

# Výhledy a výzvy diabetologie

## Novinky ze světové odborné literatury

...v roce 2017 bylo možné  
přičíst nesprávným  
stravovacím návykům  
11 milionů případů úmrtí...

str. 78

## Letem světem

...studie ukázala, že 28,1 %  
z 228 vyšetřených nedodrží  
léčbu antidiabetiky,  
antihypertenzivy anebo  
hypolipidemiky...

str. 103

## Zprávy z kongresů

...bylo zjištěno 62 případů  
nově vzniklého diabetu 2. typu,  
což představuje kumulativní  
incidenci 4 % během tří let  
studie...

str. 106



# NOVĚ POTVRZENO VE STUDII DECLARE A DATY Z REÁLNÉ PRAXE CVD-REAL:

předepsáním dapagliflozinu můžete významně snížit riziko kardiorenálních komplikací vašich pacientů s DM 2. typu<sup>1,2</sup>




FOR TODAY



FOR TOMORROW

## LÉČBA DNES OVLIVNÍ BUDOUCNOST

 **27%** snížení hospitalizací pro srdeční selhání<sup>1</sup>

 **47%** snížení rizika progresse nefropatie<sup>1</sup>

 Významné a dlouhodobé snížení HbA<sub>1c</sub> hmotnosti a krevního tlaku<sup>1</sup>

Účinnost dapagliflozinu prokázána pro eGFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Při eGFR < 60 nemá být přípravek nasazen, léčba má být ukončena při GFR trvale nižší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg nebo 1000 mg v potahované tabletě. **Terapeutické indikace:** Přípravek Xigduo je indikován k léčbě diabetu 2. typu (DM2) jako doplněk k dietnímu a režimovému opatřenímu pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, v kombinaci s dalšími léčivými přípravky léčbě diabetu u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena metforminem a těmito léčivými přípravky, u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozinu a metforminu v jednotlivých tabletách. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz. SPC. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR ≥ 90 ml/min): jedna tableta dvakrát denně. U pacientů převedených ze samostatných tablet s dapagliflozinem a metforminem má být celková denní dávka dapagliflozinu 10 mg a dávka metforminu stejná nebo co nejvíce podobná, jako dávka dosud užívaná. GFR má být vyšetřena před zahájením léčby přípravku s obsahem metforminu. Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin: Maximální denní dávka metforminu je 3000 mg a má být rozdělena do 2-3 denních dávek. Maximální denní dávka dapagliflozinu je 10 mg. Léčba nemá být zahájena u pacientů s GFR 60 ml/min a má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. Maximální dávka dapagliflozinu při GFR 45-59 ml/min je 10 mg, maximální denní dávka metforminu je 2000 mg. Zvláště u starších pacientů je nezbytné monitorovat funkci ledvin jako preventivní opatření metforminem navozené laktátové acidózy. Přípravek Xigduo se nesmí podávat pacientům s poruchou funkce jater. Přípravek Xigduo se podává dvakrát denně v průběhu jídla. **Kontraindikace:** Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; s jakýmkoliv typem akutní metabolické acidózy (laktátová, diabetická ketoacidóza); diabetickým předkomatózním stavem; závažným renálním selháním (GFR < 30 ml/min); akutními stavy, které potenciálně predisponují k alteraci funkce ledvin (dehydratace, závažná infekce, šok); akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii; poruchou funkce jater; akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu, složky Xigduo. Doporučuje se monitorovat funkci ledvin před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatření je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukosu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravků SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukosy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Ve studiích s jiným SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Metformin má být vsazen před nebo v době provedení operace či zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření a za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžně opakovaně podávání dávek dapagliflozinu a metforminu zdravým dobrovolníkům nemělo zásadně farmakokinetiku dapagliflozinu nebo metforminu. Dapagliflozin - může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a klíčkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, je vhodné zvážit snížení dávky těchto přípravků, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Metformin - konzumace alkoholu a přípravků s alkoholem se má vyloučit. Doporučuje se pečlivě monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky a beta-2-agonisty. **Těhotenství a kojení:** Xigduo se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s přípravky, které způsobují hypoglykémii. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Xigduo nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána bioekvivalence přípravku Xigduo s dapagliflozinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykemie, zejména při kombinované léčbě se sulfonylmočovinou či přidáním k inzulínu, dále gastrointestinální symptomy. Často hlášenými nežádoucími účinky byly dále infekce pohlavních orgánů (vulvovaginitida, balanitida) a močových cest, poruchy chuti, závrat, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidémie a vyrážka. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** PVC/Aclar/Al blister. 60, resp. 196 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/900/004, EU/1/13/900/010, EU/1/13/900/012. **Datum revize textu:** 25. 7. 2019. © AstraZeneca 2019. Registrovaná ochranná známka XIGDUO je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 25072019API. Přípravek Xigduo je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtete si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz).

**Reference:** 1. SmPC přípravků Forxiga, Xigduo. 2. Persson F et al., CVD-REAL Nordic, Diabetes Obesity and Metabolism 2017. DOI: 10.1111/dom.13077.

**AstraZeneca** 

AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice  
tel.: +420 222 807 111, [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz)

  
**xigduo**  
(dapagliflozin  
a metformin HCl)

### Vydavatel

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

### Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

### Redakční rada

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

### Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

### Jazykový redaktor

Milan Jablonský

### Sazba

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

### Tisk

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

### Odmítnutí odpovědnosti

Vydavatel, autoři ani redaktoři nepřebírají žádnou odpovědnost za újmu způsobenou jakoukoliv osobou, která konala nebo odmítla cokoli 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., 2019

Foto na titulní straně:  
archív čtenáře časopisu



## OBSAH

### Editorial ..... str. 75

### Novinky ze světové odborné literatury ..... str. 78

- Nejrizikovější chyby ve stravování z hlediska výskytu nepřenosných chorob – *komentář MUDr. Hana Krejčí, Ph.D.*
- Dílčí analýzy studie DECLARE-TIMI 58 objasnily kardiovaskulární přínos dapagliflozinu u podskupin pacientů s diabetem 2. typu a také jeho renoprotektivní vliv – *komentář doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.*
- Zahájení léčby sitagliptinem během titrace dávky metforminu zlepšuje kompenzaci diabetu – *komentář prof. MUDr. Marek Honka*
- Deintenzifikace léčby u starších pacientů s diabetem 2. typu může mít více výhod než rizik – *komentář MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.*
- Výsledky měření adherence k léčbě inzulinem pomocí víčka inzulinového pera propojeného přes Bluetooth s chytrým telefonem – *komentář MUDr. Jiří Hradec*
- Rozdíl v prognóze diabetiků 2. typu se sníženou renální funkcí podle přítomnosti proteinurie – *komentář prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*
- Přítomnost příznaků deprese u pacientů s diabetem 2. typu ovlivňuje riziko kardiovaskulárních příhod jinak u mužů a u žen – *komentář doc. MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D.*
- Změny glykemie během řízení u diabetiků 1. typu – *komentář doc. MUDr. Viera Doničová, Ph.D., MBA*
- Změny v preskripci antidiabetik a v krátkodobých výsledcích léčby v letech 2010–2017 v UK – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Kardiovaskulární bezpečnost inzulinu degludec a nižší riziko závažné hypoglykemie než u inzulinu glargin U100 prokázány i u pacientů s diabetem 2. typu starších 65 let – *komentář MUDr. Vladimír Uličianský*

### Letem světem ..... str. 103

- Další novinky ze světové odborné literatury – stručný přehled

### Zprávy z kongresů ..... str. 106

- Suplementace vitamínem D zřejmě nevede k prevenci diabetu 2. typu u osob s prediabetem
- Nečekaně účinná prevence diabetu ve studii PREVIEW
- Inzulin glargin vede k lepší kompenzaci glykemie u pacientů s diabetem 2. typu a poruchou funkce ledvin než inzulin degludec
- Linagliptin prokázal non-inferioritu z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti u diabetiků 2. typu v porovnání s glimepiridem



## Usnadněte svým pacientům život

Ověřeno  
českou praxí\*

Dávkování  
1x denně<sup>1</sup>

Lepší GIT  
snášenlivost<sup>2</sup>

Lepší  
adherence<sup>3,4</sup>

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

### Zkrácená informace o přípravku:

**Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Složení:** Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním. **Indikace:** Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet průměrnou glykémii. Přípravek Glucophage XR může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními anti-diabetiky 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 kardiorespiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahájováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 13. 01. 2017. Pro Glucophage XR 750 a 1000 mg 18. 10. 2017. **Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.**

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

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

CZ/GLUP/0218/0008

Merck spol. s r.o.

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



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



Současný svět přináší neustále mnoho změn, takže nám připadá, jako by čas ubíhal stále rychleji. Nejinak je tomu i v medicíně. Dobrým příkladem je vývoj v diabetologii. Před čtyřiceti lety se poznatky o patogenezi diabetu či terapii vyvíjely pomalu a daly se celkem dobře sledovat. Tehdy byl diabetes předmětem zájmu hlavně diabetologů, kdežto dnes se stal cílem mnoha profesí, které přesahují samotnou medicínu. Je to jistě podmíněno jeho celosvětovou explozí, která hovoří o epidemickém výskytu prakticky na všech kontinentech, ale která současně vede i k intenzivnějšímu bádání. Nesporně platí pro diabetes výrok J. B. Shawa „Science never solves a problem without creating ten more“. O tom se může přesvědčit jak výzkumný pracovník v laboratoři při studiu patogeneze či genetické podstaty choroby včetně jejích komplikací, tak praktický diabetolog, který se snaží uplatnit všeobecné znalosti z léčby, a přitom poznává mnohotvárnost tohoto onemocnění.

Můžeme si proto klást otázku: „Kam směřuje diabetologie“? Poznáváme mechanismy působení inzulínu, podle charakteru poruchy se snažíme třídít diabetes do několika skupin a podle toho se snažíme i zvolit adekvátní léčbu. Ne vždy nám to jde. Zůstáváme nezdálka vzdáleni od ideálního cíle. Odhalujeme nové geny zúčastněné u diabetu 2. typu, ale při pohledu na molekulární podstatu rozvoje tohoto typu diabetu zjišťujeme, že uvnitř

B-buňky produkující inzulín probíhají stejné reakce, jako u diabetu 1. typu. Jenom spouštěcí mechanismus je jiný, který si však B-buňka překládá do stejného „jazyka apoptózy“, i když apoptóza probíhá různě rychle. Povede to k nové klasifikaci diabetu, o níž se začíná více hovořit v posledních letech? Již dnes se rozlišuje několik podskupin diabetu 2. typu.

Také v terapii prožíváme obrovský rozvoj. Jsme již na prahu spuštění tzv. uzavřeného okruhu, v němž kontinuální monitorace glykemie umožňuje zpětnovazebně dávat signál pro řízení regulovaného dávkování inzulínu pumpou. Ale i tady jsou překážky a otazníky nad podáváním nejen inzulínu, ale současně i glukagonu. Řada úspěchů se připisuje technologiím, nicméně biologie přináší nové problémy. Zatím moc nerozumíme úloze střevního mikrobiomu a jeho praktickému využití u diabetu. Jistě se brzy i tato oblast více objasní. Proto se upínají zraky mnoha lékařů k praktickému použití moderní farmakologické nabídky, která zaznamenala v posledních deseti letech obrovský rozvoj. A dochází i k názorové změně – cesta směřuje od dosavadního glukocentrismu ke kardiocentrickému nazírání na prognózu diabetika. Na nové antidiabetikum se nepohlíží již jen z hlediska vlivu na kompenzaci diabetu, ale se zřetelem na jeho vliv na kardiovaskulární systém, a tím i na budoucí život diabetika. Nejen terapeutické cíle léčby, ale

i pohled na prognózu diabetika jsou důležitými faktory při volbě toho kterého léku. Medicína založená na důkazech odsunula subjektivní pocity některých lékařů, ale zároveň nastartovala i potřebu individualizovat léčbu, tedy léčbu zaměřenou na daného pacienta. Tato personalizovaná medicína je typickým obrazem i terapeutických přístupů v současné diabetologii. Před více než třiceti lety se uvádělo, že je třeba „ušít diabetikovi léčbu na míru“, a to platí i dnes, kdy máme k dispozici mnohem širší paletu léčebných opatření, a tedy nikoli jen lékových skupin.

Vzrůstá zájem o diabetes u jiných lékařů, u nichž nebyl dříve v úhlu pozornosti. A tak kardiologové

či nefrologové se více zajímají o diabetiky pod vlivem poznatků o gliflozinech. Současná diabetologie se stává složitějším oborem, než bývala dříve, neboť klade větší nároky na soustavné sledování vývoje poznatků. Rozmanitost léčebných postupů, které se týkají nejen v současné době klasifikovaných obou hlavních forem diabetu, ale i dalších typů (viz MODY), vede k potřebě důkladnější diagnostiky, která ještě čeká za dveřmi.

Jistě žijeme v rychle ubíhající době, ale jsme vděční za to, co nového jsme se v medicíně dověděli během krátkého období. To nám umožňuje i uspořádat si vlastní názory a současně se více přiblížit k poznání diabetu.

## Máte zájem dostávat ZDARMA do Vaší schránky tento časopis?



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

Pacienti s diabetem 2. typu  
mohou po metforminu očekávat více

# VYUŽIJTE POTENCIÁL

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



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



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



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



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

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

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

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

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

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

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

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

DAI\_30119





## Nejrizikovější chyby ve stravování z hlediska výskytu nepřenositelných chorob

**Analyza údajů ze 195 zemí za období 27 let ukázala, které z 15 hodnocených chyb ve stravování jsou spojeny s největším rizikem nepřenositelných onemocnění a mortality na tato onemocnění. Je to nadměrný příjem soli, nedostatečná konzumace celozrnných obilovin a nedostatečná spotřeba ovoce.**

### Metody

Autoři této práce publikované v dubnu 2019 v časopise *Lancet* provedli systematický průzkum odborné literatury a vyhledali celostátní i regionální průzkumy stravovacích návyků osob starších 25 let z období 1990–2017, které zahrnovaly následujících 15 faktorů nezdravé stravy: nedostatečná konzumace ovoce, zeleniny, luštěnin, ořechů a semen, mléka, vlákniny, vápníku, omega-3 mastných kyselin, polynenasycených mastných kyselin a nadměrná konzumace červeného masa, zpracová-

vaných masných výrobků, slazených nápojů, transmastných kyselin a sodíku. U každého faktoru identifikovali optimální míru konzumace jako míru expozice spojenou s nejnižší mortalitou na daná onemocnění. U každého faktoru stravy určili počet úmrtí a počet ztracených roků života v důsledku nemoci (DALY). Je třeba uvést, že údaje o stravě pocházejí z mnoha různých zdrojů a jsou ovlivněny různými typy zkreslení/zaujatosti.

### Výsledky

Zjistili, že v roce 2017 bylo možné přičíst nesprávným stravovacím návykům 11 milionů případů úmrtí a 255 milionů DALY. Více než polovinu případů úmrtí a DALY měly na svědomí nadměrný příjem sodíku (3 miliony úmrtí a 70 milionů DALY), nízký příjem celozrnných obilovin (3 miliony úmrtí a 82 milionů DALY) a nedostatečná konzumace ovoce (2 miliony úmrtí a 65 milionů DALY). V dal-

Tabulka. Optimální spotřeba jednotlivých složek potravy

ovoce	250 g/den (200–300)
zelenina	360 g/den (290–430)
luštěniny	60 g/den (50–70)
celozrnné obiloviny	125 g/den (100–150)
oříšky a semena	21 g/den (16–25)
mléčné výrobky	435 g/den (350–520)
červené maso	23 g/den (18–27)
zpracované masné výrobky	2 g/den (0–4)
slazené nápoje	3 g/den (0–5)
vláknina	24 g/den (19–28)
kalcium	1,25 g/den (1,0–1,5)
omega-3 mastné kyseliny	250 mg/den (200–300)
polynenasycené mastné kyseliny	11 % denního energetického příjmu (9–13)
transmastné kyseliny	0,5 % denního energetického příjmu (0,0–1,0)
sodík	3 g/den (1–5)





ším pořadí byla riziková malá spotřeba oříšků a semen, zeleniny a omega-3 mastných kyselin. Nejnižší počet úmrtí a DALY z důvodu špatných stravovacích návyků byl zjištěn ve Francii a ve Španělsku.

## Závěr

Tyto výsledky znamenají, že úprava stravovacích návyků by mohla předejít každému pátému úmrtí na světě, a to nezávisle na věku, pohlaví a socio-demografických charakteristikách. Ukazují také, že chyby ve stravování mají na svědomí více úmrtí než ostatní známé rizikové faktory včetně kouření tabákových výrobků.

Pro klinickou praxi ukazují tato zjištění faktory, na které bychom se měli při podpoře zdravého životního stylu zaměřit možná více než na omezení tuků a jednoduchých cukrů.

