetické léčbě. Všichni pacienti měli odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) 30 až < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, poměr albumin : kreatinin > 300 až 5 000 a užívali blokátor systému renin-angiotenzin. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval ESRD (dialýza, transplantace ledvin nebo přetrvávající eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zdvojnásobení sé-

rové hladiny kreatininu nebo úmrtí z renálních nebo KV příčin.

### Výsledky

Studie byla předčasně ukončena po předběžné analýze v červenci 2018 na základě doporučení výboru pro monitorování účinnosti a bezpečnosti z důvodu signálu výrazně větší účinnosti při prevenci primárního sledovaného parametru v rameni s canagliflozinem. V té době bylo randomizováno 4 401 pacientů a medián délky sledování dosáhl 2,62 roku.

### Vliv canagliflozinu na renální parametry

Relativní riziko výskytu primárního sledovaného parametru bylo při léčbě canagliflozinem o 30 % nižší než při podávání placebo: počet příhod činil 43,2/1 000 pacientoroků v rameni s canagliflozinem v porovnání s 61,2/1 000 pacientoroků v kontrolním rameni (95% CI 0,59–0,82;  $p = 0,00001$ ). Canagliflozin významně snížil také výskyt složeného renálního parametru (ESRD, zdvojnásobené sérové hladiny kreatininu a úmrtí z renálních příčin), a to o 34 % (95% CI 0,53–0,81;  $p < 0,001$ ), a také riziko ESRD o 32 % (95% CI 0,54–0,86;  $p = 0,002$ ).

### Vliv canagliflozinu na kardiovaskulární parametry

Výsledky také ukázaly významně nižší výskyt KV příhod při podávání canagliflozinu v porovnání s placebem. Canagliflozin snížil riziko velkých KV příhod (složený parametr zahrnující nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a úmrtí z KV příčin) o 20 % (95% CI 0,67–0,95;  $p = 0,01$ ), riziko úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 31 % (95% CI 0,57–0,83;  $p < 0,001$ ) a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 39 % (95% CI 0,47–0,80;  $p < 0,001$ ).



## Bezpečnost

Canagliflozin přitom prokázal příznivý bezpečnostní profil odpovídající výsledkům předchozích studií. Incidence nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod byla v rameni s canagliflozinem numericky nižší než v rameni s placebem. Mezi oběma terapeutickými rameny nebyl pozorován rozdíl ve výskytu provedených amputací nebo zlomenin.

## Závěr

Jak řekl autor studie, prof. V. Perkovic (UNSW, Sydney, Austrálie): „Tyto imponující výsledky studie CREDENCE mají významný klinický dopad na prevenci renálního selhání a zlepšení zdraví milionů lidí s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu.“

### Zdroje:

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Apr 14. [Epub ahead of print].
2. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec 7; 12(12): 2032–2045.
3. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Feb; 12(2): 73–81.
4. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014 Oct; 37(10): 2864–2883.

## Komentář

Celosvětově rostoucí prevalence diabetu mellitu 2. typu (T2DM) během posledních desetiletí je hlavním důvodem, který se podílí na podstatném globálním nárůstu onemocnění ledvin v konečném stadiu (ESRD, end-stage renal disease). Odhaduje se, že v současné době více než 3 miliony lidí na celém světě podstupují léčbu náhrady funkce ledvin (RRT, renal replacement therapy), přičemž je předpovídáno, že se tento počet do roku 2035 zvýší na více než 5 milionů<sup>1</sup>. I přes



tyto závažné skutečnosti máme k dispozici jen málo dlouhodobě účinných léčebných postupů, které zpomalí progresi diabetického onemocnění ledvin (DKD). V současné době jedinou schválenou renoprotektivní léčbou u pacientů s T2DM je blokáda renin-angiotenzinového systému (RAS), která byla poprvé prokázána jako účinná před téměř 20 lety<sup>2,3</sup>.

Inhibitory SGLT2 byly původně vyvinuty pro snížení hladin glukózy v krvi u pacientů s T2DM. V několika studiích splňujících regulační požadavky pro bezpečnost kardiovaskulárního systému výzkumníci ovšem zjistili, že pomocí inhibitorů SGLT2 dochází ke snížení počtu kardiovaskulárních příhod. Sekundární a exploratorní analýzy těchto studií pak také naznačily, že inhibice SGLT2 může zlepšit i renální prognózu této skupiny pacientů. Nicméně o tomto renoprotektivním efektu přetrvávala určitá nejistota, protože tyto studie v principu v náboru vyloučily pacienty s postižením ledvin, pacienti měli obecně nízké riziko progresse jakéhokoli chronického onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) a relativně málo pacientů dosáhlo v průběhu studie ESRD<sup>4</sup>.

Studie CREDENCE byla první rozsáhlá studie, která se zaměřila na nejrizikovější skupinu pacientů, tj. pacientů s T2DM a již přítomnou CKD, definovanou jako hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR, estimated glomerular filtration rate) 0,5–1,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> a albuminurii (UACR, poměr močový albumin/kreatinin) 300–5 000 mg/g. Průměrná hodnota eGFR činila 0,93 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> a medián UACR byl 923 mg/g. Také ostatní parametry dobře reprezentovaly reálný stav této skupiny pacientů, protože průměr vstupní hodnoty HbA<sub>1c</sub> činil 6,5–12,0 %, cholesterolu 4,7 mmol/l a triglyceridů 2,2 mmol/l. Současně všichni pacienti byli léčeni stabilizovanou dávkou blokátory RAS, tj. buď ACEi nebo ARB, s dobrou kontrolou TK (průměrná hodnota 140/78 mmHg).

Studie byla ukončena krátce po plánované průběžné analýze na základě doporučení Výboru pro monitorování účinnosti a bezpečnosti z důvodu signálu výrazně větší účinnosti v rameni s canagliflozinem – v této skupině měli pacienti nižší riziko dosažení primárního kombinovaného výsledku



(endpointu), tj. progresu do ESRD, zdvojnásobení hladiny sérového kreatininu nebo úmrtí z renálních či kardiovaskulárních příčin. Současně tato skupina měla i nižší riziko dalších kardiovaskulárních příhod, tj. infarktu myokardu, mozkové mrtvice či hospitalizace pro srdeční selhání. Konečně, nebyly zjištěny ani žádné významné rozdíly ve výskytu amputací končetin nebo zlomenin. Tyto výsledky ukazují, že canagliflozin může být účinnou léčebnou možností pro protekci ledvin a kardiovaskulárního systému u pacientů s T2DM a CKD.

Studie CREDENCE vykazuje i některé další pozoruhodnosti. Na rozdíl od dříve uspořádaných studií (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) zaměřených především na kardiovaskulární endpointy při léčbě inhibitory SGLT2, studie CREDENCE zahrnovala populaci s vysokým rizikem progresu CKD (až do selhání ledvin) a jako primární endpointy byly stanoveny renální výsledky. Dále, pozitivních výsledků ve skupině s canagliflozinem (včetně těch, kteří měli sníženou eGFR na počátku léčby), bylo dosaženo navzdory velmi mírným rozdílům v hladině glukózy, hmotnosti a krevního tlaku vůči kontrolní skupině a na rozdíl od dřívějších obav z počátečního akutního snížení eGFR pozorovaného u inhibitorů SGLT2. Tyto skutečnosti naznačují, že mechanismus renálních benefitů léčby inhibitory SGLT2 je pravděpodobně nezávislý na hladinách glukózy a může být způsoben především snížením intraglomerulárního tlaku<sup>5</sup>. Nicméně, v současné době se zkoumají další možné protektivní mechanismy<sup>6</sup>:

- 1) na úrovni epitelových buněk proximálního tubulu jsou předpokládány 3 mechanismy:
  - a) hemodynamický efekt na glomerulární mikrocirkulaci vedoucí ke snížení albuminurie, hyperfiltrace a zvýšeného průtoku krve ledvinami;
  - b) eliminace intracelulárního glukotoxického efektu vedoucího ke snížené zánětlivé odpovědi;
  - c) normalizace hemodynamiky vede k normalizaci (zvýšení) produkce erythropoetinu, následně i zvýšení hladiny hemoglobinu s pozitivními celkovými hemodynamickými účinky se snížením nároků na zátěž srdce;

- 2) na úrovni pankreatických alfa buněk: snížení sekrece glukagonu vede ke zvýšené dostupnosti ketonů, které umožní zlepšení energetické bilance myokardu a snížení potřeby kyslíku;

- 3) na úrovni kardiomyocytů (off-target effect): prostřednictvím ovlivnění NHE1 (sodium-hydrogen antiporter 1) se uplatní přímý kardioprotektivní efekt.

Konečně, ve studii CREDENCE byly dosaženy i další důležité výsledky bez přímé souvislosti s renálními efekty: mezi porovnávanými skupinami nebyl signifikantní rozdíl v četnosti amputací končetin a ve výskytu osteoporotických zlomenin<sup>7</sup>. Tyto závěry jsou konzistentní s jinými studiemi inhibitorů SGLT2, ale liší se od zjištění programu CANVAS. Zůstává nejasné, zda je zvýšené riziko amputace dolních končetin v programu CANVAS způsobeno odlišnými populacemi, protokoly nebo zda šlo o náhodný výsledek.

Je nutno konstatovat, že studie CREDENCE má i určité limitace. Za prvé, studie byla zastavena předčasně na počátku plánované průběžné analýzy, což mohlo omezit sílu některých sekundárních endpointů a mohlo vést i k nadhodnocení účinku canagliflozinu. Stejná efektivita léčby canagliflozinem a konzistence s výsledky předchozích rozsáhlých studií s inhibitory SGLT2 však naznačují, že tyto limity pravděpodobně nebudou mít významný vliv na výsledky studie CREDENCE. Za druhé, u pacientů, kteří dokončili studii, nebyla měřena hodnota eGFR mimo časovou periodu léčby, takže rozdíly v hodnotách eGFR na konci studie jsou pravděpodobně podhodnocené. Za třetí, byli vyloučeni pacienti s velmi pokročilým stupněm CKD (eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>), dále pacienti s normoalbuminurií či mikroalbuminurií a konečně i pacienti s CKD, o kterých se předpokládá, že nejsou způsobeny T2DM – není tedy známo, zda závěry studie CREDENCE lze zobecnit i na tyto populace pacientů.

Závěrem lze říci, že výsledky studie CREDENCE prokázaly, že u pacientů s T2DM a chronickým onemocněním ledvin canagliflozin bezpečně snížil riziko selhání ledvin a předcházel kardiovaskulárním příhodám při mediánu sledování



2,62 let. Canagliflozin zmírnil průběh chronického poklesu eGFR o 2,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok (1,9 vs. 4,6).

prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA  
přednosta 1. interní kliniky 3. LF UK a FNKV, Praha

Zdroje:

1. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385: 1975–82.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
5. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587–97.
6. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 208–34.
7. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and assessment of lower limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018; 41: e4–e5.

## Riziko hospitalizace pro srdeční selhání u diabetiků 2. typu v závislosti na věku, kompenzaci glykemie a přítomnosti albuminurie

**Nedávno publikovaná švédská studie ukázala, že riziko hospitalizace pro srdeční selhání (heart failure, HF) je u diabetiků 2. typu nejvíce zvýšené oproti populaci bez diabetu u pacientů mladších 55 let. S věkem klesá, ale přetrvává i při dobré glykemické kompenzaci.**

Zvýšené riziko HF u diabetiků 2. typu je dobře známým faktem. Tato studie ale přináší přesnější epidemiologické údaje o tomto onemocnění u diabetiků podle přítomnosti dalších faktorů.

Výsledky vycházejí z analýzy 266 305 pacientů s diabetem 2. typu ze Švédského národního registru diabetiků a jejich porovnání s 1 323 504 kontrolními jedinci bez diabetu. Průměrný věk diabetiků byl v této studii 62 let a 45 % tvořily ženy. Během mediánu sledování 5,6 roku bylo pro HF hospitalizováno 7 % pacientů s diabetem a 3,8 % kontrolních jedinců.

Analýza ukázala zvýšení rizika hospitalizace pro HF u diabetiků zejména ve věkové kategorii do 55 let, a to na více než dvojnásobek u mužů a téměř na pětinásobek u žen (HR = 2,07; 95% CI 1,73–2,48; resp. HR = 4,59; 95% CI 3,50–6,02) v porovnání s populací bez diabetu. Ve věkové skupině 55–74 let bylo toto riziko u mužů i žen rovněž zvýšené (HR = 1,44; 95% CI 1,35–1,53; resp. HR = 1,74; 95% CI 1,60–1,88). Od 75 let věku přítomnost diabetu riziko hospitalizace pro HF zvyšovala u obou pohlaví jen o 11 % (HR = 1,11; 95% CI 1,01–1,22; resp. HR = 1,11; 95% CI 1,02–1,21). Diabetici ve věku ≥ 75 let, kteří měli kompenzovanou glykemii (HbA<sub>1c</sub> ≤ 52 mmol/mol) nebo neměli albuminurii, měli riziko hospitalizace pro HF dokonce srovnatelné s nediabetiky. Výskyt hospitalizací pro HF obecně stoupal s narůstající hodnotou HbA<sub>1c</sub> a zhoršující se albuminurií.

Tato práce upozorňuje na zvýšení rizika hospitalizace pro HF zejména u mladších diabetiků 2. typu





do 55 let v porovnání s populací bez diabetu. Exces rizika klesá s přibývajícím věkem, ale přetrvává i při dobré kompenzaci glykemie. Výjimku tvoří diabetici starší 75 let, u nichž je při dobré kompenzaci glykemie nebo absenci albuminurie riziko hospitalizace pro HF srovnatelné s nediabetiky.

Zdroj: Rosengren A, Edqvist J, Rawshani A, et al. Excess risk of hospitalisation for heart failure among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018 Nov; 61(11): 2300–2309.

