

Výhledy a výzvy diabetologie

Editorial

Diabetická asociace připravuje projekt na zjištění reálné prevalence hepatitidy C u diabetiků 2. typu. Výsledky by mohly podpořit snahu o cílený screening HCV mezi diabetiky.

str. 105

Novinky

Dospělí pacienti s DM1 mají v porovnání s pacienty s DM2 vyšší riziko HF a CKD, v některých věkových skupinách také vyšší riziko IM a CMP a mortalitu.

str. 107

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

Kromě léčby bychom měli pacientům s obezitou dnes doporučit očkování proti COVID-19 a ochranu před touto infekcí.

str. 142



č. 3

ročník 6, září 2021

20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}

21%

snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}



Lepší kvalita života ve srovnání s enalapilem²⁻⁵



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

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitrilil a valsartanil natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitory. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Závažná porucha funkce jater, bilirární cirhóza a cholestáza.** Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Duální blokáda RAAS** • Léčba kombinací sacubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitory nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sacubitril/valsartan. • Kombinace sacubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sacubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálními onemocněními a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sacubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, příjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemové deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sacubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sacubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání kombinace sacubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sacubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sacubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml a) nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černé rasy mají zvýšenou nímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sacubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetrnými diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolaktone, triamterenu, amiloridu), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antiinflammiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sacubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenečích novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anemie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahující 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Entresto. Poslední verze textu 19.5.2021. 2. McMurray JJV et al. NEJM 2014;371:993-1004. 3. Packer et al. Circulation 2015;131:54-61. 4. Lewis EF et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430. 5. Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505.

ENTRESTO™
je ochranná známka
společnosti Novartis AG.

CZ2106185816/06/2021

Vydavatel

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

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

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

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

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

Tisk

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

Foto na titulní straně:
archív čtenáře časopisu



OBSAH

Editorial **str. 105**

**Novinky ze světové
odborné literatury** **str. 107**

- Vliv snížení hladiny lipoproteinu (a) alirocumabem u pacientů s akutním koronárním syndromem na incidenci diabetu 2. typu
– komentář prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
- Nový validovaný model predikce rizika konečného stadia renálního onemocnění u pacientů s diabetem 1. typu
– komentář prof. MUDr. Vladimír Tesaf, DrSc., MBA
- Porovnání výskytu kardiovaskulárních onemocnění a onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 1. a 2. typu
– komentář prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
- Převedení z inzulínového režimu bazál-bolus na kombinaci bazálního inzulínu s agonistou GLP-1 nebo s inhibitorem SGLT-2 u pacientů s diabetem 2. typu
– komentář MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.
- Nárůst hospitalizací z důvodu syndromu diabetické nohy
– komentář prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.
- Dapagliflozin zmenšil riziko vzniku diabetu 2. typu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí
– komentář prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- Pokročilý hybridní systém s uzavřenou smyčkou Medtronic MiniMed v porovnání se systémem senzoru a pumpy s prediktivním managementem nízké glykemie u diabetiků 1. typu
– komentář prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
- Využití telemedicíny v péči o pacienty s diabetem 1. typu v době pandemie COVID-19
– komentář as. MUDr. Jan Brož
- Přímé porovnání 7 systémů umělé inteligence pro screening diabetické retinopatie
– komentář doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc., FEBO
- Socioekonomický dopad nadváhy/obezity a diabetu 2. typu
– komentář prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

OBSAH

- Perorální semaglutid v porovnání se subkutánním liraglutidem v léčbě diabetu 2. typu
– komentář MUDr. Michal Krčma, Ph.D.
- Vliv hladiny HbA_{1c} na výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu a aterosklerotickým onemocněním
– komentář MUDr. Tomáš Edelsberger
- Léčba hepatitidy C přímo působícími antivirotyky snižuje riziko vzniku diabetu
– komentář MUDr. Jan Štoviček, Ph.D.
- Riziko oslepnutí u diabetiků s nově diagnostikovanou diabetickou retinopatií
– komentář doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.

Letem světem str. 138

Diabetologická ordinace

3. tisíciletí str. 142

- Horší výsledky onemocnění COVID-19 u obézních jako důkaz nepříznivého dopadu obezity na celkové zdraví a potřeby její léčby
- Dapagliflozin schválen k léčbě chronického onemocnění ledvin u diabetiků i nediabetiků

Odmítnutí odpovědnosti

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

Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2021



4 důvody proč zvolit Glucophage[®] XR

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

**Zahajovací
dávka 500
i 750 mg¹**

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

**Dávkování
až 3x
750 mg¹**

Zkrácená informace o přípravku

Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Složení: Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním.
Indikace: Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii. Přípravek Glucophage XR může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření.
Kontraindikace: Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti.
Zvláštní upozornění: Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané 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:** 7. 1. 2021. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtete úplnou informaci o přípravku.

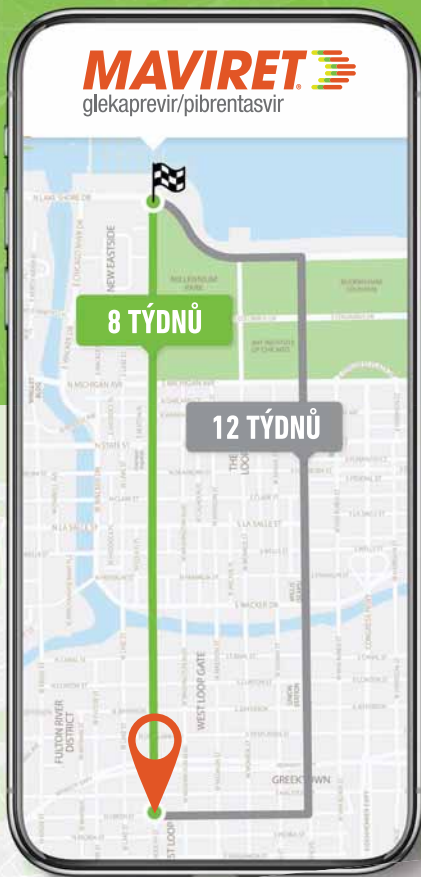
Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

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

CZ/GLUP/1219/0010a



LÉČBA CHRONICKÉ HEPATITIDY C



NALEZENA KRATŠÍ CESTA

... začínám navigovat.

