

# Výhledy a výzvy diabetologie

## Novinky ze světové odborné literatury

Populační screening diabetu pomocí HbA<sub>1c</sub> by mohl zkrátit dobu do pozdní diagnózy tohoto onemocnění o 2,2 roku v porovnání s běžnými postupy.

str. 51

## Letem světem

89 % nákladů na nemocniční péči pacientů s DM2 připadalo na kardiovaskulární onemocnění.

str. 59

## Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

Od roku 2023 nabízí VZP motivační program i pro oblast srdečního selhání.

str. 63



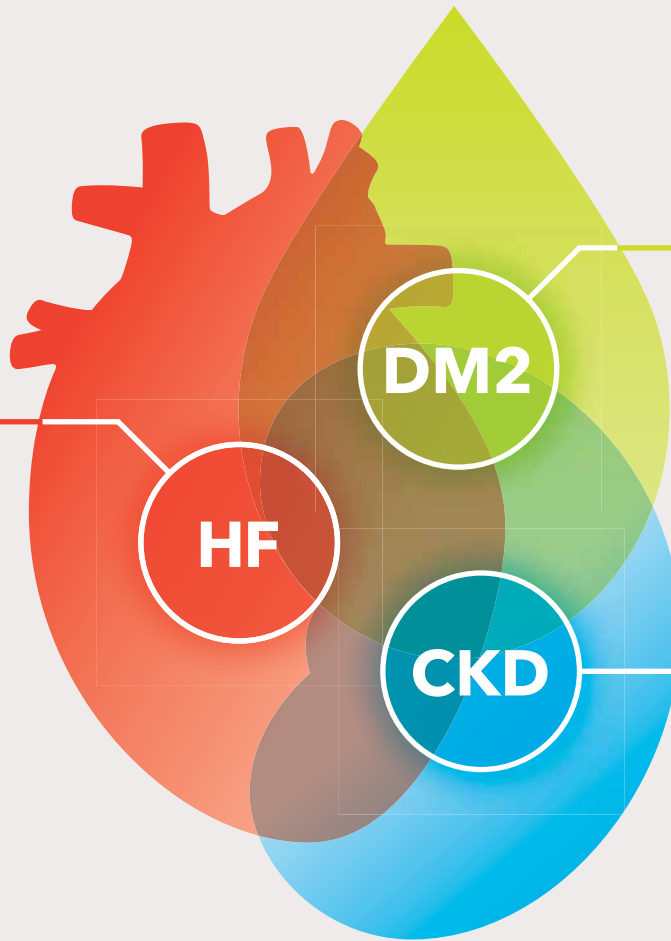
# UDĚLEJTE PRO SVÉ PACIENTY VÍCE ZVOLTE LP FORXIGA

3 v 1<sup>1\*</sup>

  
**forxiga**  
(dapagliflozin)

## NOVINKA

**Forxiga nově  
schválena  
pro léčbu  
HF v celém  
spektru  
ejekční frakce<sup>1</sup>**



**Chrání srdce  
a ledviny před  
komplikacemi  
diabetu<sup>1</sup>**

**První a jediný  
gliflozin hrazený  
pro léčbu  
pacientů s CKD  
bez ohledu na  
přítomnost DM2<sup>2-5</sup>**

CKD - chronické onemocnění ledvin; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání.

\* Forxiga je indikována k léčbě: - dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním, - dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - dospělých pacientů s CKD. LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR  $\geq 25$  ml/min, limit pro vysazení není stanoven.

**Reference:** 1. SPC LP Forxiga [datum revize textu 3.2.2023]. 2. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Forxiga - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02]. 3. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Jardiance - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02]. 4. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Invokana - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02]. 5. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Steglatro - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02].

### Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** 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 a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. 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. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. 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. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem předstávat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. 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 gangréna) - 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. \*Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. 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 ( $\geq 65$  let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **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 hypoglykémie, 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 hypoglykémii při srovnatelnosti s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrť, 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, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blistry, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 3. 2. 2023.

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

© AstraZeneca 2023. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 03022023AP1. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. 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>.

CZ-4218 | Datum přípravy: 2/2023

## Vydavatel

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

## Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

## Redakční rada

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

## Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

## Jazykový redaktor

Milan Jablonský

## Sazba

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

## Tisk

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

## Odmítnutí odpovědnosti

Vydavatel, autoři ani 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., 2023

Foto na titulní straně:

Hrad a zámek Bečov nad Teplou.  
Z archivu čtenáře časopisu.



## OBSAH

**Editorial** ..... **str. 43**

**Novinky ze světové odborné literatury** ..... **str. 45**

- Rizikové faktory vzniku diabetu 2. typu dle trajektorie hladiny HbA<sub>1c</sub>  
– komentář MUDr. Tomáš Edelsberger
- Dapagliflozin jako časná prevence onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu – komentář doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.
- Kauzální souvislost mezi nadváhou/obezitou a kardiovaskulárními chorobami a mortalitou – komentář prof. MUDr. Otto Mayer jr., CSc.
- Oč dříve lze zachytit diabetes 2. typu pomocí populačního screeningu HbA<sub>1c</sub> než v běžné praxi? – komentář MUDr. Jitka Homolová
- Inzulín šetřící efekt perorálního semaglutidu – komentář MUDr. Martina Košková
- Identifikováno 16 potenciálních mikroRNA biomarkerů diabetu 2. typu  
– komentář MUDr. Pavel Škrha, Ph.D.
- Přímé porovnání času v cílovém rozmezí glykemie při podávání inzulínu glargin 300 j./ml a inzulínu degludek 100 j./ml u pacientů s diabetem 1. typu s kontinuálním monitorováním glykemie – komentář MUDr. Eva Papežová
- Výskyt kardiovaskulárních příhod při podávání hydrochlorothiazidu nebo chlorthalidonu u pacientů s hypertenzí – komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

**Letem světem** ..... **str. 58**

**Diabetologická ordinace 3. tisíciletí** ..... **str. 60**

- Dapagliflozin je schválen v EU pro léčbu symptomatického chronického srdečního selhání u celého spektra ejekční frakce
- Bonifikační program VZP PLUS pro chronické srdeční selhání
- FreeStyle Libre 2 v klinické praxi

**Léky, které změnilly diabetologii** ..... **str. 69**

- Iniciální kombinovaná léčba diabetu 2. typu metforminem + sitagliptinem

**Inspirativní osobnosti** ..... **str. 72**

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

**Aktuální statistiky** ..... **str. 74**

# Glucophage XR je první perorální antidiabetikum, které lze bezpečně používat během těhotenství<sup>1</sup>



## Zkrácená informace o přípravku

**Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Složení:** Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním. **Indikace:** Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii. Přípravek Glucophage XR může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedořadatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti. **Zvláštní upozornění:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané 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. **Těhotenství a kojení:** Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulínu. Metformin je vylučován do mateřského mléka, kojení není během léčby metforminem doporučováno. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 12. 3. 2022. pro sílu 750 mg je datum revize 9. 9. 2022. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.

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

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

CZ-GLUX-00033

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



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



Milé kolegyně a milí kolegové, druhé letošní číslo časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie* přichází v době, kdy se do módy dostává umělá inteligence. Střídavě čteme optimistické články nadšenců, co vše neuronová síť dokáže hbitěji a s menším počtem omylů než člověk, abychom byli posléze vylekáni pesimisty, kteří se obávají poklesu počtu pracovních míst či dokonce věští umělé inteligenci převzetí moci nad člověkem. Bavíme se tím, že se pomocí umělé inteligence dají „automaticky“ namalovat hezké (někdy trochu kýčovitě) obrázky podle zadaného popisu (např. Dall-E2, Midjourney nebo Stable Diffusion).

Do diabetologie umělá inteligence (AI) přišla v letošním roce, kdy si mnozí z nás pořizujeme kamery pro vyšetření očního pozadí, jehož snímky vyhodnocuje cloudová aplikace a umožňuje vytipovat pacienty, kteří potřebují klasické oční vyšetření (ty lepší programy i kvantifikovat tíži odchylky, abychom dovedli vyšetření prioritizovat) a u kterých můžeme dále pokračovat ve screeningu poloautomatickou formou.

Minimálně s dvěma z prací, jejichž souhrny a komentáře naleznete v tomto čísle, by mohla být umělá inteligence nápomocna. Analyzujeme-li data z 513 studií (jako u studie o vlivu adipozity a kardiovaskulárních komplikací, komentované prof. Mayerem) nebo hledáme-li mezi 167 tisíci pacienty s uloženými laboratorními výsledky v biobance prediktory rozvoje diabetu (studie komentovaná dr. Homolovou), nesmírně by nám pomohl nástroj, který vypíchne možné souvislosti a první „zamyšlení“ s návržením (a možná i otestováním) hypotéz a vzájemných souvislostí nabídne sám. Na inteligenci přirozené, lidské, bude zasadit zpracovaná data do reálného světa a ohlídat relevanci závěrů.

S generativní umělou inteligencí je to svízelné. Víme, jak funguje ono zmíněné malování obrázků – například velikonocního zajíčka – podle textu – algoritmus prochází nesmírně velkou databází (obrázků na internetu) a hledá, kde všude najde ten, jehož popis odpovídá části textu. Poté provede syntézu a „namaluje“ vlastní dílo s použitím shlédnutých námětů ve vyhledaném. Rozdíl mezi inteligencí umělou a postupy inteligence přirozené je v tom, že u AI nedovedeme rozklíčovat přesně postupy, které k tvorbě vedly – a zepat se nemůžeme.

Představme si, že bychom nějak dokázali naplnit databázi, z níž umělá inteligence čerpá, obrázky zajíčků s parožím. Umělá inteligence nemá kontakt s reálným světem, ale jen s daty, která jí předložíme. Kvalita dat bude zásadní limitací; a sami víte, jak snadné je na internetu nalézt omyly, celé mylné filosofie (sdružení přátel placaté země) nebo úmyslné a s účelem vyvolat nejistotu vytvořené dezinformace.



(vytvořeno pomocí Stable Diffusion, creator.nightcafe.studio)

Použití umělé inteligence v diagnostice pacientů přináší mnoho přínosů, ale také s sebou nese určitá rizika a výzvy. Především, přesnost závisí na kvalitě dat, která jsou jí poskytnuta. Pokud jsou data špatná nebo neúplná, mohou být výsledky umělé inteligence nespolehlivé. Při použití umělé inteligence může být obtížné interpretovat, jak dospěla ke svým závěrům. To může ztížit důvěru lékařů a pacientů v diagnostické výsledky umělé inteligence. Dále může být ovlivněna biasem, pokud jsou data, která jsou použita k jejímu trénování, nedostatečně reprezentativní. To může vést k nesprávným diagnózám pacientů. Přílišná závislost na umělé inteligenci může vést k omezení lidského faktoru a ztrátě důvěry ve schopnosti lékařů. Přestože umělá inteligence může pomoci zlepšit diagnostiku a léčbu, měla by být použita jako nástroj, nikoli náhrada lidského úsudku.

(Téměř celý úvodník psala lidská ruka, jen poslední odstavec stvořilo ChatGPT-3.5, poznali jste to? ☺)

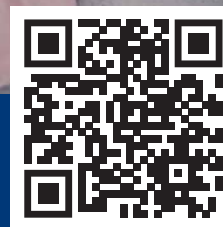
Příjemné počtení a krásné jarní dny přeje

Michal Krčma



# Novo Nordisk pro lékařské odborníky

Informace, vzdělávání a inspirace v oblasti  
léčby diabetu, obezity a vzácných onemocnění



## NovoMedPortal.cz



informace  
o produktech



edukační  
videa



odborné  
akce



kazuistiky

CZ23DI00027



## Rizikové faktory vzniku diabetu 2. typu dle trajektorie hladiny HbA<sub>1c</sub>

**Američtí autoři na základě výsledků své retrospektivní práce identifikovali faktory spojené se zvýšenou pravděpodobností vzniku diabetu 2. typu (DM2) u jedinců s normální glykemickou kompenzací nebo s prediabetem dle trajektorie hladiny HbA<sub>1c</sub> během 4 let. Doporučují agresivnější preventivní přístup u osob, které mají pozitivní rodinnou anamnézu DM2, BMI kolem 33 kg/m<sup>2</sup> a meziročně pomalu narůstající hladinu HbA<sub>1c</sub>.**

### Účel studie

Prediabetes je definován jako hladina HbA<sub>1c</sub> 5,7–6,4 % (38,8–46,4 mmol/mol). Tyto hodnoty jsou provázeny vyšší aktivitou zánětlivých a imunologických pochodů v cévní stěně a vyšším rizikem rozvoje DM2 a velkých kardiovaskulárních příhod (MACE). Cílem této práce bylo zhodnotit souvislost demografických parametrů a komorbidit s trajektorií vývoje hladiny HbA<sub>1c</sub> vedoucí k progresi do DM2.

### Metody

Jednalo se o retrospektivní kohortovou studii, která proběhla v 8 nemocnicích v USA a pokrývala období 2006–2020. Zařadila všechny dospělé jedince bez diagnostikovaného DM2, kteří měli nejméně 3x stanovenou hladinu HbA<sub>1c</sub>. U každého z nich našli nejvyšší naměřenou hladinu HbA<sub>1c</sub> a hodnotili její vývoj v předchozích 4 letech, přičemž vstupní HbA<sub>1c</sub> (tj. 4 roky před nejvyšší naměřenou hladinou) musela být < 6,5 % (< 47,5 mmol/mol) a musel být k dispozici nejméně jeden výsledek měření HbA<sub>1c</sub> v některém roce mezi rokem vstupní a nejvyšší naměřené hladiny HbA<sub>1c</sub>. Poté autoři rozdělili tyto osoby do 5 skupin podle trajektorie vývoje HbA<sub>1c</sub>. Pomocí multivariační lineární regresní analýzy hodnotili souvislost mezi demografickými parametry, průvodními chorobami a rozvojem DM2 v jednotlivých skupinách.

### Skupiny dle trajektorie hladiny HbA<sub>1c</sub>

Do 5 skupin s různými trajektoriemi vývoje HbA<sub>1c</sub> bylo klasifikováno 5 347 pacientů, což pokrývá 95 % zařazené populace. Ve skupině C1 bylo 4 853 jedinců, vstupní hladina HbA<sub>1c</sub> u nich činila v mediánu 6,0 % (42,1 mmol/mol), (10 % pacientů mělo normální vstupní glykemickou kompenzací, tj. HbA<sub>1c</sub> < 5,7 % [< 38,8 mmol/mol]) a během 4 let zůstala v prediabetickém rozmezí. Skupina C68 zahrnovala 54 osob s nejnižší hladinou HbA<sub>1c</sub> (81,5 % mělo normální vstupní HbA<sub>1c</sub>), která zůstala během 4 let stabilní. U dalších tří skupin bylo v průběhu 4 let pozorováno zvyšování HbA<sub>1c</sub>:

ve skupině C2 bylo 253 jedinců (3,6 % s normální vstupní hladinou HbA<sub>1c</sub>), u nichž hladina HbA<sub>1c</sub> postupně stoupala z mediánu 6,0 % na 7,5 % (ze 42,1 na 58,5 mmol/mol), a ve skupinách C66 (n = 102, normální vstupní HbA<sub>1c</sub> u 12,7 %) a C12 (n = 85, u všech byl přítomen prediabetes) se vstupní hladina HbA<sub>1c</sub> blížila hranici 6,5 % (47,5 mmol/mol), během následujících let zůstávala poměrně stabilní a při posledním měření rychle stoupla.

### Parametry související s trajektorií HbA<sub>1c</sub>

Výsledky ukázaly, že příslušnost do skupiny C2 byla spojena s vyšším BMI (medián 33,1 kg/m<sup>2</sup>, adj. OR = 1,10, 95% Wald CI 1,03–1,17) a pozitivní rodinnou anamnézou DM2 (adj. OR = 2,75, 95% Wald CI 1,32–5,74). Příslušnost do skupiny C66 souvisela s vyšším BMI (medián 35,1 kg/m<sup>2</sup>, adj. OR = 1,10, 95% Wald CI 1,03–1,18) a příslušnost do skupiny C12 s vyšším BMI (medián 33,5 kg/m<sup>2</sup>, adj. OR = 1,13, 95% Wald CI 1,05–1,23), vyšším věkem (medián 66,2 roku, adj. OR = 1,62, 95% Wald CI 1,04–2,53) a velkou KV příhodou v anamnéze (adj. OR = 3,20, 95% Wald CI 1,14–8,93).

### Závěr

Autoři této práce doporučují zvážit agresivnější přístup k prevenci DM2 u jedinců s pozitivní rodinnou anamnézou DM2, vysokým BMI a meziročním zvyšováním hladiny HbA<sub>1c</sub>, a to nezávisle na tom, zda mají prediabetes či nikoliv.

Zdroj: Halalau A, Roy S, Hegde A, et al. Risk factors associated with glycated hemoglobin A1c trajectories progressing to type 2 diabetes. *Ann Med.* 2023 Dec; 55(1): 371–378.

### Komentář

Milí čtenáři, je celkem podrobně zmapováno, jak se vyvíjí diabetes mellitus od momentu jeho propuknutí, resp. stanovení diagnózy, což jak víme často není stejný bod na časové ose života konkrétního člověka. Víme, že časnou a důslednou kontrolou glykemie můžeme (při příznivé genetické konstelaci) progresi diabetu a rozvinutí jeho komplikací u spolupracujících pacientů moderní léčbou výrazně zpomalit. Autoři výše uvedeného článku upřeli svou pozornost na prediabetické stadium poruchy metabolismu glukózy a zmapování prediktorů a rizikových faktorů, které mohou napovědět, jak se bude vyvíjet trajektorie glykovaného hemoglobinu





u osob bez manifestního diabetu, což je oblast, které se nevěnovalo doposud příliš pozornosti.

Podmínkou k zařazení do studie byly minimálně 3 měření HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 4 let, přičemž nejstarší hodnota musela být nižší než 47,5 mmol/mol. Na základě vývoje trajektorie křivky HbA<sub>1c</sub> rozdělili celkovou zařazenou populaci osob na 5 „clusterů“, neboli typů, které pojmenovali jako C1 a C68 (**stabilní prediabetes**), C2 (**rovnoměrný vzestup HbA<sub>1c</sub>**) a C12 a C66 (**pozdní vzestup HbA<sub>1c</sub>**). Celková 4letá kumulativní incidence DM 2. typu u sledované populace, tedy přechod z prediabetu, činila 27,3 %. U těchto jednotlivých podskupin poté porovnali vstupní charakteristiky a anamnestická data a hledali signifikantní rizikové faktory, které by mohly vysvětlit rozdíly v trajektorii křivky glykovaného hemoglobinu.

Progrese do diabetu (**rovnoměrný vzestup HbA<sub>1c</sub>**, resp. **pozdní vzestup HbA<sub>1c</sub>**) byla spojena s různými rizikovými faktory. Bylo zjištěno, že BMI je spojen se všemi zvyšujícími se trajektoriami HbA<sub>1c</sub>. Stabilně rostoucí trajektorie HbA<sub>1c</sub> (C2) byla asociována s vyšším věkem, BMI a rodinnou anamnézou DM. Ačkoli se zdálo, že C66 a C12 mají velmi podobné trajektorie pozdního vzestupu HbA<sub>1c</sub>, jejich výchozí rizikové faktory byly odlišné. Pouze BMI byl významným rizikovým faktorem pro C66, zatímco věk, BMI

a kardiovaskulární příhoda byli významným rizikovým faktorem pro trajektorii C12.