Zajímavé mohou být také hodnoty optimální konzumace, viz tabulka. Celý text původní práce v angličtině je volně dostupný na [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30041-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30041-8/fulltext).

Zdroj: GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019 May 11; 393(10184): 1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8. Epub 2019 Apr 4.

## Komentář

Studie v oblasti výživy jsou obecně obtížně proveditelné, provázené řadou metodických komplikací, výsledky zatížené různými bias, proto je nutné k jejich interpretaci přistupovat velmi obezřetně. Totéž platí o čerstvé studii v časopise *Lancet*, jak vyplývá z výčtu limitů uvedených autory. I přes tyto limity je však studie cenným zdrojem informací o vlivu některých stravovacích návyků na riziko nepřenositelných nemocí a mortalitu.



Zvýšený příjem sodíku byl celkově hlavním rizikovým faktorem mortality a druhým nejdůležitějším faktorem DALY. Nutno upřesnit, že zvýšený příjem sodíku měl největší vliv na mortalitu pouze v několika asijských oblastech (zato populačně silných, proto celkově získal první místo), zatímco v řadě dalších regionů, včetně východní Evropy, nebyl mezi prvními třemi nejrizikovějšími faktory (místo něj byl nízký příjem ořechů a semen nebo zeleniny). Vliv ostatních známých rizikových faktorů ve stravě, jako je zvýšená konzumace masných výrobků nebo slazených nápojů, byl oproti soli minoritní. Příjem sodíku i jeho vliv na sledované parametry byl však hodnocen jiným způsobem než u ostatních nutričních faktorů, což mohlo přispět k nadhodnocení jeho vlivu ve srovnání s dalšími faktory. Příjem sodíku byl odvozen z obsahu sodíku ve 24hodinovém sběru moče, jehož exkrece poměrně přesně odráží příjem. Příjem ostatních složek stravy byl hodnocen na základě jejich frekvence a množství udanými samotnými respondenty a je známou skutečností, že zejména konzumaci „nezdravých“ potravin mají respondenti tendenci podhodnocovat (podobně jako příjem alkoholu).

Vliv sodíku na kardiovaskulární onemocnění také nebyl hodnocen přímo, ale prostřednictvím jeho vztahu se systolickým krevním tlakem. Žádný jiný rizikový faktor stravy nebyl hodnocen nepřímo prostřednictvím jeho vlivu na konkrétní zdravotní parametr. V souvislosti s příjmem soli je třeba také připomenout výsledky jiné práce – souhrnná data čtyř velkých studií o asociaci exkrece sodíku s výskytem kardiovaskulárních (KV) příhod u hypertenzních a normotenzních jedinců (Mente, *Lancet* 2016). Z výsledků vyplynul vztah ve tvaru U-křivky. Zatímco zvýšený příjem sodíku ( $\geq 7$  g/den) byl asociován se zvýšenou mortalitou a výskytem KV příhod pouze u hyperteniků, ale nikoli u normotenzních jedinců, snížený příjem sodíku ( $< 3$  g/den) byl rizikový u obou skupin. Autoři uzavírají, že snížení příjmu sodíku je odůvodněné u hyperteniků s vysokým příjmem soli<sup>1</sup>.

Na druhou stranu, velmi nízký příjem sodíku ( $< 3$  g) se týká pouze menšiny populace. Pokud jde o zdroje soli ve stravě, přes 75 % soli pochází z průmyslově zpracovaných potravin, pouze menší



část z kulinární úpravy nebo jako přirozená součást výchozích surovin<sup>2</sup>. Mezi průmyslově zpracované potraviny bohaté na sůl patří zejména slané pochutiny, pečivo sypané solí, kukuřičné lupínky a další snídaně cereálie, instantní výrobky, uzeniny, slané a tavené sýry a slané rybí výrobky. Řada těchto výrobků je současně zdrojem dalších rizikových složek – nekvalitních druhů tuků, přidaných cukrů, bílé mouky, dalších rafinovaných sacharidů a přídatných látek (barviv, konzervantů atd.). Zvýšená konzumace soli je tedy doprovázena zvýšenou konzumací dalších rizikových složek stravy, což může také nadhodnocovat vliv samotné soli. Omezení konzumace těchto výrobků je v každém případě prospěšné z mnoha důvodů. Výsledky studií zaměřené na konzumaci vysoce zpracovaných potravin (spíše než jednotlivých rizikových složek těchto potravin) ukazují jejich negativní dopad na rozvoj civilizačních onemocnění<sup>3</sup>.

Další ze sledovaných parametrů – konzumace slazených nápojů, byť tvoří podstatnou část příjmu cukrů, neodráží celkovou spotřebu volných cukrů, do kterých jsou dle WHO počítány také ovocné džusy. Zvýšený příjem volných cukrů je podle řady studií asociován se zvýšeným rizikem obezity, diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a mortality<sup>4</sup>.

Ve většině zařazených regionů byla jako hlavní rizikový faktor zvýšené mortality (a stejně tak DALY) zjištěna nízká konzumace celozrnných obilovin. Studie, ze kterých výsledky vychází, pracovaly s relativním příjmem jednotlivých skupin potravin při průměrném celkovém energetickém příjmu 2 000 kcal. Příjem potravin, jejichž konzumaci je žádoucí zvýšit, nelze tedy zvyšovat nad rámec současného energetického příjmu, ale *namísto* jiných potravin. V případě celozrnných obilovin se jedná o jejich vyšší konzumaci na úkor necelozrnných „bílých“ obilovin zbavených vlákniny. Negativní dopad nedostatečného příjmu celozrnných obilovin je možné interpretovat také jako negativní dopad zvýšené konzumace bílých obilovin, které v běžné stravě tvoří většinu z celkového příjmu sacharidů a tím i většinu energetického obsahu stravy (v případě české kuchyně je to především bílé pečivo, těstoviny, bílá rýže a knedlíky). Na nepříznivý vliv

nekvalitních zdrojů sacharidů na celkovou i kardiovaskulární mortalitu ukázala také nedávná rozsáhlá studie PURE<sup>5</sup>. Tyto sacharidové potraviny nelze považovat za zdroje „komplexních“ sacharidů, byť jsou jejich hlavní složkou škroby. Po odstranění vlákniny je škrob při trávení rychle hydrolyzován na glukózu a glykemický index takových potravin je stejný a často i vyšší než u potravin bohatých na přidané cukry. Strava s vysokým glykemickým indexem a vysokou glykemickou náloží vede k nepříznivé odpovědi inkretinových hormonů a inzulínu, což z dlouhodobého hlediska u disponovaných jedinců přispívá k obezitě a rozvoji metabolických poruch včetně diabetu<sup>6</sup>.

Zajímavé je také srovnání spotřeby jednotlivých sledovaných potravin a složek stravy mezi jednotlivými regiony. Data pro střední Evropu, kam spadá Česká republika, ukazují čtvrtou nejvyšší příčku v konzumaci slazených nápojů (více než 100 g/den). Pozitivní zprávou je, že ukazují také třetí nejvyšší příčku v konzumaci zeleniny (cca 250 g/den), byť je nižší než doporučené množství 350 g/den, kterého dosahují pouze obyvatelé střední Asie. Tomu odpovídají také údaje ČSÚ, podle kterých konzumace zeleniny stoupá. Před rokem 1990 byla konzumace zeleniny v ČR dle ČSÚ cca 180 g/den, v roce 2017 již 240 g. Mírný nárůst zaznamenala i konzumace ovoce (z cca 60 na 80 g/den). Pohled na ostatní grafy – vysoké spotřeby rizikových potravin a nízké spotřeby prospěšných potravin – není radostný, ale jeho zlepšení by nemuselo znamenat radikální změnu stravovacích návyků a není nutné stát se vegetariánem ani vyznavačem ketogenní stravy. Pouhým snížením konzumace vysoce zpracovaných potravin a jejich nahrazením základními a minimálně zpracovanými potravinami může dojít k výraznému zlepšení kvality stravy s pozitivním dopadem na zdraví i délku života.

MUDr. Hana Krejčí, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Zdroje:

1. Mente, A., O'Donnell, M., Rangarajan, S. et al: Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016, 388(10043): 465–475. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30467-6.



2. [https://www.vimcojim.cz/magazin/clanky/o-zdravi/Ve-kterych-potravinach-se-skriva-sul-a-nevite-o-tom\\_\\_s10012x11168.html](https://www.vimcojim.cz/magazin/clanky/o-zdravi/Ve-kterych-potravinach-se-skriva-sul-a-nevite-o-tom__s10012x11168.html)
3. Kohutiar, M., Krejčí, H., Vyjídák, J.: Klasifikace potravin podle stupně technologického zpracování a její využití v prevenci civilizačních onemocnění. *DMEV* 2019, 22 (2): 84–90.
4. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee, 2015. Available: <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/PDFs/Scientific-Report-of-the-2015-Dietary-Guidelines-Advisory-Committee.pdf> (accessed March 2019).
5. Dehghan, M., Mente, A., Zhang, X. et al.: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study, *Lancet* 2017, 390: 2050–2062.
6. Pfeiffer AFH, Keyhani-Nejad F. High Glycemic Index Metabolic Damage - a Pivotal Role of GIP and GLP-1. *Trends Endocrinol Metab* 2018, 29(5): 289–299.

## Dílčí analýzy studie DECLARE-TIMI 58 objasnily kardiovaskulární přínos dapagliflozinu u podskupin pacientů s diabetem 2. typu a také jeho renoprotektivní vliv

**Na kongresu ADA v červnu 2019 byly prezentovány výsledky subanalýz velké, randomizované, placebem kontrolované studie s dapagliflozinem, které ukázaly příznivé kardiovaskulární (KV) účinky tohoto antidiabetika u pacientů s diabetem 2. typu po prodělaném infarktu myokardu (IM) a se srdečním selháním (HF) se sníženou ejekční frakcí (rEF) a také prevenci progresse onemocnění ledvin u celé populace ve studii.**

Studie DECLARE-TIMI 58 byla primárně zaměřená na KV výsledky léčby inhibitorem sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i) dapagliflozinem. Proběhla v letech 2013–2018 a zahrnovala 17 160 pacientů s diabetem 2. typu ( $HbA_{1c}$  47,5–113,1 mmol/mol), z nichž mělo 40,6 % známé aterosklerotické KV onemocnění a 59,4 % vícečetné KV rizikové faktory. Sledovanými parametry byl výskyt velkých nežádoucích KV příhod (MACE: úmrtí z KV příčin, IM nebo ischemická cévní mozková příhoda) a další složený parametr zahrnující úmrtí z KV příčin a hospitalizaci pro HF. Medián doby sledování činil 4,2 roku.

### Populace pacientů s diabetem 2. typu po prodělaném infarktu myokardu<sup>1</sup>

V předem plánované analýze byl hodnocen výskyt těchto sledovaných parametrů u podskupiny pacientů, kteří měli při vstupu do studie v anamnéze IM. Takových pacientů bylo 3 584. Dapagliflozin u nich snížil relativní riziko MACE v porovnání s placebem o 16 %, což znamená pokles absolutního rizika o 2,6 % (15,2 % vs. 17,8 %; HR = 0,84; 95% CI 0,72–0,99;  $p = 0,039$ ). U pacientů bez předchozího IM (a to včetně osob se známým aterosklerotickým KV onemocněním) nebyl přínos dapagliflozinu oproti placebo z hlediska výskytu MACE statisticky významný. Snížení relativního rizika úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro HF při léčbě dapagliflozinem v porovnání s placebem bylo podobné v podskupině po předchozím IM i bez předchozího IM. Zjištěn byl statisticky nevýznamný numerický rozdíl: pokles rizika o 1,9 % u pacientů po IM a pokles o 0,6 % u pacientů bez předchozího IM.





## Analýza podle přítomnosti srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí<sup>2</sup>

Účinek dapagliflozinu na snížení rizika úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro HF prokázáný u celkové populace ve studii byl dále analyzován samostatně u pacientů s HFrEF (3,9 % populace ve studii), s HF bez známého snížení ejekční frakce (7,7 %) a bez HF (88,4 %). Dapagliflozin snížil riziko sledovaného parametru v porovnání s placebem více u pacientů s HFrEF, a to o 38 % (HR = 0,62; 95% CI 0,45–0,86), než u ostatních podskupin (HR = 0,88; 95% CI 0,76–1,02). Rozdíl ve snížení tohoto rizika mezi pacienty s HF bez známého snížení EF a pacienty bez HF nebyl významný. Pokud se týká jednotlivých složek tohoto složeného sledovaného parametru, dapagliflozin významně snížil riziko hospitalizace pro HF u všech uvedených podskupin (tj. nezávisle na přítomnosti HFrEF), KV mortalitu ale významně snížil pouze u pacientů s HFrEF, a to o 45 % (HR = 0,55; 95% CI 0,34–0,90).

## Renoprotektivní účinky<sup>3</sup>

Předem specifikovanými sekundárními sledovanými parametry ve studii DECLARE-TIMI 58 byly kardiorenální parametr zahrnující přetrvávající pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) nejméně o 40 % na < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, vznik konečného stadia onemocnění ledvin (dialýza > 90 dní, transplantace ledvin nebo přetrvávající eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo úmrtí z renálních nebo KV příčin a také renální parametr zahrnující stejné složky kromě KV mortality. Z celé populace ve studii mělo 47,6 % eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 45,1 % eGFR 60 až < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 7,4 % eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Snížení rizika kardiorenálního sledovaného parametru o 24 % bylo prokázáno již v hlavní analýze studie. Nová analýza ukázala, že dapagliflozin v porovnání s placebem snížil riziko renálního sledovaného parametru o 47 % (HR = 0,53; 95% CI 0,43–0,66;  $p < 0,0001$ ). U jednotlivých složek tohoto parametru došlo ke snížení rizika o 46 % u trvalého poklesu eGFR ( $p < 0,0001$ ) a o 59 % u vzniku konečného stadia renálního onemocnění nebo úmrtí z renálních

příčin ( $p = 0,012$ ). Výskyt kardiorenálního i renálního sledovaného parametru snížil dapagliflozin u všech předem určených podskupin včetně rozdělení pacientů podle eGFR při vstupu do studie nebo přítomnosti KV onemocnění.

## Závěr

Subanalýzy studie DECLARE-TIMI 58 u pacientů s diabetem 2. typu ukázaly, že dapagliflozin snižuje riziko MACE i úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro HF zejména u podskupiny nemocných po prodělaném IM, KV a celkovou mortalitu u pacientů s HFrEF a u celé populace snižuje riziko zhoršené renálních funkcí.

## Zdroje:

1. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019 May 28; 139(22): 2516–2527. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996. Epub 2019 Mar 18.
2. Kato ET, Silverman MG, Mosenson O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019 May 28; 139(22): 2528–2536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130. Epub 2019 Mar 18.
3. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019. Published Online June 9, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).

## Komentář

Kardiovaskulární komplikace jsou u diabetiků pořád častější (32 %) a stále jim významně zkracují život (srdeční infarkt, mozková mrtvice, srdeční a ledvinné selhání) a jsou příčinou úmrtí každého druhého diabetika<sup>1</sup>. Znamé, ale klinicky stále nikoli vždy dostatečně vnímané a adekvátně posuzované, diagnostikované a léčené, je spojení kardiálního a renálního systému – kardiorenální syndrom<sup>2</sup>. Akutní i chronické změny v jednom orgánu indukují změny v orgánu druhém. Předpokládá se, že dysfunkce endotelu může vést k současnému poškození renálního





a kardiálnímu. Etiologie je multifaktoriální (hemodynamické změny, humorální a metabolické faktory, oxidativní stres). Progresivní skleróza či fibróza a proteinurie je u diabetu spíše důsledkem zvýšené aktivity transformovaného růstového faktoru beta systému a cévních endoteliálních růstových faktorů. Chronické změny srdeční funkce vedou k poškození ledvinné funkce a obráceně. Nejčastější příčinou smrti u diabetiků s terminálním selháním funkce ledvin je smrt z kardiovaskulárních příčin<sup>3</sup>.