## Komentář

Srdeční selhání (heart failure, HF) je komplexní klinický syndrom, jež je relativně často asociován s diabetem 2. typu. Diabetes se podílí na vzniku HF několika patofyziologickými mechanismy (včetně ischemické choroby srdeční a diabetické kardiomyopatie) a závažným způsobem ovlivňuje průběh HF. Samotné HF má v populaci zvyšující se prevalenci, a je provázeno excesivní mortalitou a morbiditou včetně negativního vlivu na kvalitu života pacientů. Je známo, že diabetes 2. typu a jeho komplikace zahrnující zejména renální postižení významným negativním způsobem ovlivňují prognózu pacientů s HF.

Publikovaná práce, vycházející z dat národního Švédského registru pro diabetes, si položila otázku, zda zvýšené riziko hospitalizací pro HF u diabetiků souvisí s věkem, glykemickou kontrolou a renálním postižením ve srovnání se srovnatelnými kontrolami bez diabetu. Z předchozích prací je dobře známá asociace stupně renální insuficience a rizika hospitalizace a prognózy u pacientů s HF. Tato práce však přináší nové pohledy a výsledky, které jsou zaměřeny na podrobnější analýzu jednotlivých podskupin a faktorů, které riziko hospitalizací pro HF u diabetiků ovlivňují.

V obecné rovině není překvapující, že riziko hospitalizací pro HF stoupá s věkem, nedobrou glykemickou kontrolou, stupněm renální insuficience

a proteinurie. Nicméně tato práce ukázala, že největší rozdíly rizika hospitalizací pro HF diabetiků oproti nediabetikům jsou u mladších pacientů (< 55 let), kdežto se stoupajícím věkem se tento rozdíl postupně zmenšuje až na relativně malý rozdíl oproti nediabetikům ve věkové skupině nad 75 let. Tento fakt platí pro muže i ženy. Mezi mladšími diabetiky (< 55 let) stoupalo riziko hospitalizací pro HF razantně se stoupajícím glykovaným hemoglobinem a proteinurií, kdežto ve věkové skupině nad 75 let tato progresse nebyla tak patrná; nicméně stále byla statisticky významná vyjma diabetiků starších 75 let, bez albuminurie a glykovaným hemoglobinem  $\leq 6,9$ .

Lze samozřejmě spekulovat o možných příčinách těchto nálezů a případných limitacích předkládané analýzy z registru, byť obrovského (více než 266 000 participantů) a jejich vlivu na prezentované výsledky. Na druhé straně tato práce vysílá jasné a důležité poselství. Největší rozdíly v hospitalizacích pro HF mezi nediabetiky a diabetiky můžeme očekávat u mladších jedinců (a to zejména u diabetiků s proteinurií a nedobrou kontrolou diabetu) v porovnání s nediabetiky. Lze předpokládat, že aktivní screening rizikových faktorů HF a samotného onemocnění HF s časnou intervencí příslušných rizikových faktorů a optimální léčba HF by mohly přispět ke zlepšení nepříznivé prognózy pacientů s HF a diabetem, jež je často komplikován renálním postižením.

Nesmíme zapomínat na fakt, že riziko HF obecně stoupá s věkem – prevalence HF v populaci nad 65 let je minimálně 5x vyšší oproti mladší populaci. Takže i přes nepříliš vysoké rozdíly mezi diabetiky a nediabetiky ve věkové kategorii nad 75 let publikované v této analýze, se s pacienty s HF budeme v této populaci setkávat častěji než u mladších jedinců, a to jak u nediabetiků, tak u diabetiků. Proto je potřeba přistupovat ke všem skupinám pacientů s diagnostického a terapeutického hlediska stejně zodpovědně.

doc. MUDr. Josef Kořínek, Ph.D.

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie  
1. LF UK a VFN, Praha





## Vliv SGLT2 inhibitorů na výskyt kardiovaskulárních a renálních příhod u diabetiků 2. typu: metaanalýza studií

**Výsledky metaanalýzy, publikované na konci roku 2018, ukazují významný přínos inhibitorů SGLT2 z hlediska snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání (heart failure, HF) a progresi renálního onemocnění bez ohledu na preexistující aterosklerotické onemocnění nebo HF.**

V systematickém přehledu randomizovaných, placebem kontrolovaných studií se SGLT2 inhibitory v léčbě diabetu 2. typu, které byly zaměřeny na kardiovaskulární (KV) výsledky, byly k 24. září 2018 v databázích PubMed a Embase vyhledány 3 práce. Zahrnovaly 34 322 pacientů, z nichž mělo 60,2 % známé aterosklerotické onemocnění. Sledovanými parametry byly velké nežádoucí KV příhody (infarkt myokardu [IM], cévní mozkové příhody [CMP] nebo úmrtí z KV příčin), složený parametr zahrnující úmrtí z KV příčin nebo hospitalizaci pro HF, a dále progresi renálního onemocnění.

Celkem došlo k 3 342 velkým KV příhodám, 2 028 úmrtím z KV příčin nebo hospitalizacím pro HF a k 766 případům zhoršení renálního onemocnění. Léčba SGLT2 inhibitory snížila výskyt velkých nežádoucích KV příhod o 11 % ( $p = 0,0014$ ), přičemž přínos byl pozorován pouze u pacientů s aterosklerotickým onemocněním. SGLT2 inhibitory také významně snížily riziko druhého složeného parametru, a to o 23 % ( $p < 0,0001$ ), přičemž přínos nebyl závislý na přítomnosti aterosklerotického onemocnění či HF. Riziko progresi renálního onemocnění kleslo při léčbě SGLT2 inhibitory o 45 % ( $p < 0,0001$ ), a to bez ohledu na přítomnost aterosklerotického onemocnění. U pacientů, kteří měli při vstupu do studie závažnější onemocnění ledvin, byl zjištěn větší přínos SGLT2 inhibitorů na snížení rizika hospitalizace pro HF a menší přínos z hlediska snížení rizika progresi renálního onemocnění.

Lze uzavřít, že SGLT2 inhibitory snižují výskyt velkých KV příhod u diabetiků 2. typu s aterosklerotickým onemocněním a představují velký přínos v podobě snížení rizika hospitalizace pro HF a progresi renálního onemocnění u všech diabetiků 2. typu.

Zdroj: Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5; 393(10166): 31–39.

### Komentář

Glifloziny, inhibitory SGLT2, vykazují nespornou výhodu, která vyplývá z jejich mechanismu účinku. Ke snížení glykemie nepotřebují přítomnost inzulínu. Tato vlastnost je činí výjimečnými, snad právě proto je ve vývoji nejvíce molekul.



První informace z klinických studií fáze II a III dokládaly jejich standardní účinnost ve smyslu snížení glykemie. Přídavným efektem bylo snížení hmotnosti a snížení krevního tlaku. U pacientů v sekundární prevenci se následně ukázalo, že pozitivně ovlivňují také mortalitu (efekt dominantně zprostředkovaný navozenou osmotickou diurézou). Vliv na mortalitu byl překvapivý. Po dlouhé době půstu se objevila farmakologická intervence s tak zásadním efektem, že se do centra pozornosti dostaly i různé teorie, vysvětlující tento účinek. Souběžně byly odkryty další důsledky podání gliflozinů na různé parametry metabolismu.

Komentovaná analýza tří studií s glifloziny je velmi důležitá. Podle mého názoru ukazuje zejména skutečnost, jak významný podíl na konečném výsledku má složení souboru pacientů. Její



interpretace je jednoznačná – u pacientů s diabetem 2. typu bez prokázané, klinicky významné aterosklerózy (resp. jejich komplikací), snižuje léčba glifloziny riziko hospitalizace pro srdeční selhání, neovlivňuje mortalitu. Starší, velmi rozsáhlá meta-analýza prokázala, že důsledkem intenzifikace léčby diabetu je právě zvýšené riziko srdečního selhání. Takže z tohoto pohledu je situace celkem jasná a přehledná.

Glifloziny, trochu překvapivě, prokázaly také jinou vlastnost. Prakticky konzervují glomerulární filtra-ci. Tento výsledek je společný všem léčivým látkám skupiny. Přímý důkaz „ochrany“ renálních funkcí je

však k dispozici pouze pro kanagliflozin (studie CREDENCE). S ohledem na prodlužující se nadě-ji dožití u pacientů s diabetem, a s tím související narůstající incidenci i prevalenci renální insuficience, bude tento ochranný vliv možná důležitější než zmiňované kardiovaskulární efekty. A to proto, že v této indikaci se jedná vlastně o primární prevenci, kdežto vliv na mortalitu je něco, co bychom ani neměli potřebovat – protože důsledná prevence aterosklerózy zmenšuje populaci, v níž je ovlivnění kardiovaskulární mortality glifloziny prokazatelné.

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

## Zařazování pacientů do studie VERTIS-CV hodnotící kardiovaskulární výsledky u diabetiků 2. typu léčených ertugliflozinem dokončeno

***Cílem probíhající studie VERTIS-CV, ve které bylo ke květnu 2018 randomizováno 8 246 pacientů s diabetem 2. typu, je prokázat non-inferioritu tohoto registrovaného inhibitoru SGLT2 oproti placebo z hlediska výskytu velkých nežádoucích kardiovaskulárních (KV) příhod (MACE: čas do první příhody, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo úmrtí z KV příčin).***

Tento cíl vycházel z požadavku americké FDA prokázat KV bezpečnost všech nových antidiabetik. Po publikaci výsledků studií s empagliflozinem a canagliflozinem, které prokázaly významné snížení rizika MACE, byl protokol upraven. Hlavními změnami bylo zařazení nejméně 8 000 pacientů a přidání sekundárních sledovaných parametrů s cílem prokázat superioritu ertugliflozinu oproti placebo z hlediska složeného parametru zahrnujícího hospitalizaci pro srdeční selhání nebo úmrtí z KV příčin, dále úmrtí z KV příčin a také dalšího složeného parametru zahrnujícího úmr-

tí z renálních příčin, dialýzu/transplantaci ledvin nebo zdvojnásobení vstupní sérové hladiny kreatininu. Po první vlně zařazování pacientů v letech 2013–2015 proběhla druhá vlna zařazování v letech 2016–2017.

Randomizováno bylo 8 246 pacientů starších 40 let s diabetem 2. typu a známým KV onemocněním v koronárním, cerebrálním nebo periferním tepenném řečišti, a to v poměru 1 : 1 : 1 k podávání ertugliflozinu 5 mg, 15 mg nebo placebo po přidání ke stávající léčbě za dvojitě zaslepených podmínek. 30 % populace ve studii tvořily ženy a 56 % pocházelo z Evropy. Při vstupu do studie byl průměrný věk pacientů 64,4 roku, přičemž 11 % bylo starších 75 let. Průměrná délka trvání diabetu byla 12,9 roku, průměrná hladina HbA<sub>1c</sub> 8,3 %. Ischemickou chorobu srdeční mělo 76,3 % pacientů, cerebrovaskulární onemocnění 23,1 % pacientů, periferní aterosklerózu 18,8 %, srdeční selhání 23,1 %, chronické onemocnění ledvin (definované



jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 21,6 % pacientů, makroalbuminurii (> 300 mg/g) 9,2 % a amputaci v anamnéze 3,6 % pacientů. Pokud se týká medikace v době zařazení, 76,3 % pacientů užívalo metformin, 41,1 % sulfonyleureu a 47,2 % inzulin, dále bylo 81,4 % zařazených léčeno statiny, 84,6 % protidestičkovými léky, 81,4 % blokátory systému renin-angiotenzin, 69,1 % beta-blokátory a 40,6 % diuretiky.

Zhodnocení této populace diabetiků 2. typu zahrnující značné procento starších pacientů, pacientů se srdečním selháním a s onemocněním ledvin upřesní vliv ertugliflozinu na KV a renální výsledky. Přinese také data o jeho antihyperglykemickém účinku u pacientů léčených různými antihypertenzivy a s chronickým onemocněním ledvin stadia 3A, a o jeho bezpečnosti u populace s vysokým KV rizikem včetně rizika amputací, zlomenin a diabetické ketoacidózy.

Zdroj: Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. VERTIS-CV Investigators. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety Cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J.* 2018 Dec; 206: 11–23.

## Komentář

Glifloziny (inhibitory SGLT2) přinesly do diabetologie nový proud nadšení, který vyplývá z jejich mnohotného efektu. Jak dokládají výsledky kardiologické orientovaných studií, účinky gliflozinů přesahují rámec „čísťých“ antidiabetik, jak jsme je byli zvyklí hodnotit. Vedle působení na kompenzaci diabetu se hodnotí pozitivně jejich kardioprotektivita a nefroprotektivita. Zmíněné studie totiž neprokazují jen „non-inferioritu“ v oblasti kardiologické bezpečnosti, ale i „superioritu“ spočívající v příznivém efektu na hodnocené ukazatele (kardiologické úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální iktus, hospitalizace pro srdeční selhání). A vedle toho zřetelně pozitivní působení na progresi renálního postižení (např.



snížení albuminurie) a jeho vývoje v čase. Tyto efekty nastupují brzy, jak dokumentují vývojové křivky porovnávací efekt gliflozinů proti placebu.

V současné době jsou k dispozici výsledky studií s empagliflozinem (EMPA-REG OUTCOME), canagliflozinem (CANVAS) a dapagliflozinem (DECLARE), jejichž studované glifloziny jsou k dispozici na našem trhu. Další látkou je ertugliflozin, jehož kardiologické a renální účinky jsou předmětem studie VERTIS-CV. Od zahájení a prvních výsledků uvedených studií se diskutuje, nakolik jsou jejich efekty srovnatelné a nakolik je možné hovořit o „class-efektu“ náležejícímu celé skupině. Nicméně již pouhá analýza pacientů sledovaných v těchto studiích svědčí o rozdílech, které je pak nutné zohlednit při posuzování získaných výsledků. Studie EMPA-REG zahrnuje prakticky jen pacienty s již prokázaným kardiologickým onemocněním (100 %), studie CANVAS jich měla 66 % a studie DECLARE jen 40 %. Další pacienti měli tudíž přítomny „jen“ rizikové faktory, takže ve studii CANVAS se jednalo ve 34 % a ve studii DECLARE v 60 % o primární prevenci. Pacienti sledovaní ve studii VERTIS-CV mají shodnou charakteristiku jako ve studii EMPA-REG, jde tedy o pacienty již s dokumentovaným kardiologickým onemocněním ve 100 %. Bude tudíž zajímavé, zda ertugliflozin poskytuje účinky stejně jako empagliflozin.