Řada vědeckých prací přesvědčivě dokládá, že mnoho zánettlivých procesů a imunologických markerů, které hrají roli při zvyšování rizika kardiovaskulárního onemocnění u diabetu, lze nalézt také u prediabetu. Chronický zánět nízkého stupně má srovnatelný výskyt u prediabetických i diabetických pacientů. Nicméně, jen málo studií dosud naznačovalo, že prodělaná kardiovaskulární příhoda může být samostatným rizikovým faktorem pro rozvoj diabetu, což považují za klíčové zjištění této práce.

Na základě závěrů studie Alexandry Halalau a jejích kolegů by bylo vhodné zvážit u pacientů s rodinným výskytem diabetu, vyšším BMI a zejména s anamnézou kardiovaskulární příhody razantnější preventivní opatření k oddálení manifestace diabetu a zejména k jeho časně diagnóze a léčbě. Jedná se především o četnější stanovení glykemie (dle současného doporučeného postupu ČDS pro péči o nemocné s prediabetem je to 1x ročně, v doporučeném postupu pro praktické lékaře 1x za 6 měsíců), časná léčba metforminem, výraznější individuální motivace pacientů ke zvýšení fyzické aktivity a redukci hmotnosti.

MUDr. Tomáš Edelsberger  
Diabetologická ambulance, Krnov

## Dapagliflozin jako časná prevence onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu

*Post hoc analýza studie DECLARE-TIMI ukázala, že u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) a vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem předchází dapagliflozin v porovnání s placebem poklesu renálních funkcí ve všech kategoriích rizika KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). U nemocných s nízkým vstupním renálním rizikem dle KDIGO vedl v porovnání s placebem ke 46% poklesu rizika výskytu složeného renálního sledovaného parametru.*

### Úvod

SGLT2 inhibitory prokazatelně snižují riziko progrese renálního onemocnění u pacientů se středně těžkým až těžkým onemocněním ledvin s albuminurií. Autoři této post hoc analýzy hodnotili vliv podávání dapagliflozinu na pokles renálních funkcí u pacientů s DM2 dle vstupního renálního rizika rozvoje konečného stadia selhání ledvin (ESKD) dle klasifikace KDIGO a zaměřili se na kategorii nejnižšího rizika.

### Metody

Ve studii DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) byli pacienti s DM2 a vysokým KV rizikem randomizováni k podávání dapagliflozinu nebo placebo. Předem specifikovaný složený renální parametr zahrnoval trvalý pokles eGFR o  $\geq 40\%$  (2 testy v centrální laboratoři s odstupem  $\geq 4$  týdny) na hodnotu  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ESKD (definované jako dialýza trvajících  $\geq 90$  dní, transplantace ledvin nebo přetrvávající eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a úmrtí z renálních příčin. Dále byl sledován pokles eGFR o předem definované % a akutní (od vstupu do studie do 6. měsíce studie), chronický (od 6. měsíce do 4. roku studie) a celkový pokles eGFR (od vstupu do studie do 4. roku studie).

### Výsledky

Ve studii DECLARE-TIMI 58 bylo 10 958 účastníků (65,1 %) s nízkým rizikem ESKD dle KDIGO, 4 243 (25,2 %) se střed-





ním rizikem, 1 403 (8,3 %) s vysokým rizikem a 238 (1,4 %) s velmi vysokým rizikem. Riziko výskytu složeného renálního sledovaného parametru bylo ve skupině s dapagliflozinem významně nižší u všech kategorií rizika dle KDIGO, a to včetně kategorie s nízkým rizikem: HR = 0,54, 95% CI 0,38–0,77. V této kategorii byli v porovnání s kategoriemi s vyšším renálním rizikem pacienti častěji ženského pohlaví, mladší, s kratším trváním diabetu, nižším BMI, méně často měli aterosklerotické KV onemocnění, renální selhání, hypertenzi, užívali méně KV léků a častěji metformin a sulfonylureu, méně často inzulin. Autoři vypočítali, že je nutné léčit 177 pacientů s nízkým renálním rizikem, aby se předešlo výskytu složeného sledovaného renálního parametru.

Dapagliflozin snížil riziko potvrzeného poklesu eGFR o  $\geq 30\%$ , o  $\geq 40\%$  i o  $\geq 50\%$ , a to s poklesem i bez poklesu hodnoty pod  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Kromě toho u pacientů se vstupní eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  snížil dapagliflozin riziko poklesu eGFR o  $\geq 57\%$  (což je považováno za ekvivalent zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu) a u pacientů se vstupní eGFR  $> 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  snížil riziko potvrzeného poklesu eGFR pod  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

## Komentář

Během několika posledních let se vnímání SGLT2i a jejich postavení vůči ledvinám otočilo o 360 %. Počáteční obavy a domněnky o možném negativním působení na renální parametry („vždyť navozujeme arteficiálně glykosurii, čemuž jsme se doposud bránili..., ...jde to přes ledviny...“) v době, kdy přicházely na trh, jsou dnes již kompletně vyvráceny. Ba co víc. Dnes se jejich protektivní renální vlastnosti potvrdily i u pacientů s nízkým rizikem ESKD dle KDIGO (eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a UACR  $< 30 \text{ mg/g}$ ). V post hoc analýze DECLARE-TIMI byla prokázána konzistentní redukce renálního specifického složeného cíle napříč různými podskupinami pacientů (bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost KV onemocnění či srdečního selhání v anamnéze, bez ohledu na výchozí hodnoty renálních funkcí). DECLARE-TIMI má obrovskou sílu ve výjimečnosti zařazené populace, která nejvíce ze všech KV studií se SGLT2i odráží skutečné rozložení KV onemocnění mezi pacienty s DM 2. typu. Pacienti s nízkým KV rizikem jsou často ze studií vyřazováni, protože bychom potřebovali dlouhou dobu k manifestaci end pointů. Reprezentativnost studijní populace (porovnáváno s prevalencí KV onemocnění u DM 2. typu v západních zemích) byla v DECLARE-TIMI 59 %, ve studii CANVAS 34 %, v EMPA-REG OUTCOME 21 % a ve VERTIS-CV s ertugliflozinem pouze 17 %.<sup>1</sup> Výsledky zdůrazňují roli SGLT2i pro primární prevenci chronického onemocnění ledvin i u nemocných s normálními parametry funkce ledvin s vysokým KV rizikem.



Pokles eGFR byl mírnější při léčbě dapagliflozinem ve všech kategoriích renálního rizika dle KDIGO: u chronického poklesu byl rozdíl mezi terapeutickými rameny 0,87 a u celkového poklesu  $0,55 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ ,  $p < 0,0001$ .

## Závěr

U pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem zlepšil dapagliflozin renální výsledky včetně snížení výskytu složeného renálního parametru, poklesu eGFR o dané % a výskytu rychlého poklesu eGFR. Tato analýza studie DECLARE-TIMI 58 zahrnuje velký počet pacientů s nízkým renálním rizikem sledovaných v mediánu přes 4 roky a ukazuje, že dapagliflozin splňuje parametry pro primární prevenci chronického onemocnění ledvin u pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem v kategorii nejnižšího renálního rizika dle KDIGO.

Zdroj: Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1; 45(10): 2350-2359.

Diabetické onemocnění je na prvním místě příčiny ESKD, jehož nárůst se díky zvyšující se incidenci DM dá do budoucna očekávat.<sup>2</sup> Modelová analýza J. Mortona z roku 2021 odhaduje nárůst ESKD z 3,7/100 000 na cca 5,5/100 000 obyvatel v roce 2040.<sup>3</sup> Když by 50 % nemocných s diabetickým onemocněním ledvin dostalo SGLT2i, snížila by se incidence ESKD na 4,7/100 000 obyvatel. SGLT2i tak představují mocnou zbraň v protekci ledvin, otázkou zůstává, jakého plošného používání u vybraných nemocných se podaří dosáhnout. V České republice je v současné době indikován a hrazen pro léčbu CKD nezávisle na přítomnosti diabetu pouze dapagliflozin (jako jediný SGLT2 inhibitor). Předepsat na úhradu CKD jej můžou lékaři těchto specializací: nefrolog, internista a diabetolog, přičemž pro diabetologa tím odpadá nutnost splnění úhradových podmínek na diabetes (tj. glykovaný hemoglobin nad  $60 \text{ mmol/mol}$ ).<sup>4</sup>

doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.  
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Zdroje:

1. Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr; 21(4): 968-974. doi: 10.1111/dom.13612. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30537226; PMCID: PMC6590461.
2. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Mar; 25(2): 121-132. doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.011. PMID: 29580576.
3. Morton JI, McDonald SP, Salim A, et al. Projecting the Incidence of Type 2 Diabetes-Related End-Stage Kidney Disease Until 2040: A Comparison Between the Effects of Diabetes Prevention and the Effects of Diabetes Treatment. *Diabetes Care*. 2021 Jul; 44(7): 1515-1523. doi: 10.2337/dc21-0220. Epub 2021 May 23. PMID: 34024758.
4. SPC Forxiga.



## Kauzální souvislost mezi nadváhou/obezitou a kardiovaskulárními chorobami a mortalitou

**Metaanalýza publikovaná v *European Heart Journal* přináší komplexní přehled současných důkazů o souvislosti mezi obezitou a kardiovaskulárními (KV) chorobami a mortalitou včetně stratifikace podle úrovně důkazů u jednotlivých KV parametrů. Díky zařazení studií s Mendelovskou randomizací (MR) bylo možné posoudit i kauzalitu.**

### Metody

Do metaanalýzy byly zařazeny observační studie a studie s MR publikované do 28. 1. 2021 věnované epidemiologické souvislosti mezi ukazateli obezity a KV rizikem. Jednalo se o 12 systematických přehledů s metaanalýzou 53 parametrů z 501 kohortových studií a 12 studií s MR.

### Výsledky

Zvýšený BMI byl spojen s vyšším rizikem ICHS, srdečního selhání, fibrilace síní, jakékoliv CMP, hemoragické CMP, ischemické CMP, hypertenze, stenózy aortální chlopně, plicní embolie a žilní tromboembolie. Na každé zvýšení BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> se zvýšilo riziko CMP o 7 %, riziko hemoragické CMP o 10 %, riziko ICHS o 15 %, riziko fibrilace síní o 23 %, riziko ischemické CMP o 36 %, riziko srdečního selhání o 41 % a riziko hypertenze o 49 %.

Studie s MR prokázaly kauzální vztah u všech parametrů kromě CMP. Kauzalita byla doložena u ICHS, hypertenze, plicní embolie, žilní tromboembolie, srdečního selhání, fibrilace síní, úmrtí na ICHS a KV mortality s vysokou úrovní důkazů a u stenózy aortální chlopně s nízkou úrovní důkazů. Nadváha/obezita byla spojena s vyšší KV i celkovou mortalitou, ale studie s MR neprokázaly kauzální souvislost s celkovou mortalitou.

### Závěr

Tato analýza ukázala, že z 53 KV parametrů máme kvalitní důkazy pro souvislost s nadváhou/obezitou pouze u 26 (49 %). Kauzální vztah byl prokázán u 9 ze 16 parametrů KV onemocnění. Tato souvislost byla zjištěna u obou pohlaví a ve všech oblastech světa. U 4 mortalitních parametrů a 3 parametrů týkajících se CMP je potřeba směr kauzální souvislosti s vysokým BMI ještě objasnit.

Zdroj: Kim MS, Kim WJ, Khera AV, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7; 42(34): 3388-3403.

### Komentář

Obezita představuje jednu z nastávajících hlavních výzev zdravotnímu systému nejen v rozvinutých zemích, ale dnes vlastně již celosvětově. Pozice české populace je v tomto směru poměrně nelichotivá, neboť některé „žebříčky“ nás již postavily na pozici nejobéznějšího národa v Evropě, a dokonce i celosvětově se mnohdy pohybujeme v první „pětce“. Z hlediska celospolečenského je obezita vnímána obvykle spíše jako kosmetický problém či eventuálně neschopnost daného jedince méně jíst, ale daleko méně již jako nemoc s potenciálně dosti zásadními konsekvencemi. Ani lékaři není obezita považována zdaleka jednoznačně jako něco, čím má smysl se zabývat a dosti často ji považujeme spíše za komplikující okolnost, sice zhoršující průběh jiné choroby, ale samu o sobě neřešitelnou a neinterventovatelnou. Tento náhled do určité míry „živí“ dvě okolnosti. První je jev zvaný tzv. „obesity paradox“ a druhou fakt, že po dlouhá desetiletí jakékoliv pokusy o farmakoterapii obezity nekončily nijak zvlášť úspěšně.



„Obesity paradox“ byl opakovaně zaznamenán zejména u chronicky a dosti pokročile nemocných osob a spočívá v tom, že obézní pacienti často vykazují lepší přežívání než ti s normální tělesnou konstitucí. Takto například nedávná studie na kohortě více než 18 000 pacientů se systolickou dysfunkcí prokázala, že osoby s nadváhou či obezitou vykazovali asi o 20–25 % nižší riziko úmrtí než osoby s normální tělesnou konstitucí, zatímco ti se subnormálním body mass indexem (BMI) dokonce asi o 40 % vyšší riziko úmrtí.<sup>1</sup> Podobný fenomén byl pozorován i u jiných skupin pacientů, a to nejen u těch s malignitou (kde to asi tolik nepřekvapuje), ale i u pacientů po infarktu myokardu, chronickou renální insuficiencí a dalších chorob.<sup>2-4</sup> Tato paradoxní pozorování mohou nejen do určité míry zpochybňovat roli obezity jako významného zdravotního rizika, ale z praktického hlediska především znejistit naše přesvědčení o nutnosti případné intervence, a podporují tak určitý terapeutický nihilismus, který obecně v dané oblasti vládne. Na druhé straně, „obesity paradox“ lze poměrně plausibilně vysvětlit tak, že se zde jedná o záměnu příčiny a následku. Nízká hmotnost u většiny chronických chorob provází jejich pokročilá stadia, kde



již obvykle bývá i velmi omezená prognóza příslušných pacientů, tudíž obézní pacienti (kteří ještě do tohoto pokročilého stadia nedospěli), mají tak paradoxně prognózu lepší. Snadno lze tedy dospět k mylnému závěru, že naopak obezita tyto pacienty jakýmsi způsobem chrání. Asociaci mezi obezitou a jejími předpokládanými nežádoucími zdravotními dopady však již celkem jednoznačně dokládají studie realizované i na tzv. obecné populaci, kde se výše popsaný paradox již významněji neprojevuje. Relativně nedávná analýza dat rozsáhlého registru NHANES, zahrnující asi 17 800 osob, prokázala, že vztah mezi BMI a mortalitou je v běžné populaci v podstatě lineární.<sup>5</sup> Zatímco osoby s nadváhou (BMI 25–29,9) vykazovaly v adjustovaném modelu asi o 25 % vyšší riziko mortality, u jedinců s BMI 30–34,9 to bylo již asi 50 % a u těch s BMI 35+ asi 85 %. Podobný jev byl navíc zaznamenán (mezi 45 a 85 rokem věku) napříč věkovými kategoriemi ve velmi podobné míře. Ještě rozsáhlejší evidenci představuje populační registr PURE, zahrnující více než 155 000 participantů a kde byla (tentokrát již specificky abdominální) obezita spojena se statisticky významným, asi 26% nárůstem rizika úmrtí z kardiovaskulární (KV) příčiny, nefatálních KV příhod či srdečního selhání.<sup>6</sup>

Jakkoliv to nemusí vždy znít zcela logicky, zavedeným pravidlem průkazu kauzality daného rizikového faktoru je randomizovaná intervenční studie. A bohužel tento typ důkazu právě v případě farmakoterapie obezity dosti fatálně postrádáme. U starších typů antiobezitik, tzv. anorektik, nebyly podobné studie nikdy realizovány, a navíc se celá tato skupina záhy ukázala jako vysloveně nevhodná k dlouhodobé (celoživotní?) léčbě pro řadu závažných nežádoucích účinků. Novější látky s antiobezitickým účinkem se zase obvykle objevují spíše jen „náhodou“, když vyjde najevo, že v nadplánu ke své původně zamýšlené indikaci zároveň snižují i tělesnou hmotnost. Jejich výrobci obvykle ale buď neinvestují do vážně míněné intervenční studie s kardiovaskulárním endpointem, a pokud ano, tyto studie nevyzněly ve směru přínosu léčby z hlediska prognózy léčeného pacienta příznivě. Příkladem takového projektu může být studie SCOUT se sibutraminem, kde sice byla léčba provázena redukcí hmotnosti, ale paradoxně naopak vzestupem rizika nefatálních KV příhod (efekt z hlediska mortality byl v podstatě neutrální).<sup>7</sup> Bariatrická chirurgie, jako příklad asi nejextrémnější intervence obezity, bývá provázena sice zdaleka největším relativním poklesem hmotnosti (16–87 %) a vykazuje dosti zřetelné i benefit z hlediska incidence diabetu a hypertenze, či zlepšení echokardiografických parametrů levé komory srdeční; přesvědčivý důkaz redukce kardiovaskulární mortality však doposud opět postrádá.<sup>8</sup> V současné době představují asi nejnadějnější farmakologickou třídu v léčbě obezity GLP-1 agonisté (což jsou ale primárně antidiabetika).<sup>9</sup> Jakkoliv máme již důkazy kardiovaskulárního benefitu této lékové skupiny u diabetiků,<sup>10</sup> výsledky studií zaměřených speciálně na léčbu obezity a její přínos z hlediska KV příhod k dispozici zatím nemáme.

Za této „důkazní nouze“ nám velmi přichází vhod relativně nedávná rozsáhlá metaanalýza Kima a kolegů.<sup>11</sup> Její nespornou silou je, že kromě více než 500 kohortových studií (počet participantů u některých analýz přesahuje 30 milionů!) zahrnuje i 12 studií tzv. mendelovské randomizace. Mendelovské randomizační studie nám umožňují posoudit, zda je vztah mezi rizikovým faktorem (expozicí) a danou chorobou kauzální, či zda se jedná o pouhou asociaci. Ve směru kauzality se tak považuje za stejně silný důkaz jako randomizovaná intervenční studie. Principem tohoto typu analýzy je využití funkčních genetických variant spojených se sledovaným rizikovým faktorem. Pokud je příslušná genetická varianta spojena s rizikovým faktorem, ale nikoliv již onemocněním, jedná se jen o asociaci; pokud s oběma (tj. příslušná alela se častěji vyskytuje i mezi nemocnými), jedná se o kauzalitu. Zmíněná metaanalýza uzavírá, že v observačních studiích každý nárůst BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> vede k asi 49% statisticky signifikantnímu nárůstu rizika hypertenze (což celkem asi nepřekvapuje), ale také srdečního selhání (41 %), ischemické cévní mozkové příhody (36 %), fibrilace síní (23 %) a ischemické choroby srdeční (15 %), a to s vysokou úrovní důkazu. Kromě toho byl pozorován i nárůst rizika hemoragického iktu s nižší úrovní důkazu. Pokud byla jako expozice použita přímo obezita (BMI 30–35) jako kategorická proměnná, indikovala její přítomnost více než 2,2x vyšší riziko plicní embolizace, asi 49% riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny, fatálního infarktu (42 %) fatální cévní mozkové příhody (42 %), či úmrtí z jakékoliv příčiny (všechny s vysokou úrovní důkazu). Co je však na této metaanalýze nejpodstatnější, že ve studiích s mendelovskou randomizací byla tato pozorování do velké míry replikována i z hlediska evidence kauzality. Takto například každý nárůst BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> provázelo asi 92% zvýšení srdečního selhání, 19% nárůst rizika ischemické choroby srdeční a 10% vzestup rizika úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Lze tedy konstatovat, že tato extrémně rozsáhlá analýza dokládá kauzální roli obezity v etiologii kardiovaskulárních chorob s nebyvalou přesvědčivostí.

