

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

Sitagliptin zlepšuje výsledky u pacientů s diabetem 2. typu hospitalizovaných s COVID-19.

str. 57

Zprávy z kongresů

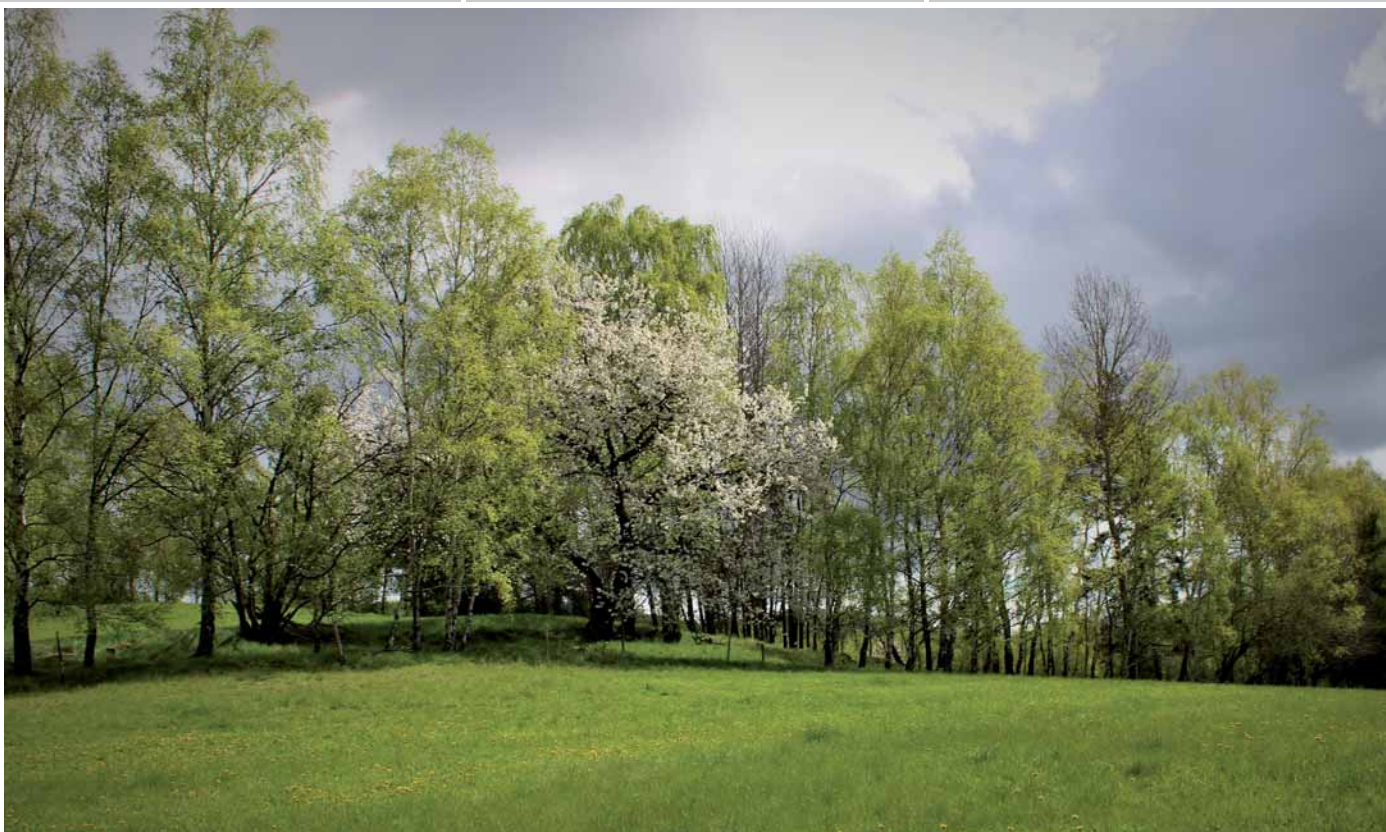
Pro diabetiky, z nichž je téměř polovina starší 70 let, máme důkazy o léčbě ze studií s pacienty ve věku 50–70 let.

str. 78

Zprávy z kongresů

...i lékaři jsou jen lidé a občas udělají chybu.

str. 83



č. 2
ročník 6, červen 2021

Jednou denně
Januvia[®]
sitagliptinum



JANUVIA[®] JAKO PRVNÍ VOLBA K METFORMINU

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Januvia[®] 25, 50 a 100 mg potahované tablety (25, 50 nebo 100 mg sitagliptinu v jedné potahované tabletě)

Indikace: U pacientů s diabetes mellitus 2. typu je přípravek Januvia indikován ke zlepšení kontroly glykémie: v **monoterapii** u pacientů, u kterých úprava stravy a cvičení samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie a u kterých metformin není vhodný; v **dvojkombinační perorální terapii** 1. s metforminem, 2. se sulfonylureou (SU), 3. s thiazolidindionem (TZD), 4. s inzulinem (s metforminem nebo bez něj); v **trojkombinační perorální terapii** 1. s SU a metforminem, 2. s TZD a metforminem. Dvojkombinační i trojkombinační terapie je indikována, pokud léčba uvedenými léčivými látkami samotnými spolu s úpravou stravy a cvičením nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. **Dávkování a způsob podání:** 100 mg p. o. jednou denně v monoterapii nebo v kombinované léčbě. Lze užívat nalačno i s jídlem. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace [GFR] 60 až < 90 ml/min) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 45 až < 60 ml/min) není nutno dávku upravovat. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 30 až < 45 ml/min) je dávka přípravku Januvia 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 15 až < 30 ml/min) nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD) (GFR < 15 ml/min) je dávka 25 mg jednou denně. Podávání přípravku Januvia pacientům s těžkou poruchou funkce jater nebylo hodnoceno a je třeba opatrnost. Januvia se nesmí užívat během těhotenství a kojení. *Sitagliptin nemá být používán u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti. U pediatrických pacientů ve věku do 10 let nebyl sitagliptin hodnocen. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na kteroukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Januvia se nemá podávat pacientům s DM 1. typu nebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy. Při použití přípravku Januvia v kombinaci s SU nebo s inzulinem může být žádoucí snížit dávku SU nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Užívání inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Januvia a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Jestliže je podezření na hypersenzitivní reakci, je nutno užívání přípravku Januvia přerušit. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Januvia se má vysadit. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Klinická data ukazují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými přípravky je nízké. **Nežádoucí účinky:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci se SU nebo inzulinem. Nejčastěji hlášené NÚ (bez ohledu na kauzální souvislost s medikací) zahrnovaly infekci horních cest dýchacích a nasofaryngitidu, dále pak osteoartritu a bolest končetin. *Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů s DM2 ve věku od 10 do 17 let byl v klinických hodnoceních srovnatelný s profilem pozorovaným u dospělých. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a velikost balení:** 14, 28, 30, 56, 84, 90 nebo 98 potahovaných tablet a 50 x 1 potahovaná tableta v perforovaném jednodávkovém blistru. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/07/383/013-018, EU/1/07/383/023 a EU/1/07/383/024. **Poslední revize textu:** 5.2.2021 **RCN:** 000007787-CZ

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

Přípravek Januvia je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s. r. o., Na Valentince 3336/4, 150 00, www.msd.cz.

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2020. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpec_czechslovak@merck.com, www.msd.cz
CZ-DIA-00090 (2,0)

Vydavatel

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

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

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

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

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

Tisk

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

Foto na titulní straně:
archiv čtenáře časopisu



OBSAH

Editorial **str. 53**

**Novinky ze světové
odborné literatury** **str. 56**

- Perorální semaglutid přidáný k bazálnímu inzulinu nabízí v léčbě diabetu 2. typu minimálně stejnou účinnost a srovnatelnou snášenlivost jako injekční GLP-1 RA
– komentář prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
- Sitagliptin zlepšuje výsledky u pacientů s diabetem 2. typu hospitalizovaných s COVID-19
– komentář prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- Vývoj výskytu komplikací při diagnóze diabetu 2. typu za posledních 30 let
– komentář prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.
- Pohybová aktivita a riziko vzniku diabetu u žen starších 65 let
– komentář MUDr. Eva Račická
- Vliv diabetu 1. typu a hyperglykemie na vyvíjející se dětský mozek
– komentář doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.
- Klinický význam potenciálně nadměrné kompenzace glykemie u starších pacientů s diabetem 2. typu
– komentář as. MUDr. Jan Brož
- Vliv BMI na výskyt komplikací diabetu 2. typu
– komentář prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
- Porovnání inhibitorů SGLT2i a agonistů GLP-1 v reálné praxi
– komentář MUDr. Tomáš Edelsberger
- Dulaglutid 3,0 a 4,5 mg v porovnání s dávkou 1,5 mg
– komentář MUDr. Markéta Paclíková

OBSAH

Letem světem **str. 76**

Zprávy z kongresů **str. 78**

- Generace – opomíjené souvislosti diabetu
- Zkušenosti s inzuliny Tresiba® a Fiasp® u dětských pacientů s diabetem 1. typu
- Chybami se člověk učí
- KardiJAK, aneb kdo by měl rozhodovat o využití SGLT2i u sdíleného pacienta – kardiolog, diabetolog nebo společně?
- Přínos vildagliptinu v moderní léčbě diabetu 2. typu
- Perorální semaglutid v ČR
- Amnioderm® – revoluční transplantát v podiatrii
- Využití programu Free Style Libre View a inzulínových analog 2. generace ke zlepšení kompenzace diabetu

Odmítnutí odpovědnosti

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

Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2021



Pacienti s diabetem 2. typu
mohou po metforminu očekávat více

VYUŽIJTE POTENCIÁL

Ozempic®

Terapie podávaná jednou týdně,
která spojuje vysokou účinnost a KV přínos¹⁻⁵



ÚČINNĚJŠÍ
SNÍŽENÍ
GLYKÉMIE^{1,2*}



ÚČINNĚJŠÍ A TRVALEJŠÍ
SNÍŽENÍ TĚLESNÉ
HMOTNOSTI^{1,3*}



PROKÁZANÝ
KARDIOVASKULÁRNÍ
PŘÍNOS^{1,3†}



Pro dospělé s diabetem 2. typu a známým KVO
doporučuje ADA/EASD ve svém konsenzu 2019
léčbu GLP-1 RA s prokázaným KV přínosem⁶

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ozempic® 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru, Ozempic® 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru, Ozempic® 1 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 cvičením: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k ostatním antidiabetikům. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **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 nebo k inhibitoru sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2), může se aktuální dávka metforminu a/nebo thiazolidindiony nebo inhibitoru SGLT2 ponechat beze změn. V případě, že je přípravek Ozempic® přidán ke stávající terapii derivátů sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulínu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. **Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky derivátů sulfonylurey a inzulínu, zejména při zahájení léčby přípravkem Ozempic a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. 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, opomenutá dávka 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 týdně dávky lze v případě potřeby změnit z 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 skupiny 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. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost 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. **Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonisty receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC.*

Významné interakce: semaglutid zpoužďe 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 otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojenné dítě, nesmí se semaglutid v období kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmu (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, zvýšená tepová frekvence, akutní pankreatitida, **precitlivlost (vyrážka a kopřivka) a angioedém. Ostatní viz SPC. **Balení:** 1,5ml nebo 3ml 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 chladičho 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 per nepoužíváte, ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po prvním otevření: 6 týdnů. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrzení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 8. února 2018. **Datum revize textu:** 03/2021. **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/1/17/1251/004 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.*

* Výměnitě si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC přípravku Ozempic®. 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay 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. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: 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.* 2020;43(2):487-493.

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

*Výsledky platí pro Ozempic® ve všech studiích SUSTAIN, které zahrnovaly placebo a sitagliptin, dulaglutid, exenatid a inzulín glargin.^{1,2}

[†]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 se standardní péčí.¹

CZ21OZM00089



Novo Nordisk s.r.o.
Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

JEDNOU TÝDNĚ
OZEMPIC®
semaglutid injekce

4 důvody proč zvolit Glucophage[®] XR

**Velikost
tablety^{1,2}**

**Zahajovací
dávka 500
i 750 mg¹**

**Vyšší
adherence
díky
jedné denní
dávce^{3,4}**

**Dávkování
až 3x
750 mg¹**

Zkrácená informace o přípravku

Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Složení: Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním.

Indikace: Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii. Přípravek Glucophage XR může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti.

Zvláštní upozornění: Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jedové 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:** 7. 1. 2021. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.

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

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Glucophage XR. 2. Data on file. 3. Paes AHP et al. Diabetes care 1997;20(10):1512-1517. 4. Donnelly LA et al. Diab Obes Metab 2009;11:338-342.

CZ/GLUP/1219/0010a



MUDr. Alena Adamíková, Ph.D. Diabetologické centrum KNTB, a.s., Zlín



Diabetes ve vyšším věku – nelze rezignovat na adekvátní léčbu

Průzkumy jednoznačně ukazují, že se člověk bude stále více setkávat s umělou inteligencí a technologiemi. Domácí asistent nám naskenuje obličej v mobilu, změří vstupní parametry a naplánuje nejen práci, ale i jídlo a fyzickou zátěž, nadávákuje léky a my jen s povzdechem začneme plnit rozpláňované úkoly, protože asistent určitě bude kontrolovat průběh (a možná i povzbuzovat a odměňovat ☺). Tak to je asi budoucí ráno, možná už za pár roků. Bez ohledu na věk bude nutné se přizpůsobit novým postupům nejen v běžném životě, ale i těm léčebným.

Stáří je přirozená etapa vývoje člověka, která stejně jako ostatní vývojová stadia má své specifické znaky a měnící se zdravotní potenciál. Bývá provázeno sníženou adaptabilitou, zvýšenou křehkostí, projevy fyzické, psychické a sociální nepohody. Starší populace je však značně heterogenní a podle funkční zdatnosti¹ se setkáváme s tzv. elitními seniery, kteří zvládají i mimořádné zátěže nedostupné často i mladým, např. astronaut John Glenn se v 77 letech účastnil vesmírného letu, dále s tzv. zdatnými (fit) seniery, kteří se udržují ve velmi dobré kondici, dále nezávislými seniery, zvládajícími běžnou denní zátěž, ale už s určitými limitacemi (např. obezita). Na druhé

straně jsou zde tzv. křehcí senioři s omezenými schopnostmi i pro denní činnosti, závislí senioři, kteří potřebují průběžnou podporu a zcela závislí s pokročilými formami demence, kteří vyžadují trvalou péči.

Individualizace a personalizace léčebných postupů je určitě na místě, na stanovení cílů i postupů se podílí lékaři i pacient. Řeší se základní otázky, zda je léčba bezpečná, zda je efektivní a zda je pacientem a jeho rodinou pozitivně akceptována, což zlepšuje adherenci k léčbě. Mezi hlavní a nejvíce obávaná rizika antidiabetické terapie patří vznik hypoglykemických příhod. Nejčastěji jsou hypoglykemie spojeny s inzulínoterapií, a to zvláště u křehkých a závislých seniorů s komorbiditami. Nové fixní kombinace bazálních inzulínů s GLP-1 RA nebo fixní kombinace nových bazálních inzulínových analogů s krátkodobými analogy mohou riziko hypoglykemií výrazně snížit oproti terapii intenzifikovanými inzulínovými režimy, a to zároveň se zlepšením kompenzace. Účinnost a bezpečnost fixní kombinace glargin a lixisenatid oproti režimu bazál/bolus byla srovnávána ve studii² pomocí propensity skóre. Ze studií LixiLan-L³ a Get-Goal Duo-2⁴ byly takto získány srovnatelné soubory pacientů. Terapie fixní kombinací glargin s lixisenatidem byla spojena se signifikantně větší redukcí HbA_{1c} a menším po-

čtem všech a nočních hypoglykemií oproti režimu bazál/bolus.

Dalším obrovským pokrokem v léčbě využitelným u starších pacientů s diabetem jsou inhibitory SGLT2 receptorů, u kterých se prokázal významný kardiovaskulární přínos a opět redukce rizika hypoglykemií ve srovnání s terapií sulfonylureou. Moderní antidiabetickou léčbu je možné spojit i s moderními monitorovacími systémy glykemií, které přinesou větší klid rodinným příslušníkům pacienta a zjednoduší rozhodování ošetřujícímu lékaři při úpravě dávkování. Mám v evidenci 76letou pacientku, která má 25 let diabetes mellitus 1. typu, 22 let se léčí inzulinovou pumpou a před rokem navštívila příbuzné v Dominikánské republice, cestování včetně režimu pumpy velmi dobře zvládla. Věk pro adekvátní

léčbu diabetu nemůže být omezením, a jde jen o to, jak najít tu nejlepší cestu pro každého našeho pacienta.

Zdroje:

1. Ondrušová J. Stáří a smysl života. Praha: Karolinum, 2011. ISBN. 978-80-246-1997-2.
2. Tabák AG, Anderson J, Aschner P, et al. Efficacy and safety of iGlarLixi, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, compared with basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: propensity score matched analysis. *Diabetes Ther* 2020; 11: 305–318.
3. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 1972–80.
4. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: the GetGoal Duo-2 trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 1318–28.

Problematika bioekvivalence perorálních antidiabetik s prodlouženým uvolňováním

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

25. 5. 2021 od 17.00 hod. se konal online Panel expertů, který jsme pořádali v souvislosti s problematikou farmakokinetických aspektů přípravků s prodlouženým uvolňováním, s předním zaměřením na diabetologii.

Odborná diskuse byla zaměřena na tato témata:

- Originální léky
- Generika
- Bioekvivalence
- Generická preskripce a substituce

Odborným garantem panelu expertů je prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. Akce se koná pod záštitou Centra diabetologie IKEM.

Odborným garantem panelu expertů za farmaceuty je prof. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D. Akce se koná pod záštitou Ústavu farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty Masarykovy univerzity.

MODERÁTOR

PharmDr. Josef Suchopár
Drug Agency, a. s.

ÚČASTNÍCI PANELU EXPERTŮ

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
Přednosta Centra diabetologie, vedoucí Laboratoře translační a experimentální diabetologie a obezitologie

MUDr. Marcela Szabó
Diabetologická ambulance, Poliklinika Barrandov

prof. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.
Přednosta Ústavu farmaceutické technologie, děkan Farmaceutické fakulty Masarykovy univerzity

Mgr. Kateřina Podrazilová, Ph.D.
Předsedkyně Lékové komise Svazu zdravotních pojišťoven ČR

Pokud jste zmeškali online přenos, neváhejte Panel expertů zhlédnout během následujících 3 měsíců ze záznamu a získáte kredity či body do celoživotního vzdělávání.



Odborná vzdělávací akce je pořádána v rámci celoživotního vzdělávání lékařů dle Stavovského předpisu č. 16. Účast na vzdělávací akci je v rámci systému postgraduálního vzdělávání oceněna kredity pro lékaře a body pro lékárníky. Každý účastník obdrží po skončení vzdělávací akce osvědčení (certifikát) o účasti na akci.





Perorální semaglutid přidáný k bazálnímu inzulinu nabízí v léčbě diabetu 2. typu minimálně stejnou účinnost a srovnatelnou snášenlivost jako injekční GLP-1 RA

Výsledky metaanalýzy 7 randomizovaných, kontrolovaných studií ukázaly, že perorální semaglutid podávaný 1x denně v dávce 14 mg přináší u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných při užívání bazálního inzulinu stejné nebo větší snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti a rovněž minimálně stejný podíl pacientů s dosažením cílových hodnot HbA_{1c} jako injekční formy agonistů receptorů pro GLP-1. Výskyt nežádoucích příhod je přitom podobný.

Metody

Autoři této práce provedli systematický průzkum literatury k 9. 7. 2019. Vyhledali randomizované, kontrolované studie s GLP-1 RA podávanými u výše popsané populace pacientů trvajících 22–30 týdnů. Z nich použili pro síťovou metaanalýzu údaje o změně HbA_{1c} a tělesné hmotnosti od vstupu do studie do jejího ukončení, údaje o dosažení cílové hodnoty HbA_{1c} < 7 % a ≤ 6,5 %, a o výskytu nauzey, zvracení a průjmu. Sledován byl také složený parametr zahrnující dosažení hladiny HbA_{1c} < 7 % bez nárůstu tělesné hmotnosti a výskytu hypoglykemie. Mezi hodnocené GLP-1 RA patřily kromě perorálního semaglutidu všechny schválené dávky dulaglutidu, exenatidu, liraglutidu, lixisenatidu a injekčního semaglutidu s dávkováním 1x týdně.

Výsledky

Léčba perorálním semaglutidem byla spojena s významně větším poklesem HbA_{1c} než všechny injekční GLP-1 RA s výjimkou injekčního semaglutidu v dávkách 0,5 a 1 mg, kde byl pokles srovnatelný s p.o. formou. Snížení tělesné hmotnosti bylo při léčbě p.o. semaglutidem významně větší v porovnání s exenatidem 2 lg a lixisenatidem 20 mg,

nevýznamně větší pokles byl pozorován v porovnání se všemi ostatními injekčními GLP-1 RA s výjimkou injekčního semaglutidu 1 mg, u něhož byl pokles hmotnosti srovnatelný.

Dosažení HbA_{1c} < 7 % bylo při podávání p.o. semaglutidu významně častější než při léčbě dulaglutidem 1,5 mg 1x týdně, exenatidem 10 lg 2x denně, exenatidem 2 mg 1x týdně a lixisenatidem 20 lg 1x denně. Z hlediska dosažení cílové hodnoty HbA_{1c} ≤ 6,5 % prokázal p.o. semaglutid významnější vyšší účinnost v porovnání s dulaglutidem 1,5 mg 1x týdně a exenatidem 10 lg 2x denně. Složeného sledovaného parametru dosáhlo při léčbě p.o. semaglutidem významně více pacientů než při podávání dulaglutidu 1,5 mg 1x týdně a liraglutidu 1,8 mg 1x denně. V porovnání se všemi ostatními injekčními GLP-1 RA vykázal p.o. semaglutid u těchto 3 parametrů numericky lepší, ale statisticky nevýznamný rozdíl nebo srovnatelný výsledek.

