

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

První publikovaná studie o užití
blokady glukagonových receptorů
u diabetu 1. typu ukázala
potenciální účinnost tohoto
přístupu...

str. 74

Zprávy z kongresů

... při příchodu do čekárny zdraví
první nově příchozí pacient ...
Pacient je v ordinaci lékaře klient,
je tedy významnější než lékař
a sestra, a proto by ho měli oba
přivítat pozdravem.

str. 94

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

Poznání, že něco má svou příčinu
a následek... nám dává pocit, že
můžeme svůj život řídit ... A na to
bychom při edukaci měli myslet.

str. 96

KDYŽ METFORMIN NESTAČÍ^{1,2}

Eucreas®

vildagliptin/metformin



- ✓ nižší riziko hypoglykémii^{*1}
- * V porovnání s deriváty SU.
- ✓ váhová neutralita¹
- ✓ nízké riziko lékových interakcí¹

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

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

REFERENCE: 1. SPC Eucreas® 4/2018. 2. Bosi E et al. Diabetes Care 2007;30:890-895.

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

CZ1806843679/06/2018

 **NOVARTIS**

Vydavatel

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

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

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

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

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

Tisk

Tiskárna Knopp s.r.o.

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., 2018

Foto na titulní straně: padající bolid (Perseidy), foceno v NP Šumava, MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D.



OBSAH

Editorial str. 71

Novinky ze světové odborné literatury str. 74

- Blokáda glukagonových receptorů v léčbě diabetu 1. typu
– komentář prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.
- Riziko fibrilace síní je u diabetu 1. typu zvýšené zejména u žen
– komentář prof. MUDr. Petr Neužil, CSc., FESC
- Rizikové faktory rozvoje diabetické polyneuropatie při stanovení diagnózy diabetu – komentář MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.
- Prediktivní biomarkery kardiovaskulárního onemocnění u diabetiků
– komentář doc. MUDr. Josef Kořínek, Ph.D.
- Parametry spojené se snížením mortality při intenzivní antihiperglykemické léčbě u diabetiků 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním – komentář dr. Ing. Jan Kleindienst
- Výsledky studie SUSTAIN 7: semaglutid prokázal větší přínos než dulaglutid u diabetiků nekompenzovaných na metforminu
– komentář prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
- Screening diabetu: HbA_{1c} nebo glykemie nalačno?
– komentář prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA
- Volba mezi inhibitory DPP4 a SGLT2 u diabetiků 2. typu nekompenzovaných na metforminu
– komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
- Bimagramab by mohl být novým lékem u diabetu 2. typu díky zvýšení inzulinové senzitivity – komentář MUDr. Marek Honka
- Plicní mikroangiopatie u diabetiků – komentář doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.

Letem světem str. 91

Zprávy z kongresů str. 94

- Všude všechno kvete... Je jaro... I ti dobří diabetologové se vracejí

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí str. 96

- Edukace diabetiků – smysluplnost a předávání informací

Právníci informují str. 98

Usnadněte svým pacientům život

Ověřeno
českou praxí*

Dávkování
1x denně¹

Lepší GIT
snášenlivost²

Lepší
adherence^{3,4}

* V roce 2017 se v ČR léčilo více než 41 000 diabetiků 2. typu přípravkem Glucophage[®] XR⁵

Zkrácená informace o přípravku:

Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním. **Indikace:** Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii. Přípravek Glucophage XR může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti. **Zvláštní upozornění:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 13. 01. 2017. Pro Glucophage XR 750 a 1000 mg 18. 10. 2017. **Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.**

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

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

CZ/GLUP/0218/0008

Merck spol. s r.o.

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



prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
Předseda České internistické spol. ČLS JEP,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha



V životě jsem napsal již více editorialů, ale pořád mi nikdo pořádně neřekl, jak by měl takový kvalitní (a literárním pravidlům odpovídající) editorial vypadat. Má to být velký obecný komentář k uveřejněným článkům? To je v případě časopisu plného komentářů poněkud kostrbatá konstrukce. Nebo to má být zamyšlení odborníka v daném oboru, sjednocující prezentované názory ve společnou myšlenku celého čísla? Já se ale rozhodně za superodborníka v diabetologii nepovažuji ☺. Tak se raději rozhodnu tak, jak to vyplývá z pozice „vyzvaného editora“, tedy udělám to po svém.

O čem tedy jsou „Výhledy a výzvy diabetologie“, které právě čtenář otvírá? Když přehlédneme předložená, velmi různorodá témata, musíme konstatovat, že jsou především důkazem nesmírně širokého záběru současné diabetologie. Ta sama o sobě prodělala obrovský rozvoj jak v diagnostice, tak v léčbě. Od glykemie a glykosurie se dostáváme nejen ke glykovanému hemoglobinu a vyšetřování inzulínové rezistence, ale i k markerům daleko podrobnějším. Genetické analýzy zpřesňují vlastní diagnostiku i riziko komplikací. I když je diagnostický pokrok patrný na každém kroku (včetně každodenní klinické praxe), přece jen si jej dovolím „zařadit“ ještě více do vědecko-výzkumné a experimentální roviny současné diabetologie. Kde ale můžeme hovořit opravdu o revoluci i v klinice, to je léčba. Opravdu není tak dávnou minulostí, kdy jsme léčili „krátkým“ a „dlouhým“ in-

zulinem, měli jsme k dispozici metformin a sulfonyureu (nejstarší generace). Teď je najednou k dispozici inzulín, podávaný především u nemocných s DM1T s asistencí technologií, o kterých se nám ani nezdálo. V této souvislosti vzpomínám se sentimentem na „předchůdce senzorů a inzulínových pump – biostator“. Ten zabíral na naší „metabolické jednotce“ jeden pokoj a vytěžoval prakticky trvale lékaře a sestru. Nebyl použitelný pro léčbu v reálném světě a využíval se prakticky výlučně k experimentu. Dnes má nemocný na inzulínu své instrumentarium „zamasované“ tak, že ani na tenisovém kurtu nepoznáte, že soupeř je na intenzifikovaném režimu, používá inzulínovou pumpu a o aktuální glykemii ho informuje kontinuálně senzor. Přináší to navíc „nebezpečí“, protože zejména v IT orientovaní mladí nemocní vědí o své terapii mnohem více než „běžný“, třeba metabolicky orientovaný lékař. Často dokonce i více než lékař, který mu tyto technologie doporučil a zavedl. Ve skutečnosti ale na tom jistě není nic špatného.

Ale o technologiích toho v tomto čísle „Výzev“ moc nečekejte, takže zpět ke každodenní realitě a od stovek nemocných ke stovkám tisíců s DM2T. U těch v současnosti sice stále základ představuje metformin, ale inzulínovou rezistenci může ovlivnit i glitazon a další, nově vyvíjené molekuly. Zásadní vývoj je v oblasti další léčby. Asi 3 dny před napsáním tohoto úvodníku mi přišla z velmi významného serveru *Medscape* zpráva: **Sulfonylureas: Just**

STOP! Na základě analýzy léčby 77 000 nemocných autoři uzavírají, že léčba sulfonylureou zvyšovala riziko infarktu myokardu, celkovou mortalitu a také výskyt těžkých hypoglykemií. A to dokonce i ve srovnání s těmi, kteří byli na monoterapii metforminem a měli suboptimální kompenzaci cukrovky.

Naštěstí máme v současnosti k dispozici „bezpečné“ DPP4 inhibitory (gliptiny) a dokonce kardiovaskulárně prospěšné SGLT2 inhibitory (glifloziny), o kterých se píše i v tomto čísle „Výhledů“. Je trochu praktický problém, že především (nebo pouze) z ekonomických důvodů je zatím u nás nelze předepsat s úhradou v kombinaci. Nicméně i jejich kombinace s metforminem přináší nemocným výrazný prospěch. A to jsou k dispozici i další, kardiovaskulárně prospěšné léky, GLP1 agonisté. Data o redukci KVO máme pro (omezeně) dostupný liraglutid a v praxi zatím nedostupný semaglutid.

Předchozí řádky mi s dovolením poslouží jako most k další úvaze. Diabetes už dávno překročil svou definici onemocnění se zvýšenou glykemií. (Případně glykosurií). Vztahy k dalším metabolickým onemocněním se snaží vystihnout názvy „Diabezita“ (k obezitě), „Diabetická DLP“ (k tukovému metabolismu) nebo „Metabolický syndrom“ (zastřešující i již zmíněná i další onemocnění). Ne zrovna libozvučný název „Kardiabetes“ pak vyjadřuje široké a komplexní vztahy cukrovky k onemocněním srdce a cév.

Diabetologie vzešla z lůna velké matky INTERNY, aby se stala silným samostatným oborem. Z jedné strany tuto samostatnost je třeba vítat. Na druhé straně výše zmíněné vztahy ke kardiologii, k angilogii, obezitologii, lipidologii, ale i nefrologii a dalším oborům ukazují, jak široký musí být záběr dobrého diabetologa. (A nemůžeme se divit článkům z oblasti arytmiologie, neurologie natož pak článkům o rizikových faktorech aterosklerózy). Z druhé strany si ale také můžeme říci, že diabetologie se vrací, obohacená o znalosti z dalších oborů zpátky do rodiny interny. Dobrý diabetolog musí být z velké části i internista. Bez znalosti interny, nelze pečovat komplexně o pa-

cienta s DM2T. Teď jsem to možná trochu zamotal. Ale je to tak. Budeme potřebovat opravdu ty „nejčistší“ diabetology, zaměřené na technologie, a především diabetiky prvního typu (možná i specialisty na diabetes v těhotenství). V péči o diabetiky 2. typu budou ale diabetologové potřebovat stále více z dalších interních oborů. Celá tahle konstrukce není ale samozřejmě jen jednosměrná. Dnes i kardiolog musí vědět o diabetu mnohem více než před pár lety a dvojnásob to bude platit o internistovi, který má pečovat o polymorbidního, komplikovaného nemocného.

Zatím byl náš úvodník o nejmodernější diabetologii. Od diagnostiky, komplikací až po farmakoterapii a technologie. My ale nesmíme nechat stranou tu zcela základní, nefarmakologickou léčbu. I ta se nám, kolegyně a kolegové, také v tom třetím tisíciletí mění. (Bohužel se nějak pořád nemění přístup našich nemocných, to by ale vydalo zase na zvláštní úvodník.) Edukace typu „sladit budete sacharínem a nebudete chodit do cukrárny“ jsou už opravdu trochu „old fashioned“ ☺. Je ovšem také pravda, že lékař dnes nemá čas na podrobnou edukaci. Jsou ale odborníci, ať už nutriční terapeuti, nebo fyzioterapeuti, specializovaní trenéři, kteří pacientovi poradí jak s dietou, tak s fyzickou aktivitou. Víte, proč naši pacienti nechodí do „fitka“? Protože i ti neaktivnější a sportující se mezi „modely a modelkami“ (typu body builders ☺) prostě obyčejně stydí. Někdy stačí speciální hodiny pro „běžnou populaci“ a spolupráce se nám dramaticky zlepší.

V každém případě ale platí i v oblasti nefarmakologické léčby (zapomněl jsem podtrhnout závislost na tabáku!!!, a ta je důležitá rovněž zásadně), že je potřeba jednak individuální, jednak komplexní přístup. Pacient nebude mít jen diabetes a my musíme řešit problém člověka, nikoliv jen nemoc. I proto musí diabetologie v třetím tisíciletí kráčet ruku v ruce s internou i s dalšími obory.

A o pestrosti diabetologie Vás jistě přesvědčí i číslo „Výhledů a výzev“, které jste právě vzali do ruky.

Richard Češka

Xultophy® 1x denně²

Udělejte další krok

NOVÁ DATA VS
REŽIM BAZÁL-BOLUS

Prokázané výhody vs režim bazál-bolus:^{1*}

- srovnatelné snížení HbA_{1c} o 1,5% dosaženo s dávkou inzulínu nižší o 44 U a 1 aplikací vs 5 aplikací denně v režimu bazál-bolus^{1*}
- významné snížení hmotnosti s rozdílem 3,6 kg¹⁵
- významně nižší výskyt všech hypoglykemií o 89%^{1**}

U pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných inzulímem glargin U100¹

HbA_{1c}

Hmotnost

Hypoglykémie



Jednoduchá intenzifikace léčby kombinující inzulín degludek a liraglutid v 1 peru.²

Zkrácená informace o přípravku Xultophy® 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok

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

Složení: 1 ml roztoku obsahuje inzulín degludek 100 jednotek a liraglutid 3,6 mg (vyráběné rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*). Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotek inzulínu degludek a 10,8 mg liraglutidu. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s *nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie ve spojení s dietou a cvičením jako doplněk k dalším perorálním antidiabetikům. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie 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 přípravku v dávce o velikosti 1 až 50 dávkovacích jednotek v jedné injekci v předříchách po jedné dávkovací jednotce. Maximální denní dávka přípravku Xultophy® je 50 dávkovacích jednotek (50 jednotek inzulínu degludek a 1,8 mg liraglutidu). Počítadlo dávků 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 převedení z bazálního inzulínu; viz SPC. *Xultophy® se nesmí nahazovat 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 úrazů jehel, což může způsobit poddávkování nebo předdávkování. 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 přerušení léčby antidiabetiky může vést k hyperglykémii a potenciálně k hyperosmolárnímu kómatu. 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 jakékoli zhoršení středních 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 závažným 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 vzít na počátku dávky pera ověřit navolené jednotky. Z tohoto důvodu je nutné, aby pacienti, kteří si sami injektují aplikují, byli schopni přečíst údaje na počítadle dávky pera. Nevidomí či slabozrakí pacienti musí být poučeni, aby vždy požádali o pomoc/asistenci jinou osobu s dobrým zrakem, která je proškolená v používání inzulínového aplikátoru. Aby se zaměřilo chybám

v dávkování a možnému předdávkování, 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:** nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla hypoglykémie a 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 jako méně časté. Další nežádoucí účinky jsou: alergické reakce projevující se kožními vyrážkami, svěděním a/nebo otoky obličeje, anafylaktické reakce s příznaky jako hypotenze, palpitace, dušnost a edém, reakce v místě vpichu (včetně hematomu v místě vpichu, bolesti, krvácení, svrbení, uzlíků, otoků, změny zabarvení kůže, pruritu, pocitu tepla v místě vpichu a zduření v místě vpichu), lipodystrofie, 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 dní při maximální teplotě 30 °C. Přípravek je nutné 21 dní po prvním otevření zlikvidovat. **Způsob vyjdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 18. září 2014. **Datum revize textu:** 06/2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Ref. číslo:** EU/1/14/947/001-004. **Další informace získáte z SmpC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33 c, 160 00, Praha 6

* Všechny údaje s prosím změny v informacích o léčivém přípravku

¹ Glargin U100 + aspart 4x krát denně!