To jsou jasné důvody pro to, aby bylo kardiální a ledvinné onemocnění u diabetiků sledováno a léčeno společně. Diabetolog řeší od diagnózy diabetu prioritně hyperglykémii a včasnou a dostatečnou korekcí hyperglykémie provádí současně prevenci kardiálního i renálního postižení. Dále má ve své péči také diabetiky s chronickým srdečním a/nebo renálním selháním, u kterých pečuje o kompenzaci diabetu. Kardiolog a nefrolog jsou specialisté, kteří léčí komplikace diabetu. Nyní jsou k dispozici perorální antidiabetika s tzv. komplexním účinkem (ovlivnění hyperglykémie a známých KV rizikových faktorů) a dle výsledků klinických studií současně i s preventivním a protektivním kardiorenálním efektem. Je to skupina inhibitorů SGLT2 – gliflozinů (u nás dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin). Tyto léky jsou dnes v centru zájmu diabetologů, kardiologů a nefrologů. Jako první byl do klinické praxe zaveden dapagliflozin, praktické zkušenosti s ním jsou tak nejdelší a je v celosvětovém kontextu dosud nejvíce používaným gliflozinem. Výsledky dlouhodobé KV studie DECLARE s ním byly zveřejněny až v listopadu 2018, po skutečně pětiletém sledování KV a renálních efektů. Studie DECLARE s dapagliflozinem se od dříve uzavřených KV studií – EMPAREG-OUTCOME (empagliflozin) a CANVAS (kanagliflozin) – liší největším počtem zařazených pacientů (17 160 diabetiků 2. typu) a také jejich charakteristikou – většina pacientů byla ve stadiu primární KV prevence a odpovídala tak typickému diabetikovi 2. typu v běžné praxi<sup>4</sup>. Podobně jako předchozí studie s empagliflozinem a kanagliflozinem potvrdila KV bezpečnost dapagliflozinu. Sumární výskyt KV úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl při léčbě dapagliflozinem významně nižší. Podle

subanalýzy je tento efekt výrazný (včetně snížení MACE) zejména u diabetiků s IM v anamnéze a podobně to platí i pro srdeční selhání. Přestože dvě třetiny pacientů v DECLARE byly v primární prevenci, protektivní KV efekt včetně srdeční funkce je markantní. KV a celková mortalita je při medikaci dapagliflozinem zřetelně nižší i u pacientů po prodělaném IM, srdečním selháním a nižší ejekční frakcí.

Všechny glifloziny snižují u diabetiků 2. typu celkové riziko chronického onemocnění ledvin bez ohledu na aktuální renální funkci<sup>5</sup>. Zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin a ztráty jejich funkce bylo prokázáno také u empagliflozinu<sup>6</sup> a kanagliflozinu<sup>7</sup>. Subanalýza DECLARE potvrdila, že dapagliflozin snižuje zhoršení renálních funkcí nejen v sekundární, ale i v primární prevenci. Glomerulární filtrace 90 ml za minutu je považována za normální. U diabetika 2. typu ale může již být tato hodnota časným projevem incipientní alterace renální funkce – zde byl protektivní renální efekt jasně potvrzen u dapagliflozinu ve studii DECLARE (střední hodnota glomerulární filtrace 85 ml za minutu). K uplatnění protektivního KV a renálního efektu gliflozinů je nutné jejich včasné zařazení do antidiabetické léčby. Je pozdě zahajovat léčbu glifloziny v okamžiku, kdy se již klinicky projeví známky chronického renálního onemocnění a srdečního selhání. Dnes považujeme protektivní efekt gliflozinů na výskyt KV smrti, infarktu myokardu, příhod mozkové mrtvice, srdečního selhání a renálního poškození za potvrzený. Glifloziny zauímají v současné nabídce antidiabetik významné místo a tomu by také měla odpovídat běžná klinická praxe.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.  
III. interní gerontometabolická klinika FN  
a LF UK Hradec Králové

Zdroje:

1. Einarson TR, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83–102.
2. Ronco C, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1527–1539.
3. Dalrymple L, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 379–385.



4. Raz I, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1102–1120.
5. Zelniker TA et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–9.
6. Wanner C, Inzucchi SC, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *NEJM*, 2016, 375: 323–334.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.

## Zahájení léčby sitagliptinem během titrace dávky metforminu zlepšuje kompenzaci diabetu

**Studie CompoSIT-M ukázala, že pokud je pacientům s diabetem 2. typu, kteří na submaximální dávce metforminu nemají dostatečně kompenzován diabetes, přidán během uptitrace dávky metforminu sitagliptin, je pravděpodobnost dosažení cílové hodnoty HbA<sub>1c</sub> po 20 týdnech léčby významně vyšší.**

Oprávněnost časně kombinační léčby diabetu 2. typu je předmětem častých odborných debat a na rozdíl od léčby hypertenze v diabetologii nemáme pro tento model léčby dostatek dat z klinických studií. Studie CompoSIT-M byla designována k hodnocení účinků podání sitagliptinu u osob, které doposud užívaly submaximální dávku metforminu a jejich diabetes nebyl dostatečně kompenzován, již v průběhu navyšování dávky metforminu.

Do studie CompoSIT-M bylo zařazeno 458 pacientů s diabetem 2. typu, u nichž byla při dávce metforminu 1 000 mg/den hodnota HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 58–97 mmol/mol. Ve studii však byla zvlášť hodnocena populace nemocných s hodnotou HbA<sub>1c</sub> nad 69 mmol/mol (HbA<sub>1c</sub> nad 8,5 % dle DCCT), kterých bylo 53,3 % z celé kohorty nemocných. Zařazené osoby byly randomizovány do dvou léčebných větví – v první k nasazení inhibitoru DPP-4, sitagliptinu, v dávce 100 mg 1x denně, ve druhé k podávání placebo za dvojitě zaslepených podmínek. V obou větvích byla titrována dávka metforminu až na maximální dávku 2 000 mg/den.

Primárním cílem studie bylo hodnocení poklesu HbA<sub>1c</sub> po 20 týdnech léčby a sekundárním ukazatelem studie bylo procento osob, které dosáhnou při léčbě HbA<sub>1c</sub> pod 53 mmol/mol.

Vstupní charakteristiky účastníků studie se mezi oběma větvemi nelišily s průměrným věkem 55,5 roku, délkou trvání diabetu 6,3 roku, průměrnou hodnotou HbA<sub>1c</sub> 72 mmol/mol a průměrným BMI 31,3 kg/m<sup>2</sup>. Po 20 týdnech léčby byl ve skupině s přidáním sitagliptinu k titrovanému metforminu průměrný pokles HbA<sub>1c</sub> o 9,9 mmol/mol a podíl pacientů, kteří dosáhli hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol, činil 28,8 % z celé skupiny a 15,6 % populace se zvýšeným HbA<sub>1c</sub> na počátku studie (HbA<sub>1c</sub> > 69 mmol/mol). V léčebné větvi samotné titrace dávky metforminu došlo ke snížení HbA<sub>1c</sub> o 6,21 mmol/mol a cílové hodnoty HbA<sub>1c</sub> byly dosaženy u 16,6 % osob z celé skupiny a 5,7 % účastníků se zvýšeným HbA<sub>1c</sub> na počátku studie. Všechny výše uvedené rozdíly účinnosti léčby byly statisticky signifikantní. Naopak mezi léčebnými větvemi nebyly zjištěny rozdíly z hlediska celkového výskytu nežádoucích příhod, četnosti hypoglykemických epizod, změn tělesné hmotnosti ani jiných sledovaných parametrů bezpečnosti.

### Závěr

Výsledky studie naznačují, že zahájení léčby sitagliptinem u osob s diabetem 2. typu již v době





navyšování dávky metforminu vede k významnému zlepšení kompenzace diabetu a zvýšení pravděpodobnosti dosažení cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> bez vlivu na bezpečnost či toleranci léčby.

Zdroj: Frias JP, Zimmer Z, Lam RLH, et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-M study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 May; 21(5): 1128–1135.

## Komentář

Při léčbě diabetu 2. typu metforminem je potřebné zohlednit jeho individuální gastrointestinální toleranci, což se promítne do schématu titrace jeho dávky. Doporučení k danému tématu vystihuje stručný anglický citát „Start low, go slow“ (začni nízkou dávkou a titruj pomalu), jehož podstatou je prevence vzniku gastrointestinálních obtíží a případné nedůvěry pacienta v léčbu metforminem. Toto specifikum léčby metforminem ovšem pomyslně brání rychlé reakci na nedostatečnou kompenzaci diabetu, pokud je přijímán předpoklad, že další preparát přidáme až po ukončení titrace metforminu na maximální tolerovanou dávku. Tato skutečnost podmínila, že některé odborné autority (např. American College of Clinical Endocrinologists) nedoporučují pouze sekvenční systém rozšíření terapie, ale podle závažnosti dekompenzace diabetu navrhují i časnou kombinaci léčby



diabetu 2. typu. Naši kolegové v kardiologii sahají k časně kombinaci léčby poměrně často v léčbě hypertenze i srdečního selhání a mají své postupy podloženy daty z klinických studií. Studie CompoSIT-M měla ověřit, zda se osvědčí podobný postup i v léčbě diabetu 2. typu, pokud je přidán sitagliptin k metforminu, jehož dávka ještě není plně natitrována. Sitagliptin, jako i ostatní zástupci skupiny inhibitorů DPP-4, by z farmakologického hlediska měl být podáván v průběhu diabetu 2. typu poměrně časně, pokud je u pacienta ještě zachována sekrece inzulínu v beta buňce, aby byl plně využit terapeutický potenciál tohoto léčiva. Zahájení léčby sitagliptinem ještě v průběhu titrace dávky metforminu se jeví i z patofyziologického hlediska jako racionální krok, protože působení gliptinu napomáhá redukovat glukotoxicitu, které je vystavena beta buňka v době nedostatečné kompenzace diabetu.

Příznivé výsledky studie CompoSIT-M nebyly tedy překvapením a korespondují s výsledky předchozích studií, kdy byl podáván sitagliptin v kombinaci s metforminem. Pro strategii léčby diabetu 2. typu však přinesla studie CompoSIT-M důkaz o efektivitě časněho přidání sitagliptinu k metforminu, kterým lze dosáhnout zlepšení kompenzace diabetu bez vlivu na toleranci či bezpečnost léčby.

MUDr. Marek Honka  
Diabetologická a endokrinologická ambulance,  
Hlučín

## Deintenzifikace léčby u starších pacientů s diabetem 2. typu může mít více výhod než rizik

**Průzkum literatury a analýza 10 studií věnovaných deintenzifikaci farmakoterapie u pacientů s diabetem 2. typu po 65. roce věku ukázaly, že by mohlo jít o vhodný postup. Vzhledem k heterogenitě populace pacientů s diabetem je ale nutný další výzkum.**

Autoři této práce vyhledali 10 observačních i intervenčních studií věnovaných dané problematice, publikovaných do 30. října 2018. Zahrnovaly celkem 26 558 pacientů s diabetem 2. typu a s případnými komorbiditami (hypertenze, ICHS,



onemocnění ledvin). Studie měly prospektivní i retrospektivní design, žádná z nich nebyla randomizovaná, kontrolovaná. Délka sledování se pohybovala od 3 měsíců do 4,3 roku, ve většině případů mezi 3 a 6 měsíci.

Postupy deintenzifikace léčby zahrnovaly úplné vysazení, přerušování léčby, snížení dávky, převedení na jinou léčbu nebo náhradu nejméně jednoho přípravku. Ve většině případů šlo o vysazení nebo přerušování léčby přípravky na snížení hyperglykemie (deriváty sulfonylurey, inhibitory alfa-glukosidázy, inhibitory DPP-4 a inzulin). Důvodem deintenzifikace byla většinou dobrá glykemická kompenzace a riziko hypoglykemie. V jedné studii šlo o omezení antihypertenzní léčby.

Ve většině studií nedošlo po deintenzifikaci léčby ke zhoršení hodnot HbA<sub>1c</sub>, výskytu příhod hypo-

glykemie, pádů nebo hospitalizací. Rovněž nebyl zjištěn nepříznivý dopad této strategie na výskyt nežádoucích příhod či mortalitu.

## Závěr

Jsou tedy již k dispozici data, i když omezená, že přínos deintenzifikace léčby pacientů s diabetem 2. typu starších 65 let s případnými průvodními chorobami může převážit rizika tohoto postupu. I přes řadu nezodpovězených otázek již některá oficiální doporučení zohledňují možný nepříznivý dopad nadměrné léčby u starších pacientů s diabetem 2. typu.

Zdroj:

Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, et al. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: A systematic review of approaches, rates and outcome. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jul; 21(7): 1668–1679. doi: 10.1111/dom.13724. Epub 2019 Apr 29.

## Komentář

Cílem publikované práce bylo zhodnotit potřebu, složitost a přínosy deintenzifikace antidiabetické medikace u starších pacientů s diabetes mellitus 2. typu s nebo bez kardiometabolických komplikací. Pro studii autoři využili databáze MEDLINE, Embase, Web of Science a Cochrane. Získali 10 článků, které splňovaly vstupní kritéria a tím data 26 558 pacientů z observačních kohort a intervenčních studií publikovaných mezi roky 2008–2017. Obecným cílem terapie při diabetes mellitus je snížit glykémii s cílem zabránit vzniku komplikací včetně cévních. Snahy kolísají mezi relativním rizikem klinické nečinnosti a rozsáhlou medikací. U starších a polymorbidních pacientů je dosažení dobré kompenzace problematické, především pro riziko hypoglykemických příhod. Právě u těchto pacientů deescalace antidiabetické léčby může být důležitá. Hypoglykemie jsou spojeny s rizikem pádů, fraktur, poranění hlavy, kardiovaskulárním onemocněním nebo i úmrtím, predisponujícím faktorem



je pokročilý věk, křehkost, dlouhé trvání diabetu, polypragmázie, komorbidity jako je renální insuficience a kognitivní poruchy. Intenzivní léčba u těchto pacientů zdvojnásobuje riziko hypoglykemie. Jen velmi málo pacientů s diabetem 2. typu a komplexem komorbidit má aktuálně přínos z intenzivní léčby. Postupy deintenzifikace zahrnovaly kompletní vysazení medikace, přerušování medikace, redukci dávky, změnu nebo úpravu nejméně jedné medikace, většina studií se však týkala vysazení nebo přerušování antihyperglykemické léčby. Deintenzifikace se pohybovala od 13,4 do 75 % dávky. Deintenzifikace nezhoršovala HbA<sub>1c</sub> nebo výskyt hypoglykemií.

Publikovaná práce prokázala, že deintenzifikace je spojena s větším přínosem než škodou. Pokud se týká přerušování nebo kompletního vysazení antihyperglykemické terapie, v tomto případě není jasné, zda je to přínosné nebo ne. Studie má určité limity, hlavně v heterogenitě souborů. Publikované téma je velmi důležité. Řada guidelines odborných diabetologických společností celosvětově již přijala doporučení pro individualizaci antidiabetické léčby podle přítomných komplikací a životní prognózy. Například Americká diabetologická aso-



ciace ve svém doporučení cílů léčby pro starší populaci rozlišuje podle zdravotního stavu tři skupiny pacientů. První skupina prakticky zdravá, v dobrém kognitivním a funkčním stavu s delší životní prognózou, by měla mít  $HbA_{1c} < 58$  mmol/mol, glykemii nalačno 5–7,2 mmol/l a před spaním 5–8,3 mmol/l. Pacientům s komorbiditami nebo pohybovou oporou nebo středně těžkým kognitivním defektem s kratší životní prognózou a vysokým rizikem hypoglykemií doporučují  $HbA_{1c}$  pod 64 mmol/mol, glykemii nalačno 5–8,3 mmol/l, před spaním 5,6–10 mmol/l. Skupina pacientů s komplexním zdravotním postižením, v konečném stadiu chronických onemocnění, středním až těžkým kognitivním postižením a s limitovanou životní prognózou má doporučenou cílovou hodnotu  $HbA_{1c}$  pod 69 mmol/mol, glykemii nalačno 5–10 mmol/l a před spaním 6,1–11,1 mmol/l.<sup>1</sup> Podle toho je

třeba upravit antidiabetickou terapii. Také Česká diabetologická společnost má doporučení pro léčbu diabetu ve starším věku.<sup>2</sup> Výběr přístupu k deintenzifikaci léčby, která, jak se prokázalo ve studii, je přínosná, však ovlivňuje značná rozdílnost problémů v této populaci. Je třeba hledat správný postup pro každou specifickou populaci.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.  
Diabetologické centrum Zlín

Zdroje:

1. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S139-S147. <https://doi.org/10.2337/dc19-S012>
2. Svačina Š, Jurášková B, Karen I, a spol. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR. *DMEV* 2013; ročník 16 číslo 2, s. 82–89.

## Výsledky měření adherence k léčbě inzulinem pomocí víčka inzulinového pera propojeného přes Bluetooth s chytrým telefonem

Americká studie, která po dobu jednoho měsíce hodnotila adherenci k léčbě u diabetiků 1. a 2. typu s několika injekcemi inzulinu denně, ukázala použitelnost víčka inzulinového pera propojeného přes Bluetooth s chytrým telefonem pro toto hodnocení. Potvrdila také horší glykemickou kompenzaci u pacientů s nízkou adherencí.

Elektronicky propojené víčko registruje polohu pístu inzulinového pera a automaticky odesílá informaci o dávce a času podání do aplikace v chytrém telefonu, která dále přeposílá informace na webový portál. Tato nová technologie byla použita pro měsíční hodnocení adherence 75 pacientů s diabetem léčených bazálním inzulinem (Lantus) a bolusovým inzulinem (Apidra). Údaje v aplikaci byly pro účastníky studie zaslepené. Pacienti byli

rozděleni do dvou skupin podle věku: 42 pacientů ve věku 18–35 let s diabetem 1. typu a 33 pacientů ve věku  $\geq 65$  let s diabetem 1. nebo 2. typu. Nonadherence byla vypočtena podle počtu vynechaných dávek oproti preskripci, a to u bazálního inzulinu v rámci jednohodinového okna a u bolusového inzulinu v rámci 4 časových úseků během dne.