Blíží poznání mechanismu působení těchto látek a jeho patofyziologických souvislostí celkem jasně dokládá, proč se nejzřetelnější efekt projevuje u srdečního selhání a v renálním působení. Ovlivnění membránových iontových kanálů včetně transportních mechanismů kalcia, které vstupují do hry brzy po aplikaci gliflozinů, podporují vysvětlení časného nástupu jejich účinku, který se projevuje mnohem dříve, než by vyplývalo z jejich ovlivnění glukózového metabolismu. Proto u pacientů s již prodělaným, resp. chronickým kardiologickým či renálním postižením nebo též kardiorenálním postižením, je jejich efekt nejvýraznější v řadě sledovaných parametrů (významné snížení kombinovaného cíle /MACE/, kardiologické a celkové mortality vedle snížení hospitalizací pro srdeční selhání či progresi renálního postižení). Na druhé straně nepřekvapí,





že pacienti s jen rizikovými faktory nepodmínili tak zřetelné efekty jako předchozí pacienti a nebyl tudíž významný efekt na pokles kardiovaskulární a celkové mortality, kdežto srdeční selhání a renální patologie byly významně ovlivněny jako u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (studie CANVAS či DECLARE). Ale vedle toho nejsou k dispozici data o dlouhodobé aplikaci (např. deset či více let) a jejím efektu na studované ukazatele u pacientů v primární prevenci.

Gliфлоziny, o nichž bylo pojednáno i v mnoha domácích článcích, se staly významným milníkem při

tvorbě doporučených postupů v terapii diabetu 2. typu. Posouvají tak diabetologii do nového období, které může nejen znamenat prodloužení života pacientů, ale i jeho kvality. Není tudíž překvapením, že vedle diabetologů se obrací ke gliflozinům také zájem kardiologů i nefrologů, a to k jejich využití i u pacientů bez diabetu. Ale na výsledky takto zaměřených studií si musíme ještě počkat.

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

## Diabetik 2. typu s dobře kompenzovanými riziky má podobné kardiovaskulární riziko a mortalitu jako běžná populace

***Jak ukázala švédská kohortová studie, dobrá kompenzace glykemie, hypertenze a LDL cholesterolu a absence albuminurie a kouření řadí diabetiky 2. typu z hlediska mortality a rizika kardiovaskulárních příhod (akutní infarkt myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání) na úroveň obecné populace.***

Je známo, že pacienti s diabetem 2. typu mají vyšší mortalitu a riziko kardiovaskulárních příhod než běžná populace. Autoři této studie se pokusili zjistit, zda lze toto zvýšené riziko eliminovat.

Zařadili 271 174 pacientů s diabetem 2. typu ze Švédského národního registru diabetiků a 1 355 870 kontrol odpovídajícího věku, pohlaví a okresu. Medián délky sledování činil 5,7 roku.

Jak ukázaly výsledky, každý z pěti hodnocených rizikových faktorů v normálním rozmezí

hodnot snižoval u diabetiků zvýšené riziko výskytu sledovaných parametrů. U diabetiků, kteří měli všech pět hodnocených rizikových faktorů v normálním rozmezí, byla mortalita zvýšená jen o 6 % (95% CI 1,00–1,12), riziko infarktu myokardu bylo o 16 % nižší (95% CI 0,75–0,93) a riziko cévních mozkových příhod o 5 % nižší, což je nevýznamný rozdíl oproti běžné populaci (95% CI 0,84–1,07). Riziko hospitalizace z důvodu srdečního selhání bylo ale u diabetiků vždy vyšší, a to o 45 % (95% CI 1,34–1,57).

U pacientů s diabetem 2. typu byla nejsilnějším prediktorem cévních mozkových příhod nebo infarktu myokardu hladina HbA<sub>1c</sub> mimo normální rozmezí a nejsilnějším prediktorem úmrtí bylo kouření.

Zdroj: Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16; 379(7): 633–644.



## Komentář

Práce publikovaná v *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup> se zabývá analýzou celkové mortality a kardiovaskulárních příhod (akutního infarktu myokardu, CMP a hospitalizace pro srdeční selhání) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu v závislosti na přítomnosti jednoho až pěti rizikových faktorů v porovnání s nediabetickou populací. Vychází ze Švédského národního diabetického registru a švédského registru obyvatelstva a analyzuje období 1998–2012. Porovnáváno je 271 174 pacientů s diabetem s 1 355 870 kontrolami přiřazenými podle věku, pohlaví a regionu (k jednomu diabetikovi 5 osob bez diabetu). Střední doba sledování diabetiků byla 5,7 roku, analyzované rizikové faktory pak zvýšené hodnoty glykosylovaného hemoglobinu (> 7,0 %, tj. > 5,3 mmol/l), zvýšený LDL cholesterol (> 2,5 mmol/l), albuminurie (mikro nebo makroalbuminurie), kouření a zvýšený krevní tlak (> 140 mmHg pro systolický a > 90 mmHg pro diastolický krevní tlak) při zařazení do sledování. Obsáhlá data Švédského diabetického a populačního registru umožnila u diabetiků analyzovat řadu dalších klinických a socioekonomických dat.

Práce dospívá ke dvěma zásadním, ale ne až tak překvapivým zjištěním. Za prvé, pokud byly u diabetika všechny výše uvedené základní rizikové faktory dobře kontrolovány a bylo dosaženo hodnot nižších než hraničních (ty vycházejí z recentních doporučení prevence kardiovaskulárních onemocnění a kontroly diabetu)<sup>2,3</sup>, pak byla mortalita téměř stejná jako u nediabetické populace a riziko akutního infarktu myokardu a CMP dokonce mírně nižší, riziko hospitalizace pro srdeční selhání zhruba o polovinu vyšší. Se zvyšujícím se počtem nedostatečně kontrolovaných rizikových faktorů se jak mortalita, tak riziko uvedených kardiovaskulárních příhod výrazně zvyšovala. Při nedostatečné kontrole všech pěti analyzovaných rizikových faktorů celková mortalita diabetiků



dosáhla tři a půl násobku mortality v nediabetické populaci, riziko AIM pětinašobku, CMP tři a půl násobku a riziko hospitalizace pro srdeční selhání pět a půl násobku.

Za druhé – autoři konstantně nacházeli nejnižší relativní celkovou mortalitu i nejnižší relativní riziko analyzovaných kardiovaskulárních příhod (v porovnání s nediabetickou populací stejného věku) u osob v nejstarší analyzované věkové skupině (> 80 let). Čím nižší věková skupina, tím vyšší relativní riziko v porovnání s nediabetickou populací stejného věku. Nejmladší věková skupina byly osoby mladší 55 let. Nárůst relativní mortality a rizika KV příhod (čím nižší věk, tím vyšší) byl prakticky lineární a byl nalezen obdobně u různého počtu nekontrolovaných rizikových faktorů. Pokud např. nebyl ani jeden rizikový faktor kontrolován, měl diabetik mladší 55 let pětkrát vyšší mortalitu a jedenáctkrát vyšší riziko hospitalizace pro srdeční selhání než jeho vrstevník bez diabetu.

Autoři provedli ještě další analýzy. Zjistili tak, že celková mortalita diabetiků je podmíněna zejména kouřením a nízkou fyzickou aktivitou, riziko AIM a CMP vyššími hodnotami glykosylovaného hemoglobinu a systolického krevního tlaku, riziko hospitalizace pro srdeční selhání přítomností fibrilace síní a vyšším BMI.

K práci je ale třeba kriticky uvést, že u osob z nediabetické populace (vždy 5 kontrol přiřazených k diabetikovi) nebyl vůbec zjišťován počet nekontrolovaných rizikových faktorů (jako byl zjišťován u diabetiků). Při čerpání dat běžné populace z populačního registru to ani nebylo možné. Je nasnadě, že k diabetikovi s dobrou kontrolou kardiovaskulárních rizikových faktorů tak mohly být přiřazeny osoby s řadou nekontrolovaných KV rizikových faktorů. Vzhledem k nárůstu rizikových faktorů v populaci s věkem to lze očekávat, zejména u starších osob. Tak lze do jisté míry vysvětlit podobnou mortalitu a riziko příhod u diabetiků s kontrolovanými rizikovými faktory a u nediabetické (ne však rizika prosté) populace, ale i klesající relativní celkovou mortalitu a klesající relativní výskyt KV příhod s rostoucím věkem diabetiků.



Nicméně, práce přináší zásadní důkazy o potřebě a prospěšnosti důsledné kontroly KV rizikových faktorů k doporučeným hodnotám právě u diabetiků. A také, že kontrola rizikových faktorů je zřejmě nejpřínosnější u mladších věkových skupin diabetiků, jejichž relativní riziko je při nedostatečné kontrole rizikových faktorů výrazně zvýšené. Do jaké míry je kontrola toho či onoho rizikového faktoru a ve kterém věku důležitější, zůstává nadále předmětem diskuze a dalšího výzkumu.<sup>4</sup>

doc. MUDr. Jan Bruthans, CSc., FESC  
Centrum kardiovaskulární prevence 1. lékařské  
fakulty UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

MUDr. Jan Bruthans jun., Ph.D.  
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní  
medicíny 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné  
fakultní nemocnice, Praha

Zdroje:

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7): 633–644.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–9.
4. Slezák D, Mayer O, Bruthans J, et al. The Prognostic Importance of Impaired Fasting Glycemia in Chronic Coronary Heart Disease Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126: 1–7.

## Vliv zvýšení tělesné hmotnosti po zanechání kouření na diabetes a mortalitu

**Otázku, zda nárůst tělesné hmotnosti u osob, které přestaly kouřit, snižuje benefit abstinence od kouření, se pokusili zodpovědět vědci z Harvardské univerzity.**

Použili údaje ze 3 kohortových studií zahrnujících ženy a muže z USA. U jedinců, kteří uvedli, že přestali kouřit, prospektivně sledovali další vývoj kouření a tělesné hmotnosti a hodnotili riziko vzniku diabetu 2. typu a kardiovaskulární a celkovou mortalitu v závislosti na nárůstu tělesné hmotnosti.

Výsledky ukázaly vyšší výskyt diabetu 2. typu u osob, které přestaly kouřit, v porovnání s kuřáky (poměr rizik 1,22; 95% CI 1,12–1,32). Riziko vzniku diabetu se začalo zvyšovat 2 roky po zanechání kouření, nejvyšší bylo za 5–7 let a poté klesalo. Ukázalo se ale, že toto dočasné zvýšení

rizika diabetu souvisí s nárůstem tělesné hmotnosti – u jedinců, u nichž po zanechání kouření nedošlo k nárůstu tělesné hmotnosti se nezvýšilo ani riziko vzniku diabetu.

Naopak zanechání kouření příznivě ovlivnilo mortalitu. Riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo u osob, které přestaly kouřit, v porovnání s kuřáky o 31 % nižší, pokud u bývalého kuřáka nedošlo k nárůstu tělesné hmotnosti (95% CI 0,54–0,88), o 53 % nižší u bývalých kuřáků s nárůstem tělesné hmotnosti o 0,1–5 kg (95% CI 0,35–0,63) a dokonce o 75 % nižší, pokud se hmotnost zvýšila o 5,1–10 kg (95% CI 0,18–0,60). Celkově se u osob, které přestaly kouřit, po více než 6 letech nekuřáctví kardiovaskulární mortalita snížila o polovinu (HR = 0,50; 95% CI 0,46–0,55). Podobné výsledky byly pozorovány i u celkové mortality.



Autoři došli k závěru, že nárůst tělesné hmotnosti, ke kterému může dojít u osob, které přestaly kouřit, sice krátkodobě zvyšuje riziko vzniku diabetu 2. typu, ale nijak nepříznivě neovlivní přínos, jaký má zanechání kouření na snížení kardiovaskulární i celkové mortality.

Zdroj: Hu Y, Zong G, Liu G, et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16; 379(7): 623–632.

## Komentář

Kouření zhruba zdvojnásobuje riziko diabetu 2. typu, zhoršuje inzulinovou rezistenci, prognózu diabetu, účinnost léčby i výskyt komplikací, především kardiovaskulárních (KV). Právě KV onemocnění jsou příčinou většiny úmrtí diabetiků. Devastující vliv na cévy se násobí právě kouřením, ať se jedná o většinu amputací, makulární degeneraci, nefropatie, ale i další, jako například neuropatie, chronické záněty či sníženou imunitu. Riziko diabetu se u bývalých kuřáků srovná s rizikem celoživotního nekuřáka až za nějakých 30 let.



### Jím i hýbu se stejně, jako když jsem kouřil, a přesto jsem přibral!

Takový pacient může mít pravdu. Je fakt, že po zanechání kouření je snadné přibrat a skutečně to v průměru bývá 4–5 kg během prvního roku abstinence. Nemá to ale jen mechanický důvod, tedy jídlo jako náhradu cigaret. Druhou příčinou mohou být metabolické změny: nikotin zpomaluje peristaltiku žaludku, proto může být mezi abstinenci příznaky (AP) hlad. Naopak urychluje pasáž distální části zažívacího traktu, proto může být AP obstipace. Další podstatnou metabolickou příčinou je změna bazálního metabolismu a snížené vyplavování stresových hormonů. Stres je typická chvíle, kdy si kuřák zapaluje a důvodem je jednak vyplavení dopaminu v nucleus accumbens, tedy v centru odměny, bohužel ale jen krátkodobé, a také obrácení pozornosti od stresového podnětu k cigaretě. To, že cigareta ve stresu nepomůže, ale působí právě opačně, si může každý snadno dokázat sám na sobě: pokud si změří tepovou frekvenci

před vykouřením cigarety a po ní, minutová akce se zrychlí v průměru o deset právě vlivem vyplavení stresových hormonů. To ovšem souvisí s možným snížením bazálního metabolismu, a to až o 10 %. Proto je jednou ze součástí intervence při léčbě závislosti na tabáku nácvik a diskuse o možnostech zvládat stres jinak než s cigaretou.