Závěrem je tedy možno konstatovat, že závažnost problematiky a zdravotně sociální konsekvence obezity mohou v budoucnosti jen narůstat. Především bychom asi neměli nabývat dojmu, že co je běžné, je také automaticky normální. Jakkoliv z hlediska intervence toho zatím nemůžeme mnoho dělat, neměli bychom ani to málo zcela ignorovat (a to se týká jak postoje lékařů, tak hlavně jejich pacientů). Na výzvu, kterou obezita představuje, bude potřeba také celý zdravotnický systém připravit, a především bychom neměli zapomínat na primární (celospolečenskou) prevenci. Lze snad také doufat, že v dostupné budoucnosti budou narůstat i naše možnosti, jak zdravotní dopady obezity alespoň omezit.

prof. MUDr. Otto Mayer jr., CSc.  
Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Univerzita  
Karlova/Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Plzeň



## Zdroje:

1. Brazile T, Mulukutla S, Thoma F, Estes NAM, 3rd, Jain S, Saba S. Inverse association of mortality and body mass index in patients with left ventricular systolic dysfunction of both ischemic and non-ischemic etiologies. *Clin Cardiol.* 2021; 44: 495-500.
2. Buettner HJ, Mueller C, Gick M, Ferenc M, Allgeier J, Comberg T, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1694-701.
3. Li Y, Li C, Wu G, Yang W, Wang X, Duan L, et al. The obesity paradox in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2022; 80: 1755-68.
4. Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56: 415-25.
5. Masters RK. Sources and severity of bias in estimates of the BMI-mortality association. *Popul Stud (Camb).* 2023; 77: 35-53.
6. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mentz A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 795-808.
7. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010; 363: 905-17.
8. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart.* 2012; 98: 1763-77.
9. Wang JY, Wang QW, Yang XY, Yang W, Li DR, Jin JY, et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1085799.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-22.
11. Kim MS, Kim WJ, Khera AV, Kim JY, Yon DK, Lee SW, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur Heart J.* 2021; 42:3388-403.

## Oč dříve lze zachytit diabetes 2. typu pomocí populačního screeningu HbA<sub>1c</sub> než v běžné praxi?

### Úvod

Diabetes 2. typu (DM2) je často asymptomatické onemocnění a může být přítomen řadu let bez stanovení diagnózy. Screeningové programy na základě měření HbA<sub>1c</sub> mohou jedince s nedagnostikovaným DM2 identifikovat dříve, než je tomu při náhodném záchytu nebo při vyšetření z důvodu příznaků. Byly implementovány v řadě zemí, ale nikdy nebyl přímo vyhodnocen čas, o který byl DM2 při screeningu zachycen dříve.

### Účel studie

UK Biobank je populační studie, která zahrnuje přes půl milionu osob ve věku 40–70 let, u nichž byla zjištěna vstupní hladina HbA<sub>1c</sub>, ale údaje nebyly předány jejich lékařům. U těchto jedinců jsou také k dispozici primární i sekundární zdravotní informace. Data z UK Biobank tedy nabízejí jedinečnou možnost odhadnout potenciální zkrácení doby do klinického stanovení diagnózy DM2 při použití screeningu HbA<sub>1c</sub> v porovnání s běžnou praxí u osob středního věku.

### Metody

Ve studii UK Biobank bylo 179 923 účastníků ve věku 40–70 let se známou vstupní hladinou HbA<sub>1c</sub> a dostupnými primárními a sekundárními zdravotními údaji. Z nich mělo 13 077 (7,3 %) diagnostikovaný diabetes. U zbývajících 166 846 účastníků bez stanovené diagnózy diabetu byla použita

hladina HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol ( $\geq 6,5$  %) k identifikaci nedagnostikovaného diabetu. U této skupiny byl pomocí Kaplan-Meierovy analýzy odhadnut čas mezi datem naměření zvýšené hladiny HbA<sub>1c</sub> a následným klinickým stanovením diagnózy DM2 v průběhu dalších 10 let. K identifikaci faktorů spojených s pozdní diagnózou DM2 byla použita Coxova regresní analýza.

### Výsledky

Ze 166 846 účastníků bez diagnózy diabetu mělo 1 703 (1 %) nedagnostikovaný diabetes dle vstupní hladiny HbA<sub>1c</sub> při zařazení do studie UK Biobank. Medián hladiny HbA<sub>1c</sub> u nich činil 51,3 mmol/mol (IQR 49,1–57,2). Tito jedinci tvořili dalších 13 % případů diabetu v rámci populace ve studii. Medián času do stanovení klinické diagnózy DM2 byl u těchto jedinců s nedagnostikovaným diabetem 2,2 roku a medián HbA<sub>1c</sub> byl při klinickém stanovení diagnózy DM2 58,2 mmol/mol (IQR 51,0–80,0). Největší zpoždění diagnózy bylo zjištěno u žen s nižší hladinou HbA<sub>1c</sub> a nižším BMI v době zařazení do studie UK Biobank.

### Závěr

Tato studie přináší první populační odhad vlivu screeningu HbA<sub>1c</sub> na zkrácení doby do klinické diagnózy DM2. Ve studii UK Biobank bylo v populaci ve věku 40–70 let bez diagnózy



diabetu 1,0 % jedinců s nediodagnostikovaným diabetem dle hladiny HbA<sub>1c</sub>. Výsledky ukázaly, že populační screening diabetu pomocí HbA<sub>1c</sub> by mohl zkrátit dobu do pozdní diagnózy tohoto onemocnění o 2,2 roku v porovnání s běžnými postupy. Časnější diagnóza znamená nejspíš také časnější léčbu a potenciální snížení rizika rozvoje diabetických komplikací,

což je ale třeba ještě dále doložit. Výsledky tedy hovoří pro využívání populačního screeningu DM2 pomocí HbA<sub>1c</sub>.

Zdroj: Young KG, McGovern AP, Barroso I, et al. The impact of population-level HbA<sub>1c</sub> screening on reducing diabetes diagnostic delay in middle-aged adults: a UK Biobank analysis. *Diabetologia*. 2023 Feb; 66(2): 300-309.

## Komentář

Přes veškeré pokroky současné vědy je odbornou i laickou veřejností cukrovka vnímána jako obávané chronické progresující onemocnění, které vede k rozvoji závažných mikro a makrovaskulárních komplikací s poruchou, až selháním důležitých orgánů jakými jsou mozek, oči, ledviny a srdce. Incidence diabetu trvale stoupá a dnes hovoříme o pandemii této nemoci. Včasný záchyt onemocnění dovoluje zahájit nejen účinnou léčbu, ale cílenou edukací zlepšit denní režim a stravovací návyky pacientů, a tím těmto vážným, až invalidizujícím komplikacím předejít, nebo alespoň ztlumit jejich progresivitu. Jedním ze závažných rizik diabetu mellitu 2. typu je jeho dlouhodobý asymptomatický průběh, což má za následek pozdní diagnostiku a tím absenci včasné terapeutické intervence. Proto je tak žádoucí časný záchyt onemocnění v populaci.

Výsledek screeningu, jako metody zkoumání výskytu určitého jevu v populaci, závisí na indikátoru, který jev popisuje, na frekvenci jeho měření, na výběru participantů, na velikosti souboru a na použitých statistických metodách vyhodnocení



studie. Tato kritéria jsou v práci splněna. Glykovaný hemoglobin je považován za důležitý, až klíčový indikátor diabetu. Rychlost jeho kolísání v krvi je pro pozitivitu záchytu, na rozdíl od glykemie, dostatečně pomalá. Výběr participantů zaměřený na populaci středního věku (40–70 let) a zaměření na výskyt diabetu 2. typu odpovídá potřebám současné diabetologie. Velikost testovaného souboru je pro statistické vyhodnocení pomocí Kaplan-Meierovy analýzy a Coxovy regresní analýzy dostatečná a reprezentativní.

Vzhledem k potřebě a významu včasného zahájení komplexní péče o pacienta s diabetem mellitem 2. typu je vhodné znát nejen data o prevalenci a incidenci výskytu nemoci v populaci, tj. odhalit jedince, kteří již toto onemocnění mají a jsou bezpříznakoví, nebo trpí typickými prediabetickými stavy, ale je také důležité vědět, jakou míru výskytu diabetu 2. typu může zdravotnický systém očekávat. Výsledky studie UK Biobank, kterou lze s určitou periodicitou opakovat, jsou přínosnou informací pro zlepšování zdravotnického systému a zdravotnické programy jeho odborných společností.

MUDr. Jitka Homolová

Diabetické centrum, Městská nemocnice Ostrava, Ostrava

## Inzulin šetřící efekt perorálního semaglutidu

**Post hoc analýza studie PIONEER 8, jejíž výsledky byly prezentovány na kongresu Americké diabetologické asociace v červnu 2022, prokázala významné snížení dávky inzulínu u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) po přidání perorálního semaglutidu do antidiabetické medikace.**

### Úvod

Studie PIONEER 8 prokázala významné zlepšení glykemické kompenzace při přidání p.o. semaglutidu k léčbě pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaných při aplikaci inzulínu v porovnání s placebem. Kromě toho byla u pacientů s přidáním p.o. semaglutidu (v dávce 7 nebo 14 mg) po 52 týdnech léčby zjištěna nižší celková denní dávka inzulínu v porovnání se vstupem do studie i s placebovou skupinou. To naznačuje inzulin šetřící efekt p.o. semaglutidu.

### Účel

Cílem této post hoc analýzy studie PIONEER 8 bylo charakterizovat vliv přidání p.o. semaglutidu na podávání inzulínu a kvantitativně popsat snížení celkové dávky inzulínu. Při randomizaci do studie PIONEER 8 bylo doporučeno snížit dávku inzulínu do 8. týdne studie o 20 %. Mezi 8. a 6. týdnem studie nesměla dávka inzulínu překročit dávku podávanou před randomizací a mezi 26. a 52. týdnem ji mohli lékaři upravovat libovolně.

### Výsledky

U všech tří dávek p.o. semaglutidu si ve 26. týdnu udržel snížení dávky inzulínu větší podíl pacientů ve skupině s p.o. semaglutidem (cca 60–70 %) v porovnání s placebem (cca



50 %). Ve 26. týdnu studie dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů se všemi dávkami p.o. semaglutidu (3, 7 a 14 mg/den) nejméně 20% snížení denní dávky inzulínu (27,5 %, resp. 28,9 %, resp. 31,2 %) v porovnání s pacienty ze skupiny s placebem (12,4 %). Podobně tomu bylo v 52. týdnu studie: 19,5 %, resp. 25,0 %, resp. 32,0 % ve skupinách s jednotlivými dávkami p.o. semaglutidu vs. 5,7 % ve skupině s placebem.

## Komentář

Diabetologie se za poslední roky výrazně změnila. Každý rok přichází nová anti-diabetika, nová doporučení a osud pacientů s diabetem mění i stále větší využití kontinuální monitorace glukózy pomocí senzorů. Semaglutid je prvním GLP-1 RA (glucagon-like peptid 1 receptorový agonista) s perorálním podáváním, což usnadňuje včasné nasazení této účinné léčby u více pacientů, než tomu bylo dosud v případě GLP-1 RA s injekčním podáváním. Významně se tak může rozšířit skupina nemocných, kteří mohou profitovat i z jeho efektů, jdoucích nad rámec zlepšení kompenzace diabetu.



V roce 2022 byla aktualizována doporučení pro deintenzifikaci inzulínové léčby starších pacientů s diabetem 2. typu přidáním neinzulinového antidiabetika s následnou úpravou inzulínového režimu. Je doporučeno snížení dávky nebo vysazení prandiálního inzulínu v případě intenzifikovaného inzulínového režimu, převedení na bazální inzulín v případě premixovaného inzulínu, nebo snížení dávky bazálního inzulínu. Tato doporučení by jistě nebyla možná, pokud bychom

## Závěr

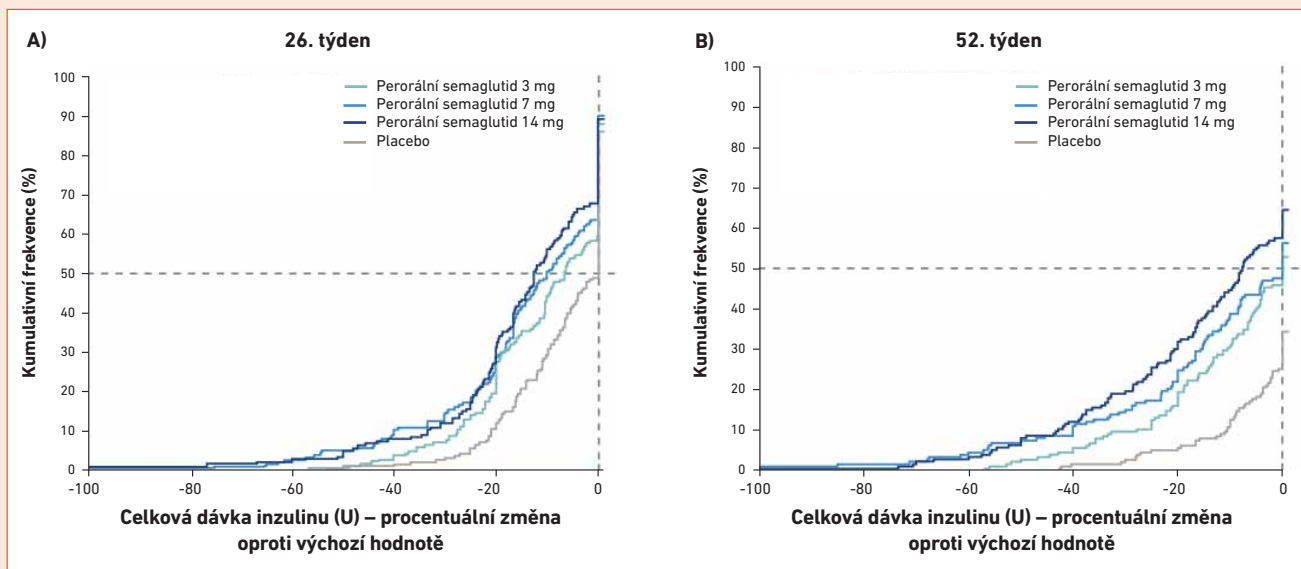
Přidání p.o. semaglutidu k léčbě DM2 u pacientů nedostatečně kompenzovaných při aplikaci inzulínu umožňuje významně snížit dávku inzulínu, což s sebou může nést dlouhodobý přínos v podobě nižšího rizika hypoglykemie a nižší pravděpodobnosti nárůstu tělesné hmotnosti.

Zdroj: Aroda VR, Abildlund MT, Agesen R, et al. Insulin-Sparing Effects of Oral Semaglutide: An Analysis of PIONEER 8. *Diabetes* 2022; 71(Supplement\_1): 721-P.

neměli nová moderní antidiabetika s vysokou účinností a bezpečností.

Klinická studie PIONEER 8 prokázala významné snížení glykemie po perorálním semaglutidu v porovnání s placebem u pacientů s diabetem 2. typu a neadekvátní kontrolou glykemie pomocí inzulínové terapie. V porovnání s výchozí hodnotou činila na konci studie odhadovaná průměrná změna glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ )  $-0,6$  % při podávání semaglutidu v denní dávce 3 mg,  $-0,8$  % při denní dávce 7 mg,  $-1,2$  % při dávce 14 mg a  $-0,2$  % v případě podávání placeba. Pacienti léčení semaglutidem v dávce 7 a 14 mg potřebovali na konci studie nižší celkovou denní dávku inzulínu oproti vstupu do studie v porovnání s placebem ( $-6/-7$  IU vs.  $+10$  IU), což naznačuje inzulín šetřící efekt semaglutidu. Cílem post hoc analýzy bylo charakterizovat přechod z inzulínové terapie na kombinovanou terapii s GLP-1 RA semaglutidem a kvantifikovat snížení celkové dávky inzulínu.

Z výsledků post hoc analýzy studie PIONEER 8 vyplynulo, že v závislosti na podané dávce semaglutidu asi pětina až třetina pacientů dosáhla  $\geq 20\%$  snížení potřeby inzulínu (viz graf 1). Deintenzifikace léčby inzulínem může z dlouhodo-



**Graf 1** Podíl pacientů, kteří dosáhli snížení celkové dávky inzulínu proti výchozí dávce: A) v týdnu 26, B) v týdnu 52.



bého hlediska přinést pacientům řadu výhod, například nižší riziko hmotnostního přírůstku a epizod hypoglykemie.

V reálné klinické praxi diabetici 2. typu léčení inzulínem často nedosahují adekvátní kompenzace zejména z důvodu vyšších postprandiálních glykemií. V posledních letech se rozšířila do běžné ambulantní praxe profesionální kontinuální monitorace, kterou využíváme k optimalizaci léčby inzulínem a dalšími antidiabetiky a jako edukační nástroj. Moje vlastní zkušenosti s léčbou perorálním semaglutidem u nemocných s diabetem 2. typu na inzulínu zahrnují jak úspěšnou intenzifikaci léčby u pacientů na bazálním inzulínu, tak deintenzifikaci u diabetiků léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem, kde bylo možno prandiální inzulín významně redukovat nebo v některých případech i zcela vysadit. Při každé návštěvě pacienta v ordinaci je potřeba se zamýšlet nad revizí léčby, aby došlo ke zlepšení kompenzace diabetu za současného ovlivnění obezity a kardiovaskulárního a renálního rizika.

Perorální semaglutid má výrazný efekt na pokles hmotnosti, pozitivní vliv na kardiometabolické faktory a zpomaluje rozvoj aterosklerózy. Nejvíce benefitů z léčby perorálním semaglutidem proto mají nemocní s časným stadiem diabetu,

ale efektivní je i podání v dalších fázích progresu diabetu, např. v kombinaci s inzulínem ke zlepšení kompenzace diabetu i snížení rizika chronických komplikací.

MUDr. Martina Košková  
Diabetologická a podiatrická ambulance,  
Klinika Dr. Pírka s.r.o., Mladá Boleslav

Zdroje:

1. Aroda V. R., Abildlund M. T., Agesen R. et al. 721-P Insulin-sparing effects of oral semaglutide: an analysis of PIONEER 8. American Diabetes Association 82nd Scientific Sessions (ADA), 2022 Jun 3–7.
2. Zinman B., Aroda V. R., Buse J. B. 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; 42(12): 2262–2271, doi: 10.2337/dc19-0898.
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(19): 1834–1844.
4. ADA 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S195–S207 | <https://doi.org/10.2337/dc22-S013>.
5. Rodbard H et al. *Diabetes Care*. 2019; 42(12): 2272–2281.
6. Rosenstock et al. *JAMA*. 2019; 321(15): 1466–1480.
7. Zinman B et al. *Diabetes Care*. 2019; 42(12): 2262–2271.