MAVIRET 8 TÝDNŮ¹

- u všech genotypů hepatitidy C
- u pacientů, kteří nebyli dosud léčeni

Reference: 1. SPC Maviret

Zkrácené informace o léčivém přípravku – Maviret 100 mg/40 mg potahované tablety; Maviret 50 mg/20 mg obalené granule v sáčku

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje glekaprevirum 100 mg a pibrentasvirum 40 mg. Jeden sáček obsahuje glekaprevirum 50 mg a pibrentasvirum 20 mg. **Indikace:** Léčba chronické virové hepatitidy C u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 let a starších. **Dávkování a doba léčby:** Doporučená perorální dávka u dospělých, dospívajících nebo dětí s tělesnou hmotností nejméně 45 kg je 300 mg/120 mg (tři tablety 100 mg/40 mg). Doporučená perorální dávka u dětí ve věku od 3 do < 12 let je 150 mg/60 mg (3 sáčky) pro děti s tělesnou hmotností od 12 do < 20 kg, 200 mg/80 mg (4 sáčky) pro děti s tělesnou hmotností od 20 do < 30 kg a 250 mg/100 mg (5 sáčků) pro děti s tělesnou hmotností od 30 do < 45 kg. Maviret se užívá najednou jedenkrát denně s jídlem. Doporučená doba trvání léčby viz SPC. **Zvláštní populace:** U pacientů s poruchou funkce ledvin a lehkou poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat; u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se Maviret nedoporučuje, těžká porucha funkce jater – viz kontraindikace. U pacientů po transplantaci jater nebo ledvin s cirhózou nebo bez ní je doporučená doba léčby 12 týdnů. Další informace týkající se dávkování viz SPC. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Maviret u dětí < 3 roky nebo s tělesnou hmotností < 12 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Současné použití s léčivými přípravky obsahujícími atazanavir, atorvastatinem, simvastatinem, dabigatran-etexilátem, přípravky obsahujícími ethinylestradiol, silnými induktory P-gp a CYP3A (např. rifampicinem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou (Hypericum perforatum), fenobarbitálem, fenytoinem a primidonem). **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání glekapreviru nebo pibrentasviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Maviret není z preventivních důvodů během těhotenství doporučován. **Zvláštní upozornění:** Reaktivace viru hepatitidy typu B: Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Porucha funkce jater: Maviret se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Pacienti, u kterých selhal předchozí režim zahrnující inhibitor NS5A a/nebo inhibitor NS3/4A: Přípravek Maviret není doporučen pro opakovanou léčbu pacientů s předchozí expozicí NS3/4A a/nebo NS5A. Laktosa: Přípravek Maviret obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antivirotyky dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykemii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antivirotyky, je třeba pečlivě monitorovat glykemie, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antivirotyky je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starost léčbu diabetu. **Interakce:** Glekaprevir a pibrentasvir jsou inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1/3. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp BCRP nebo OATP 1B1/3, může zvýšit jejich plazmatickou koncentraci a může vyžadovat úpravu jejich dávky. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory P-gp/CYP3A (např. okarbazepin, eslikarbazepin, lumakafor, krizotinib), může snížit plazmatické koncentrace glekapreviru a pibrentasviru a není tedy doporučeno. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které inhibují P-gp a BCRP (např. cyklosporin, kobicicatan, dronedarone, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir), může zpomalit eliminaci glekapreviru a pibrentasviru a tím zvýšit plazmatickou expozici antivirotyk. Léčivé přípravky, které inhibují OATP 1B1/3 (např. elvitegravir, cyklosporin, darunavir, lopinavir), zvyšují systémové koncentrace glekapreviru. Pacienti léčení antagonisty vitamínu K: Během léčby přípravkem Maviret se může změnit funkce jater; je doporučeno pečlivě monitorování hodnot INR. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy a únava. Časté: průjem, nauzea, astenie. Méně časté: angioedém. Zvýšení celkového bilirubinu nejméně na 2násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) bylo pozorováno u 1,3 % pacientů v souvislosti s inhibicí transportérů bilirubinu zprostředkovanou glekaprevirem a jeho metabolismem. **Pediatrická populace:** Pozorované nežádoucí účinky u dospívajících byly srovnatelné s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s přípravkem Maviret u dospělých. Průjem, nauzea a zvracení se vyskytly v nepatrně vyšší frekvenci u dětí ve věku od 3 do < 12 let než u dospívajících. **Uchovávaní:** Žádné zvláštní podmínky uchovávaní. **Balení:** Maviret 100 mg/40 mg: PVC/PE/PC/TFE blister s Al fólií, balení obsahuje 84 (4x21) tablet. Maviret 50 mg/20 mg: fóliové sáčky z PET/hliníku/polyethylenu, balení obsahuje 28 sáčků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Maviret 100 mg/40 mg: EU/1/17/1213/001, Maviret 50 mg/20 mg: EU/1/17/1213/003. **Poslední revize textu SmPČ s dopadem na Zkrácené informace o přípravku:** 08/2021. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (pouze Maviret 100 mg/40 mg potahované tablety).