² Odhadovaný léčebný rozdíl na konci studie: -0,02 %. Non-inferiorita byla považována za potvrzenou, pokud byla horní mez dvoustranného 95% intervalu spolehlivosti pro odhadovaný průměrný rozdíl ve změně HbA_{1c} mezi léčebnými od výchozího stavu <-0,3%!

¹⁵ Dávka přípravku Xultophy® na konci studie: 40 dávkovacích jednotek (40 jednotek inzulínu degludek + 1,44 mg liraglutidu); režim bazál-bolus: 84 jednotek (p<0,0001)

¹⁶ Odhadovaný léčebný rozdíl u změny tělesné hmotnosti od výchozího stavu na konci studie: -3,6 kg (p<0,0001)

^{**} Odhadovaný poměr četnosti na konci studie 11 (95% CI: 0,08; 0,17; p<0,0001). Celková hypoglykémie definovaná jako těžká (vyžadující pomoc jiné osoby) nebo glykémii potvrzené epizody hypoglykémie (<3,1 mmol/l) s příznaky odpovídajícími hypoglykémii!

Reference
1. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (DegLira) vs basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes: DUAL VII trial. Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Lisbon, Portugal, September 2017: Poster 796. 2. Xultophy® Summary of Product Characteristics. Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark.

Xultophy® je registrovaná ochranná známka společnosti Novo Nordisk A/S, Dánsko.



Blokáda glukagonových receptorů v léčbě diabetu 1. typu

Dosud první publikovaná studie o užití blokády glukagonových receptorů u diabetu 1. typu ukázala potenciální účinnost tohoto přístupu jako doplňkové léčby snižující potřebu inzulínu.

Cílem této randomizované kontrolované studie bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost antagonisty glukagonových receptorů REMD-477 v léčbě diabetiků 1. typu. Zařazeno bylo 21 ambulantních i hospitalizovaných pacientů (18–60 let, BMI 18,5–30,0 kg/m²). Všem byla podána 1 dávka 70 mg REMD-477 nebo placebo a byla sledována glykemie a potřebná dávka inzulínu před a po podání léčby.

U hospitalizovaných pacientů klesla dávka inzulínu 1 den po podání REMD-477 o 26 % v porovnání s placebem ($p = 0,02$). Mezi 6. a 12. dnem po podání hodnocené léčby byla ve skupině s REMD-477 v porovnání s placebem zjištěna o 1,5 mmol/l nižší průměrná denní glykemie ($p < 0,001$), o 25 % delší doba v cílovém rozmezí glykemie (3,9–10 mmol/l) ($p = 0,001$) a o 40 % nižší podíl času stráveného v hyperglykemii (> 10 mmol/l) ($p = 0,001$). Mezi skupinami nebyl zjištěn rozdíl v podílu času stráveného v hypoglykemii ($< 3,9$ mmol/mol). Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Nejčastějšími nežádoucími účinky ve skupině s REMD-477 byly bolest hlavy a bolest v orofaryngu, které ale odezněly do 2, resp. 8 dnů bez léčby. Průměrná sérová hladina ALT se zvýšila, ale zůstala v normálním rozmezí. Nedošlo ke změně tělesné hmotnosti, krevního tlaku, srdeční frekvence ani lipidového profilu. Jednalo se ale o podání pouze jedné dávky účinné látky.

Autoři uzavírají, že blokáda glukagonových receptorů snižuje u diabetiků 1. typu potřebu inzulínu a zlepšuje glykemickou kompenzaci, aniž by zvýšila riziko hypoglykemie. Tato zjištění potvrzují koncept, že glukagon je zapojen v patofyziologii

diabetu 1. typu. Bylo již prokázáno, že absence sekrece inzulínu β buňkami pankreatu narušuje parakrinní regulaci okolních α buněk a vede ke zvýšené bazální sekreci glukagonu a paradoxnímu postprandiálnímu zvýšení glukagonu, které stimuluje jaterní produkci glukózy a ztěžuje kompenzaci glykemie u diabetiků 1. typu.

Zdroj: Pettus J, Reeds D, Cavaola TS, et al. Effect of a glucagon receptor antibody (REMD-477) in type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May; 20(5): 1302-1305.

Komentář

O glukagonu se v diabetologické literatuře příliš nehovoří a možná je to velká škoda, protože dosažení kontroly produkce glukagonu může vést k průlomu v terapii diabetu 1. typu. Tento hormon obje-



vený Kimballem a Murlinem v roce 1923, tedy pouhý rok po prvním podání inzulínu člověku, se totiž ukazuje jako daleko perspektivnější hráč než jako pouhá záchranná brzda při těžké hypoglykemii. Bylo prokázáno, že α buňky produkující glukagon jsou parakrinně v Langerhansových ostrůvcích regulovány sousedními β buňkami¹. Při selhání produkce inzulínu v případě diabetu 1. typu jsou α buňky výrazně up-regulovány, což způsobuje zvýšení bazální, ale paradoxně též postprandiální koncentrace glukagonu². A protože hlavní fyziologickou rolí glukagonu je stimulace glykogenolýzy, elevace hladin glukagonu výrazně přispívá k postprandiální hyperglykemii a (lze říci i obecně) velmi komplikuje dosažení uspokojivé kompenzace u osob s diabetem 1. typu, kdy chybí regulační funkce inzulínu. Experimenty s blokáváním produkce glukagonu u laboratorních zvířat přinesly velmi pozoruhodné výsledky. Pokud totiž myším s indukovaným selháním β buněk odstraníme i α buňky, nedojde



k rozvoji hyperglykemie¹. Podobně, aplikujeme-li protilátky proti glukagonu zvířatům se streptozocinem indukovaným diabetem, diabetes nevznikne⁴. A závěrem, podáním leptinu a somatostatinu, supresorů produkce glukagonu, je možné eliminovat katabolické změny typické pro diabetes 1. typu. Tyto nálezy vedly některé autory k postulování nového „glukagonocentrického“ konceptu diabetu¹.

Práce „Effect of glucagon receptor antibody (REMD-477) in type 1 diabetes: A randomized controlled trial“ rozvíjí tyto myšlenky dále s cílem posoudit bezpečnost a efektivitu protilátek proti glukagonovému receptoru jako adjunktivní terapie diabetu 1. typu. Jde o malou, randomizovanou studii, zahrnující 21 osob s negativitou C-peptidu, kterým byla jednorázově aplikována účinná látka, resp. placebo. Výsledky jsou na první pohled povzbudivé: v intervenční skupině se signifikantně snížily glykemie monitorované pomocí CGM (pozoruhodné jsou zejména prodloužení času stráveného v normoglykemii o 25 % a snížení času v hyperglykemii o 40 %) a současně i dávka inzulinu o 20 %, podstatné je, že nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky. Na druhou stranu autoři sami přiznávají, že je příliš brzy na jakékoli závěry a že je třeba vzít v úvahu některé komplikující skutečnosti, které by mohly signalizovat závažné nežádoucí účinky při dlouhodobém užívání preparátu. Jde zejména o vzestup krevního tlaku, jaterních testů, hmotnosti a LDL cholesterolu zaznamenané u laboratorních zvířat. Další překážkou může být hyperplazie α buněk v důsledku aplikace receptorového blokátoru

s možným rozvojem glukagonom-like syndromu při slabnoucí efektivitě terapie⁴. Metodologicky by bylo možné vytknout zařazení pacientů s velmi heterogenní kompenzací diabetu (rozmezí 6–9 % je skutečně veliké), rozdílnou dobu trvání diabetu (v metodách bohužel nezmíněno) a věk pacientů (18–60 let) – to vše mohlo výrazně ovlivnit výsledky při malém počtu pacientů. Nicméně celkově velmi pozitivní výsledky tohoto pilotního projektu otevírají cestu k dalším fázím klinického zkoušení.

Závěrem nezbývá než konstatovat, že blokování glukagonu pomocí monoklonálních protilátek proti glukagonovému receptoru patří mezi slibné směry adjunktivní terapie diabetu 1. typu, nicméně cesta k účinnému preparátu bude ještě velmi dlouhá. Uvedená studie představuje první a poměrně slibný krok.

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zdroje:

1. Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest.* 2012; 122: 4-12.
2. Salehi A, Vieira E, Gylfe E. Paradoxical stimulation of glucagon secretion by high glucose concentrations. *Diabetes.* 2006; 55: 2318-2323.
3. Wang MY, Yan H, Shi Z, et al. Glucagon receptor antibody completely suppresses type 1 diabetes phenotype without insulin by disrupting a novel diabetogenic pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112: 2503-2508.
4. Zhou C, Dhall D, Nissen NN, Chen CR, Yu R. Homozygous P86S mutation of the human glucagon receptor is associated with hyperglucagonemia, alpha cell hyperplasia, and islet cell tumor. *Pancreas.* 2009; 38: 941-946.

Riziko fibrilace síní je u diabetu 1. typu zvýšené zejména u žen

Nedávno byly publikovány výsledky zatím zřejmě jediné studie, která hodnotila souvislost mezi diabetem 1. typu a rizikem fibrilace síní (AF).

Jednalo se o prospektivní studii případů a kontrol vycházející z dat švédských databází z období

2001 až 2013. Do analýzy bylo zařazeno 36 258 diabetiků 1. typu (ze Švédského národního registru diabetiků) a 179 980 kontrol odpovídajícího věku, pohlaví a kraje bydliště (náhodně vybraných ze Švédského populačního registru). Případy AF byly identifikovány pomocí Švédského národ-



ního registru pacientů. Průměrný věk pacientů byl 35,6 roku (35,4 roku u kontrol), 45 % kohorty tvořily ženy, průměrná délka trvání diabetu byla 20,3 roku a průměrná vstupní hodnota HbA_{1c} 65,8 mmol/mol. Délka sledování činila 9,7 roku u diabetiků a 10,2 roku u kontrol.

Fibrilace síní byla diagnostikována u 2,07 % diabetiků a u 1,60 % kontrol. U mužů bylo riziko AF zvýšeno mírně, i když statisticky významně: poměr rizik (HR) = 1,13; 95% CI 1,01–1,25; $p = 0,029$, ovšem u žen bylo zjištěno riziko AF v přítomnosti diabetu 1. typu o 50 % vyšší než u kontrol (HR = 1,50; 95% CI 1,30–1,72; $p < 0,0001$). Riziko AF stoupalo u diabetiků 1. typu se zhoršující se glykemickou kompenzací a s výskytem renálních komplikací. U diabetiků, kteří měli normoalbuminurii, nebylo riziko AF zvýšeno u mužů s $HbA_{1c} < 83$ mmol/mol a u žen s $HbA_{1c} < 73$ mmol/mol.

Tato studie rozšiřuje naše poznatky o vlivu diabetu 1. typu na riziko AF. I když je toto riziko výrazně nižší než např. riziko infarktu myokardu nebo srdečního selhání, výsledky podtrhují důležitost kompenzace glykemie a renálních komplikací, i jako prevenci AF. Při identifikaci pacientů s AF mezi diabetiky 1. typu může lékařům pomoci také znalost rizikových faktorů, kterými jsou, kromě špatné glykemické kompenzace a závažnosti renálních komplikací vyšší věk, přítomnost hypertenze a kardiovaskulárního onemocnění.

Zdroj: Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S, et al. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Oct; 5(10): 799-807.

Komentář

Fibrilace síní stojí zejména v poslední dekádě v popředí zájmu kliniků, a to zvláště pro významná rizika, kterým dominuje cévní mozková příhoda. Patofyziologie této arytmie je stále



předmětem zkoumání, a ne zcela jasně definována. Kromě případů, kdy se fibrilace síní vyskytuje zcela nezávisle na ostatních onemocněních, existuje řada klinických jednotek, kde se předpokládá nebo je dokonce prokázán její zvýšený výskyt. Publikovaná práce švédských autorů Sofie Dahlqvist a kol. prezentuje data prospektivní srovnávací studie zaměřené na výskyt fibrilace síní u nemocných s diabetem 1. typu. Jde o nejucelenější doposud publikovaný pohled na koincidenci této arytmie u 36 258 nemocných s diabetem 1. typu ve srovnání s kontrolní skupinou 179 980 osob s průměrnou dobou sledování 10 let. Oproti kontrolní skupině byl výskyt fibrilace síní vyšší jak u mužů, tak žen, nicméně u žen byla pravděpodobnost vzniku fibrilace síní významně vyšší. Oproti ženám, kde se výskyt arytmie zvyšoval s věkem, tento trend u mužské populace s diabetem 1. typu prokázán nebyl. To je tedy poprvé, kdy u jakékoliv populace neprokazujeme narůstající výskyt této arytmie s věkem. Jak je možné toto pozorování interpretovat? Nedochozí tedy u nemocných s diabetem 1. typu také k jiným než metabolickým změnám? Dobře víme, že jedním z důležitých parametrů vzniku fibrilace síní je modulující úloha autonomního nervstva, tedy lze uvažovat, že kromě takových procesů, jakými jsou především morfologická remodelace, přestavba struktury síňové svaloviny s progredující fibrotizací a remodelační procesy. Změna reaktivity autonomního nervstva u nemocných s diabetem 1. typu by mohla převýšit tento proces strukturální přestavby tkání. To, že u nemocných s diabetem 1. typu dochází ke zvýšenému výskytu fibrilace síní s narůstající hodnotou HbA_{1c} , která měla v této studii vyšší vliv na ženskou populaci oproti mužům, makroalbuminurii a snížením hodnot glomerulární filtrace, a to v dokonalé lineární závislosti, což tato rozsáhlá švédská studie prokázala, by ale mělo hovořit o tom, že metabolické procesy se na vzniku fibrilace síní přímo podílejí. Tyto výsledky jsou srovnatelné s populací nemocných s diabetem 2. typu. Nicméně riziko srdečního selhání a akutního infarktu myokardu bylo z jiných publikací identického souboru nemocných s diabetem 1. typu sledovaných v rámci švédského registru až čtyřikrát vyšší oproti kontrolní skupině osob. Fibrilace síní se vyskytovala ve vyšší počtu nemocných



i v případě zhoršující se funkce ledvin. Subpopulace mužů v tomto souboru nemocných neměla pozorovaný vyšší výskyt fibrilace síní, pokud měli normoalbuminurii či mikroalbuminurii; je proto důležité zmínit i další potenciální souvislost, která ale v této práci není adresně zkoumána, a tou je zvýšený výskyt arteriální hypertenze, která zcela jistě roste v závislosti na zhoršující se ledvině funkci a komplikace z tohoto procesu vyplývající. Arteriální hypertenze představuje přece nejvýznamnější faktor pro zvýšený výskyt fibrilace síní, a to i v případě, že je krevní tlak u těchto nemocných dobře kontrolován. A opět můžeme jenom spekulovat o změně autonomní regulace, protože renální selhání představuje mohutný sympatiko-adrenergní podnět pro deterioraci rovnováhy vlivu sympatiku a parasympatiku. Posledním bodem,

kteří bych chtěl zmínit, je detekce a stanovení diagnózy fibrilace síní a její charakter výskytu, tedy zda jsou u populace nemocných diabetiků častější chronizující formy nebo paroxysmální fibrilace síní. S tím také souvisí možnost záchytu této arytmie, protože lze předpokládat, že tito nemocní budou lépe kontrolováni, budou mít častější kontroly lékařem, a tedy i míra detekce arytmie bude vyšší. Na druhou stranu symptomy mohou být jiné než u ostatní populace, protože nemocní s diabetem jak 1., tak i 2. typu mohou být méně symptomatictí. Nicméně toto už je jistě nad rámec uvedené práce, která reprezentuje velmi důležitý pohled na výskyt fibrilace síní u nemocných s diabetem 1. typu.

prof. MUDr. Petr Neužil, Csc., FESC
Nemocnice Na Homolce, Praha

Rizikové faktory rozvoje diabetické polyneuropatie při stanovení diagnózy diabetu

Dánští autoři právě publikovali observační studii, ve které prospektivně hodnotili rozvoj diabetické polyneuropatie (DPN) u pacientů s diabetem 2. typu diagnostikovaným prostřednictvím screeningu během prvních 13 let onemocnění. Jde o první longitudinální kohortovou studii, která sledovala vliv vstupních parametrů (při diagnóze diabetu) na riziko rozvoje neuropatie.