### Mám opravdu přestat kouřit, když pak můžu přibrat? Jako diabetik?

Určitě ano. Aby bylo celkové riziko z přibrání podobné riziku kouření, bylo by třeba přibrat více než 50 kg, což se těžko stane. Pochopitelně ale i zvýšení váhy o pár kilogramů je problém nejen kvůli šatníku, ale i kvůli zdraví, a to u diabetiků zejména. Ten fakt nezastírá ani uvedená práce – je ale třeba číst ji pozorně, a to zejména závěry týkající se mortality jak vázané k diabetu, tak i celkové: u abstinujících kuřáků se žádná z nich nezvýšila, a to ani u těch, co přibrali. Výstižný je titul *Heavier but Healthier*, tedy Těžší, ale zdravější.<sup>1</sup>

### Jak po zanechání kouření nepřibrat?

Jednak si hlídat příjem a výdej energie, což diabetici většinou umí, s ohledem na možné nižší spalování energie. Dále pochopit, že cigareta není pomocí ve stresu a naučit se jej (kromě dalších obvyklých kuřáckých situací) zvládat jinak. To jistě není lehké, protože kuřáci většinou mnohokrát právě ve stresu po cigaretě sahal. Řešení je individuální, každý si musí najít to své. Může to být kamínek nebo masážní balonek do ruky, izometrická cvičení nebo různé dechové techniky. Pro některé naše pacienty bývá inspirací mobilní aplikace „Quitnow!“ (česky, zdarma) nebo malá plastová tyčinka „paipo“ ([www.mypaipo.eu](http://www.mypaipo.eu)). Důležité je také dodržet doporučenou co nejdéle dobu užívání léků závislosti na tabáku, vareniclin, ale zejména náhradní léčbu nikotinem: tedy nejméně 3, ale lépe 6 měsíců. Po dobu jejich užívání je riziko zvyšování hmotnosti nižší, jenže právě jen po dobu jejich užívání.<sup>2,3</sup> Tyto léky totiž nejsou „proti kouření“, ale k potlačení AP. A právě hlad a zvyšování hmotnosti patří mezi AP.

### Co z uvedených publikací plyne pro pacienty a jejich lékaře?

1. Přestat kouřit znamená vždy a u všech velkých zdravotních benefitů.





2. Diabetikům, kteří kouří, při každém kontaktu doporučovat abstinenci a nabízet léčbu závislosti na tabáku dle svých možností, případně využít některý z kontaktů na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku [www.slzt.cz](http://www.slzt.cz).
3. Benefit abstinence od kouření jasně převažuje negativní dopad možného zvýšení hmotnosti.
4. Po zanechání kouření je třeba v prvních letech abstinence častěji monitorovat diabetes.

prof. MUDr. Eva Králíková, CSc.

Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky

1. LF UK a VFN a Ústav hygieny  
a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Zdroje:

1. Schroeder SA. Heavier but Healthier – Diabetes and Smoking Cessation. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16; 379(7): 684–685.
2. Pankova A, Kralikova E, Zvolksa K, Stepankova L, Blaha M, Ovesna P, Aveyard P. Early weight gain after stopping smoking: a predictor of overall large weight gain? A single-site retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2018 Dec 16; 8(12): e023987.
3. Kmetova A, Kralikova E, Stepankova L, Zvolksa K, Blaha M, Sticha M, Bortlicek Z, Schroeder DR, Croghan IT. Factors associated with weight changes in successful quitters participating in a smoking cessation program. *Addict Behav.* 2014 Jan; 39(1): 239–45.

## Metabolický profil přímých příbuzných diabetiků 2. typu

**Průřezová studie ukázala poruchu tolerance glukózy u osob s pozitivní rodinnou anamnézou diabetu 2. typu v porovnání s osobami, které nemají přímého příbuzného s tímto onemocněním.**

Je známo, že výskyt diabetu 2. typu v rodině je spojen se zvýšeným rizikem jeho rozvoje u přímých příbuzných. Švédští autoři se pokusili porovnat antropometrické charakteristiky, toleranci glukózy, sekreci inzulínu, inzulínovou rezistenci, lipidemii a další parametry u těchto osob a u osob bez diabetu v rodinné anamnéze.

Zařadili 200 přímých příbuzných diabetiků 2. typu bez známého diabetu a 73 kontrolních jedinců. Poruchu glukózové tolerance zjistili u 15 % příbuzných diabetiků a u 2,7 % kontrol. U příbuzných diabetiků pozorovali také významně silnější vrozené riziko ischemické choroby srdeční, vyšší glykemii po 60 a 90 minutách při orálním glukózovém testu (oGTT) i větší plochu pod křivkou glykemie při oGTT, vyšší hladinu inzulínu po 60 minutách oGTT a vyšší sérovou hladinu kreatininu.

Přestože měli příbuzní diabetiků nižší průměrný BMI, měli srovnatelný poměr obvodu pas/boky, což svědčí pro častější abdominální akumulaci tuku. Vyšší body mass index byl v obou skupinách spojen s nižší inzulínovou senzitivitou a vyšší sekrecí inzulínu.

Autoři doporučují použít u přímých příbuzných diabetiků 2. typu oGTT jako jednoduché informativní vyšetření jejich metabolického stavu.

Zdroj: Henninger J, Rawshani A, Hammarstedt A, Eliasson B. Metabolic characteristics of individuals at a high risk of type 2 diabetes – a comparative cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2017 Jul 14; 17(1): 40.

### Komentář

Navzdory relativně slabé asociaci mezi specifickými geny a vývojem diabetu 2. typu (T2D) mají prvostupňoví příbuzní diabetiků 2. typu jednoznačně zvýšené riziko





vzniku tohoto onemocnění<sup>1,2,3,4</sup>. Zejména to platí pro příbuzné nemocných, u nichž se T2D manifestoval v mladém věku (< 40 let)<sup>5</sup>. Na vývoji prediabetu a T2D se různou měrou podílí inzulínová rezistence a porucha sekrece inzulínu  $\beta$ -buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. Která z těchto poruch dominuje u prvostupňových příbuzných nemocných s T2D zůstává zatím nejasné. Některé studie u nich zjistily vyšší prevalenci metabolického syndromu<sup>6,7</sup> a dominantní podíl inzulínové rezistence<sup>8,9,10</sup>, výsledky jiných naopak svědčí o významu časného selhání  $\beta$ -buněk<sup>11,12,13</sup>. Zdá se, že důležité mohou být i etnické rozdíly. U asiátů byl popsán rychlejší vývoj dysfunkce  $\beta$ -buněk než u bílé rasy<sup>14</sup>.

Výsledky prezentované průřezové studie, do které bylo zařazeno 200 zdravých prvostupňových příbuzných nemocných s T2D a 76 zdravých jedinců bez rodinné anamnézy T2D, ukazují primárně na vyšší hodnoty inzulínu, glykemií a větší plochu pod křivkou glykemií (AUC) během orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) u oněch příbuzných jedinců. Byla u nich také zaznamenána tendence k nižší koncentraci inzulínu v prvních 30 minutách, a potom vyšší hladiny inzulínu během dalších minut oGTT. Chybění této časné fáze sekrece inzulínu s následnou opožděnou hypersekrecí bývá časným projevem dysfunkce  $\beta$ -buněk. I když prvostupňoví příbuzní měli vyšší hladinu triglyceridů, nelišili se od kontrol v jiných specifických parametrech odrážejících inzulínovou rezistenci včetně indexů inzulínové senzitivity, které byly získány pomocí hyperinzulinových euglykemických klempů. Autoři to zdůvodňují tím, že kontroly měly kupodivu vyšší BMI (měly také vyšší hmotnost a poměr pas/boky). To byl asi také důvod, že u nich bylo patrné i více aterogenní lipidové spektrum (signifikantně nižší HDL- a vyšší LDL-cholesterol). Dle mého názoru bylo hlavní limitací této studie, že kontroly byly signifikantně (v průměru asi o 3 roky) starší, což mohlo mít vliv na výše uvedené výsledky. Autoři proto následně provedli párování vyšetřených jedinců (s použitím propensity skóre pro věk, sex a BMI) a novou analýzu (v ní bylo porovnáváno jen 73 příbuzných a 73 kontrol). Primární výsledky tzn. vyšší hodnoty inzulínu, glykemií a větší plocha pod křivkou glykemií (AUC) během oGTT

u prvostupňových příbuzných nemocných s T2D ve srovnání s jedinci bez rodinné anamnézy T2D však zůstaly stejné. Nebyly zaznamenány rozdíly v ukazatelích inzulínové rezistence.

Výsledky této studie svědčí pro iniciální podíl dysfunkce  $\beta$ -buněk na rozvoji poruchy glukózové tolerance u prvostupňových příbuzných nemocných s T2D. Podíl inzulínové rezistence by u nich měl být tedy až sekundární a na jejím vývoji by se více než genetika mohly uplatnit epigenetické vlivy (zejména negativní efekt nezdravého životního stylu – kouření, nedostatek pohybu, nezdravá strava a nárůst hmotnosti). Je zajímavé, že k podobným výsledkům dospěla také studie Emersona et al.<sup>15</sup> Ta u prvostupňových příbuzných nemocných s T2D zjistila, že ve srovnání s kontrolami s negativní rodinnou anamnézou T2D se u nich na vývoji poruchy glukózové tolerance podílí porucha sekrece inzulínu kvantitativně více než porucha inzulínové senzitivity. Genetická predispozice k vývoji T2D se tedy projeví především omezenou schopností zvýšit produkci inzulínu, která by jinak mohla kompenzovat eventuálně přítomnou inzulínovou rezistenci, a to zejména v časné postprandiální fázi<sup>1,15</sup>.

Důležitým zjištěním prezentované studie je také konzistentní nález signifikantně zvýšených postprandiálních glykemií ve 120. minutě oGTT (na rozdíl od glykemií na lačno, kde u prvostupňových příbuzných nemocných s T2D nebyl ve srovnání s kontrolami významný rozdíl). Tento nález má praktický dopad, neboť oGTT tak představuje jednoduchý test, který u těchto rizikových jedinců zřejmě odhalí přechod do prediabetu dříve než pouhé měření glykemie na lačno.

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – NRE, LF UP a FN Olomouc

Zdroje:

1. Henninger J, Rawshani A, Hammarstedt A, Eliasson B. Metabolic characteristics of individuals at a high risk of type 2 diabetes - a comparative cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2017; 17: 40.
2. Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, et al. Obesity and heredity in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus in 32,662 adult white women. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 112–121.
3. Stadler M, Pacini G, Petrie J, et al. Beta cell (dys) function in non-diabetic offspring of diabetic patients. *Diabetologia*



- 2009; 52: 2435–2444.
4. Wagner R, Thorand B, Osterhoff MA, et al. Family history of diabetes is associated with higher risk for prediabetes: a multicentre analysis from the German Center for Diabetes Research. *Diabetologia* 2013; 56: 2176–2180.
  5. Zhang Y, Luk AOY, Chow E, et al. High risk of conversion to diabetes in first-degree relatives of individuals with young-onset type 2 diabetes: a 12-year follow-up analysis. *Diabet Med* 2017; 34: 1701–1709.
  6. Siewert S, Filipuzzi S, Codazzi L, et al. Impact of metabolic syndrome risk factors in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Rev Diabet Stud* 2007; 4: 177–184.
  7. Janghorbani M, Amini M. Metabolic syndrome in first degree relatives of patients with type 2 diabetes: Incidence and risk factors. *Diabetes Metab Syndr* 2011; 5: 201–206.
  8. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, et al. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2006; 55: 1114–1120.
  9. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; 373: 2215–2221.
  10. Liu J, Wu YY, Huang XM, et al. Ageing and type 2 diabetes in an elderly Chinese population: the role of insulin resistance and beta cell dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1790–1797.
  11. Cnop M, Vidal J, Hull RL, et al. Progressive loss of beta-cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 677–682.
  12. Qian L, Xu L, Wang X, et al. Early insulin secretion failure leads to diabetes in Chinese subjects with impaired glucose regulation. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 144–149.
  13. Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, et al. Impact of impaired insulin secretion and insulin resistance on the incidence of type 2 diabetes mellitus in a Japanese population: the Saku study. *Diabetologia* 2013; 56: 1671–1679.
  14. Hulman A, Simmons RK, Brunner EJ, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study. *Diabetologia* 2017; 60: 1252–1260.
  15. Emerson P, Van Haeften TW, Pimenta W, et al. Different pathophysiology of impaired glucose tolerance in first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 602–607.

## Mortalita nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu v závislosti na BMI v porovnání s nediabetiky

**Celónárodní švédská studie s nově diagnostikovanými diabetiky 2. typu nepotvrdila paradox výrazné obezity u diabetu 2. typu z hlediska vlivu na mortalitu.**

Studie analyzovala 149 345 pacientů s diabetem 2. typu trvajícím nejvýše 5 let (průměrný věk 59,6 roku, 40 % žen) a 743 907 kontrolních jedinců. Porovnávala mortalitu mezi těmito skupinami v závislosti na BMI.

V průběhu 5,5 roku sledování zemřelo 11,7 % diabetiků a 9,2 % jedinců z kontrolní skupiny. **Krátkodobá celková mortalita** byla u diabetiků mírně nižší než u kontrolní populace s výjimkou diabetiků s BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>. Tvar křivky mortality v závislosti na BMI měl u diabetiků tvar písmene J s nejnižším rizikem úmrtí v porovnání s kontrolními jedinci při BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup> (HR = 0,81; 95% CI 0,75–0,88).