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

abbvie

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5, tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZ-MAVI-210016

MUDr. Jan Šťovíček, Ph.D. Interní klinika FN Motol, Praha



Diabetes mellitus je svojí podstatou systémové onemocnění ovlivňující funkci prakticky všech orgánů lidského těla. Pokud vnímáme diabetes druhého typu nejen jako stav nerovnováhy mezi hyperglykemizujícími a hypoglykemizujícími hormony, ale jako komplexní patologický stav, pak játra v této interaktivní hře mezi inzulinovou rezistencí a eufunkcí hrají roli oběti a spoluviníka.

Příkladem může být jaterní steatóza a další formy non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), obvykle překládané jako nealkoholové tukové onemocnění jater. NAFLD je vzhledem ke své prevalenci jedno z nejčastějších onemocnění dnešní doby. V západních zemích jde o stav postihující 17–46 % dospělé populace. Pacienti s diabetem mají oproti ostatním pacientům výrazně zvýšené riziko progresse onemocnění NAFLD od prosté steatózy k nealkoholické steatohepatitidě s vyšším rizikem přechodu v cirhózu. Některé předešlé práce a metaanalýzy svědčí pro možnou obrácenou souvislost – tedy, že vlastní jaterní onemocnění není jen důsledkem inzulinové rezistence a metabolického syndromu, ale na jeho rozvoji se patofyziologicky podílí. Steatotická játra pravděpodobně přispívají k nadprodukci glukózy vlivem porušené regulace neoglukogeneze hepatocytů při snížené odpovědi těchto buněk na inzulin. Tato hypotéza koresponduje s výsledky některých prací, podle kterých je i prostá jaterní steatóza v rámci NAFLD rizikovým faktorem pro vznik diabetu mellitu 2. typu.

NAFLD není jediným příkladem úzkého vztahu onemocnění jater k diabetu. Výsledky několika studií od-

halily zvýšenou prevalenci DM2 u pacientů s hepatitidou C. Riziko DM2 bylo u pacientů s HCV vyšší než například u pacientů s hepatitidou B.

Infekce HCV může nejspíše různými mechanismy indukovat inzulinovou rezistenci a rozvoj diabetu. Pokud jsou pacienti s HCV úspěšně залéčeni, dochází pak často ke zlepšení inzulinové rezistence a kompenzace DM. A naopak – DM2 a inzulinová rezistence jsou nezávislé faktory předurčující rychlejší progresi jaterní fibrózy a horší odpověď na protivirovou terapii u chronické infekce HCV.

Počet nově hlášených případů hepatitidy C se v České republice podle přehledu SZÚ pohybuje mezi 750–1 000 případy ročně. Séroprevalenční studie z roku 2015 prokázala anti-HCV reaktivitu u 1,67 % a sérovou HCV RNA pozitivitu u 0,93 % vyšetřených osob. Podle novějších údajů je za reálnou považována prevalence HCV RNA pozitivitu kolem 0,4–0,5 %. Počet infikovaných osob HCV se v běžné populaci v ČR pohybuje mezi 40 000–80 000 osob. Reálná prevalence HCV u pacientů s DM2 v České republice není známa.

V tuto chvíli připravuje Diabetická asociace ČR ve spolupráci s Interní klinikou FN v Motole a řadou diabetologických ambulancí výzkumné observační sledování s cílem zjistit reálnou prevalenci HCV mezi diabetiky 2. typu. Výsledky potvrzující vyšší prevalenci by podpořily snahu o cílený screening HCV mezi diabetiky, a tím tak umožnily včasný záchyt a terapii chronické hepatitidy C.

Zažijte svobodu*

s první a jedinou fixní kombinací inzulínů 2 v 1, která zajišťuje bazální i postprandiální kontrolu¹⁻⁵



Dávkování 1x denně k hlavnímu jídlu¹



Cíl na kontrolu jak FPG tak i PPG¹



Flexibilní dávkovací režim, který může pomoci udržet pacienty na cestě k úspěšné léčbě^{1,6}

Ryzodeg®: chytré a flexibilní řešení pro pacienty při převodu z léčby premixovým inzulínem^{1,6}

* s časovou flexibilitou aplikace pokud je dávka podána k hlavnímu jídlu (jídlnům).¹

Na obrázku je figurant, nikoliv reálný pacient.