Údaje pocházejí z dánské části anglicko-dánsko-nizozemské studie ADDITION. Ke stanovení přítomnosti DPN byl použit dotazník MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) a přítomnost DPN byla definována jako skóre ≥ 4 .

Celková kohorta zahrnovala 1 533 nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu. Z nich vyplnilo dotazník MNSI 1 445 a ve 13,1 % byla zjištěna přítomnost DPN. Tato práce sledovala 1 256 zbývajících

pacientů bez DPN při diagnóze diabetu. Jejich průměrný věk byl 60,8 roku a 59 % tvořili muži.

Během prvních 13 let trvání diabetu se DPN objevila u 10 % pacientů. S jejím rozvojem statisticky významně souvisely: věk (se zvýšením rizika o 3 % na každý rok), tělesná hmotnost (zvýšení rizika o 9 % na každých 5 kg), obvod pasu (zvýšení rizika o 14 % na každých 5 cm), BMI (zvýšení rizika o 14 % na každé 2 kg/m²), log₂ methylglyoxalu (zvýšení rizika o 45 % na každé zdvojnásobení hodnoty), HDL cholesterol (pokles rizika o 18 % na každé 0,25 mmol/l) a LDL cholesterol (pokles rizika o 8 % na každé 0,25 mmol/l).

Tato práce přináší další důkaz, že obezita je rizikovým faktorem rozvoje DPN. Další rizikové faktory zahrnují nízkou hladinu HDL cholesterolu nebo vysokou hladinu methylglyoxalu, který je ukazatelem karboxylového stresu.



Zdroj: Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018 May; 41(5): 1068-1075.

Komentář

Diabetická periferní neuropatie (DPN) postihuje přibližně polovinu diabetiků 1. a 2. typu. Zatímco u diabetiků 1. typu je rozhodujícím patogenetickým faktorem hyperglykemie, u diabetiků 2. typu se jedná o multifaktoriální onemocnění. Vedle hyperglykemie hraje klíčovou roli řada dalších rizikových faktorů, např. věk, délka trvání diabetu, hypertenze, hyperlipidemie, kouření cigaret, abúzus alkoholu či obezita. Zatímco u diabetiků 1. typu se DPN manifestuje obvykle po 15 až 20 letech trvání diabetu, u diabetiků 2. typu se může zjistit u 10–14 % diabetiků již v době stanovení diagnózy diabetu. DPN je chronicko-progresivní postižení periferních nervů, nejčastěji senzitivních i motorických, které je velmi špatně léčebně ovlivnitelné, resp. neléčitelné. Zásadní je tedy prevence, která zahrnuje nejen optimální kompenzaci hyperglykemie, ale i včasné ovlivnění rozhodujících rizikových faktorů. Roční incidence DPN se u diabetiků 2. typu odhaduje, dle populačních průřezových studií, kolem 2 %.

Předložená studie představuje observační prospektivní kohortovou analýzu dat, která vycházela z dánské větve, původně anglicko-dánsko-nizozemské studie ADDITION. V návaznosti na studii ADDITION byla dánská kohorta 1 533 diabetiků sledovaná dalších 13 let až do roku 2015. Přestože hlavním cílem studie bylo zjistit, pomocí dotazníku Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), roční incidenci DPN v této kohortě, rozhodli se autoři identifikovat i některé rizikové



faktory pro vznik DPN. Během 13 let bylo opakovaně vyšetřeno po 6, 12 a 13 letech 917, resp. 720, resp. 479 diabetiků pomocí dotazníku MNSI. Na počátku byla DPN zjištěna u 13,1 % nově diagnostikovaných diabetiků, což odpovídá literárním údajům. Pomocí regresního modelu byla zjištěna roční incidence DPN v tomto souboru 0,7 %. Při hodnocení rizikových faktorů studie překvapivě nepotvrdila kouření cigaret a konzumaci alkoholu jako riziko pro vznik DPN. Naopak potvrdila vysoký systolický i diastolický TK a nízkou hladinu HDL i LDL cholesterolu jako významný rizikový faktor pro vznik DPN. Potvrzení nízké hladiny LDL cholesterolu jako rizika pro DPN je v rozporu s dosavadními údaji, kdy hyperlipidemie je naopak riziková pro DPN. Velmi zajímavé je potvrzení vysoké hladiny methylglyoxalu jako rizikového faktoru, zejména pro vznik bolestivé formy DPN (modifikuje funkci Na_v1.8 kanálu a tím zvyšuje excitabilitu periferního nervu). Za významné pro klinickou praxi považují potvrzení obezity (hmotnost, BMI, obvod pasu) za jasný rizikový faktor pro DPN. Autoři připouštějí, že u mladších diabetiků 2. typu mohou být rizika pro vznik DPN odlišná (nejasný vliv věku na mikrovaskulární komplikace u DM2), což vyžaduje další prospektivní a longitudinální sledování.

Prezentovaná studie potvrdila, že DPN u diabetiků 2. typu představuje komplexní poruchu periferních nervů, kde je hyperglykemie pouze triggerem mnoha dalších patogenetických dějů, které je třeba ovlivnit. Pro klinickou praxi je zásadním požadavkem prevence vzniku DPN, což znamená edukaci diabetika nejen ohledně hyperglykemie, ale i výživy, kompenzace TK, léčby hyperlipidemie a pohybových aktivit. Edukovat je nezbytné ihned po zjištění diagnózy T2DM, neboť v té době již více než 10 % diabetiků může trpět počínající DPN.

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.
Neuromuskulární centrum FN Motol



Prediktivní biomarkery kardiovaskulárního onemocnění u diabetiků

Nedávno publikovaný přehledový článek se zabývá problematikou stávajících a potenciálních biomarkerů, pomocí kterých je možné identifikovat diabetiky se zvýšeným rizikem rozvoje kardiovaskulárního (KV) onemocnění.

V současné době jsou při predikci KV rizika diabetiků využívány 3 přístupy. Podle prvního jsou všechny osoby s diabetem považovány za pacienty s KV onemocněním. Druhý přístup využívá modely vytvořené pro obecnou populaci a diabetes mellitus v nich funguje jako samostatný rizikový KV faktor (např. vedle kouření nebo věku). Třetí přístup využívá modely predikce rizika specificky vytvořené pro diabetiky. I přes řadu existujících modelů predikce KV rizika jich jen málo bylo validováno u současné populace diabetiků a ani pomocí validovaných modelů se nedaří přesně odhadnout KV riziko diabetiků 2. typu.

Již dnes známe několik biomarkerů, které by mohly zpřesnit odhady používaných modelů. Patří mezi ně kombinace 6 biomarkerů identifikovaných v rámci konsorcia SUMMIT: NT-proBNP (N-terminální natriuretický propeptid typu B), hsTNT (vysoce specifický troponin), interleukin 6, interleukin 15, apolipoprotein C-III a solubilní receptor pro AGE (produkty pokročilé glykace). Další studie (van der Leeuw, et al., 2016) ukázala, že predikci KV rizika mimo tradiční rizikové faktory zpřesňují NT-proBNP, osteopontin a matrixová metaloproteináza 3, a to individuálně i v kombinaci. Také v Gersteinově studii z roku 2015 bylo identifikováno 10 biomarkerů, jejichž kombinace zpřesňuje predikci výskytu infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin u diabetiků.

Nové technologie i rozšiřující se soubor dat vycházející z povinnosti výrobců antidiabetik

provádět velké studie hodnotící jejich vliv na KV riziko diabetiků mohou vést k identifikaci nových biomarkerů, které zpřesní odhad rizika KV onemocnění u podskupin diabetiků.

Zásadní otázkou je, zda zlepšení stratifikace diabetiků podle KV rizika povede ke zlepšení klinické péče o tyto pacienty.

Zdroj: Bachmann KN, Wang TJ. Biomarkers of cardiovascular disease: contributions to risk prediction in individuals with diabetes. *Diabetologia*. 2018 May; 61(5): 987-995.

Komentář

Kardiovaskulární komplikace (KVK) jsou nejčastější příčinou úmrtí u diabetiků a významně ovlivňují morbiditu a kvalitu života těchto pacientů. Mezi nejdůležitější řadíme ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkové příhody, ischemickou chorobu dolních končetin a také srdeční selhání. Jejich časná detekce, ale i prevence KVK by měly být společným cílem diabetologů a kardiologů, který by měl vést při správně vedené léčbě i k redukci mortality a morbidit.

Publikovaný přehledový článek shrnuje dosažitelné přístupy a možnosti časně detekce KVK a zabývá se využitím biomarkerů, které by mohly prediktivní možnosti modelů zlepšit. Jako neoptimálnější se jeví vytvoření specifických modelů pro diabetickou populaci zahrnující tradiční rizikové faktory včetně biomarkerů typu cholesterolu, doplněné o další nové biomarkery.

V článku jsou zmíněny tři větší studie, které se zabývaly rozsáhlejšími testováními více kandidátních biomarkerů najednou. Tyto studie identifikovaly 6, 3 a dokonce 10 biomarkerů schopných zlepšit detekci KVK. Jediným biomarkerem, na kterém se shodly všechny tři studie, je NT-proBNP; ostatní jsou odlišné. Testování NT-proBNP je jisté z patofyziologického hlediska



plausibilní, očekávatelné a bude zřejmě aplikovatelné na širší populaci diabetiků. Nicméně výsledky rovněž poukazují na fakt, že jeden biomarker ke zpřesnění modelu pravděpodobně nebude stačit. Skutečnost, že ostatní biomarkery jsou ve studiích odlišné, pravděpodobně souvisí se značnou heterogenitou populace diabetiků. Tyto výsledky vedou k úvaze, zda jednotlivé biomarkery nebo jejich kombinace nebudou mít různou výtěžnost v různých fázích rozvoje diabetu a jeho komplikací. Navíc současně testované biomarkery zlepšují výtěžnost modelů relativně málo.

Dosavadní testování biomarkerů je zejména založené na patofyziologických konceptech uplatňujících se v rozvoji KVK a diabetu, jako je myokardiální postižení, aktivace zánětlivé odpovědi, oxidační stres a další. Problémem však je, pokud se testují biomarkery ze „stejně patofyziologické“ cesty, tak jsou mezi sebou korelovány. Nezlepší se tak jejich diagnostická výtěžnost, pokud je

testujeme zároveň. Nicméně s rozvojem nových metod proteomiky a metabolomiky bude možné testovat mnohem více biomarkerů najednou. Povede to k identifikaci nových „kardiovaskulárních“ nebo i zdánlivě „nekardiovaskulárních“ biomarkerů, což vyústí ve zlepšení diagnostiky KVK.

Otazná je však implementace v klinické praxi, kdy si musíme položit otázku, kdy, koho a co testovat, tak aby výtěžnost následně aplikovaných prediktivních modelů byla co nejvyšší. Další otázkou je reakce na výstup z těchto modelů. Zda a jakým způsobem budeme měnit diagnostická schémata a terapeutické rozhodování u našich pacientů. Toto jsou otázky, na které bude nutné v blízké budoucnosti odpovědět. Nicméně s narůstajícím počtem nových poznatků se zcela jistě objeví otázka další.

doc. MUDr. Josef Kořínek, Ph.D.

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

Parametry spojené se snížením mortality při intenzivní antihyperglykemické léčbě u diabetiků 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním

Nedávno publikovaná práce využívající nové analytické metody Machine Learning Analysis aplikované na výsledky studie ACCORD identifikovala tři parametry, na základě kterých je možné se rozhodnout mezi intenzivní a standardní antihyperglykemickou léčbou u diabetiků 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním.

Randomizovaná, kontrolovaná studie ACCORD zahrnovala 10 251 diabetiků 2. typu a porovnávala standardní (cílová hodnota $HbA_{1c} = 53-63$ mmol/mol) a intenzivní (cílová hodnota $HbA_{1c} < 42$ mmol/mol) antihyperglykemickou léčbu. Pacienti byli ve věku 40–79 let, měli $HbA_{1c} \geq 58$ mmol/mol a kardiovaskulární onemocnění nebo několik kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Byla hodnocena celá řada potenciálních parametrů: věk, pohlaví, rasa, rameno studie, typ a počet antidiabetik včetně inzulínu, délka trvání diabetu, hypoglykemie v posledním týdnu, předchozí bérco-vý vřed nebo amputace, onemocnění nebo operace oka v anamnéze, ztráta vibračního cití, HbA_{1c} , glykemie nalačno, HGI (index glykace hemoglobinu), lipidový profil, sérový kreatinin, glomerulární filtrace, hladina draslíku v séru, mikroalbuminurie, kreatinin v moči, ALT, kreatinin v séru, fosfokináza, systolický a diastolický krevní tlak, srdeční frekvence, BMI, kouření tabáku, fibrilace síní, hypertrofie levé komory, předchozí infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, angina pectoris, koronární intervence, užívání antihypertenziva, hypolipidemika a antikoagulantia/protidestičkové léky. HGI se udává v %



a vypočítá se jako zjištěný HbA_{1c} – předpokládaný HbA_{1c} , kde předpokládaný $HbA_{1c} = 0,009 \times \text{glykemie nalačno (mg/dl)} + 6,8$.