Výskyt nauzey, zvracení a průjmu byl u p.o. semaglutidu v porovnání se všemi hodnocenými přípravky srovnatelný.

Závěr

Perorální semaglutid přidáný k bazálnímu inzulinu v dávce 14 mg 1x denně představuje účinnou léčbu diabetu 2. typu a nabízí perorální terapii s podobnou nebo lepší účinností a srovnatelnou snášenlivostí jako injekční GLP-1 RA.

Zdroj: Chubb B, Gupta P, Gupta J, et al. Once-Daily Oral Semaglutide Versus Injectable GLP-1 RAs in People with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2021 Mar 16.



Komentář

Článek srovnává účinnost a bezpečnost přípravku Rybelsus (orální forma GLP-1 analoga semaglutidu) proti ostatním s.c. aplikovaným GLP-1 analogům v kombinaci s bazální inzulínem.



Bazální inzulínový analog je velice účinný léčebný prostředek u osob s diabetem 2. typu s vyšší glykemií na lačno. Hyperglykemie na lačno je způsobena jaterní rezistencí k endogennímu inzulínu z různých příčin. Korekce hyperglykemie bazálním inzulínovým analogem vede k dosažení cílové kompenzace u přibližně 50 % osob. Pokud léčba bazálním inzulínem nebyla efektivní, byl často zahájen intenzifikovaný inzulínový režim (IIT). Tato léčba byla provázena nárůstem hmotnosti a zvýšením rizika hypoglykemie. Nutnost častého měření glykemie při IIT a časté aplikace inzulínu vedly k horší motivaci, vynechávání bolusových dávek. V posledních 10 letech jsou stále častěji využívány u těchto pacientů kombinace s GLP-1 analogy. Doporučení této léčebné kombinace je již zakotvené v doporučených postupech jako superioritní proti IIT. Několik let již používáme fixní kombinace GLP-1 a bazálních inzulínových analogů v jednom vpichu.

V dubnu roku 2021 se dočkáme perorálního GLP-1 analoga s názvem Rybelsus, který obsahuje 3, 7 nebo 14 mg semaglutidu. Tableta je aplikována 1x denně ráno na lačno 30 min před jídlem. Nežádoucí účinky léčby jsou srovnatelné s injekčními GLP-1 a jeho účinnost je srovnatelná s dávkou 0,5 mg Ozempicu (1x týdně podkožně aplikovaný semaglutid). Úhrada tohoto preparátu bude stejná jako u injekčních GLP-1. Jeho největší přínos očekávám u recentních diabetiků v kombinaci s metforminem. Osoby na začátku onemocnění se obávají aplikace inzulínu, a proto vhodná perorální alternativa pro ně bude velice přitažlivá.

Článek srovnává Rybelsus s ostatními injekčními GLP-1 analogy v kombinaci s bazálním inzulínem. Byl proveden systematický literární přehled, kdy z 28 263 publikací bylo vybráno pouze 7 randomizovaných, kontrolovaných publikací (inzulín + GLP-1) vs. Pioneer 8 (inzulín + Rybelsus). Byla porovnána data za 26 ± 4 týdny. Pomocí Network Meta-Analysis (NMA) bylo provedeno zhodnocení výsledků. Byla prokázána efektivita kombinace perorálního semaglutidu + inzulínu ve srovnání s ostatními GLP-1 analogy + inzulínem v průběhu 26 týdnů. Došlo ke zlepšení HbA_{1c} i hmotnosti, vedlejší účinky léčby byly podobné.

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

Sitagliptin zlepšuje výsledky u pacientů s diabetem 2. typu hospitalizovaných s COVID-19

Přidání sitagliptinu k léčbě inzulínem, na kterou jsou standardně převáděni pacienti s diabetem 2. typu během hospitalizace pro COVID-19, vedla v kontrolované studii ke snížení mortality, zlepšení klinických výsledků a větší pravděpodobnosti propuštění z nemocnice během 30 dnů.

Metody

Jednalo se o multicentrickou, observační studii případů a kontrol, ve které byly retrospektivně

použity údaje pacientů s diabetem 2. typu hospitalizovaných z důvodu infekce COVID-19 v období od 1. března až 30. dubna 2020 v severní Itálii. Tito pacienti byli podle doporučení během hospitalizace standardně převedeni na léčbu inzulínem. Každé centrum zařadilo v poměru 1 : 1 pacienty se standardní léčbou a s přidáním sitagliptinu v dávce 100 mg 1x denně (50 mg v případě eGFR 30–45 ml/min/1,73 m²). Všichni pacienti měli pneumonii a saturaci O₂ < 95 %



při běžném dýchání nebo při kyslíkové léčbě. Primárním sledovaným parametrem bylo úmrtí nebo propuštění pacienta z nemocnice. Hodnoceno bylo také celkové klinické zlepšení (dle přijetí na JIP, potřeby mechanické ventilace a ECMO) a klinické zlepšení definované jako propuštění z nemocnice nebo pokles nejméně o 2 body na 7bodové škále (1 – bez hospitalizace s návratem k normálním činnostem, 2 – bez hospitalizace a neschopen návratu k normálním činnostem, 3 – hospitalizován, bez potřeby léčby kyslíkem, 4 – hospitalizován s podáváním kyslíku, 5 – hospitalizován s potřebou neinvazivní mechanické ventilace, 6 – hospitalizován s potřebou invazivní ventilace nebo ECMO, 7 – úmrtí).

Populace

Zařazeno bylo 338 po sobě následujících pacientů průměrného věku 69 let. Všichni pacienti byli převedeni na léčbu inzulinem (s cílovou glykemií 7,8–10 mmol/l) z různých antidiabetik všech tříd. U 5 % z nich byl diabetes 2. typu diagnostikován až při hospitalizaci pro COVID-19. Antihypertenzní léčba byla u obou skupin srovnatelná s výjimkou častějšího užívání β -blokátorů ve skupině se standardní léčbou. Průměrná glykemie byla během hospitalizace nižší ve skupině se sitagliptinem, rozdíl v podaných jednotkách inzulinu mezi skupinami ale nebyl zjištěn.

Výsledky

Přidání sitagliptinu bylo spojeno s významně nižší mortalitou (18 % vs. 37 %, HR = 0,44, 95%

CI 0,29–0,66, $p = 0,0001$) a významně častějším celkovým zlepšením klinického stavu (60 % vs. 38 %, $p = 0,0001$). Z klinických parametrů bylo ve skupině se sitagliptinem do 30. dne hospitalizace zjištěno nižší riziko potřeby mechanické ventilace (6 % vs. 17 %, $p = 0,003$), nižší riziko pobytu na JIP (15 % vs. 25 %, $p = 0,03$), častější zlepšení klinického stavu nejméně o 2 body dle 7bodového skóre/propuštění z nemocnice (52 % vs. 34 %) a méně časté zhoršení klinického stavu nejméně o 1 bod (26 % vs. 46 %). Do 30. dne bylo také propuštěno více pacientů léčených během hospitalizace sitagliptinem než se standardní léčbou (120 vs. 89, $p = 0,0008$). Nebyly zjištěny žádné těžké nežádoucí účinky sitagliptinu. Přínos sitagliptinu byl významný nezávisle na věku pacienta (< 70 let vs. ≥ 70 let), pohlaví a vstupní hodnotě BMI (≤ 29 vs. > 29 kg/m²).

Závěr

V této multicentrické, retrospektivní studii případů a kontrol u pacientů s diabetem 2. typu hospitalizovaných pro COVID-19 vedlo přidání sitagliptinu ke standardní léčbě inzulinem během hospitalizace k významnému snížení mortality a zlepšení klinických výsledků. Přínos tohoto perorálního, vysoce selektivního inhibitoru DPP-4 u diabetiků 2. typu s COVID-19 hodnotí probíhající randomizovaná, placebem kontrolovaná studie.

Zdroj: Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care*. 2020 Dec; 43(12): 2999–3006.

Komentář

Studie italských autorů vedla k závěru, že přidání sitagliptinu ke standardní léčbě inzulinem u pacientů s diabetem 2. typu hospitalizovaných pro COVID-19 bylo během hospitalizace spojeno s významným snížením mortality a zlepšením klinických výsledků¹. V kontextu



probíhající pandemie COVID-19 jde o velmi zajímavá data. Výskyt mortality byl dokonce poloviční ve srovnání s kontrolní skupinou, což, mimo jiné, vedlo profesora Michaela Naucka, jednoho z předních světových odborníků na problematiku inkretinů, k sepsání celkem kritického komentáře k této studii². Zmiňuje v něm, že takového poklesu mortality není dosahováno ani při použití specifické antivirové terapie, či léčbě kortikoidy, nebo při



využití ostatních terapeutických postupů. Kriticky hodnotí design studie, zejména nerandomizovaný, nezaslepený přístup a absenci placebové skupiny. Zmiňuje také neúplnost dat při hodnocení klinických výsledků a chybění některých vstupních údajů, které by lépe charakterizovaly srovnávané skupiny. Pozastavuje se nad tím, že vstupní hladiny C-reaktivního proteinu byly ve skupině léčené sitagliptinem asi o čtvrtinu nižší než jeho hladiny v kontrolní skupině a podobný trend, i když nesignifikantní, byl patrný i u dalších ukazatelů zánětu^{1,2}. Komentář se také věnuje vysvětlení možného příznivého vlivu gliptinů na průběh infekce COVID-19 a nachází řadu nejasností.

Koronaviry využívají pro vstup do buněk různé receptory včetně membránově vázané dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4). Zdá se však, že na rozdíl od MERS-CoV, který pro vstup do buněk dominantně využívá DPP-4, SARS-CoV-2 preferuje membránově vázaný angiotensin konvertující enzym typu 2 (ACE-2) a význam jeho vazby na DPP-4 je zřejmě marginální³. Větší vliv by mohly mít solubilní molekuly DPP-4, jejichž počet se v cirkulaci při léčbě gliptiny paradoxně zvyšuje². Jejich vazbou na SARS-CoV-2 v cirkulaci by mohlo docházet k jeho neutralizaci, potlačení šíření virové infekce a k omezení postižení dalších orgánů^{2,3,4}. Některé práce naznačují, že inhibice DPP-4 v imunokompetentních buňkách by mohla také ovlivnit protizánětlivou reakci organismu a zmírnit tak imunitně zprostředkované poškození infekcí COVID-19^{3,4}. Zcela recentní pozorování nabízí ještě další možnost zapojení DPP-4 inhibitorů do ovlivnění replikace virů, a to pomocí přímé inhibice některých klíčových enzymů. Je možné, že některé gliptiny by mohly potlačit množení virů pomocí přímé suprese jejich proteináz (např. 3C-like proteinázy a Papain-like proteinázy)⁵.

Jednoznačný přínos DPP-4 inhibitorů na průběh a mortalitu COVID-19 jako ve zmiňované studii Solerteho et al.¹ však nebyl prokázán ve všech klinických hodnoceních. Signifikantní pokles mortality pozorovali také Mirani et al.⁶, nicméně řada dalších klinických studií sledujících vliv DPP-4 inhibitorů na průběh a úmrtnost infekce COVID-19 u nemocných s diabetem 2. typu nevedla

k signifikantním závěrům⁷. Dokonce v některých z nich bylo při terapii gliptiny pozorováno zhoršení klinického průběhu či mírně zvýšené riziko mortality, obojí však bylo statisticky nevýznamné^{7,8,9,10}. Více světla nepřináší ani výsledky metaanalýz těchto studií. Jedna, která zahrnuje celkem sedm retrospektivních, observačních klinických hodnocení (včetně zmíněné studie Solerteho et al.¹), zjistila neutrální efekt podávání DPP-4 inhibitorů na mortalitu infekce COVID-19⁸. V další, která hodnotila výsledky devíti studií (na rozdíl od předchozí metaanalýzy z ní byla jedna studie vyřazena a další tři přidány, všechny s primárně nesignifikantním výsledkem), pak již statisticky významné snížení mortality bylo dokumentováno⁹. Autoři třetí metaanalýzy, která obsahovala opět jen sedm studií (5 z nich bylo zahrnuto také v první, 6 z nich i v druhé metaanalýze, a navíc byla zařazena jedna větší prospektivní, observační studie s nesignifikantním výsledkem), pak znovu zjistili, že léčba DPP-4 inhibitory není celkově spojena se signifikantním ovlivněním mortality pacientů s infekcí COVID-19. Nicméně provedli navíc její subanalýzu, a ta významný pokles mortality ukázala u nemocných, u kterých byla léčba gliptiny zahájena při přijetí k hospitalizaci¹⁰.

Observační klinická hodnocení či jejich metaanalýzy tedy neposkytují zcela konzistentní výsledky. Jasnější závěry by snad mohly přinést prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studie. V současné době probíhají takové studie se sitagliptinem a linagliptinem⁸. Zatím lze celkem průkazně tvrdit, že léčba DPP-4 inhibitory představuje u nemocných s diabetem 2. typu a infekcí COVID-19 bezpečnou volbu antidiabetické terapie. Její zahájení u takto postižených jedinců je dobře tolerované a nepřináší žádné další, neočekávané nežádoucí účinky. Na to, zda DPP-4 inhibice (popř. zda konkrétní gliptin) zlepšuje prognózu nemocných s infekcí COVID-19 a jednoznačně snižuje jejich mortalitu, si budeme muset počkat až do zveřejnění výsledků výše uvedených prospektivních studií.

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická
a endokrinologická LF UP a FN Olomouc



Zdroje:

1. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 2999–3006.
2. Nauck MA, Meier JJ. Reduced COVID-19 Mortality With Sitagliptin Treatment? Weighing the Dissemination of Potentially Lifesaving Findings Against the Assurance of High Scientific Standards. *Diabetes Care* 2020; 43: 2906–2909.
3. Krejner-Bienias A, Grzela K, Grzela T. DPP4 Inhibitors and COVID-19-Holy Grail or Another Dead End? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2021; 69: 1.
4. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes* 2020; 12: 649–658.
5. Groves M, Domling A, Moreno AJR, et al. Gliptin Repurposing for COVID-19. *ChemRxiv* 2020; doi.org/10.26434/chemrxiv.12110760.v1.
6. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, et al. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* 2020; 43: 3042–3049.
7. Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab* 2021; 47: 101213.
8. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Disentangling conflicting evidence on DPP-4 inhibitors and outcomes of COVID-19: narrative review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2021; doi: 10.1007/s40618-021-01515-6.
9. Rakhmat II, Kusmala YY, Handayani DR, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 777–782.
10. Pal R, Banerjee M, Mukherjee S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and mortality in COVID-19 patients with diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021; 12:2042018821996482.

Vývoj výskytu komplikací při diagnóze diabetu 2. typu za posledních 30 let

Porovnání přítomnosti poškození funkce ledvin, retinopatie a kardiovaskulárních onemocnění u osob s nově diagnostikovaným diabetem v období 1988–1994 a 2011–2018 ukázalo pokles výskytu albuminurie.

Metody

Autoři této práce použili data ze studií NHANES (National Health and Nutrition Examination Study) provedených v USA v letech 1988–1994 a 2011–2018, aby porovnali prevalenci a trend výskytu komplikací u osob starších 20 let s nově zjištěným diabetem (do 2 let od stanovení diagnózy). Hodnocen byl výskyt albuminurie (definované jako poměr albumin : kreatinin v moči ≥ 30 mg/g), snížení glomerulární filtrace (definované jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), retinopatie (definované jako jakékoliv mikroaneurysma nebo krvácení na sítni-

ci) a kardiovaskulárního onemocnění podle sdělení pacienta (městnavé srdeční selhání, srdeční příhoda nebo cévní mozková příhoda v anamnéze).

Výsledky

Mezi sledovanými obdobími byl zjištěn významný pokles prevalence albuminurie (38,9 vs. 18,7 %, p pro trend $< 0,001$). Nedošlo ale k významné změně v prevalenci snížené eGFR (7,5 % vs. 9,9 %, p pro trend 0,30), v prevalenci retinopatie (13,2 vs. 12,1 %, p pro trend = 0,86) ani v prevalenci kardiovaskulárních onemocnění (19,0 % vs. 16,5 %, p pro trend = 0,64). Vysvětlením sníženého výskytu albuminurie by mohla být pozorovaná lepší kompenzace glykemie, krevního tlaku a lipidemie.

Závěr

Jak uzavírají autoři, i přes povzbudivé snížení prevalence albuminurie u nově diagnostikovaných dospě-



lých diabetiků za posledních 30 let zůstává celková zátěž těchto pacientů daná komplikacemi vysoká.

Zdroj: Fang M, Selvin E. Thirty-Year Trends in Complications in U.S. Adults With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 699–706.

Komentář

Článek poskytuje velmi zajímavé informace o trendech ve výskytu některých komplikací diabetu u pacientů nad 20 let, pravděpodobně diabetiků 2. typu, a to v letech 1988–2018. Komplikace diabetu byly zjišťovány u pacientů velmi časně, nejpozději do 2 let od zjištění diabetu. Výskyt pozdních komplikací pak autoři článku porovnávají s trendy rizikových faktorů pro tyto komplikace.



Co mne na této studii zaujalo? Především její metodika. Údaje byly zjišťovány v souboru 1 486 recentních nebo postrecentních diabetiků, jednak pomocí osobně získávaných anamnestických údajů, jednak na základě vyšetření v mobilním vyšetřovacím centru. Trochu mi to připomíná současné screeningové metody COVID-19, i když samozřejmě v daleko menším rozsahu. Výsledky takto důkladně prováděné studie pak lze považovat za poměrně relevantní, i když sami autoři uznávají, že i tato studie má své limity. Diabetes i kardiovaskulární komplikace byly zjišťovány pouze anamnesticky, retinopatie a onemocnění dolních končetin byly diagnostikovány v podskupině osob nad 40 let, metodika diagnostiky retinopatie byla nyní vyšší kvality než v minulých letech apod.

Výsledky této studie jsou nicméně velmi inspirující i pro naši diabetologii. V americké studii zjistili, že u poměrně recentních diabetiků 2. typu poklesl za sledované období 30 let výskyt chronického onemocnění ledvin ze 40 na 25,5 %, a to na úkor snížení albuminurie, zatímco GF pod 1 ml/s se významně neměnila. Neměnil se významně také výskyt retinopatie ani kardiovaskulárních komplikací. Jak autoři článku shrnují, je alarmující, že stále má, a to již v krátké době po zjištění diabetu 2. typu, poměrně hodně osob komplikace – 26 % chronické onemocnění ledvin, 24 % onemocnění dolních končetin (DK) – těžkou neuropatii DK 15 % (zjištěnou jako ≥ 1 necitlivý bod při testování monofilamentem), ICHDK 9 % (zjištěnou jako

doppler ABI $< 0,9$) a ulcerace na DK 6 %. 17 % recentních diabetiků 2. typu má závažné kardiovaskulární onemocnění a 12 % retinopatii. Jako lékař – podiatra – mne velice zajímal údaj o častějším výskytu postižení dolních končetin ve srovnání s kardiovaskulárním onemocněním srdce a CNS, i ve srovnání s retinopatií. Z toho lze vyvodit, že je nutné věnovat mnohem větší pozornost vyšetření rizika syndromu diabetické nohy hned po zjištění diabetu, ne-li již u prediabetu, a toto riziko účinně ovlivnit kvalitní prevencí ulcerací.

Potěšující je zjištění, že se v USA podařilo podle této studie zlepšit uspokojivou kompenzaci diabetu ($HbA_{1c} < 53$ mmol/mol) – došlo ke zvýšení podílu recentních diabetiků s touto kompenzací z 59,8 na 73,7 %, a to i při nárůstu obezity ze 48,1 na 68,6 %. Příčinou je zřejmě účinnější antidiabetická terapie. Roli může hrát také časnější diagnostika diabetu po zavedení „nových“ kritérií v USA koncem 90. let minulého století: hodnoty pro lačnou glykemii se snížily ze 7,78 na 7,0 mmol/mol a zavedlo se nové kritérium pro glykovaný hemoglobin ≥ 48 mmol/mol. Tady mne napadá, zda by i u nás nepomohlo časně diagnostice diabetu jako kritérium vyšetření glykovaného hemoglobinu, i když víme, že bariérou pro toto kritérium je variabilita přesnosti různých diagnostických metod. Na druhé straně víme z vlastní praxe, že hodnota glykovaného hemoglobinu nad určitou hodnotu již v praxi často predikuje diabetes s velkou pravděpodobností.

Terapie blokátory renin-angiotensin systému pravděpodobně vedla ke snížení výskytu pozitivních albuminurií, a tím i ke snížení chronického onemocnění ledvin. Na druhé straně tato terapie může být i za statisticky nevýznamným vyšším výskytem snížené GF pod 1 ml/s – ze 7,5 % vzestup na 9,9 %.

Autoři studie považují za podstatný také fakt, že 63 % diabetiků nemá i při léčbě uspokojivé hodnoty krevního tlaku (pod 130/80 mmHg) a 48 % nemá i při léčbě uspokojivé hodnoty cholesterolu ($< 5,2$ mmol/l). Tato mezní hodnota cholesterolu je přitom benevolentnější, než se udává v našich



doporučení České diabetologické společnosti (< 4,5 mmol/l).

Ostatní faktory, na nichž závisí výskyt komplikací u recentních diabetiků 2. typu, jsou celkem očekávané – věk nad 65 let, nižší vzdělání, obezita, kouření. Opět si dovolím poznámku – věnujeme se u našich diabetiků dostatečně odvykání kouření či účinné terapii obezity? A máme dostatek educačních pracovišť pro diabetiky i dostatek vyškolených edukátorů? A je spolupráce mezi lékaři při edukaci nově zjištěných diabetiků 2. typu na regionální úrovni dostatečná?