## Identifikováno 16 potenciálních mikroRNA biomarkerů diabetu 2. typu

**Aktuálně publikovaná práce přináší syntézu důkazů ze studií hodnotících souvislost mezi mikroRNA a diabetem 2. typu (DM2) a studií, které se pokusily vymezit dráhu rozvoje DM2 regulovanou mikroRNA. Identifikovala a validovala 16 mikroRNA, které vykazují statisticky a biologicky významnou souvislost s DM2 a lze je dále testovat jako biomarkery tohoto onemocnění.**

### Účel

Role mikroRNA jako biomarkerů využitelných pro časnou diagnózu DM2 byla hodnocena pouze v malých až středně velkých studiích a jejich výsledky jsou nejednotné. Tým čínských vědců se pokusil o identifikaci biomarkerů exprimovaných u pacientů s DM2 již v roce 2014. Letos se stejným autorům díky zlepšení metod hodnocení robustnosti důkazů podařilo najít nejen statisticky, ale i biologicky významné potenciální mikroRNA biomarkery.

### Metody

Vhodné kontrolované studie, které profilely expresi mikroRNA u DM2, vyhledali autoři v databázích Pub-

Med, ScienceDirect a Web of Science. Studie vymezení dráhy DM2 regulované mikroRNA byly zařazeny pomocí integrace a křížového ověření dat z databází miRTarBase, TransmiR, miRecords, TargetScanHuman, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) a Retraction Watch. Před metaanalýzou vyhodnotili autoři kvalitu důkazů, aby odpovídala požadavkům na medicínu založenou na důkazech. Statisticky nejvýznamnější mikroRNA vyhledali pomocí rozsáhlých metaanalýz podle nejnovější metodiky. Provedli také analýzy podskupin a senzitivity, které zkoumaly kandidátní mikroRNA, jejich tkáňovou specificitu, specificitu krevní frakce a robustnost důkazů.

### Výsledky

Nalezli 16 mikroRNA, které splňovaly kritéria biomarkerů z hlediska významnosti i relevance. Uvádějí je v pořadí priority pro verifikaci: miR-29a-3p, miR-221-3p, miR-126-3p, miR-26a-5p, miR-503-5p, miR-100-5p, miR-101-3p, miR-103a-3p, miR-122-5p, miR-199a-3p, miR-30b-5p, miR-130a-3p, miR-143-3p, miR-145-5p, miR-19a-3p a miR-311-3p.



## Závěr

Tato hloubková metaanalýza pomohla na základě do-  
savadních dat určit panely mikroRNA s nejvyšší úrovní  
důkazů v rámci medicíny založené na důkazech vhodné

## Komentář

Role microRNA na posttranskripční re-  
gulaci exprese genů je intenzivně stu-  
dována patrně ve všech odvětvích me-  
dicíny. Jedná se stále o poměrně novou  
a dosud neprobádanou oblast. Složitost  
těchto regulací je dána jednak možností  
jedné microRNA ovlivňovat expresi mno-  
ha genů, jednak tím, že exprese jednoho genu může být  
ovlivněna několika microRNA.



Z původních 5 168 studií bylo do této metaanalýzy zařa-  
zeno 156 studií, které splňovaly kritéria. Autoři tak vyti-  
povali 16 microRNA, které byly u diabetiků 2. typu odlišně  
exprimovány a mohly by mít i příčinnou souvislost s roz-  
vojem onemocnění (biologickou významnost). Článek se  
spíše zabývá statistickými metodami a snahou o zabráně-  
ní bias než samotným vlivem těchto microRNA na roz-  
voj nemoci.

Metaanalýzy jsou považovány za významné zdroje, které by  
měly poskytovat přesnější údaje a výsledky než jednotlivé  
studie. Zcela zásadním ale zůstává správný výběr jednotli-  
vých studií k zařazení.

Problematika expresí microRNA je na rozdíl od jiných veli-  
čin výrazně složitější, neboť neexistuje jednotný postup sta-  
novení, exprese microRNA jsou odlišné v různých buňkách  
a v různých tělních tekutinách.

To dokládá i subanalýza, která prokázala odlišnou expresi  
microRNA u diabetiků v tkáních pankreatu, ledvině, srdci,  
kosterním svalu a v tukové tkáni. Žádná odlišně expri-  
movaná microRNA ale nebyla potvrzena ve více tkáních zá-  
roveň. Podobně subanalýza při extrakci microRNA z plné  
krve, séra, plazmy a mononukleárních buněk periferní krve  
(PBMC) prokázala celkem 87 signifikantně dysregulovaných  
microRNA. Nicméně 76 jich bylo prokázáno pouze v jed-  
nom z těchto 4 zdrojů, 10 microRNA bylo z jednoho zdroje  
upregulováno a z druhého downregulováno a pouze jedna  
microRNA byla upregulována v plné krvi a séru zároveň.

pro epigenetické testování ve velkých populačních stu-  
diích.

Zdroj: Zhu H, Leung SW. MicroRNA biomarkers of type 2 diabetes: evi-  
dence synthesis from meta-analyses and pathway modelling. *Diabeto-  
logia*. 2023 Feb; 66(2): 288-299.

Předpokládá se, že microRNA mohou ovlivňovat expresi  
genu i vzdálených buněk, ke kterým se dostávají zabaleny  
v exosomu. MicroRNA stanovená v PBMC tak nepřekvapivě  
přináší jiné výsledky než její stanovení v séru. Význam získa-  
ných hodnot z různých tkání/tekutin tak bude přinášet i jinou  
informaci, která bude i jinak interpretována.

Další slabinou metaanalýzy microRNA jistě bude nejed-  
notnost metod ke stanovení expresí. Již samotná izolace  
microRNA různými kity může vést k nejednotným výsled-  
kům. Některé studie microRNA detekovaly PCR metodou,  
jiné RNA sekvenací. V případě rt-PCR, které bylo metodou  
u 152 studií ze 156, se jedná o relativní expresi, která je vzta-  
žena ke komparátoru, který nemusí být (a pravděpodobně  
ani nebyl) u jednotlivých studií shodný.

To může preanalyticky přispět k jiným výsledkům, jak to bylo  
pozorováno i autory metaanalýzy. V některých studiích byla  
pozorována významná upregulace microRNA u diabetiků,  
v jiných pak naopak downregulace stejných microRNA.

Sestavit tak spolehlivou metaanalýzu microRNA expresí je  
velmi náročné pro velké množství proměnných. To dokládá  
i fakt, že pouze necelá třetina původních studií byla za-  
vzata do metaanalýzy. Je otázná, kolik by jich zůstalo i při  
zohlednění výše uvedených úskalí. Složitost dokládá i fakt,  
že některé microRNA byly označeny jako „markery diabetu  
2. typu“ v pilotní studii stejných autorů v roce 2015, zatímco  
změnou metodiky v roce 2022 již „markery“ nejsou. Naopak  
jiné microRNA byly nyní jako nové markery identifikovány.

Metaanalýza přesto jistě předkládá důležitá data, kdy vyti-  
pované odlišně exprimované microRNA u diabetiků 2. typu  
mohou přispět k porozumění patofyziologie rozvoje této  
nemoci. K tomu by bylo vhodné zjistit expresi vybraných  
microRNA u pacientů s prediabetem a srovnat ji s exprese-  
mi příslušných ovlivněných genů. Dalším krokem pak budou  
možnosti ovlivnění exprese těchto microRNA s cílem zabráně-  
ní vzniku choroby.

MUDr. Pavel Škrha, Ph.D.  
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha





## Přímé porovnání času v cílovém rozmezí glykemie při podávání inzulínu glargin 300 j./ml a inzulínu degludek 100 j./ml u pacientů s diabetem 1. typu s kontinuálním monitorováním glykemie

**Studie InRange prokázala non-inferioritu inzulínu glargin 300 v porovnání s inzulínem degludek 100 z hlediska kompenzace glykemie, rizika hypoglykemie a bezpečnosti v léčbě diabetu 1. typu (DM1) na základě kontinuálního monitorování glykemie (CGM).**

### Metody

Primárním sledovaným parametrem studie InRange bylo procento času stráveného v cílovém rozmezí glykemie (TIR) dle CGM v průběhu 20 dnů. Jednalo se o 12týdenní, multicentrickou, randomizovanou, otevřenou studii s paralelními skupinami. Zařazení byli dospělí pacienti s DM1 na intenzifikovaném inzulínovém režimu, kteří užívali bazální inzulín a několik injekcí rychle působících inzulínových analogů denně po dobu nejméně jednoho roku a měli při screeningu HbA<sub>1c</sub> 53–85,8 mmol/mol (7–10 %). Cílové rozmezí glykemie bylo definováno jako koncentrace glukózy 3,9–10 mmol/l. CGM probíhalo zaslepeně a TIR byl hodnocen ve 12. týdnu sledování. V tomto týdnu bylo hodnoceno i procento času s glykemií > 10 mmol/l a < 3,9 mmol/l, variabilita glykemie během dne a mezi jednotlivými dny a bezpečnost léčby. Ta zahrnovala výskyt nežádoucích příhod a hypoglykemie. Porovnávány byly výsledky u pacientů s bazálním inzulínem glargin 300 a degludek 100. Non-inferiorita byla definována jako ≤ 10% rozdíl.

### Výsledky

Randomizováno bylo 343 pacientů v poměru 1 : 1. Non-inferiorita inzulínu glargin 300 oproti inzulínu degludek

100 byla prokázána z hlediska primárního sledovaného parametru: průměr nejmenších čtverců (LS) 52,74 % u glarginu 300 a 55,09 % u degludeku 100, průměrný rozdíl LS 3,16 % (95% CI 0,88–5,44 %, *p* pro non-inferioritu = 0,0067). Non-inferiorita inzulínu glargin 300 vůči inzulínu degludek 100 byla prokázána i z hlediska celkového koeficientu variability glykemie: průměr LS 39,91 %, resp. 41,22 %, průměrný rozdíl LS 5,44 % (95% CI 6,50–4,38 %, *p* pro non-inferioritu < 0,0001). Superiorita inzulínu glargin 300 oproti inzulínu degludek 100 z hlediska TIR nebyla prokázána.

Výskyt hypoglykemie naměřené pacienty i dle CGM byl v obou terapeutických skupinách podobný. Bezpečnost léčby odpovídala u obou přípravků známému profilu bez neočekávaných zjištění.

### Závěr

Použití klinicky relevantních parametrů k porovnání inzulínu glargin 300 a inzulínu degludek 100 u dospělých s DM1 ve studii InRange poprvé ukázalo non-inferioritu inzulínu glargin 300 z hlediska TIR a variability glykemie dle CGM se srovnatelnou incidencí hypoglykemie a profilem bezpečnosti.

Zdroj: Battelino T, Choudhary P, Mukherjee, et al. Continuous glucose monitoring-based time-in-range using insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludek 100 units/ml in type 1 diabetes: The head-to-head randomized controlled InRange trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25: 545–555.

### Komentář

V minulém roce publikovaná studie InRange hodnotila účinnost a bezpečnost inzulínu glargin 300 (Gla-300) a degludek 100 (IDeg-100). V souladu s výsledky dřívějších studií prokázala, že inzulín Gla-300 je non-inferiorní ve srovnání s inzulínem IDeg-100.



Studie byla však zajímavá spíše metodikou, kterou si pro srovnání obou inzulínů autoři zvolili. InRange byla první velkou mezinárodní, randomizovanou studií, která k hodnocení a porovnání účinnosti a bezpečnosti Gla-300 a IDeg-100

u pacientů s DM 1. typu využila data z kontinuálního monitorování glykemie (CGM), v případě této studie v zaslepeném módu. Primárním sledovaným parametrem byl čas v cílovém rozmezí po 12 týdnech léčby, sekundárním pak celková glykemická variabilita po 12 týdnech léčby.

Oba inzulíny měly podobné výsledky co se týče času v cílovém rozmezí i celkové variability glykemií. Míra výskytu hypoglykemií byla mezi oběma inzulíny srovnatelná, stejně jako míra nočních hypoglykemií. Ne příliš překvapivě byl výskyt hypoglykemií zjištěný pomocí dat z CGM 2–6krát vyšší než výskyt hypoglykemií získaný z klasického selfmonitoringu ve stejném časovém období. Již dříve byl v jiné studii



u pacientů s DM 2. typu pozorován 3–8násobný nárůst ve výskytu hypoglykemií při monitoraci CGM, zvláště v noci. Standardní selfmonitoring glykemií může v klinických studiích podhodnocovat skutečný výskyt hypoglykemií a přínos CGM v tomto ohledu je tedy zřejmý.

InRange prokázala v souladu s předchozími studiemi non-inferioritu Gla-300 versus IDeg-100, oba inzuliny byly srovnatelné co se týče účinnosti (procento času v cílovém rozmezí) i bezpečnosti (nízká variabilita glykemií, srovnatelný výskyt hypoglykemií). Superiorita Gla-300 oproti IDeg-100

prokázána nebyla. S ohledem na dobře dokumentovaný klinický přínos CGM a přehledná data, která poskytuje, je zahrnutí CGM do klinických studií dalším doplněním informací získávaných z klinických hodnocení. Umožní lépe sledovat vliv hodnocených preparátů na variabilitu glykemií a lépe hodnotit výskyt hypoglykemií, zvláště v noci. To vše může do budoucna přispět ke zlepšení kvality života pacientů s DM.

MUDr. Eva Papežová  
Diabetologické centrum,  
Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

## Výskyt kardiovaskulárních příhod při podávání hydrochlorothiazidu nebo chlorthalidonu u pacientů s hypertenzí

**V rámci projektu porovnání diuretik byla v časopise *New England Journal of Medicine* v prosinci 2022 publikována americká práce, jejíž autoři ověřovali, zda je chlorthalidon účinnější v prevenci kardiovaskulárních příhod u starších pacientů s hypertenzí než hydrochlorothiazid (HCTZ). Zjistili, že nikoliv.**

### Metody

Do pragmatické, multicentrické, otevřené studie zařadili jedince s hypertenzí starší 65 let, kteří užívali HCTZ v denní dávce 25 nebo 50 mg. Ti byli randomizováni buď k pokračující léčbě HCTZ nebo k převedení na chlorthalidon v denní dávce 12,5 mg nebo 25 mg. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkové příhody (CMP), srdeční selhání s nutností hospitalizace, urgentní revaskularizaci pro nestabilní anginu pectoris a úmrtí z jiných než onkologických příčin.

### Výsledky

Randomizováno bylo 13 523 pacientů průměrného věku 72 let. Naprostá většina z nich (94,5 %) užívala před vstupem do studie HCTZ v dávce 25 mg/den. Průměrná vstupní hodnota STK byla v obou randomizovaných skupinách 139 mmHg.

Po 2,4 roku léčby byl mezi terapeutickými skupinami zjištěn jen nevýznamný rozdíl ve výskytu primárního sledovaného parametru: 10,4 % ve skupině s chlorthalidonem a 10,0 % ve skupině s HCTZ (HR = 1,04, 95% CI 0,94–1,16,  $p = 0,45$ ). Mezi skupinami nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu žádné složky primárního složeného sledovaného parametru: IM (HR = 1,01, 95% CI 0,80–1,28), CMP (HR = 1,00, 95% CI 0,74–1,36), hospitalizace pro srdeční selhání (HR = 1,04,

95% CI 0,87–1,25), revaskularizace pro nestabilní anginu pectoris (HR = 1,54, 95% CI 0,77–3,10) a úmrtí z neonkologických příčin (HR = 1,01, 95% CI 0,88–1,17). Celková mortalita činila v obou skupinách 6,6 %.

Výsledky byly podobné v jednotlivých podskupinách pacientů, pouze u pacientů, kteří dosud neprodělali IM nebo CMP, byla zjištěna mírně vyšší incidence primárního složeného parametru ve skupině s chlorthalidonem v porovnání se skupinou s HCTZ (9,9 % vs. 8,9 %, HR = 1,12, 95% CI 1,00–1,26).

Compliance s léčbou definovaná jako podíl dní pokrytých vydanými léky byla u obou diuretik podobná (79,5 % u chlorthalidonu a 79,1 % u HCTZ). Z chlorthalidonu zpět na HCTZ bylo během studie převedeno 15,4 % léčených, z HCTZ bylo na chlorthalidon převedeno 3,8 % pacientů.

Z hlediska bezpečnosti byl zjištěn významný rozdíl pouze ve výskytu hypokalemie, která byla častější ve skupině s chlorthalidonem (6,0 % vs. 4,4 %,  $p < 0,001$ ).

### Závěr

V této velké pragmatické studii, která porovnávala diuretika v dávkách běžných v klinické praxi, nebylo podávání chlorthalidonu u starších pacientů s hypertenzí spojeno s nižší incidencí velkých kardiovaskulárních příhod ani s nižší neonkologickou mortalitou než léčba HCTZ.

Zdroj: Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al; Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2022 Dec 29; 387(26): 2401–2410.



## Komentář

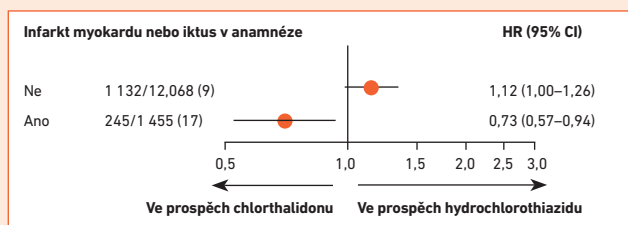
Úvodem komentáře nemohu nepřipomenout již tolikrát citovaný rozdíl mezi optimistou a pesimistou. Pesimista se kouká na zpola vypitý půllitr a vidí svět černě, protože už má zpola vypito, a na další nejsou korunky. Optimista za téže situace vrní blahem, neboť má před sebou ještě polovinu slasti.



Tak tento úvod by mohl vystačit za celý komentář hodnotící výsledky porovnání hydrochlorothiazidu a chlorthalidonu. Malý zázrak vidím v tom, že studie vůbec vznikla, neboť za molekulami nestojí žádný bohatý výrobce. Přitom potřeba head-to-head studie byla zřejmá. Ve studii ALLHATT prokázal chlorthalidon zázračný efekt. Přesto, zejména v Evropě, je hydrochlorothiazid užívanější.

Jestliže z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti jsou obě molekuly blízké až shodné, má tedy smysl volit mezi nimi? Soudím, že ano. Liší se zejména farmakokinetikou/dynamikou. Po perorálním podání chlorthalidonu účinek nastupuje během 2,6 hodiny, maximálních plazmatických hladin je dosaženo za 1,5–6 hodin po podání, maximálního účinku je dosaženo za 6–10 hodin po podání a účinek obvykle přetrvává 72 hodin. K nástupu diuretického účinku po perorálním podání hydrochlorothiazidu dochází během 2 hodin a maximální účinek se dostavuje přibližně po 4 hodinách. Diuretický účinek trvá přibližně 6 až 12 hodin. Plazmatický poločas hydrochlorothiazidu je 5,6 až 14,8 hodin, kdy lze plazmatické koncentrace sledovat po dobu minimálně 24 hodin.