Reference: 1. Souhrnná informace o přípravku Ryzodeg 2. Vijan S, et al. *J gen Intern Med.* 2005;20(5):479-482. 3. Fulcher G, et al. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2084-2090. 4. Haahr H, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(4):339-354. 5. IQVIA MIDAS® data. January 2020. 6. Kumar A, et al. *Int J Clin Pract.* 2016;70(8):657-667.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ryzodeg® 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru FlexTouch®, Ryzodeg® 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce Penfill®
Složení: 1 ml roztoku obsahuje inzulínům degludecum/insulinum aspartum 100 jednotek v poměru 70/30 (odpovídá inzulínům degludecum 2,56 mg a inzulínům aspartum 1,05 mg). FlexTouch®: jedno předplněné pero obsahuje inzulínům degludecum/insulinum aspartum 300 j./3 ml roztoku. Penfill®: jedna zásobní vložka obsahuje inzulínům degludecum/insulinum aspartum 300 j./3 ml roztoku. **Indikace:** léčba diabetu mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Ryzodeg® je rozpustný inzulínový přípravek obsahující bazální inzulín degludecum a rychle účinkující prandiální inzulín aspart. Je třeba dávkovat dle individuálních potřeb pacienta. Úpravy dávek se doporučuje provádět na základě měření plazmatické hladiny glukózy nalačno. Úprava dávky může být nutná v případě, že je pacient vystaven zvýšené fyzické námaze, mění svou obvyklou dietu nebo po dobu souběžné probíhajícího onemocnění. Pouze subkutánní podání. DM 2. typu: lze podávat jednou nebo dvakrát denně s hlavním jídlem samostatně, v kombinaci s perorálními antidiabetiky a v kombinaci s soubovým inzulínem. Při podávání jednou denně, je třeba zvážit změnu podávání na dvakrát denně v případě, že je zapotřebí vyšších dávek, např. aby se zamezilo hypoglykemií. Dávku je třeba rozdělit dle individuálních potřeb pacienta a aplikovat s hlavními jídly. Doporučovaná počáteční celková denní dávka je 10 jednotek s jídlem, následovaná individuálními úpravami dávek. DM 1. typu: lze podávat jednou denně s hlavním jídlem v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulínem při zbývajících jídlech. Doporučovaná počáteční dávka představuje 60–70 % celkové denní potřeby inzulínu. Ryzodeg® je určen k použití jednou denně v době jídla v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulínem při zbývajících jídlech s následujícími individuálními úpravami dávek. Ryzodeg® umožňuje flexibilní načasování podávání inzulínu za předpokladu, že se dávka aplikuje s hlavním jídlem. Pokud pacient užívá přípravku Ryzodeg® vnechá, může užít další dávku s přístřím hlavním jídlem téhož dne a poté pokračovat v běžném dávkování. Pacienti nemají brát žádnou dávku navíc, aby nahradili dávku vnechanou. **Ryzodeg® se aplikuje subkutánní injekcí do břišní stěny, do horní části paže nebo do stehna. Místa vpichu mají být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Více viz SPC. Zvláštní skupiny pacientů:* Ryzodeg® mohou používat starší osoby a pacienti s poruchou renálních a jaterních funkcí. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně. S použitím tohoto léčivého přípravku u dětí ve věku do 2 let nejsou klinické zkušenosti. Ryzodeg® mohou používat dospívající a děti ve věku od 2 let. Při přechodu z jiného inzulínového režimu na Ryzodeg® je zapotřebí zvážit snížení celkové dávky inzulínu na individuálním základě, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. U dětí ve věku 2 – 5 let má být Ryzodeg® používán se zvláštní opatrností, z důvodu vyššího rizika závažné hypoglykemie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** vnechání jídla, neplánovaná namáhavá fyzická zátěž nebo příliš vysoká dávka inzulínu mohou vést k hypoglykemií. U dětí je navíc zvláště dbát na to, aby byly sladiny dávky inzulínu s příjemem jídla a fyzickou aktivitou. Zvláště u dětí ve věku 2 až 5 let, může být ve srovnání s režimem bazál-bolus léčba přípravkem Ryzodeg® spojena s vyšším výskytém závažné hypoglykemie. Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledvinu, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu. Podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hypoglykemií. Nedostatečné dávkování a/ nebo přerušování léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hypoglykemií a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Dále mohou souběžná onemocnění, hlavně infekce, vést k hypoglykemií a tím způsobit vyšší potřebu inzulínu. U DM 1. typu vedou neléčené hypoglykemické stavy v konečném důsledku až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální. **Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místa vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhla změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykemií. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávek antidiabetik. Převedení pacienta na jiný typ inzulínu: musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování. Pioglitazon: pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Ryzodeg® musí být pacient sledován s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Intenzifikovaná léčba inzulínem s prudkým zlepšením glykemické kontroly může vést k přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresse diabetické retinopatie. Pacienty je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali síťku inzulínu, aby nedošlo k náhodné změně mezi přípravkem Ryzodeg® a jinými inzulínovými přípravky. **Významné interakce:** u řady léčivých přípravků je známa interakce s glukokortikoidy a s metabolismem. Perorální antidiabetika, agonisté receptoru GLP-1, inhibitory monoaminooxidázy (MAOI), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy mohou snížit potřebu inzulínu. Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol mohou zvýšit potřebu inzulínu. Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie. Oktreotid/lanreotid může zvýšit nebo snížit potřebu inzulínu. Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu. **Těhotenství a kojení:** s použitím přípravku Ryzodeg® u těhotných a kojících žen neexistují žádné klinické zkušenosti. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulínem degludecum a humánním inzulínem. **Nežádoucí účinky:** hypoglykemie, reakce v místě vpichu, periferní edém, lipodystrofie, **kožní amyloidóza, hypersenzitivita a kopřivka. Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžitě alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta. **V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžně střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Více viz SPC. **Balení:** FlexTouch®: 5 předplněných per o obsahu 3 ml, Penfill®: 5 zásobních vložek o obsahu 3 ml. **Uchovávaní:** před prvním použitím: v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po prvním otevření: FlexTouch® neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. Penfill® neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před chladem. Uchovávejte zásobní vložky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním otevření maximálně 4 týdny. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrzení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 21. ledna 2013. **Datum revize textu:** 07/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Penfill®: EU/1/12/806/007, FlexTouch®: EU/1/12/806/004. **Další informace získáte z SmpC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.***

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

CZ21RZG0020



Vliv snížení hladiny lipoproteinů (a) alirocumabem u pacientů s akutním koronárním syndromem na incidenci diabetu 2. typu

Post-hoc analýza studie ODYSSEY OUTCOMES s alirocumabem ukázala negativní korelaci mezi vstupní hladinou lipoproteinů (a) [Lp (a)] a následným rozvojem diabetu 2. typu (DM2) u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). Snížení hladiny Lp (a) při léčbě alirocumabem nemělo na incidenci diabetu 2. typu významný vliv.