Nabízí se také srovnání s trendy výskytu komplikací u našich recentních diabetiků 2. typu. Takový údaj se mi ale za poslední období, po roce 2016, nepodařilo najít. Velkým pokrokem je od roku 2016 sledování některých trendů v diabetologii pomocí Národního diabetologického registru, který využívá data Národního registru hrazených zdravotnických služeb (NRHZS), jak lze nalézt na stránkách ÚZIS. Z nich můžeme např. vyčíst, že mezi roky 2010–2019 nám mírně poklesl počet diabetiků se syndromem diabetické nohy ze 75 553 na 67 665 osob, ale absolutní počet amputací mírně stoupl

na úkor nízkých amputací (celkově ze 4 625 osob na 4 971 osob), procentuálně však poklesl (z 0,54 na 0,48 %). Brzy se máme v rámci diabetologického registru dočkat i analýzy laboratorních dat i dalších parametrů predikujících riziko komplikací diabetu a umožňujících i sledování výskytu těchto komplikací. Doufejme, že takto kvalitní registr nám umožní i včasné racionální zavádění účinných opatření pro snížení výskytu invalidizujících komplikací diabetu a zkvalitnění života diabetiků.

prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.
Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Zdroje:

1. Schaper N, van Netten J, Apelqvist J, Bus S, Hinchliffe R, Lipsky B on behalf of the IWGDF. IWGDF guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. www.iwgdfguidelines.org.
2. Kvapil M, Jarkovský J, Benešová K, Dušek L. Recentní výstupy z analýzy NRHZS 2010–2019. *Výhledy a výzvy diabetologie* 2021; 1.
3. Česká diabetologická společnost. Za ČDS: Škrha J, Pelikánová T, Prázný M, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize ze dne: 31. 5. 2020. www.diab.cz
4. Národní diabetologický registr. www.UZIS.cz.

Pohybová aktivita a riziko vzniku diabetu u žen starších 65 let

Studie OPACH ukázala, že pro snížení rizika vzniku diabetu u žen ve věku nad 65 let je nutné nahradit sedavý způsob života nebo lehkou fyzickou aktivitu střední až náročnou fyzickou aktivitou.

Metody

Cílem americké práce bylo zhodnotit vliv sedavého způsobu života starších žen na incidenci diabetu. Zařazeny byly ženy ve věku > 65 let bez diagnózy diabetu, které ve studii nejméně po dobu 4 dní nosily akcelerometr. Následně byly sledovány nejméně 6 let ohledně výskytu nově zjištěného diabetu vyžadujícího

farmakoterapii. Riziko vzniku diabetu bylo hodnoceno u jednotlivých kvartilů času stráveného sezením a při náhradě sezení lehkou nebo střední/náročnou pohybovou aktivitou a při náhradě lehké pohybové aktivity střední/náročnou pohybovou aktivitou.

Výsledky

Zařazeno bylo 4 839 žen průměrného věku 79 let. Během 20 949 pacientoroků sledování bylo zjištěno 342 nových případů diabetu. Pozorován byl trend nárůstu rizika vzniku diabetu se vzrůstající dobou sezení: v porovnání s kvartilem s nejkratší dobou



sezení činil poměr rizik u 2. kvartilu 1,20 (95% CI 0,87–1,65), u 3. kvartilu 1,33 (0,97–1,82) a u 4. kvartilu 1,21 (0,86–1,70), p pro trend = 0,04. Po úpravě na BMI a vykonávání střední/náročné fyzické aktivity činily tyto poměry rizik (95% CI) 1,04 (0,74–1,47), 1,04 (0,71–1,50) a 0,85 (0,561,29), což znamená nevýznamný vliv, p pro trend = 0,90.

Zjištěno ovšem bylo významné snížení incidence diabetu při náhradě doby sezení střední/náročnou fyzickou aktivitou. Na každých 30 min sezení, které byly nahrazeny střední/náročnou fyzickou aktivitou, se riziko vzniku diabetu snížilo o 15 % (95% CI 0,75–0,96, p = 0,01). Náhrada sezení za lehkou fyzickou aktivitu významný efekt na vznik diabetu neprokázala. Zato náhrada 30 minut lehké aktivity za střední/náročnou fyzickou aktivitu byla spojena s významným snížením rizika rozvoje diabetu, a to o 15 % (95% CI 0,73–0,98, p = 0,03).

Komentář

„Tělesná cvičení a střídmost mohou tedy i ve stáří udržet něco z dřívější tělesné síly a svěžesti.“ Cicero



Publikovaná klinická studie se zabývá problémem pohybové aktivity u osob vyššího věku a potvrzuje, že člověku je pohybová aktivita ku prospěchu v každém věku. Tentokrát věnuje pozornost americkým ženám průměrného věku 79 let, které nosily akcelerometry 4 i více dnů a byly sledovány po dobu až 6 let s cílem zjistit, zda se u nich objeví nový diabetes vyžadující farmakologickou léčbu, zda tedy lze považovat pohybovou aktivitu za protektivní faktor na snížení rizika vzniku diabetu.

Tato studie ale není osamocená, lze jich nalézt pochopitelně mnohem více. Obecně je prokázáno, že ve všech ekonomicky vyspělých zemích dochází ke stárnutí populace a pochopitelně je zájem tuto populaci udržet co nejvíce aktivní, samostatnou, aby prožila onu pozdní část života bez vývoje závažných nemocí jako je diabetes

Závěr

Zdá se, že pro protektivní účinek pohybové aktivity na snížení rizika vzniku diabetu u žen starších 65 let je třeba nahradit sezení střední/náročnou pohybovou aktivitou, nikoliv jen mírnou. To může být dáno tím, že starší jedinci mají nižší klidovou rychlost metabolismu a větší energetické nároky na pohyb než mladší lidé. Např. pro většinu žen průměrného věku 80 let představuje střední/náročnou pohybovou aktivitu již 400 m chůze obvyklým tempem. Bylo doloženo, že střední/náročné pohybové aktivity jsou schopni i starší jedinci s klinicky omezenou pohyblivostí.

Zdroj: Bellettiere J, LaMonte MJ, Healy GN, et al. Sedentary Behavior and Diabetes Risk Among Women Over the Age of 65 Years: The OPACH Study. *Diabetes Care*. 2021 Feb; 44(2): 563–570.

mellitus, ale také například bez vývoje nemocí kardiovaskulárních.

Proto je pohybová aktivita stále více zmiňována a považována i pro osoby vyššího věku za jeden ze základních pilířů zdravého životního stylu. Pohybová aktivita je definována jako „...druh nebo druhý pohybu člověka, které jsou výsledkem svalové práce provázené zvýšením energetického výdeje, charakterizované svébytnými vnitřními determinantami a vnější podobou; pohybové aktivity představují mnohovýznamový konstrukt a podle kontextu jsou dále různě označovány jako strukturované, nestrukturované, zdraví podporující, bazální, běžné, každodenní, sportovní apod.“¹

Velmi bohatá literatura je o pohybové aktivitě ve vztahu k prevenci vývoje kardiovaskulárních nemocí dostupná v literatuře pocházející z USA, neboť jak autoři² konstatují, v průběhu 20. století kardiovaskulární nemoci (CVD) zabily více Američanů než ostatní nemoci, v současné době způsobují jedno ze tří úmrtí ročně, incidence CVD stoupá s věkem a je nejvyšší mezi dospělými ≥ 85 let.

V dnešní době je již nashromážděno dostatečné množství důkazů, že fyzická inaktivita, která je



často definována jako selhání splnit doporučení pro fyzickou aktivitu, je hlavní rizikový faktor pro CVD³. Navzdory známým zdravotním benefitům mírné až náročné fyzické aktivity (MVPA), málo dospělých, a ještě méně starších dospělých, splňuje obecná doporučení.⁴

V roce 2019 byla publikována studie, která pracovala s populací z OPACH studie (Objective Physical Activity and Cardiovascular Health), která zahrnuje výsledky 5 638 žen ve věku 63–97 let (průměr 79 let), které dosud neprodělaly infarkt myokardu či cévní mozkovou příhodu a které nosily akcelerometr 4–7 dnů, a pak byly sledovány až 4,9 roku ohledně vývoje CVD.⁵ Výsledky prokázaly lineární spojení jak mezi dobou celkového trvání sezení (což je spojeno s nízkým výdejem energie i < 1,5 MET), tak také dobou jednotlivého nárazového sezení s vyšším rizikem pro CVD. A výsledky prokázaly, že jednoduché venkovní aktivity včetně zahradničení, procházek v parku či dokonce skládání šatů mohou být dostatečné k významnému snížení rizika CVD pro ženy věku 63 let a starší. Jak autoři studie poznamenávají, i lehká fyzická aktivita snižuje riziko CVD jako je cévní mozková příhoda či srdeční selhání až o 22 % a riziko srdeční příhody či koronární smrti až o 42 %, a naopak každá další hodina sezení byla spojena s 12% vzestupem adjustovaného rizika pro CVD, stejně jako prodloužení doby jednotlivého sezení o jednu minutu vedlo ke zvýšení rizika o 4 %.

Pokud se podíváme na výsledky studie zde uvedené, vidíme, že je třeba vynaložit více námahy, tedy střední/náročnou pohybovou aktivitu, ale tato je realizovatelná i ve vyšším věku. Vysvětlení je autory předkládáno nejen metabolickými změnami ve vyšším věku, ale také se zamýšlejí nad tím, že u žen nižšího věku je vývoj diabetu mellitu 2. typu spojený s kumulací tuku spojenou se sedavým způsobem života, zatímco u žen ve vyšším věku je vývoj diabetu spojený s akcelerací sarkopenie. Tento s věkem spojený úbytek svalů se stal předmětem pozornosti až v 90 letech minulého století, je definován jako progresivní a generalizované postižení skeletálních svalů spojené s větší pravděpodobností nepříznivých událostí včetně pádů, zlomenin, fyzické nemohoucnosti a mortality.

Jako jedna z příčin je jmenován nedostatek aktivity, tedy sedavý způsob života, např. limitovaná pohyblivost, a také fyzická inaktivita. Přítomnost sarkopenie je spojována se zhoršením inzulínové senzitivity.⁶

Podle doporučení WHO⁷ by každý člověk měl denně vykonávat minimálně 30 minut pohybové aktivity. Pro zdravé dospělé ve věkové kategorii 18–65 let WHO doporučuje jako cíl dosažení minimálně 30 minut pohybové aktivity střední intenzity po 5 dnů týdně nebo alespoň 20 minut pohybové aktivity vysoké intenzity po 3 dny v týdnu.⁸ Pro dospělé ve věku nad 65 let by v zásadě mělo platit dosažení stejných cílů jako pro zdravé mladší dospělé, kdy je důležitost přikládána silovému tréninku a cvičení pro udržení rovnováhy za účelem předcházení pádům.

V doporučeních České diabetologické společnosti pro léčbu starších pacientů s diabetem je konstatováno, že pro staršího pacienta je i chůze dostatečným pohybem, optimálně by měla být pravidelná cca 30 minut denně. Efekt je však bezprahový a každá pravidelná fyzická aktivita, byť i menší intenzity a frekvence, má pozitivní efekt pro organismus. Máme edukovat správnou techniku chůze s odlehčením nosných kloubů, například nordic walking, používání chodítka a podobně.⁸

Také v ČR vznikají práce, které sledují vztah pohybové aktivity a její realizaci mezi seniory. Jak se shodují autoři, i v podmínkách naší populace platí, že nedostatek tělesného pohybu je jedním z důvodů, proč lidé stárnou předčasně. Vhodnou pohybovou aktivitou lze zpomalit změny související se stárnutím a obecně víme, že s rostoucím věkem přibývá sedavého způsobu života. Pohybová aktivita je nejlepší prevencí mnoha nemocí, hlavně onemocnění srdce, diabetu mellitu, ovlivňuje vývoj aterosklerózy, Alzheimerovu chorobu atd. Pohybová aktivita zlepšuje a z kvalitňuje spánek a udržuje dobrou paměť. Co ale není úplně dobře v naší populaci vnímáno, prokazují výsledky studie mezi jihočeskými seniory, tedy gramotnost o pohybové aktivitě.⁹ Myslím, že i my sami v ordinacích vnímáme, že je potřebné zvýšit informovanost seniorů o přínosu pohybové aktivity ve stáří v souvislosti



se zdravím. Senioři tedy potřebují mít nejen dostatečný přístup k informacím týkajícím se pohybové aktivity, ale také musejí těmto informacím porozumět a zejména se naučit je využívat v každodenním životě, což mohou například zvládnout doporučenou účastí ve cvičení ve skupinách, které vedle vlastního cvičení rozšiřuje sociální kontakty, zapojuje seniora do společenského dění a celkově může zlepšit kvalitu života, což se zejména v době – doufejme – postcovidové podaří obnovit. Vždyť je přece na co navazovat, tradice Sokola není ještě úplně zapomenuta.

MUDr. Eva Račická
Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

Zdroje:

1. Dobrý L, Čehovská I. Zdravotní benefity pohybové aktivity a behaviorální intervence. In: Hendl J, Dobrý I. Zdravotní benefity pohybových aktivit: monitorování, intervence, evaluace. Praha: Karolinum 2011; 16.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: e29–322. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152
3. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122: 406–441. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e8edf1
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics: 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133: e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
5. John Bellettiere, Michael J. LaMonte, Kelly R. Evenson, et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Disease in Older Women: *Circulation*. 2019; 139: 1036–1046. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035312
6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. [European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2]. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48(1): 16–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
7. WHO. Annual Global Move for health initiative: a concept paper. 2003 [online] [cit. 01. 28. 2017]. Dostupné z: <http://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/hp%20MoveForHealth.pdf>
8. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR, dostupné na www.diab.cz.
9. Motlová L, Brabcová I, Šedová L, Hajduchová H, Bartlová S. Pohybová aktivita u seniorů 65+ a její souvislosti se zdravotní gramotností. *Prakt. Léč.* 2018; 98(5): 209–213.

Vliv diabetu 1. typu a hyperglykemie na vyvíjející se dětský mozek

Výsledky nové studie podporují hypotézu, že u dětí patří mozek mezi cílové orgány chronických diabetických komplikací.

Metody

Cílem longitudinální studie bylo zhodnotit, zda již dříve prokázané rozdíly v objemu mozku a kognitivních schopnostech dětí s diabetem 1. typu v porovnání se zdravými dětmi s přibývajícím věkem do dosažení puberty přetrvávají, zvětšují se nebo se stírají, a zda jsou asociované s hyperglykemií.

Do studie bylo zařazeno 144 dětí s diabetem 1. typu a 72 věkem odpovídajících kontrolních jedinců bez diabetu. Průměrný věk při vstupu do studie byl 7 let (SD ± 1,7 roku) a 46 % tvořily dívky. U těchto dětí byla nejméně 4x v průběhu 6,4 roku provedena magnetická rezonance mozku bez nutnosti anestezie a testování kognitivních funkcí. Každé 3 měsíce byl stanoven HbA_{1c} a provedeno kontinuální monitorování glykemie. Objem mozku a IQ byly porovnány mezi skupinami dětí s diabetem a bez diabetu ve věku 6, 8, 10 a 12 let.



Výsledky

U dětí s diabetem byl zjištěn menší celkový objem mozku, menší objem šedé hmoty i bílé hmoty, nižší celkové IQ i kvocient verbální inteligence než u dětí bez diabetu, a to ve věku 6, 8, 10 i 12 let. Průměrný rozdíl v celkovém objemu mozku činil v 6 letech 15,4 mm³, v 8 letech 21,2 mm³, v 10 letech 25,5 mm³ a ve 12 letech 28,6 mm³ ($p < 0,05$). Průměrný rozdíl v celkovém IQ byl v 6 letech 4,15 bodu, v 8 letech 3,81 bodu, v 10 letech 3,46 bodu a ve 12 letech 3,11 bodu ($p < 0,05$). Objem mozku a skóre kognitivních funkcí vykázaly negativní korelaci s celoživotním indexem HbA_{1c} a vyšší glykemií dle senzoru.

Závěr

Tato studie ukázala, že menší objem mozku a horší výsledky testů kognitivních funkcí pozorované u dětí s diabetem 1. typu v porovnání s dětmi bez diabetu přetrvávají v čase nejméně do věku 12 let. Tyto rozdíly jsou asociovány s hyperglykemií. Otázkou zůstává, zda je lze odvrátit těsnou kompenzací diabetu. Tato longitudinální data potvrzují hypotézu, že u malých dětí patří mozek mezi cílové orgány chronických komplikací diabetu.

Zdroj: Mauras N, Buckingham B, White NH, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes Care*. 2021 Apr; 44(4): 983–992.

Komentář

Vliv glykemie na mozkové buňky je studován od počátku léčby diabetu. Po celou dobu se zdůrazňoval především vliv hypoglykemie. Mozkové buňky získávají energii přednostně z glukózy, proto jsou trvale závislé na jejím přívodu. Mohou však regulovat množství GLUT3 transportérů na svém povrchu. Při trvale nižších glykemiích díky tomu dokáží mozkové buňky získat více glukózy. Naopak, pokud je glykemie trvale vyšší, množství transportérů na povrchu se snižuje v ochraně před toxickým vlivem vysokého přívodu glukózy do buňky. Nejhorší situace nastává, pokud glykemie klesá náhle, prudce a z vyšších hodnot. S touto situací se setkáváme právě u neoptimálně léčených pacientů s diabetem 1. typu. Mozkové buňky pak trpí akutním nedostatkem glukózy a současně jsou poškozeny dlouhodobým působením vysoké glykemie.

Nicméně, akutní hypoglykemie může vést k neurologickým projevům, zmatenosti, poruše vědomí, a dokonce k úmrtí jedince. Proto dlouhodobě trvá obava z vlivu hypoglykemie na mozkové buňky, a především z vlivu opakované hypoglykemie na rostoucí dětský mozek. To vedlo k doporučení



cíleně držet glykemie u malých dětí s diabetem na z dnešního pohledu relativně vyšších hodnotách v představě, že tím ochráníme dětský mozek před devastujícím vlivem hypoglykemie. S rozvojem kontinuálních monitorů glykemie bylo ale možné některým hypoglykemiím předcházet, zkrátit jejich trvání, a především významně snížit riziko těžkých hypoglykemií. Současně cca před 10 lety vyvstala otázka, jaký vliv má diabetes na dětský mozek a díky dostupným metodám zobrazení mozku bylo možné zahájit studie zaměřující se na tuto oblast. První výsledky publikované v roce 2014 byly alarmující^{1,2}. Ukázalo se, že diabetes má skutečně na rostoucí mozek vliv a vede ke zpomalení jeho růstu, a zvláště k ovlivnění růstu některých oblastí. Zásadní bylo pozorování, že horší výsledky mají děti s horším glykovaným hemoglobinem, a to i v případě, že ty lépe kompenzované děti prodělaly těžkou hypoglykemií. Toto zjištění mělo na dětskou diabetologii velký vliv. Především došlo k výraznému zpřísnění doporučené kompenzace diabetu u nejmenších dětí, kterým byla přednostně doporučována kontinuální monitorace glykemie a propojení s inzulinovou pumpou. Celkově se kritéria kompenzace diabetu u dětí zpřísnila celosvětově a současně se začala více sledovat sensorová data. Pokračování studií bohužel ukázalo, že vliv diabetu na rostoucí mozek přetrvává a opět je asociován s horší



kompenzací diabetu. Je nutné si uvědomit, že procesy vedoucí k chronickým komplikacím diabetu, jaké vidíme např. v ledvinách, probíhají i v mozkových buňkách. Ukazují se také vlivy prodělané diabetické ketoacidózy na mozek, které jsou ve svém důsledku srovnatelné např. s těžkou komocí mozku, zvláště pokud byla DKA těžká a dlouho trvající³. Na druhou stranu studie využívající funkční magnetické rezonance ukazují, že děti mají úžasnou schopnost remodelace mozku, která jim pomáhá nahradit oslabené oblasti⁴.

Každopádně, dětská diabetologie se z těchto výsledků snaží učit. Abychom předešli strachu rodičů a dětí z hypoglykemie, využíváme v maximální míře monitory glykemie. Ty také umožňují celkově těsnější kompenzaci diabetu, která se paradoxně nejlépe daří u malých dětí, které jsou v trvalé péči edukovaných rodičů. Z posledních dat z České národní databáze diabetických dětí (ČENDA) se právě tato nejhroženější kategorie dětí nejrychleji a nejvíc zlepšuje. Ačkoli zatím není jasné, zda změny v růstu mozku jsou dané pouze chronickou hyperglykemií nebo

nedostatečným množstvím inzulínu jako růstového faktoru nebo je to vliv nemoci jako takové, snaha o těsnou kompenzaci diabetu s minimem hypoglykemií je jedinou cestou ke zlepšení, jakou v tuto chvíli máme. Můžeme jen doufat, že tyto výsledky pomohou dětem chránit jejich mozek a kognitivní funkce do budoucna.

doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Zdroje:

1. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, et al. Alterations in White Matter Structure in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 332–340.
2. Marzelli MJ, Mazika PK, Barnea-Goraly N, et al. Neuroanatomical Correlates of Dysglycemia in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 343–353.
3. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2020 Nov; 43(11): 2768–2775.
4. Foland-Ross L, Tong G, Mauras N, et al. Brain Function Differences in Children With Type 1 Diabetes: A Functional MRI Study of Working Memory. *Diabetes* 2020 Aug; 69(8): 1770–1778.

Klinický význam potenciálně nadměrné kompenzace glykemie u starších pacientů s diabetem 2. typu

Nadměrné terapeutické snížení glykemie u osob starších 70 let s diabetem 2. typu léčených derivátem sulfonylurey nebo inzulínem je spojeno s významně vyšším rizikem hospitalizace pro těžkou hypoglykemií. Zvýšení mortality ale u těchto pacientů pozorováno nebylo.