Výsledky ukázaly 4 skupiny pacientů s různou mírou mortality při intenzivní antihyperglykemické léčbě. Nejnižší mortalitu měli pacienti s $HGI < 0,44$; $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ a mladší 61 let. U těchto pacientů, kteří tvořili 9 % hodnocené populace, klesla mortalita díky intenzivní léčbě o 2,3 % (95% CI 0,2–4,5; $p = 0,038$). Nejvyšší mortalita byla při intenzivní léčbě zjištěna u pacientů s $HGI \geq 0,44$. Tato podskupina zahrnovala 25 %

pacientů a mortalita zde vzrostla o 3,7 % (95% CI 1,5–6,0; $p < 0,001$).

Lékaři tedy mohou využít hodnotu HGI, BMI a věk pacienta pro individualizované rozhodnutí, zda diabetikovi 2. typu s kardiovaskulárním rizikem nasadit intenzivní nebo standardní antihyperglykemickou léčbu.

Zdroj: Basu S, Raghavan S, Wexler DJ, Berkowitz SA. Characteristics Associated With Decreased or Increased Mortality Risk From Glycemic Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Machine Learning Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2018 Mar; 41(3): 604-612.

Komentář

Metoda Gradient Forest Analysis, použitá v článku pro analýzu výsledků studie ACCORD, vychází z populární metody strojového učení nazvané náhodný les (Random Forest). Cílem metody bylo statisticky určit, které parametry z celkového souboru parametrů popisující pacienty (věk, pohlaví, rasa, atd. – viz text v kurzívě) nejlépe predikují jejich míru mortality. Metoda to, velmi zjednodušeně řečeno, provede tak, že vytvoří kolekce tzv. náhodných rozhodovacích stromů nad podmnožinou parametrů, které si náhodně vybírá z celkového souboru parametrů. Takový jednotlivý strom poté umí na základě vstupní podmnožiny parametrů



předpovědět, jaká bude míra mortality, ale nemá vysokou přesnost. Zvýšení přesnosti a robustnosti modelu se docílí postavením mnoha takových náhodných stromů (odtud náhodný les) a poté „průměrováním“ jejich odpovědí. Pro představu, v článku jich bylo použito 4 000. Kvalitu výsledného modelu metoda ověřuje na testovacích datech (část dat dopředu vyčleněna z celkového souboru) a proces se případně opakuje. Ve finálním kroku metoda statistickým vyhodnocením vybraných stromů z náhodného lesa vyvodila, že třemi nejsilnějšími prediktory míry mortality pacienta s diabetes 2. typu a kardiovaskulárním rizikem jsou právě HGI, BMI a věk pacienta, a určila i jejich prahové hodnoty.

dr. Ing. Jan Kleindienst
IBM, Česká republika

Výsledky studie SUSTAIN 7: semaglutid prokázal větší přínos než dulaglutid u diabetiků nekompenzovaných na metforminu

Přímé porovnání semaglutidu a dulaglutidu u diabetiků 2. typu, nekompenzovaných při monoterapii metforminem, ukázalo lepší glykemickou kompenzaci a větší snížení tělesné hmotnosti při podávání semaglutidu při srovnatelném bezpeč-

nostním profilu obou léků. Cílových hodnot HbA_{1c} se podařilo dosáhnout u významně většího počtu pacientů léčených semaglutidem. Vše při porovnání vyšších a nižších dávek obou léků.



Do této randomizované, otevřené studie fáze IIIb bylo mezi lednem a červnem 2016 zařazeno 1 201 pacientů ze 194 pracovišť ze 16 zemí. Průměrný věk pacientů byl 55–56 let, vstupní hodnota HbA_{1c} 53–91 mmol/mol (průměr 8,2–8,3 %) při monoterapii metforminem, průměrná vstupní tělesná hmotnost 93–96 kg a 74 % z nich bylo bílé rasy. Byli náhodně přiřazeni k přidání semaglutidu 0,5 mg nebo 1,0 mg nebo dulaglutidu 0,75 mg nebo 1,5 mg vždy 1x týdně s.c. k léčbě metforminem. Primárním sledovaným parametrem byla procentuální změna HbA_{1c} oproti vstupní hodnotě po 40 týdnech léčby. Dále byla sledována změna tělesné hmotnosti a bezpečnost.

Při léčbě semaglutidem 0,5 mg došlo k poklesu HbA_{1c} o 1,5 procentního bodu v porovnání s 1,1 procentního bodu u dulaglutidu 0,75 mg (odhad rozdílu $-0,40$ procentních bodů; 95% CI $-0,55$ až $-0,25$; $p < 0,0001$). Významný rozdíl ve prospěch semaglutidu byl pozorován také u vyšších dávek obou léků. Při podávání semaglutidu 1 mg klesl HbA_{1c} o 1,8 procentních bodů v porovnání s 1,4 procentních bodů ve skupině s dulaglutidem 1,5 mg (odhad rozdílu $-0,41$ procentních bodů; 95% CI $-0,57$ až $-0,25$; $p < 0,0001$).

Tělesná hmotnost se oproti průměrné vstupní hodnotě snížila o 4,6 kg ve skupině se semaglutidem 0,5 mg v porovnání s poklesem o 2,3 kg ve skupině s dulaglutidem 0,75 mg (odhad rozdílu $-2,26$ kg, 95% CI $-3,02$ až $-1,51$; $p < 0,0001$) a ve skupině se semaglutidem 1,0 mg o 6,5 kg v porovnání s 3,0 kg ve skupině s dulaglutidem 1,5 mg (odhad rozdílu $-3,55$ kg; 95% CI $-4,32$ až $-2,78$; $p < 0,0001$).

Hodnoty $HbA_{1c} \leq 6,5$ % dosáhlo významně více pacientů se semaglutidem než s dulaglutidem: 77 % vs. 54 % u nižších dávek a 83 % vs. 68 % u vyšších dávek (obě $p < 0,0001$). Také poklesu HbA_{1c} nejméně o 1 % a snížení tělesné hmotnosti nejméně o 3 % dosáhlo více pacientů se semaglutidem než s dulaglutidem: 53 % vs. 25 % u nižších dávek a 68 % vs. 35 % u vyšších dávek (obě $p < 0,0001$).

Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly gastrointestinální poruchy, které se objevily u 43 % pa-

cientů se semaglutidem 0,5 mg, u 44 % pacientů se semaglutidem 1 mg, u 33 % pacientů s dulaglutidem 0,75 mg a u 48 % pacientů s dulaglutidem 1,5 mg. Nejčastěji se jednalo o nauzeu. GIT poruchy byly také nejčastější příčinou vysazení léčby. Závažná/potvrzená symptomatická hypoglykemie byla zaznamenána u obou léků v 1 % případů při nižší dávce a ve 2 % při vyšší dávce. Při léčbě semaglutidem byl zjištěn také významně vyšší podíl pacientů s $HbA_{1c} < 7$ % a současně bez výskytu závažné/potvrzené symptomatické hypoglykemie a bez nárůstu tělesné hmotnosti: 64 % vs. 34 % u nižší dávky semaglutidu vs. dulaglutidu a 74 % vs. 58 % u vyšších dávek (obě $p < 0,0001$).

Zdroj: Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr; 6(4): 275–286.

Komentář

Výsledky studie SUSTAIN 7: aneb je to ještě mnohem lepší, než jsme doufali...



V České republice se nám nestává často, že by něco bylo mnohem lepší, než jsme doufali. Většina z nás totiž předpokládá (zejména v oblastech jako je zdravotnictví nebo politika), že věci budou špatné, případně ještě horší. Pokud se náhodou stane, že je něco ve skutečnosti lepší, říkáme s uměřeností vlastní českému naturelu a s upřímným překvapením, že to kupodivu není tak špatné. Ale dosti slohového cvičení, titulky jsem totiž nevymyslel jen proto, aby vás zaujal a začali jste také číst, ale hlavně proto, že výsledky studie SUSTAIN 7 jsou opravdu mnohem lepší, než jsme doufali.

Nejprve mi dovoluňte konstatovat, že s nelibostí zjišťuji, že se ze mě postupně stávám pamětník. Pamatuji totiž, když jsem měl to potěšení před nějakými 7 lety přednášet na slavnostním uvedení prvního GLP-1 agonisty exenatidu podávaného 2x denně na český trh. Mimochodem, hned vedle přednášecího pultíku bylo několik terárií



s korovci jedovatými, u kterých byl předchůdce exenatidu – exedin – identifikován¹. Korovci se v teráriích vesele hemžili a pokoušeli se dostat ven a my přednášející jsme se upřímně rozplývali nad tím, že máme v diabetologii lék zlepšující kompenzaci a zároveň snižující krevní tlak a hmotnost bez vyvolání hypoglykemie (kombinace do té doby zcela nevídaná). Vůbec nám nevdalo, že jde o lék, který bylo nutné podávat injekčně 2x denně. Tehdy nás vůbec nenapadlo, že bychom mohli mít léky ze stejné skupiny, které si bude pacient moci aplikovat jen jednou týdně a které budou mnohem účinnější než klasický exenatid. A tak jsme se přes exenatid podávány 2x denně dostali až k exenatidu aplikovanému 1x týdně a posléze k dulaglutidu, jehož aplikace (také 1x týdně) je tak snadná, že by ji určitě zvládnul i sám ještě korovec. Studie SUSTAIN 7 však jde ještě dále, protože porovnává dva vynikající GLP-1 agonisty s aplikací 1x týdně – již zmíněný dulaglutid a semaglutid, což je týdenní GLP-1 agonista s výbornou účinností jak na snížení glykovaného hemoglobinu, tak i tělesné hmotnosti. Semaglutid všechny příjemně překvapil již výsledky preregistrační kardiovaskulární studie SUSTAIN 6, kde jeho podávání u pacientů s anamnézou kardiovaskulární příhody nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem snížilo kombinovaný kardiovaskulární cíl (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozkové příhody) o impresivních 26 %.²

Do studie SUSTAIN 7 bylo zařazeno 1 201 pacientů léčených metforminem s průměrným věkem 55–56 let, vstupní hodnotou HbA_{1c} 8,2–8,3 %, tělesnou hmotností 93–96 kg, kteří byli randomizováni na nasazení semaglutidu 0,5 mg nebo 1,0 mg nebo dulaglutidu 0,75 mg nebo 1,5 mg vždy 1x týdně.³ Primárním sledovaným parametrem byla změna HbA_{1c} oproti vstupní hodnotě po 40 týdnech léčby. Dále byla sledována změna tělesné hmotnosti a bezpečnost léčby. Při léčbě semaglutidem 0,5 mg došlo k poklesu HbA_{1c} o 1,5 % v porovnání s 1,1 % u dulaglutidu 0,75 mg. Při podávání semaglutidu 1 mg klesl HbA_{1c} o 1,8 % v porovnání s 1,4 % ve skupině s dulaglutidem 1,5 mg. Tělesná hmotnost se oproti průměrné vstupní hodnotě snížila o 4,6 kg ve skupině se semaglutidem 0,5 mg v porovnání s po-

klesem o 2,3 kg ve skupině s dulaglutidem 0,75 mg a ve skupině se semaglutidem 1,0 mg o 6,5 kg v porovnání se 3,0 kg ve skupině s dulaglutidem 1,5 mg. Poklesu hodnoty HbA_{1c} ≤ 48 mmol/mol dosáhlo u vyšších dávek obou léků významně více pacientů léčených semaglutidem 83 % vs. 68 % pacientů léčených dulaglutidem.

A teď proč jsem v názvu svého komentáře použil slova „ještě lepší, než jsme doufali“. Skvělá zpráva je, že máme k dispozici hned dva léky, které dokáží u dvou třetin nebo ještě vyššího procenta pacientů snížit HbA_{1c} pod 48 mmol/mol, což je záležitost téměř nevídaná. Zároveň také výrazně klesá tělesná hmotnost a nejsou přítomny žádné nečekané a zásadní nežádoucí účinky. U semaglutidu je vyšší účinnost spojena s mírně častějším výskytem nežádoucích gastrointestinálních účinků (44 % u vyšší dávky semaglutidu vs. 33 % u vyšší dávky dulaglutidu), nicméně toto procento je jistě možné považovat za dobře akceptovatelné zejména s ohledem na fakt, že podobně jako u jiných GLP-1 agonistů procento pacientů s nežádoucími účinky při delším podávání postupně klesá. Můžeme se tedy jen těšit, až si i semaglutid budeme moci vyzkoušet v klinické praxi v České republice. Již nyní je možné dobře individualizovat léčbu i v rámci skupiny GLP-1 agonistů a kromě uvedení semaglutidu do klinické praxe budeme se zájmem očekávat i výsledky studie REWIND, jejímž cílem je prokázat kardiovaskulární bezpečnost dulaglutidu u pacientů s anamnézou kardiovaskulární příhody nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem.⁴ Věřme, že kromě faktu, že uvedené léky budou dostupné na českém trhu, dojde postupně i ke změně postoje plátců zdravotního pojištění, který umožní předepisovat tato moderní antidiabetika více pacientům.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Centrum diabetologie
a Centrum experimentální medicíny, IKEM

Zdroje:

1. Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS et al. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1843-52.
2. Marso SP, Holst AG, Vilsboll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376: 891-2.



3. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase

3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 275-86.
4. Scheen AJ. Dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 485-96.

Screening diabetu: HbA_{1c} nebo glykemie nalačno?

Vzhledem k pokračující diskusi o využitelnosti hodnoty glykovaného hemoglobinu nebo glykemie nalačno pro populační screening diabetu a o optimální hraniční hodnotě u obou testů, provedli němečtí autoři metaanalýzu publikovaných studií s cílem vnést světlo do této problematiky.

Využili informace z 9 studií ze dvou přehledových článků publikovaných v roce 2007 (Bennet et al., *Diabet Med*) a 2013 (Kodama et al., *Diabetes metab Res Rev*) a pomocí nedávno navrženého modelu pro metaanalytické porovnání dvou diagnostických testů porovnali specificitu a senzitivitu různých prahových hodnot glykemie nalačno a HbA_{1c} pro záchyt diabetu 2. typu. Využili ROC křivky (receiver

operating characteristic). Přítomnost diabetu byla definována jako glykemie $\geq 11,1$ mmol/l po 2 hodinách v rámci orálního glukózového tolerančního testu (oGTT). U všech pacientů byl stanoven HbA_{1c}, glykemie nalačno a proveden oGTT.