Výsledek komentované studie je zřejmý, mezi molekulami není rozdílu v hodnocení primárního endpointu. Přesto, když se zahloubáte do vlastního textu, najdete tento obrázek:



Při stejném výsledném krevním tlaku se nabízí, že hlavním ovlivněným parametrem ze všech zahrnutých do primárního endpointu, který stojí za jeho 27% snížením u pacientů v sekundární prevenci chlorthalidonem proti hydrochlorothiazidu, je snížení rizika srdečního selhání. Bohužel, ani v práci, ani v appendixu se mi nepodařilo dohledat, jak se k tomuto nálezu staví autoři. Nicméně, s ohledem na farmakodynamiku je pravděpodobné, že diuretický efekt chlorthalidonu bude intenzivnější (byť jenom mírně). Obecně se v literárních zdrojích uvádí, že vlastní natriuretický efekt je

blízký, nebo shodný, ale originální výsledky odpadů sodíku se mi nepodařilo dohledat. Mému názoru by mohl odpovídat závěr recentní metaanalýzy,<sup>1</sup> v níž autoři došli k závěru, že chlorthalidon má lehce významnější vliv na snížení krevního tlaku, a hydrochlorothiazid inverzně méně snižuje kalemii. Taktéž je můj názor podpořen metaanalýzou, ve které chlorthalidon snižuje riziko manifestace srdečního selhání o 27 % proti hydrochlorothiazidu.<sup>2</sup>

**Po zhodnocení všech uvedených skutečností si dovoluji uzavřít, že chlorthalidon vykazuje v porovnání s hydrochlorothiazidem zřejmě vyšší natriuretický potenciál potencovaný velmi důležitou vlastností – vyrovnaným diuretickým efektem překračujícím 24 hodin. Výsledkem je zejména významné snížení rizika manifestace srdečního selhání (u pacientů v sekundární prevenci). Což je, dle mého soudu, zřetelehodné.**

Je na klinikovi, aby volil podle celé řady souvisejících okolností výhodnější terapii. Invenci se meze nekladou. Osobně si myslím, že diabetologie a kardiologie stále nedoceňuje natriuretický efekt thiazidů u pacientů s diabetem, kteří retinují sodík skrze hyperinzulinemii. A když už nic jiného, je třeba stále připomínat, že neslanou dietu nikdo dlouhou dobu nevydrží (...sůl nad zlato?), proto s podáním natriuretické terapie jídlo chutná lépe. No, a obavy ze zvýšení glykemie? Traduje se, že thiazidy zvyšují glykemii, což potvrzují i metaanalýzy. Největší podíl na této nepříjemné vlastnosti má hypokalemie. Stačí dorovnat a většinou se upraví (osobní zkušenosti, snížení sérové koncentrace draslíku má totiž negativní vliv na sekreci inzulinu). Protože je naše diabetologie skutečně na vysoké úrovni, ještě bychom mohli prosadit genetické testování predispozice, neboť se prokázalo,<sup>3</sup> že vliv thiazidů na glykemii je ve vztahu k polymorfismu rs9943291 (lokus HMGCS2). Což zavdává možnost identifikace ohrožených, jimž lze věnovat intenzivnější edukaci a prevenci.

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

## Zdroje:

- Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, Filipova E, Kalinov K, Vekov T. Network meta-analysis of efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2021 Apr 1; 26(2): 160-168.
- Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension.* 2012 Jun; 59(6): 1110-7.
- Singh S, McDonough CW, Gong Y, Alghamdi WA, Arwood MJ, Bargal SA, Dumény L, Li WY, Mehanna M, Stockard B, Yang G, de Oliveira FA, Fredette NC, Shahin MH, Bailey KR, Beitelshes AL, Boerwinkle E, Chapman AB, Gums JG, Turner ST, Cooper-DeHoff RM, Johnson JA. Genome Wide Association Study Identifies the HMGCS2 Locus to be Associated With Chlorthalidone Induced Glucose Increase in Hypertensive Patients. *J Am Heart Assoc.* 2018 Mar 9; 7(6): e007339.



## Letem světem

1

Dapagliflozin snižuje riziko renálního selhání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), ovšem během prvních 2 týdnů léčby může navodit iniciální pokles eGFR. Předem specifikovaná analýza studie DAPA-CKD potvrdila, že pokud dojde k iniciálnímu poklesu eGFR o > 10 %, není spojen se zvýšením rizika progresu CKD v porovnání s pacienty, u nichž je iniciální pokles eGFR mezi 0–10 %, nebo u nichž k iniciálnímu poklesu eGFR vůbec nedojde, ani v porovnání s placebem, ale spíše naopak.

Zdroj: Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators; Members of the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Nov; 33(11): 2094-2107.

<https://doi.org/10.1681/asn.2022030306>

2

Randomizovaná, multicentrická studie publikovaná v *New England Journal of Medicine* a zahrnující 12 211 pacientů ukázala non-inferioritu kyseliny acetylsalicylové (ASA, 81 mg 2x denně) oproti LMWH (enoxaparin, 30 mg 2x denně) v tromboprofylaxi u hospitalizovaných pacientů se zlomeninami končetin, které musely být řešeny chirurgicky nebo byly spojeny se zlomeninou pánve nebo acetabula. Podávání ASA i enoxaparinu bylo spojeno s nízkou incidencí hluboké žilní trombózy (2,51 vs. 1,71 %) a plicní embolie (1,49 % v obou skupinách) a nízkou 90denní mortalitou (0,78 % vs. 0,73 %).

Zdroj: Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC); O'Toole RV, Stein DM, O'Hara NN, et al. Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture. *N Engl J Med*. 2023 Jan 19; 388(3): 203-213.

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2205973>

3

Analýza dat ze studie UK Biobank ukázala, že některé metabolické parametry souvisejí s objemem mozku (bílé hmoty, šedé hmoty, hipokampu) a ukládáním železa do mozkové tkáně dle MR vyšetření. Nejméně příznivé výsledky byly z hlediska těchto parametrů zjištěny u jedinců s vysokou hladinou triglyceridů a jaterních enzymů, dále s vysokým BMI, krevním tlakem, vysokou hladinou C-reaktivního proteinu, cystatinu C a s nízkým bazálním metabolismem.

Zdroj: Lumsden AL, Mulugeta A, Mäkinen VP, Hyppönen E. Metabolic profile-based subgroups can identify differences in brain volumes and brain iron deposition. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan; 25(1): 121-131.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14853>

4

Podle výsledků studie SoliSimplify je v reálné klinické praxi kompenzace glykemie u pacientů s DM2 za 6 měsíců po

převedení léčby z bazálního inzulínu na fixní kombinaci inzulínu glargin 100 U/ml + lixisenatid (iGlarLixi) podobná jako po převedení na intenzifikovaný inzulínový režim (bazální inzulín + rychle působící inzulín), navíc při nižším nárůstu tělesné hmotnosti.

Zdroj: McCrimmon RJ, Cheng AYY, Galstyan G, et al. iGlarLixi versus basal plus Rapid-Acting insulin in adults with type 2 diabetes advancing from basal insulin therapy: The SoliSimplify Real-World study. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan; 25(1): 68-77.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14844>

5

Empagliflozin snižuje u pacientů s DM2 v porovnání s inhibitory DPP-4 riziko kardiorenálních příhod, využívání zdravotní péče a celkovou mortalitu. Ukázala to švédská retrospektivní, neintervenci studie Nordic EMPRISE provedená v reálné praxi.

Zdroj: Nyström T, Toresson Grip E, Gunnarsson J, et al. EMPRISE Study Group. Empagliflozin reduces cardiorenal events, healthcare resource use and mortality in Sweden compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Real world evidence from the Nordic EMPRISE study. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan; 25(1): 261-271.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14870>

6

Studie fáze I hodnotila u japonských pacientů s DM2 bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a farmakodynamiku danuglipronu, což je nový perorální agonista GLP-1 s malou molekulou. Zjištěný profil danuglipronu je důvodem dalšího klinického hodnocení této molekuly.

Zdroj: Ono R, Furihata K, Ichikawa Y, et al. A phase 1 study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of danuglipron (PF-06882961), an oral small-molecule glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in Japanese adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Mar; 25(3): 805-814.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14928>

7

Populační švédská studie ukázala vysokou zátěž danou přítomností kardiovaskulárního onemocnění (KVO) u osob s DM2. Z necelého půl milionu pacientů s DM2 prožilo nejméně 1 rok s KVO 34 %. 89 % nákladů na nemocniční péči pacientů s DM2 připadalo na KVO. Absence v zaměstnání z důvodu KVO dosáhla u pacientů s DM2 68 dní/rok a činila 47 % celkové absence. V porovnání s jedinci bez DM2 a KVO byla mortalita pacientů s DM2 a KVO 4,63krát vyšší a s DM2 bez KVO 1,86krát vyšší.

Zdroj: Persson S, Nilsson K, Karlsdotter K, Skogsberg J, Gustavsson S, Jendle J, Steen Carlsson K. Burden of established cardiovascular disease in people with type 2 diabetes and matched controls: Hospital-based care, days absent from work, costs and mortality. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Mar; 25(3): 726-734.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14919>



## 8

Sdružená analýza studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD ukázala, že kardiorenální přínos finerenonu, selektivního nesteroidního antagonisty mineralokortikoidních receptorů, je u pacientů s DM2 a chronickým onemocněním ledvin s optimální blokádou systému renin-angiotensin zachován bez ohledu na užívání GLP-1 RA. Autoři došli k závěru, že by byly vhodné další studie, které by posoudily potenciální přínos této kombinace.

Zdroj: Rossing P, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Finerenone in patients across the spectrum of chronic kidney disease and type 2 diabetes by glucagon-like peptide-1 receptor agonist use. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Feb; 25(2): 407-416. <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14883>

## 9

Ve studii Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) byli pacienti s DM2 randomizováni buď k programu snižování tělesné hmotnosti pomocí diety a byla jim doporučena co nejvyšší dlouhodobě udržitelná každodenní fyzická aktivita, nebo k nejlepší obvyklé péči. I když se ve skupině s redukčním programem tělesná hmotnost snížila za 12 měsíců průměrně o 10 kg, nebylo zjištěno zvýšení fyzické aktivity oproti kontrolní skupině. U pacientů, kteří si udrželi pokles tělesné hmotnosti o > 10 % po 24 měsících, byla zjištěna vyšší fyzická aktivita a méně časté noční probouzení.

Zdroj: Cassidy S, Trenell M, Stefanetti RJ, et al. Physical activity, inactivity and sleep during the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabet Med.* 2023 Mar; 40(3): e15010. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.15010>

## 10

Tirzepatid v porovnání s inzulinem glargin u pacientů s DM2 a vysokým kardiovaskulárním rizikem klinicky významně zpomalil pokles eGFR (-1,4 vs. -3,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok) a snížil poměr albumin : kreatinin v moči (-6,8 vs. +36,9 % během mediánu sledování 85 týdnů). Jde o výsledky post-hoc analýzy otevřené, randomizované studie SURPASS-4 zahrnující 2 002 pacientů.

Zdroj: Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Nov; 10(11): 774-785. [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(22\)00243-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(22)00243-1/fulltext)

## 11

Přidání nízké dávky lobeglitazonu (0,25 mg/den) k léčbě pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaných při podávání metforminu a inhibitoru DPP-4 ve dvojité zaslepené, randomizované studii REFIND prokázalo non-inferioritu v porovnání s obvyklou dávkou lobeglitazonu (0,5 mg/den) z hlediska glykemické kompenzace, a navíc nižší výskyt nežádoucích příhod. Nízkou dávkou lobeglitazonu lze proto považovat za jednu z možností individualizované strategie léčby pacientů s DM2.

Zdroj: Ryang S, Kim SS, Bae JC, et al. A double-blind, Randomized controlled trial on glucose-lowering Effects and safety of adding 0.25 or 0.5 mg lobeglitazone in type 2 diabetes patients with INadequate control on metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: REFIND study. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Sep; 24(9): 1800-1809.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14766>

## 12

Velká populační, kohortová studie Maastricht ukázala, že sérový globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) zprostředkovává vztah mezi intrahepatálním obsahem tuku a diabetem 2. typu. Tento poznatek rozšiřuje naše vědomosti o potenciálních mechanismech vysvětlujících, proč je NAFLD (nealkoholické tukové jaterní onemocnění) rizikovým faktorem DM2, a ukazuje, že SHBG můžeme považovat za hepatokin.

Zdroj: Simons PIHG, Valkenburg O, van de Waarenburg MPH, et al. Serum sex hormone-binding globulin is a mediator of the association between intrahepatic lipid content and type 2 diabetes: the Maastricht Study. *Diabetologia.* 2023 Jan; 66(1): 213-222.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-022-05790-7>

## 13

20leté sledování účastníků studie HUNT ukázalo, že osamělost je jedním z faktorů, které zvyšují riziko vzniku diabetu 2. typu. U osob, které se cítily osamělé, bylo riziko rozvoje DM2 2,19krát vyšší. Výsledky přitom nenaznačují, že by tento efekt osamělosti byl zprostředkován přítomností deprese nebo nespavosti.

Zdroj: Henriksen RE, Nilsen RM, Strandberg RB. Loneliness increases the risk of type 2 diabetes: a 20 year follow-up – results from the HUNT study. *Diabetologia.* 2023 Jan; 66(1): 82-92.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-022-05791-6>

## 14

Randomizovaná, placebem kontrolovaná, zkřížená studie ukázala, že hyperbarická oxygenoterapie u pacientů s DM2 rychle zlepšuje tkáňově specifickou inzulinovou senzitivitu a kapacitu mitochondrií. Do této německé studie bylo zařazeno 12 mužů ve věku 18–75 let s DM2, BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> 42–75 mmol/mol.

Zdroj: Sarabhai T, Mastrototaro L, Kahl S, et al. Hyperbaric oxygen rapidly improves tissue-specific insulin sensitivity and mitochondrial capacity in humans with type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled crossover trial. *Diabetologia.* 2023 Jan; 66(1): 57-69.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-022-05797-0>

## 15

Kontinuální monitorování glukózy (CGM) může zvýšit spokojenost pacientů a zlepšit kvalitu života i u starších diabetiků 1. typu. Nedávná práce ale ukázala, že účinné používání CGM u této populace je třeba přizpůsobit individuálním potřebám pacientů, které se navíc vyvíjejí v čase.

Zdroj: Kahkoska AR, Smith C, Thambuluru S, et al. „Nothing is linear”: Characterizing the determinants and dynamics of CGM use in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Feb; 196: 110204.

[https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(22\)01018-X/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(22)01018-X/fulltext)



## Dapagliflozin je schválen v EU pro léčbu symptomatického chronického srdečního selhání u celého spektra ejekční frakce

**EMA schválila rozšíření indikace dapagliflozinu (Forxiga®, AstraZeneca) v léčbě srdečního selhání, která byla dříve podmíněna přítomností snížené ejekční frakce (HFrEF), na celé spektrum ejekční frakce levé komory srdeční (LVEF). Dapagliflozin je tak indikován i u pacientů se srdečním selháním s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF) a se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF).**

Toto rozšíření indikace je založeno na příznivých výsledcích studie fáze III DELIVER.<sup>1</sup> Výsledky z předem specifikované souhrnné analýzy studií DELIVER a DAPA-HF také potvrdily, že dapagliflozin je prvním lékem na srdeční selhání, který prokázal snížení mortality v celém rozsahu ejekční frakce.<sup>2</sup>

Chronické srdeční selhání je progredující onemocnění,<sup>3</sup> které postihuje asi 15 milionů Evropanů.<sup>4</sup> Přibližně polovina pacientů se srdečním selháním umírá do 5 let od stanovení diagnózy.<sup>5</sup> HFmrEF nebo HFpEF, u kterých existuje jen málo terapeutických možností, se týká asi 50 % pacientů.<sup>6,7</sup> Pacienti s HFmrEF a HFpEF jsou nejen vystaveni vyššímu riziku úmrtí a hospitalizací, ale onemocnění je velmi často spojeno i s výskytem symptomů, fyzickým omezením a sníženou kvalitou života.<sup>8</sup> Pro HFmrEF a HFpEF také platí, že jsou nedostatečně diagnostikovány, protože známky a symptomy onemocnění jsou často nespecifické a překrývají se s jinými klinickými stavy, zejména s ischemickou chorobou srdeční, obezitou, cukrovkou, hypertenzí a s chronickým onemocněním ledvin (CKD).<sup>6</sup>

Dapagliflozin je inhibitor SGLT1 podávaný perorálně jednou denně, který je na základě výsledků studií fáze III DAPA-HF a DAPA-CKD<sup>9,10</sup> schválen u dospělých a dětí ve věku  $\geq 10$  let pro léčbu nedostatečně kontrolovaného diabetu 2. typu (DM2), dále u dospělých pro léčbu HFrEF a pro léčbu CKD.

Studie DAPA-HF<sup>9</sup> byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III zahrnující 4 744 pacientů s HFrEF, s DM2 i bez DM2, která hodnotila účinnost a bezpečnost dapagliflozinu přidaného v dávce 10 mg 1x denně ke standardní péči v porovnání s placebem. Primárním složeným sledovaným parametrem byl čas do výskytu první příhody zhoršení srdečního selhání (hospitalizace nebo návštěva pohotovosti z důvodu srdečního selhání) nebo úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin. Medián doby sledování byl 18,2 měsíce. Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání (včetně opakovaných přijetí), KV mortalitu a změnu

celkového skóre symptomů v dotazníku KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) během 8 měsíců od vstupu do studie.

Studie DELIVER byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, která hodnotila účinnost a bezpečnost dapagliflozinu 1x denně přidaného ke standardní terapii u pacientů se srdečním selháním s LVEF  $> 40$  % s DM2 i bez DM2.<sup>12</sup> S 6 263 randomizovanými pacienty jde dosud o největší klinickou studii u pacientů se srdečním selháním s LVEF  $> 40$  %. Primárním složeným sledovaným parametrem byl čas do úmrtí z KV příčin, první hospitalizace pro srdeční selhání nebo návštěvy pohotovosti pro srdeční selhání. Klíčové sekundární sledované parametry zahrnovaly celkový počet příhod srdečního selhání (hospitalizace nebo návštěva pohotovosti pro srdeční selhání) a KV úmrtí, změnu celkového skóre symptomů KCCQ od vstupu do studie během 8 měsíců, dobu do úmrtí z KV příčin a dobu do úmrtí z jakýchkoli příčin.<sup>12</sup>

Jak řekl Mene Pangalos, výkonný viceprezident BioPharmaceuticals R&D společnosti AstraZeneca: „Toto rozšíření indikace přípravku Forxiga pro léčbu symptomatického chronického srdečního selhání v celém rozsahu ejekční frakce umožní využít přínos této dobře tolerované a odbornými společnostmi doporučené léčby u daleko většího počtu pacientů.“

Dapagliflozin je schválen pro léčbu DM2, HFrEF a CKD ve více než 100 zemích světa včetně USA, EU, Číny a Japonska. Nedávno bylo rozšíření indikace pro srdeční selhání v celém spektru LVEF schváleno také ve Velké Británii, Japonsku a Turecku. Žádost o rozšíření indikace pro srdeční selhání je v současné době přezkoumávána také v USA a dalších zemích.

(red)

Zdroje:

1. Solomon S, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387(12): 1089-1098.



- Jhund P, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022; 28(9): 1956-1964.
- Cleveland Clinic [Internet]. Heart failure [cited 2023 Jan 11]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17069-heart-failure-understanding-heart-failure>.
- Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008; 10(10): 933-989.
- Mozaffarian D, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133(4): e38-360.
- Heidenreich PA, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 10(10): 933-989.
- Dunlay SM, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(10): 591-602.
- Warraich HJ, et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults  $\geq 60$  years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2018; 11(11): e005254.
- McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995-2008.
- Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1436-1446.
- Solomon SD, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(7): 1217-1225.