Metody

Cílem nově publikované britské studie bylo odhadnout riziko těžké hypoglykemie a kardiovaskulární i nekardiovaskulární mortalitu u starších

pacientů s diabetem 2. typu v závislosti na kompenzaci glykemie a užívání sulfonylurey a inzulínu. Autoři využili údaje z databáze primární péče, údaje o hospitalizacích a úmrtí v UK z let 2000–2017. Porovnali sledované parametry u populace, která měla 3 po sobě následující hodnoty $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol a posledních 60 dní před 3. odběrem užívala sulfonylureu nebo inzulín (populace s expozicí), s odpovídajícími jedinci, kteří takto nízkých hladin HbA_{1c} 3x po sobě nedosáhli (bez ohledu na léčbu, tedy i zde byli pacienti se sulfonylureou a/nebo inzulínem).



Výsledky

Hodnoceno bylo 22 857 jedinců. Populaci s expozicí tvořilo 6 288 pacientů, z nichž 90 % užívalo sulfonylureu. Během zhruba 5 let sledování došlo k 10 878 případům úmrtí a 1 392 případům těžké hypoglykemie vyžadující hospitalizaci. Při porovnání s pacienty bez expozice měli pacienti s expozicí 2,52krát vyšší riziko těžké hypoglykemie (95% CI 2,23–2,84), ale srovnatelnou mortalitu z kardiovaskulárních (HR = 0,98, 95% CI 0,91–1,06) i nekardiovaskulárních příčin (HR = 1,05, 95% CI 0,99–1,11).

Desetileté riziko těžké hypoglykemie bylo u populace s expozicí v porovnání s populací bez expozice vyšší o 7,7 % u jedinců ve věku 70 let, o 8,1 %

u jedinců ve věku 75 let, o 8,6 % u jedinců ve věku 80 let a o 8,4 % u jedinců ve věku 85 let. Užívání sulfonylurey nebo léčba inzulinem byly významnějšími prediktory těžké hypoglykemie a smrti než hodnoty glykemie.

Závěr

Je potřebný další výzkum, který by zhodnotil klinický přínos deintenzifikace léčby starších pacientů s diabetem 2. typu a opakovaně nízkými hodnotami HbA_{1c} v podobě změny antidiabetické medikace.

Zdroj: Ling S, Zaccardi F, Lawson C, et al. Glucose Control, Sulfonylureas, and Insulin Treatment in Elderly People With Type 2 Diabetes and Risk of Severe Hypoglycemia and Death: An Observational Study. *Diabetes Care*. 2021 Apr; 44(4): 915–924.

Komentář

Hypoglykemie, a hlavně těžké hypoglykemie, jsou rizikovým faktorem léčby některými anti-diabetiky a za zvláště nebezpečné jsou považovány u starších pacientů. Mezi nejrizikovější patří inzulin a deriváty sulfonylurey. Nejvyšší riziko hypoglykemií je spojeno s léčbou inzulinem, za ním následují deriváty sulfonylurey a glinidy. V observačních studiích bylo riziko těžké hypoglykemie v porovnání s ostatními typy léčby u pacientů léčených deriváty sulfonylurey 2–3x vyšší a inzulinem 3–4x vyšší¹. V randomizovaných studiích, jakou byla například ORIGIN, bylo toto riziko u léčby sulfonylureou 2,5x vyšší a u inzulinu 4,5x vyšší².

Spojení mezi těžkými hypoglykemiemi a kardiovaskulární mortalitou bylo poprvé naznačeno při analýze dat tří studií – ACCORD³, ADVANCE⁴ a VADT⁵, které výrazně změnily pohled na význam těžkých hypoglykemií. Všechny studie testovaly v jedné větvi intenzivní léčbu (zahrnující též inzulinoterapii) směřující k těsné kompenzaci diabetu danou nízkou cílovou hodnotou HbA_{1c} (6 % u ADVANCE a VADT, 6,5 % u ACCORD), a ve druhé větvi standardní léčbu s méně striktními cíli (HbA_{1c}



7,0–7,9 % u ACCORD, u ADVANCE – lokální doporučení). S ohledem na incidenci těžkých hypoglykemií bylo výsledkem více než dvojnásobné zvýšení jejich četnosti ve větvi s intenzivní léčbou. Navíc bylo prokázáno jejich spojení s vyšší kardiovaskulární mortalitou i mortalitou celkovou, a to bez ohledu na terapeutickou větev, kam byli pacienti zařazeni. Hypoglykemie však nebyly bezprostřední příčinou úmrtí (např. ve studii ACCORD byla těžká hypoglykemie bezprostřední příčinou smrti u jediného ze 451 úmrtí).

Četnost těžkých hypoglykemií (intenzivní větev vs. standardní) byla 0,7 vs. 0,4 na 100 pacientů/rok ve studii ADVANCE (definovány jako hodnota pod 2,8 mmol/l), 12,0 vs. 4,0 na 100 pacientů/rok ve VADT (definovány jako zhoršení či úplná ztráta vědomí) a 3,1 vs. 1,0 na 100 pacientů/rok v ACCORD (definovány jako nutnost zdravotnického zásahu). Mírných hypoglykemií bylo zachyceno ve studii ADVANCE 120 vs. 90 na 100 pacientů/rok. Ve VADT činila četnost všech hypoglykemií 1 566 vs. 432 na 100 pacientů/rok.

Jako důvody negativních konsekvencí hypoglykemií a kardiovaskulární mortality jsou uváděny především jejich vlivy na iniciaci arytmií, ischemie myokardu a prokoagulačních stavů. Jedním z výsledků výše uvedených studií bylo to, že přispěly



ke změně paradigmatu o těsné kompenzaci rizikových pacientů. Za odpovídající hodnoty jsou nyní u rizikových pacientů považovány hodnoty $HbA_{1c} < 60$ mmol/mol, u nejrizikovějších skupin i hodnoty vyšší.

Zde uvedená studie Linga a kol. potvrdila více než dvojnásobně vyšší riziko těžkých hypoglykemií u pacientů léčených sulfonylureou a/nebo inzulinem s hodnotami $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol, nicméně neprokázala zvýšenou mortalitu v této skupině. Vysvětlení, proč se od výše uvedených studií zde zvýšená mortalita neobjevila, autoři studie nenabídlí.

Doplňovali však další analýzu, která ukázala, že mnohem významnějším prediktorem rizik hospitalizace pro těžké hypoglykemie a smrti, než je hodnota HbA_{1c} , je léčba inzulinem a léčba sulfonylureou.

Závěr studie

Hodnoty HbA_{1c} pod 53 mmol/mol zvyšují 2,5násobně riziko těžkých hypoglykemií, nezvyšují kardiovaskulární mortalitu. Ještě mnohem významnějším prediktorem rizik hospitalizace pro těžké hypoglykemie a smrti, než je hodnota HbA_{1c} , je léčba inzulinem a léčba sulfonylureou. Výsledky

studie nijak nenarušily aktuální konsenzus na mírnějších cílových hodnotách HbA_{1c} u rizikových pacientů s diabetem.

as. MUDr. Jan Brož

Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zdroje:

1. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5): 2240–7.
2. Investigators OT. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care.* 2015; 38(1): 22–8. <https://doi.org/10.2337/dc14-1329>.
3. ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2545–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>.
4. Aroup AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2560–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360(2): 129–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>.

Vliv BMI na výskyt komplikací diabetu 2. typu

Analýza dat ze studie EPIC-Potsdam ukázala zvyšující se riziko mikrovaskulárních komplikací s narůstající hodnotou BMI v době diagnózy diabetu 2. typu (DM2) a pokles tohoto rizika při redukci tělesné hmotnosti v následujících letech. U makrovaskulárních komplikací takto jasná souvislost zjištěna nebyla.

Metody

Cílem práce německých autorů bylo zhodnotit vztah mezi BMI v době diagnózy DM2 či roční změnou BMI v následujícím období a výskytem mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetu. Ana-

lyzováni byli účastníci studie European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam, kteří neměli v době stanovení diagnózy DM2 maligní nádorové onemocnění, kardiovaskulární onemocnění ani mikrovaskulární komplikace.

Populace

Zařazeno bylo 1 083 osob s nově diagnostikovaným DM2. Medián BMI při vstupu do studie byl 29,9 kg/m² (rozmezí mezi kvartily [IQR] 27,4–33,2 kg/m²) a průměrná roční změna BMI činila -0,4 % (IQR -2,1 až 0,9). Během 10,8 let sledování došlo k 85 makrovaskulárním příhodám (in-



farkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) a 347 mikrovaskulárním příhodám (onemocnění ledvin, neuropatie a retinopatie).

Výsledky

Vyšší BMI při diagnóze DM2 byl spojen s vyšším rizikem mikrovaskulárních komplikací. Na každé zvýšení BMI o 5 kg/m² se riziko výskytu mikrovaskulárních komplikací zvýšilo o 21 % (95% CI 1,07–1,36). Jednalo se především o nárůst rizika onemocnění ledvin, který činil 39 % (95% CI 1,21–1,60). Hodnota BMI při diagnóze DM2 ale významně neovlivnila riziko makrovaskulárních komplikací – na každé zvýšení BMI o 5 kg/m² došlo k nevýznamnému nárůstu rizika o 5 % (HR = 1,05, 95% CI 0,81–1,36). Tato souvislost nebyla ovlivněna pohlavím, věkem, ani kouřením.

Roční pokles BMI o > 1 % byl spojen se snížením rizika mikrovaskulárních komplikací o 38 % (95%

CI 0,47–0,80) v porovnání s jedinci, u nichž k poklesu BMI nedošlo. Zejména šlo opět o pokles rizika onemocnění ledvin, který dosáhl 43 % (95% CI 0,40–0,81). Významná souvislost s rizikem makrovaskulárních komplikací pozorována nebyla. U osob s nárůstem BMI po diagnóze DM2 nebyla v porovnání s jedinci se stabilním BMI zjištěna změna rizika mikrovaskulárních ani makrovaskulárních komplikací diabetu. Výsledky nebyly ovlivněny pohlavím, věkem, hodnotou BMI při diagnóze DM2, ani medikací.

Závěr

Výsledky této práce zdůrazňují význam řešení nadváhy a obezity u pacientů s DM2 jako prevence mikrovaskulárních komplikací.

Zdroj: Polemiti E, Baudry J, Kuxhaus O, et al. BMI and BMI change following incident type 2 diabetes and risk of microvascular and macrovascular complications: the EPIC-Potsdam study. *Diabetologia*. 2021 Apr; 64(4): 814–825.

Komentář

Fenomén paradoxu obezity je opakovaně podrobně uváděn v učebnicích obezitologie. U celé řady diagnóz přináší obezita lepší prognózu, patří sem například srdeční selhání nebo hypertenze, a to platí i při kombinaci s diabetem¹. Paradox obezity je zmiňován rovněž ve zde komentovaném článku. I v diabetologii je u obézních diabetiků 2. typu uváděna, a zde také citována, lepší prognóza co do výskytu komplikací u obézních diabetiků než u štíhlých.



Prakticky téměř žádný článek se nezabývá paradoxem obezity prospektivně, tedy ve vztahu ke změně hmotnosti. Je proto zatím obtížné zjistit, zda pozitivní význam paradoxu obezity mizí při dalším vzestupu hmotnosti, či se dále zvyšuje při redukci hmotnosti. Zde komentovaný článek je v tomto smyslu výjimkou a ukazuje, že výskyt mikrovaskulárních komplikací je významně snížen další redukcí hmotnosti a zvýšen hmotnostním nárůstem.

U poměrně velkého počtu 1 083 nově zjištěných diabetiků 2. typu bylo zjištěno, že při každém zvýšení BMI o 5 kg/m² se zvýší riziko mikrovaskulárních komplikací o 21 %. Roční pokles BMI o > 1 % byl spojen se snížením rizika mikrovaskulárních komplikací o 38 %. To jsou velmi významné výsledky a zvýrazňují význam redukce hmotnosti po zjištění diabetu. Je zcela nejasné, proč se tento fenomén neuplatnil u makrovaskulárních komplikací. Může to být dáno tím, že makrovaskulární komplikace jsou již přítomny při diagnóze diabetu 2. typu a mikrovaskulární komplikace se rozvíjejí až po diagnóze diabetu, a jsou tedy více ovlivněny změnou hmotnosti. Může jít i o vliv relativní krátkosti sledování – v průměru 10 let.

Význam redukce hmotnosti v prvním roce po diagnóze diabetu 2. typu je znám. V níže uvedené publikaci¹ je citována a obrázkem doložena práce dr. Leana z roku 1990, která uvádí, že každý zhubnutý kilogram v prvním roce po zjištění diabetu 2. typu prodlužuje život diabetika o 4 měsíce. To do značné míry odpovídá výsledkům této práce, které zdůrazňují význam řešení nadváhy a obezity



u pacientů s DM2 jako prevence mikrovaskulárních komplikací.

Paradox obezity výrazně modifikuje také fyzická aktivita. V tomto smyslu to může být i tak, že právě ti diabetici, kteří redukovali hmotnost, mohli být více fyzicky aktivní, a to by mohlo výsledky studie ovlivnit. V této studii však adjustace na změnu fyzické aktivity výsledek neovlivnila.

Nezávisle na fenoménu paradoxu obezity se snažíme vždy zabránit rozvoji komplikací obezity a diabetu, a tento článek zdůrazňuje, že důležitá je nejen kompenzace diabetu, ale také pokles hmotnosti po diagnóze diabetu 2. typu. Proto je rozumné

u každého nově zjištěného diabetika 2. typu jeho hmotnost zapsat a její vývoj sledovat. Snad se česká diabetologie mění v tomto smyslu k lepšímu. Na otázku „Co se stalo po zjištění diabetu 2. typu s vaší hmotností?“ odpovídali naši pacienti klasicky: „Začal jsem jíst 6x denně a přibral jsem.“ Dnes je naštěstí taková odpověď už velmi vzácná.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
III. interní klinika, klinika endokrinologie
a metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha

Zdroj:

1. Svačina Š. Obezitologie a teorie tzv. metabolického syndromu, Triton Praha 2013.

Porovnání inhibitorů SGLT2i a agonistů GLP-1 v reálné praxi

Nepřímé porovnání kardiovaskulárního přínosu a bezpečnosti SGLT2i a GLP-1 RA pomocí dat americké pojišťovny Medicare ukázalo podobný přínos z hlediska snížení výskytu velkých kardiovaskulárních (KV) příhod. Při léčbě inhibitory SGLT2 měli pacienti nižší riziko hospitalizace pro srdeční selhání a akutního poškození ledvin, ale vyšší výskyt diabetické ketoacidózy, amputací dolní končetiny a genitálních infekcí.

Metody

Pomocí dat z databáze americké pojišťovny Medicare byly nepřímo porovnány KV účinky a bezpečnost inhibitorů SGLT2 a GLP-1 RA u dospělých pacientů s diabetem 2. typu. Nalezeno bylo 45 047 dvojic pacientů odpovídajícího propensity skóre starších 66 let, u nichž byla mezi dubnem 2013 a prosincem 2016 zahájena léčba SGLT2i nebo GLP-1 RA. Primárním sledovaným parametrem byl výskyt velkých KV příhod (MACE: úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) a výskyt hospitalizací pro srdeční selhání (HHF). Dále byl sledován výskyt diabetické

ketoacidózy, infekcí genitálu, zlomenin, amputací dolní končetiny, akutního poškození ledvin, těžkých infekcí močových cest a celkové mortality.

Výsledky

Během mediánu sledování 6 měsíců ukázalo porovnání SGLT2i a GLP-1 RA podobný výskyt MACE (HR = 0,98, 95% CI 0,87–1,10). Riziko HHF bylo ale významně nižší při léčbě SGLT2i (HR = 0,68, 95% CI 0,57–0,80), což znamená rozdíl ve výskytu MACE o 3,23 případů na 1 000 pacientoroků méně než při léčbě GLP-1 RA. V porovnání s GLP-1 RA bylo u SGLT2i také ale zjištěno o 46 % vyšší riziko diabetické ketoacidózy (tj. o 0,7 případu na 1 000 pacientoroků více), o 44 % vyšší riziko amputace dolní končetiny (tj. o 0,9 případu na 1 000 pacientoroků více) a 3,4krát vyšší riziko genitálních infekcí (tj. o 57,1 případů na 1 000 pacientoroků více). Zvýšení rizika genitálních infekcí při podávání SGLT2i oproti GLP-1 RA bylo větší u žen (o 27,1 případů na 1 000 pacientoroků více u mužů a o 90,3 případů na 1 000 pacientoroků více u žen). Pacienti léčení SGLT2i měli ovšem o 15 % nižší ri-



ziko akutního poškození ledvin než pacienti léčení GLP-1 RA (tj. o 7,1 případů na 1 000 pacientoroků méně). Riziko zlomenin a těžkých infekcí močových cest se mezi skupinami nelišilo. Srovnatelná byla i celková mortalita pacientů léčených SGLT2i a GLP-1 RA.

Závěr

Kromě srovnatelného účinku SGLT2i a GLP-1 RA na výskyt MACE a většího snížení rizika HHF při

užívání SGLT2i za cenu vyššího rizika genitálních infekcí, diabetické ketoacidózy a amputací, ukázala analýza podskupin větší KV přínos SGLT2i v porovnání s GLP-1 RA u starších pacientů s pozitivní anamnézou KV onemocnění než u pacientů bez KV onemocnění.

Zdroj: Patarno E, Pawar A, Bessette, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Versus Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Older Adults. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 826–835.

Komentář

Výše uvedená publikace srovnávala za pomoci údajů z databáze velké americké zdravotní pojišťovny kardiologické bezpečnost a protektivní účinky dvou nejmodernějších způsobů léčby diabetu 2. typu, tedy inhibitorů SGLT2 a agonistů GLP-1. Zpracována byla data od více než 90 000 pacientů, u nichž byla v letech 2013–2016 zahájena léčba jedním nebo druhým antidiabetikem. Mezi hlavní hodnocené kardiologické (KV) parametry patřily závažné KV příhody a hospitalizace pro srdeční selhání. Zatímco ve výskytu KV příhod nebyl mezi skupinou léčenou inhibitory SGLT2, resp. analogy GLP-1, zaznamenán statisticky významný rozdíl, přínos pro redukci rizika progresu srdečního selhání byl dle očekávání významnější u pacientů léčených glifloziny, ovšem za cenu vyššího počtu případů diabetické ketoacidózy a bohužel i amputací dolních končetin.



Při interpretaci výsledků této studie je potřeba podtrhnout několik omezení, která spočívají především v zastoupení jednotlivých léků z obou skupin. V rozmezí let 2003–2006 ve Spojených státech amerických výrazně převažovala léčba kanagliflozinem, resp. liraglutidem, nad používáním dalších molekul ze skupin analog GLP-1 a inhibitorů SGLT2, což může zkreslit výsledek studie zejména z hlediska nežádoucích účinků (víme, že zvýšené riziko amputací dolních končetin nebylo u ostatních zástupců ze skupiny gliflozinů kromě kanagliflozinu v randomizovaných klinických studiích prokázáno).

Dalším omezením, které musíme vzít v úvahu je skutečnost, že při „párování“ jednotlivých dvojic pacientů nebylo přihlédnuto k řadě důležitých charakteristik, jako jsou např. hladina glykovaného hemoglobinu, trvání diabetu, BMI, glomerulární filtrace, ejekční frakce atd. Rovněž průměrná délka sledování (6 měsíců) je poměrně krátký časový úsek zejména při posuzování výskytu KV příhod, které se mohou objevovat v horizontu několika let či desetiletí. V této studii nebyla pečlivě sledována součinnost pacientů s pravidelným užíváním medikace a nebyl kladen důraz na sledování potenciálních nežádoucích účinků léčby GLP-1 agonisty, kam patří např. akutní pankreatitidy a nemoci žlučových cest.

Přes tato omezení lze konstatovat, že oba nejmodernější způsoby léčby diabetu 2. typu jsou z hlediska incidence kardiologických příhod bezpečné. Rozdílný je ovšem benefit týkající se snížení rizika srdečního selhání a prevence progresu diabetického onemocnění ledvin zejména u starších pacientů s pozitivní kardiologickou anamnézou, kde jsou inhibitory SGLT2 efektivnější, ovšem za cenu zvýšeného výskytu nežádoucích účinků, které mohou být v některých případech závažného i trvalého charakteru (ketoacidóza, amputace), opomeneme-li většinou nekomplikované benigní genitourinární infekce. Toto zjištění klade opětovně důraz na význam individualizace léčby a roli lékaře při volbě terapie u konkrétního pacienta s diabetem.

MUDr. Tomáš Edelsberger
Diabetologická ambulance, Krnov



Dulaglutid 3,0 a 4,5 mg v porovnání s dávkou 1,5 mg

Ve studii AWARD-11 bylo u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných při léčbě metforminem potvrzeno větší snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti při podávání dulaglutidu v dávce 3,0 nebo 4,5 mg v porovnání s dávkou 1,5 mg 1x týdně.

Metody

Ve studii AWARD-11 byli pacienti s DM2 nedostatečně kompenzovaným při léčbě metforminem randomizováni k podávání dulaglutidu 1,5, 3,0 nebo 4,5 mg 1x týdně po dobu 52 týdnů. Primárním sledovaným parametrem byla superiorita dávek 3,0 a 4,5 mg v porovnání s dávkou 1,5 mg z hlediska snížení HbA_{1c} po 36 týdnech léčby. Sekundární sledované parametry zahrnovaly změnu tělesné hmotnosti. Účinnost byla hodnocena na základě 2 odhadů: 1) podle terapeutického režimu, tj. bez ohledu na vysazení léčby nebo podávání záchranné medikace a 2) podle účinnosti, tj. u pacientů na randomizované léčbě bez záchranné medikace.