Výsledky ukázaly, že mezi výkonností obou diagnostických metod není při screeningu diabetu významný rozdíl. Optimální prahová hodnota leží v pásmu mezi 42 a 44 mmol/mol u HbA_{1c} a mezi 6,2–6,4 mmol/l u glykemie nalačno.

Zdroj: Hoyer A, Rathmann W, Kuss O. Utility of HbA_{1c} and fasting plasma glucose for screening of Type 2 diabetes: a meta-analysis of full ROC curves. *Diabet Med*. 2018 Mar; 35(3): 317-322.

Komentář

Současná doporučení pro diagnostiku diabetu v České republice využívají tři možnosti. Zprv u pacienta s klinickými příznaky diabetu a nálezu náhodné glykemie $> 11,0$ mmol/l je diagnóza diabetu jasná, nicméně druhou možností je potvrzení podle glykemie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l. Při nálezu hraniční glykemie nalačno, tj. mezi 5,6–6,9 mmol/l se doporučuje třetí možnost, tj. provést oGTT. Nález glykemie $> 11,0$ mmol/l za 2 hod. pak diagnózu diabetu potvrzuje. Naše doporučení tudíž nevyužívají HbA_{1c} k diagnostice diabetu, a to z důvodu různých metod používaných pro stanovení HbA_{1c} a neprovedené unifikace, jako tomu bylo v USA. Nicméně HbA_{1c} lze použít při screeningu prediabetu při hodnotách HbA_{1c} ≥ 39 mmol/mol.



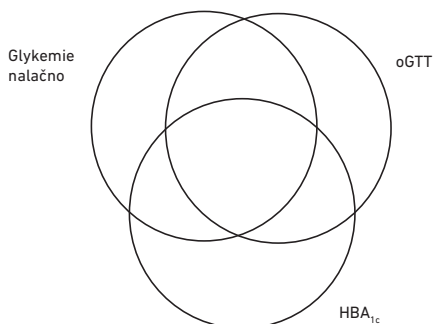
Praktické zkušenosti s uvedenými způsoby včetně využití HbA_{1c} ukázaly, že populace diagnostikovaných diabetiků nejsou zcela identické, ale že v určitém procentu se liší, kdežto jen u části lze potvrdit diagnózu současně všemi třemi stanoveními, tj. glykemií nalačno, glykemií za 2 hod. při oGTT nebo pomocí HbA_{1c} (obrázek). Zatímco glykemie nalačno a za 2 hod. při oGTT jsou ovlivněny rozdíly ve fyziologické regulaci glykemie, HbA_{1c} je veličinou odvozenou, která závisí nejen na dlouhodobém průměru glykemií, ale též na vlastnostech glykačního a deglykačního procesu. HbA_{1c} byl navržen americkou společností při IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) jako indikátor rozvoje komplikací, které jsou na dlouhodobé kompenzaci závislé. Navíc IFCC doložila větší stabilitu HbA_{1c} a menší variabilitu jeho měřených hodnot na rozdíl od velmi variabilní glykemie. Pokud však není proces stanovení unifikován, pak hodnocení HbA_{1c} ve vztahu k diagnostice diabetu může přinášet více problémů než užitku.



Předložená studie zpracovává metaanalýzu dvou systematických studií, přičemž srovnává glykemie nalačno a HbA_{1c} s glykemií za 2 hod. při oGTT jako zlatým standardem. Snaží se tudíž nalézt hodnoty obou proměnných (glykemie nalačno a HbA_{1c}), při nichž by se diagnóza diabetu shodovala s diagnózou stanovenou při oGTT. Autoři nalézají HbA_{1c} v rozpětí 42–44 mmol/mol a glykemie nalačno v rozpětí 6,2–6,4 mmol/l jako hraniční pro stanovení diagnózy diabetu, tedy odpovídající glykemie 11,0 mmol/l za 2 hod. při oGTT. Obojí to posouvá diagnostická kritéria těchto stanovení do pásma prediabetu. Dosavadní doporučení Americké Diabetologické Asociace (ADA) z roku 2018 pro stanovení diagnózy diabetu je $HbA_{1c} > 6,5\%$ (= 48 mmol/mol dle IFCC). Z výsledků této studie tudíž vyplývá, že použitím snížených hraničních hodnot by došlo k navýšení počtu diabetiků, kteří by jinak byli diagnostikováni podle glykemie nalačno anebo HbA_{1c} jako prediabetici. Jde o všechny osoby, u nichž by glykemie nalačno $> 6,4$ mmol/l nebo $HbA_{1c} > 44$ mmol/mol již signalizovala diagnózu diabetu.

Na základě této studie se vynořuje několik otázek. Jak by měl být diagnostikován diabetes, když použitím tří ukazatelů dostaneme rozdílné populace při použití dosavadních kritérií? Který z ukazatelů je nevhodnějším pro diagnostiku diabetu? Je vhodné nastavit srovnatelnost glykemie nalačno a HbA_{1c} s glykemií za 2 hod. při oGTT a používat snížené hodnoty obou parametrů k diagnostice diabetu?

Je zřejmé, že výskyt diabetu v populaci může kolísat podle toho, který parametr se pro diagnózu použije. V tom se pak mohou lišit epidemiologická



data z různých zemí. V naší populaci se využívá glykemie nalačno nebo za 2 hod. při oGTT, kdežto HbA_{1c} se nepoužívá. Vzhledem ke stále větší orientaci na vyhledávání poruch glukózové homeostázy u osob bez klinických příznaků diabetu se doporučuje provádět screening u osob s rizikovými faktory, resp. ve věkové kategorii nad 45 let jednou za dva roky. Zatímco glykemie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l zařadí jednoznačně všechny osoby mezi diabetiky, hraniční glykemie nalačno znamená diagnózu diabetu jen pro ty, kteří dosáhnou za 2 hod. při oGTT glykemie $> 11,0$ mmol/l. Podle diskutované studie by tito diabetici měli mít glykemie nalačno $> 6,4$ mmol/l, kdežto nižší glykemie nalačno by měla diagnózu diabetu vylučovat. Nelze však vyloučit diagnózu diabetu i u některých osob s glykemií nalačno 5,6–6,4 mmol/l.

Z hlediska tzv. glykemické (metabolické) paměti je jistě vhodné odhalovat poruchu glukózové homeostázy co nejdříve a pak na ni adekvátně reagovat terapeuticky. To má svůj význam pro prevenci vývoje mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací a může to opodstatňovat stanovení diagnózy pomocí přísnějších kritérií. Pokud se stanoví diagnóza prediabetu umožňující včasná opatření včetně např. farmakoterapie metforminem, která budou srovnatelná se situací vedenou při stejných výsledcích jako diabetes (viz glykemie nalačno 6,4 mmol/l), pak se jedná jen o formální zařazení. Jiná situace nastane, pokud jsou některá farmakologická opatření vázána jen na diagnózu diabetu. V takovém případě je časnější diagnóza diabetu opodstatněná.

Studie tedy přináší klíčovou otázku, neboť posouvá hranici diagnózy diabetu podle glykemie nalačno a též i podle HbA_{1c} k nižším hodnotám. Bude proto jisté i předmětem dalších analýz, zda zůstanou současné kritéria pro diagnózu diabetu podle glykemie nalačno a glykovaného hemoglobinu nebo zda dojde k jejich posunu k nižším hodnotám. Přesto se jedná jen o arbitrární rozhodnutí, na něž se pak váže naše terapeutické uvažování. Rozhodující je, jak se promítne stanovená porucha glukózové homeostázy (ať diabetes nebo prediabetes) do léčebných opatření u daného pacienta.

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



Volba mezi inhibitory DPP4 a SGLT2 u diabetiků 2. typu nekompenzovaných na metforminu

Zhruba polovina diabetiků 2. typu nedosahuje doporučených cílových hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). U pacientů, kteří užívají monoterapii metforminem, máme v této situaci řadu terapeutických možností a potřebná je individualizace léčby. U nemocných s kardiovaskulárním onemocněním je doporučen empagliflozin a liraglutid. U ostatních pacientů se v praxi obvykle rozhodujeme mezi inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4i) a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i). Dr. Goldenberg z Newyorské všeobecné nemocnice v Torontu analyzoval výsledky významných klinických studií a v přehledovém článku porovnal účinnost těchto tříd antidiabetik po přidání k metforminu na kompenzaci glykemie v závislosti na vstupní hodnotě HbA_{1c} , rychlosti glomerulární filtrace a věku. Výsledky mohou pomoci při výběru vhodného přípravku přidaného k metforminu u jednotlivých pacientů.

U nekompenzovaných diabetiků na monoterapii metforminem s HbA_{1c} do 80 až 85 mmol/mol (kteří tvoří většinu) je dosaženo mírně většího poklesu HbA_{1c} po přidání DPP-4i než SGLT2i. Při vyšších hodnotách HbA_{1c} dochází naopak k většímu snížení při léčbě SGLT2i. Pokud je ovšem $HbA_{1c} > 80$ mmol/mol, je vhodné zvážit přidání kombinace DPP-4i a SGLT2i, pomocí které lze včas dosáhnout kompenzace glykemie, vzhledem k nízké pravděpodobnosti dosažení cílových hodnot HbA_{1c} při přidání jednoho léku.

U pacientů se sníženou renální funkcí se jako vhodnější jeví DPP-4i, protože jejich účinnost na rozdíl od SGLT2i se snižující se glomerulární filtrací neklesá. Rovněž u starších diabetiků si DPP-4i zachovávají účinnost i dobrou snášenlivost. U SGLT2i může ve vyšších věkových skupinách docházet k poklesu účinnosti z důvodu snižující se renální funkce a k častějšímu výskytu nežádoucích účinků souvisejících s objemem.

Zdroj: Goldenberg RM. Choosing Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors, or Both, as Add-ons to Metformin: Patient Baseline Characteristics Are Crucial. *Clin Ther.* 2017 Dec; 39(12): 2438-2447.

Komentář

Jen houšť a více takovýchto publikací, chce se mi volat. V pustině metodicky čistých, statisticky vypiplaných a formálně dokonalejších originálních prací, které jsou publikovány byvše sponzorovány výrobci antidiabetik, je toto sdělení velmi cenné. Přináší totiž do klinické praxe a interpretace výsledků rozum a vhled sledující logiku patofyziologie.



První metaanalýzy prvního z gliflozinů udávaly průměrný zisk glykohemoglobinu okolo 0,4 %, což bylo trochu méně než 0,8 % poskytnutých gliptiny. V téže době probíhaly bitvy o to, který z gliptinů je účinnější. V rámci tohoto střetu zazněla nejvýrazněji analýza, kterou zadal výrobce sitagliptinu, a která jasně prokázala, že absolutní pokles glykohemoglobinu je definován v první řadě účinností vlastního antidiabetika a současně vstupním glykohemoglobinem. Stačilo tedy zařadit špatně kompenzované pacienty, a rázem to vypadalo, že máte účinnější látku. Výsledku si byli dobře vědomi výrobci gliflozinů, stejně jako skutečnosti, že u této skupiny antidiabetik je efekt na glykemii závislý spíše exponenciálně než lineárně. S těmito informacemi můžete navrhnout studii, která prokáže, co potřebujete – glifloziny jsou účinnější než gliptiny.

Každý, kdo předepisuje soudně obě skupiny antidiabetik vidí v běžné praxi to, co zjistili autoři komentované práce, dochází tak k jednoznačnému závěru – u relativně dobře kompenzovaného pacienta je po metforminu ideální gliptin (nebo pioglitazon), glifloziny jsou indikovány a mají pozitivní přínos u pacientů velmi špatně kompenzovaných, resp. těch, kteří jsou léčeni inzulinem, resp. jsou v sek. prevenci. Jak jednoduché. A to ještě do hodnocení nemotáme nežádoucí účinky.

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



Bimagrumab by mohl být novým lékem u diabetu 2. typu díky zvýšení inzulínové senzitivity

Bimagrumab prokázal v malé studii u dobrovolníků s inzulínovou rezistencí příznivý vliv na tělesné složení a zvýšení inzulínové senzitivity, aniž by účastníci měnili stravovací zvyklosti a pohybovou aktivitu.

Bimagrumab (Novartis) je plně humanizovaná, monoklonální protilátka, která se váže na receptory pro aktivin typu II A a B. Brání tak navázání přirozených ligand, jako je myostatin a aktivin. V předchozích studiích vedla jediná dávka bimagrumabu ke zvýšení objemu stehenních svalů a snížení množství tukové hmoty v porovnání s placebem u zdravých štíhlých osob.

Do této výzkumné, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie, která proběhla v 1 centru v Kalifornii, bylo zařazeno 16 dobrovolníků s inzulínovou rezistencí. Účastníci dostali jednu dávku bimagrumabu nebo placebo. Po 10 týdnech u nich byla vyšetřena inzulínová senzitivita pomocí hyperinulinemického-euglykemického clampu a i.v. glukózového tolerančního testu (IVGTT) a dále tělesné složení pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie a pozitronové emisní tomografie.

Účastníci byli ve věku 18–65 let a inzulínová rezistence byla definována jako HOMA IR $\geq 2,6$, nebo jako glykemie 7,8–11 mmol/l za 2 hodiny po perorálním podání 75 g glukózy.

Vstupní hodnota BMI činila 29,3 kg/m². V porovnání s placebem vedl bimagrumab po 10 týdnech ke zvýšení množství netukové tělesné hmoty o 2,7 % ($p < 0,05$) a k redukci tukové tkáně o 7,9 % ($p = 0,011$), aniž by došlo ke změně tělesné hmotnosti. Podání bimagrumabu bylo také spojeno s poklesem HbA_{1c} o 0,21 % po 18 týdnech ($p < 0,001$) a se zvýšením inzulínové senzitivity o 20 % dle clampu a o 40 % dle IVGTT.

V současné době probíhá studie, která hodnotí bimagrumab přidaný ke kalorické restrikci u obézních diabetiků 2. typu. Ukáže, zda se zjištění z této pilotní studie projeví ve vlivu bimagrumabu na tělesné složení, tělesnou hmotnost a metabolické parametry u těchto pacientů.

Zdroj: Garito T, Roubenoff R, Hompesch M, et al. Bimagrumab improves body composition and insulin sensitivity in insulin-resistant individuals. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jan; 20(1): 94-102.