Alespoň jednu dávku inzulinu vynechali během jednoho měsíce všichni pacienti. Celkem si pacienti neaplikovali 24 % dávek bolusového inzulinu a 36 % dávek bazálního inzulinu. Autoři rozdělili pacienty do tercílů podle adherence. V tercilu s nejvyšší adherencí (85 % podaných dávek) byla v porovnání s tercilem s nejnižší adherencí (49 % podaných dávek) zjištěna významně lepší kompenzace glykemie ( $HbA_{1c}$  61 mmol/mol vs.





70 mmol/mol,  $p < 0,03$ ). V tercilu s nejlepší adhe-  
rencí bylo významně více pacientů, kteří používali  
osobní kontinuální monitorování glykemie než  
v tercilu s nejnižší adhe-  
rencí.

## Závěr

Tato nová technologie objektivního hodnocení  
adherence k léčbě inzulinem u diabetiků léče-  
ných několika injekcemi denně ukázala, že mladší  
i starší pacienti vynechají v průměru 1/3 dávek.  
Nedostatečná adherence byla spojena s horší gly-  
kemickou kompenzací.

Zdroj: Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, et al. Nonad-  
herence to Insulin Therapy Detected by Bluetooth-Enabled  
Pen Cap Is Associated With Poor Glycemic Control. *Diabetes  
Care*. 2019 Jun; 42(6): 1129–1131.

## Komentář

Článek ukazuje, co je technolo-  
gicky a technicky možné v sou-  
časné době. Technika prostu-  
puje náš život a mění jej, zde  
je popisováno zařízení, které  
sleduje množství aplikovaného  
inzulinu, čas podání a následně  
vyhodnocuje rozpory mezi do-  
poručením lékaře a skutečností sledo-  
vání hladiny inzulínu v inzulínovém peru a předá-  
vání dat do mobilního telefonu a následně na www  
stránky.

Pokud lékař doporučí pacientovi terapii, tak  
předpokládá, že pacient chce být zdravý a bude  
doporučení naplňovat svým jednáním. Překva-  
pivé je, že v této práci všichni pacienti vynechali  
některou dávku inzulínu. V uvedené práci si pa-  
cienti neaplikovali 24 % dávek bolusového inzulínu  
a 36 % dávek bazálního inzulínu. Méně překvapivé  
je, že ti, kteří aplikovali inzulín častěji a zodpověd-  
něji, měli lepší kompenzaci. A ti, kteří měli méně  
vynechaných dávek také častěji používali intenziv-  
nější self-monitoring.



Pokud pacient nedosahuje předpokládaného  
zlepšení kompenzace diabetu při léčbě inzulinem,  
tak každý lékař nejprve hledá chybu u sebe, zda  
doporučená léčba je správná a použité inzuliny  
vyhovují tomuto typu pacienta. Teprve se zkuše-  
nostmi lékař zjišťuje, že pacient nedodrží vždy  
jeho doporučení, že porušuje dietu, že žije nepra-  
videlným způsobem života, že se nechce nechat  
omezovat chorobou. Takže do popředí se dostává  
motivace k léčbě a ze strany pacienta přijetí ne-  
moci a přizpůsobení režimu života této chorobě.  
A pokud pacient chce dodržovat režim dietní a lé-  
čebný, tak při dnešních možnostech léčby lze vý-  
znamného zlepšení dosáhnout prakticky u všech  
pacientů.

Jsou ovšem pacienti, kteří mají dobrou vůli dodr-  
žovat režim, ale jejich pracovní vytížení (u mlad-  
ších) či jejich mentální schopnosti (u starších) toto  
omezují. Pak je vítaná technika, která jim může  
pomoci s úpravou režimu a připomenout čas apli-  
kace inzulínu.

Různé postupy jistě zkoušel každý lékař, dříve  
třeba s napsanými výzvami na jídelním stole,  
pak s telefonickou výzvou od rodiny, nyní na-  
stavením připomínek na mobilním telefonu. Ale  
i firmy vyrábějící inzulínová pera se této proble-  
matice věnovaly, prvním u nás dostupným byl  
aplikátor Innovo firmy Novo Nordisk, nyní firma  
vyrábí NovoPen ECHO, který je určený hlavně  
pro děti, firma Eli Lilly uvedla Humapen Memoir  
(uvedeno 2009, bylo dodáváno do r. 2015). V sou-  
časné době je pro naše pacienty k dispozici Ti-  
mesulin – víčko na pero, které zaznamenává čas  
od poslední aplikace inzulínu. Uvedený systém  
kontroly pacienta je vylepšený systém Timesu-  
linu. Technici nám ukazují, co je všechno možné.  
Ale toto jsou „jen“ pomůcky, které mají pomoci  
pacientovi ke správné léčbě. Nejdůležitější je  
motivace pacienta, oblast, které nevěnujeme do-  
statek pozornosti a která je mezioborová. Takže  
další výzva v diabetologii!

MUDr. Jiří Hradec  
Diabetologická ambulance, Chrudim



## Rozdíl v prognóze diabetiků 2. typu se sníženou renální funkcí podle přítomnosti proteinurie

***V retrospektivní analýze pacientů s diabetem 2. typu z japonského národního registru biopsií ledvin, kteří měli v době biopsie již sníženou renální funkci, byla přítomnost proteinurie spojena s vyšším rizikem progresse onemocnění ledvin a s vyšší celkovou mortalitou.***

Do studie bylo zařazeno 526 pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, u nichž byla provedena renální biopsie a byly k dispozici údaje z dalšího sledování. Byly porovnány kohorty pacientů s proteinurií (poměr albumin: kreatinin v moči [UACR]  $< 300$  mg/g, n = 82) a bez proteinurie (UACR  $\geq 300$  mg/g, n = 164) s odpovídajícím propensity skóre pro vyrovnání nerovnováhy z hlediska věku, pohlaví, délky trvání diabetu a vstupní hodnoty eGFR. Primárním sledovaným parametrem byla progresse chronického onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) definovaná jako rozvoj konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD, end-stage renal disease), pokles eGFR o více než 50 % nebo zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu. Sekundárním sledovaným parametrem byla celková mortalita.

Medián sledování od biopsie ledvin byl 1,9 roku. Pětileté přežití bez progresse renálního onemocnění dosáhlo 86,6 % ve skupině bez proteinurie v porovnání s 30,3 % ve skupině s proteinurií ( $p < 0,001$ ). Nižší riziko progresse renálního onemocnění u pacientů bez proteinurie bylo potvrzeno u všech podskupin pacientů (podle věku, pohlaví, přítomnosti obezity, retinopatie, kouření, užívání inhibitorů RAAS, hypertenze, dyslipidemie, glykemické kompenzace, eGFR či histologického nálezu). Také celková mortalita byla při absenci proteinurie nižší. Pětileté celkové přežití činilo 98,4 % v kohortě bez proteinurie a 87,5 % v kohortě diabetiků s proteinurií ( $p < 0,001$ ). U pacientů bez proteinurie byla zjištěna lepší kompenzace hypertenze a méně morfolických změn v bioptickém vzorku.

### Závěr

Autoři tuto práci uzavřeli s tím, že pacienti s diabetem 2. typu a s již přítomným snížením funkce ledvin mají větší riziko progresse CKD a vyšší mortalitu, pokud je u nich přítomna proteinurie.

Zdroj: Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019 May; 42(5): 891–902.

### Komentář

Počátkem 80. let minulého století definovaly prubířské práce Vibertiho a Mogensena<sup>1</sup> stadia diabetické nefropatie (DN). Byly založeny na datech získaných od diabetiků 1. typu a stadia DN byla roztržiděna dle tíže albuminurie a hodnoty GFR. Morfologické změny byly popsány Kimmelstielem a Wilsonem<sup>2</sup> dokonce již o 50 let dříve jako nodulární glomeruloskleróza u diabetiků 2. typu. Přítomnost albuminurie (resp. proteinurie) a snížení renální funkce byla proto od té doby považována za definiční kritéria pro „klasickou“ DN. V poslední době však data z několika průřezových studií odhalila, že u části pacientů s DM 2. typu progreduje renální insuficience bez proteinurie (makroalbuminurie) nebo dokonce bez mikroalbuminurie, což naznačuje existenci neproteinurického fenotypu diabetického onemocnění ledvin (DKD, diabetic kidney disease), a to i v pokročilejších stadiích CKD definovaných jako eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a UACR  $< 300$  mg/g<sup>3-4</sup>. Je zřejmé, že podkladem CKD u těchto pacientů je především aterosklerotické postižení renálního řečiště<sup>5</sup>. Klinické obrazy u pacientů bez proteinurie byly však v těchto předchozích zprávách nekonzistentní,





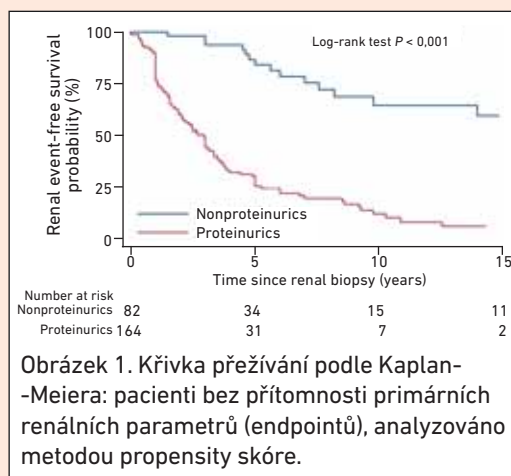
ačkoli několik charakteristik jako je pohlaví (typicky ženské), hypertenze, kouření, hyperglykemie, mikroangiopatie (reprezentovaná jako diabetická retinopatie) a léčba blokátory RAAS, bylo reportováno jako rizikové faktory pro neproteinurické DKD. Nicméně, dosud je k dispozici jen málo informací, jaká je prognóza renální i quod vitam této skupiny diabetiků (zejména jde o diabetiky 2. typu), kdy typ nefropatie byl verifikován biopticky.

Do komentované studie byl zahrnut poměrně vysoký počet pacientů (526), kteří ovšem představovali relativně malou část (pouze 6 %) z celkem 8 995 pacientů reportovaných v průběhu 32 let do celonárodního registru biopsií ledvin v Japonsku z celkem 18 nefrologických jednotek. Jednalo se o diabetiky 2. typu, s již přítomnou renální insuficiencí (eGFR < 1,0 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>). Indikace k biopsii byly celkem obvyklé, tj. snížená funkce ledvin a močové abnormality (albuminurie/proteinurie, hematurie nebo válce). Pomocí statistické metody propensity skóre používané k vyrovnání rozdílů mezi skupinami z hlediska věku, pohlaví, délky trvání diabetu a vstupní hodnoty eGFR, byly nakonec definovány 2 kohorty pacientů (82 bez albuminurie vs. 164 pacientů s albuminurií/proteinurií), které byly dále porovnány. Celkový počet pacientů finálně zahrnutých do studie (celkem 246, tedy méně než polovina ze vstupně zavzatých pacientů) svědčí o tom, že tito pacienti jsou komplikovanější skupinou než pacienti bez diabetu. Současně je potřeba zdůraznit, že data reportovaná o diabetických (zejména ta přímo nesouvisející s nefropatií) byla ve studii významně rozsáhlejší než data sbíraná většinou národních registrů biopsií ledvin, včetně českého<sup>6</sup>. Primární výstupní charakteristikou této studie byla progresse CKD, která byla definována podle obvyklých kritérií používaných ve studiích (tedy nově vzniklá ESRD, snížení eGFR o ≥ 50 % nebo zdvojnásobení hladiny sérového kreatininu).

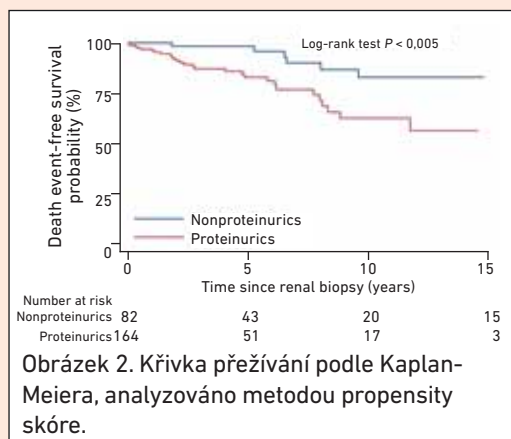
Pokud se podíváme na složení skupin, lze konstatovat, že vstupní klinické a patologické charakteristiky studovaných skupin se po uplatnění propensity score matching prakticky nelišily, pouze u pacientů bez proteinurie byl poněkud lépe kontrolován krevní tlak (TK) (130/75 vs. 146/80 mmHg,  $p < 0,001$ ), ačkoli u pacientů s neproteinurickou

DKD byla méně předepisována blokáda RAAS. Dále neproteinuričtí pacienti měli nižší hladiny celkového cholesterolu (5,0 vs. 5,4 mmol/l,  $p = 0,033$ ) a vyšší hladiny hemoglobinu (120 vs. 110 g/l,  $p = 0,002$ ). Pokud jde o bioptický nález, měla neproteinurická skupina méně závažné intersticiální a vaskulární léze. Je důležitým faktorem, že tito pacienti mohou často mít jiné glomerulární choroby než DKD, buď jako konkomitantní s DKD nebo samostatné<sup>7</sup>.

Výsledky studie jednoznačně ukázaly na lepší prognózu ve skupině pacientů bez proteinurie, a to ve všech sledovaných parametrech, srovnání renálních endpointů a přežívání podle Kaplan-Meiera je uvedeno na obrázku č. 1, resp. č. 2.



Obrázek 1. Křivka přežívání podle Kaplan-Meiera: pacienti bez přítomnosti primárních renálních parametrů (endpointů), analyzováno metodou propensity skóre.



Obrázek 2. Křivka přežívání podle Kaplan-Meiera, analyzováno metodou propensity skóre.





Tato studie je zajímavá i z pohledu hodnocení bioptického nálezu. Rané studie morfologických změn s diabetem byly prováděny většinou u pacientů s diabetem 1. typu<sup>4</sup>. Tyto studie ukázaly specifické diabetické léze, kdy nodulární glomerulární skleróza byla charakteristickým znakem klasické DN a byla typicky zjišťována u pacientů s dlouhodobým diabetem a sníženou funkcí ledvin. Později provedené studie prokázaly vztah mezi strukturálními změnami a GFR<sup>11</sup> a navíc strukturálně funkční vztah byl silnější u pacientů se sníženou funkcí ledvin, ačkoli většina z nich měla též proteinurii. Pouze několik studií analyzovalo patologické léze u pacientů s diabetem 2. typu s neproteinurickou DKD<sup>12-14</sup>. Výsledky těchto průřezových studií jsou však nekonzistentní. Jedna z nich uvádí, že pacienti s neproteinurickou DKD mají pokročilé diabetické glomerulární změny, ale jen mírné léze intersticia a cév (arterií). Jiné studie uvádějí, že pacienti s neproteinurickým DKD mají změny méně typické pro diabetickou nefropatii, ale výrazně pokročilé intersticiální a arteriální léze. Řada studií uvádí, že i stárnutí vede k různým anatomickým a fyziologickým změnám ledvin<sup>16</sup>. Rovněž se uvádí, že u žen hrozí vyšší riziko glomerulární sklerózy a intersticiální fibrózy kvůli hormonálním změnám.

A jaké je riziko progresu CKD u pacientů s DKD v případě absence proteinurie? Autoři reportované práce provedli u těchto pacientů analýzu univariabilních a multivariabilních proporcí rizik podle Coxe, aby prozkoumali potenciální prediktory progresu CKD. V univariabilní analýze byly jako prediktory progresu CKD identifikovány nízká hladina hemoglobinu, použití ESA a tíže poškození intersticia (IFTA), zatímco multivariabilní analýza odhalila, že pouze závažná IFTA je spojena s progresem CKD. Ačkoli byl počet pacientů s neproteinurickým DKD v této studii omezený, reportované výsledky naznačují, že intersticiální fibróza, která vede k anemii a k vyšší šanci na léčbu ESA, je klíčovým prvkem při poklesu renální funkce. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky některých předchozích studií, které prokázaly, že intersticiální poškození hraje hlavní roli při poklesu eGFR<sup>16</sup>. Zajímavým zjištěním je i fakt, že 10 % pacientů bez proteinurie se později stalo proteinurickými, a ještě méně pacientů s proteinurií se stalo neproteinurickými.

Za silné stránky reportované studie lze považovat celostátní uspořádání, délku sběru dat přes tři desetiletí, z pohledu diagnostiky DKD použití bioptického nálezu než nepřesné klinické diagnózy, použití longitudinálního designu než průřezového designu a použití metody propensity skóre – matching k řešení nerovnováhy současně působících prvků mezi neproteinurickou a proteinurickou DKD.