Výsledky

Zařazeno bylo 1 842 pacientů. Průměrná vstupní hodnota HbA_{1c} byla 70 mmol/mol a průměrný vstupní BMI 34,2 kg/m². Po 36 týdnech klesl HbA_{1c} významně více při dávce dulaglutidu 4,5 mg v porovnání s dávkou 1,5 mg, a to podle terapeutického režimu (o 19,4 vs. 16,8 mmol/mol, $p < 0,001$), i podle účinnosti (o 20,4 vs. 16,8 mmol/mol, $p < 0,001$).

Dávka dulaglutidu 3,0 mg byla při porovnání s dávkou 1,5 mg významně účinnější při snížení HbA_{1c} pouze podle účinnosti (o 1,9 mmol/mol, $p = 0,003$), nikoliv podle terapeutického režimu (o 1,1 mmol/mol, $p = 0,096$).

Z hlediska redukce tělesné hmotnosti prokázal superioritu dulaglutid 4,5 mg v porovnání s dávkou 1,5 mg. Po 36 týdnech došlo k poklesu o 4,6 kg vs. 3,0 kg ($p < 0,001$) podle terapeutického režimu a o 4,7 vs. 3,1 kg ($p < 0,001$) podle účinnosti.

Časté nežádoucí příhody zahrnovaly nauzeu, která se vyskytla u 13,4 % pacientů s dávkou dulaglutidu 1,5 mg, u 15,6 % pacientů s dávkou 3,0 mg a u 16,4 % pacientů s dávkou 4,5 mg, a zvracení – jeho výskyt byl u jednotlivých dávek 5,6 %, resp. 8,3 %, resp. 9,3 %.

Závěr

Autoři tuto práci uzavřeli s tím, že u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaným při léčbě metforminem vede eskalace dávky dulaglutidu z 1,5 mg na 3,0 nebo 4,5 mg 1x týdně ke klinicky relevantnímu snížení HbA_{1c} a redukcii tělesné hmotnosti při podobném bezpečnostním profilu léčby.

Zdroj: Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 765-773.

Komentář

Glukagon like peptid (GLP-1) je původně střevní hormon, který fyziologicky zvyšuje sekreci inzulínu v beta buňkách a inhibuje sekreci glukagonu v alfa buňkách v postprandiálním období. Má velmi krátký poločas



rozpadu, daný aktivitou dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4).

Analoga GLP-1 receptorů mají mnohem delší poločas, a tak mohou být využita terapeuticky. Účinně snižují glykemii a u některých byla prokázána kardioprotektivita.¹

V klinické praxi využíváme exendiny (lixisenatid a exenatid) a GLP-1 analoga, aplikované injekčně



jednou denně (liraglutid) nebo jednou týdně (semaglutid, dulaglutid).

Metaanalýza randomizovaných a kontrolovaných studií, která hodnotila GLP-1 agonisty v kombinaci s bazálním inzulínem versus placebo s bazálním inzulínem, přinesla pozitivní výsledky ve prospěch dlouhodobě působících analog, u nichž bylo dosaženo vyššího poklesu glykovaného hemoglobinu (-6 mmol/mol), lačné glykemie ($-0,7$ mmol/l) a tělesné hmotnosti ($-1,4$ kg)². Delší biologický poločas a dosažení ustálené koncentrace GLP-1 analog vede tedy k lepšímu efektu léčby.

Semaglutid je lipofilní, malá molekula, s 94% homologií s nativním GLP-1. Základním mechanismem prodloužení účinku je vazba na albumin, biologický poločas je jeden týden, ustálené koncentrace dosáhne za 4–5 týdnů. Účinnost a bezpečnost byla testována v programu studií SUSTAIN. Primárním cílem byla změna glykovaného hemoglobinu ve 30. a 56. týdnu. Semaglutid byl superiorní ve srovnání se všemi aktivními komparátory. Studie SUSTAIN-6 prokázala významné snížení kardiovaskulárních příhod (MACE-3) u 26 % diabetiků v sekundární prevenci léčených semaglutidem ve srovnání s placebem⁴.

Dulaglutid je molekula složená ze dvou řetězců modifikovaného humánního GLP-1 analogu spojených disulfidickým můstkem a s navázaným Fc fragmentem modifikovaného humánního IgG4. Má pomalou absorpci (48 hodin), rovnovážné koncentrace dosáhne za 2–4 týdny, biologický poločas je 4,7 dne. Bezpečnost a účinnost dulaglutidu testovaly klinické studie AWARD, v nichž byl dulaglutid superiorní ve srovnání s ostatními aktivními komparátory.

Studie **REWIND** hodnotila kardiovaskulární efekt dulaglutidu 1,5 mg ve srovnání s placebem u diabetiků 2. typu, z nichž 1/3 pacientů prodělala kardiovaskulární příhodu (sekundární kardiovaskulární prevence) a 2/3 pacientů byly ve vysokém kardiovaskulárním riziku (primární kardiovaskulární prevence). Primární cíl, snížení MACE-3, byl dosažen u 12 % randomizovaných pacientů. Tato studie poskytla důležitá data pro léčbu diabetiků v primární prevenci.⁵

Molekuly semaglutid a dulaglutid byly srovnány v head to head studii SUSTAIN-7, kde byla sledována jejich účinnost ve dvou různých silách – semaglutid v dávce 1 mg a 0,5 mg a dulaglutid v dávce 0,75 a 1,5 mg. Semaglutid byl v obou dávkách superiorní ve srovnání s dulaglutidem. Po 40 týdnech léčby došlo při léčbě semaglutidem k vyššímu poklesu glykovaného hemoglobinu a hmotnosti.⁶

Studie AWARD-11 srovnává vliv dávky dulaglutidu na účinnost a bezpečnost. Ze studie vyplývá, že vyšší dávky dulaglutidu jsou účinnější na snížení glykovaného hemoglobinu a hmotnosti, aniž by bylo zvýšené riziko hypoglykemií nebo zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Tato studie dokázala význam titrace dulaglutidu do maximálních dávek s cílem vyšší účinnosti a ovlivnění kardiovaskulárního rizika, zejména v primární kardiovaskulární prevenci.

Výhodou v klinické praxi je možnost postupné titrace dulaglutidu při nedostatečné kompenzaci, aniž by bylo nutné intenzifikovat léčbu některou další skupinou antidiabetik. Výhodou rovněž zůstává aplikace jednou týdně s možností volby dávky.

Výskyt nežádoucích účinků, zejména nauzey, byl u jednotlivých dávek srovnatelný. Tento fakt jistě přispěje k dobré compliance s léčbou i ve vyšších, účinnějších silách dulaglutidu.

Diabetes mellitus 2. typu je heterogenní onemocnění, a tím je víc než u jiných diagnóz nutné volit individuální přístup ke každému pacientovi. Studie AWARD-11 nabídla další možnost terapeutické cesty. V budoucnu budou důležité výsledky RW studií a samozřejmě vlastní klinická zkušenost.

MUDr. Markéta Paclíková

III. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové

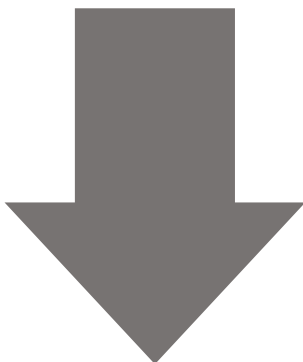
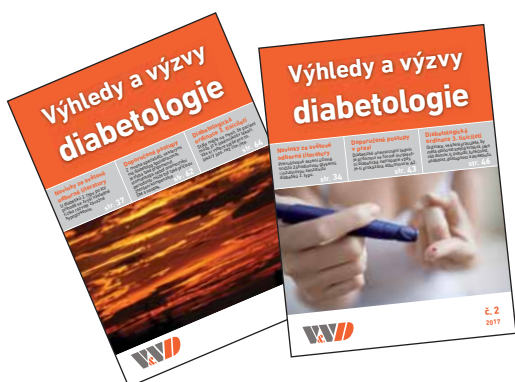
Zdroje:

1. Andrikou E, Tsiofis C, Leontsinis I, Tousoulis D, Papanas N. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes trial. *Hellenic J Cardiol.* 2019 Nov-Dec, 60(6): 347351. doi:10.1016/j.hjc.2018.11.008. Epub 2018 Dec 6.
2. Huthmacher JA, Juris J, Meier JJ and Nauck MA. Efficacy and safety of Short and Long- Acting Glucagon Like peptide receptor agonists on a background of basal Insulin in



- Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2020, Sep, 43 (9): 2303–2312.
3. Roder ME. Clinical potential of treatment with semaglutin in type 2 diabetes patients. *Drugs in Context* 2019, 8: 212585. DOI:10.7573/dic.212585.
4. Ronald M Goldenberg, Oren Steen. Semaglutin: Review and Place in Therapy for Adult With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* 43 (2019), 136–145.
5. Rita R Kalyani. Glucose Lowering Drugs to Reduce Cardiovascular risk in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 384: 1248–1260. DOI: 10.1056/NEJMcp2000280.
6. Richard E Pratley, Vanita R Aroda, et al. Semaglutin versus dulaglutin once weekly in patient with type 2 diabetes (Sustain-7): a randomised open label, phase 3b trial. *Diabetes and Endocrinology*, Volume 6, Issue 4, 275–286.

Máte zájem dostávat ZDARMA do Vaší schránky tento časopis?



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



Letem světem

1

Post-hoc analýza studie LEADER ukázala, že snížení albuminurie o > 30 % během 1. roku léčby pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem snižuje riziko kardiovaskulárních a renálních příhod, a to nezávisle na léčbě (liraglutid nebo placebo přidané ke standardní léčbě diabetu).

Zdroj: Persson F, Bain SC, Mosenson O, et al. LEADER Trial Investigators. Changes in Albuminuria Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2021 Apr; 44(4): 1020–1026.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/4/1020.long>

2

Systematický přehled a metaanalýza studií s DPP-4 inhibitory, která při nynější aktualizaci zahrnovala i studie zaměřené na kardiovaskulární výsledky, nenašla žádnou souvislost mezi podáváním těchto antidiabetik a výskytem respiračních infekcí (mimo COVID-19).

Zdroj: Grenet G, Mekhaldi S, Mainbourg S, Auffret M, Cornu C, Cracowski JL, Gueyffier F, Lega JC, Cucherat M. DPP-4 Inhibitors and Respiratory Infection: A Systematic Review and Meta-analysis of the Cardiovascular Outcomes Trials. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): e36–e37.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/3/e36.long>

3

Účinnost a bezpečnost fixní kombinace inzulinu a GLP-1 RA iGlarLixi doložená po 26 týdnech léčby ve studii LixiLan-G přetrvávala i během prodloužení studie. Snížení HbA_{1c} na 50 mmol/mol po převedení pacientů s diabetem 2. typu dříve nedostatečně kompenzovaných při léčbě GLP-1 RA na fixní kombinaci inzulinu glargin 100 j/ml a lixisenatidu přetrvávalo i během druhých 26 týdnů léčby s podobnou bezpečností.

Zdroj: Blonde L, Rosenstock J, Frias J, Birkenfeld AL, Niemoeller E, Souhami E, Ji C, Del Prato S, Aroda VR. Durable Effects of iGlarLixi Up to 52 Weeks in Type 2 Diabetes: The LixiLan-G Extension Study. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 774–780.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/3/774.long>

4

U osob s diabetem, prediabetem i bez diabetu nebyla zjištěna souvislost mezi změnou klidové

srdeční frekvence a variabilitou srdeční frekvence během 5 let s rozvojem kardiovaskulárního onemocnění ani s celkovou mortalitou.

Zdroj: Hansen CS, Jørgensen ME, Malik M, et al. Heart Rate and Heart Rate Variability Changes Are Not Related to Future Cardiovascular Disease and Death in People With and Without Dysglycemia: A Downfall of Risk Markers? The Whitehall II Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021 Apr; 44(4): 1012–1019.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/4/1012.long>

5

Longitudinální studie provedená u populace v oftalmologickém registru ukázala, že pokročilá diabetická retinopatie v době diagnózy diabetu je významným rizikovým faktorem rozvoje trvalé slepoty.

Zdroj: Wykoff CC, Khurana RN, Nguyen QD, et al. Risk of Blindness Among Patients With Diabetes and Newly Diagnosed Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 748–756.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/3/748.long>

6

Podle analýzy s mendelovskou randomizací využívající údaje z UK Biobank není riziko ischemické choroby srdeční u pacientů s diabetem 2. typu větší u žen než u mužů.

Zdroj: Peters TM, Holmes MV, Richards JB, et al. Sex Differences in the Risk of Coronary Heart Disease Associated With Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Analysis. *Diabetes Care*. 2021 Feb; 44(2): 556–562.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/2/556.long>

7

Dánští vědci vytvořili a validovali nový model predikce konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD) u dospělých osob s diabetem 1. typu. Zahrnuje věk, mužské pohlaví, délku trvání diabetu, eGFR, mikro/makroalbuminurii, systolický tlak krve, HbA_{1c}, kouření a kardiovaskulární onemocnění. Prokázal vynikající diskriminační schopnost predikce 5letého rizika ESRD.

Zdroj: Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, et al. A Validated Prediction Model for End-Stage Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Apr; 44(4): 901–907.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/4/901.long>



8

Konzumace tučných ryb je u osob středního věku spojena s nižším rizikem rozvoje diabetu 2. typu. K významnému poklesu rizika o 16 % stačí i < 1 porce tučné ryby týdně, přičemž 1 porce týdně snižuje riziko o 22 %. Podobný efekt má pravidelná konzumace rybího oleje, nikoliv však netučných ryb.

Zdroj: Chen GC, Arthur R, Qin LQ, et al. Association of Oily and Non-oily Fish Consumption and Fish Oil Supplements With Incident Type 2 Diabetes: A Large Population-Based Prospective Study. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 672–680. <https://care.diabetesjournals.org/content/44/3/672>

9

U mladých pacientů s diabetem 1. typu (5–21 let) se osvědčilo diabetické oční vyšetření pomocí kamery bez nutnosti mydriázy s využitím umělé inteligence. Senzitivita záchytu diabetické retinopatie téměř 86 % a specifická 79 % odpovídá výsledkům dosahovaným specialisty. Použití umělé inteligence zvýšilo adherenci ke screeningu ze 49 na 95 %.

Zdroj: Wolf RM, Liu TYA, Thomas C, Prichett L, et al. The SEE Study: Safety, Efficacy, and Equity of Implementing Autonomous Artificial Intelligence for Diagnosing Diabetic Retinopathy in Youth. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 781–787. <https://care.diabetesjournals.org/content/44/3/781>

10

Karbamylace je součástí procesu stárnutí a vede k nezvratným změnám ve struktuře bílkovin. Postihuje i lipoproteiny. Nedávná studie, která hodnotila využití karbamylovaného HDL jako prognostického faktoru přežití pacientů s diabetem 2. typu, ukázala nezávislou souvislost karbamylace HDL s mortalitou těchto pacientů.

Zdroj: Lui DTW, Cheung CL, Lee ACH, et al. Carbamylated HDL and Mortality Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 804–809. <https://care.diabetesjournals.org/content/44/3/804>

11

Bihormonální umělý pankreas s uzavřenou smyčkou zajistil u pacientů s diabetem 1. typu lep-

ší kompenzaci glykemie než inzulinová pumpa s otevřenou smyčkou. V randomizované, překřížené studii vedl během 2 týdnů k významnému prodloužení doby v cílovém rozmezí glykemie.

Zdroj: Blauw H, Onvlee AJ, Klaassen M, et al. Fully Closed Loop Glucose Control With a Bihormonal Artificial Pancreas in Adults With Type 1 Diabetes: An Outpatient, Randomized, Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 836–838. <https://care.diabetesjournals.org/content/44/3/836>

12

Nedávná prospektivní studie, která hodnotila vliv spontánní variability glykemie nalačno (mimo vliv farmakoterapie) mezi jednotlivými dny na rychlost vyprazdňování žaludku u pacientů s diabetem 1. typu a zdravých jedinců, tento efekt neprokázala. To je v rozporu s předchozím pozorováním u hypo- a hyperglykemických clampů. Zdá se, že rychlost vyprazdňování žaludku zpomaluje spíše chronická hyperglykemie.

Zdroj: Aigner L, Becker B, Gerken S, Quast DR, Meier JJ, Nauck MA. Day-to-Day Variations in Fasting Plasma Glucose Do Not Influence Gastric Emptying in Subjects With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Feb; 44(2): 479–488. <https://care.diabetesjournals.org/content/44/2/479>

13

Analýza publikovaných studií, které hodnotily vliv perorální suplementace vitamínem C na zlepšení glykemie, kardiovaskulární rizikové faktory a oxidativní stres u pacientů s diabetem 2. typu, naznačila možné zlepšení kompenzace glykemie a krevního tlaku. Jednalo se ovšem o krátkodobé studie (< 6 měsíců) s nízkým počtem účastníků (< 100), a proto nelze tento postup zatím jednoznačně doporučit.

Zdroj: Mason SA, Keske MA, Wadley GD. Effects of Vitamin C Supplementation on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2021 Feb; 44(2): 618–630. <https://care.diabetesjournals.org/content/44/2/618>



Generace – opomíjené souvislosti diabetu

17. března 2021 proběhl webinar věnovaný neotřelému tématu – zdraví a nemocem tzv. poválečné generace, tedy dnešních šedesátníků a sedmdesátníků. Odborníci a laici rozebírali, jaký vliv měl na zdravotní stav této generace rozvoj průmyslu, technologií a medicíny, a tím daný životní styl, rizika civilizačních chorob, kardiovaskulární revoluce a prodloužení života. Ukázali i současný stav léčby diabetu v ČR a poukázali na situaci, kdy pro diabetiky, z nichž je téměř polovina starší 70 let, máme důkazy o léčbě ze studií s pacienty ve věku 50–70 let. Přinášíme souhrn obsahu, na němž se podíleli prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, MUDr. Martina Nováková a pan Petr Čtvrtníček.

Poválečná generace

MUDr. Martina Nováková
(Centrum následné péče, FN Motol, Praha)

Tzv. poválečnou generaci tvoří lidé narození v letech 1945–1964. Vzhledem ke zvýšené porodnosti po 2. světové válce jsou také nazýváni „baby boomers“. Jde o děti rodičů z tzv. tiché generace (která prožila nejméně jednu válku). Baby boomers vyrostli v době prosperity, bez obav z války a z materiálního nedostatku, měli obecně šťastné dětství, matku pečující o rodinu, zájem a podporu rodičů, možnost seberealizace. Sebevědomí této generace se v 60. letech projevilo např. v podobě hnutí hippies nebo v sexuální revoluci. V dospělosti nebyly pro tuto generaci hnacím motorem rodina a bydlení, jako pro jejich rodiče, ale práce, její stabilita, vzájemná úcta na pracovišti, mezilidské vztahy.

Poválečná generace se díky pokroku medicíny dožívá výrazně vyššího věku než generace předchozí. Dožívá se tak i více chorob spojených se stářím. Z důvodu obecné změny životního stylu jde o generaci ohroženou civilizačními chorobami, jako obezita, hypertenze, diabetes, dyslipidemie, kardiovaskulární (KV) a nádorová onemocnění. U této generace jsme také svědkem prvního prudkého nárůstu prevalence demence. Dnes se podle odhadů dožije demence každý 10. muž a každá 6. žena (vyšší pravděpodobnost u žen je dána o 7–8 let del-

ším dožitím). Nejrychlejší nárůst pozorujeme po 75. roce věku. A výhled není příznivý ani pro další generace – oproti stavu v roce 2018 (cca 150 000 osob s demencí v ČR a cca 10 milionů v Evropě) je odhadován téměř dvojnásobný počet případů v roce 2050. Zkušenosti z geriatrického pracoviště také ukazují, že poválečná generace v porovnání s nejstaršími pacienty (nad 80 let) hůře prožívá vlastní nemoc. Chybí jí trpělivost, odolnost, přijetí nemoci. U poválečné generace je dnes např. pozorován nejtěžší průběh infekce COVID-19, i když se nejedná o věkovou skupinu, která na toto onemocnění umírá nejčastěji. Při léčbě pacienta je třeba mít vždy na mysli, že jeho prognóza není dána jen věkem, ale celkovým fyzickým, psychickým a funkčním stavem organismu.

Kardiovaskulární revoluce

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
(III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha)

Ve 2. polovině 20. století se KV onemocnění stala hlavní příčinou úmrtí. Zatímco před 200 lety byl medián délky života 30 let a před 100 lety 40–50 let, dnes se ženy v mediánu dožívají více než 80 let. Na přelomu 19. a 20. století bylo nejčastější příčinou úmrtí „stáří“ následované tuberkulózou a záněty plic, přičemž na kornatění tepen zbyla až 10. příčka. Dnes umírá třetina osob na nemoci srdce, čtvrtina na zhoubné novotvary, zhruba 10 % na cévní nemoci mozku a čtvrtou nejčastější příčinou smrti je diabetes mellitus (DM).



Až polovina úmrtí je tedy způsobena KV onemocněním, které souvisí s aterosklerózou. V ČR je dnes sledováno 770 000 lidí s ICHS, za rok zaznamenáme přes 23 000 případů infarktu myokardu (IM), z nichž je 6 400 smrtelných. KV mortalita ovšem od roku 1990 v Evropě významně klesá. Zatímco v roce 1994 zemřelo v ČR na KV onemocnění 65 000 osob, v roce 2017 to bylo 49 000 osob. Vděčíme za to rozvoji diagnostických metod, terapeutických postupů i možností sekundární a primární prevence. V léčbě pacientů s akutním IM patří ČR nejvyšší příčka na světě. Přesto je většiny zachráněných životů dosaženo díky prevenci – změně životního stylu a farmakoterapii KV rizikových faktorů (zejm. dyslipidemie, hypertenze, DM a kouření). Prodloužení života ale nemá smysl bez zachování jeho kvality. Dnes obecně platí, že člověk je tak starý jako jeho tepny. Tzv. vaskulární věk je dán vlivem genetiky, životního stylu a léčby rizikových faktorů. KV riziko dnes umíme dobře spočítat a informace o cévním věku může mít pro pacienta významný edukační efekt. Přinejmenším z hlediska dodržování předepsané preventivní léčby.