# CUKRŮVKA.cz



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

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

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

# LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HF<sub>rEF</sub><sup>1</sup>

**- 20%**

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ( $p < 0,001$ )<sup>2</sup>

**- 42%**

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ( $p = 0,007$ )<sup>3</sup>



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril<sup>4</sup>



## Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

**Zkrácená informace** • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitrilii et valsartanii natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí objemů a frakcí v dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak  $\leq 95$  mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitorem nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholelitiáza.** Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dvojitá blokáda RAAS** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není  $\geq 100$  mmHg. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku  $\geq 65$  let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK ( $< 112$  mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku  $> 5,4$  mmol/l. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku  $> 5,4$  mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenouímavost k rozvoji angioedému. Pacienti se stenózou renální arterie • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetrnými diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

**REFERENCE:** 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1-128. 2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al; for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 3. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288. 4. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 5. The Galien Foundation Announces Winners of the 2022 Prix Galien UK Awards at the Natural History Museum, London [online]. 13.5.2022. Dostupné z: <https://www.pnewswire.co.uk/news-releases/the-galien-foundation-announces-winners-of-the-2022-prix-galien-uk-awards-at-the-natural-history-museum-london-852118296.html>





## Bonifikační program VZP PLUS pro chronické srdeční selhání

MUDr. Jiří Veselý

Kardiologická ambulance EDUMED, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

***V posledních několika letech nabízí Všeobecná zdravotní pojišťovna smluvním partnerům i z řad ambulantních specialistů možnost účasti v Motivačním programu VZP PLUS. Cílem programu je dle deklarace VZP podpora zlepšení organizace a kvality ambulantních specializovaných služeb ve vybraných odbornostech a u vybraných chronických onemocnění, a tím zajištění přínosů pro pojištěnce VZP.***



Nemalá část poskytovatelů péče v oboru diabetologie a vnitřního lékařství již získala vlastní zkušenosti s programem péče o pacienty s diabetem, kardiologové a internisté pak s programem péče o pacienty s hypertenzí. Poskytovatelům zapojení do programů přináší finanční bonifikaci vypočtenou na základě plnění definovaných ukazatelů kvality péče, jejíž maximální výše byla v minulých letech 500 Kč na jednoho dispenzarizovaného pacienta s příslušným onemocněním ročně. Neméně důležitou motivací pro mnohé poskytovatele je bonus spočívající v zasloužení neuplatnění regulačních mechanismů v oblasti vyžádané péče a preskripce, který umožňuje využití plné škály doporučených vyšetření i moderní účinné léčby bez obav z finančního postihu či pracovního zdůvodňování nutnosti využití zvolených diagnostických či terapeutických postupů při překročení nastavených limitů.

Od roku 2023 nabízí VZP motivační program i pro oblast srdečního selhání. Deklarovaným cílem je motivace poskytovatelů, kteří mají ve své péči pojištěnce s chronickým srdečním selháním (CHSS), k zajištění kvalitní péče o dispenzarizované pacienty. Programu se mohou účastnit poskytovatelé v oboru kardiologie, kteří podepsali základní úhradový dodatek pro rok 2023 a mají s VZP nastavenou komunikaci prostřednictvím VZP POINTu. Sledovanými kritérii kvality je nastavení správné farmakoterapie a zajištění nezbytných vyšetření. Při splnění kvalitativních ukazatelů pojišťovna bonifikuje péči o každého dispenzarizovaného pacienta, který je v pravidelné péči na pracovišti poskytovatele a v průběhu roku 2023 u něj byl alespoň jednou vykázán dispenzární kód (výkon č. 09532) společně s diagnózou I50\*. Zároveň musí být poskytovatelem v roce 2023 do programu zařazeno nejméně 15 pacientů s CHSS.

Celkem jsou v programu vyhodnocována tři kvalitativní kritéria, přičemž při splnění všech tří je poskytovate-

li uhrazen roční bonus 500 Kč, při splnění dvou kritérií 400 Kč a při splnění jediného z nich 200 Kč za každého dispenzarizovaného pacienta s CHSS.

Prvým kritériem je nastavení optimální farmakoterapie srdečního selhání alespoň u 50 % dispenzarizovaných. Optimální farmakoterapie je v programu definována jako léčba zahrnující vyjmenované zástupce všech čtyř skupin léků, které jsou na základě evidence o snížení mortality a hospitalizací pro srdeční selhání považovány aktuálními doporučenými postupy Evropské kardiologické společnosti<sup>1</sup> za základní pilíře léčby pacientů s CHSS s redukovanou ejekční frakcí. Jmenovanými léky jsou v první skupině za ACEI/ARNI captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril a sacubitril/valsartan, ve druhé skupině za betablokátory bisoprolol, carvedilol, metoprolol a nebivolol, ve třetí skupině za antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) eplerenon a spironolakton a ve čtvrté za inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2 inhibitory) dapagliflozin a empagliflozin. Aktuální verze bonifikačního programu nicméně nezahrnuje uvedené účinné látky ve fixních kombinacích. Kritérium bude pojišťovna vyhodnocovat z vlastních informací o vydání léků v lékárně, léky mohou být předepsány i jiným poskytovatelem a dosažení splnění kritéria nevyžaduje další administrativní zátěž ve smyslu vykazování signálních kódů. Splnění kritéria je dosažitelné u poskytovatelů, kteří léčí zejména pacienty s redukovanou ejekční frakcí levé komory, u nichž jsou všechny uvedené lékové skupiny jasně indikovány. U pacientů s mírně redukovanou či zachovalou ejekční frakcí však léčba všemi čtyřmi uvedenými skupinami jasně indikována není a poskytovatelé dispenzarizující významný podíl těchto pacientů (spadajících pod stejnou diagnózu I50\*) uvedené kritérium nejspíše splnit nebudou.

Druhé kritérium hodnotí kvalitu prevence progresu srdečního selhání a monitorace vývoje základního onemocnění,



a jeho splnění spočívá v provedení specializovaného echokardiografického vyšetření na pracovišti poskytovatele jednou za rok alespoň u 50 % pacientů dispenzarizovaných pro CHSS. Kritérium bude pojišťovna vyhodnocovat na základě poskytovatelem vykázaného výkonu specializovaného echokardiografického vyšetření (výkon č. 17261) – nebude tedy generovat další administrativní zátěž poskytovatele.

Třetí kritérium má odrážet kvalitu monitorace kompenzace pacientů se srdečním selháním a jeho splnění spočívá ve stanovení hodnot natriuretických peptidů v laboratoři na základě indikace poskytovatele jednou za rok alespoň u 50 % pacientů dispenzarizovaných pro CHSS. Kritérium bude pojišťovna vyhodnocovat na základě vykázaní výkonu č. 81731 poskytovatelem laboratorní péče

a dispenzarizujícího kardiologa by opět nemělo administrativně zatížit.

Stejně jako u obdobných programů pro diabetiky a hypertoniky obsahuje i motivační program VZP PLUS pro pacienty se srdečním selháním ujednání o neuplatnění regulačních mechanismů v oblasti preskripce a vyžádané péče. Z pohledu ambulantního kardiologa v něm spatřuji užitečný nástroj, který může usnadnit včasnou diagnostiku a správnou léčbu narůstajícího počtu pacientů se srdečním selháním.

Zdroje:

1. Málek F, Veselý J, Pudíl R, et al. Souhrn Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021. *Cor Vasa*. 2022; 64: 121–162.
2. Motivační programy VZP PLUS: <https://plus.vzp.cz>.

Diabetická asociace ČR, z.s. a Galén-Symposion s.r.o.  
v odborné spolupráci s Geriatrickou interní klinikou 2. LF UK  
a FN v Motole pořádají

# Mýty, omyly a pravdy v diabetologii

26.–27. května 2023  
Hotel Bezděz, Staré Splavy



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

FreeStyle  
Libre 2



Novinka  
FreeStyle Libre 2  
nyní s volitelnými  
ALARMY



## Více znalostí, méně starostí, pro lepší zvládnání diabetu

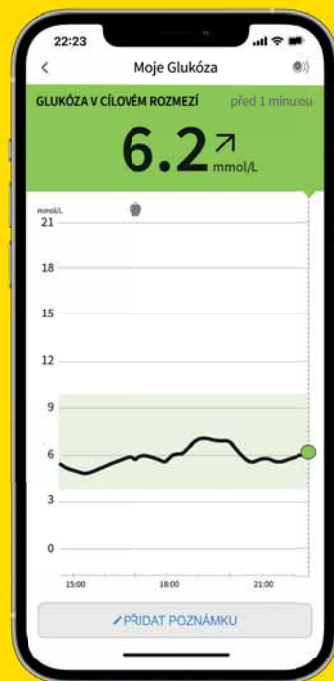
Doporučujte svým pacientům aplikaci FreeStyle LibreLink,  
aby s Vámi začali sdílet data již dnes. **Kdykoliv, kdekoliv.**

**ÚHRADA** ze zdravotního  
pojištění od 1. DUBNA 2023.

Více na [www.FreeStyleLibre.cz](http://www.FreeStyleLibre.cz)

Bezplatná infolinka | **800 189 564**

## Jednoduše vědět víc



**Abbott**

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

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

**Systém pro okamžitě monitorování glukózy FreeStyle Libre (Senzor) a FreeStyle Libre 2 (Senzor)** jsou zdravotnickými prostředky. Číslo notifikované osoby: 2797.

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

FreeStyle, Libre a související obchodní značky jsou značky společnosti Abbott. © 2023 Abbott. ADC-71929 v1.0 03/23



## FreeStyle Libre 2 v klinické praxi

doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.  
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

**Největší výzvou v léčbě diabetu mellitu (DM) je dosažení cílových hodnot metabolické kompenzace, které jsou často v pásmu hodnot fyziologických. Jednou z velkých bariér dosažení vytyčených cílů jsou hypoglykemie, jejichž výskyt stoupá s těsnější metabolickou kompenzací. Na druhé straně, úroveň metabolické kompenzace, jak krátkodobé, tak dlouhodobé, koresponduje s rizikem rozvoje orgánových komplikací.<sup>1-3</sup> Selfmonitoring glykemie (SMBG) je nedílnou součástí komplexního léčebného přístupu u nemocných s DM. Zejména pak u pacientů s DM 1. i 2. typu léčených inzulinem je pravidelná monitorace hladin glykemie absolutní nezbytností k adekvátnímu vedení léčby.<sup>4,5</sup> SMBG založený na testování z kapky krve z prstu se často orientuje pouze na glykemii před jídlem, má limitovanou frekvenci v četnosti a její udržitelnosti, spoléhá výrazně na monitoraci a compliance nemocného.**

V posledních letech se dostává stále více do popředí kontinuální monitorace hladin glukózy (CGM) jako alternativa či jako doplněk k SMBG.<sup>6,7</sup> CGM měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině každých 1–5 minut, informuje uživatele o aktuální hladině a jejím vývoji, trendu. Analýzou dat z CGM získáme informaci o čase v cílovém pásmu (time in range – TIR), čase nad (time above range – TAR) a pod cílovou hladinou (time below range – TBR), průměrnou glykemii, směrodatnou odchylku (SD) a koeficient variability (CV), což jsou základní ukazatele metabolické kompenzace, které nám systémy CGM poskytují. Tyto podrobné parametry posouvají vnímání informace, jak dobře je nemocný kompenzován. Dnes již máme definována doporučení procent časů v jednotlivých pásmech hladin glukózy pro nemocné dle specifík onemocnění.<sup>8</sup>

V současné době máme k dispozici dva systémy CGM: real-time (rtCGM) a intermitentně skenovaný CGM (isCGM či flash glucose monitoring, FGM). Současné systémy rtCGM posílají informaci o hladině glukózy v reálném čase na přijímač či chytré zařízení (telefon, hodinky). Poskytují alarmy při aktuální či hrozící nízké/vysoké hladině glukózy na základě individuálně nastavených limitů. FGM přináší obdobná data o hladině glukózy, ale uživatel musí senzor naskenovat, aby informaci obdržel. První generace FGM (FGM1) nedisponovala možností alarmů, což nabízí na český trh nově přicházející druhá generace FreeStyle Libre 2 – FGM2.<sup>9,10</sup>

### Srovnání SMBG a FGM2, aneb co přinesou alarmy

Loni byla publikována práce srovnávající SMBG a FGM2 u DM 1. typu s neuspokojivou metabolickou kompenzací ( $HbA_{1c}$  7,5–11 % dle DCCT).<sup>11</sup> Po 24 týdnech užívání FGM2 přinesl převod pokles  $HbA_{1c}$  z  $8,7 \pm 0,9$  % na  $7,9 \pm 0,8$  % ( $p < 0,001$ ), rozdíl mezi skupinami činil 0,5 procento-bodů; 95% CI -0,7 až -0,3; ( $p < 0,001$ ), TIR stoupl ze  $42,8 \pm$  na  $52,1 \pm 15,9$  %

( $p < 0,001$ ), ve skupině se SMBG zůstal nezměněn (hodnoceno zaslepeným CGM, vstupně  $45,5 \pm 14,2$  %, na konci studie  $45,2 \pm 16,7$  %). TBR významně poklesl ( $7,0 \pm 6,2$  na  $3,5 \pm 3,6$  %), stejně tak TAR ( $50,2 \pm 16,8$  % na  $44,5 \pm 17,3$  %).

Pokud se podíváme na zlepšení  $HbA_{1c}$  v pracích s rtCGM vs. SMBG, získáváme velmi obdobné závěry. Například pokles o 0,6 procento-bodů ve studii DIAMOND (Multiple Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes),<sup>12</sup> ve studii GOLD (A Randomized Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Individuals with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections) byl pokles o 0,4 procento-bodů.<sup>13</sup> Zajímavé je, že nedochází k výrazným změnám dávek inzulinu. Zde se nabízí vysvětlení, že nemocní jsou s alarmy schopni svůj inzulin využívat efektivněji.

### Srovnání FGM1 a FGM2

Nemáme mnoho studií hodnotících změnu při převedení nemocných z FGM1 na FGM2. Jedna práce, publikovaná v roce 2022, zahrnuje 38 nemocných s DM 1. typu (věk  $33,7 \pm 12,6$  let) s  $> 4$  % TBR a  $> 40$  % TAR.<sup>14</sup> Primárním cílem bylo hodnocení TIR (3,9–10 mmol/l) po 4 týdnech užívání FGM2. Sekundárními end pointy byly TBR, TAR, průměrná glykemie, CV, počet skenů, spokojenost s léčbou a obavy z hypoglykemie. Během měsíce užívání FGM2 TIR narostl z 52,8 na 57,0 % ( $p = 0,001$ ), TBR poklesl z 6,2 na 3,4 % ( $p < 0,001$ ), z toho čas v těžké hypoglykemii pod 3,0 mmol/l poklesl z 1,4 na 0,3 % ( $p < 0,001$ ), zmírnila se glykemická labilita – CV se snížil z 39,6 % na 36,1 % ( $p < 0,001$ ). Tyto změny byly potvrzeny po dvou měsících používání FGM2. Spokojenost s léčbou, obdobně jako obava z hypoglykemií, vykazala pozitivní hodnocení ve prospěch FGM2. Pacienti, kteří profitovali nejvíce z převedení na FGM2, byli ti, kteří měli největší riziko hypoglykemií.



### Základní charakteristiky FGM2

Přesnost měření MARD (Mean Absolute Relative Difference, průměrný absolutní relativní rozdíl) je u FGM2 9,2 %, přesnost senzoru 93,2 %, měří každou minutu, disponuje, jak řečeno dříve, přednastavitelnými alarmy. Alarmy lze individualizovat pro hypoglykemii (3,3–5,6 mmol/l), pro hyperglykemii (6,7–22,2 mmol/l). Dále je přítomný alarm, který nastane při ztrátě signálu mezi senzorem a telefonem.

Podobně jako u FGM1 se jedná o 14denní senzor, aktuálně komunikující pouze s telefonem přes aplikaci FreeStyle LibreLink. Někteří pacienti nejsou příznivci telefonů, pro ty budou čtečky na FGM2 dostupné během roku. Lze skenovat čtečkou pro FGM1, nicméně v tu chvíli ztrácí výhodou přítomných alarmů. Data ze senzorů lze sdílet s rodinnými příslušníky (LibreLinkUp) a s lékaři (LibreView). Do aplikace v telefonu lze integrovat kompatibilní chytré inzulinové pero. Díky komplexnímu propojení senzoru s aplikacemi získáváme ucelenou informaci pro optimální monitoring DM.

### Současné indikační postavení isCGM (FGM1, FGM2) v ČR

Aktuálně je v ČR hrazen isCGM plně u DM 1. typu s pokrytím senzorů na celý rok. Přestože pozitivní data pro použití rtCGM<sup>15,16</sup> i isCGM<sup>17,18</sup> pro pacienty s DM 2. typu máme, a to nejen na intenzifikované inzulinové terapii, v současné době není hrazeno. Lze použít senzor jako profesionální monitoraci (kód 13075), který je možné vykázat 3x ročně.

### Závěr

Nový FGM2 přináší CGM s možností individuálně nastavitelných alarmů. Ve srovnání se SMBG zlepšuje metabolickou kompenzaci DM, snižuje glykemickou variabilitu, výrazně zlepšuje kvalitu života nemocných s DM. 14denní senzor s možností propojení do aplikací FreeStyle LibreLink a LibreView poskytuje komplexní informaci pro optimální monitoring DM.

#### Zdroje:

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131): 854-65. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 7; 352(9139): 1558. PMID: 9742977.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22; 353(25): 2643-53. doi: 10.1056/NEJMoa052187. PMID: 16371630; PMID: PMC2637991.
3. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar; 7(3): 221-230. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30115599.
4. Krakauer M, Botero JF, Lavallo-González FJ, et al. A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Apr 9; 13(1): 42. doi: 10.1186/s13098-021-00654-3. PMID: 33836819; PMID: PMC8035716.
5. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. A structured self-monitoring of blood glucose approach in type 2 diabetes encourages more frequent, intensive, and effective physician interventions: results from the STeP study. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Aug; 13(8): 797-802. doi: 10.1089/dia.2011.0073. Epub 2011 May 13. PMID: 21568751.
6. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 May; 19(S2): S4-S11. doi: 10.1089/dia.2017.0024. PMID: 28541137; PMID: PMC5444486.
7. De Ridder F, den Brinker M, De Block C. The road from intermittently scanned glucose monitoring to hybrid closed-loop systems: Part A. Keys to success: subject profiles, choice of systems, education. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019 Jul 25; 10: 2042018819865399. doi: 10.1177/2042018819865399. PMID: 31384420; PMID: PMC6659176.
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug; 42(8): 1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31177185; PMID: PMC6973648.
9. Galindo RJ, Aleppo G (2020) Continuous glucose monitoring: the achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 170: 108502. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108502>
10. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R (2016) Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10057): 2254-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5).
11. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, et al; FLASH-UK Trial Study Group. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20; 387(16): 1477-1487. doi: 10.1056/NEJMoa2205650. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36198143.
12. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al; DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 24; 317(4): 371-378. doi: 10.1001/jama.2016.19975. PMID: 28118453.
13. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 24; 317(4): 379-387. doi: 10.1001/jama.2016.19976. Erratum in: *JAMA*. 2017 May 9; 317(18):1912. PMID: 28118454.
14. Boscari F, Ferretto S, Cavallin F, et al. Effectiveness of adding alarms to flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes under routine care. *Acta Diabetol*. 2022 Jul; 59(7): 921-928. doi: 10.1007/s00592-022-01884-1. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35416537; PMID: PMC9156464.
15. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 May 1; 5(3): 668-75. doi: 10.1177/193229681100500320. PMID: 21722581; PMID: PMC3192632.
16. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, et al. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jan; 35(1): 32-8. doi: 10.2337/dc11-1438. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22100963; PMID: PMC3241321.
17. Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther*. 2020 Jan; 11(1): 83-95. doi: 10.1007/s13300-019-00720-0. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31673972; PMID: PMC6965602.
18. Haak T, Hanair H, Ajjan R, et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017 Feb; 8(1): 55-73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28000140; PMID: PMC5306122.