**Dlouhodobá mortalita** u osob, které žily po 5 letech sledování se lišila v jednotlivých věkových

skupinách. U diabetiků starších 65 let byla mortalita významně zvýšená při BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> (o 21 % při BMI 35–40 kg/m<sup>2</sup> a o 76 % při BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>, ale také o 18 % při BMI 20–25 kg/m<sup>2</sup>), zatímco u diabetiků do 65 let byla mortalita významně vyšší než u kontrolních jedinců ve všech kategoriích BMI s více než dvojnásobným zvýšením při BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>. Tvar křivky dlouhodobé mortality v závislosti na BMI měl v obou těchto věkových kategoriích opět tvar písmene J. Nejnižší nárůst dlouhodobé mortality oproti kontrolní populaci byl pozorován u diabetiků s BMI 25–35 kg/m<sup>2</sup>.

Autoři uzavírají, že dlouhodobá mortalita je u diabetiků 2. typu s BMI 25–35 kg/m<sup>2</sup> zvýšena v porovnání s běžnou populací jen mírně. Při vyšších hodnotách BMI však výrazně narůstá.

Zdroj: Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, et al. BMI and Mortality in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Comparison With Age- and Sex-Matched Control Subjects From the General Population. *Diabetes Care*. 2018 Mar; 41(3): 485–493.



## Komentář

Můj komentář bude spíše k úvaze či k diskusi, co mě napadá po přečtení studie.

Autoři článku opět otvírají otázku tzv. paradoxu obezity. Tímto tématem se zabývá literatura v posledních letech. Jedním z důvodů je jistě celkově stále prodlužující se délka života, kdy máme nyní nově otevřenou cestu pozorovat, a to i v řadě případů dlouhodobě perspektivně, rozsáhlé skupiny lidí. Proto si myslím, že můžeme narazit na skutečnosti, o kterých bychom třeba před 15–20 lety nediskutovali. V předloženém článku zde porovnávají dostatečně velké skupiny, o které mohou dobře statisticky opřít své výsledky. Jistě je vhodné připomenout, že švédská populace je velmi podobná té naší (Evropa, převážně bílá populace, podobné klimatické podmínky atd.). Data ze švédského diabetického registru NDR evidují od roku 1996 písemně a od roku 2002 elektronicky – což je úžasné. Vybrání byli recentní diabetici, kde se dá očekávat, že zatím nemají žádné diabetické komplikace. Studie upozornila na fakt, že diabetes je spojován s obezitou, ale málo je znám rozdíl krátkodobé a dlouhodobé mortality u obézních diabetiků a srovnání s podobně obézními, ale bez diabetu. V naší literatuře např. v roce 2011 uvádí doc. Hainer že diabetes zvyšuje riziko předčasného úmrtí: 5x u obézních diabetiků, a dokonce 8x u obézních diabetiček.<sup>1</sup>

Počty úmrtí jak krátkodobé, tak dlouhodobé odpovídají známé J křivce v závislosti na BMI. Zajímavý je nález nižšího počtu úmrtí do 5 let od počátku sledování (HR = 0,81) u diabetiků s 1. stupněm obezity (BMI 30–35) v porovnání s nediabetiky. Dlouhodobá mortalita ukazuje nižší počet u diabetiků s nadváhou (BMI 25–30) oproti kontrolám. V obou předchozích skupinách se jedná o nekuřáky s věkem do 65 let. Ve skupině nediabetiků ale mohou hrát jistě roli i jiné konkomitantní choroby. Dá se předpokládat, že pacienti s nově diagnostikovaným diabetem budou častěji a více vyšetřeni než ostatní běžná populace, a tudíž se u nich mohou zachytit a léčit i jiná onemocnění. Dále studie



upozorňuje na to, že hmotnost – v rozmezí normální váhy až do obezity 2. stupně – nehraje významnější roli v dlouhodobé mortalitě u lidí nad 65 let. Tady lze dovozovat, že v tomto ještě relativně nízkém věku, pokud má dotyčná osoba nějaké chronické onemocnění, pak v zemi jako je Švédsko, bude velmi dobře lékařsky kontrolované.

Závěry jsou podobné jako výsledky např. studie PROactive.<sup>2</sup> Nepřekvapující je zvýšená celková mortalita u kuřáků na kardiovaskulární onemocnění – oproti nekuřákům ve všech skupinách jak s, tak bez DM.

Článek odporuje i všeobecně přijímané doporučení, že intenzivní léčba obezity včetně bariatrické léčby má být u pacientů do 60 let věku – aby se snížila rizika a komorbidity, které ještě nejsou rozvinuté, a z následného zlepšení stavu po zásadní redukci váhy mohli pacienti ještě profitovat.<sup>3</sup>

U BMI nad 40 stoupá J křivka úmrtí velmi strmě u obou skupin. Na dlouhodobém vyšším úmrtí diabetiků ve všech skupinách se jistě podílí komorbidity.

Toto téma má několik rovin. První, zda je BMI tím pravým indexem k posuzování nadváhy? BMI je již starý index, nevystihuje podíl tukové a svalové hmoty, není zde zohledněna ani výška, či věk, ani pohlaví. Podle vlastní letité zkušenosti z obezitologické ambulance mají naši pacienti i po značné redukci váhy stále vysoké BMI, ale již prakticky normální množství tukové tkáně dle bioimpedance. Prognosticky významnější je fyzická aktivita, a tedy množství svalové tkáně, svalová síla a též správný obvod pasu než celkové množství tukové tkáně. Další rovinou je, že trefně poukazuje na tzv. paradox obezity. Paradox obezity se diskutuje v odborné veřejnosti v posledních letech a po rozsáhlých diskuzích lze uzavřít že obezita vyšších stupňů (BMI nad 35) je jistě škodlivá svými metabolickými, mechanickými a duševními komplikacemi. Nicméně existují situace, kdy mírný stupeň nadváhy – tedy zvýšené množství tukové tkáně v těle – je protektivní a může prodloužit život. To platí např. u chronického srdečního a renálního selhání,



onkologické nemoci, CHOPN, stav po CMP a řada dalších stavů. Během svého profesního života si stále více připomínám častá česká rčení, které vychází z letitých zkušeností našich předků „až bude bída, tak tlustý budou hubený a hubený budou...“. Zkrátka v situacích, kdy dochází k nechutenství a kachexii má tělo dostatečné množství zásobní energie. Je pravděpodobné že u nadváhy, či diabetiků s nadváhou bez komplikací, je též mortalita nejmenší.<sup>4</sup>

MUDr. Petra Šrámková  
zástupce přednosta, primářka kliniky,  
OB klinika a.s., Centrum pro léčbu obezity  
a metabolických poruch, Praha

Zdroje:

1. Hainer V. et al., Základy klinické obezitologie, *Grada* 2011; 21-24.
2. Doehner W. et al., Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population., *J Cardiol.* 2012 Dec 15; 162(1): 20-6.
3. Yumuk V., Tsigos C., Fried M. et al., European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015 Dec; 8(6): 402-424.
4. Hainer V., Aldhoon I., Obesity Paradox Does Exist, *Diabetes Care.* 2013 Aug; 36(Suppl 2): S276-S281.

## Výsledky převedení pacientů s diabetem 1. a 2. typu na inzulin degludek z jiného bazálního inzulinu v reálné praxi

**Studie EU-TREAT potvrdila výsledky kontrolovaných klinických studií a prokázala, že převedení diabetiků 1. i 2. typu z jiného bazálního inzulinu na inzulin degludek je spojeno s významným snížením rizika hypoglykemie i v běžné praxi.**

Inzulin degludek je bazální inzulin, jehož mechanismus účinku umožňuje dlouhodobé působení přesahující 42 hodin s nízkou mírou variability anti-hyperglykemického účinku. V klinických studiích prokázal nižší výskyt hypoglykemie při srovnatelné míře glykemické kompenzace.

Cílem multicentrické, retrospektivní studie EU-TREAT bylo zhodnotit klinickou účinnost inzulinu degludek po převedení pacientů s diabetem 1. a 2. typu z jiného bazálního inzulinu v běžné praxi. Všichni pacienti byli převedeni na inzulin degludek nejméně 6 měsíců před zahájením sběru dat. Vstup do studie byl definován jako poslední zdravotní záznam z období tří měsíců před první preskripcí inzulinu degludek.

Zařazeno bylo 1 717 diabetiků 1. typu a 833 diabetiků 2. typu. Diabetici 1. typu měli průměrný věk 47,7 roku, délku trvání diabetu 21,8 roku a délku inzulinoaterapie 21,2 roku. Téměř všichni užívali režim bazál-bolus. 51,7 % užívalo inzulin glargin U100 a 42,3 % inzulin detemir. Za 6 měsíců od vstupu do studie u nich došlo k poklesu průměrného HbA<sub>1c</sub> o 2,2 mmol/mol (95% CI -2,6 až -2,0 mmol/mol,  $p < 0,001$ ). Výskyt hypoglykemie byl o 21 % nižší než při předchozí inzulinoaterapii, přičemž riziko nezávažné noční hypoglykemie bylo o 46 % nižší a riziko závažné hypoglykemie o 85 % nižší než před změnou inzulinu (všechna  $p < 0,001$ ). Celková denní dávka inzulinu se navíc snížila o 4,88 j. ( $p < 0,001$ ).

Průměrný věk zařazených diabetiků 2. typu byl 64,6 roku, délka trvání diabetu 17,5 roku a délka inzulinoaterapie 9,7 roku. Režim bazál-bolus užívalo 74,5 % pacientů. U 49,8 % pacientů byl podáván inzulin detemir a u 31,1 % inzulin glargin U100. Při převedení na inzulin degludek se nezměnil počet





předepsaných antidiabetik. Hladina HbA<sub>1c</sub> se za 6 měsíců po převedení na inzulín degludek snížila o 5,6 mmol/mol (95% CI -6,3 až -4,7 mmol/mol,  $p < 0,001$ ). Výskyt hypoglykemie klesl o 61 % ( $p < 0,001$ ), z toho riziko nezávažné noční hypoglykemie o 90 % ( $p < 0,001$ ) a riziko závažné hypoglykemie o 92,5 % ( $p = 0,004$ ). Celková denní dávka inzulínu byla s inzulínem degludek nižší o 2,48 j. ( $p = 0,006$ ).

Výsledky po 12 měsících léčby inzulínem degludek byly podobné jako po 6 měsících.

Tato observační studie prokázala zlepšení glykemické kompenzace a nižší riziko hypoglykemie po převedení diabetiků 1. a 2. typu na inzulín degludek z jiného bazálního inzulínu v běžné praxi.

Zdroj: Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, et al. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludek after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar; 20(3): 689–697.

## Komentář

Inzulín degludek byl uveden na český trh v únoru 2019, o mnoho let později než v okolních zemích. Díky tomu má však již publikované úplné portfolio studií – jsou známy nejen výsledky studií fáze III, ale byla publikována i studie DEVOTE s kardiovaskulárními cíli a dvě studie z „reálného světa“, EU-TREAT a ReFleCT.



Studie v kategorii „real world evidence“ (dále RWE) jsou pro diabetology stále novinkou a postupně se učíme rozumět tomu, jak se taková studie vztahuje k naší vlastní praxi. Realizace velkých RWE studií je umožněna používáním elektronických informačních systémů v běžné praxi. Digitalizace primárních informací a používání vyhledávacích algoritmů jsou cestou k získání přesných dat o osudu pacientů v různých klinických situacích. Stále je třeba mít ovšem na paměti, že design RWE studie se zásadně liší od studie randomizované

(RCT). Pacienti nejsou k terapii přiřazeni náhodně, ale na základě vědomého rozhodnutí lékaře. RWE studie nedokazuje kauzalitu jevů, pouze jejich asociaci. Výsledky RWE jsou ovlivněny řadou zkreslení, takzvaných „bias“, které se ve studiích typu RCT snažíme eliminovat pomocí randomizace.

Klinické studie fáze III s inzulínem degludek byly designovány jako RCT. Porovnávaly degludek s inzulínem glargin U100, který lze považovat za „zlatý standard“ na poli bazálních inzulínových analogů. Výsledkem většiny z nich bylo, že kompenzace se v obou větvích signifikantně nelišila, s inzulínem degludek byla ale významně snížena incidence hypoglykemií, a to jak všech, tak nočních a těžkých.

Tento výsledek se v reálné praxi snažila potvrdit i studie EU-TREAT. Jednalo se o studii retrospektivní, založenou na dokumentaci pacientů. Měla pouze jednu studovanou skupinu a porovnávala efekt inzulínu degludek s efekty inzulínu, který měli pacienti před degludekem.

Primárním cílem byla redukce HbA<sub>1c</sub> po 3 a 6 měsících od převedení na degludek. Tohoto cíle bylo dosaženo u diabetu 1. i 2. typu. Výraznější redukce HbA<sub>1c</sub> dosáhli lidé s T2DM (zlepšili se o průměrných 5,6 mmol/mol). V obou skupinách bylo zlepšení pozorovatelné již po 3 měsících léčby a zůstalo stejné do 6. měsíce léčby. Zajímavé je, že se pacienti zlepšili, ačkoli celková dávka inzulínu se mírně snížila. Pokud jde o hypoglykemie, bylo zaznamenáno méně hypoglykemií celkově, lehkých v noci i těžkých. Redukce těžkých hypoglykemických příhod dosahovala 85 % u T1DM a 92 % u T2DM.

Hypoglykemie stále tvoří bariéru ve snaze o zlepšení kompenzace diabetu. Tuto bariéru vnímají jak pacienti, tak lékaři. Obavy z hypoglykemie jsou příčinou toho, že v běžné praxi málokdy implementujeme tak přísná titrační schémata jako v klinických studiích. Nedostatečná práce s dávkou bazálního inzulínu pak vyústí v horší průměrnou kompenzaci než ve studiích.

Na základě studie EU-TREAT můžeme v reálné praxi očekávat, že převod na inzulín Tresiba zvládne pacient bez většího rizika hypoglykemie. Absence



hypoglykemie je branou k samostatné nebo asistované titraci dávky k cílové ranní glykemii kolem 6 mmol/l. Dlouhý poločas degludeku slibuje pokrytí nejen noční, ale i denní doby bazálním inzulinem a měli bychom být připraveni na úpravu dávky prandiálního inzulinu, pokud jej pacient aplikuje. Celková dávka inzulinu se totiž v EU-TREAT snížila u diabetu obou typů.