Významného pokroku v prevenci KV onemocnění bylo dosaženo díky léčbě dyslipidemií. Statiny objevené v roce 1976 má dnes v ČR předepsáno asi 1 200 000 osob. Jejich užívání ohrožuje řada mýtů. Po antistatinové kampani v Dánsku, kdy přestalo statiny užívat 9 % léčených, došlo ke zvýšení výskytu IM o 26 % a zvýšení mortality o 18 %. V léčbě dyslipidemie, zejména u diabetiků, je třeba také využívat ezetimib a fibráty. Výrazného poklesu KV příhod je dosahováno také s PCSK9 inhibitory. Spolu s antihypertenzivy, zejména ACEI a blokátory kalciových kanálů, nám hypolipidemika dávají možnost zpomalit stárnutí cév. S primární KV prevencí je třeba začít včas, abychom dosáhli prodloužení života při jeho vysoké kvalitě.

Léčba diabetu v ČR

*prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
(1. interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha)*

Podle posledních údajů ÚZIS z roku 2019 má DM v ČR 1 045 000 osob, z nichž má 780 000 pře-

depsané antidiabetické léky. V 50,2 % jde o ženy s mediánem věku 70 let, muži s DM mají medián věku 68 let. Výskyt DM stoupá s věkem. Většina diabetiků (53 %) je léčena u diabetologa, ovšem narůstá počet diabetiků léčených u praktických lékařů a internistů. Údaje o diabetologických atestacích a věku diabetologů ukazují blížící se pokles počtu lékařů této odbornosti. Příznivým trendem ohledně předepisované léčby je nárůst počtu pacientů léčených dlouhodobě působícím bazálním analogem inzulínu a fakt, že metformin má předepsaný téměř každý pacient, u něhož je indikován. Nízké je využití novějších antidiabetik, která prokazatelně zlepšují prognózu pacientů. Počet amputací dolních končetin u diabetiků je stabilní, či mírně klesá. Pokles je pozorován u počtu provedených laserových ošetření sítnice, což by mohlo svědčit o zlepšující se kompenzaci DM. Roste počet diabetiků s KV výkonem a data ukazují, že je potřeba zlepšit využití hypolipidemik. Hlavní příčinou smrti pacientů s DM jsou dnes zhoubné novotvary. Nejčastěji jde o nádory zachytitelné při běžném vyšetření – karcinom plic, pankreatu, prsu, prostaty a kolorektální karcinom. Časný záchyt těchto onemocnění je přitom spojen s dobrým přežitím pacientů. Zařazení screeningu onkologických onemocnění u pravidelně sledovaných pacientů s DM představuje současnou výzvu diabetologie.

Závěr

Pokroky medicíny a KV revoluce významně prodloužily průměrné dožití člověka. To s sebou přináší vyšší výskyt onemocnění spojených se stářím, jako je demence nebo zhoubné novotvary. Prevence těchto onemocnění je důležitým cílem současné medicíny, protože prodloužení života má smysl pouze při zachování jeho dobré kvality. A tento úkol padá i na bedra diabetologů, kteří mají ve své péči podstatnou část ohrožené populace. Dnes jde především o příslušníky poválečné generace, i když věk pacienta není jediným prognostickým faktorem.

(red)

KONSENZUS ADA/EASD 2018
PRO LÉČBU DM 2. TYPU:
když je čas na inzulín, zvolte bazální inzulín
s nižším rizikem hypoglykémie!¹



SNIŽTE RIZIKO HYPOGLYKÉMIE U SVÝCH PACIENTŮ S INZULÍNEM TRESIBA® VS. GLARGIN U100²⁻⁴

*U pacientů bez známého ASKVO nebo CKD, pokud je potřeba minimalizovat riziko hypoglykémie.¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

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

Místa vpichu musí být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Více viz SmpC. **Zvláštní skupiny pacientů:** přípravek Tresiba® může být používán staršími pacienty i pacienti s poruchou renálních a jaterních funkcí. Sledování hladiny glukózy musí být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně. Přípravek Tresiba® lze používat u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. Při přechodu z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba® je třeba individuálně zvážit snížení dávky bazálního i bolusového inzulínu, aby bylo minimalizováno riziko hypoglykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** hypoglykémie; příliš vysoká dávka inzulínu, vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. Hypoglykémie může představovat riziko při řízení či obsluze strojí. Při výrazné zlepené kontrole hladiny glukózy může dojít ke změně obvyklých varovných symptomů hypoglykémie. U pacientů s dlouhodobým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. Hypoglykémie: podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hypoglykemií. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hyperglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Pridružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Pridružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledvinu, pอดevské mozky nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu. Převedení pacienta na jiný typ, značku nebo výrobce inzulínu musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování. *Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místa vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhla změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik. Pacienti je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali štítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi dvěma různými silami přípravku či jinými inzulínovými přípravky. Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Tresiba®. Pokud je tato kombinace použita, musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Podávání inzulínu může způsobit vznik protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii. Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. **Významné interakce:** u řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem – viz SPC. Může být zapotřebí upravit dávky a načasování souběžně užívaných inzulínových přípravků s rychlým nebo krátkodobým účinkem nebo jiné souběžné antidiabetické léčby. **Těhotenství a kojení:** s použitím přípravku Tresiba® u těhotných a kojících žen neexistují žádné klinické

zkušenosti. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulínem degludek a humánním inzulínem. **Nežádoucí účinky:** hypoglykémie, časté: reakce v místě vpichu, lipodystrofie, periferní edém, hypersenzitivita, kopřivka, *kožní amyloidóza. Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžité alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta. *V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipodystrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná střídání cyklická změna místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Reakce v místě vpichu jsou obvykle mírné a přechodné a normálně vymizí během pokračování léčby. Více viz SPC. **Balení:** Penfill®: 5 zásobních vložek o obsahu 3 ml. FlexTouch®: 3 předplněná pera o obsahu 3 ml. **Uchovávání:** před prvním použitím: v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazicích zařízení. Chraňte před mrazem. Po prvním otevření: lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Penfill®: Uchovávejte zásobní vložky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. FlexTouch®: Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním otevření maximálně 8 týdnů. **Způsob vyjdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 21. leden 2013. **Datum revize textu:** 11/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Penfill®: EU/1/12/807/007, FlexTouch®: EU/1/12/807/013. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

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

Glargin U100, použitý ve všech studiích, byl vyroben společností Sanofi.

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

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



Zkušenosti s inzulinou Tresiba® a Fiasp® u dětských pacientů s diabetem 1. typu

Přinášíme několik příkladů pediatrických pacientů s diabetem 1. typu, u nichž převedení na léčbu rychle působícím inzulinem Fiasp® a dlouhodobě působícím bazálním inzulinem Tresiba® vedlo ke zlepšení kompenzace, snížení variability glykemie a nižšímu riziku hypoglykemií. Podle MUDr. Lenky Petruželkové, která své zkušenosti s těmito inzulinou prezentovala 19. 3. 2021 na virtuální konferenci Dětská diabetologie, lze inzulin Fiasp® díky rychlému nástupu účinku a vysoké expozici během prvních 30 minut po podání využít například u dětí s výskytem ranních postprandiálních hyperglykemií, či s obtížemi při dodržení časového odstupu mezi ranní aplikací inzulinu a začátkem jídla. Inzulin Tresiba®, jehož výhodou je dlouhodobé rovnoměrné uvolňování, se dobře uplatní např. u pacientů, u nichž navyšování dávky dosavadních inzulinů vedlo k noční hypoglykémii při současném přetrvávání ranních hyperglykemií.

Inzuliny Fiasp® a Tresiba®

Fiasp® je rychle působící inzulin aspart. Díky obsahu vitamínu B se u dětí i dospělých dostává do krevního oběhu dvakrát rychleji a vede ke dvojnásobně vyšší expozici během prvních 30 minut.¹ Podává se s.c. v době jídla nejdříve 2 minuty před a nejpozději 20 minut po začátku jídla. Tresiba® je bazální, dlouhodobě působící inzulin degludek. Zajišťuje rovnoměrné uvolňování a prodloužení účinnosti, což zvyšuje předvídatelnost účinku a snižuje riziko hypoglykemie. V klinických studiích prokázal inzulin Tresiba® nižší variabilitu účinku mezi dny v porovnání s inzulinem glargin U300 a nižší variabilitu účinku v rámci dne v porovnání s inzulinem glargin U100.² V České republice jsou oba tyto přípravky schválené u dětí od 1 roku věku.

Příklady dětských pacientů léčených inzulinou Fiasp® a Tresiba®

Příkladem přínosu inzulinu Fiasp® může být 6letá dívka s diabetem 1. typu, která při předchozí terapii vykazovala ranní hyperglykemie a obtěžovalo ji čekání na jídlo 20–30 minut po podání inzulinu. Změna terapie na inzulin Fiasp® 7 j. v kombinaci s inzulinem Actrapid® 4 j. vedla k úpravě ranní glykemie a udržela ji v cílovém rozmezí během celé-

ho dopoledne i po konzumaci svačiny. Patientka zvládla 2 ranní aplikace inzulinu a uvítala časnější možnost snídaně.

Také při použití s inzulinovou pumpou pomůže inzulin Fiasp® potlačit ranní postprandiální glykemie u předškolních dětí a zkrátit dobu čekání na snídani, jako tomu bylo u 4letého chlapce, léčeného kontinuální subkutánní infuzí inzulinu, u něhož změna terapie na ranní dávku inzulinu Fiasp® zajistila nižší variabilitu glykemie.

U dospívajících pacientů s flexibilním inzulinovým režimem bývá i přes dobrou edukaci často problémem dodržení aplikace inzulinu před jídlem. I zde může být řešením inzulin Fiasp®. Příkladem je 16letý pacient, u něhož po změně terapie na tento rychlý inzulin ukázalo kontinuální monitorování glykemie 72 % času v cílovém rozmezí.

U 17leté pacientky s diabetem 1. typu nebylo i přes veškerou edukaci dosaženo při flexibilním režimu podávání inzulinu dostatečné kompenzace. Patientka byla převedena na konvenční režim: Tresiba® 30 j. + Fiasp® 14 j. ráno a 5 j. večer. Tento režim, i přes hyperglykemie pozorované v dopoledních hodinách z důvodu absence poledního



bolusu, udržel přijatelné hladiny během zbývajících částí dne i během noci. HbA_{1c} klesl z hodnot cca 100 mmol/mol na 67 mmol/mol.

Závěr

V současné době představují inzuliny Fiasp® a Tresiba® moderní flexibilní režim inzulinové terapie, který znamená další přiblížení k fyziologickému profilu inzulinemie. Uplatní se u širokého spektra pacientů.

(red)

Zdroje:

1. Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017 Dec; 18(8): 903–910.
2. Heise T, Nørskov M, Nosek L, et al. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jul; 19(7): 1032–1039.

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

Máte zájem dostávat
ZDARMA
do Vaší schránky tento
ČASOPIS?



Chybami se člověk učí

XIII. ročník mezioborového sympozia diabetologických týmů se zástupci z řad psychiatrů, psychologů a psychoterapeutů, který proběhl online 19. 3. 2021, byl věnován tomu, jak přistupovat k vlastním chybám při klinické práci. Cílem semináře bylo připomenout, že i lékaři jsou jen lidé a občas udělají chybu. Důležité je se neobviňovat, ale z chyby se poučit a sdílet ji s ostatními, protože tím můžeme pomoci sobě i ostatním. Principy řešení a zvládnání chyb jsou společné pro všechny lékařské specializace.

Sdílení chyb je přínosné

Jak ve své přednášce vysvětlil Mgr. Pavel Brenkus (FN OKP a Psychordinace Smrková s.r.o., Plzeň), i když si každý člověk najde spoustu důvodů, proč nechce svou chybu přiznat, a je lidskou přirozeností prezentovat spíše své úspěchy, sdílení chyby s ostatními pomůže nejen samotnému chybujícímu člověku se s chybou vypořádat, možná nalézt její příčiny a příště se jí vyvarovat, ale přinese to i poučení pro všechny zasvěcené.

Kazuistiky neúspěchů

Doc. MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D. a MUDr. Martina Breburdová (Diabetologické centrum FN Plzeň) prezentovaly dvě kazuistiky pacientů s diabetem s výrazným neúspěchem v léčbě. U jednoho pacienta lékař nenechal odebrat řidičské oprávnění i přes častý výskyt hypoglykemií I. stupně na senzoru, o nichž pacient tvrdil, že je rozpoznává, a pacient následně způsobil těžkou dopravní nehodu. Druhý pacient s velmi špatnou compliance si v období pandemie a telemedicíny vymýšlel výsledky a po odhalení podvodu při vyšetření v ambulanci a důrazném upozornění přestal zcela docházet na kontroly.

Obě kazuistiky i dlouhá diskuse upozornily na to, že v ambulancích existuje řada situací, které neumí a nemůže lékař sám vyřešit. Proto je důležité sdílení vlastních i nežádoucích zkušeností, které všem pomohou podívat se na problém z jiného úhlu.

Chyby minimalizuje dostatek informací

MUDr. Jana Komorousová, Ph.D. (Psychordinace Smrková s.r.o., Plzeň) ve své přednášce ukázala způsoby zvládnutí chyb, kterých se může lékař dopustit. Zdůraznila, že je potřebné si uvědomit, 1) že i lékař je jen člověk, který je omylný, a 2) že jde o jedince pracujícího v týmu.

Jak uvedla, pro vyvarování se chyb potřebujeme nejen odborné informace, ale i informace o tom, jak pacienti vnímají svoji nemoc, jak konkrétní nemocný žije, co se mu z péče daří, co mu pomáhá, jaké jsou jeho cíle, jaký je emočně, intelektově, jaké má technické možnosti a podporu od svých nejbližších. Důležité je společně se domluvit na cíli léčby a na tom, k čemu směřovat. Lékař by si měl také připustit, že nemusí vždy problém rozhodnout okamžitě, a nenechat se do takové situace vmanipulovat.

Často je potřeba se nad daným problémem déle a hlouběji zamyslet a promyslet si další postup. Položit si konkrétní otázku k řešení, projít si ve volné chvíli dokumentaci pacienta, relevantní údaje porovnat s doporučenými postupy, nalézt možné řešení a probrat ho později s pacientem. Obecně vnímají pacienti informaci, že si chce lékař jejich případ podrobněji promyslet a prostudovat, příznivě.

Možnosti sdílení chyb a zkušeností

Každý lékař je „týmový hráč“. Sdílení problémů a chyb ho proto nijak nedevalvuje, ale obohacuje.



je. Jednou z možností je komunikace s dalšími lékaři i nelékařskými zdravotnickými pracovníky přímo na pracovišti. Vždy je možné zeptat se na názor a zkušenosti druhého, a to bezprostředně, plánovaně nebo pravidelně. Sdílení problémů, ale i emočních prožitků, nám pomůže lépe si uvědomit vlastní myšlenky a pocity. Někdy jen formulace otázky přinese odpověď, možnost zdravěji pracovat s emocí, odreagovat se.

Další možností je intervize mezi týmy, např. formou prezentace kazuistik. Nabízí sdílení zkušeností, podporu, reflexi, další úhly pohledu a možnost identifikovat a využít dílčí úspěchy k nalezení řešení. Výhodou je pravidelnost takových setkání. V neposlední řadě lze využít konzultace s jinou odborností – s jiným specialistou, s klinickým farma-

kologem (což je málo využívaná možnost vhodná zejména u pacientů s polymedikací), s psychiatrem či psychologem. Formy mohou být různé, od prosté konzultace, přes konziliární vyšetření, sdílení pacienta, až po předání pacienta do péče na jiné (specializované/vyšší) pracoviště. Tento postup je třeba vždy pacientovi vysvětlit, a to i v případě špatně nastavené komunikace mezi lékařem a pacientem, kdy s otevřeností musí začít lékař.

Potřeba doplňovat vlastní energii

Aby se lékaři mohli dostatečně a dobře věnovat svým pacientům, nesmějí zapomínat na potřebu načerpávat vlastní energii, a to zejména v době, kdy chybějí obvyklé možnosti jejího doplnění. Důležitý je dostatek spánku, strava, pravidelnost, relaxace, emoční pohoda, naši blízcí.

(red)

Nyní máte na VÝBĚR



B₁₂

NOVÝ LÉK
tablety

Vitamin B12 gamma®

1000 mikrogramů obalené tablety

cyanocobalaminum

Perorální požití.

50 obalených tablet



Lék Vitamin B12 gamma® obsahuje
1000 mikrogramů kyanokobalaminu v jedné tabletě.

Je vysoce účinný a snadno se užívá.
Stačí jedna tableta denně.



Vysoká dávka:
1000 µg
v 1 tbl.



Snadné
užití,
tablety



Pouze
1x denně



Bezbolestná
léčba

Zkrácená informace o léku:

Léková forma: Obalená tableta. **Terapeutické indikace:** Léčba nedostatku vitamínu B12 u pacientů s nutričním nedostatkem vitamínu B12; kteří trpí malabsorpcí vitamínu B12; kterým byla diagnostikována perniciózní anémie; kterým byla diagnostikována atrofická gastritida; kteří trpí celiakií. Doplňková léčba při dlouhodobém užívání aminosalicylátů, inhibitorů protonové pumpy a metforminu. Přípravek je určen pro dospělé pacienty. **Dávkování:** Denní doporučená dávka je 1000 mikrogramů kyanokobalaminu (1 tableta přípravku Vitamin B12 gamma). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek Vitamin B12 gamma se nesmí podávat pacientům, kteří potřebují detoxikaci kyanidů (např. pacienti s tabákovou amblyopií nebo retrobulbární neuritidou při perniciózní anémii). V této situaci je nutno podat jiné deriváty kobalaminu. Jedinci s nedostatkem vitamínu B12, kteří jsou ohroženi Leberovou atrofií zrakového nervu, nesmějí k léčbě nedostatku vitamínu B12 používat kyanokobalamin. **Nežádoucí účinky:** Ve vědecké literatuře byly hlášeny ojedinělé případy nežádoucích účinků při perorální suplementaci v dávkách až 1000 mikrogramů denně. Nežádoucí účinky byly hlášeny převážně po parenterálním podání. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou známy žádné škodlivé účinky kyanokobalaminu na lidskou fertilitu. Při suplementaci vitamínu B12 bylo pozorováno zlepšení kvality spermatu. Důkazy naznačují, že suplementace vitamínu B12 během těhotenství a kojení přináší matce a kojenci minimální riziko. Důkazy svědčí o tom, že podávání kyanokobalaminu je slučitelné s kojením. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vitamin B12 gamma nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Velikost balení:** PVC/PVDC/Al blistry s 50 obalenými tabletami a se 100 obalenými tabletami. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 86/1027/16-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 23. 4. 2020. **ZPŮSOB VÝDEJE A ÚHRADY:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

POZNAMKA: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.

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



B12HC 002 2021

PRVNÍ A JEDINÝ GLIFLOZIN SCHVÁLENÝ PRO LÉČBU SRDEČNÍHO SELHÁNÍ^{1,4-6**}


forxiga[®]
(dapagliflozin)

SNIŽTE GLYKÉMII A CHRAŇTE SRDCE A LEDVINY - JIŽ DNES^{*1}



LÉČBA DNES OVLIVNÍ BUDOUCNOST

Hrazeno
s INZ³

U široké populace pacientů s DM 2. typu prokázáno:^{1,2}



Významné a dlouhodobé
snížení HbA_{1c} hmotnosti
a krevního tlaku¹



27% snížení
hospitalizací pro
srdeční selhání¹



47% snížení rizika
progrese
nefropatie¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA[®] 5 mg potahované tablety, FORXIGA[®] 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 5 mg tableta obsahuje 25 mg laktosy. Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. Diabetes mellitus 1. typu (DM1) - u dospělých pacientů - jako přídavná léčba k inzulínu u pacientů s BMI ≥ 27 kg/m², pokud podávání samotného inzulínu při optimalizaci léčby nevede k adekvátní kontrole glykemie. Srdeční selhání (SS) - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekrety, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykemie. DM1 - 5 mg jednou denně, pouze jako přídavná léčba k inzulínu. Léčba má být zahájována a kontrolována specialisty na léčbu diabetu 1. typu. SS - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Glykemická účinnost je závislá na funkci ledvin, a proto léčba nemá být zahájována za účelem zlepšení glykemické kontroly u pacientů s GFR < 60 ml/min a má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. U pacientů se SS a s poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) jsou s dapagliflozinem pouze omezené zkušenosti. U pacientů se SS a DM2 je třeba zvážit další léčbu snižující glykémii, pokud hodnota GFR trvale klesne pod 45 ml/min. Dapagliflozin nebyl studován u pacientů se SS a DM1. Forxiga 10 mg se nedoporučuje k léčbě SS u pacientů s DM1. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představitelé riziko. DM2 - U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. DM1 - V klinických studiích s dapagliflozinem měli pacienti s DM1 vyšší výskyt příhod DKA než ve skupině s placeboem. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangrén) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a klíčových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. U pacientů s DM1 a známým rizikem časté nebo závažné hypoglykemie, může být nezbytné snížit dávku inzulínu v době zahájení léčby dapagliflozinem, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placeboem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, DKA (DM1, u DM2 vzácně), závrať, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, velmi vzácně angioedém. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrén. Bezpečnostní profil dapagliflozinu u subjektů se SS a DM1 byl podobný profilu bezpečnosti dapagliflozinu u subjektů s DM2. Výjimkou byl vyšší výskyt příhod DKA ve studiích s DM1. Dapagliflozin 10 mg se nemá používat k léčbě pacientů s DM1. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevycházejte se. **Druh obalu a velikost balení:** A1/A1 blister, 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/004-005, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 3. 11. 2020. © AstraZeneca 2020. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 03112020APl. Přípravek Forxiga 5 mg není v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>

*LP Forxiga prokázal významnější snížení hospitalizací pro srdeční selhání, progresi chronického onemocnění ledvin a vzniku a progresi albuminurie¹

**LP Forxiga je indikován k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.¹

Reference: 1. SPC Forxiga. 2. Persson F et al., CVD-REAL Nordic, Diabetes Obesity and Metabolism 2017. DOI: 101111/dom13077.