Je však třeba zmínit i několik limitací studie. Za prvé, stejně jako u observačních studií, zejména u kohortových studií založených na hodnocení bioptických nálezů, hraje roli bioptická politika příslušného pracoviště, resp. faktory rozhodující o indikaci k provedení RB u diabetiků<sup>8</sup>. Za druhé, je možné, že výběr bioptovaných diabetiků mohl být zkreslen i indikujícími nefrology, kteří se více zajímali o DKD. Současně ale indikací k RB mohl být i předpoklad přítomnosti jiné primární nefropatie. Je proto zajímavý údaj, že z 526 pacientů s biopticky verifikovanou DKD byly prebiptické klinické diagnózy následující: DKD jako jediná příčina u 399 pacientů (76 %), DKD plus hematurie u 54 (10 %), DKD s rychlým poklesem eGFR u 42 (8 %) a DKD s proteinurií nefrotického rozsahu pouze u 31 pacientů (6 %). Za třetí, data o předchozích renálních příhodách před provedením RB nebyla k dispozici, což by mohlo ovlivnit a vysvětlit riziko vzniku neproteinurické nefropatie, i když většina pacientů negovala výskyt akutního selhání ledvin či abusus léků, např. NSA. Kromě toho, u většiny z neproteinurických pacientů bylo provedeno MRI nebo ultrasonografie k vyloučení stenózy renální tepny. Za čtvrté, sledovaná populace byla omezena pouze na japonské pacienty a srovnání autoři provedli pouze se studií Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC), která uváděla rychlost progresu CKD podle různých výchozích hladin albuminurie<sup>9</sup>. Proto autoři reportované studie provedli u pacientů bez proteinurie (UACR 30–299 mg/g) a s proteinurií (UACR > 300 mg/g) experimentální výpočet míry progresu CKD s výsledkem 39, resp. 213 případů na 1 000 osobo-roků. Míra progresu ve studii CRIC byla velmi podobná jako v referované studii (30 a 194 případů na 1 000 osobo-roků u pacientů neproteinurických i proteinurických), a to



i přesto, že všichni pacienti ve sledované kohortě měli DKD biopticky verifikované, nikoli jen klinicky definované. Za páté, nebyl k dispozici údaj o UACR před započatím užívání léků blokujících RAAS. Je tedy možné, že neproteinurická skupina většinou zahrnovala pacienty, kteří dobře reagovali na RAAS blokádu, což mohlo též zmírnit progresi CKD. Za šesté, měření renální funkce, které bylo ve studii použito, neměřilo GFR pomocí iothalamátu, ale eGFR pomocí hodnoty sérového kreatininu, což mohlo ovlivnit výsledky. Za sedmé, neměřené společně působící parametry nebyly ve studii plně adjustovány. Autoři identifikovali vyšší věk, nižší systolický TK, vyšší hladinu hemoglobinu a vyšší hladinu HbA<sub>1c</sub> jako faktory s vyšší pravděpodobností přiřazení neproteinurického DKD. Z tohoto pohledu je faktem, že hladina HbA<sub>1c</sub> u pacientů s CKD může být ovlivněna mnoha neměřitelnými faktory. Jedním z těchto faktorů je dávka rekombinantních erythropoézu stimulačních látek (ESA)<sup>10</sup> – taktéž autoři studie spekulují, že u pacientů se závažnějším stupněm intersticiální fibrózy proteinurictí pacienti používali vyšší dávky ESA, která způsobovala nízkou hladinu HbA<sub>1c</sub>.

Závěrem lze říci, že tato studie prokázala, že pacienti – diabetici 2. typu s biopticky verifikovanou „klasickou“ diabetickou nefropatií, s již přítomnou renální insuficiencí, vykazují horší kontrolu TK, v histologickém nálezu mají vyšší procento fibrózy intersticia a mají vyšší riziko progresse CKD a celkovou úmrtnost. Je nutné zorganizování dalších studií, které by tato zjištění potvrdily.

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

#### Zdroje:

1. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 (Suppl. 2): 64–78.
2. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 8398.
3. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal

insufficiency in the absence of albuminuria care.diabetesjournals.org Yamanouchi and Associates 901 and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273–3277.

4. Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 123–127.
5. Bash LD, Selvin E, Steffes M, et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2440–2447.
6. Rychlík I, Jančová E, Tesáň V, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040–3049.
7. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 1569–1576.
8. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 713–720.
9. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2018; 72: 653–661.
10. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010; 33: 2310–2313.
11. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143–1155.
12. Budhiraja P, Thajudeen B, Popovtzer M. Absence of albuminuria in type 2 diabetics with classical diabetic nephropathy: clinical pathological study. *J Biomed Sci Eng* 2013; 6: 20–25.
13. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 305–312.
14. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013; 36: 3620–3626.
15. Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2838–2844.
16. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006; 69: 213–217.



## Přítomnost příznaků deprese u pacientů s diabetem 2. typu ovlivňuje riziko kardiovaskulárních příhod jinak u mužů a u žen

*Dílčí analýza studie Look AHEAD přinesla nečekané zjištění v podobě opačného vlivu přítomnosti příznaků deprese a užívání antidepresiv na incidenci kardiovaskulárních (KV) příhod u mužů a u žen s diabetem 2. typu a nadváhou nebo obezitou. Zatímco u mužů znamená přítomnost příznaků deprese a užívání antidepresiv o 60 % vyšší riziko složeného KV parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkové příhody (CMP), hospitalizaci pro anginu pectoris (AP), městnavé srdeční selhání, periferní aterosklerózu, implantaci koronárního bypassu (CABG) a endarterektomii arteria carotis (95% CI 1,12–2,28;  $p = 0,0099$ ), u žen s příznaky deprese léčených antidepresivy je riziko některé z těchto KV příhod o 50 % nižší než u žen bez deprese a bez antidepresiv (95% CI 0,32–0,78;  $p = 0,0020$ ).*

### Metody

Studie Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) byla multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie, která hodnotila snížení tělesné hmotnosti u diabetiků 2. typu s BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Byla předčasně ukončena po 9,6 roku a nadále pokračuje jako prospektivní observační kohortová studie. Cílem této předem plánované analýzy bylo zhodnotit, zda příznaky deprese a užívání antidepresiv mohou být prediktorem pravděpodobnosti KV příhod u těchto pacientů.

Studie zahrnovala 5 145 osob ve věku 45–76 let s diabetem 2. typu, z nichž 49,9 % tvořili muži. Příznaky deprese byly hodnoceny pomocí škály BDI-1A (Beck Depression Inventory-1a) při vstupu do studie a poté po 1., 2., 3., 4. a 8. roce sledování. Přítomnost příznaků deprese byla definována jako skóre BDI  $\geq 10$ . Užívání antidepresiv bylo zjišťováno podle předepsaných léčiv, která pacienti

přinesli každý rok na kontrolní návštěvu ve studii. Hodnoceny byly 4 složené KV parametry. Primární sledovaný parametr zahrnoval úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální CMP a hospitalizaci pro AP. První ze sekundárních sledovaných parametrů se od primárního lišil absencí hospitalizace pro AP, druhý sekundární sledovaný parametr zahrnoval na rozdíl od primárního parametru celkovou mortalitu namísto KV mortality a třetí sledovaný parametr zahrnoval navíc ke složkám primárního parametru městnavé srdeční selhání, periferní aterosklerózu a CABG a endarterektomii a. carotis.

### Výsledky

Příznaky deprese a užívání antidepresiv významně korelovaly pouze s posledním z uvedených sekundárních sledovaných parametrů. Byly zjištěny rozdíly mezi pohlavími. Muži se skóre BDI  $\geq 10$  měli o 26 % vyšší riziko tohoto složeného parametru, než muži s BDI  $< 10$  (95% CI 1,01–1,57). Naopak u žen bylo riziko tohoto sledovaného parametru o 22 % nižší, pokud měly BDI  $\geq 10$  v porovnání se ženami s BDI  $< 10$  (95% CI 0,62–0,98). Užívání antidepresiv bylo u žen spojeno s nižším výskytem uvedeného sledovaného parametru (o 25 %; 95% CI 0,59–0,96), zatímco u mužů nemělo významný vliv. Výzkumná analýza porovnávala osoby s příznaky deprese + užíváním antidepresiv a osoby bez příznaků deprese a bez antidepresiv, viz výsledky v úvodu.

### Závěr

Jak uvádějí autoři této práce, zjištěné rozdíly mezi pohlavími v souvislosti s příznaky deprese a užíváním antidepresiv s rizikem KV příhod u osob s diabetem 2. typu a nadváhou/obezitou si zaslouží další výzkum.



Zdroj: Hazuda HP, Gaussoin SA, Wing RR, et al. for The Look AHEAD Research Group. Long-term Association of Depression Symptoms and Antidepressant Medication Use With Incident Cardiovascular Events in the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Clinical Trial of Weight Loss in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42: 910–918.

## Komentář

Existuje řada studií, které označují depresi nezávislým prediktorem pro kardiovaskulární (KV) morbiditu i mortalitu, a to jak pro populaci kardiaků, tak i pro skupinu ještě bez KV onemocnění (KVO). Další nezvratitelnou jistotou je skutečnost, že diabetes postihuje 10 %, v USA dokonce již 12 % populace a že deprese je u nemocných s diabetem přítomná až ve 30 %. Sám diabetes je považován za hlavní rizikový faktor KVO. Diabetes a deprese se potencují a mají synergický efekt na vznik KVO.



Cílem uvedené studie bylo zjistit, zda přítomnost deprese nebo užívání antidepresiv může predikovat pravděpodobnost KVO u obézních nemocných s DM2.

Dříve než se dostaneme k výsledkům zde prezentované dílčí studie, je nutné doplnit, že hlavním cílem původní studie (Look AHEAD [Action for Health in Diabetes] Clinical Trial of Weight Loss in Type 2 Diabetes) bylo zjistit, zda intenzivně léčená skupina (posílení režimu – dieta a pohyb, vedoucí ke snížení hmotnosti, edukace, intenzivní léčba diabetu) oproti standardně léčené skupině prokáže méně KVO. To se nestalo, a proto byla studie předčasně ukončena, i když medián sledování byl úctyhodných 9,6 roků. Jednalo se o multicentrickou, intervenční studii (16 center v USA), která sledovala přes 5 tisíc nemocných s DM2 od 45–76 let. Nyní již studie pokračuje jako observační a díky množství uložených údajů slouží jako zdroj dalších dílčích studií, z nichž jedna je zde prezentovaná.

Průměrný věk v „naší“ studii byl 59 u mužů a 57 u žen, jejich rozložení bylo téměř 50/50. Byla zastoupena všechna etnika. K stanovení deprese byl použit dotazník (BDI-1A), užívání antidepresiv bylo zaznamenáváno při každoročních návštěvách u lékaře. Studie měla jak primární, tak sekundární kombinovaný KV cíl.

Výsledek: přítomnost deprese významně asociovala se sekundárním kombinovaným KV cílem. Pokud byla ale skupina rozdělená na muže a ženy, došlo k dalším překvapivým výsledkům. Muži s depresí nebo užívatelé antidepresiv měli oproti mužům bez těchto proměnných o 60 % vyšší pravděpodobnost KV komplikací. Naopak u žen byla skupina s depresí nebo s užíváním antidepresiv zvýhodněná oproti ženám bez deprese a bez této medikace. Tedy u depresivních diabetiček pravděpodobnost KVO dokonce klesla o 50 %.

Závěry studie jsou do jisté míry rozpačité, neboť nekorrespondují s výsledky podobně vedených studií. Sami autoři doprovázejí svůj článek bohatou diskuzí, v níž se snaží vysvětlit některé sporné výsledky (lišil se druh použitých antidepresiv, věk žen, a jejich rozdílná clearance SSRI antidepresiv oproti mužům, rovněž jasná tendence častějších ale i dřívějších návštěv u psychiatra u žen...). Studie má rovněž řadu limitací. Např. i pacienti, kteří užívali antidepresiva z indikace bolestivá neuropatie, byli zařazení mezi ty s depresí atd. Je zajímavé rovněž sledovat, jak dokáže úprava kombinovaných KV cílů (primární, posléze sekundární, a to postupně upraveno na 3 kategorie sekundárních kombinovaných KV cílů) měnit výsledky. I výběr různých statistických metod dokáže přinést nečekané výsledky.

Závěrem se autoři shodují, že je potřeba ve studii pokračovat. Pro naši každodenní praxi je důležitá skutečnost, že deprese, diabetes i KVO se vzájemně potencují a naším úkolem je léčit, nejlépe předcházet všem přítomným rizikovým faktorům.

doc. MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D.  
I. interní klinika FN Plzeň





## Změny glykemie během řízení u diabetiků 1. typu

**Švýcarští autoři hodnotili změny hladiny glukózy v intersticiální tekutině u pacientů s diabetem 1. typu během dvou hodin řízení pomocí systému kontinuálního monitorování. Jejich záměrem bylo blíže analyzovat riziko hypoglykemie, která může být při řízení motorového vozidla komplikací ohrožující život pacienta i dalších osob.**

Měření probíhalo u 10 pacientů s kompenzovaným diabetem 1. typu bez závažné hypoglykemie v anamnéze za podmínek běžného života dopoledne mezi 10. a 12. hodinou. Průměrná hladina glukózy v intersticiální tekutině (ISF) před začátkem řízení byla 9,36 mmol/l. Během prvních 35 minut řízení u všech účastníků stoupla průměrně o 0,40 mmol/l ( $p < 0,01$ ) a poté klesla o 1,29 mmol/l ( $p = 0,013$ ), což znamená pokles oproti hodnotě před řízením o 0,77 mmol/l ( $p = 0,047$ ).

Snížení glykemie během řízení je v souladu s výsledky předchozích studií a odráží zřejmě zvýšené nároky na spotřebu glukózy při řízení. Studie švýcarských autorů ukázala, že tyto nároky převyšují nárůst glykemie na začátku řízení zprostředkovaný stresovými hormony.

Získané výsledky nijak nezpochybnují doporučené kontinuální monitorování glykemie s funkcí varování u diabetiků 1. typu během řízení.

Zdroj: Schmieđ LS, Zulewski H. Glucose variations during driving in people with type 1 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 2019; 42: 1340–1343.

### Komentár

Vedenie motorového vozidla patrí ku každodenným aktivitám, vyžadujúcim komplexné psychomotorické schopnosti, ktoré sú významne ovplyvnené akútnou neuroglukopéniou. Klinické štúdie na simulátoroch vedenia motorového vozidla u pacientov



s diabetes mellitus 1. typu (DM1) ukázali, že negatívne ovplyvnenie procesu šoférovania začína pri poklese glykémie pod 3,8 mmol/l.<sup>1</sup>

Viacero štúdií dokazuje, že aj mierna hypoglykémia signifikantne a komplexne ovplyvňuje bezpečnosť šoférovania a rozhodovanie o jeho prerušení a správnej liečbe hypoglykémie. Hypoglykémia môže viesť k paradoxnému zvýšeniu rýchlosti, brzdeniu, prechodu do protismeru, nerešpektovaniu dopravných značiek, zníženiu ostrosti videnia, zhoršeniu koordinácie, predĺženiu reakčného času a iným závažným zmenám. Tie môžu počas šoférovania viesť k autonehodám, aj keď ich kauzalitu vo vzťahu k hypoglykémii zistiť alebo potvrdiť je ťažké. Preto v prípade potvrdenia hypoglykémie u vodiča pri dopravnej nehode môže byť diabetický pacient aj nespravodlivo obvinený.

### Čo vyplýva z uvedenej štúdie

Švajčiarski autori na glykemických krivkách u stabilizovaných pacientov s DM1 bez predchádzajúcich ťažkých hypoglykémii dokumentovali neprítomnosť klinicky závažných glykemických výkyvov počas dvojhodinovej jazdy. Zároveň potvrdili prítomnosť signifikantného iniciálneho vzostupu a poklesu intersticiálnej hladiny glukózy (ISG) pred ukončením testu. Ide o jednu z prvých štúdií uskutočnených počas „reálnych“ podmienok v porovnaní so štúdiami na simulátoroch. Dané výsledky sú v súlade s literárnymi údajmi, kde vzostup glykémie je dávaný do súvisu s vzostupom stresových hormónov.<sup>1</sup> V komentovanej štúdií autori potvrdili časový posun medzi hladinou intersticiálnej a kapilárnej glukózy porovnaním ich hodnôt po vypití štandardizovaného tekutého jedla so 41 g sacharidov.

Výsledky štúdie by sme mali spájať s definovanou skupinou pacientov. Išlo o pacientov s DM1, s výkyvmi HbA<sub>1c</sub> < 7,5 % a < 10 % počas posledných 6 mesiacov, vo veku v priemere 46,4 roka (26–60), s priemerným trvaním DM1 32,6 roka (11–47), s optimalizovanou dávkou glargínu (nepřítomnosť hypoglykémii pri 18-hodinovom hladovom teste)



v kombinácii s humalogom/aspartom, ktorí za posledný rok neprekonali ťažkú hypoglykémiu.