Studie EU-TREAT potvrzuje, že úspěšnou terapií inzulinem degludek lze realizovat i mimo poněkud

sterilní prostředí randomizované klinické studie. Snížení rizika hypoglykemie otevírá dveře k účinné titraci a efektivnímu sladění akce bazálního a prandiálního inzulinu.

Zlepšení kompenzace u pacientů vyžadujících podávání exogenního inzulinu zůstává výzvou, použití inzulinu degludek nám však může výrazně pomoci při jejím zvládnutí.

MUDr. Barbora Doležalová  
IDE CR s.r.o., Chrudim

## Vildagliptin přidáný k metforminu u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu potvrdil účinnost a bezpečnost v reálné praxi

**Studie G-FORCE hodnotila přínos vildagliptinu po přidání k metforminu s možností podávání fixní kombinace vildagliptinu s metforminem v jedné tabletě (po 3 měsících kombinované terapie) z hlediska snížení hladiny HbA<sub>1c</sub>, glykemie nalačno a podílu pacientů s dosažením cílových hodnot glykemické kompenzace.**

Studie proběhla v ordinacích 314 praktických lékařů a zařadila 1 230 diabetiků 2. typu, u nichž se lékař rozhodl přidat ke stávající léčbě metforminem a případně i dalšími antidiabetiky vildagliptin. Vyšetření proběhlo při vstupu do studie, po 105 dnech a po 180 dnech.

Průměrný věk pacientů byl 63,9 roku, doba od diagnózy diabetu 6,6 roku, průměrná vstupní hladina HbA<sub>1c</sub> 8,2 %, vstupní glykemie nalačno 171 mg/dl, BMI 30,2 kg/m<sup>2</sup>. Před nasazením vildagliptinu užívalo kromě metforminu 33 % pacientů sulfonylureu, 16 % glitazonu a 14 % repaglinid.

Po 180 dnech léčby s přidáním vildagliptinem došlo k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 55,2 mmol/mol a glykemie nalačno o 7,8 mmol/l. Podíl pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> (< 53 mmol/mol), se zvýšil z 8,6 % na 44,6 % a cílových hodnot lačné glykemie (< 7,0 mmol/l) ze 14,2 % na 42,8 %. Mezi 2. a 3. návštěvou ve studii (na 2. návštěvě mohla být nasazena fixní kombinace metforminu s vildagliptinem) došlo navíc ke zlepšení adherence s léčbou.

Vildagliptin v této studii potvrdil účinnost a bezpečnost po přidání k metforminu u diabetiků 2. typu v běžné praxi a ukázal, že vhodnou alternativou kombinované léčby může být fixní kombinace s metforminem v jedné tabletě. Vedl ke zvýšení podílu pacientů s dosažením cílových hodnot glykemické kompenzace.

Zdroj: Van Gaal L, Hermans MP, Daci E, et al. Effectiveness and Tolerability of Vildagliptin and the Single Pill Combination of Vildagliptin and Metformin in „Real-World“ Management of Type 2 Diabetes Mellitus: The G-FORCE Study. *Diabetes Ther.* 2019 Mar 27. [Epub ahead of print]



## Komentář

### Vildagliptin v reálné klinické praxi aneb kam se nám v novém konsenzu léčby DM 2. typu poděly gliptiny?



Léčba diabetu 2. typu se díky dostupnosti mnoha nových léků i různorodosti stává opravdu velmi komplikovanou disciplínou, kterou zvládnou jen ti nejlepší – tedy my diabetologové ☺. Velkou pozornost pochopitelně vyvolalo zveřejnění společného konsenzu ADA/ /EASD o léčbě DM 2. typu, které poměrně zásadním způsobem mění doporučení a stratifikuje přístup k pacientům podle míry kardiovaskulárního rizika s rozdělením na ty, kteří již mají anamnézu kardiovaskulární příhody a ty, kteří ji dosud nemají. U nemocných v sekundární prevenci jsou na základě výsledků kardiovaskulárních studií preferovány GLP-1 agonisté nebo glifloziny s potvrzenou kardioprotektivitou, které se na prvních místech algoritmu objevují i v rámci doporučení u nemocných se snahou o snížení hmotnosti nebo léčby s minimálním rizikem hypoglykemie. Co mi v současném algoritmu možná trochu chybí, je doporučení pro nemocné v primární prevenci (bez přítomnosti kardiovaskulárních komplikací), kteří potřebují jednoduchou a dobře tolerovanou léčbu. Takových pacientů není vůbec málo a troufnu si říci, že právě zde by podávání gliptinů (zejména ve fixní kombinaci s metforminem) mohlo být výbornou možností.

Při intenzivní (a jistě důležité) diskusi o vlivu antidiabetické léčby na kardiovaskulární komplikace někdy trochu ustupuje do pozadí fakt, že potřeba dobré kompenzace diabetu je bezpodmínečně nutná především pro prevenci komplikací mikrovaskulárních. Citovaná studie s akčním názvem

G-FORCE je hezkým příkladem toho, že gliptiny jsou velmi dobrou možností, jak uspokojivé kompenzace diabetu u našich pacientů dosáhnout.

Tato studie proběhla v ordinacích 314 praktických lékařů a zahrnula 1 230 diabetiků 2. typu, u kterých byl ke stávající léčbě metforminem nebo dalšími antidiabetiky přidán vildagliptin. Pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců. Průměrný věk pacientů byl 63,9 roku, doba od diagnózy diabetu 6,6 roku, vstupní HbA<sub>1c</sub> 8,2 % a BMI 30,2 kg/m<sup>2</sup>. Před nasazením vildagliptinu užívalo kromě metforminu 33 % pacientů sulfonylureu, 16 % glitazonu a 14 % repaglinid.

Po 6 měsících po přidání vildagliptinu došlo k poklesu HbA<sub>1c</sub> na 7,2 %, což odpovídá v našich jednotkách hodnotě zhruba 55 mmol/mol a snížení o 1 % (10 mmol/mol) oproti výchozí hladině. Podíl pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> (< 53 mmol/mol), se zvýšil z 8,6 % na 44,6 %, navíc došlo ke zlepšení adherence s léčbou, což bylo velmi pravděpodobně dáno využitím fixní kombinace metforminu a vildagliptinu.

Dovolím si konstatovat, že tato studie je dalším důkazem o dobré účinnosti a také velmi dobré adherenci k léčbě gliptiny. Vyplývá z ní, že u mnoha pacientů může jednoduchost léčby a malý výskyt nežádoucích účinků umožnit dosažení velmi dobré kompenzace. Jakkoliv naprosto souhlasím s preferencí antidiabetik s prokázanou kardioprotektivitou u diabetiků v sekundární prevenci, domnívám se, že zejména u nemocných dosud bez anamnézy kardiovaskulárních komplikací, případně u starších nemocných s potřebou maximálně jednoduché léčby, bychom neměli zapomínat ani na gliptiny.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Centrum diabetologie a Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha



## Porovnání výdajů u diabetiků 1. typu s kontinuální inzulinovou pumpou a s aplikací několika injekcí inzulinu denně

**Devítiletá celonárodní data z reálné praxe ve Švédsku ukazují vyšší zdravotní a sociální náklady u diabetiků 1. typu, kteří používají kontinuální inzulinovou pumpu, v porovnání s pacienty, kteří si aplikují inzulin v několika denních injekcích.**

Analyzována byla data pacientů s diabetem 1. typu registrovaných ve Švédském národním registru diabetiků. Zařazeno bylo 4 991 pacientů, u nichž byla zahájena léčba kontinuální inzulinovou pumpou v letech 2005–2013, a 9 247 kontrolních pacientů s diabetem 1. typu odpovídajících dle propensity skóre, kteří užívali inzulin v několika injekcích denně. Hodnoceny byly longitudinální údaje o nákladech na ambulantní a nemocniční péči, na farmakoterapii, jednorázové zdravotnické pomůcky, finanční podporu při pracovní neschopnosti, při nezaměstnanosti a v předčasném důchodu v období 2005–2013.

Průměrný věk analyzovaných pacientů byl 34 let, průměrná délka trvání diabetu 21 let a průměrná vstupní hodnota  $HbA_{1c}$  65 mmol/mol. Výsledky vycházejí ze 73 920 pacientoroků sledování při průměrné délce sledování 5 let na pacienta. Ukázaly významně vyšší roční náklady u diabetiků s inzulinovou pumpou než u pacientů s injekcemi inzulinu: 12 928 USD vs. 9 005 USD,  $p < 0,001$ . Náklady na zdravotní péči zahrnující výdaje za léky a jednorázové zdravotnické prostředky představovaly 73 % nákladů u pacientů s pumpou a 63 % u pacientů s injekcemi. Z celkového rozdílu ročních nákladů 3 923 USD činil rozdíl v nákladech na léky a jednorázové zdravotnické prostředky 3 600 USD. U pacientů s pumpou byl také zjištěn významně vyšší počet ambulantních vyšetření (3,8 vs. 3,5/rok,  $p < 0,001$ ). Analýza podskupin ukázala vyšší náklady u osob s nižším vzděláním, nižšími příjmy, u žen a starších jedinců.

Tyto robustní výsledky ukazují větší zvýšení hmotných výdajů u diabetiků 1. typu s kontinuální inzulinovou pumpou v porovnání s pacienty léčenými několika denními injekcemi inzulinu než předchozí analýzy nákladové efektivity.

Zdroj: Toresson Grip E, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Real-World Costs of Continuous Insulin Pump Therapy and Multiple Daily Injections for Type 1 Diabetes: A Population-Based and Propensity-Matched Cohort From the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): 545–552.

### Komentář

Prezentované výsledky dobře popisují situaci v běžné klinické praxi. Real-world data, se kterými se v poslední době nemálo setkáváme, doplňují a obohacují klasické randomizované studie. Velkým přínosem je často dlouhodobé trvání studie, velké počty reálných pacientů, nikoli těch, kteří splní přísná vstupní kritéria randomizované studie, tak jak tomu bylo v této práci.



Kohorta pacientů byla mladá s poměrně malým zastoupením orgánových komplikací. Kardiovaskulární komplikace byly přítomny u 2,5 % pacientů v obou větvích, na rozdíl od srovnávané studie z roku 2015 (Steineck, 2015), kde bylo zastoupení 5 % versus 8 % ve skupině CSII versus MDI. Odlišnost v kohortách mohla být jedním z vysvětlení, proč ve zmíněné studii vycházel dražší režim MDI.

Podobně modely Roze a kolektivu (Roze, 2015), porovnávající CSII vs. MDI, hovoří ve prospěch CSII, a to zejména na základě redukce  $HbA_{1c}$  a počtu hypoglykemií, které jsou důležitými faktory ke snížení celkových nákladů na léčbu.

Na některé otázky nelze nyní odpovědět. Jaký by byl výstup pro současnou generaci pacientů?



Nejstarší pacienti v prezentované studii dostali diabetes v letech 1960–1980(!), kdy byly léčebné možnosti zásadně odlišné v porovnání se současností. Upozorněme zejména na systémy kontinuálního monitorování glykemie (CGMS). Ukazuje se, že právě CGMS bude rozhodující pro sledované endpointy, a to nezávisle na cestě aplikace inzulínu – CSII vs. MDI (Šoupal, 2016). Pro podrobné analýzy budeme tedy muset zohledňovat nikoli pouze režim aplikace inzulínu, ale i užitý systém monitorace hladin glukózy. Tento moment nebyl v uvedené studii zkoumán.

MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.  
I. interní klinika FN Motol, Praha

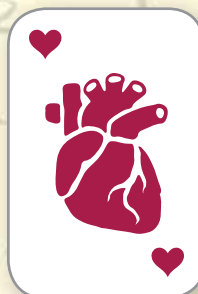
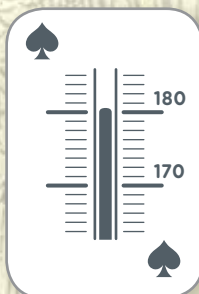
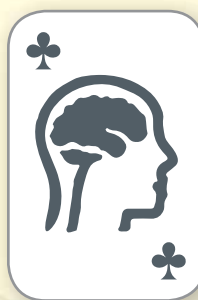
Zdroje:

1. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B et al: Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350: h3234.
2. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, de Portu S, Norgaard K, Pickup KC: Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2015; 32: 1415–1424.
3. Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M, Škrha J, Svačina Š, Prázný M. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016 Sep; 18(9): 532–8. doi: 10.1089/dia.2016.0171. Epub 2016 Aug 2.

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

Máte zájem dostávat  
**ZDARMA**  
do Vaší schránky tento  
**ČASOPIS?**





**Kongres ambulantní diabetologie**

# **„Aktuality v diabetologii Poděbrady 2019“**

**31. 10.-2. 11. 2019  
Lázeňská kolonáda v Poděbradech**

[www.kongresAD.cz](http://www.kongresAD.cz) • [www.gsymposion.cz](http://www.gsymposion.cz)



## Letem světem

1

**Americký regulační úřad FDA na základě výsledků studie CREDENCE přednostně přezkoumá žádost o schválení nové indikace canagliflozinu – snížení rizika konečného stadia onemocnění ledvin, zdvojnásobení sérové hladiny kreatinu a úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin u pacientů s diabetem 2. typu. 22. května 2019 to oznámila společnost Janssen Pharmaceutical Companies. V případě schválení bude canagliflozin prvním antidiabetikem pro léčbu diabetického onemocnění ledvin.**

Zdroj: U.S. FDA Grants Priority Review of INVOKANA® (canagliflozin) sNDA for the Treatment of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes.

<https://www.jnj.com/u-s-fda-grants-priority-review-of-invokana-canagliflozin-snda-for-the-treatment-of-chronic-kidney-disease-in-patients-with-type-2-diabetes>

2

Mezinárodní, randomizovaná, zkřížená studie prokázala použitelnost domácího podávání inzulínu pomocí 24hodinového systému s uzavřenou smyčkou u dětí s diabetem 1. typu ve věku 1–7 let. Výsledky glykemické kompenzace byly stejné při použití ředěného inzulínu (U20) a standardního inzulínu (U100).