3. SÚKL, www.sukl.cz. 4. SPC Invokana. 5. SPC Jardiance. 6. SPC Steglatro.

AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 27 807 111, www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 



KardiJAK, aneb kdo by měl rozhodovat o využití SGLT2i u sdíleného pacienta – kardiolog, diabetolog nebo společně?

Na konci března proběhl vzdělávací webinář věnovaný spolupráci diabetologů s kardiology při péči o pacienty s diabetem (DM) a srdečním selháním (HF). Jeho neobvyklý název KardiJAK odráží překotný vývoj poznatků o příznivých účincích SGLT2 inhibitorů nejen v oblasti diabetologie, ale i kardiologie a nefrologie. Prvním SGLT2i schváleným pro léčbu HF se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) v EU je dapagliflozin. Na přelomu let 2021/2022 se v ČR očekává úhrada dapagliflozinu v této indikaci. Webinář se zabýval prokázaným přínosem tohoto účinného antidiabetika u pacientů s HF nezávisle na přítomnosti DM a otázkou, jak u diabetiků časně identifikovat HF. Přednášek a diskuse, které moderoval prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA (Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce), se ujali prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc., prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA, prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin) a doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D. Přinášíme stručný souhrn obsahu.

Srdeční selhání ve světle léčby dapagliflozinem

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA
(II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha)

Prognóza pacientů se srdečním selháním

Pacienti s HF, kteří mají DM, mají horší prognózu než pacienti bez diabetu. Nejhorší prognózu mají nemocní s DM a HFrEF, a to z hlediska morbidity i mortality. Podle dat z reálné praxe dosahuje roční incidence HF u diabetiků starších 65 let 12,6 % a roční mortalita těchto pacientů s nově zjištěným HF činí 32,7 % v porovnání s 3,7 % u diabetiků bez HF.¹ Příznivým zjištěním byly proto výsledky studií se SGLT2i, které prokázaly významné snížení rizika hospitalizace pro HF u pacientů s DM v porovnání s placebem zhruba o 30 %. Důležité je, že přínos SGLT2i byl prokázán jak u diabetiků s aterosklerotickým onemocněním, tak u diabetiků v primární kardiovaskulární (KV) prevenci.²

Možné mechanismy ovlivnění srdečního selhání SGLT2 inhibitory

Pravděpodobné mechanismy, kterými SGLT2i dosahují svého příznivého vlivu na HF, zahrnují osmotickou diurézu, vliv na metabolismus, na exkreci natria, na srdeční funkce (snížení preloadu i afterloadu, kardiometabolické účinky), zlepšení vlastností velkých tepen a nefroprotektivní účinky. Výsledkem je pokles KV mortality, rizika hospitalizace pro HF a výskytu renálních komplikací.

Studie s dapagliflozinem u srdečního selhání

Již u malého souboru 671 pacientů ze studie DECLARE-TIMI³ s EF < 45 % prokázal dapagliflozin v porovnání s placebem významné snížení rizika hospitalizace pro HF, KV i celkové mortality. Do placebem kontrolované studie DAPA-HF⁴ zaměřené přímo na účinky dapagliflozinu na HF bylo zařazeno 4 744 pacientů s EF ≤ 40 %, z nichž mělo 45 % DM a 37 % prediabetes. Primární sledovaný parametr zahrnoval úmrtí z KV příčin a hospitalizaci pro HF. Dapagliflozin vedl k významnému poklesu rizika výskytu tohoto složeného para-



metru, a to nejen u diabetiků (o 25 %), ale také u nemocných bez DM (o 23 %). Rovněž riziko zhoršení HF snížil statisticky významně u diabetiků (o 23 %) i nediabetiků (o 38 %). Přínos dapagliflozinu u pacientů bez DM dokládá, že jeho efekt na HF není závislý na snížení hyperglykemie. Důležitým výsledkem je také doložený příznivý dopad léčby dapagliflozinem na kvalitu života pacientů.

Možný nový přístup k léčbě srdečního selhání

Připravují se nová doporučení pro léčbu HF. Navržena je zásadní změna přístupu, kdy by již v počátcích léčby mohla být podávána kombinace inhibitoru angiotenzinového receptoru a neprilysinu (ARNI), β -blokátoru (BB), mineralokortikoidního antagonisty (MRA) a SGLT2i. Potenciální přínos tohoto přístupu odvozený ze studií s glifloziny v porovnání s konvenční léčbou ACEI/sartan + BB spočívá ve významném prodloužení délky života i délky života bez příhody.⁵

Závěr

I když není jasné, zda se tento přístup v nových doporučeních objeví, představuje dapagliflozin novou naději pro pacienty s HF_{rEF} s DM i bez DM. Vzhledem ke špatné prognóze pacientů s HF_{rEF} je vhodné tuto léčbu zavádět rychleji do praxe a u diabetiků provádět pravidelný screening přítomnosti HF, a to zejména u starších pacientů, kuřáků, nemocných s hypertenzí a se snížením renálních funkcí. U suspektních pacientů je třeba pro dokončení diagnostiky a nastavení léčby navázat spolupráci s kardiologem.

Dapagliflozin z pohledu diabetologa

*prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
(Centrum diabetologie IKEM, Praha)*

Vliv SGLT2i na řadu rizikových faktorů u diabetu

Pacienti s rizikovými faktory pro rozvoj HF představují značnou část populace diabetiků. Dnes máme naštěstí k dispozici léky, které ovlivní nejen kompenzaci glykemie, ale i další KV rizikové faktory. Mezi tyto léky patří i SGLT2i. Tato třída an-

tidiabetik má unikátní mechanismus účinku (zvyšují vylučování glukózy močí), díky kterému je lze dobře kombinovat s jinými přípravky pro léčbu DM včetně inzulínu. Kromě toho vykazují SGLT2i příznivý vliv na tělesnou hmotnost, krevní tlak a renální funkce, což vše vede ke snížení KV rizika.

Dapagliflozin prokázal v monoterapii i v různých kombinacích s jinými antidiabetiky významné snížení HbA_{1c} průměrně o 0,5–1 %.^{6–11} Tělesná hmotnost při jeho podávání klesne průměrně o více než 4 kg.^{12,13}

Srdeční selhání a zhoršení renálních funkcí u pacientů s diabetem

DM představuje rizikový faktor pro rozvoj HF. HF je jedna z nejčastějších komorbidit DM a u 24 % diabetiků jde dokonce o první komorbiditu. K častému výskytu HF u DM přispívá i zvyšování průměrného věku diabetiků. Přítomnost HF zásadně zhoršuje kvalitu života a zvyšuje mortalitu pacientů. HF se navíc často váže s diabetickým onemocněním ledvin (DKD) a je doloženo, že se snižující se eGFR stoupá výskyt HF.¹⁴

Renoprotektivní a kardioprotektivní účinky dapagliflozinu

Dapagliflozin prokázal ve studii DECLARE významné snížení rizika hospitalizace pro HF v porovnání s placebem u pacientů s DM 2. typu o 27 % nezávisle na přítomnosti HF v anamnéze. V této studii dosáhl dapagliflozin také významného snížení rizika progresu DKD (dialýza déle \geq 90 dní nebo transplantace ledviny, potvrzený pokles eGFR $<$ 15 ml/min/1,73 m² a smrt z renálních/KV příčin) o 24 %.^{3,15} Příznivý vliv dapagliflozinu na renální funkce zřejmě přispívá k jeho účinkům proti HF.

Doporučení pro léčbu diabetu

Podle aktuálních konsenzuálních doporučení ADA a EASD pro léčbu DM 2. typu z roku 2020,¹⁹ jsou nejvhodnějším antidiabetikem přidáním k metforminu u pacientů s HF anebo DKD SGLT2i, a to nezávisle na hodnotě HbA_{1c}. V současné době se zvažují i postupy v léčbě diabetu, které by na



rozdíl od stávajícího postupného nasazování farmakoterapie využívaly zahájení léčby kombinací několika přípravků. Přínos tohoto postupu je třeba ještě doložit ve studiích.

Závěr

SGLT2i jsou antidiabetika s prokázanou nefroprotektivitou a kardioprotektivitou, která významně zlepšují prognózu pacientů s HF. Před lékaři, kteří mají ve své péči pacienty s DM, nyní stojí úkol časně identifikovat nemocné s HF. Potřebná jsou zjednodušená diagnostická kritéria pro běžnou praxi a vytvoření vhodného rámce sdílení péče o tyto nemocné s kardiologem.

Mezioborová spolupráce u pacientů s DM a komorbiditami

*prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.
(III. interní klinika endokrinologie a metabolismu
1. LF UK a VFN, Praha)*

Preventivní přístup v léčbě diabetu

V současné době se v léčbě DM uplatňuje především preventivní přístup. Spolu s odklonem od čistě glukocentrického pohledu jsou preferována moderní antidiabetika s prokázanými účinky na další KV rizikové faktory a léčba je cílená podle nejzávažnější komorbidit u daného pacienta. DM představuje komplex změn, které přispívají k progresi KV a renálního onemocnění. Moderní léčba se proto nezaměřuje pouze na kompenzaci glykemie, ale i na KV prevenci a zpomalení progresu nefropatie. Podle publikovaných doporučení KDIGO by měli být všichni pacienti s DKD a eGFR > 30 ml/min/1,73 m² léčeni vedle metforminu i SGLT2i. Metaanalýza studií se SGLT2i ukázala, že tato antidiabetika u pacientů s DM 2. typu a širokým spektrem renálního postižení snižují riziko progresu do dialýzy, transplantace nebo smrti z renálních příčin a poskytují ochranu před akutním selháním ledvin.¹⁶

Porovnání SGLT2i a GLP-1 RA

Metaanalýza prezentovaná na kongresu EASD 2020,¹⁷ která nepřímo porovnávala vliv časně léč-

by SGLT2i a GLP-1 RA na KV parametry u pacientů s DM v reálné praxi, ukázala srovnatelný přínos SGLT2i a GLP-1 RA z pohledu prevence kardiovaskulárních příhod, ale významně vyšší účinek SGLT2i v prevenci komplikací spojených se srdečním selháním. Ukázalo se také, že efekt SGLT2i na KV příhody a HF je podstatně časnější při léčbě SGLT2i.

Závěr – konsenzuální doporučení

Podle expertního stanoviska Americké kardiologické společnosti (ACC)¹⁸ je na základě výsledků dosažených se SGLT2i a GLP-1 RA vhodné u diabetiků s vysokým KV rizikem v primární i sekundární KV prevenci zahájit diskusi s pacientem o moderní protektivní léčbě. Konsenzus klade důraz na profit pacienta a sdílené rozhodování ve vedení léčby mezi kardiologem a odborníkem, který u daného pacienta vede léčbu diabetu. Toto stanovisko zdůrazňující konsenzuální vedení léčby je podporováno ADA.

Jak rozpoznat pacienta se srdečním selháním v praxi diabetologa?

*doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.
(I. interní kardiologická klinika, FN Brno)*

Postup diagnostiky srdečního selhání

Podle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu HF z roku 2016²⁰ zahrnuje algoritmus vyšetření pacienta s podezřením na HF anamnézu, fyzikální vyšetření, EKG, stanovení natriuretických peptidů a echokardiografii. Velký význam má už samotná pečlivá anamnéza, jejíž součástí má být zjištění přítomnosti ischemické choroby srdeční, arteriální hypertenze, prodělané kardiotoxické léčby či radioterapie, užívání diuretik a výskyt ortopnoe či paroxysmální noční dušnosti. Je třeba mít na paměti, že pacienti často přizpůsobují životní styl svému stavu a na příznaky si nestěžují. Další část diagnostického postupu tvoří fyzikální vyšetření. Pozornost je třeba věnovat chrápkům na plicích, oboustranným otokům kotníků, šelestům na srdci, zvýšené náplni krčních žil, zvětšení jater



či přítomnosti ascitu; velmi specifickou známkou je přítomnost třetí ozvy, která odráží zvýšené plnicí tlaky levé komory. Součástí vyšetření je EKG. Suspektní může být jakákoliv zjištěná abnormalita, naopak normální nálezy hovoří proti přítomnosti srdečního selhání. Pokud je přítomen ≥ 1 z výše uvedených nálezů, měly by být stanoveny natriuretické peptidy. Je-li hladina NT-proBNP ≥ 125 pg/ml a BNP > 35 pg/ml, je doporučeno provedení echokardiografického vyšetření. Podobně by echo srdce mělo být provedeno v situaci, kdy není stanovení natriuretických peptidů dostupné. Natriuretické peptidy mají vysokou negativní prediktivní hodnotu, proto nízká hodnota NT-proBNP (zejména u dosud neléčených jedinců) téměř vylučuje přítomnost HF. Platí, že čím nižší je hodnota NT-proBNP a čím užší je QRS komplex na EKG, tím méně je pravděpodobné HF.

Zmírnění symptomů srdečního selhání

Redukce symptomů HF je vedle zlepšení prognózy důležitým cílem léčby. Při správné léčbě může mít i pacient s těžkou dysfunkcí levé komory jen dočasně symptomy a normální hladinu NT-proBNP. Ze subjektivního pohledu pacienta je zmírnění příznaků HF dokonce důležitější než ovlivnění prognózy.

Studie DPA-HF²¹ prokázala příznivý vliv dapagliflozinu na zmírnění skóre příznaků HF dle KCCQ u pacientů s HFrEF. Během 8 měsíců léčby dapagliflozin v porovnání s placebem významně zvýšil průměrné celkové skóre KCCQ i podíl pacientů s dosažením nejméně 5bodového, 10bodového a 15bodového zlepšení. V placebem kontrolované studii DEFINE-HF²² u pacientů s HFrEF vedl dapagliflozin během 12 týdnů k významnému zlepšení průměrného celkového skóre příznaků, skóre kvality života a skóre fyzického omezení z důvodu HF. K tomuto zlepšení došlo i bez významného snížení průměrné hladiny NT-proBNP, což naznačuje, že efekt dapagliflozinu přesahuje pouhý diuretický efekt.

Závěr

Podezření na přítomnost HF lze vyslovit na základě velmi jednoduchých anamnestických a vyšetřovacích postupů. Pro stanovení diagnózy má význam EKG a stanovení NT-proBNP a pro její potvrzení a upřesnění diagnózy vedoucí k rozvoji HF echokardiografie, popř. další zobrazovací metody či invazivní diagnostika. Zde je již potřebná spolupráce diabetologa/internisty nebo praktického lékaře s kardiologem, který by měl nadále pokračovat při nasazení a vedení léčby daného pacienta. Správná diagnostika je podmínkou správné léčby HF a správná léčba zlepšuje nejen mortalitu, ale i morbiditu, a tím i kvalitu života pacientů.

(red)

Zdroje:

1. Bertoni AG, Hundley WG, Massing et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar; 27(3): 699–703.
2. 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.
3. Kato ET, Silverman MG, Mosenson O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019 May 28; 139(22): 2528–2536.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21; 381(21): 1995–2008.
5. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020 Jul 11; 396(10244): 121–128.
6. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010 Oct; 33(10): 2217–2224.
7. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jun 26; 375(9733): 2223–2233.
8. Strojek K, Yoon KH, Hruby V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Oct; 13(10): 928–938.



9. Matthaai S, Bowering K, Rohwedder K, et al; Study 05 Group. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. 2015 Mar; 38(3): 365–372.
10. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S; Study 10 Group. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2014; 37(3): 740–750.
11. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 20; 156(6): 405–415.
12. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled non-inferiority trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep; 34(9): 2015–2022.
13. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jun; 17(6): 581–590.
14. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 1; 321(1): 69–79.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24; 380(4): 347–357.
16. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Nov; 7(11): 845–854.
17. Fadini GP, Longato E, Di Camillo B, et al. Cardiovascular outcomes of patients with type 2 diabetes treated with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in real life. EASD 2020, September 23. Abstract 121
18. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 1; 76(9): 1117–1145.
19. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: 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*. 2020 Feb; 43(2): 487–493.
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14; 37(27): 2129–2200.
21. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020 Jan 14; 141(2): 90–99.
22. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019 Oct 29; 140(18): 1463–1476.



Přínos vildagliptinu v moderní léčbě diabetu 2. typu

Jedna z přednášek na 27. diabetologických dnech byla věnována pozici DPP-4 inhibitorů (DPP-4i) v algoritmu léčby diabetu 2. typu (DM2). Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc., poukázal na jejich využití zejména u pacientů bez kardiovaskulárního (KV) onemocnění, srdečního selhání či diabetického onemocnění ledvin (DKD), kteří tvoří většinu populace diabetiků. Takoví pacienti byli také zahrnuti do studie VERIFY, která jako první prokázala přínos iniciální kombinované léčby DM2 vildagliptinem + metforminem v porovnání se sekvenčním nasazováním terapie. V této studii byla časná kombinovaná léčba spojena se zlepšením funkce β -buněk a nijak neovlivnila bezpečnost terapie. Prof. M. Haluzík zmínil i výsledky japonské studie, která zjistila stabilizaci koronárních aterosklerotických plátů při léčbě vildagliptinem u pacientů s prediabetem.

DPP-4i jsou účinná antidiabetika s malým výskytem nežádoucích účinků. Jak se očekávalo již při jejich zavedení do terapie, postupně nahrazují deriváty sulfonylurey. V aktuálních konsenzuálních doporučeních americké a evropské diabetologické společnosti (ADA a EASD) jsou DPP-4i uvedeny na řadě míst léčebného algoritmu, podobně jako v doporučeních Evropské kardiologické společnosti. U pacientů s KV onemocněním, či velmi vysokým KV rizikem, se srdečním selháním nebo s DKD, jsou dle důkazů ze studií doporučeny GLP-1 RA a SGLT2i. Ovšem zhruba 68 % pacientů s DM2 takové onemocnění nemá.¹

Studie VERIFY^{2,3} s DPP-4i vildagliptinem byla dosud jediná, která hodnotila přínos iniciální kombinované léčby DM2. Jejím cílem bylo prokázat přínos iniciální dvojkombinace metformin + vildagliptin a porovnat je s postupnou intenzifikací léčby. Na rozdíl od studií s GLP-1 RA a SGLT2i, které proběhly u populací s vysokým KV rizikem a KV chorobami, byli do studie VERIFY zařazeni pacienti s kratším trváním diabetu (≥ 24 měsíců), s lepší glykemickou kompenzací (HbA_{1c} 48–58 mmol/mol), dosud bez farmakoterapie a s dobrou renální funkcí (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²).² Primárním sledovaným parametrem byl čas do selhání léčby definovaný jako $HbA_{1c} \geq 53$ mmol/mol. Další intenzifikace léčby v obou ramenech spočívala v přidání inzuli-

nu. Čas do primárního selhání léčby byl významně delší ve skupině s iniciální kombinací (36,1 vs. 61,9 měsíce, $p < 0,0001$).³ Riziko sekundárního selhání léčby (přidání inzulinu) během 5 let snížila iniciální kombinovaná léčba o 26 % (95% CI 0,63–0,86, $p < 0,0001$). Pravděpodobnost dosažení $HbA_{1c} < 58$ mmol/mol a < 48 mmol/mol byla významně vyšší u časné kombinace po celou dobu 5 let. V obou terapeutických skupinách došlo k mírnému přetrvávajícímu snížení průměrné tělesné hmotnosti.³ Časná kombinace navíc zlepšila funkci β -buněk (index HOMA-B) v porovnání se zhoršením pozorovaným ve skupině s postupnou eskalací léčby.⁴ Bezpečnost léčby byla v obou ramenech zcela srovnatelná, což dokládá, že přidání DPP-4i k metforminu od zahájení léčby nezvyšuje výskyt nežádoucích účinků.³ Čas do výskytu první KV příhody byl numericky delší při iniciální kombinované léčbě, rozdíl ale vzhledem k nízkému výskytu příhod nebyl statisticky významný.³

Nové výsledky týkající se vildagliptinu přinesla randomizovaná japonská studie VOGUE-A⁵ u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí. Ukázala zlepšení glykemické kompenzace a snížení variability glykemie při léčbě vildagliptinem, ale také stabilizaci aterosklerotických plátů v koronárních tepnách dle intravaskulárního měření struktury aterosklerotického plátu pomocí optické koherenční tomografie.



Možnost využít DPP-4i v různých klinických situacích, zejména v počátku léčby u pacientů bez KV onemocnění a DKD, nebo po přidání do trojkombinace s metforminem a GLP-1 RA/SGLT2i, nabízí individualizaci terapie pacientů s DM2.

(red)

Zdroje:

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Jun 8; 17(1): 83.
2. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, et al. Baseline characteristics in the VERIFY study: a randomized trial assessing the durability of glycaemic control with early vildagliptin-metformin combination in newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2019 Apr; 36(4): 505–513.
3. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, et al. VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019 Oct 26; 394(10208): 1519–1529.
4. Paldánus PM, Del Prato S, Stumvoll M, et al. Effect on beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients after treatment with vildagliptin and metformin: results from the VERIFY study. EASD 2020, ePoster 609.
5. Yamamoto H, Konishi A, Shinke T, et al. The impact of vildagliptin on the daily glucose profile and coronary plaque stability in impaired glucose tolerance patients with coronary artery disease: VOGUE-A multicenter randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Feb 15; 21(1): 92.