Metody

Již dříve popsána souvislost mezi nízkou hladinou Lp (a) a zvýšenou incidencí DM2 vedla autory studie ke zhodnocení vlivu terapeutického snížení hladiny tohoto lipoproteinu při podávání inhibitoru PCSK9, alirocumabu, na vznik DM2. Ve studii ODYSSEY OUTCOMES byl porovnáván výskyt velkých KV příhod při léčbě alirocumabem a při podávání placeba u 18 924 pacientů po nedávno prodělaném AKS s přetrvávající dyslipidemií i při nejvyšších tolerovaných dávkách statinů. Tato post-hoc analýza hodnotila incidenci DM2 dle laboratorních hodnot, užívání antidiabetik nebo hlášených nežádoucích příhod v závislosti na vstupní hladině Lp (a) a jejím snížení.

Výsledky

Při vstupu do studie bylo bez diabetu 13 480 pacientů s AKS. V průběhu 2,7 let se DM2 nově rozvinul u 1 324 z nich. Vstupní hladina lipoproteinů (a)

činila 219 mg/l. Ve skupině s placebem bylo zjištěno zvýšení rizika vzniku DM2 o 4 % na každé snížení Lp (a) o 100 mg/l (HR = 1,04, 95% CI 1,02–1,06, $p < 0,001$). Ve skupině s alirocumabem se incidence DM2 zvýšila o 7 % na každé snížení hladiny Lp (a) o 100 mg/l (HR = 1,07, 95% CI 1,03–1,12, $p = 0,0002$). Alirocumab snížil hladinu Lp (a) v mediánu o 23,2 %, přičemž většího absolutního snížení bylo dosaženo u pacientů s vyššími vstupními hodnotami. Snížení hladiny Lp (a) ve skupině s alirocumabem však nemělo významný vliv na incidenci DM2 (HR = 0,95, 95% CI 0,85–1,05). U pacientů s nízkou vstupní hodnotou Lp (a) alirocumab v porovnání s placebem incidenci DM2 spíše snížil, zatímco u pacientů s vyšší vstupní hladinou Lp (a) incidenci DM2 spíše zvýšil.

Závěr

Alirocumab vykázal u pacientů s AKS neutrální vliv na incidenci DM2. U pacientů s vyšší vstupní hladinou Lp (a) ale vedlo její terapeutické snížení ke zvýšení incidence DM2. Je třeba ještě zhodnotit, zda tento efekt mají i jiné léčivé přípravky, které snižují hladinu Lp (a).

Zdroj: Schwartz GG, Szarek M, Bittner VA, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Relation of Lipoprotein(a) Levels to Incident Type 2 Diabetes and Modification by Alirocumab Treatment. *Diabetes Care*. 2021 May; 44(5): 1219–1227.

Komentář

V žádném případě bych nechtěl snižovat význam předloženého článku, publikovaného renomovanými autory, navíc ve velice prestižním časopise. Na druhé straně je ale třeba upozornit na to, že práce má přece jen určité



limitace. Celá studie nebyla primárně zaměřena ani na ovlivnění hladin lipoproteinů (a) [dále Lp (a)], ani na diagnostiku či léčbu diabetu mellitu 2. typu (dále DM2). Jedná se o post-hoc analýzu výsledků rozsáhlé intervenční studie s biologickou léčbou hypercholesterolemie u nemocných s akutním koronárním syndromem. Proto nebudu příliš komentovat výsledky, kterých bylo dosaženo



(ostatně i autoři předpokládají další podrobnější studium daných problémů), a zaměřím se na několik oblastí, které považuji za opravdu nosné a hodné podrobnějšího studia a sledování v budoucích letech.

Podívejme se na několik témat, která se zdají být nosná nejen z pohledu daného článku, ale i z hlediska prevence kardiovaskulárních, nebo lépe aterosklerózou podmíněných kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Je jich jistě ještě více, proberme ale alespoň následující:

- Lp (a) jako moderní, nový (emerging) rizikový faktor ASKVO, a možnosti jeho ovlivnění.
- Léčba hypercholesterolemie (především statiny) a zvýšení výskytu DM2.
- Biologická léčba hypercholesterolemie jako nejmodernější přístup v preventivní kardiologii.

DM2 se stále více stává součástí kardiometabolického clusteru onemocnění, která posléze vedou jako rizikové faktory (RF) k rozvoji ASKVO. Komplexní pohled diabetologa, kardiologa a internisty se stává nezbytností ve snaze zlepšit prognózu našich nemocných.

Lp (a) jako moderní, nový (emerging) rizikový faktor ASKVO a možnosti jeho ovlivnění

Již od poloviny minulého století, kdy byl Lp (a) objeven, je mu přisuzován velký význam jako na dalších faktorech nezávislému RF pro rozvoj ASKVO. I když jde o lipoprotein, jeho úloha v aterogenezi je nejen „lipidová“ (jako součást aterosklerotické léze), ale roli hraje i homologie s plazminogenem. Po dlouhou dobu nebyl ale zájem dostatečný, Lp (a) byl především zkoumán vědecky a v klinice byl jeho význam přece jen menší. Důvodem bylo to, že donedávna nebyla možnost koncentrace Lp (a) nijak terapeuticky ovlivnit. Hladiny Lp (a) pak pro nás v klinice znamenaly jen další přídatný faktor k posouzení globálního rizika ASKVO. Tato situace se v současné době mění. Biologická léčba hypercholesterolemie je první „vlastovkou“ ve snižování Lp (a), v poslední době již jsou v nejkročilejších stadiích klinického ověřování další molekuly, zaměřené na ovlivnění Lp (a). Takže tento metabolický parametr se znovu dostává do popředí zájmu

preventivní kardiologie. Navíc bude Lp (a) stále častěji i v hledáčku diabetologů.