Zdroj: Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, et al. KidsAP Consortium. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): 594–600.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/4/594.long>

3

Nová analýza epidemiologické studie DCCT/EDIC, zahrnující 1 441 diabetiků 1. typu, po 30 letech sledování ukázala, že vyšší dávky inzulínu byly spojeny s méně příznivým kardiometabolickým profilem. Jednalo se o vyšší BMI, tepovou frekvenci a hladinu triglyceridů a nižší hladinu HDL cholesterolu. Nesouvisely ale s rizikem kardiovaskulárních onemocnění.

Zdroj: Braffett BH, Dagogo-Jack S, Bebu I, et al. DCCT/EDIC Research Group. Association of Insulin Dose, Cardiometabolic Risk Factors, and Cardiovascular Disease in Type 1

Diabetes During 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): 657–664.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/4/657.long>

4

Porovnání absolutního rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění podle hladiny glykemie nalačno ukázalo 1,3–3,6x vyšší riziko u osob, u nichž ve středním věku dojde ke zvýšení hodnot nad hranici diabetu ( $\leq 7,0$  mmol/l). Výsledky vycházejí ze sdružené analýzy dat ze 7 kohortových studií a zdůrazňují význam monitorování glykemie u osob ve středním věku v rámci kardiovaskulární prevence.

Zdroj: Bancks MP, Ning H, Allen NB, et al. Long-term Absolute Risk for Cardiovascular Disease Stratified by Fasting Glucose Level. *Diabetes Care*. 2019 Mar; 42(3): 457–465. doi: 10.2337/dc18-1773. Epub 2019 Jan 7.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/3/457.long>

5

Podle výsledků dosud největší studie případů a kontrol u diabetu se zdá, že větší množství svalové hmoty a svalová síla znamenají nižší riziko diabetu. Nižší riziko diabetu může souviset také s větší silou stisku ruky a množstvím netukové hmoty.

Zdroj: Yeung CHC, Au Yeung SL, Fong SSM, Schooling CM. Lean mass, grip strength and risk of type 2 diabetes: a bi-directional Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2019 May; 62(5): 789–799.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-019-4826-0>

6

Děti z těhotenství matek s neléčeným gestačním diabetem mají významně častěji poruchu glukózové tolerance, inzulínovou rezistenci a omezenou kompenzaci zprostředkovanou  $\beta$ -buňkami než děti matek bez gestačního diabetu.

Zdroj: Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, et al. HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019 Mar; 42(3): 372–380.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/3/372.long>



## 7

Izraelská kohortová studie ukázala souvislost mezi diabetem a rizikem intrakraniálního krvácení u osob nad 40 let věku. Přítomnost diabetu zvyšovala riziko intrakraniálního krvácení o 36 %, přičemž riziko stoupalo s délkou trvání diabetu.

Zdroj: Saliba W, Barnett-Griness O, Gronich N, et al. Association of Diabetes and Glycated Hemoglobin With the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): 682–688.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/4/682.long>

## 8

Podle údajů z holandského registru maligních nádorů je u žen s diabetem 2. typu častěji diagnostikován karcinom prsu pokročilejšího stadia a vyššího stupně než u žen bez diabetu. Tato studie naopak neukázala souvislost agresivnější formy karcinomu prsu s užíváním inzulinu.

Zdroj: Overbeek JA, van Herk-Sukel MPP, Vissers PAJ, et al. Type 2 Diabetes, but Not Insulin (Analog) Treatment, Is Associated With More Advanced Stages of Breast Cancer: A National Linkage of Cancer and Pharmacy Registries. *Diabetes Care*. 2019 Mar; 42(3): 434–442.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/3/434.long>

## 9

Metaanalýza dvou randomizovaných, kontrolovaných studií ukázala, že inhibitory SGLT-2 navozují pokles krevního tlaku při ambulantním 24hodinovém monitorování průměrně o 3,62/1,70 mmHg. Tento efekt zprostředkovaný zřejmě jejich natriuretickým působením je nezávislý na dávce a je srovnatelný s účinkem nízké dávky hydrochlorothiazidu.

Zdroj: Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): 693–700.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/4/693.long>

## 10

Ve studiích DPP a DPPOS byl prokázán preventivní účinek metforminu 850 mg 2x denně u osob s vysokým rizikem rozvoje diabetu během 15 let. Podskupiny, u nichž byla prevence vzniku diabetu při podávání metforminu nejpřínosnější, zahrnovaly ženy s gestačním diabetem v anamnéze a jedince s vysokou vstupní hodnotou glykemie nalačno nebo HbA<sub>1c</sub>.

Zdroj: Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identifi-

fication of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): 601–608.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/4/601.long>

## 11

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s 83 diabetiky 2. typu s depresí došla k závěru, že terapie světlem (4 týdny, 10 000 luxů) může být účinná u pacientů se silnou inzulinovou rezistencí. U účastníků s vyšší inzulinovou senzitivitou se účinek terapie světlem na příznaky deprese neprojevil.

Zdroj: Brouwer A, van Raalte DH, Nguyen HT, et al. Effects of Light Therapy on Mood and Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes and Depression: Results From a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): 529–538.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/4/529.long>

## 12

Podle dánské observační kohortové studie zahrnující 3 828 diabetiků 1. typu jsou neuropatie a nefropatie silnými nezávislými rizikovými markery mortality, zatímco přítomnost retinopatie mortalitu nezvyšuje. Nebyly nalezeny žádné důkazy, že by současný výskyt několika mikrovaskulárních komplikací diabetu byl spojen s vyšší mortalitou než přítomnost jediné komplikace. Délka trvání komplikace měla na mortalitu jen okrajový vliv.

Zdroj: Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, et al. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetologia*. 2019 Apr; 62(4): 633–643.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2F00125-019-4812-6>

## 13

7leté sledování nově diagnostikovaných diabetiků 1. typu ze studie AbATE, kteří měli po 2 letech léčby teplizumabem (protilátka hodnocená v imunoterapii a prevenci diabetu 1. typu) v základní studii detekovatelný C peptid, ukázalo pomalejší pokles C peptidu a přetrvávající imunologickou odpověď u jedinců, kteří vykázali odpověď na teplizumab po 1. roce léčby. Toto zlepšení nesouviselo s hladinou HbA<sub>1c</sub> ani s užíváním inzulinu.

Zdroj: Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, et al. Immune Tolerance Network. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2019 Apr; 62(4): 655–664.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2F00125-018-4786-9>



14

Studie TREAT se pokusila zhodnotit, zda léčba anemie před zahájením dialýzy pomocí léků stimujících erythropoézu může snížit zvýšenou mortalitu a výskyt kardiovaskulárních onemocnění popsaných u dialyzovaných pacientů s anemií. I přes zvýšení hladiny hemoglobinu nebyla léčba darbopoetinem spojena s poklesem mortality, incidence infarktu myokardu ani srdečního selhání během prvních 180 dní. Naopak byla pozorována vyšší incidence cévních mozkových příhod.

Zdroj: Mc Causland FR, Claggett B, Burdman EA, et al. Treatment of Anemia With Darbepoetin Prior to Dialysis Initiation and Clinical Outcomes: Analyses From the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis.* 2019 Mar; 73(3): 309–315.

[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(18\)31087-4/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(18)31087-4/fulltext)

15

Prospektivní kohortová analýza 4 982 účastníků studie ALLHAT ukázala, že větší variabilita glykemie nalačno mezi kontrolami je spojena se zvýšenou mortalitou diabetiků.

Zdroj: Echouffo-Tcheugui JB, Zhao S, Brock G, et al. Visit-to-Visit Glycemic Variability and Risks of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: The ALLHAT Study. *Diabetes Care.* 2019 Mar; 42(3): 486–493.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/3/486.long>

16

U pacientů s diabetem po prodělaném akutním koronárním syndromu je variabilita glykemie větší než 2,70 mmol/mol silným nezávislým prediktivním faktorem velkých nežádoucích kardiovaskulárních příhod (nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, úmrtí z kardiovaskulárních příčin) ve střednědobém výhledu (17 měsíců).

Zdroj: Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, et al. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care.* 2019 Apr; 42(4): 674–681.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/4/674.long>

17






Po krátké úpravě glykemické kompenzace cestou tříměsíční intenzifikace antidiabetické léčby dochází ke zlepšení výsledků spirometrického vyšetření, odrážejícího obstrukci dýchacích cest. Ukázala to prospektivní mezinárodní studie s 60 diabetiky 2. typu a FEV1 < 90 % predikované hodnoty.

Zdroj: Gutiérrez-Carrasquilla L, Sánchez E, Barbé F, et al. Effect of Glucose Improvement on Spirometric Maneuvers in Patients With Type 2 Diabetes: The Sweet Breath Study. *Diabetes Care.* 2019 Apr; 42(4): 617–624.

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/4/617.long>

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



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





## 5 nejvýznamnějších milníků moderní onkologie

Je to již 5 let, co Americká společnost klinické onkologie ASCO vyhlásila u příležitosti 50. výročí svého založení výsledky průzkumu, který hledal 5 milníků považovaných za největší pokrok v moderní onkologii. Hlasovalo přes 2 000 zástupců onkologické komunity, kteří vybírali z nabídky 32 milníků.

Zde jsou výsledky:

### 1) Chemoterapie MOOP dokáže vyléčit Hodgkinův lymfom

V roce 1965 ukázali vědci z Národního ústavu zdraví v USA, že kombinovaná chemoterapie ve složení mechlorethamin, vincristin, procarbazin a prednison (MOOP) navozuje dlouhodobou remisi u více než poloviny pacientů s Hodgkinovým lymfomem. Znamenalo to první naději, že pokročilý maligní nádor lze vyléčit farmakoterapií.

### 2) Vakcína proti HPV

První vakcína proti lidskému papilomaviru (HPV) schválená v roce 2006 umožnila 100% ochranu před 2 sérotypy HPV, o nichž je známo, že jsou příčinou karcinomu děložního čípku. Široké zavedení očkování touto vakcínou může dramaticky snížit výskyt cervikálních i dalších karcinomů vyvolaných tímto virem.

### 3) Imatinib změnil léčbu chronické myeloidní leukemie (CML)

Imatinib, schválený v USA v roce 2001 v podobě snadno užitelné pilulky, změnil CML z rychle smrtícího onemocnění na chronickou chorobu s 5letým přežitím téměř 90 %. Zahájil také novou éru výzkumu molekulárně cílené protinádorové léčby.

### 4) Chemoterapie PVB může vyléčit testikulární karcinom

V roce 1977 prokázala kombinace cisplatina, vinblastin a bleomycin (PVB) dosažení úplné remise onemocnění u 70 % mužů s agresivním karcinomem varlete. Spolu s pozdějším multidisciplinárním přístupem stojí tento objev v pozadí jednoho z nejúspěšnějších výsledků onkologické léčby.

### 5) Zavedení účinné antiemetické léčby umožnilo řadě pacientů dokončit chemoterapii

Zavedení ondansetronu v roce 1991 dramaticky zlepšilo kvalitu života pacientů podstupujících emetogenní chemoterapii. Antiemetogenní terapie nejen významně potlačují nauzeu a zvracení navozené chemoterapií, ale předcházejí řadě hospitalizací a umožňují dokončit celý režim léčby.

A jakých 5 milníků v moderní diabetologii považujete za největší pokrok?

*Připravila MUDr. Zuzana Zafarová*

Zdroj: ASCO Announces "Top 5" Advances in Modern Oncology. Oct 28, 2014. Dostupné na [https://connection.asco.org/magazine/features/asco-announces-\"top-5\"-advances-modern-oncology](https://connection.asco.org/magazine/features/asco-announces-\) (navštíveno 30. 4. 2019).



# Ideální kombinace pro patogenetickou terapii diabetické polyneuropatie

## První krok

### Thiogamma® Turbo-Set sol inf 10x50 ml/600 mg

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



úhrada ZP\*

## Druhý krok

### Thiogamma® 600 oral kyselina tioktová 600 mg

Potahované tablety s rychlou a uniformní biologickou dostupností



#### Thiogamma Turbo Set 600 mg infuzní roztok:

**Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 167,70 mg meglumini thioctos (odpovídá 600 mg acidum thiocticum). **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna injekční lahvička denně po dobu 2-4 týdnů s následnou možností přechodu na perorální lékovou formu. Podání formou intravenózní infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacient musí být přiměřeně sledován, neboť v souvislosti s parenterálním podáním přípravku (především u pacientů s dekompenzovaným nebo neadekvátně kontrolovaným diabetem a špatným celkovým stavem) byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku. Při výskytu raných příznaků (svědění, nauzea, slabost) musí být léčba okamžitě přerušena. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cisplatin. Může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulínu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smí být léčeny přípravkem pouze, pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: reakce v místě vpichu, alergické kožní reakce (kopřivka, svědění, ekzém a vyrážka), systémové alergické reakce (včetně šoku), změny nebo poruchy chuti, svalové křeče, diplopie, purpura, trombopatie. Není známo: po rychlém intravenózním podání se může objevit tlak v hlavě a dýchací potíže, zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforeza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchovávání:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. Vzhledem k citlivosti na světlo je nutné infuzní roztok okamžitě chránit ochranným obalem. **Dostupná balení:** Balení s 1 nebo 10 injekčními lahvičkami s obsahem 50 ml roztoku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/003/14-C. **Datum registrace:** 2. 1. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 7.8.2018. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. \*ZULP ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), 1.2.2019)

#### Thiogamma 600 Oral potahované tablety:

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg acidum thiocticum. **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně. Tablety se užívají ráno, 30 minut před jídlem, nerokousané. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cisplatin. Zásadně nepodávat současně se sloučeninami ková (železo, hořčík, vzhledem k obsahu vápníku ani s mléčnými výrobky). Může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulínu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smí být léčeny přípravkem pouze pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka a svědění), změny a/nebo poruchy chuti. Zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforeza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchovávání:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. **Dostupná balení:** PVC/PVDC/Al blister s 30, 60 nebo 100 potahovanými tabletami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/327/99-C **Datum registrace:** 10. 5. 1999. **Datum poslední revize textu SPC:** 17.10.2018. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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



## Screening glykemie/diabetu v BENU lékárnách

Ve vybraných BENU lékárnách právě probíhá screeningový program – měření hladiny glykemie v kapilární krvi pacienta, který jsme spustili přibližně před 1,5 rokem. Cílem programu je včasný a cílený záchyt, depistáž pacienta s nediagnostikovaným diabetem, zejména DM2 či PDM. Celý projekt ale významně přispívá i ke zvýšení edukace populace v této problematice a u pacientů s již diagnostikovaným diabetem ke zlepšení adherence k léčbě.