Perorální semaglutid v ČR

Na 27. diabetologických dnech byl v rámci symposia společnosti Novo Nordisk představen první perorální agonista GLP-1 semaglutid s obchodním názvem Rybelsus®, který je nyní dostupný pro pacienty s diabetem 2. typu (DM2) v ČR jako v 10. zemi na světě.

Prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin), na tomto sympoziu prezentoval výsledky studie dokládající, že perorální forma semaglutidu dosahuje naprosto srovnatelné kompenzace HbA_{1c} jako s.c. semaglutid, vede ke srovnatelnému poklesu tělesné hmotnosti a vykazuje velice dobrou bezpečnost a snášlivost.¹ Ve studiích PIONEER 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8²⁻⁹ prokázal p.o. semaglutid větší účinnost při snížení HbA_{1c} oproti komparátoru (empagliflozin, sitagliptin, liraglutid) a srovnatelné nebo větší snížení tělesné hmotnosti než komparátor (superiorita v porovnání se sitagliptinem a liraglutidem). Studie také prokázaly, že při léčbě p.o. semaglutidem není potřeba úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním horní části gastrointestinálního traktu.

Podle doporučení ADA/EASD by měly být léky ze skupiny agonistů GLP-1 (nebo SGLT2i) podávány u pacientů s DM2 léčených metforminem s aterosklerotickým kardiovaskulárním (KV) onemocněním nebo vysokým/velmi vysokým KV rizikem bez ohledu na hladinu HbA_{1c}. Perorální semaglutid je vhodný pro časnou léčbu DM2 hned po selhání metforminu v základní úhradě. Ve zvýšené úhradě ho lze podávat jako alternativu gliflozinů nebo DPP-4i, možná je i jeho volná kombinace s bazálním inzulínem. Počáteční dávka p.o. semaglutidu je 3 mg 1x denně po dobu 1 měsíce, která se následně zvýší na udržovací dávku 7 mg 1x denně. Nejdříve po 1 měsíci s dávkou 7 mg je pro další zlepšení kompenzace možno zvýšit udržovací dávku na 14 mg 1x denně.¹⁰ Pacienta je třeba upozornit, že se tableta užívá 1x denně na lačný žaludek, nejlépe ráno, a to nejméně 30 minut před jídlem nebo užitím dalších léků.¹⁰ Lékař by měl vždy v rámci diskuse s pacientem posou-

dit výhody tablet před s.c. aplikací u konkrétního nemocného.

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA, rozebral KV přínos semaglutidu v obou formách. Prezentoval výsledky studie PIONEER 6,⁷ které ukázaly numericky nižší výskyt velkých KV příhod (úmrť z KV příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda): 3,7 vs. 2,9 příhod na 1 000 pacientů za rok a statisticky významný pokles KV mortality (HR = 0,49, 95% CI 0,27–0,92) při léčbě semaglutidem v porovnání s placebem. Tento KV přínos semaglutidu lze vysvětlit nejen lepší kontrolou diabetu bez zvýšeného rizika hypoglykemií, ale také poklesem STK, výrazným snížením hmotnosti a zpomalením progresu nefropatie. Společná analýza výsledků studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 dokládá systematický příznivý efekt semaglutidu na KV příhody a přežití pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem bez ohledu na podávání s.c. nebo p.o. formy.¹¹

Sympozium bylo věnováno také léčbě inzuliny u DM2. **Doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.**, připomněla výhody fixních kombinací inzulínu degludek s liraglutidem a inzulínu degludek s inzulínem aspart. Jak uvedla, podávání fixních kombinací ldegLira i ldegAsp je pro pacienty bezpečné a pohodlné a vede ke zvýšení adherence k léčbě. **MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.**, popsal konkrétní příklady využití inzulínu degludek, který je u DM2 spojen s nízkým rizikem noční hypoglykemie, vysokou flexibilitou aplikace a zvýšením doby strávené v cílovém rozmezí glykemie.

(red)

Zdroje:

1. Overgaard R, Navarria A, Hertz CL, Ingwersen SH. Similar efficacy and gastrointestinal tolerability versus exposure for oral and subcutaneous semaglutide.




- Abstract #777. PS 057. EASD 55th Annual Meeting. Sept 18, 2019.
2. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al., PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Sep; 42(9): 1724–1732.
 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec; 42(12): 2272–2281.
 4. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al., PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 16; 321(15): 1466–1480.
 5. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al., PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019 Jul 6; 394(10192): 39–50.
 6. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al., PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul; 7(7): 515–527.
 7. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al., PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29; 381(9): 841–851.
 8. Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al., PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul; 7(7): 528–539.
 9. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al., PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec; 42(12): 2262–2271.
 10. SPC Rybelsus. www.sukl.cz
 11. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Mar; 22(3): 442–451.

AMNIODERM®

TKÁŇ, KTERÁ DARUJE ŽIVOT DVAKRÁT

- + snižuje bolestivost rány
- + napomáhá uzavření rány
- + podporuje granulaci a epitelizaci
- + omezuje jizvení tkáně
- + má krycí funkci (zabraňuje dráždění hojící se rány a vstupu infekcí)
- + podporuje novotvorbu cév
- + není imunogenní



**Lyofilizovaný
transplantát
z lidské amniové
membrány
(dHAM) vhodný
k podpoře léčby
chronických ran.**

Fairbairn NG, Randolph MA, Redmond RW. The clinical application of human amnion in plastic surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2014; 67: 662-675.

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k. s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
Česká republika, www.zentiva.cz

ZENTIVA



Amnioderm® – revoluční transplantát v podiatrii

Přednášející: MUDr. Robert Bém, Ph.D., MHA (Centrum diabetologie IKEM, Praha)

V posledních letech došlo k velkému rozvoji tkáňového inženýrství a rozšíření kožních náhrad určených pro hojení ran. První „vlastovkou“ v náhradách kůže u pacientů se syndromem diabetické nohy je amniová membrána Amnioderm® hrazená v této indikaci od začátku roku 2021. Jeho výhodám a praktickým aspektům použití bylo věnováno sympozium společnosti Zentiva na 57. diabetologických dnech 2021.

Syndrom diabetické nohy zahrnuje infekci, ulcerace nebo destrukci hlubokých tkání nohy spojenou s neurologickými abnormalitami a ischemickou chorobou dolních končetin. Je provázen vysokou mortalitou. Léčba syndromu diabetické nohy je dlouhodobá a nákladná, zejména u nezhojených lézí a lézí vedoucích k amputacím.¹

Komplexní terapie zahrnuje odstranění tlaku na ulceraci, zlepšení krevního oběhu, léčbu infekce, bolesti a edémů, lokální ošetření, kompenzaci diabetu, léčbu průvodních onemocnění a edukaci. Zdlouhavost a komplikovanost této terapie je důvodem hledání nových metod, jak urychlit hojení rány.

K urychlení hojení ran lze využít kožní náhrady. Asi nejperspektivnější směr dnes představují **náhrady tkáňového inženýrství**. Fungují jako protektivní krytí, brání infekci rány a podporují její hojení cestou uvolňování cytokinů a růstových faktorů. Nejčastěji se skládají z extracelulárních matrix a buněk. Rozdělujeme je podle trvání (trvalé, částečně trvalé, dočasné), anatomické struktury (epidermální, dermální, dermo-epidermální), přítomnosti buněk (buněčné, acelulární) a typu použitého biomateriálu (biologické, syntetické).² Ve vývoji jsou také kožní náhrady připravované tzv. bioprintingem. Limitace současného tkáňového inženýrství zahrnují nedostatečnou vaskularizaci štěpů, špatnou mechanickou celistvost, selhání integrace, jizvení, imunitní rejekci, odumírání buněk, časovou náročnost výroby a vysokou cenu.²

Dostupnější jsou **biologické náhrady**, které dělíme na autologní, allogenní, xenogenní a amnion z placenty.² U autologních náhrad je nevýhodou odlišná struktura kůže v oblasti odběrového a cílového místa, riziko horšího hojení odběrového místa a neúčinnost u hlubších ran.³ Podobné nevýhody mají i allogenní náhrady, u nichž navíc může dojít k rejekci štěpu nebo přenosu virových infekcí.⁴ Xenogenní náhrady (nejčastěji z prasat) jsou snadno dostupné, ale nedoporučované z důvodu možného přenosu virů.⁵

Amnion z placenty se jako náhrada kůže používá od roku 1910 u popálenin. Tento plodový obal má široký biologický efekt na ránu.⁶ Příkladem je **Amnioderm®**, lyofilizovaný transplantát z lidské amniové membrány, který vykazuje:

- mechanický efekt – redukuje vysušování rány, poskytuje mechanickou podporu a strukturu pro uchycení a proliferaci epitelálních a mesenchymálních buněk,
- analgetický efekt – chrání volná nervová zakončení a snižuje koncentraci prozánětlivých a algických cytokinů,
- efekt omezující jizvení – brání přerůstání fibroblastů a díky kyselině hyaluronové inhibuje nadměrnou fibrotizaci,
- epitelizační efekt – díky obsahu řady růstových faktorů.

Amnioderm® je indikován k hojení chronických ran po vyčerpání standardních krytí. Rána musí



být čistá, granulující, bez ischemie a infekce. Kontraindikací jsou maligní onemocnění a alergie na gentamicin. Hlavním efektem je podpora epitelizace. Amnioderm® je hrazen při použití na pracovištích registrovaných pro hojení ran ČSLR či v podiatrických ambulancích, které vlastní certifikát Institutu pro hojení ran a transplantaci amniové membrány. Aplikuje se 1x týdně nejvýše 5x. Pokud nedojde ke zlepšení během prvních 2 týdnů, je nutné tuto léčbu ukončit. Amnioderm® je k dispozici v různých velikostech. Amnioderm® je vykazován v rámci Výkonu 13067.

(red)

Zdroje:

1. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008 Oct; 51(10): 1826–1834.
2. Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 7; 18(4): 789.
3. Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, Lázaro-Martínez JL, et al. Advances in Dermoepidermal Skin Substitutes for Diabetic Foot Ulcers. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020; 18(2): 182–192.
4. Luck J, Rodi T, Geierlehner A, Mosahebi A. Allogeneic Skin Substitutes Versus Human Placental Membrane Products in the Management of Diabetic Foot Ulcers: A Narrative Comparative Evaluation of the Literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2019 Mar; 18(1): 10–22.
5. Gordon AJ, Alfonso AR, Nicholson J, Chiu ES. Evidence for Healing Diabetic Foot Ulcers With Biologic Skin Substitutes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Plast Surg*. 2019 Oct; 83(4S Suppl 1): S31–S44.
6. Tettelbach W, Cazzell S, Reyzelman AM, et al. A confirmatory study on the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane dHACM allograft in the management of diabetic foot ulcers: A prospective, multicentre, randomised, controlled study of 110 patients from 14 wound clinics. *Int Wound J*. 2019 Feb; 16(1): 19–29.



Využití programu Free Style Libre View a inzulínových analog 2. generace ke zlepšení kompenzace diabetu

Praktickému využití programu Free Style Libre View (FSLV) pro ukládání a analýzu naměřené koncentrace glukózy u pacientů s diabetem, který je v ČR dostupný od srpna 2020, byla věnována druhá část webináře nazvaného Moderní přístup k léčbě diabetu. Tento program slouží k hodnocení dat z okamžitého monitorování glukózy pomocí systému Free Style Libre (FSL). Přednášející MUDr. Jan Šoupal, Ph.D., MUDr. Milan Flekač, Ph.D. a MUDr. Jozefína Štefánková, Ph.D., prezentovali své zkušenosti s tímto programem v praxi a ukázali, že jeho využití vede ke zlepšení kompenzace diabetu. Rozebrali také přínos inzulínových analog 2. generace (inzulín degludek [Tresiba®] a rychle působící inzulín aspart [Fiasp®]) u pacientů s diabetem 1. i 2. typu, která již při pouhém nahrazení analog 1. generace zlepšují glykemické parametry, prodlužují čas v cílovém rozmezí glykemie, snižují variabilitu glykemie a riziko hypoglykemie. Webinář uspořádala 28. 4. 2021 LF UK ve spolupráci s firmami Amepa, Novo Nordisk a Abbott. Přinášíme stručný souhrn odborných sdělení.

FSLV je program, pomocí kterého může pacient přes počítač nahrávat data ze čtečky FSL a sdílet je se svým lékařem. Vytváří jednoduché standardizované reporty, jejichž praktický význam lze pacientovi dobře vysvětlit. Využívá systém FSL obsahující 14denní senzor a čtečku pro okamžitě skenování koncentrace glukózy v intersticiální tekutině (FGP). Používání systému FSL je jednoduché a diskrétní. Po každém naskenování dat ze senzoru do čtečky se zobrazí koncentrace glukózy včetně trendu. Data se ze čtečky nahrávají do programu FSLV ideálně při každé výměně senzoru a před kontrolou u lékaře.

Vyhodnocení monitorování koncentrace glukózy pomocí programu FSLV lze velmi dobře použít pro rozhodnutí o další terapii pacientů s diabetem 1. i 2. typu. Umožňuje zhodnocení charakteru křivky koncentrace glukózy v čase a parametrů kompenzace glykemie (průměrná glykemie, odhad HbA_{1c} , hypoglykemie, čas v cílovém rozmezí glykemie [TIR], variabilita glykemie). Záznam z posledních 14 dnů odráží aktuální glykemické

trendy. Pro analýzu dlouhodobější kompenzace se využívají 30–90denní záznamy, které mohou ukázat výrazně odlišné výsledky. Zobrazené parametry by měl lékař rozebrat s pacientem včetně průměrného počtu provedených skenů za den. Křivky koncentrace glukózy v jednotlivých dnech jsou vhodné pro edukaci pacienta na základě konkrétních situací.

Výsledky průzkumu provedeného u 43 diabetiků ve věku od 20 do 71 let ukazují, že pacienti jsou s používáním systému FSL i programu FSLV spokojeni. Nejvíce oceňují absenci invazivního měření glykemie, zlepšení kvality života, zlepšení kompenzace diabetu, větší pocit jistoty a méně stresu. Uvádějí nárůst zájmu o hodnoty koncentrace glukózy a její častější měření. Na otázku, k čemu program FSLV používají, uvedlo 77 % komunikaci s lékařem, 54 % sledování vlastních výsledků a reportů a 26 % úpravu léčby dle reportů.

Stažení údajů ze čtečky FSL a použití programu FSLV lze vykazovat pod kódem 13077 (opakované



kontinuální monitorování glykemie pomocí senzoru). Podmínkou nasmlouvání výkonu je absolvování kurzu monitorování glykemie pomocí senzorů a pro vykáání výkonu (4x za rok) je nutné zlepšení kompenzace diabetu u daného pacienta po 3 nebo 6 měsících od zahájení osobní monitorace.

Výsledky získané pomocí systému FSL a programu FSLV lze využít pro úpravu terapie. Příklady z praxe dokládají, že u diabetu 1. typu pouhé převedení léčby z inzulínových analogů 1. generace na moderní analoga vede k významnému zlepšení kompenzace diabetu. U rychle působících inzulínů aspart lze v porovnání s prandiálními analogy 1. generace očekávat zejména lepší korekce postprandiální glykemie.¹ Bazální inzulín degludek je v porovnání s inzulínem glargin U100 spojen s větší předvídatelností účinku a menším rizikem hypoglykemie.² Také u pacientů s diabetem 2. typu na intenzifikované inzulínové léčbě (MDI) vede převedení z bazálního inzulínu glargin na inzulín degludek ke snížení výskytu hypoglykemie a zvýšení TIR.³ Přínos inzulínu degludek v kontrolovaných klinických studiích potvrzují i data z reálné praxe. Studie CONFIRM⁴ porovnávala u dosud inzulínem neléčených pacientů s diabetem inzulín degludek s inzulínem glargin U300. Po 6 měsících byl ve skupině s inzulí-

nem degludek pozorován významně větší pokles HbA_{1c}, o 30 % nižší výskyt hypoglykemií, a menší podíl osob s nejméně jednou epizodou hypoglykemie. V nedávno publikované průřezové studii vedlo převedení na inzulín degludek z jiného bazálního inzulínu ke zlepšení všech hodnocených parametrů kvality života včetně většího pocitu jistoty a bezpečnosti léčby.⁵

(red)

Zdroje:

1. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017 Jul; 40(7): 943–950.
2. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Group Information; SWITCH 1. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jul 4; 318(1): 33–44.
3. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jul 4; 318(1): 45–56.
4. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr; 21(4): 1001–1009.
5. Uzoigwe C, Radin M, Hamersky CM, et al. Quality of life in patients with type 2 diabetes after switching to insulin degludec: results from a cross-sectional survey. *Qual Life Res*. 2021 Feb 7. doi: 10.1007/s11136-020-02753-6. Epub ahead of print.



JDE TO I BEZ PÍCHÁNÍ DO PRSTU¹

Vyzkoušejte systém pro okamžité monitorování glukózy.

Více se dozvíte na [FreeStyleLibre.cz](https://www.FreeStyleLibre.cz),
nebo na bezplatné infolince **800 189 564**.



FreeStyle
Libre

SYSTÉM PRO OKAMŽITÉ MONITOROVÁNÍ GLUKÓZY



life. to the fullest.

Abbott

1. Ke změření hodnot koncentrace glukózy nejsou potřeba lancety. Měření glykémie glukometrem z krve je nutné v případě prudkých změn hladiny cukru, kdy hladina cukru v tkáňovém moku nemusí přesně odrážet hladinu krevního cukru, nebo v případě hypoglykémie či počínající hypoglykémie, nebo případě, kdy příznaky neodpovídají hodnotám naměřeným systémem.

FreeStyle Libre a související ochranné známky jsou ochrannými známkami společnosti Abbott. Ostatní ochranné známky jsou majetkem příslušných vlastníků. Systém pro okamžité měření glukózy FreeStyle Libre je zdravotnický prostředek. © 2021 Abbott. ADC-39127 v1.0

11 LET
ZKUŠENOSTÍ
S LÉČBOU⁶

Eucreas[®]
vildagliptin/metformin

VČASNÁ KOMBINAČNÍ LÉČBA¹⁻⁵

- ✓ Dlouhotrvající kontrola HbA1c déle než 5 let⁴
- ✓ O 2 roky navíc bez dekompenzace DM2 oproti zahájení léčby metforminem^{4,5}
- ✓ Rychlý účinek s nižším rizikem hypoglykemií^{*1-5}

* V porovnání s deriváty SU.

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

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg nebo 1000 mg (odpovídá metforminum 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 jodovaných kontrastních látek), akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie (jako srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok), zhoršená funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus, kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Eucreas nemá být podáván u pacientů s diabetem 1. typu. Riziko laktátové acidózy zejména u diabetiků se závažným selháním ledvin. Sledování koncentrace kreatininu v séru nejméně 1x za rok u pacientů s normální funkcí ledvin, nejméně 2-4x za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu na horní hranici normálních hodnot a u starších pacientů. Opatrnost je nutná, pokud může dojít ke zhoršení funkce ledvin (např. při zahájení antihypertenzní nebo diuretické léčby, nebo při zahájení léčby přípravky NSA). Eucreas se nedoporučuje u pacientů se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby, v 1. roce léčby každé tři měsíce a pak pravidelně. Pokud by 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 zvažena nižší dávka SU, aby se snížilo riziko hypoglykemie. * Vzhledem k obsahu metforminu musí být podávání přípravku Eucreas ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní. * Nedoporučuje se podávání dětem a dospívajícím, v průběhu těhotenství a starším pacientům se sníženou funkcí ledvin. **Interakce:** Vildagliptin: klinicky nerelevantní s jinými perorálními antidiabetiky (glibenklamid, pioglitazon, metformin), amlodipinem, digoxinem, ramiprilem, simvastatinem, valsartanem nebo warfarinem. * U pacientů užívajících současně ACE inhibitory může být zvýšené riziko vzniku angioedému. * Hypoglykemický účinek může být snížen při současném užívání thiazidů, kortikosteroidů, thyroideálních přípravků a sympatomimetik. Metformin: Je nutné vyvarovat se konzumace alkoholu a léčivých přípravků s alkoholem. Opatrnost je třeba u kationaktivních látek (např. cimetidin), při i.v. aplikaci jodových kontrastních látek, glukokortikoidů, beta-2-agonistů, diuretik a ACE inhibitorů. **Nežádoucí účinky:** Vildagliptin s MET: časté: hypoglykemie, třes, bolesti hlavy, závrať, nauzea. Vildagliptin s MET a SU: časté: hypoglykemie, závrať, třes, hyperhidróza, asténie. Vildagliptin s inzulinem: časté: snížená glukóza v krvi, bolesti hlavy, zimnice, nauzea, gastroezofageální refluxní choroba. Monoterapie vildagliptinem: časté: závrať. Monoterapie metforminem: velmi časté: nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Během postmarketingového sledování byly hlášeny následující další nežádoucí účinky (frekvence není známa): kopřivka, pankreatitida, bulózní nebo exfoliativní kožní léze, * myalgie. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu (blístru), 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:** 22.5.2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis European Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** * Vsmírně si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Eucreas[®] 22.5.2020. 2. Bosi E et al. Diabetes Care 2007;30:890-895. 3. Matthews DR, et al. Diabet Med. 2019;36:505-13. 4. Matthews DR, et al. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. 5. Matthews DR et al. (e-pub ahead of print Sep 18, 2019) The Lancet (supplementary appendix). 6. Rozhodnutí SUKL o stanovení výše a podmínek úhrady. 11.5.2009.

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

CZ2007839600/07/2020

 **NOVARTIS** | Reimaging Medicine