Léčba hypercholesterolemie (především statiny) a zvýšení výskytu DM2

V posledních letech je věnována velká pozornost (podle mne až nepřiměřeně velká) faktu, že statiny zvyšují výskyt DM2. Je prokázáno, že nejúčinnější statiny (zejména rosuvastatin a atorvastatin) ve vyšších dávkách zvyšují výskyt DM2. Už méně se hovoří o tom, že DM2 se vyvine u jednoho z 200–300 léčených, u nemocných nad 60 (65?) let a u nemocných, kteří splňují kritéria metabolického syndromu. Je zcela jednoznačné, že profit z léčby statiny mnohonásobně převažuje minimální (i když nezpochybnitelné) riziko rozvoje lehkého DM2, který je obvykle velmi dobře kontrolován standardní léčbou metforminem. Někteří trochu s nadsázkou uvádějí, že pokud došlo k „demaskování“ DM2 léčbou statiny, je to pozitivní, protože je možno včas zahájit příslušná nefarmakologická i farmakologická opatření.

Z klinické praxe ale musím uvést, že konkrétní pacienty představa toho, že by se mohli stát diabetiky úplně nekriticky děsí. Není výjimkou, že pacient po několikanásobném bypassu s cholesterolem 8 a LDL-C nad 6 mmol/l si vysadí hypolipidemika, protože dostane „průkaz diabetika“, kde glykemie kolísají okolo 6 mmol/l při minimální terapii metforminem.

Je proto dobře, že se tato problematika dále studuje. Samozřejmě je pozitivní fakt, že nová hypolipidemika (PCSK9-inhibitory) výskyt DM2 neovlivňují.

Biologická léčba hypercholesterolemie jako nejmodernější přístup v preventivní kardiologii

Předložený článek ukazuje nové směry hypolipidemické léčby. „Injekce proti cholesterolu“, biologická léčba hypercholesterolemie nebo inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin 9 představují opravdu přelom v terapii dyslipidemií. S jejich využitím se dostáváme k cílovým hodnotám, o kterých bychom ještě před pár lety vůbec neuvažovali. Jsou to hodnoty až pod 1 mmol/l pro LDL-C. Tato léčba je nejen účinná, ale i bezpečná. Je podstatné,



že léčba PCSK9-i je podložena důkazy z velkých intervenčních studií, je dostatečně „evidence based“. Tato analýza navíc potvrzuje známý fakt, že léčba PCSK9-i ovlivňuje nejen „standardní“ lipidové ukazatele, ale rovněž nové RF, v tomto konkrétním případě koncentrace Lp (a).

DM2 se stále více stává součástí kardiometabolického clusteru onemocnění, která posléze vedou jako rizikové faktory (RF) k rozvoji ASKVO. Komplexní pohled diabetologa, kardiologa a internisty se stává nezbytností ve snaze zlepšit prognózu našich nemocných.

Předložený článek je dalším důkazem toho, jak je současná medicína stále více fragmentována do superspecializací, aby na straně druhé

potřebovala syntézu a komplexní přístup k nemocnému. Nechci zbytečně pošťuchovat tu velkou většinu našich (i zahraničních) moderních diabetologů, kteří již dávno opustili starší, „glukocentrický“ přístup, a nahradili ho přístupem komplexním. Ten je naprosto nezbytný pro optimální diagnostiku i léčbu našich společných nemocných.

A tak se nad tímto článkem, ale i nad společným pacientem, sejde diabetolog s internistou, kardiologem, nefrologem, ale i mnoha specialisty dalších oborů. A je to tak správně. A jestli budou mít možnost diskutovat nová témata, jako je třeba Lp (a) nebo léčba PCSK9-i, bude to jen ku prospěchu všech.

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

Nový validovaný model predikce rizika konečného stadia renálního onemocnění u pacientů s diabetem 1. typu

Cílem komentované práce bylo pomoci identifikovat pacienty s diabetem 1. typu, kteří mají zvýšené riziko rozvoje konečného stadia onemocnění ledvin (ESKD). U těchto pacientů je naléhavě potřebné implementovat postupy, které u nich rozvoj této komplikace snižující dožití a výrazně zhoršující kvalitu života oddálí.

Metody

Autoři vytvořili model predikce ESKD s využitím běžně shromažďovaných klinických dat u dánské kohorty 5 460 dospělých pacientů s diabetem 1. typu sledovaných v letech 2001–2016. Vytvořený model byl externě validován u 9 175 dospělých z Dánska a Skotska.

Výsledky

Medián délky sledování činil 10,5 roku. K rozvoji ESKD došlo u 5,5 % účastníků, přičemž 14 % účast-

níků zemřelo bez ESKD. Model predikce ESKD zahrnoval věk, mužské pohlaví, délku trvání diabetu, glomerulární filtraci, přítomnost albuminurie, systolický krevní tlak, HbA_{1c}, kouření a kardiovaskulární onemocnění v anamnéze. Model vykázal vynikající diskriminaci (rozlišení) pacientů s 5letým rizikem rozvoje ESKD: 0,888 (95% CI 0,849–0,927), která byla potvrzena i při validaci: 0,865 (95% CI 0,811–0,919) u dánské kohorty a 0,940 (95% CI 0,940–0,981) u skotské kohorty.