## Iniciální kombinovaná léčba diabetu 2. typu metforminem + sitagliptinem

**Již nejméně 15 let je známo, že iniciální kombinovaná terapie diabetu 2. typu (DM2) vede k lepší glykemické kompenzaci než monoterapie. Studie publikovaná v roce 2007 v Diabetes Care doložila, že iniciální kombinace metforminu se sitagliptinem vede k většímu snížení HbA<sub>1c</sub> než monoterapie některým z přípravků bez statisticky významného zvýšení výskytu hypoglykemií a gastrointestinálních nežádoucích příhod.**

### Design studie

Cílem této studie bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost iniciální kombinované léčby sitagliptinem a metforminem u pacientů s DM2 s nedostatečnou kompenzací při režimových opatřeních. Jednalo se o 24týdenní, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno 1 091 pacientů ve věku 18–78 let s DM2, nejméně 8 týdnů bez antidiabetické léčby a hladinou HbA<sub>1c</sub> 58,5–96,7 mmol/mol (7,5–11 %). Byli randomizováni do 6 skupin s každodenním podáváním 1) sitagliptinu 100 mg + metforminu 1 000 mg (S100/ M1000), 2) sitagliptinu 100 mg + metforminu 2 000 mg (S100/M2000), 3) metforminu 1 000 mg (M1000), 4) metforminu 2 000 mg (M2000), 5) sitagliptinu 100 mg (S100), nebo 6) placeba. Sitagliptin byl podáván 1x denně, metformin ve 2 denních dávkách a z důvodu prevence gastrointestinálních nežádoucích účinků byla jeho dávka postupně titrována. Pacienti, kteří měli HbA<sub>1c</sub> > 96,7 mmol/mol (11 %) nebo glykémii nalačno > 15,6 mmol/l (280 mg/dl) nebyli randomizováni, ale mohli vstoupit do otevřené dílčí studie, ve které po dobu 24 týdnů užívali S100/M2000.

### Výsledky – účinnost

U zařazených pacientů činila průměrná délka trvání DM2 4,5 roku a průměrná vstupní hodnota HbA<sub>1c</sub> 72,7 mmol/mol (8,8 %). Ve všech skupinách s aktivní léčbou bylo po 24 týdnech dosaženo statisticky významně většího poklesu HbA<sub>1c</sub> než ve skupině s placebem ( $p < 0,0001$ ). Pokles HbA<sub>1c</sub> po odečtení placebo efektu byl větší ve skupinách s kombinovanou léčbou v porovnání se skupinou s monoterapií sitagliptinem a příslušnou skupinou s monoterapií metforminem (se stejnou dávkou metforminu). Po zohlednění placebo efektu činil pokles HbA<sub>1c</sub> ve skupině S100/M2000 2,07 %, ve skupině se S100/M1000 1,57 %, ve skupině s M2000 1,30 % ve skupině s M1000 0,99 % a ve skupině se S100 0,83 % ( $p > 0,001$  při porovnání kombinované terapie s monoterapií v odpovídající dávce). Podíl pacientů, kteří dosáhli po 24 týdnech hladiny HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol (7 %) byl významně větší ve všech skupinách s aktivní léčbou v porovnání s placebem: 66 % se S100/M2000, 43 % se S100/ /M1000, 38 % s M2000, 23 % s M1000 a 20 % se S100 vs. 9 % s placebem ( $p < 0,001$ ). Stejně tomu bylo u podílu pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 47,5 mmol/mol (6,5 %): 44 % se S100/

/M2000, 22 % se S100/M1000, 20 % s M2000, 9 % s M1000 a 10 % se S100 vs. 2 % s placebem ( $p \leq 0,005$ ).

Terapeutický efekt byl obecně konzistentní u všech podskupin rozdělených podle pohlaví, věku, etnické skupiny, BMI, délky trvání DM2 a HOMA-b, HOMA-IR a poměru proinzulin : inzulin. Významně větší pokles HbA<sub>1c</sub> po zohlednění placebo efektu byl pozorován u pacientů se vstupní hladinou HbA<sub>1c</sub>  $\geq 74,9$  mmol/mol (9 %).

Ve všech skupinách s aktivní léčbou v porovnání s placebem a ve skupinách s kombinovanou léčbou v porovnání se skupinami s příslušnou monoterapií byl zjištěn statisticky významně větší pokles glykémie nalačno, zlepšení poměru proinzulin : inzulin, snížení plochy pod křivkou glykémie a poměru plochy pod křivkou inzulinemie a glykémie během 2 hodin po podání standardního jídla.

Do kohorty s otevřenou léčbou bylo zařazeno 117 pacientů s průměrnou vstupní hladinou HbA<sub>1c</sub> 98,9 mmol/mol (11,2 %). Léčba S100/M2000 u nich po 24 týdnech vedla k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 2,9 %.

### Bezpečnost

Incidence nežádoucích příhod souvisejících s léčbou byla podobná ve skupinách s kombinovanou terapií a s odpovídající monoterapií. Podobně tomu bylo u incidence gastrointestinálních nežádoucích příhod. Výskyt hypoglykémie byl ve všech skupinách s aktivní léčbou nízký (0,5–2,2 %) a významně se nelišil od skupiny s placebem (0,6 %).

### Závěr

Iniciální kombinovaná léčba sitagliptinem a metforminem vedla u pacientů s DM2 k významnému a aditivnímu účinku na glykemickou kompenzaci, což ukazuje na komplementární účinky těchto léčivých látek. Tato kombinace byla také obecně dobře tolerována s profilem snášenlivosti podobným jako při podávání metforminu v monoterapii.

Zdroj: Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al: Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Aug; 30(8): 1979-1987.



## Komentář

Před uvedením sitagliptinu na trh bylo spektrum léčivých látek, které byly k dispozici pro intervenci hyperglykemie cestou perorálního podání, poměrně chudé. Sulfonylurea (s dominujícím glibenklamidem), metformin, akarbóza, repaglinid, glitazony. Akarbóza nebyla dobře tolerovaná pacienty pro nedostatečný dopad edukace ohledně omezení příjmu polysacharidů. Repaglinid byl obětí nepochopení, že je to intervence jenom postprandiální glykemie a účinný je pouze v definovaném časovém období průběhu diabetu. Glitazony nesly stigma toxických látek coby důsledku zákulisních válek (rosiglitazon) či puristického statistického přístupu lehce zkostnatělých akademiků (pioglitazon). Takže pro běžnou praxi vlastně zbýval metformin a sulfonylurea. Léčba byla vedena schématem schodovité postupné extenze. Pouze výjimečně se ihned v prvopočátku podávala dvojkombinace. Přitom data ze starších studií nabízela celkem logické výsledky – pokud podáme přímo dvojkombinaci účinných léčivých látek, nedostane se výsledný pokles glykovaného hemoglobinu k úrovni součtu efektu metforminu a sulfonylurey samostatně. Pravděpodobných vysvětlení může být více, ale exaktní, které by bylo kontrolované RCT, jsem nedohledal.

Myslím si, že výsledky komentované studie mohly být překvapením i pro její autory. Proto se začalo pít po možné příčině tohoto nečekaného efektu, kdy dvojkombinace metforminu se sitagliptinem poskytla v dobře provedeném RCT větší pokles glykohemoglobinu než součet efektu jednotlivých látek samostatně. Začalo proto usilovné pátrání po příčině.<sup>1-4</sup> Bylo testováno několik hypotéz. Data potvrdila, že vousatý metformin může stále něco nového nabídnout. Ukázalo se, že zvyšuje endogenní produkci GLP-1 a současně také lehce snižuje výkonnost DPP-4. Výsledkem byla „dokonalá“ souhra obou léčivých látek.

Pokud se podíváme na výsledek prizmatem patofyziologie, můžeme nabídnout také toto vysvětlení. Metformin snižuje ovlivněním produkce glukózy játry zejména glykemii nalačno, zprostředkovaně pak posouvá celý glykemický profil níže, což rezultuje v absolutní pokles postprandiální glykemie, difference mezi preprandiální a postprandiální není primárně ovlivněna (vyjma situace, kdy je snížen příjem potravy v příčinné souvislosti s metforminem). Je tedy tento efekt jedinečně doplněn sitagliptinem, jehož primární účinek (zprostředkovaný zvýšením koncentrace endogenního GLP-1) je cílen právě na postprandiální glykemii. Z tohoto hlediska je tedy volba iniciální kombinace ideálním postupem k dosažení normoglykemie v první fázi vývoje diabetu.

Se znalostí výsledků komentované studie je s podivem, že teprve o řadu let později byla provedena studie VERIFY,<sup>5</sup> která prokázala, že iniciální kombinace metforminu s inhibitory DPP-4 (v tomto případě vildagliptin) výrazně zpomalí rychlost progresu diabetu.

V obecné rovině (neřkuli filozofické) je možno diskutovat o tom, zdali je přínosem pro pacienta v 55 letech (BMI 31, eGFR 1,66 ml/s, EF 60 %, NT-proBNP 40 pg/ml), který má recentně diagnostikovaný diabetes (vstupní glykemie nalačno 7,3 mmol/l a glykohemoglobin 49 mmol/mol) s důsledně léčenou hypertenzí a anamnézou již pětileté léčby statiny a ezetimibem (LDL 1,4 mmol/l), s IMT na karotidách 0,6 mm, nahrazení iniciální kombinace MET/SITA monoterapií glifloziny a nebo GLP-1 RA. Relevantní data pro preferenci neexistují, a myslím si, že jen tak nebudou. Postavit proti sobě glifloziny proti uvedené kombinaci je ošemetné, protože riziko kardiovaskulárních komplikací u takto dobře léčeného pacienta je minimální. Intervence by proto měla směřovat k normalizaci glykemie. Efekt hyperglykemie jako rizikového faktoru specifických komplikací se totiž sčítá v čase, a vlastní antidiabetický účinek gliflozinů je veskrze minimální. Nehledě na skutečnost, že podle recentních dat z našeho diabetologického registru je medián setrvání na terapii glifloziny 4,3 roky.

Soudím, že je dobré si občas připomenout, jak se léčilo dříve, a jakou cestou jsme se dostali k současnému stavu. Při známé velmi košaté etiopatogenetické struktuře populace diabetiků 2. typu a současně ještě diferencovanějšímu kardiovaskulárnímu riziku je zřejmé, že pravděpodobnost existence jediného „všezachraňujícího léku“ je mizivá. Těšme se na analýzy zprostředkované AI, které nabídnou postupy zohledňující více proměnných, než zvládá prostá lidská mysl. Ale do té doby buďme rádi, že máme obor diabetologie, jehož specialisté dovedou rozumně využívat současné možnosti terapie a v nejlepší slova smyslu navrhnout individualizovanou a personalizovanou terapii. Sitagliptin byl v tomto věrozděstem, je molekulou osvědčenou a bezpečnou. Bylo by škoda opomenout místo a přínos skvělé kombinace MET/SITA.

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

## Zdroje:

1. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese non-diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001; 24: 489–494.
2. Green BD, Irwin N, Duffy NA, Gault VA, O'Harte FP, Flatt PR. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol*. 2006; 547: 192–199.
3. Mulherin AJ, Oh AH, Kim H, Grieco A, Lauffer LM, Brubaker PL. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell. *Endocrinology*. 2011; 152: 4610–4619.
4. Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88: 801–808.
5. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; 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.



# Udržte glykémii pod kontrolou

## TERAPEUTICKÉ INDIKACE<sup>1</sup>

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

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



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

### Zkrácená informace o přípravku:

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

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



***V tomto čísle časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie* vám přinášíme rozhovor s další významnou osobností na poli medicíny, s docentkou MUDr. Alenou Šmahelovou, Ph.D., z III. interní gerontometabolické kliniky LF UK a FN Hradec Králové.***

**Vážená paní docentko, zdá se nám, že diabetologie proplouvá bouří změn v léčbě. Jaký je váš pocit, jsou ty turbulence dramatictější a intenzivnější než v minulosti, nebo je to periodická fluktuace, které se nevyrovná třeba intenzifikované terapii inzulinem, zavedení sitagliptinu do léčby, či zjištění, že i u diabetiků lze výrazně snížit riziko aterosklerotických komplikací statiny v kombinaci s ezetimibem?**

Dnešní doba mi připadá obecně turbulentnější, nicméně zmíněné postupy (podobně i další milníky, jako např. zpřesňování klasifikace diabetu a využití kvalitních ukazatelů) znamenaly ve své době podobný posun jako dnes například nové technologie, komunikační možnosti, ale i komplexní efekt nových antidiabetik. Pro více než 90 % pacientů je zcela zásadní komplexní efekt nových antidiabetik, což by se mělo odrazit nejen v podílu finančních prostředků pro léčbu největší skupiny diabetiků, ale i na zaměření vzdělávání příslušných specialistů. A s ohledem na převažující skupinu seniorů s diabetem by měla být tato pozornost zaměřena zejména na vzdělávání diabetologů v oboru geriatricke.

**Podle dat, která publikoval prof. Milan Kvapil z diabetologického registru, jsou více než dvě**

**třetiny diabetiků v naší zemi senioři. Geriatrie je postavena na axiomu, že péče o seniory vyžaduje v řadě situací specifický přístup. Výbor ČDS nepodpořil návrh ustanovení pracovní sekce „Gerontodiabetologie“, jejímž cílem mělo být právě zprostředkování možnosti využít informací a dovedností geriatrie pro ambulantní diabetology. Jaký je váš názor na tuto problematiku zejména s ohledem na profilaci vašeho pracoviště, jako Gerontometabolické kliniky?**

Hned v úvodu musím konstatovat, že toto rozhodnutí považuji za nešťastné a pevně věřím, že se postoj zástupců odborné společnosti změní. I proto, že se jedná o velkou skupinu pacientů. Řadu let pracuji na klinice, kde je jedním z nosných programů specializovaná péče o seniory a mám tak možnost sledovat nejen zvyšování její úrovně, ale i následnou realitu. Ve vyspělých zemích, kam bychom nepochybně rádi patřili, přitom představuje gerontologie a její různé specializace kvetoucí perspektivní obor. Představa nemohoucích smutných starců už dávno neplatí a pevně doufám, že se situace bude tímto směrem vyvíjet i u nás. Diabetes v seniorském věku vykazuje řadu odlišností a potřebuje speciální a kvalifikovaný přístup, a také vzdělání. Péče o seniory s diabetem neznamená na kvalitních pracovištích už dávno pouhé předpolí pro jejich odsun do segmentu sociálních služeb. Ke zlepšování péče o seniorní diabetiky je ale potřebné také adekvátní vzdělávání.

**Problematika cévních mozkových příhod byla dlouhou dobu v diabetologii opomíjena, přestože stojí za přibližně třetinou úmrtí kardiovaskulární etiologie pacientů s diabetem. Je na místě akcentovat pozornost této komplikaci se znalostí aktuálně prokázaného přínosu terapie inkretiny, zejména pak semaglutidem?**

Rozhodně ano a opět – i zde má využití GLP-1 RA u starších pacientů svá specifika. Připomeňme například pozici semaglutidu v ovlivnění neurokognitivních poruch u diabetiků i nediabetiků, a zde přichází ke slovu opět gerontologie. Spolupráce s neurologií by se neměla zužovat pouze na diabetickou neuropatii, ale měla by se dále rozšířit podobně jako například s kardiologií, nefrologií, oftalmologií.

**Jste spolutvůrkyní nového projektu „GENERACE“. Jak byste přiblížila jeho smysl a cíle našim čtenářům?**

Projekt Generace je cyklus přednášek z různých sobě blízkých oborů, jehož ambicí je podpořit vzájemnou spolupráci zejména na diabetologů a geriatrů, tedy specializací, kterých se nárůst



diabetu a s ním souvisejících komplikací týká především. Stejně jako ostatní životní fáze má i diabetes ve stáří svá specifika, která jsou námi diabetology ne vždy dostatečně vnímána (a obráceně). Projekt je zaměřen například na odlišnosti vedení léčby, využití nových technologií, na zvláštnosti edukace, způsoby zhodnocení kognice ve stáří v kontrastu s mladším věkem. Dosavadní semináře byly i velmi příjemným přátelským diskusním fórem a s radostí mohu konstatovat, že se setkaly se značným zájmem diabetologů a geriatrů.

## A co byste přála do vínku naší diabetologii v blízké budoucnosti?

Doufám, že to nebude vnímáno jako fráze, ale jen to nejlepší. Prožila jsem s diabetologií mnoho let vývoje, od poměrně pesimistických začátků s minimem diagnostických a léčebných možností k řadě zásadních objevů, které byly rychle aplikovány i v klinické praxi. Doufám, že tato pozitivní trajektorie bude pokračovat i v budoucnosti.



**PROJEKT GENERACE:**  
DIABETOLOGIE 2023

# CELONÁRODNÍ MÁJOVÝ KONGRES

**19. 5. 2023 PRAHA**

Autoklub ČR  
Opletalova 1337/29

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



## ODBORNÁ GARANCE:

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM  
doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.



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

Účast na vzdělávací akci bude v rámci celoživotního vzdělávání ohodnocena 6 kredity pro lékaře.

## POŘADATEL:

Corbiere ve spolupráci s Geriatrickou interní klinikou 2. LF UK a FN Motol, Centrem Diabetologie - IKEM Praha a Diabetologickým centrem ÚVN Praha

**AKCE SE KONÁ POD ZÁŠTITOU:**





## Nové údaje z diabetologického registru ČR

Milan Kvapil<sup>1</sup>, Martina Nováková<sup>1</sup>, Klára Benešová<sup>2,3</sup>, Jiří Jarkovský<sup>2,3</sup>, Ladislav Dušek<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>GIK 2. LF UK a FN Motol

<sup>2</sup>ÚZIS ČR

<sup>3</sup>IBA, LF, Masarykova univerzita

### 1. Asociace očkování diabetiků ≥ 65 let proti influenze se snížením mortality a incidence kritických komplikací.

Chřipka je závažné virové onemocnění, které u vulnerabilní populace může vést k závažným komplikacím, jež ovlivňují nejen zdravotní stav, ale zvyšují i pravděpodobnost úmrtí. Pacienti s diabetem (DM) jsou populací rizikovou, protože jsou obvykle vyššího věku, prevalence již přestálých kardiovaskulárních onemocnění je vysoká, metabolická dekompenzace má negativní vliv na imunokompetenci. Řadou analýz je prokázáno, že očkování (VAC) proti influenze (INF) pacientů s DM snižuje riziko závažných komplikací v porovnání s neočkovanou populací s DM, a to zejména úmrtí, pneumonie (PN), cévní mozkové příhody (CMP), akutního infarktu myokardu (AIM).

Z dat publikovaných ve světovém písemnictví lze postulovat hypotézu, že předsezonní VAC proti INF snižuje v ČR v celé populaci s DM ≥ 65 let adjustované podle terapie, přidružených komorbidit, pohlaví a věku pravděpodobnost hospitalizace, manifestace PN, AIM, CMP a úmrtí ze všech i z kardiovaskulárních příčin (KVP) v porovnání s neočkovanou populací s DM. Cílem analýzy bylo prokázat pozitivní asociaci očkování u pacientů s DM se snížením rizika závažných komplikací a úmrtí.