Kým štúdie na simulátoroch vedenia motorového vozidla dokumentovali zníženie hladín glukózy zapríčinené zvýšením spotreby glukózy až o 17 %, <sup>2</sup> v štúdií s kontinuálnym monitorovaním glukózy (CGM) počas reálneho šoférovania bol pokles hladín glukózy zaznamenaný až pred jeho ukončením. Samotné meranie glukózy glukometrom ukázalo nesignifikantné zmeny, kým CGM odhalilo signifikantný vzostup hladín glukózy v prvých 35 minútach a spomínaný pokles ISC pred ukončením šoférovania, ktorý bol tiež signifikantný. V štúdií bolo dôležité, že pacienti neprekonali ťažké hypoglykémie. Simulovanie jazdy u pacientov s vyvolanou hypoglykémiou, ktorí mali anamnestické hypoglykémie, viedlo k zníženej tvorbe adrenalínu v porovnaní s pacientmi, ktorí hypoglykémie nemali, <sup>3</sup> čo by mohlo znamenať, že u týchto pacientov by v prípade reálneho šoférovania bolo zvýšené riziko výskytu hypoglykémii, prípadne by tieto mohli byť závažnejšie.

## Hypoglykémia a jej následky pri šoférovaní

Hypoglykémia ako príčina autonehôd sa v Spojenom kráľovstve (UK) odhaduje na 5 prípadov /rok, aj keď je toto číslo pravdepodobne podhodnotené. Až 20 % emergentných zdravotných zásahov na cestách v USA je spojených s liečbou hypoglykémie.

Riziko autonehody je rádovo dvakrát vyššie pri liečbe inzulínom v porovnaní s perorálnou liečbou, <sup>4</sup> avšak niektoré modalities liečby, ako je sulfonylurea, môžu byť spojené s vyšším rizikom hypoglykémie. Netreba zabúdať aj na výskyt hypoglykémii u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2), ktorý stúpa s trvaním diabetu a inzulínovej liečby a je po 5 rokoch porovnateľný ako u pacientov s DM1. Odhadom až polovica pacientov s DM2 má hypoglykémie bez ohľadu na typ liečby niekoľkokrát do mesiaca. <sup>5</sup>

Rizikovými faktormi asociovanými s možnou autonehodou je nižší HbA<sub>1c</sub> a výskyt ťažkých hypoglykémii. V štúdiách bolo preukázané až štvornásobne

vyššie riziko nehôd u pacientov, ktorí prekonali ťažkú hypoglykémiu v predchádzajúcich dvoch rokoch. <sup>3</sup>

## Prevenia hypoglykémie a bezpečnostné zásady pri vedení motorového vozidla

Pacienti liečení inzulínom by mali dodržiavať bezpečnostné zásady pred vedením motorového vozidla aj počas jeho vedenia. Mali by absolvovať edukáciu o týchto zásadách už pri zahájení inzulínovej liečby, ale aj pravidelné opakované poučenie o potrebe implementovať a pravidelne dodržiavať tieto jednoduché bezpečnostné zásady.

Dotazníkové metódy dokumentujú, že pacienti nedodržiavajú všeobecné bezpečnostné postupy pri liečbe hypoglykémie v súvislosti so šoférovaním. <sup>6</sup> Až jedna tretina pacientov nevozí glukometer v aute, 48 % pacientov s DM1 pri hypoglykémii zastaví auto, ale po preliečení hypoglykémie nedodrží bezpečnostných 45 minút potrebných na obnovu kognitívnych funkcií a pokračuje hneď v šoférovaní a iba 40 % pacientov s DM1 si premeria glykémiu po jej preliečení. <sup>6</sup>

Výsledky dotazníkových štúdií tiež dokumentujú nízku a nedostatočnú komunikáciu vodičov diabetikov s poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti. <sup>6,7</sup> Bolo by žiaduce poskytnúť vodičom podporu, a to úpravou medikácie a poskytnutím edukácie o postupoch a zásadách zvyšujúcich bezpečnosť. <sup>7</sup>

## Legislatíva

Počet vodičov diabetikov môžeme odhadovať podľa výskytu diabetu vo vekových skupinách nad 18 rokov do veku, v ktorom ešte pacienti vedú motorové vozidlo. V UK takmer každý štvrtý vodičský preukaz má uvedenú v poznámke liečbu diabetu.

Podľa legislatívy na Slovensku aj v Českej republike <sup>8</sup> je lekár povinný hlásiť výskyt opakovanej ťažkej hypoglykémie alebo syndrómu nevedomenia si hypoglykémie úradom, čo pre pacienta znamená odobratie vodičského preukazu na obdobie jedného roka. Táto skutočnosť môže viesť k nedôvere pacienta a zamlčaniu výskytu hypoglykémii. Na Slovensku sa zdravotná spôsobilosť viesť motorové vozidlo preukazuje odborným vyšetrením, pričom



pacient dáva čestné vyhlásenie, že chápe riziko spojené s ťažkou hypoglykémiou a že tento stav dokáže primerane ovládať, čo preukazuje pravidelným denným monitorovaním glukózy, a to najmenej 2x denne a v čase, keď vedie motorové vozidlo.

## Záver

Publikovaná práca autorov Schmieda a Zulewského dokazuje prínos CGM aj pri hodnotení glykemických výkyvov počas vedenia motorového vozidla v reálnom živote. Aj keď na malom počte pacientov, dokumentovala, že šoférovanie u stabilizovaných pacientov s DM1 môže byť bezpečné a pri správne nastavenej dávke bazálneho inzulínu nevedie k hypoglykémiam. Na jednoznačnejšie výsledky sú potrebné údaje z väčších súborov pacientov s prihliadnutím na faktory ovplyvňujúce vznik hypoglykémii. Súčasná legislatíva,<sup>8</sup> nárast cestnej premávky a výsledky dotazníkových štúdií zdôrazňujú význam a potrebu vstupnej aj opakovanej edukácie pacientov s diabetom, ktorí sú aktívnymi vodičmi. V súlade s tým je potrebné upraviť a doplniť aj zdravotnú dokumentáciu a informovaný súhlas pacienta.<sup>7,8</sup>

doc. MUDr. Viera Doničová, Ph.D., MBA  
Interná a diabetologická ambulancia, Košice,  
Výučbové centrum LF UPJŠ, Košice

## Zdroje:

1. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev B, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care* 2000; 23: 163–70.
2. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Clarke WL. The metabolic demands of driving for drivers with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 381–5.
3. Cox DJ, Kovatchev BP, Anderson SM, Clarke WL, Gonder-Frederick LA. Type 1 diabetic drivers with and without a history of recurrent hypo glycemia-related driving mishaps: physiological and performance differences during euglycemia and the induction of hypoglycemia. *DiabetesCare* 2010; 33: 2430–5.
4. Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulin-treated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. *Diabet Med* 2004; 21: 1014–9.
5. Parkers A, Tong S, Fernandez-Medina K. The forgotten risk of hypoglycaemia in T2D. *Published Project Report*. Octob 2014. DIAB-1130905-0000.
6. Brož J, Doničová V, Polák J, Šilhová E, Bodská M (Praha, Košice). Chování pacientů s diabetes mellitus 1. typu v souvislosti s řízením motorového vozidla – výsledky pilotní studie dotazníkového šetření. *DMEV* 2010; Suppl 1, P7: 43.
7. Doničová V, Brož J, Brož J. Diabetik za volantem. Edukačná brožúra, 2018;02-2019 DIAB-1245617-0000; 9–11
8. Brož J, Sýčová L, Janičková Žďárská D, Novák O. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel a diabetes mellitus – vybrané aspekty z právní úpravy v České republice. *Vnitř Lék* 2016; 62(3): 26–8.

## Změny v preskripci antidiabetik a v krátkodobých výsledcích léčby v letech 2010–2017 v UK

**Retrospektivní analýza dat z primární péče ve Spojeném království, týkající se preskripce antidiabetik a výsledků léčby v horizontu jednoho roku, ukázala trendy změn předepisovaných přípravků a s nimi spojené zlepšení některých parametrů na populační úrovni v posledních 8 letech.**

Údaje získali autoři studie z elektronické databáze zdravotních záznamů ve Spojeném království – Clinical Practice Research Datalink. Do hodnocení

bylo zapojeno 81 532 osob s diabetem 2. typu, kterým bylo v letech 2010–2017 nasazeno antidiabetikum v 1.–4. linii léčby. Sledována byla kompenzace glykemie, tělesná hmotnost, krevní tlak, výskyt hypoglykemie a vysazení léčby během následujících 6–12 měsíců.

Výsledky ukázaly, že ve 2. linii léčby nahradily deriváty sulfonylurey inhibitory DPP-4. Jejich preskripce jako 2. antidiabetika vzrostla z 22 % v roce



2010 na 41 % v roce 2017, preskripce sulfonylurey ve 2. linii naopak klesla z 53 % na 29 %. Inhibitory SGLT2, které byly v UK uvedeny na trh v roce 2013, představovaly v roce 2017 již 17 % všech antidiabetik předepsaných v 1.–4. linii. Využití metforminu v 1. linii nedoznalo změny: 91 % v roce 2010 i 2017.

Kompenzace glykemie a podíl pacientů, kteří vysadili léčbu se ve sledovaném období, v průměru změnilo jen málo. Bylo ale zaznamenáno snížení průměrné tělesné hmotnosti po zahájení 2. a 3. linie léčby, konkrétně o 1,5 kg mezi roky 2010 a 2017 po nasazení antidiabetik ve 2. linii ( $p < 0,001$ ), a také pokles systolického tlaku krve po nasazení antidiabetik v 1.–3. linii mezi roky 2010 a 2017 o 1,7 až

2,1 mm Hg ( $p < 0,001$ ). Rovněž klesl výskyt hypoglykemií po nasazení antidiabetika ve 2. linii léčby, což by mohlo odrážet méně časté preskripce derivátů sulfonylurey.

## Závěr

Trendy k většímu využití novějších antidiabetik za posledních 8 let v UK nebyly provázeny významným zlepšením glykemické kompenzace, ale spíše poklesem průměrné tělesné hmotnosti, systolického krevního tlaku a výskytu hypoglykemií u diabetiků 2. typu.

Zdroj: Dennis JM, Henley WE, McGovern AP, et al. MASTER-MIND consortium. Time trends in prescribing of type 2 diabetes drugs, glycaemic response and risk factors: A retrospective analysis of primary care data, 2010–2017. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul; 21(7): 1576–1584.

## Komentář

Velmi zajímavá práce odráží vývoj diabetologie. Jestliže se zahlubáme do celé originální publikace, najdeme grafy, které popisují i četnost nasazování antidiabetik ve třetí a čtvrté linii. V racionální Anglii to vypadá tak, že se lékaři drží metforminu jako logické medikaci první volby, nejčastěji jako druhou volbu předepisují gliptiny (které si na konci hodnocené periody prohodily pozici se sulfonylureou). Gliptiny jsou stále antidiabetikem volby ve třetí linii, i když poslední roky spíše klesají a stoupá využití gliflozinů. Ty dominují pozici čtvrté volby s dominancí v roce 2015–2016 a následnou mírnou tendencí k poklesu.

S ohledem na celkový výsledek je zřejmé, že nově implementovaná antidiabetická terapie zvyšuje zejména její bezpečnost (méně hypoglykemií) a přináší celkové pozitivní efekty (vliv na hmotnost a krevní tlak).



S lítostí musím konstatovat, že zůstává nevyužit potenciál pioglitazonu a také agonistů receptoru pro GLP-1.

Diabetologie je poměrně konzervativní obor. Prevence komplikací kvalitní terapií se může odrazit v letech nejdříve za 5 až 10 let. Pokud autoři zopakují po další dekádě analýzu a provází s vývojem incidence, příp. prevalence komplikací diabetu, dostaneme velmi dobrou pomůcku, jak se rozhodovat při praktické volbě antidiabetik. Zatím, krom pioglitazonu a těsné kompenzace nemáme reálnou možnost zpomalit progresi diabetu. Proto bude velmi zajímavé sledovat, jak se v čase bude měnit zastoupení jednotlivých tříd nejen z hlediska místa volby v léčbě, ale také z hlediska prevalentního zastoupení v léčbě v jednotlivých obdobích průběhu diabetu.

A na závěr, možná jsem to přehlédl, ale nedohledal jsem absolutní hodnoty glykohemoglobinu. Což považuji za zajímavou informaci.

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





## Kardiovaskulární bezpečnost inzulínu degludec a nižší riziko závažné hypoglykémie než u inzulínu glargin U100 prokázány i u pacientů s diabetem 2. typu starších 65 let

**Výsledky sekundárních analýz studie DEVOTE ukázaly, že kardiovaskulární (KV) bezpečnost a nižší riziko hypoglykémie u inzulínu degludec v porovnání s inzulínem glargin U100 doložené u populace diabetiků 2. typu ve studii DEVOTE 7 platí také ve věkové skupině pacientů starších 65 let.**

Studie DEVOTE byla randomizovaná dvojitě zaslepená studie s léčbou k cílovým hodnotám, která porovnávala KV bezpečnost inzulínu degludec a inzulínu glargin U100 u 7 637 pacientů s diabetem 2. typu. Pacienti museli být starší 50 let a mít v anamnéze KV onemocnění nebo středně závažné chronické onemocnění ledvin, nebo být starší 60 let a mít nejméně jeden z předem daných KV rizikových faktorů. Hodnoceny byly výskyt velkých nežádoucích KV příhod (MACE: úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda), celková mortalita, výskyt závažné hypoglykémie (definované dle ADA jako příhoda vyžadující pomoc jiné osoby při podání cukru/glukagonu) a závažných nežádoucích příhod. Pacienti byli rozděleni do tří věkových skupin: 50–64 let (n = 3 682), 65–74 let (n = 3 136) a ≥ 75 let (n = 819).

Se stoupajícím věkem pacientů byla pozorována významně rostoucí KV i celková mortalita a výskyt závažných nežádoucích příhod a také trend k vyššímu výskytu MACE a závažné hypoglykémie. U pacientů starších 65 let v porovnání s mladšími pacienty však nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinku inzulínu degludec oproti inzulínu glargin U100 na riziko MACE, celkovou mortalitu nebo výskyt závažných nežádoucích příhod při podobné úrovni kontroly glykémie. Riziko MACE a celková mortalita byly u obou inzulínů podobné a riziko závažné

hypoglykémie bylo nižší u inzulínu degludec, a to nezávisle na věku.

Zdroj: Pratley RE, Emerson SS, Franek E, et al; DEVOTE Study Group. Cardiovascular safety and lower severe hypoglycaemia of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: Results from DEVOTE (DEVOTE 7). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(7): 1625–33.

### Komentář

#### Aký má prínos štúdia DEVOTE 7 pre klinickú prax?

Cieľom štúdie DEVOTE 7 bolo popísať riziko kardiovaskulárnych príhod a závažnej hypoglykémie pri liečbe inzulínom degludec v porovnaní s inzulínom glargin 100 U/ml u pacientov s diabetom mellitus 2. typu (DM2) vo veku 65 rokov a vyššom.

Prečo lekára v klinickej praxi zaujíma táto otázka? Ide o porovnanie účinku dvoch bazálnych inzulínových analógov u rizikového a postupne narastajúceho podielu diabetickej populácie, ktorý predstavuje veľkú časť jeho každodennej práce. DM2 je chronické ochorenie s vysokou prevenciou u starnúcich populácií. Podľa údajov Medzinárodnej federácie diabetu (IDF) prevalencia DM2 u ľudí starších ako 65 rokov bola v roku 2017 v Európe 19,4 %, čo predstavovalo cca 28,5 miliónov chorých s DM2. Odhad pre rok 2045 je nasledovný: prevalencia 19,8 %, čo predstavuje okolo 43,9 milióna diabetikov. Podľa medzinárodných a národných odporúčaní sa dajú uviesť niektoré všeobecné charakteristiky: diagnóza DM2 u starších ľudí by mala byť v súlade so štandardnými





odporúčania, ktoré platia pre všetky vekové skupiny. Cieľové hodnoty glykemickkej kontroly sú zvyčajne vyššie a sú ovplyvnené rizikom hypoglykémie, komorbiditami a očakávanou dĺžkou života. Časté sú kardiovaskulárne (KV) ochorenia, ktoré sú vedúcou príčinou mortality. DM2 v tomto vekovom období sa spája s výrazne zvýšeným rizikom funkčných a kognitívnych porúch a zdravotného postihnutia.