Závěr

Autoři postulují, že jejich model může pomoci identifikovat pacienty ve vysokém riziku vývoje konečného stadia chronického onemocnění ledvin a pomoci při volbě optimální terapie.

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



Komentář

Chronické onemocnění ledvin je častou a závažnou komplikací diabetu 1. i 2. typu. Pacienti s diabetickým onemocněním ledvin jsou nejen v riziku progresu do terminálního selhání ledvin, s progresí renální insuficience se také zvyšuje (zejména kardiovaskulární) mortalita. U pacientů s diabetem 2. typu a zvýšeným sérovým kreatininem byla roční (převážně kardiovaskulární) mortalita 19,2 % a již pacienti s makroalbuminurií měli vyšší riziko úmrtí než vývoje terminálního selhání ledvin¹. Smyslem časně diagnostiky diabetického onemocnění ledvin tak není jen snaha zpomalit jeho progresi, ale také snížit velmi vysoké kardiovaskulární riziko.



Řada observačních studií sleduje riziko vývoje diabetického onemocnění ledvin, informace o dlouhodobém riziku vývoje konečného stadia chronického onemocnění ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin dialýzou nebo transplantací, ale v některých těchto velkých dlouhodobých observačních studiích u pacientů s diabetem 1. i 2. typu chybí.

U pacientů s diabetem 1. typu diagnostikovaným v dětském věku se vyvinulo diabetické onemocnění ledvin do 10 let u 25 % mladých pacientů², v jiné studii bylo riziko vývoje diabetického onemocnění ledvin do 25 let u pacientů s diabetem 1. typu 32 %³. V časně fázi (před vývojem mikroalbuminurie) byla v této studii jediným ovlivnitelným rizikovým faktorem vývoje mikroalbuminurie koncentrace glykovaného hemoglobinu a další progresi onemocnění ledvin (u mikroalbuminurických pacientů) závisela na vývoji (progresi či regresi) albuminurie².

Riziko vývoje chronického onemocnění ledvin je velmi podobné i u klasického diabetu 2. typu. Ve studii UKPDS byla mikroalbuminurie přítomna po 10 letech u 25 % pacientů¹, s dalším vzestupem o 2 % ročně, což by odpovídalo kumulativnímu riziku diabetického onemocnění ledvin 55 % po 25 letech. V této studii mělo také po 10 letech 5,3 %

pacientů makroalbuminurii a 0,8 % pacientů mělo již zvýšený sérový kreatinin (≥ 175 mmol/l), nebo se u nich již dokonce vyvinulo terminální selhání ledvin. U pacientů s makroalbuminurií rostlo ročně riziko vývoje snížené funkce ledvin nebo terminálního selhání ledvin o 2,3 %.

Velmi vysoké riziko vývoje terminálního selhání ledvin mají ve srovnání s běžnými pacienty s diabetem 2. typu pacienti (Pima indiáni) s diabetem 2. typu diagnostikovaným v mladém věku – před 20. rokem života (25 vs. 5,4 případů na 1 000 patientských let⁴). Tito pacienti měli také ve srovnání se staršími pacienty 2,1x vyšší mortalitu, rozdíl v mortalitě a riziku terminálního selhání ledvin nebyl primárně způsoben rozdílem ve věku, ale délkou trvání diabetu. Hlavním prediktorem vývoje terminálního selhání ledvin byly i u Pima indiánů, stejně jako u jiných populací, albuminurie a odhadovaná glomerulární filtrace⁵.

Vysoké riziko vývoje chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu vzniklým v mladém věku potvrdila recentně publikovaná studie TODAY⁶. Chronické onemocnění ledvin (charakterizované albuminurií) bylo přítomno u 8 % pacientů s diabetem 2. typu vzniklým v mladém věku již v době diagnózy a během střední doby sledování 13 let jeho výskyt narostl na 54,8 %. Více než polovina pacientů v této studii byla také hypertenzních, měla dyslipidemii a retinopatii, třetina pacientů měla neuropatii. V citované studii ale bohužel zcela chybí údaje o renální funkci, včetně rizika vývoje ESRD. Pozorovaný výskyt diabetického onemocnění ledvin u diabetu 2. typu v mladém věku je podstatně vyšší než u diabetiků 1. typu, pravděpodobně v důsledku inzulinové rezistence.

Mortalita a riziko vývoje terminálního selhání ledvin v posledních desetiletích dle některých studií u pacientů s diabetem 1. typu významně poklesly, prevalence diabetického onemocnění ledvin, proliferativní retinopatie a kardiovaskulární morbidita mortality se ale nezměnily³; nedaří se tedy zřejmě vývoji diabetického onemocnění ledvin předejít, daří se ale zpomalit jeho progresi.



Zatímco kumulativní incidenci diabetu (včetně diabetických komplikací) bylo možno v rizikových skupinách ovlivnit změnou životního stylu nebo podáváním metforminu⁷, u pacientů (zejména mužů), u kterých se již vyvinul diabetes, nelze těmito intervencemi ovlivnit riziko vývoje mikrovaskulárních komplikací. V některých zemích ale riziko terminálního selhání u diabetiků z ne zcela jasných příčin (zřejmě bez souvislosti s měnící se medikací) roste⁸.

V populaci pacientů s diabetem 1. typu ve věku 16–50 let (průměrný věk 44,1 let a průměrná doba trvání diabetu 20,9 let⁹) byla prevalence mikroalbuminurie po této dlouhé době sledování jen 8,6 %, makroalbuminurie 3 % a pokles glomerulární filtrace pod 1 ml/s mělo jen 6,7 % pacientů, náhradu funkce ledvin vyžadovalo jen 0,25 % pacientů. V této studii byl tedy výskyt chronického onemocnění ledvin podstatně nižší než v některých starších studiích.