Lékárna je významným místem častého kontaktu lékárníka a pacienta, a může být využita a vnímána jako prostor pro intervenci lékárníka v screeningu nediagnostikovaného pacienta s DM2 nebo PDM. Screening probíhá formou konzultace s měřením glykemie v kapilární krvi. Lékárník dle naměřené hodnoty interpretuje výsledky pacientovi, zároveň konzultuje i jeho medikaci, režimové návyky, výskyt diabetu v rodině a hledá jiné souvislosti. Při pozitivním screeningu odesílá pacienta k lékaři pro další vyšetření. Tím naše podpora ale nekončí. Pozitivně screenované pacienty do 1–2 měsíců kontaktujeme a monitorujeme, zda akceptovali doporučení lékárníka a podstoupili další vyšetření u lékaře a zda došlo k potvrzení či vyvrácení diagnózy. Zakládáme si na přísné evidenci měření, a právě následném monitoringu pacienta. Smys-

lem projektu není pouze měření glykemie, ale také komplexní přístup, tedy sledování pacienta až do ambulance lékaře. Úzká spolupráce s lékaři, hlavně s diabetology, ale i s praktickým lékařem, je pro nás samozřejmostí a je klíčová.

Jen během minulého roku tuto službu využilo více než 1 770 pacientů. Z toho 146 pacientů bylo v čase měření již registrovaných diabetiků. Po zpracování dat z 1 632 změřených pacientů (bez diagnózy) mělo 294 zvýšenou hladinu glykemie a bylo odesláno k lékaři na další vyšetření. Výsledkem bylo, že u těchto pacientů byla následně ve 38 případech potvrzena diagnóza lékařem, a to diabetes (DM2 – 32) a prediabetes (PDM – 6), což odpovídá 2,33 % z celkově screenovaných pacientů. Výsledky screeningu v lékárně potvrzují i prevalenci nediagnostikovaného onemocnění v populaci České republiky.

Z výsledků a konzultací s pacientem vyplynulo, že určitá část o svém onemocnění tuší, ale paradoxně se ze strachu z diagnózy brání řádnému vyšetření v ambulanci. Tady vnímám silný potenciál pro intervenci lékárníka k edukaci našich pacientů ohledně důležitosti včasné diagnózy a nasazení účinné léčby i v souvislosti rozvojem komplikací DM2. Screening glykemie v lékárnách je součástí





<b>CELKOVÝ POČET MĚŘENÍ 2018</b>	<b>1 778</b>	
Pacienti s DIA (v čase měření)	146	8,21 %
<b>Pacienti bez DIA (v čase měření)</b>	<b>1 632</b>	<b>91,79 %</b>
Zvýšená hladina glykemie	294	18,01 %
Potvrzené DM2	32	1,96 %
Potvrzené PDM	6	0,37 %
Změna medikace	7	0,42 %
DM2 + PDM	38	2,33 %

doporučených postupů České diabetologické společnosti i ČLnK a jeho etablování v lékařské praxi může podpořit začátek důležité mezioborové spolupráce, kde bude nejvíce profitovat pacient.

PharmDr. Michala Belasová  
Manager a garant odborných projektů  
BENU Česká republika a.s.

Nyní je v projektu zapojeno 51 BENU lékáren. Screening provádějí speciálně přeškolení a trénovaní lékařníci, a to prostřednictvím Garantovaných kurzů ČLnK a interních školení.



<https://www.benu.cz/mereni-hladiny-glykemie>

Pacienti s diabetem 2. typu  
mohou po metforminu očekávat více

# VYUŽIJTE POTENCIÁL

**NOVINKA Ozempic®**  
Terapie podávaná jednou týdně,  
která spojuje vysokou účinnost a KV přínos<sup>1-5</sup>



**ÚČINNĚJŠÍ  
SNÍŽENÍ  
GLYKÉMIE<sup>1,2\*</sup>**



**ÚČINNĚJŠÍ A TRVALEJŠÍ  
SNÍŽENÍ TĚLESNÉ  
HMOTNOSTI<sup>1,3\*</sup>**



**PROKÁZANÝ  
KARDIOVASKULÁRNÍ  
PŘÍNOS<sup>1,3†</sup>**



Pro dospělé s diabetem 2. typu a známým KVO  
doporučuje ADA/EASD ve svém konsenzu 2018  
léčbu GLP-1 RA s prokázaným KV přínosem<sup>6</sup>

**Zkrácená informace o léčivém přípravku Ozempic® 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru, Ozempic® 1 mg injekční roztok v předplněném peru, Ozempic® 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru**

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

**Složení:** jeden ml roztoku obsahuje semaglutidum 1,34 mg. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 2 mg v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 0,25 mg v 0,19 ml roztoku. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 2 mg v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 0,5 mg v 0,37 ml roztoku. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 4 mg ve 3,0 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 1 mg v 0,74 ml roztoku. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný a studované populace viz SPC, body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně. Po 4 týdnech se má dávka zvýšit na 0,5 mg jednou týdně. Minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykémie může zvýšit dávka na 1 mg jednou týdně. Dávka 0,25 mg semaglutidu není udržovací dávkou. Týdenní dávky vyšší než 1 mg se nedoporučují. V případě, že je přípravek Ozempic® přidán ke stávající terapii metforminem a/nebo thiazolidindiony, může se aktuální dávka metforminu a/nebo thiazolidindionů ponechat beze změn. V případě, že je přípravek Ozempic® přidán ke stávající terapii deriváty sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Jestliže dojde k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po opomenutí dávky. Pokud uplynulo více než 5 dní, opomenutí dávky léku se má vynechat a další dávka se má podat v den, na který byla původně naplánována. V každém případě pak pacienti mohou pokračovat v pravidelném schématu dávkování jednou týdně. Přípravek Ozempic® se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Den podávání týdenní dávky lze v případě potřeby změnit za předpokladu, že doba mezi dvěma dávkami je alespoň 3 dny (>72 hodin). Po zvolení nového dne podávání je třeba pokračovat v dávkování jednou týdně. **Zvláštní opatření pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Použití semaglutidu se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu poruchy funkce ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud 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. Semaglutid není náhrada za inzulín. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpoužde vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** semaglutid se nesmí v těhotenství používat. Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotnět, 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 kojení dítě, nesmí se semaglutid v období kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmů (velmi časté) a zvracení (časté). Tyto účinky byly obecně lehké nebo středně závažné a měly krátkou dobu trvání. Další nežádoucí účinky jsou hypoglykémie, snížená chuť k jídlu, závrat, komplikace diabetické retinopatie, cholelitiáza, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, snížená hmotnost a zvýšená tepová frekvence. Ostatní viz SPC. **Balení:** 1,5 ml nebo 3 ml skleněná zásobní vložka, vložená do jednorázového předplněného pera. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,25 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,5 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 1 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. **Uchovávání:** uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladičkové zařízení. Po prvním použití: uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte přípravek Ozempic® před mrazem a nepoužívejte jej, pokud byl zmrazen. Pokud pero nepoužíváte, ponechte uzavřené na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po prvním otevření: 6 týdnů. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 8. února 2018. **Datum revize textu:** 10/2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Ozempic® 0,25 mg: EU/1/17/1251/002, Ozempic® 0,5 mg: EU/1/17/1251/003 a EU/1/17/1251/004, Ozempic® 1 mg: EU/1/17/1251/005 a EU/1/17/1251/006. **Další informace získáte z SmPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00, Praha 6.

**Reference:** 1. SPC přípravku Ozempic. 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingway I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. 4. SPC přípravku Bydureon. 5. SPC přípravku Trulicity. 6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018. doi:10.2337/dci18-0033.

KV=kardiovaskulární; KVO=kardiovaskulární onemocnění; ADA=American Diabetes Association; EASD=European Association for the Study of Diabetes; GLP-1 RA=agonista receptoru pro glukagon podobný peptid-1.

\*Účinnost platí pro Ozempic® ve všech studiích SUSTAIN, které zahrnovaly placebo a sitagliptin, dulaglutid, exenatid a inzulín glargin.<sup>1,2</sup>

†Ve studii SUSTAIN 6 snížil Ozempic® v porovnání s placebem KV riziko (úmrť z KV příčin, nefatální infarkt myokardu [IM] nebo nefatální CMP) pacientů s diabetem 2. typu a vysokým KV rizikem ve standardní péči.<sup>1</sup>

DIA\_207/19



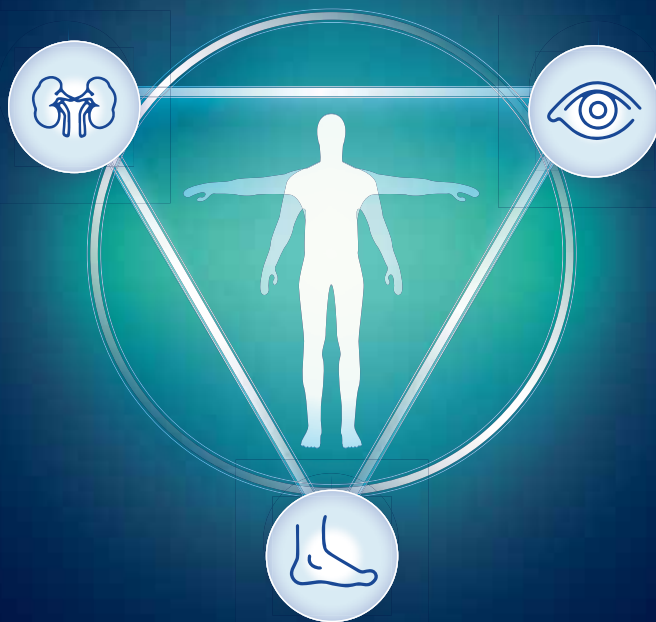
Novo Nordisk s.r.o.  
Hadovka Office Park, Evropská 33c, 160 00 Praha 6  
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

JEDNOU TÝDNĚ  
**OZEMPIC®**  
semaglutid injekce





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



## Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

**Terapeutické indikace:** spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni pomocí dietních a režimových opatření a maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, nebo u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací sitagliptinu a metforminu v jednotlivých tabletách. Janumet je též indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) nebo v kombinaci s thiazolidindionem (TZD) spolu s dietními a režimovými opatřeními, pokud maximální tolerovaná dávka metforminu a sulfonylurey nebo TZD neposkytují adekvátní kontrolu glykémie.

Janumet je též indikován v kombinaci s inzulínem jako doplněk k dietním opatřením a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u pacientů, pokud stabilní dávka inzulínu a metforminu samotných neposkytují odpovídající kontrolu glykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; všechny typy akutní metabolické acidózy; diabetické překóma; závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min); akutní stavy, které mohou narušit renální funkci; akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii; poškození jater; akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus; kojení. **Dávkování a způsob podání:** u dospělých s normální funkcí ledvin (GFR ≥ 90 ml/min) 2x denně p.o. v průběhu jídla. Obvyklá zahajovací dávka musí obsahovat sitagliptin v množství 50 mg dvakrát denně plus již užívanou dávku metforminu. U pacientů s mírným poškozením ledvin (GFR 60 – 89 ml/min) a s mírnějším stupněm středně závažné poruchy funkce ledvin (GFR 45–59 ml/min) není třeba upravovat dávkování. Bližší informace k úpravě dávky u pacientů s renálním selháváním viz úplný Souhrn informací o přípravku. Pokud je Janumet užíván v kombinaci s SU nebo inzulínem, může být potřebná dávka SU nebo inzulínu nižší, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Bezpečnost a účinnost přípravku Janumet u dětí a dospívajících od narození do 18 let nebyla stanovena. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech. Janumet má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci. Při podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na sitagliptin přerušete podávání přípravku Janumet. V preregistračním období byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Janumet a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Janumet se má vysadit. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu. V případě výskytu jakéhokoliv typu acidózy je třeba podávání přípravku Janumet ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. V průběhu léčby je třeba pravidelně sledovat sérové koncentrace kreatininu. Přípravek Janumet je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Janumet nemá být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. Janumet se musí vysadit před vyšetřením nebo v době vyšetření pomocí kontrastních látek s obsahem jódu a znovu nasadit 48 hodin po vyšetření a pouze po ověření normální funkce ledvin. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** souběžné použití s alkoholem se nedoporučuje. Doporučuje se zvážení přínosů a rizik léčby a pečlivé monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí, např. ranolazin, vandetanib, dolutegravir a cimetidin. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky, beta-2-agonisty a ACE inhibitory. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci, má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Janumet se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Janumet tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána jeho bioekvivalence se sitagliptinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášenými NÚ byly nauzea, zvracení, flatulence, zácpa, bolest hlavy a sucho v ústech. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci s SU a inzulínem. Pacienti mají být upozorněni na možnost hypoglykémie při kombinaci s SU či inzulínem. **Druh obalu a velikost balení:** Neprůhledné blistry (PVC/PE/PVDC a hliník). V ČR je k dispozici balení po 56 a 196 potahovaných tabletách. **Uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Reg. čísla:** EU/1/08/455/001–22. **Datum první registrace:** 16. 7. 2008. **Poslední revize textu:** 29. 6. 2018.

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

POUZE PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

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