Základnou snahou liečby DM2 je odstránenie subjektívnych príznakov hyperglykémie, predĺženie a skvalitnenie života, zníženie mortality a morbidít, udržanie optimálnej metabolickej kompenzácie, spomalenie mikrovaskulárnych komplikácií a minimalizácia rizika hypoglykémie a hyperglykémie. Výber liečby DM2 má byť založený na personalizovanom prístupe so zhodnotením základných charakteristík chorého. U nezávislého sebestačného pacienta sa môžeme usilovať o striktnú kontrolu glykémie a krvného tlaku. U relatívne nezávislého pacienta je cieľom optimalizácia kontroly glykémie a krvného tlaku. Ak je pacient vysoko závislý a krehký, cieľom liečby je kontrola symptómov. Dôležité je vyvarovať sa hypoglykémie a excesívneho monitorovania. Veľký význam má účinnosť a bezpečnosť liečby so zvažovaním medicínskeho hľadiska vo vzťahu k pacientovi ako najzraniteľnejšiemu článku zdravotnej starostlivosti. V staršom veku rozdiely v metabolizme liekov v dôsledku zhoršených obličkových a pečenej funkcií aj častá polyfarmakoterapia vo vzťahu k početným komorbiditám môžu viesť k zvýšenému riziku liekových interakcií a nežiaducich účinkov. Medzi najzávažnejšie potenciálne problémy pri farmakoterapii DM2 patria riziko hypoglykémie a kardiovaskulárne riziko. Ťažká hypoglykémia je asociovaná s vysokým rizikom nežiaducich KV príhod a s mortalitou.

Komplikovaná liečba u pacientov nad 65 rokov je náchylná k ťažkým hypoglykemickým príhodám v porovnaní s mladšími pacientmi, sčasti v dôsledku zníženej schopnosti rozpoznávať symptómy a odpovedať na ne. Podľa Americkej diabetologickej asociácie (ADA 2019) je u starších pacientov nutné vyhnúť sa hypoglykémii. To je možné dosiahnuť úpravou glykemických cieľov a farmakologickými intervenciami.

Z antidiabetických liekov je najväčším rizikom hypoglykémie zaťažené podávanie inzulínu. Dôležité sú výber inzulínu, event. inzulínového analógu, typ inzulínového režimu, dávka inzulínu a zosúladenie diéty, fyzickej aktivity a liečby inzulínom. Bazálne inzulínové analógy inzulín degludek a inzulín glargín 100 U/ml v porovnaní s NPH inzulínom majú výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti – plochší predĺžený účinok, nižší výskyt hypoglykémie (hlavne nočnej), nižšiu variabilitu účinku, väčšie percento pacientov, ktorí dosahujú cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub>, väčšiu flexibilitu podávania, nižší prírastok na hmotnosti, potvrdenú KV a onkologickú bezpečnosť.

Náklady na liečbu a monitorovanie liečby predstavujú významný prvok pri výbere farmakoterapie. Je nutné ich zvážiť zo zorného uhla pacienta, ale aj platiteľov a poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Administratívne obmedzenia sa líšia medzi jednotlivými krajinami, dynamicky sa menia a predstavujú dôležitú zložku rozhodovania v medicíne. Výber konkrétneho bazálneho inzulínového analógu je určovaný vyššie uvedenými faktormi.

V krátkodobom hodnotení nákladovosti v kanadských podmienkach u pacientov s vysokým rizikom hypoglykémie, ktoré bolo publikované v štúdiu DEVOTE 9, bola liečba inzulínom degludek asociovaná so znížením nákladov v porovnaní s inzulínom glargín 100 U/ml v dôsledku nižšej incidencie nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody a závažnej hypoglykémie, ktoré prevyšovali o niečo vyššie náklady na farmakoterapiu degludekom.

Štúdia DEVOTE 7 sa venovala určitým rozdielom medzi degludekom a glargínom 100 U/ml. Silnými stránkami štúdie sú jej prospektívny charakter, vysoký počet zaradených pacientov, priemerný vek pacientov 65 rokov a viac, dvojito zaslepený dizajn, prítomnosť aktívnej kontroly a vysoká úroveň KV rizika. Štúdia priniesla hodnotné poznatky ohľadom dôležitých sledovaných ukazovateľov v populácii vo veku 65 rokov a viac (validné len do veku 74 rokov).



Štúdiá DEVOTE dokázala, že kardiovaskulárna bezpečnosť degludeku je porovnateľná s inzulínom glargín U 100/ml u pacientov s DM2 s vysokým KV rizikom. Riziko závažnej hypoglykémie bolo nižšie pri inzulíne degludek v porovnaní s inzulínom glargín 100 U/ml, a to nezávisle od veku.

Výsledky štúdie DEVOTE prinášajú praktickú informáciu do mozaiky znalostí o možnej preferencii bazálnych inzulínových analógov u pacientov s DM2 s rizikom závažnej hypoglykémie, včítane starších pacientov, pacientov s KV ochorením a/alebo s chronickou obličkovou chorobou.

MUDr. Vladimír Uličiansky

Via medica, s.r.o., Košice, Slovenská republika

Zdroje:

1. Pratley RE, Emerson SS, Franek E, et al; DEVOTE Study Group. Cardiovascular safety and lower severe hypoglycaemia of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: Results from DEVOTE (DEVOTE 7). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1625–33.
2. American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S139–47.
3. European Diabetes Working Party for Older People 2011. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus (EDWPOP). *Diabetes & Metabolism* 2011; 37: S27–38.
4. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 497–502.
5. Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize ze dne: 1. 8. 2017. [http://www.diab.cz/dokumenty/standard\\_lecba\\_dm\\_typ\\_II.pdf](http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf)
6. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P, Mokáč M. Diabetes mellitus v zrelom veku. Martin: Quick Print, 2013: 171 s.
7. Houlden RL, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018; 42: A6–16.
8. Pollock RF, Heller S, Pieber TR, et al. Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1706–14.
9. Cho NH, Show JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. I: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>

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



**ucelené informácie o diabete 2. typu,  
jeho diagnostice a liečbe**



**aktuality KAŽDÝ DEN**



odborné články, komentáre, výsledky klinických štúdií, kalendár akcií



kazuistiky, zpravodajství z domácích a zahraničných kongresů



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



# Ideální kombinace pro patogenetickou terapii diabetické polyneuropatie

## První krok

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

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



úhrada ZP\*

## Druhý krok

### Thiogamma® 600 oral kyselina tioktová 600 mg

Potahované tablety s rychlou a uniformní biologickou dostupností



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

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

\*ZULP ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), 1.2.2019)

#### Thiogamma 600 Oral potahované tablety:

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

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

THIO0219







## Letem světem

1

Nedávno publikovaná studie ukázala spokojenost pacientů s diabetem 2. typu, kteří užívají několik injekcí inzulínu denně (MDI), s monitorováním glykemie metodou Flash Glucose Monitoring (FGM) a lepší kompenzací HbA<sub>1c</sub> při jejím použití v porovnání se standardní péčí, a to bez zvýšení rizika hypoglykemie.

Zdroj: Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Jul; 42(7): 1178–1184.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31036546>

2

Studie ARTEMIS publikovaná v červenci 2019 neprokázala vyšší mortalitu z kardiologických příčin nebo výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (MACE) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), kteří mají současně porušenou glukózovou toleranci (IGT) nebo porušenou glykemií nalačno (IFG) v porovnání s osobami s ICHS a normální tolerancí glukózy.

Zdroj: Kiviniemi AM, Lepojärvi ES, Tulppo MP, et al. Pre-diabetes and Risk for Cardiac Death Among Patients With Coronary Artery Disease: The ARTEMIS Study. *Diabetes Care*. 2019 Jul; 42(7): 1319–1325.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31076416>

3

Výsledky studie REWIND – publikované v červnu 2019 v *Lancetu* – dokládají, že dulaglutid lze bezpečně přidat ke stávající léčbě u pacientů s diabetem 2. typu a kardiovaskulárním (KV) onemocněním nebo KV rizikovými faktory ve věku  $\geq 50$  let. U 9 901 pacienta po průměrné délce sledování 5,4 roku snížil dulaglutid v porovnání s placebem výskyt složeného parametru (KV mortalita, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) o 12 % (95% CI 0,79–0,99).

Zdroj: Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13; 394(10193): 121–130.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189511>

4

Kanadští autoři identifikovali v menší studii s pacienty s diabetem 2. typu významnou pozitivní korelaci mezi tísní danou diabetem (dle Diabetes Distress Scale, DDS) a obtížným rozhodováním (dle Decisional Conflict Scale). Dále zjistili negativní korelaci mezi emoční zátěží dle DDS a dílčím duševním skóre dle dotazníku pro hodnocení celkového zdraví z pohledu pacientů s chronickým onemocněním (Short-Form Survey 12), a také negativní korelaci mezi tísní danou diabetem a vnímáním péče ze strany pacienta s chronickým onemocněním dle PACIC (Patients Assessment of Chronic Illness Care). Cílem je vytvořit intervence pro zlepšení kvality života pacientů s diabetem 2. typu.

Zdroj: Bruno BA, Choi D, Thorpe KE, Yu CH. Relationship Among Diabetes Distress, Decisional Conflict, Quality of Life, and Patient Perception of Chronic Illness Care in a Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Other Comorbidities. *Diabetes Care*. 2019 Jul; 42(7): 1170–1177.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31048410>

5

Britská studie, která zkoumala adherenci pacientů s diabetem k předepsané léčbě podle rozboru vzorku moči odebraného při roční prohlídce u praktického lékaře, ukázala, že 28,1 % z 228 vyšetřených nedodrжуje léčbu antidiabetiky, antihypertenzivy anebo hypolipidemiky. Nejhorší adherence byla zjištěna u statinů (neužívalo je 23,7 %). Antidiabetika nebralo 9,3 % vyšetřených.

Zdroj: Patel P, Gupta P, Burns A, et al. Biochemical Urine Testing of Adherence to Cardiovascular Medications Reveals High Rates of Nonadherence in People Attending Their Annual Review for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Jun; 42(6): 1132–1135.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30885952>

6

Studie PIONEER 4, publikovaná v červnu 2019 v časopise *Lancet*, prokázala noninferioritu perorálního semaglutidu (1x denně s eskalací dávky na 14 mg) v porovnání se subkutánním liraglutidem (1x denně s eskalací dávky na 1,8 mg) z hlediska snížení HbA<sub>1c</sub> a superioritu z hlediska snížení tělesné hmotnosti. Do této randomizované,



dvojitě zaslepené a dvojitě maskované studie bylo zařazeno 711 pacientů s diabetem 2. typu z 12 zemí na stabilní dávce metforminu, kteří mohli a nemuseli užívat také SGLT2 inhibitor. Hodnocení účinnosti proběhlo po 26 týdnech léčby.

Zdroj: Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019 Jul 6; 394(10192): 39–50.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31271-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31271-1/fulltext)

## 7

Přidání dapagliflozinu k inzulinu u pacientů s nedostatečně kompenzovaným diabetem 1. typu vedlo během 24 týdnů k prodloužení doby v normálním rozmezí glykemie (4–10 mmol/l), zlepšení průměrné glykemie a snížení její variability bez prodloužení doby v pásmu hypoglykemie. Ukázala to sdružená analýza dvou dvojitě zaslepených studií DEPICT 1 a 2, zahrnujících 1 591 pacientů randomizovaných k užívání dapagliflozinu 5 mg, 10 mg nebo placeba.

Zdroj: Mathieu C, Dandona P, Phillip M, et al. DEPICT-1 and DEPICT-2 Investigators. Glucose Variables in Type 1 Diabetes Studies With Dapagliflozin: Pooled Analysis of Continuous Glucose Monitoring Data From DEPICT-1 and -2. *Diabetes Care*. 2019 Jun; 42(6): 1081–1087.

<https://care.diabetesjournals.org/content/42/6/1081>

## 8

U osob s diabetem byla zjištěna menší hustota vasa vasorum ve stěně koronární tepny. Se stoupající hodnotou HbA<sub>1c</sub> hustota vasa vasorum klesala. Kanadští autoři došli k tomuto závěru kvantifikací cév v celé tloušťce stěny ramus interventricularis odebranému post mortem u 57 osob a stanovením HbA<sub>1c</sub> v plné krvi. Uvádějí, že poškození vasa vasorum dané dysglykemií by mohlo podporovat rozvoj ischemické choroby srdeční u diabetiků.

Zdroj: Gerstein HC, Nair V, Chaube R, et al. Dysglycemia and the Density of the Coronary Vasa Vasorum. *Diabetes Care*. 2019 May; 42(5): 980–982.

<https://care.diabetesjournals.org/content/42/5/980>

## 9

Původní nástroj pro stanovení 12měsíčního rizika hypoglykemie vyžadující ošetření na pohotovosti nebo hospitalizaci (HRU) u diabetiků 2. typu byl aktualizován a zohledňuje diagnostické kódy hypoglykemie dle 10. revize mezinárodní klasifikace nemocí ICD-10-CM. Jedním ze 6 parametrů, z nichž stanovení rizika vychází, je totiž předchozí výskyt HRU. Autoři validovali aktualizovanou verzi nástroje u 264 658 diabetiků 2. typu a prokázali vynikající schopnost rozlišit pacienty s vysokým, středním a nízkým rizikem HRU jako podklad pro další preventivní intervence v klinické praxi.

Zdroj: Karter AJ, Warton EM, Moffet HH, et al. Revalidation of the Hypoglycemia Risk Stratification Tool Using ICD-10 Codes. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): e58–e59.

<https://doi.org/10.2337/dc18-2154>

## 10

Pomocí dat z americké elektronické databáze byla hodnocena kompenzace glykemie a kardiovaskulárních rizikových faktorů u 276 884 pacientů s diabetem 2. typu během 2 let po intenzifikaci léčby metforminem. Z pacientů léčených kardioprotektivními léky nedosáhlo kompenzace HbA<sub>1c</sub> + LDL cholesterolu 63 %, kompenzace HbA<sub>1c</sub> + systolického tlaku krve 57 % a kompenzace HbA<sub>1c</sub> + triglyceridů 63 %.

Zdroj: Montvida O, Cai X, Paul SK. Cardiovascular Risk Factor Burden in People With Incident Type 2 Diabetes in the U.S. Receiving Antidiabetic and Cardioprotective Therapies. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): 644–650.

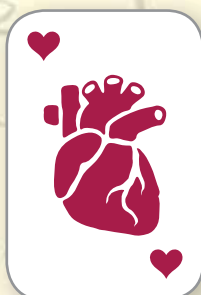
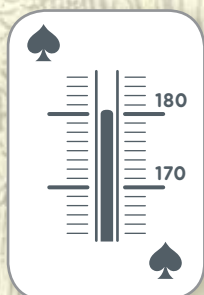
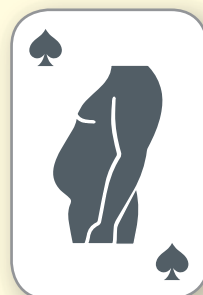
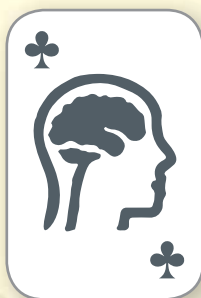
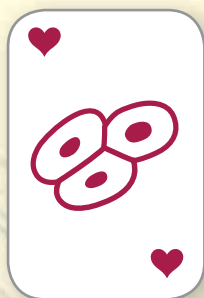
<https://doi.org/10.2337/dc18-1865>

## 11

Celonárodní finská kohortová studie s 421 429 diabetiky 2. typu ukázala kumulativní riziko konečného stadia selhání ledvin (ESRD) 0,29 % po 10 letech a 0,74 % po 20 letech trvání diabetu. Toto riziko je 10x nižší než riziko úmrtí těchto pacientů. Pacienti s diagnózou diabetu ve vyšším věku mají nižší riziko ESRD zřejmě proto, že se této komplikace již nedožijí.

Zdroj: Finne P, Groop PH, Arffman M, et al. Cumulative Risk of End-Stage Renal Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Inception Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): 539–544.

<https://doi.org/10.2337/dc18-1485>



**Kongres ambulantní diabetologie**

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

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

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



**Dovolujeme si Vám přinést stručně informace o 4 zajímavých studiích, prezentovaných na kongresu ADA 2019.**

## Suplementace vitamínem D zřejmě nevede k prevenci diabetu 2. typu u osob s prediabetem

**Na kongresu ADA 2019 byly prezentovány výsledky studie D2d (Vitamin D and Type 2 Diabetes), která hodnotila vliv podávání vitamínu D u osob s prediabetem na incidenci diabetu 2. typu. Důvodem jejího uspořádání byly výsledky observačních studií, které naznačují souvislost mezi nízkou hladinou 25-hydroxyvitamínu D v krvi a rizikem diabetu 2. typu.**

Studie proběhla v USA. Zařadila 2 423 osob, které splňovaly nejméně 2 ze 3 kritérií prediabetu dle doporučení ADA z roku 2010, ale neměly diabetes (glykemie nalačno 5,56–6,94 mmol/l, glykemie za 2 hod při oGTT 7,78–11,06 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> 39–46 mmol/mol). Účastníci byli randomizováni k užívání 4 000 m.j. vitamínu D<sub>3</sub> denně, nebo placebo, nezávisle na vstupní hladině 25-hydroxyvitamínu D. Následně u nich byl sledován vznik diabetu 2. typu. Účastníkům bylo doporučeno neužívat antidiabetika ani léky na snížení tělesné hmotnosti a omezit příjem vitamínu D v potravinových doplňcích (např. v multivitaminových přípravcích).