Vztah VAC proti INF k výskytu komplikací byl sledován u DM ≥ 65 let, jejichž data byla v Národním registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS). Pacient byl považován za VAC proti INF, pokud obdržel příslušnou VAC mezi 1. 9. a 30. 11. téhož roku. Incidence komplikací byla hodnocena v průběhu pěti chřipkových sezón (2015/2016 až 2019/2020). Sledování trvalo 4 měsíce, a to od 1. 12. do 1. 4. následujícího roku. Pro analýzu byli vybráni pacienti, kterým bylo vykááno alespoň 1 léčivo z ATC skupiny A10 v průběhu 6měsíčního období (od 1. 6. do 30. 11.) před zahájením sledování v nadcházející INF sezoně. Vyloučení byli pacienti, kteří zemřeli ještě před zahájením sledování. U sledované kohorty pacientů byl hodnocen výskyt komplikací během 4měsíčního období (INF sezony) od 1. 12. do 1. 4. následujícího roku: úmrtí z libovolných příčin, úmr-

tí z KVP (dg. 100–199), úmrtí na AIM či CMP (dg. 121–122 a 161–164), hosp. pro akutní komplikace asociované s DM (dg. E10,0, E10,1, E11,0, E11,1, E12,0, E12,1, E13,0, E13,1, E14,0, E14,1, E16,2), hosp. pro DM (dg. E10–E16) a hosp. pro INF/pneumonii (dg. J09–J18). K hodnocení vztahu mezi VAC a výskytem komplikací byl použit Coxův regresní model stratifikovaný podle sezony s adjustací na pohlaví, věk, medikace a komorbiditu.

**Výsledky.** Analyzován byl soubor 3 454 495 paciento-sezon, z toho 2 212 619 ve věku 65–99 let (z toho k 1. 12. naživu 2 181 752). Ze souboru bylo 1 653 143 (75,8 %) neočkovaných a 528 609 (24,2 %) očkovaných.

**Tabulka 1. Asociace vakcinace s rizikem výskytu komplikací; adjustováno; neočkovaní jsou považováni za referenční skupinu.**

Komplikace	HR (95% interval spolehlivosti)	p
Úmrtí z libovolných příčin	0,73 (0,72–0,75)	< 0,001
Kardiovaskulární úmrtí	0,81 (0,78–0,83)	< 0,001
AIM/CMP úmrtí	0,80 (0,74–0,86)	< 0,001
Hospitalizace pro DM (akutní komplikace)	0,79 (0,71–0,89)	< 0,001
Hospitalizace pro DM (celkem)	0,85 (0,81–0,88)	< 0,001
Hospitalizace pro chřipku/ /pneumonii	0,84 (0,80–0,87)	< 0,001

**Závěr.** Analýzou byla potvrzena pozitivní asociace VAC populace DM ≥ 65 let v ČR ve smyslu statisticky významného rozdílu ve sledovaných parametrech. Výsledky poskytují data pro případnou optimalizaci organizace očkování proti INF s možností hrazení tohoto výkonu v diabetologické ambulanci.

### 2. Prevalence a incidence cévních mozkových příhod u pacientů s diabetem.

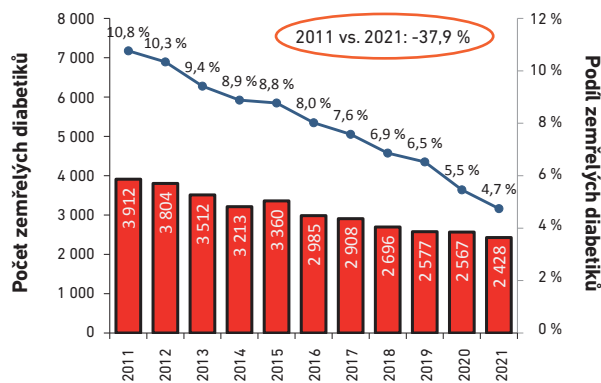
Cévní mozkové příhody (CMP) stojí přibližně za jednou třetinou úmrtí kardiovaskulární etiologie. Rizikových faktorů CMP je více, ale za nejvýznamnější považujeme hypertenzi, aterosklerózu a jejich společného jmenovatele diabetes mellitus.



Pro pochopení významu prevence CMP, resp. jejich následků, považujeme za velmi důležitý aspekt obvyklého průběhu **po** akutní CMP. Ve většině případů pacient, pokud přežije, odchází z nemocnice s motorickým deficitem, který zásadně ovlivňuje kvalitu jeho života (s dopadem na blízké okolí), schopnost sám o sebe pečovat a často je nutná sociální péče či dlouhodobá hospitalizace na lůžku následné péče. Toto vše výrazně zvyšuje i negativní dopady ekonomické. Z důvodu závažnosti dopadů této komplikace a se znalostí progredující kvality terapie prevenující CMP v populaci diabetiků jsme přistoupili k probatorní analýze trendů v prevalenci nejzávažnějšího dopadu CMP – mortality.

**Výsledky.** Počet osob zemřelých na cévní nemoci mozku se každoročně snižuje. Od roku 1994 do roku 2021 poklesl počet zemřelých o 62,8 %. U populace diabetiků se počet zemřelých z těchto příčin snížil v letech 2011–2021 o 37,9 %, přestože počet diabetiků (a tím i počet zemřelých diabetiků) se naopak setrvale zvyšoval. Podíl cévních nemocí mozku na celkovém počtu úmrtí mezi diabetiky se snížil z 10,8 % v roce 2011 na 4,7 % v roce 2021 (obr. 1).

**Diabetici:** počet a podíl diabetiků zemřelých na cévní nemoci mozku v letech 2011–2021. (100 % = všichni diabetici zemřeli v daném roce)



Zdroj: IS Zemřelí 1994–2021; základní příčina úmrtí 160-169

**Obrázek 1** Počet osob s diabetem zemřelých na cévní nemoci mozku.

**Závěr.** Vývoj mortality vztahené k CMP u pacientů s diabetem je velmi příznivý. Přes prodlužující se naději dožití se výrazně snižuje nejen relativní počet zemřelých v důsledku CMP, ale také absolutní počet. Tento výsledek považujeme za přesvědčivý důkaz zlepšující se kvality péče o pacienty s diabetem v České republice. Trend zvyšujícího se počtu pacientů léčených novými molekulami agonistů receptoru GLP1 a pioglitazonem (pro obě skupiny jsou k dispozici přesvědčivé důkazy snižování rizika CMP) dává naději dalšího snížení prevalence této závažné komplikace diabetu.

### 3. Kdo léčí pacienty s diabetem v České republice?

Po řadu desetiletí byla péče o pacienty s diabetem poskytována výhradně specialisty – diabetology. Se zavedením hrazení péče zdravotními pojišťovnami byl v úvodní fázi nastaven výkonnový systém, což vedlo k převedení péče o část diabetiků do rukou praktických lékařů. Lineárně se zvyšující počet diabetiků při minimálním vzestupu počtu diabetologických ambulancí nutně směřuje na jedné straně k diferencování registrace diabetiků u jednotlivých odborností podle závažnosti jejich onemocnění, na straně druhé nutně vyžaduje celou řadu změn v organizaci péče ve smyslu redistribuce kompetencí subjektů, které mohou poskytovat hrazenou péči pacientům s diabetem.

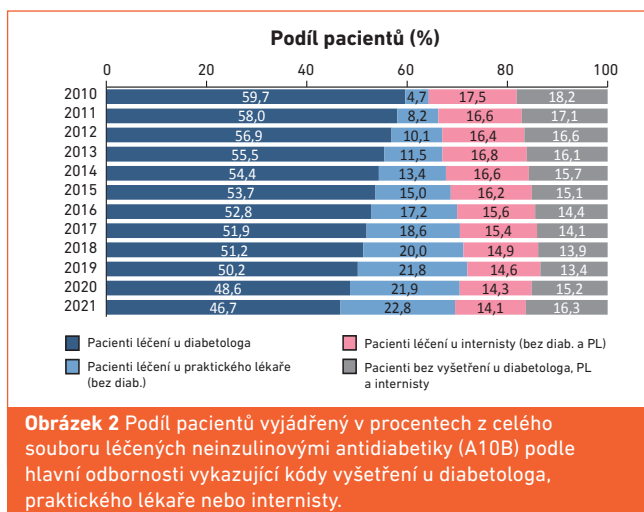
Cílem analýzy bylo zhodnocení změny v zastoupení lékařských odborností, které se nejvyšší měrou podílí na zajištění péče o pacienty s diabetem v České republice v korelaci se zvyšující se prevalencí onemocnění.

Pro analýzu byl využit soubor pacientů s diabetem (DM), kteří byli identifikováni jako diabetici v datech NRHZZ v letech 2010–2021. Identifikace pacientů s DM v datech NRHZZ byla provedena podle vykázaných výkonů/terapií vztahujících se k DM. Do skupiny sledovaných odborností *diabetolog* byli zařazeni ti, kteří měli vykázano vyšetření u diabetologa (komplexní, cílené nebo kontrolní) alespoň jedním kódem výkonu v daném roce: 13021, 13022, 13023. Do souboru sledovaných u *praktického lékaře* byli zařazeni ti, kteří neměli vykázan kód vyšetření u diabetologa a současně měli vykázan kód vyšetření u praktického lékaře (kód výkonu 01201 = péče o stabilizovaného nekomplikovaného diabetika 2. typu všeobecným praktickým lékařem). Do souboru léčených/sledovaných *internistou* byli zařazeni ti, kteří neměli vykázané výkony diabetologické ani výkon praktického lékaře a současně měli vykázano vyšetření u internisty (komplexní, cílené nebo kontrolní) alespoň jedním kódem výkonu v daném roce: 11021, 11022, 11023.

**Výsledky.** Ze souboru léčených anti-diabetiky (813 873 pacientů) bylo v roce 2021 sledováno 57,9 % diabetologem, 17 % praktickým lékařem, 12,2 % internistou a 12,9 % nemělo v daném roce vykázan kód žádné z uvedených odborností. 84 345 pacientů bylo v roce 2021 léčeno pouze inzulínem, z nichž bylo 87,2 % sledováno pouze diabetologem. 5 % diabetiků, u nichž není záznam ani jedné ze tří sledovaných odborností, odpovídá prevalenci diabetiků ve věku do 18 let (v daném roce to bylo celkem 4 045 dětí a mladistvých (4,8 % ze všech léčených inzulínem). V roce 2021 bylo



léčeno pouze neinzulinovými antidiabetiky celkem 603 331 diabetiků, z toho 281 929 (46,7 %) bylo v péči diabetologů, 137 744 (22,8 %) praktických lékařů a 85 273 (14,1 %) internistů. V péči jiných odborností (nebo pouze s předepsanými recepty u tří sledovaných odborností) bylo 98 385 (16,3 %) osob (obr. 2).



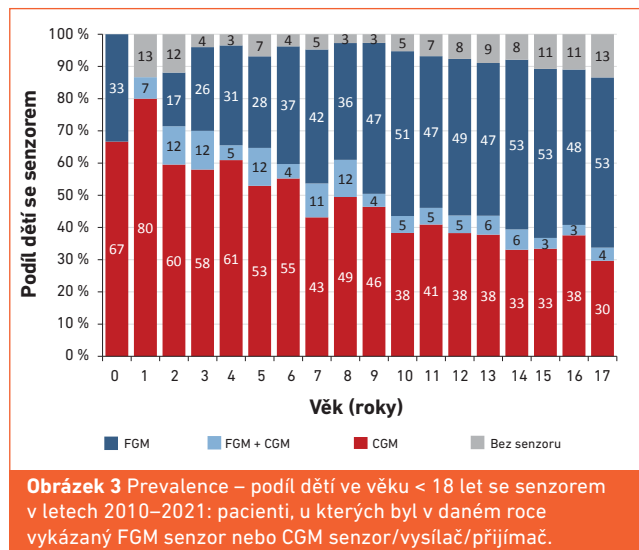
**Komentář.** Zřetelné je vysoké procento nemocných, kteří nemají v daném roce vykázanou péči ani jedné ze sledovaných odborností. Vysvětlení je zřejmě součtem řady možných faktorů. Pacient je na kontrole koncem roku, pak se celý rok nedostaví (důvod mnohý – pobyt v zahraničí, zaneprázdnění u stabilního nemocného, opomenutí, non adherence...), recepty jsou zaslány elektronicky a na další kontrolu přijde až začátkem dalšího roku. Pacienty vede a léčí lékař jiné odbornosti. Patrně sem spadají i nemocní s dlouhodobou hospitalizací. Z osob „bez kontroly“ v roce 2021 nemělo předepsanou antidiabetickou terapii 43 %. Může se jednat o prediabetiky, nebo o pacienty s nedlouhou nadějí dožití. Z důvodu této možnosti považujeme za relevantní analýzy připravené z diabetologického registru zejména takové, které se týkají pacientů s antidiabetickou léčbou.

Práce byla podpořena Diabetickou asociací České republiky z. s.

**Závěr.** Zvyšující se prevalence DM a změny v podmínkách úhrad se promítají do dynamického vývoje distribuce péče o diabetiky podle jednotlivých odborností. Je zřejmé, že tento trend bude nadále pokračovat. Pro udržení vysoké kvality terapie diabetiků v České republice bude vhodné akcentovat společnými silami odborných společností implementaci nejnovějších poznatků nejen ke specialistům – diabetologům, ale, a to zejména, k praktickým lékařům. Budoucnost bude postavena zejména na spolupráci těchto dvou odborností. Kvalitní terapie na počátku diabetu definuje další osud nemocných.

#### 4. Senzory u dětí (< 18 let) s DM 1. typu dle věku v roce 2021.

Progresivní zavádění technických pomůcek a technologií do léčby diabetu se nejvíce promítá do terapie pacientů do 18 let. Trendy, které jsou zjištěny v prevalenci používání glukózových senzorů a okamžitého sledování glykemie jsou jednoznačně příznivé. Již v roce 2021 bylo dosaženo reálného maxima (obr. 3). V tomto roce bylo léčeno celkem 4 045 dětí a mladistvých.



## Zkrácená informace o léčivém přípravku

### Xultophy® 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok

**Složení:** 1 ml roztoku obsahuje insulinum degludecum 100 jednotek a liraglutidum 3,6 mg (vyráběné rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*). Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotkám insulínu degludek a 10,8 mg liraglutidu. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku insulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie ve spojení s dietou a cvičením jako doplněk k dalším perorálním antidiabetikům. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a studované populace viz SPC body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** jednou denně subkutánním podáním do stehna, horní části paže nebo břicha, kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu. Mezi injekcemi musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodleva. Přípravek Xultophy® se podává v dávkovacích jednotkách. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu. Předplněné pero umožňuje podat přípravek v dávce o velikosti 1 až 50 dávkovacích jednotek v jedné injekci v přírůstcích po jedné dávkovací jednotce. Maximální denní dávka přípravku Xultophy® je 50 dávkovacích jednotek (50 jednotek inzulínu degludek a 1,8 mg liraglutidu). Počítadlo dávky na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek. Dávkování v případě přidatné léčby k perorálním léčivým přípravkům snižujícím hladinu glukózy v krvi, převedení z agonistů receptoru GLP-1 či z inzulínového režimu: viz SPC. Xultophy® se aplikuje subkutánní injekcí do stehna, horní části paže nebo břicha. Místa aplikace mají být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Xultophy® se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky. Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Opakované používání jehel v inzulínovém peru zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit poddávkování nebo předávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. **Zvláštní skupiny pacientů:** starší pacienti: přípravek může být podáván starším pacientům. Porucha funkce ledvin: u pacientů s mírnou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin má být sledování hladiny glukózy intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. Přípravek není doporučen pro použití u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění. Přípravek Xultophy® může být používán u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. S ohledem na přítomnost liraglutidu ve složení přípravku se nedoporučuje podávat Xultophy® pacientům se závažnou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xultophy® u pediatrické populace. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** přípravek se nesmí podávat pacientům s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Pokud je dávka přípravku Xultophy® větší, než je potřeba, může dojít k hypoglykémii. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušování léčby antidiabetiky může vést k hyperglykémii a potenciálně k hyperosmolárnímu kómatu. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá 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. Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky, 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 Xultophy®. Pokud je tato kombinace použita, měli by 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 přípravku Xultophy® může vést k tvorbě protilátek proti inzulínu degludek a/nebo liraglutidu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy®, aby se usměrnila tendence k hyperglykémii či hypoglykémii. Při použití agonistů receptoru GLP-1, včetně liraglutidu byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba podávání přípravku Xultophy® přerušit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí se léčba přípravkem Xultophy® již obnovit. Nežádoucí účinky na štítnou žlázu: přípravek Xultophy® musí být používán u těchto pacientů s opatrností. Použití přípravku Xultophy® se u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním a diabetickou gastroparézou nedoporučuje. Pacienti léčení přípravkem Xultophy® musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace. Pacienti musí vizuálně na počítadle dávky pera ověřit navolené jednotky. Z tohoto důvodu je nutné, aby pacienti, kteří si sami injekci aplikují, byli schopni přečíst údaje na počítadle dávky pera. Nevidomí či slabozrací pacienti musí být poučeni, aby vždy požádali o pomoc/asistenci jinou osobu s dobrým zrakem, která je proškolená v používání inzulínového aplikátoru. Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. **Významné interakce:** řada látek ovlivňuje metabolismus glukózy a může vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy®. Podrobné informace viz SPC přípravku. **Nežádoucí účinky:** hypoglykemie, gastrointestinální nežádoucí účinky (nevolnost, průjem, zvracení, zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, gastroezofageální refluxní choroba, břišní distenze, říhání, flatulence a snížená chuť k jídlu), zvýšené hladiny lipázy a amylázy, cholelitiáza a cholecystitida, kopřivka, vyrážka, svědění a/nebo otoky obličeje, anafylaktické reakce s příznaky jako hypotenze, palpítacemi, dušností a edémem, reakce v místě vpichu, kožní amyloidóza, lipodystrofie, viz SPC. Poruchy kůže a podkožní tkáně: v místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předéjít. Zvýšená tepová frekvence (Ve studii LEADER nebyl pro liraglutid (složku přípravku Xultophy®) pozorován žádný dlouhodobý klinický vliv zvýšené tepové frekvence na riziko kardiovaskulárních příhod). **Balení:** zásobní vložka o obsahu 3 ml v předplněném peru. Velikost balení 3 předplněná pera. **Uchovávání:** před prvním otevřením v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po prvním otevření při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Po prvním otevření 21 dnů při maximální teplotě 30 °C. Přípravek je nutně 21 dnů po prvním otevření zlikvidovat. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 18. září 2014. **Datum revize textu:** 09/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/14/947/002. **Další informace získáte z SmPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

**Reference:** 1. Polonsky W et al. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1171–6. 2. Celano C et al. *Curr Diab Rep*. 2013;13(6):917–929. 3. Moore Beckerle C and Lavin MA. *Diabetes Spectrum*. 2013;26(3):172–178. 4. Billings L et al. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1009–1016.

Určeno lékařům. Xultophy® je registrovaná ochranná známka společnosti Novo Nordisk A/S.

Přípravek Xultophy® je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

CZ23XUM00009



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

**Xultophy®**  
insulin degludek/liraglutid injekce



MŮŽE ZPŮSOBIT:<sup>1-4</sup>

**JISTOTU**

Jistota v léčbě diabetu souvisí u dospělých pacientů s diabetem 2. typu s dosažením dobré kompenzace.<sup>1-3</sup> Xultophy® může pomoci dospělým pacientům s DM 2. typu dosáhnout cílových hodnot.<sup>4</sup>

**6x více pacientů dosáhlo HbA<sub>1c</sub> <53 mmol/mol  
bez nárůstu hmotnosti nebo hypoglykémie  
vs. režim bazál-bolus<sup>4</sup>**

**Xultophy®**  
insulin degludek/liraglutid injekce