Komentář

Animální studie v minulosti ukázaly, že ligandy receptoru II pro aktivin (např. myostatin, GDF 11 a activin) negativně ovlivňují růst svalové tkáně a zásah do této dráhy může vést ke změně složení těla. Potenciální nárůst svalové



hmoty při ovlivnění této osy je předmětem pozornosti odborníků na svalové dystrofie, ale má velkou publicitu i v „šedé“ zóně sportovní medicíny. Nicméně změna složení těla se u animálních modelů opakovaně příznivě promítla i do zlepšení inzulínové senzitivity, což vedlo ke zvýšení zájmu ze strany specialistů na poruchy metabolismu. Důvodem tohoto zájmu je vysoká incidence inzulínové rezistence v populaci a její nepříznivé klinické důsledky, z nichž uvádíme zvýšení rizika rozvoje diabetu. V poslední dekádě již byly preklinicky i klinicky testovány monoklonální protilátky, zabraňující přirozeným ligandům vazbu na receptor II pro aktivin. Klinický vývoj stamulumabu byl přerušen, ale nyní je bimagrumab dalším testovaným léčivem, u něhož je prokázáno zvýšení objemu svalové tkáně a naopak redukce objemu tukové tkáně a to v podobném rozsahu cca 6 % (hodnoceno po 10 týdnech od aplikace).



Získané výsledky z této práce, t.j. nárůst netukové tělesné hmoty a současný pokles tukové tělesné hmoty nebyly doposud pozorovány u žádného jiného léčiva. Mechanismus účinku bimagrumabu na tukovou tkáň není jasný a nelze vyloučit nepřímý efekt působením na svalovou tkáň, kterým dojde k ovlivnění celkové energetické rovnováhy, jenž se projeví poklesem tukových rezerv. Takto dosažená změna složení těla byla spojena se signifikantním poklesem inzulinové rezistence hodnocené dvěma nezávislými metodami. V podobném rozsahu pozorujeme takové metabolické změny u osob, které podstoupily redukci tělesné hmotnosti.

Zajímavým momentem je trend k příznivému účinku blokady receptoru pro aktivin na aktivitu hnědé tukové tkáně, která může být vyvolána

následkem aktivace mitochondriálního oxidativního metabolismu. Podobně jako u chladového stimulu došlo po podání bimagrumabu ke zmenšení objemu této tkáně svědčící pro aktivaci oxidace nitrobuněčných triglyceridů.

Z metodologického hlediska se jedná sice o malou „explorativní“ studii, v níž byla studována heterogenní skupina osob ve smyslu hodnot BMI a nebyly specificky hodnoceny faktory životosprávy (dieta a pohybová aktivita). I přes tyto limity jsou výsledky účinnosti bimagrumabu slibným krokem, který případně přispěje k vývoji léčiv modulujících důsledky obezity.

MUDr. Marek Honka
Diabetologická a endokrinologická
ambulace, Hlučín

Plicní mikroangiopatie u diabetiků

Časopis Diabetes Care nedávno uveřejnil výsledky studie, která hodnotila přítomnost plicní mikroangiopatie u diabetiků pomocí nového echokardiografického markeru, a její souvislost se sníženou kapacitou zátěže. Nová metoda spočívá v kvantifikaci průchodu kontrastních agitovaných bublinek plicemi (injekční aplikace koloidního kontrastního roztoku a její echokardiografický záchyt v levém srdci) během zátěže (PTAC – pulmonary transit of agitated contrast bubbles).

Zařazeno bylo 20 diabetiků 1. typu, 20 diabetiků 2. typu a 20 kontrol, kteří v průběhu 1 týdne podstoupili kardiopulmonální zátěžový test (s maximální spotřebou kyslíku, VO_{2max}) a bicyklové zátěžové echokardiografické vyšetření v polosedě. Kromě PTAC, který byl kategorizován na vysoký a nízký, byl během zátěže echokardiograficky hodnocen srdeční výdej, tlaky v plicních tepnách a funkce obou komor.

Diabetici i kontroly byli podobného věku (44 a 43 let) a zastoupení mužů činilo 70 %, resp. 65 %. Vět-

šina diabetiků byla obézních se střední kompenzací diabetu a průměrnou délkou trvání diabetu 16 let. Polovina diabetiků 1. i 2. typu měla mikrovaskulární komplikace. Tito pacienti měli také vyšší BMI, horší glykemickou kompenzaci a delší trvání diabetu.

Výsledky ukázaly častější výskyt nízkého PTAC při maximální zátěži u diabetiků než u kontrol: 41 % vs. 12,5 %, ($p = 0,041$), a to zejména u diabetiků s přítomností mikrovaskulárních komplikací (u 55 % vs. u 23 % diabetiků bez komplikací). Pacienti s nižším PTAC byli celkově starší (53 vs. 38 let) a měli vyšší BMI (29 vs. 26 kg/m^2). V porovnání se skupinou s vyšším PTAC byla při nižším PTAC zjištěna o 24 % nižší VO_{2max} ($p = 0,006$), snížená funkce pravé komory ($p = 0,015$) a vyšší tlaky v plicních tepnách ($p = 0,02$).

Autoři uzavírají, že PTAC by mohl být jednoduchý surogátní marker plicní mikroangiopatie, která má významný dopad na kardiovaskulární funkce a kapacitu zátěže.



Zdroj: Roberts TJ, Burns AT, Maclsaac RJ, et al. Diagnosis and Significance of Pulmonary Microvascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Apr; 41(4): 854-861.

Komentář

Dovolil bych si velmi kritický komentář k této práci. A to až tak, že být recenzentem tohoto článku v *Diabetes Care*, nepřijmu jej k publikaci.



Základní myšlenka autorů byla, že když umí stanovit poruchu plicních kapilár, chtějí prokázat její negativní vliv na zdatnost pacientů. Ovšem jak je všeobecně známo, mikroangiopatie – všech orgánů – se vyvíjí rychleji a dříve u špatně kompenzovaného diabetu. Kromě toho lze v článku najít i jeden zátěžový parametr svědčící pro špatně fungující analyzátor dýchacích plynů při zátěži.

K ultrazvukové metodice nejsem schopen podat komentář. Nijak nevylučuji, že to je skvělá metoda na zjištění plicní mikroangiopatie, ale z článku rozhodně nevyplývá, že mikroangiopatie v plicích poškodí pacienta rychleji než (pravděpodobně stejně rychle se vyvíjející) mikroangiopatie myokardu

a ledvin, a že je mikroangiopatie příčinou a ne následkem. Autoři také neměřili (zcela nesmyslně – stačí se na to ptát během zátěže) ani subjektivní pocit dušnosti, kterou bych při mikroangiopatii plic očekával větší. Parametr V_E/VCO_2 (nepřímo úměrný ventilační efektivitě) je podstatný, V_E/VCO_2 ale roste v běžné populaci i s mírou obezity.

Podle mého názoru měli vzít autoři co nejpodobnější skupiny diabetiků – stejně staré, stejného pohlaví, podobně obézní, nekuřáky, s dobrou compliance k léčbě a stejnou pohybovou aktivitou – a zjistit, zda ti, kteří mají plicní mikroangiopatii, se v něčem liší od těch, kteří ji nemají. Zejména v zátěžových respiračních a oběhových parametrech a v subjektivním vnímání dušnosti a intenzity zátěže. To by byl článek, který bych si s chutí přečetl. Hodnotit proti sobě skupinu osob s nízkým PTAC a vysokým PTAC, které se liší o 15 let věku, prostě nejde. Zdatnost v procentech věkové normy navíc dle autorů nemají osoby s nízkým PTAC významně jinou než osoby s vysokým PTAC. Porovnávat diabetiky (vyšší BMI, více kuřáků, málo pohybu, atd.) se zdravými jedinci také není ono.

doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.
primář OTL FN Motol, Praha

www.dm2t.cz



**ucelené informace o diabetu 2. typu,
jeho diagnostice a léčbě**



aktuality KAŽDÝ DEN



odborné články, komentáře, výsledky klinických studií, kalendář akcí

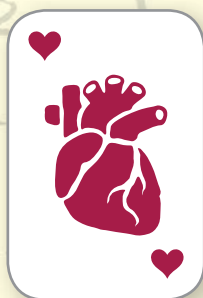
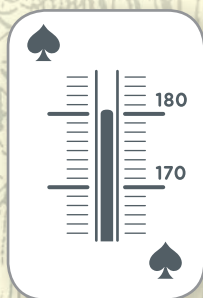
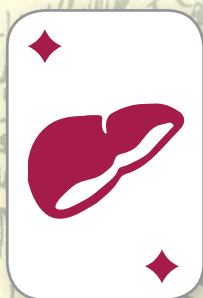
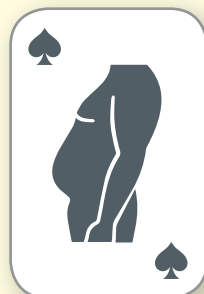
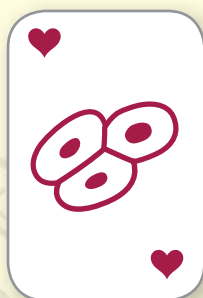


kazuistiky, zpravodajství z domácích a zahraničních kongresů



prestižní redakční rada pod vedením
prof. MUDr. Milana Kvapila, CSc.





Kongres ambulantní diabetologie

„Aktuality v diabetologii Poděbrady 2018“

**1.-3. 11. 2018
Lázeňská kolonáda v Poděbradech**

www.kongresAD.cz • www.gsymposion.cz



Další novinky ze světové odborné literatury – stručný přehled

1

Způsob úpravy masa, bez ohledu na jeho zkonsumované množství, ovlivňuje riziko rozvoje diabetu. Zjistili to vědci z Harvardské univerzity při analýze tří prospektivních kohortových studií (Nurses' Health Study I a II a Health Professional Follow-up Study). Nežádoucí je úprava na přímém ohni anebo při vysoké teplotě, a to u červeného i kuřecího masa.

Zdroj: Liu G, Zong G, Wu K, et al. Meat Cooking Methods and Risk of Type 2 Diabetes: Results From Three Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2018 May; 41(5): 1049-1060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29530926>

2

Již více než 20 let před stanovením diagnózy diabetu lze u budoucích diabetiků zaznamenat mírné zvýšení glykemie nalačno a hladiny triglyceridů. Ukázala to analýza dat ze švédské studie AMORIS zahrnující téměř 300 tisíc osob bez diabetu vyšetřených v letech 1985–1996 a sledovaných až do roku 2012. Znamená to, že diabetogenní pochody související s inzulinovou rezistencí se rozbíhají již dlouho před rozvojem diabetu.

Zdroj: Malmström H, Walldius G, Carlsson S, et al. Elevations of metabolic risk factors 20 years or more before diagnosis of type 2 diabetes: Experience from the AMORIS study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun; 20(6): 1419-1426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29400911>

3

Podle výsledků švédské studie případů a kontrol a norské studie HUNT je nadváha/obezita spojena se zvýšeným rizikem latentního autoimunitního diabetu (LADA), a to zejména při pozitivní rodinné anamnéze diabetu. To potvrzuje hypotézu, že i přes autoimunitní povahu tohoto onemocnění mohou mít na jeho rozvoj vliv i faktory zvyšující inzulinovou rezistenci, jako je obezita a nadváha.

Zdroj: Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018 Jun; 61(6): 1333-1343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29589073>

4

Podle údajů ze studie Nurses' Health Study II se u lesbických a bisexuálních žen rozvíjí diabetes 2. typu v nižším věku než u heterosexuálních žen. Jedním z hlavních důvodů je jejich vyšší průměrný BMI. Prevalence diabetu 2. typu je u této skupiny o 27 % vyšší než u žen s většinou sexuální orientací.

Zdroj: Cortliss HL, VanKim NA, Jun HJ, et al. Risk of Type 2 Diabetes Among Lesbian, Bisexual, and Heterosexual Women: Findings From the Nurses' Health Study II. *Diabetes Care*. 2018 Jul; 41(7): 1448-1454. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29720541>

5

V nově publikované metaanalýze 18 studií s 26 123 účastníky bylo zjištěno, že protilátky proti PCSK9, alirocumab a evolocumab, nemají významný vliv na riziko nově vzniklého diabetu ani na homeostázu glukózy. Tuto skutečnost nijak neovlivnil ani věk, BMI, pohlaví, délka léčby ani procentuální změna hladiny LDL cholesterolu.

Zdroj: Cao YX, Liu HH, Dong QT, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun; 20(6): 1391-1398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29377473>

6

Dlouhé nepřerušované sezení je z hlediska postprandiální hyperglykemie více rizikové u osob s inzulinovou rezistencí než bez inzulinové rezistence. Ukázala to sdružená analýza 3 randomizovaných zkřížených studií s osobami s nadváhou/obezitou, které měly normální nebo porušený metabolismus glykózy/diabetes mellitus. Toto zjištění může pomoci individualizovat doporučení pro fyzickou aktivitu diabetiků.

Zdroj: Dempsey PC, Larsen RN, Winkler EAH, et al. Prolonged uninterrupted sitting elevates postprandial hyperglycaemia proportional to degree of insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun; 20(6): 1526-1530. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29431272>



7

Zdá se, že preference denní doby a doby jídla během dne by mohla být novým potenciálně modifikovatelným rizikovým faktorem obezity u diabetiků 2. typu. Podle nové studie je riziková pozdní snídaně a preference večera.

Zdroj: Nimitphong H, Siwasaranond N, Saetung S, et al. The relationship among breakfast time, morningness-eveningness preference and body mass index in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018 Jul; 5(7): 964-971.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653027>

8

Metaanalýza 13 randomizovaných, kontrolovaných studií se 4 330 diabetiky 2. typu potvrdila, že agonisté GLP-1 v porovnání s inhibitory DPP-4 více snižují HbA_{1c} a tělesnou hmotnost, při srovnatelném riziku hypoglykemie a vyšším výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků. Změna léčby z inhibitoru DPP-4 na agonistu GLP-1 v 5 intervenčních studiích vedla k průměrnému snížení HbA_{1c} o 0,69 % a tělesné hmotnosti o 2,25 kg.

Zdroj: Tran S, Retnakaran R, Zinman B, Kramer CK. Efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the management of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb; 20 Suppl 1: 68-76.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29364587>

9

Studie, která po dobu 2 let porovnávala 2 postupy udržovací léčby po 3týdenní indukční intenzivní terapii inzulinem u časného diabetu 2. typu, ukázala, že z hlediska zachování funkce β -buněk a glykemické kompenzace je vhodnější každodenní podávání metforminu než intermitentní intenzivní inzulinová terapie aplikovaná až po dobu 2 týdnů každé 3 měsíce.

Zdroj: Retnakaran R, Choi H, Ye C, et al. Two-year trial of intermittent insulin therapy vs metformin for the preservation of β -cell function after initial short-term intensive insulin induction in early type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun; 20(6): 1399-1407.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29377408>

10

Přidání SGLT2 inhibitorů k inzulinu u diabetiků 1. typu vede podle metaanalýzy 14 prospektivních, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií k významnému poklesu HbA_{1c}, glykemie na-

lačno, tělesné hmotnosti, systolického tlaku krve a potřebné bazální i bolusové dávky inzulinu bez zvýšení rizika hypoglykemie. Zjištěn byl ale zhruba trojnásobně vyšší výskyt diabetické ketoacidózy a infekcí močových cest.