Po 2 letech stoupla průměrná hladina vitamínu D v krvi u osob se suplementací z 27,7 ng/ml na 54,3 ng/ml a ve skupině s placebem z 28,2 ng/ml na 28,8 ng/ml. Po mediánu doby sledování 2,5 roku se diabetes rozvinul u 293 osob ve skupině s vitamínem D a u 323 osob ve skupině s placebem (HR = 0,88; 95% CI 0,75–1,04; *p* = 0,12). Rozdíl není statisticky významný. Mezi skupinami také nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu nežádoucích příhod.

Autoři práci uzavřeli s tím, že u osob s vysokým rizikem diabetu 2. typu bez ohledu na deficit vitamínu D nevede suplementace vitamínem D<sub>3</sub> v dávce 4 000 m.j./den k významnému snížení rizika rozvoje diabetu během 2,5 roku. Nadále ale probíhá hodnocení, které v rámci této studie sleduje možné snížení rizika vzniku maligních nádorových onemocnění v souvislosti se suplementací vitamínem D.

Zdroj: Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al for the D2d Research Group. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 520–530.

## Nečekaně účinná prevence diabetu ve studii PREVIEW

**Porovnání 2 typů diety + 2 forem fyzické aktivity u osob s prediabetem, u nichž bylo nejprve dosaženo snížení tělesné hmotnosti nejméně o 8 %, ukázalo nečekaně nízkou incidenci diabetu 2. typu během tří let intervence. Všechny typy diety + fyzické aktivity přitom měly podobný efekt. Tyto výsledky byly poprvé prezentovány 8. června 2019 na kongresu ADA v San Francisku.**

Studie PREVIEW je první mezinárodní, randomizovaná, kontrolovaná studie prevence diabetu s úpl-

nou změnou stravy. Zahrnovala 2 223 dospělých osob s prediabetem v 8 centrech po celém světě. Intervence byla rozdělena do dvou fází. Nejprve museli účastníci během 2 měsíců redukční diety (800 kcal/den) snížit svoji tělesnou hmotnost nejméně o 8 %. Pokud se jim to podařilo, následovalo 34 měsíců s dietou a plánem fyzické aktivity. Ve druhé fázi byli účastníci randomizováni do čtyř skupin. Dodržovali buď dietu s vysokým obsahem bílkovin a nižším glykemickým indexem nebo dietu se střed-





ním obsahem bílkovin i glykemickým indexem. Fyzická aktivita byla buď střední intenzity (např. chůze 30 minut denně 5 dní v týdnu) nebo vysoké intenzity (např. běh 15 minut denně 5 dní v týdnu).

Snížit tělesnou hmotnost nejméně o 8 % se na začátku studie podařilo 2 202 účastníkům. K lednu 2019 ukončilo 36 měsíců programu 962 z nich. Během studie bylo zjištěno 62 případů nově vzniklého diabetu 2. typu, což představuje kumulativní incidenci 4 % během tří let studie. Jak řekl jeden z hlavních zkoušejících studie PREVIEW, prof. Ian MacDonald ze Spojeného království, „...výskyt byl mnohem nižší, než jsme očekávali.“ Bylo toho dosaženo zřejmě díky

významnému snížení tělesné hmotnosti na začátku intervence a následnému celkově zdravějšímu způsobu života ve všech skupinách.

Tyto výsledky ukazují, že snížení tělesné hmotnosti a následný strukturovaný program zajišťující její udržení by měl být hlavní součástí prevence diabetu u osob s prediabetem.

Zdroj: MacDonald I. PREVIEW study results show diet, weight management can delay type 2 diabetes progression in prediabetes patients. Prezentováno na ADA 2019. Dostupné na: <https://www.adameetingnews.org/live-updates/session-coverage/preview-study-results-show-diet-weight-management-can-delay-type-2-diabetes-progression-in-prediabetes-patients/> (navštíveno 9. 8. 2019).

## Inzulin glargin vede k lepší kompenzaci glykemie u pacientů s diabetem 2. typu a poruchou funkce ledvin než inzulin degludec

***Předem plánovaná subanalýza studie BRIGTH, jejíž výsledky byly prezentovány na kongresu ADA 2019, ukázala, že léčba inzulinem glargin 300 je u pacientů s diabetem 2. typu a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> spojena s větším poklesem HbA<sub>1c</sub> než léčba inzulinem degludec 100 při srovnatelném riziku hypoglykemie.***

Studie BRIGTH byla multicentrická, kontrolovaná, otevřená studie s paralelními skupinami, která po dobu 24 týdnů hodnotila non-inferioritu inzulinu glargin v porovnání s inzulinem degludec u 929 dosud inzulinem neléčených pacientů s diabetem 2. typu. Léčba byla titrována k dosažení glykemie nalačno dle selfmonitoringu 4,4–5,6 mmol/l. Primárním sledovaným parametrem byla změna HbA<sub>1c</sub> po 24 týdnech léčby.

Hlavní studie prokázala non-inferioritu inzulinu glargin v porovnání s inzulinem degludec. HbA<sub>1c</sub> kleslo ve skupině s inzulinem glargin ze 72 mmol/l na 53 mmol/mol a ve skupině s inzulinem deglu-

dec ze 70 mmol/mol na 53 mmol/mol. Výskyt hypoglykemií byl v obou terapeutických skupinách srovnatelný, jen během prvních 12 týdnů, kdy probíhala titrace, byl nižší při léčbě inzulinem glargin.

Subanalýza hodnotila stejné parametry u 3 podskupin pacientů rozdělených podle eGFR. V podskupině s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vedl inzulin glargin k významně většímu poklesu HbA<sub>1c</sub> v porovnání s inzulinem degludec (-14 vs. -11,9 mmol/mol, rozdíl nejmenších čtverců -2,3, 95% CI pro -5,7 až -1,1) při srovnatelném výskytu potvrzených hypoglykemií (≤ 3,9 mmol/l) kdykoliv během 24 hodin (13,5 vs. 13,9 příhod/pacientorok léčby; HR = 0,93; 95% CI 0,56–1,54). V podskupině s normální eGFR (≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byl pokles HbA<sub>1c</sub> v obou terapeutických skupinách srovnatelný (-14,8 vs. -13,6 %; rozdíl 0,75, 95% CI -0,31 až 1,4), u inzulinu glargin byl ale pozorován významně nižší výskyt potvrzených hypoglykemií (6,5 vs. 10,4 příhod/pacientorok léčby; HR = 0,60; 95% CI 0,45–0,81). V podskupině s eGFR 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byl



pokles HbA<sub>1c</sub> i výskyt hypoglykemií u inzulínu glargin i degludec podobný.

Zdá se tedy, že inzulín glargin by mohl být vhodnější terapeutickou možností u pacientů s diabetem 2. typu a sníženou renální funkcí.

Zdroj: Toujeo® improved results in adults with type 2 diabetes and moderate to severe renal impairment compared to Tresiba®. Tisková zpráva Sanofi. Publikováno 9. 6. 2019, San Francisco, USA. Dostupné na: <https://web.babbler.us/document/show/toujeo-r-improved-results-in-adults-with-type-2-diabetes-and-moderate-to-severe-renal-impairment-compared-to-tresiba-r/newsroom/#/> (navštíveno 10. 8. 2019).

## Linagliptin prokázal non-inferioritu z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti u diabetiků 2. typu v porovnání s glimepiridem

**Přímé porovnání DPP-4 inhibitoru linagliptinu a derivátu sulfonylurey glimepiridu ve studii CAROLINA ukázalo srovnatelnou kardiovaskulární bezpečnost těchto antidiabetik u pacientů s diabetem 2. typu a zvýšeným rizikem kardiovaskulárního (KV) onemocnění/diagnostikovaným KV onemocněním. Tyto i další výsledky byly zveřejněny 10. června na 79. kongresu ADA v San Francisku (USA).**

Studie CAROLINA (CARDiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes) proběhla v letech 2010 až 2018 ve 43 zemích a zařadila 6 033 pacientů s diabetem 2. typu a zvýšeným KV rizikem ve věku 40–85 let. Medián délky trvání diabetu při vstupu do studie byl 6,2 roku, průměrný HbA<sub>1c</sub> 55 mmol/mol, 83 % užívalo metformin a 34,5 % zařazených mělo KV onemocnění. Pacienti byli randomizováni k podávání linagliptinu 5 mg denně nebo glimepiridu 4 mg denně navíc k jejich dosavadní antidiabetické léčbě. Primárním sledovaným parametrem byl první výskyt některé z následujících velkých nežádoucích KV příhod (MACE: úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda).

Výsledky ukázaly srovnatelný výskyt MACE při léčbě linagliptinem i glimepiridem. Po mediánu sledování 6,3 roku došlo k MACE u 11,8 % pacientů s linagliptinem a u 12,0 % pacientů s glimepiridem (nevýznamný rozdíl). V obou skupinách

byl také zjištěn podobný výskyt hospitalizací pro srdeční selhání a celkové mortality. Oba léky vedly ke srovnatelné kompenzaci glykemie (HbA<sub>1c</sub>). Změna průměrné tělesné hmotnosti ale byla příznivější ve skupině s linagliptinem, a to o 1,5 kg. Ve skupině s glimepiridem bylo pozorováno významně vyšší riziko hypoglykemie: 11,1 vs. 2,34 případů na 100 pacientoroků.

Jak uvedl hlavní zkoušející studie, prof. Julio Rosenstock z Diabetologického výzkumného centra v Dallasu (USA): „...studie CAROLINA ukazuje, že podávání inhibitoru DPP-4 linagliptinu by měla být přednost před glimepiridem, pokud je zvažována tělesná hmotnost a riziko hypoglykemie. KV bezpečnost by neměla být kritériem při rozhodování mezi těmito dvěma perorálními antidiabetiky.“

Zdroje:

1. Rosenstock J. CAROLINA Trial finds no difference in CV risk between linagliptin, glimepiride. Prezentováno na ADA 2019. Dostupné na: <https://www.adameetingnews.org/live-updates/session-coverage/carolina-trial-finds-no-difference-in-cv-risk-between-linagliptin-glimepiride/> (navštíveno 10. 8. 2019).
2. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARDiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res*. 2015 May; 12(3): 164–174.
3. Full data from CAROLINA® outcome trial support long-term cardiovascular safety profile of Trajenta®. Tisková zpráva Boehringer Ingelheim. Dostupné na: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/CAROLINA-full-data> (navštíveno 11. 8. 2019).

# ...PROTOŽE NEKOMPENZOVANÝ DM2 NEPOČKÁ.



**Invokana 300mg je jediný SGLT2i s prokázaným snížením HbA1c >1%**

od hladiny  $\leq 8.2\%$  v primárním cíli ve 4 klinických studiích fáze III.<sup>1-4\*</sup>

# 18 %



**Snížení složeného KV rizika:**

- ▲ smrti z kardiovaskulárních příčin
- ▲ nefatálního infarktu myokardu
- ▲ nefatální mrtvice

oproti standardní léčbě (3P-MACE) u pacientů v sekundární prevenci.<sup>5</sup>

\*Data z více samostatných studií, ne head-to-head studií.

1. Scherthner G et al Diabetes Care. 2013;36(9):2508-15.
2. Stenlöf K et al Diabetes Obes Metab. 2013;15(4):372-82.
3. Forst T et al Diabetes Obes Metab. 2014;16(5):467-77.
4. Wilding JP et al Int J Clin Pract. 2013;67(12):1267-82.
5. Neal B et al N Engl J Med. 2017;377(7):644-57

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

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

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

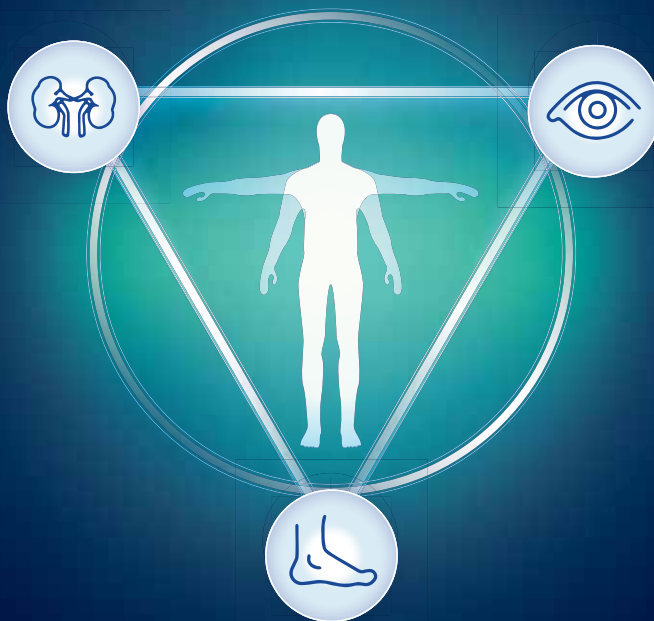
**hotenství a kojení:** Kanagliflozin nemá být užíván během těhotenství a kojení. Při zjištění těhotenství má být léčba přerušena. Vliv kanagliflozinu na fertilitu u člověka nebyl studován, u zvířat nebyly pozorovány žádné účinky. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických studií byly hypoglykemie v kombinaci s insulinem nebo derivátem sulfonylurey, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest (pyelonefritida a urosepsy byly nahlášeny během postmarketingového sledování) a polyurie nebo polakiurie. Pacienti s poruchou funkce ledvin a pacienti ve věku  $\geq 75$  let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu. Další nežádoucí účinky viz SPC. **Balení:** PVC/Al blistr perforovaný jednodávkový, 30x1 a 100x1 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Doba použitelnosti 3 roky. Nevyžadovány žádné zvláštní podmínky uchování. **Jméno držitele registrace:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Místní zástupce držitele rozhodnutí o registraci:** Mundipharma GesmbH, Austria - organizační složka ČR, Karolinská 650/1, CZ-18600 Praha 8, Česká republika. **Registrační čísla:** EU/1/13/884/001-008. **Datum revize textu:** 3/2019. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku.



Mundipharma GesmbH, Austria  
organizační složka ČR  
Karolinská 650/1, 186 00 Praha 8-Karlín,  
www.mundipharma.cz



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



## Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

**Terapeutické indikace:** spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni pomocí dietních a režimových opatření a maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, nebo u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací sitagliptinu a metforminu v jednotlivých tabletách. Janumet je též indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) nebo v kombinaci s thiazolidindionem (TZD) spolu s dietními a režimovými opatřeními, pokud maximální tolerovaná dávka metforminu a sulfonylurey nebo TZD neposkytuje 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 kteroukoliv 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. Bližší informace k úpravě dávky u pacientů s renálním selháváním viz úplný Souhrn informací o přípravku. Pokud je Janumet užíván v kombinaci s SU nebo inzulínem, může být potřebná dávka SU nebo inzulínu nižší, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Bezpečnost a účinnost přípravku Janumet u dětí a dospívajících od narození do 18 let nebyla stanovena. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech. Janumet má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci. Při podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na sitagliptin přerušete podávání přípravku Janumet. V registračním období byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Janumet a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Janumet se má vysadit. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu. V případě výskytu jakéhokoliv typu acidózy je třeba podávání přípravku Janumet ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. V průběhu léčby je třeba pravidelně sledovat sérové koncentrace kreatininu. Přípravek Janumet je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Janumet nemá být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. Janumet se musí vysadit před vyšetřením nebo v době vyšetření pomocí kontrastních látek s obsahem jódu a znovu nasadit 48 hodin po vyšetření a pouze po ověření normální funkce ledvin. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** souběžné použití s alkoholem se nedoporučuje. Doporučuje se zvážení přínosů a rizik léčby a pečlivé monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí, např. ranolazin, vandetanib, dolutegravir a cimetidin. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky, beta-2-agonisty a ACE inhibitory. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci, má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Janumet se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Janumet tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána jeho bioekvivalence se sitagliptinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášenými NÚ byly nauzea, zvracení, flatulence, zácpa, bolest hlavy a sucho v ústech. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci s SU a inzulínem. Pacienti mají být upozorněni na možnost hypoglykémie při kombinaci s SU či inzulínem. **Druh obalu a velikost balení:** Neprůhledné blistry (PVC/PE/PVDC a hliník). V ČR je k dispozici balení po 56 a 196 potahovaných tabletách. **Uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Reg. čísla:** EU/11/08/455/001–22. **Datum první registrace:** 16. 7. 2008. **Poslední revize textu:** 29. 6. 2018.

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

POUŽÍTE PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

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\\_czechoslovak@merck.com](mailto:dproc_czechoslovak@merck.com)  
[www.msd.cz](http://www.msd.cz)

10-2019-DIAB-1262219-0001