Zdroj: Yamada T, Shojima N, Noma H, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul; 20(7): 1755-1761.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29451721>

11

Při použití injekčního pera s aplikací inzulinu aktivovanou tlakem krytu jehly proti pokožce (Novo Nordisk) dosáhli účastníci otevřené, randomizované, kontrolované studie 97% úspěšnosti podání. V porovnání s perem FlexPen (Novo Nordisk) uváděli tito diabetici 1. i 2. typu se zkušenostmi s podáváním subkutánních injekcí srovnatelnou bolest i pohodlí při podání, přičemž většina z nich by dala přednost peru bez nutnosti stisku tlačítka.

Zdroj: Zijlstra E, Coester HV, Heise T, et al. Injecting without pressing a button: An exploratory study of a shield-triggered injection mechanism. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May; 20(5): 1140-1147.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369493>

12

Povědomí o komplikacích diabetu postihujících mozek je podle irské průřezové studie nízké jak u diabetiků, tak u obecné populace. Zatímco o riziku poškození ledvin a očí u diabetu vědělo 84 % respondentů, povědomí o zvýšeném riziku demence mělo jen 35 % z nich. Potřebná je také vyšší informovanost o modifikovatelných rizikových faktorech demence.

Zdroj: Dolan C, Glynn R, Griffin S, et al. Brain complications of diabetes mellitus: a cross-sectional study of awareness among individuals with diabetes and the general population in Ireland. *Diabet Med*. 2018 Jul; 35(7): 871-879.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653018>

13

Časté návštěvy sauny jsou podle 15leté finské studie spojeny s nižším rizikem cévních mozkových příhod. Jde o studii provedenou u 1 628 mužů a žen ve věku 53–74 let, bez předchozí CMP, která porovnávala frekvenci návštěv sauny 1x, 2–3x a 4–7x týdně. Výsledky nebyly ovlivněny mírou



fyzické aktivity, věkem, pohlavím ani dalšími klinickými charakteristikami účastníků a týkají se ischemické a v menší míře i hemoragické CMP.

Zdroj: Kunutsor SK, Khan H, Zaccardi F, et al. Sauna bathing reduces the risk of stroke in Finnish men and women: A prospective cohort study. *Neurology*. 2018 May 29; 90(22): e1937-e1944.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29720543>

14

Náklady na zdravotní péči diabetiků (v období 2001–2012) diagnostikovaných v rámci screeningu (v období 2001–2006) byly v dánské retrospektivní analýze nižší než u diabetiků diagnostikovaných mimo screening (v období 2001–2009). Náklady na screening (dotazník s následným vyšetřením osob se středním a vysokým rizikem diabetu) se vrátily do 2 let.

Zdroj: Sortsø C, Komkova A, Sandbæk A, et al. Effect of screening for type 2 diabetes on healthcare costs: a register-based study among 139,075 individuals diagnosed with diabetes in Denmark between 2001 and 2009. *Diabetologia*. 2018 Jun; 61(6): 1306-1314.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29549417>

15

Přímé zdravotnické náklady na léčbu diabetiků (mužů i žen) vzrostou v posledním roce jejich života téměř dvojnásobně (1,947krát) oproti předcházejícímu roku. Ukázala to analýza dat retrospektivní studie provedené u 10 649 dospělých diabetiků z Hongkongu, kteří zemřeli v roce 2013.

Zdroj: Wong CKH, Jiao F, Tang EHM, et al. Direct medical costs of diabetes mellitus in the year of mortality and year preceding the year of mortality. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun; 20(6): 1470-1478.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29430799>

Máte zájem dostávat ZDARMA do Vaší schránky tento časopis?



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



Všude všechno kvete... Je jaro... I ti dobří diabetologové se vracejí

Asi jste v Luhačovicích zaznamenali tento pozdrav od známého kreslíře (a diabetika) Petra Urbana všem účastníkům 54. diabetologických dnů. Na tento nejdéle existující lékařský kongres v České republice jich letos dorazilo přes 1 400. Diabetologické dny proběhly 25.–28. dubna a přivítaly nás proměnlivým počasím. A tak se v registračním a obědovém stanu jeden den přitápělo a druhý běžela klimatizace.

Odborný program

Kongres začal již ve středu seminářem Občanského sdružení ambulantních diabetologů. Po čtvrté zahájení znělkou Jana Palatina byla předána ocenění za nejlepší práce v diabetologii za rok 2017 MUDr. Věře Loykové a doc. MUDr. Rudolfovi Chlupovi, CSc. Mimořádné ocenění za práci v oblasti podiatrické péče dostala prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc. Navazovala Syllabova přednáška „Diabetická choroba ledvin v éře <precision medicine>“, kterou letos držela prof. MUDr. Kateřina Kaňková, Ph.D. Zahraničním hostem byla dr. Nina Petrová z King's College Hospital NHS Foundation Trust v Londýně, která se věnovala Charkotově osteoartropatii. Nejoceňovanějšími tématy v odborném programu byly nové technologie v diabetologii a patofyziologický blok, kde se mluvilo např. o střevním mikrobiomu. Česká diabetologická společnost uspořádala několik workshopů věnovaných např. podiatrii nebo edukaci pacientů. Program doplnila řada firemních symposií. Sobota pak přinesla třešničky na dortu, jako očkování u diabetiků nebo role vitamínu D u diabetu.

Nový předseda České diabetologické společnosti

Na kongresu proběhla také volba nového předsedy České diabetologické společnosti. Po 8 letech, kdy po dobu 2 volebních období stála v jejím čele prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc., byl novým předsedou zvolen prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA. Ve výboru společnosti se po letošních volbách

objevily také 3 nové tváře: za nemocniční pracovníky MUDr. Jan Šoupal, Ph.D., za ambulantní lékaře MUDr. Marcela Szabó a za revizní komisi MUDr. Jana Vyoralová.

Etiketa v ordinaci lékaře

Ve čtvrtek večer měl v Luhačovicích přednášku expert na etiketu, Ladislav Špaček. Zaujala mě otázka, která se týká všech lékařů a zdravotních sester v ordinacích: kdo zdraví první v ordinaci lékaře, při příchodu pacienta? Jak uvedl L. Špaček, obecně platí, že zdraví přichozí, pokud není jasné, jaká je hierarchie mezi přichozím a již přítomnými osobami. Tedy například při příchodu do čekárny zdraví první nově přichozí pacient (ostatní lidi tam nezná). Pokud je jasné, kdo je kdo, zdraví první ten méně významný. Pacient je v ordinaci lékaře klient, je tedy významnější než lékař a sestra, a proto by ho měli oba přivítat pozdravem. Platí ale také ještě jedno pravidlo: jako první zdraví ten slušnější.

Přestávky na kongresu

Na kongresu jsou velmi důležité i přestávky, ať už mezi bloky, přes oběd nebo večer. Jak řekl prof. M. Anďel: „Jsou to totiž příjemné chvíle, které občas přinesou i nějakou novou spolupráci.“ I čerstvý předseda diabetologické společnosti dodává, že luhačovický kongres je „příležitostí setkat se s přáteli, neboť <holé> poznatky je dnes možno získávat snadno po internetu.“ Řada účastníků kongresu vítá příležitost vypadnout z každodenní rutiny, užít si jarní lázeňské město a třeba se večer projít kolem přehrady.



Kongres díky přestávkám přináší i další podněty. Na výstavě firem a odborných nakladatelství se např. představilo nově otevřené Muzeum diabetu, které najdete v Háji ve Slezsku. Inspirovalo se německým vzorem a skrývá prý stovky originálních exponátů z historie léčby diabetu. Více se dozvíte na www.diabetesmuseum.cz. Při svém neutuchajícím zájmu o zdravou stravu tváří v tvář potomkům konzumujícím ve velkém vše sladké, jsem si ráda z výstavy odvezla čekankový sirup jako sladidlo obsahující < 5 % cukru s glykemickým indexem < 5. Mé dorůstající děti mě ale upozornily, že se mám mírnit, protože posedlost zdravou stravou je prý dnes považována za poruchu příjmu potravy ☺. Stejně jako řada dalších účastníků kongresu jsem ocenila výbornou kávu, kterou servíroval barista u stánku společnosti Novatin. Krásný slunečný páteční den přinesl také luhačovické Majáles. Řada účastníků kongresu se nechala přilákat živou hudbou v centru Luhačovic a narazila na průvod masek.

Běh proti diabetu

V pátek odpoledne měli ti zdatnější šanci stihnout Běh a pochod proti diabetu a 3. memoriál Petra Boučka, který startoval v 17 hodin před kinem KD Elektra. Délka trati byla 3 km. Akce byla už tradič-

ně pořádána pod záštitou České diabetologické společnosti s podporou Lázní Luhačovice, města Luhačovice, společnosti GALÉN-SYMPOSION a některých farmaceutických společností. V kategorii odborných pracovníků ve zdravotnictví zvítězil mezi muži Marcel Beran z Dvorské Diabetologie (nar. 1977) v čase 11:01 min. Pro zlato mezi ženami si doběhla Marie Králíková z Olomouce (nar. 1998) s časem 13:13 min. V této kategorii měl svého koně i náš časopis. MUDr. Eva Račická vybojovala krásné 19. místo v čase 22:38 min těsně za prof. Perušičovou. Akce má i další kategorie: muži open, ženy open, junioři a juniorky, školní běh, chodec a nordic walking. Tak třeba se tam příště potkáme.

Závěr

Rozsah témat přednášek na 54. diabetologických dnech v Luhačovicích dokládá, že diabetologie je velmi široký obor. Svě si zde najdou vědci, praktičtí diabetologové, pediatři, internisté i zdravotní sestry. Jak řekl prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.: „Důležité je načerpat nové vědomosti, diskutovat svoje myšlenky s lidmi podobného zaměření a sjezd si užít.“

MUDr. Zuzana Zafarová
redakce časopisu



Edukace diabetiků – smysluplnost a předávání informací

Po delší časové odmlce pokračujeme v našem cyklu o efektivní edukaci diabetiků. V první části (Výhledy a výzvy diabetologie č. 3/2017) jsme si říkali, že způsob naší komunikace může ovlivňovat spolupráci a adherenci pacientů k léčbě. Zmínili jsme, jak snadno se, v dobré snaze našim pacientům radit a pomáhat, dostáváme do komunikační PASTi (poučování, arogance, stres, tenze). Ve druhé části (Výhledy a výzvy diabetologie č. 4/2017) jsme se začali podrobněji zabývat podmínkami efektivního učení, jakým edukace je. Věnovali jsme se pocitu bezpečí, jak ho v ambulanci v práci s pacientem navodit.

Pokud náš mozek vnímá, že jsme v bezpečí, vstupuje do hry druhé kritérium pro zpracovávání informací, a tím je smysluplnost.

Jestliže v něčem nevidíme smysl, náš mozek se tím odmítá zabývat. Poznání, že něco má svou příčinu a následek, že věci mají logiku a souvislosti, je samo o sobě velmi motivující. Dává nám pocit moci, že můžeme svůj život řídit a ovládat.

Smysluplnost je do určité míry individuální záležitostí. To, co je pro jednoho vysoce smysluplné, může druhému připadat nezajímavé a zbytečné. Potřebujeme, **aby věci dávaly smysl „tady a teď“.** Potřebujeme vědět, že jsou využitelné v blízké době a v situacích skutečného života. Ke smysluplnosti přispívá i přesvědčení, že vynaložená námaha a činnost nám pomohou dosáhnout cílů, o něž usilujeme.

Smysluplnost nám může unikat i v případě, že o něčem víme málo. A právě **předávání informací** je důležitou součástí edukace. Jak informace předávat, aby si je pacient co nejvíce zapamatoval? Můžeme začít vysvětlovat všem a stejným způsobem. Sdělíme základní fakta, postupně na ně nabalujeme další a další in-

formace. Vše, o čem si MY myslíme, že je velmi důležité, aby si pacient zapamatoval a z kontroly v poradně odnesl. Vysvětlujeme, radíme, pomáháme, zakazujeme, přikazujeme... Tudy ale cesta nevede. Pacient si z našeho výkladu zapamatuje jen menšinu, pokud sám nebude do edukace aktivně zapojen.

Většina pacientů po informacích už pátrala, mezi svými blízkými (příbuznými, kamarády...) nebo hledala na internetu, v časopisech, knihách... Všichni, kteří k nám přicházejí, mají svoji představu o diabetu. Dokonce jsou mezi nimi i tací, kteří jsou přesvědčeni, že žádnou cukrovku nemají. Vědí, zda mají potíže nebo ne, zda je pro ně cukrovka důležitá. Tuší, co je potřeba změnit a vědí, co by chtěli změnit nebo co je v jejich možnostech a schopnostech. Znají své limity. Nikdy nebudeme znát pacienta lépe než on sám.

Jak jsem zmínila výše, i **smysluplnost je ryze individuální.** Mezi jednotlivci se může dost lišit, proto při edukaci pomáháme hledat smysl u toho konkrétního pacienta. **Smysluplnost vychází z jeho předchozích znalostí, dovedností a představ. Souvisí s jeho potřebami v danou chvíli.** Každý potřebuje řešit jiné, pro něj důležité téma. A na to bychom při edukaci měli myslet.

Pacienta aktivně zapojujeme. Ptáme se na to, co chce řešit, co se chce dozvědět.

„Co byste dnes chtěl probrat?“

„Čemu byste se dnes chtěl věnovat?“

„Chcete se na něco zeptat?“

V dalším kroku **pátráme po tom, co už o daném tématu ví:**

„Co už víte o cukrovce?“

„Co už víte o stravování při diabetu?“

„Co už víte/jakou máte zkušenost s pohybovou aktivitou?“



„Jak se u vás projevuje hypoglykemie?“
„Proč si myslíte, že je dobré si měřit glykemie?“

Sondování terénu, t.j. zjištění, jaké informace pacient má, je prospěšné. Pomůže nám k vytvoření si představy, jak pacient danému tématu rozumí, co všechno ví a zná, a co by bylo potřeba doplnit. Poskytne nám klíč ke způsobu dalšího vysvětlování. Bonusem je i fakt, že když mají lidé možnost sami se vyjádřit, tak jsou pak otevřenější i k naslouchání. V této fázi hledáme a využíváme pozitivních momentů, když pacient má správné znalosti, tyto utvrdíme a pochválíme ho za to. To pomůže k vylepšení našeho vztahu s pacientem a zvyšuje pocit bezpečí.

Když už máme jasno v tom, co pacient v danou chvíli potřebuje, a máme zmapováno, co už o daném tématu ví, následuje fáze poskytování informací. Zde je dobré **požádat o povolení**:

„Chcete se o tom dozvědět více?“
„Chcete vědět, jak to mají ostatní?“
„Chcete znát moje zkušenosti s tímto...?“

Může vám to připadat jako zbytečné, protože považujeme za samozřejmé, že pacient ty informace chce slyšet a automaticky je sdělujeme. Ne vždy to tak je. Setkala jsem se i s odpovědí: „dnes spěchám, řeknete mi to příště“.

Povolení k poskytnutí informací předurčuje větší vnímavost pacienta. Když si o informace řekne, tak se chce něco dozvědět.

Při předávání informací si zapamatujme poučku **O-V-O (ověřovat – vysvětlovat – ověřovat)**. T.j. zjistíme, co už o daném tématu ví (O), potom vysvětlíme část (V), ověříme si, že pacient tomu správně porozuměl, zjistíme, co ještě potřebuje vědět (O), vysvětlíme další část (V) a opět ověříme (O)...

Předáváním informací pomáháme nacházet smysluplnost. Můžeme to ještě zdůraznit otevřenými otázkami:

„Jaký vám to dává smysl?“
„Jaký v tom vidíte smysl?“
„Co si o tom myslíte?“
„Proč je to důležité?“
„Co se stane, když...?“
„Co vám to přinese, když...?“

Když pacient pochopí probrané téma, má pocit, že přišel něčemu na kloub, že se naučil něco užitečného, může najít smysl pro své další chování. Může nalézt motivaci ke změně, a o tom už v dalším článku.

MUDr. Jozefína Štefánková, Ph.D.
Diabetologická ambulance, Hradec Králové

Úhrady zdravotních služeb v roce 2019

Tak jako každý rok, i letos jsme si v souvislosti s ukončením dohodovacího řízení pro rok 2019 kladli otázku, jakým způsobem budou koncipovány úhradové mechanismy, podle kterých budou poskytovatelům zdravotních služeb hrazeny zdravotní služby v následujícím roce.

Přestože institut dohodovacího řízení je součástí procesu tvorby úhradových mechanismů již dlouhodobě, zvykli jsme si, že jeho výsledky v praxi odpoví na tuto otázku nepřináší, a to s ohledem na standardně diametrálně odlišné představy účastníků těchto jednání, tedy zdravotních pojišťoven na straně jedné a zástupců poskytovatelů zdravotních služeb na straně druhé. Výsledkem proto v minulosti byla v drtivé většině případů nedohoda, která v praxi znamenala, že způsoby a zejména výši úhrad pro následující rok stanovovalo autoritativně ministerstvo zdravotnictví ve formě úhradové vyhlášky.

O to více pro nás byl překvapující výsledek dohodovacího řízení na rok 2019, který poprvé přináší dohodu v nebývale širokém okruhu segmentů zdravotní péče, mezi nimiž nechybí pro nás významná skupina ambulantních specialistů, kam odbornost diabetologie spadá.

Překvapení to bylo jistě příjemné, vždyť dosažený konsenzus přetvořený do kompromisního, oboustranně přijatelného způsobu úhrady, může být signálem, že zdravotní pojišťovny konečně akceptovaly opakované připomínky poskytovatelů k tomu, že již několik let trvajícím trendu zvyšování výběru pojistného doposud neodpovídalo tempo růstu úhrad jednotlivým ambulantním poskytovatelům. V souvislosti s uveřejněním výsledků dohodovacího řízení však zaznívají také hlasy, že zástupci poskytovatelů měli trvat na lepších podmínkách pro poskytovatele, které by zohlednily právě i onen „dluh“ z minulých let, kdy se úhradové mechanismy vyvíjely směrem ke stále



Mgr. Petr Panýr



Mgr. Ondřej Novák

větším restrikcím a omezováním úhrad, což vyvrcholilo úpravou z let 2016–2018, kdy vedle příslibu jen minimálního růstu úhrad byla uplatňována striktní hranice (tzv. strop úhrady), daná průměrnou úhradou na jednoho unikátního pojištěnce v referenčním roce.

Zcela jistě lze souhlasit s tím, že dluh zdravotních pojišťoven vůči poskytovatelům zdravotních služeb zde vznikl a stále trvá. Zejména ambulantní sféra byla co do přiměřenosti růstu úhrad ve vztahu k eskalaci potřeb pojištěnců čerpat zdravotní služby zásadním způsobem opomíjena. Současně však musíme připustit, že se jedná o dluh, který, bohužel, neexistuje v rovině právního, jasně vymahatelného nároku, ale spíše v podobě nároku morálního, jehož vymahatelnost je velice nejistá, resp. s ohledem na principy fungování našeho justičního systému nepravděpodobná.

Z našich praktických zkušeností se spory poskytovatelů zdravotních služeb a zdravotních pojišťoven vyplývá, že tuzemské soudy při rozhodování o tom, co je po právu, přihlížejí výlučně k textu relevantních právních předpisů a smluvních ujednání, přičemž vůle po nalézání práva i v oblasti oněch „morálních“ nároků je zcela minimální; zde je však na obranu soudů třeba dodat, že tento postup odpovídá principu právního státu, jak je tento zakotven v našem právním řádu. A nikoliv nepodstatnou skutečností ovlivňující poměrně nízkou míru vymahatelnosti nároků poskytovatelů je fakt, že jen mizivé procento lékařů nespokojených s vypočtenou úhradou za hrazené služby, je odhodláno vstoupit do přímého



střetu se zdravotní pojišťovnou a obrátit se se svým nárokem na nezávislý soud.

Co z toho vyplývá ve vztahu k dosaženému konsenzu pro rok 2019?

V první řadě je třeba si uvědomit, že v případě nedohody by opět rozhodovalo ministerstvo zdravotnictví autoritativně ve formě úhradové vyhlášky. Zkušenosti z let minulých ukazují, že v takovém případě byla upřednostňována hlediska ekonomická (finanční udržitelnost systému, resp. kumulace finančních prostředků na účtech zdravotních pojišťoven), případně byly vyslyšeny požadavky silných skupin poskytovatelů (typicky nemocniční sektor), pro ambulantní sektor se však podmínky k lepšímu v podstatě neposunovaly vůbec.

S tímto vědomím se proto dosažený konsenzus jeví jako dobrá zpráva pro drtivou většinu ambulantních specialistů. Pojďme se podívat, s jakými úhradami lze v roce 2019 počítat a jakými způsoby si můžeme polepšit více, než kolik bylo běžné v minulých letech...

Hodnota bodu

- základní hodnota bodu se stanoví ve výši **1,06 Kč** (což je o 3 haléře více než v roce 2018),
- tato základní hodnota bodu však může být navýšena až na možnou konečnou hodnotu **1,09 Kč** takto:
 - 0,01 Kč v případě, že poskytovatel zdravotní pojišťovně doloží, že nejméně 50 % lékařů, kteří v rámci poskytovatele poskytují hrazené služby pojištěncům příslušné zdravotní pojišťovny (tedy působí u poskytovatele jako nositelé výkonů), jsou držiteli platného dokladu o celoživotním vzdělávání lékařů k 1. 1. 2019,
 - 0,01 Kč v případě, že poskytovatel alespoň u jednoho pracoviště (IČP) v dané odbornosti poskytuje hrazené služby v rozsahu alespoň 30 ordinačních hodin rozložených do 5 pracovních dnů týdně a
 - 0,01 Kč v případě, že poskytovatel alespoň u jednoho pracoviště (IČP) v dané odbornos-

ti má alespoň 2 dny v týdnu ordinační hodiny prodlouženy do 18:00 hodin, nebo alespoň 2 dny v týdnu má začátek ordinační doby od 7:00 hodin, nebo alespoň 1 den v týdnu od 7:00 hodin a zároveň alespoň 1 den v týdnu do 18:00 hodin.

Je tedy na každém poskytovateli, zda všechny nabízené možnosti využije a hodnotu bodu navýší až na částku 1,09 Kč.

Strop úhrady

Součástí dohody je rovněž způsob výpočtu tzv. „stropu úhrady“, který se při stanovení výsledné úhrady aplikuje od roku 2016. Jeho zakomponování do úhradového mechanismu stále vnímáme negativně, neboť v konečném důsledku znamená, že poskytovatel s nejvyšší pravděpodobností část péče poskytuje pojištěncům zdravotní pojišťovny zdarma. I při tomto vědomí jsme však přesvědčeni, že je-li zřejmá vůle pojišťoven a ministerstva zdravotnictví tímto způsobem výši nákladů na hrazené služby regulovat i nadále, přičemž změna tohoto trendu není ani tak úkolem odborných jednání při dohodovacím řízení jako spíše tématem politickým, je pozitivním výstupem, pokud se podaří alespoň navýšit hranici, kam až mohou úhrady v příslušném roce růst. A právě to se v rámci dohodovacího řízení na rok 2019 podařilo. Mechanismus výpočtu stropu je v podstatě stejný, jako tomu bylo v letech 2016 až 2018. V matematickém vyjádření vzorec vypadá následovně:

$$(1,03 + KN) \times (POPzpoZ \times PUROo + \max [PUROo \times POPzpoMh; UHRMh - UHRMr]).$$

Strop tedy i nadále vychází z násobku základních unikátních pojištěnců příslušné zdravotní pojišťovny ošetřených v dané odbornosti poskytovatelem v roce 2019 (POPzpoZ) a průměrné úhrady za výkony (včetně ZUM/ZULP) v referenčním roce 2017 (PUROo) (nezapočítávají se pojištěnci, na které byl vykázan jen výkon 09513) a k této hodnotě se přičte hodnota daná



buď násobkem počtu tzv. mimořádně nákladných pojištěnců (POPzpoMh) a PUR0o, nebo rozdílem mezi skutečnými náklady na mimořádně nákladné pojištěnce v hodnoceném období (UHRMh) a v období referenčním (UHRMr) – přičítá se ta hodnota, která v rámci hranaté závorky vychází jako hodnota vyšší.

Tento základ se však ještě dále upraví – jednak základním růstovým koeficientem ve výši 1,03 (což znamená, že se předpokládá nárůst úhrady nejméně o 3 % oproti referenčnímu roku 2017), a dále ještě tzv. koeficientem navýšení (KN), který může v konečném důsledku činit až 0,06 – a tedy celkem tak může být strop úhrady nad průměrnou úhradou dosaženou poskytovatelem v roce 2017 až o **9 %** ($1,03 + 0,06 = 1,09$). K dosažení této maximální hranice růstu úhrad však musí poskytovatelé, shodně jako v případě navyšování hodnoty bodu (viz výše), zdravotní pojišťovně prokázat splnění totožných podmínek, každou honorovanou KN ve výši 0,02.

Předběžná měsíční úhrada se stanoví ve výši 1/12 z hodnoty 105 % objemu úhrady v roce 2017.

V rámci vyúčtování celého roku 2019 uhradí zdravotní pojišťovna navíc poskytovateli 1,70 Kč za každou vystavenou a pojišťovnou uznanou **položku na receptu v elektronické podobě**, na jejímž základě došlo k výdeji léčivých přípravků plně či částečně hrazených z veřejného zdravotního pojištění.

Zachována zůstává i **kompence regulačních poplatků** – à 30,- Kč za každý výkon 09543, a to

stejným způsobem jako v letech minulých, nyní s tím rozdílem, že pro určení maximální úhrady se nepoužije počet vykázaných a zdravotní pojišťovnou uznaných výkonů 09543 z roku 2014, ale pro srovnání se použije rok 2017.

Konečně – regulační omezení se použijí v rozsahu a způsobem obvyklým z let minulých, pro naši odbornost tedy bude opět uplatňována zejména **regulace preskripce a vyžádané péče**, a to od překročení 102 % průměrné úhrady za preskripci či vyžádanou péči v roce 2017, regulováno však bude nejvýše do 40 % z překročení. Zachován zůstává i maximální strop všech regulací ve výši 15 % objemu úhrad poskytnutých zdravotní pojišťovnou poskytovateli za výkony (bez ZUM a ZULP) v roce 2019. Zachovány zůstávají rovněž liberační důvody umožňující vypočtené regulace zcela eliminovat – zejména možnost odůvodnit nezbytnost poskytnutých služeb, na jejichž základě došlo k překročení referenčních průměrných hodnot preskripce či vyžádané péče.

Tolik přehled nejdůležitějších aspektů úhrad v roce 2019.

Nyní očekáváme, že ministerstvo zdravotnictví text dosažené dohody posoudí a pokud neshledá rozpor s právními předpisy či veřejným zájmem (což neočekáváme), vydá text dohody v podobě úhradové vyhlášky pro rok 2019 – k jejímu uveřejnění ve sbírce zákonů by mělo dojít nejpozději do 31. 10. 2018.

Mgr. Petr Panýr, Mgr. Ondřej Novák
Advokátní kancelář Panýr

Dovolujeme si Vás pozvat na

**XXV. kongres
České internistické
společnosti ČLS J. E. Purkyně**

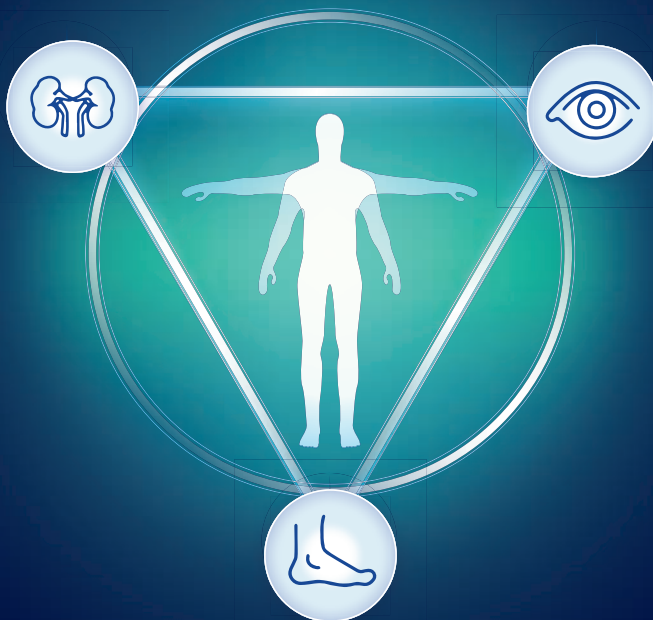


19. – 22. 9. 2018

VÝSTAVIŠTĚ BRNO, PAVILON E



Optimální kompenzace diabetu napomáhá snížit riziko mikrovaskulárních komplikací¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

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

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

POUZE PRO ODBORNOU VĚŘENOST.

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



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2018. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dproc_czechslovak@merck.com
www.msd.cz

07-2019-DIAB-1262219-0001