Dlouho je známo, že vývoj diabetického onemocnění ledvin může být u pacientů s diabetem 2. typu atypický. Pokles glomerulární filtrace nemusí být u části pacientů předcházen nebo provázen vzestupem albuminurie.

Recentně byl tento průběh popsán i ve výše zmíněné kohortě pacientů s diabetem 1. typu⁹. 59 % pacientů se sníženou glomerulární filtrací nemělo albuminurii a průměrný roční pokles odhadované glomerulární filtrace byl malý ($-1,3 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Část pacientů s diabetickým onemocněním ledvin u diabetu 1. typu má navíc často bez zjevných rizikových faktorů (a bez paralelního vzestupu albuminurie) rychlou ztrátu glomerulární filtrace s rychlým vývojem terminálního selhání ledvin. U těchto pacientů může být částečně riziko vývoje terminálního selhání ledvin u diabetu podmíněno geneticky¹⁰.

V recentně popsané americké kohortě pacientů s diabetem 1. typu byl pokles odhadované glomerulární filtrace o více než $3,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ přítomen u 50 % pacientů s makroalbuminurií, ale i u 32 % pacientů s mikroalbuminurií, a dokonce u 10 % pacientů s normoalbuminurií¹¹.

V citované kohortě diabetiků 1. typu⁹ mělo 14 % pacientů rychlou progresi renální insuficience s roční ztrátou odhadované glomerulární filtrace alespoň $3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Tito rychle progredující pacienti měli také významně častěji kardiovaskulární onemocnění a retinopatii. Progresi renální insuficience bylo možno predikovat nejlépe pokud byly k věku, pohlaví, trvání diabetu, vstupní odhadované glomerulární filtraci a albuminurii přidány ještě koncentrace glykovaného hemoglobinu, anamnéza kardiovaskulárního onemocnění, recentní průměrná odhadovaná glomerulární filtrace a předchozí trajektorie odhadované glomerulární filtrace.

Pro část pacientů s rychlou progresí onemocnění tedy standardní prediktory nefungují a riziko další rychlé progresi lze odhadnout v podstatě jen na podkladě již pozorované rychlé progresi v předchozím období.

Vliv intenzivní léčby na vývoj glomerulární filtrace u pacientů s diabetem 1. typu byl sledován v průběhu 22 let v kohortě pacientů ze studie DCCT/EDIC¹². Intenzivní léčba snížila riziko vývoje diabetického onemocnění ledvin i terminálního selhání ledvin o 50 %. Tento efekt byl zprostředkovan vlivem intenzivní léčby na glykovaný hemoglobin a albuminurii. U pacientů s diabetem 2. typu (a potenciálně i u pacientů s diabetem 1. typu) lze očekávat významné ovlivnění rizika vývoje terminálního selhání ledvin léčbou inhibitory SGLT-2 (glifloziny), a tato léčba bude muset být zřejmě také vzata při odhadu rizika vývoje ESKD v úvahu.

Celkově lze tedy shrnout, že snaha o vývoj co nejpřesnějších predikčních modelů vývoje ESKD je u pacientů s diabetem 1. typu (i 2. typu) velmi důležitá. Model vyvinutý na základě určitých dat z jedné země s určitým genetickým pozadím a určitou úrovní péče o pacienty s diabetem nemusí být snadno přenositelný na jiné populace a jiné zdravotní systémy. Problémem podobných modelů je také to, že předpokládají v zásadě uniformní a na základě rizikových faktorů předvídatelný vývoj diabetického onemocnění ledvin u všech pacientů. Predikce, která bude fungovat u většiny pacientů, ale může zcela selhat u těch, kteří mají od začátku



velmi rychlou progresi onemocnění a u kterých dochází k disociaci vývoje albuminurie a glomerulární filtrace.

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

Zdroje:

1. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003 Jan; 63(1): 225–32.
2. Amin R, Widmer B, Prevost AB, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2008, 336: 697–701.
3. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006, 55: 1463–9.
4. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, et al. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA* 2006; 296: 421–6.
5. Berhane AM, Weil EJ, Knowler WC, et al. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate as predictors of diabetic end-stage renal disease and death. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2444–51.
6. TODAY Study Group, Bjornstad P, Drew KL, et al. Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 416–426.
7. Diabetes Prevention Program Research Group: Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Nov; 3(11): 866–75.
8. Buyadda O, Koye DN, Ofori-Asenso R, et al. Can patterns of medication use explain the increasing incidence of end stage kidney disease among people with diabetes in Australia? *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 172: 108635.
9. Colombo M, McGurnaghan SJ, Bell S, et al. Predicting renal disease progression in a large contemporary cohort with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2020; 63: 636–647.
10. Sedor JR, Freedman BI. Biologic Underpinnings of Type 1 Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30: 1782–1783.
11. Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, et al. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int* 2017; 91: 1300–1311.
12. DCCT/EDIC Research Group; Ian H de Boer, Wanjie Sun, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366–76.
13. Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, et al. A Validated Prediction Model for End-Stage Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Apr; 44(4): 901–907.

Porovnání výskytu kardiovaskulárních onemocnění a onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 1. a 2. typu

Velká studie, která proběhla ve Švédsku a Norsku, ukázala vyšší riziko kardiovaskulárních (KV) a renálních onemocnění u dospělých pacientů s diabetem 1. typu (DM1) v porovnání s diabetiky 2. typu (DM2).

Metody

Do této studie bylo zařazeno 59 331 pacientů s DM1 a 484 241 pacientů s DM2 ve věku 18–84 let z celonárodních registrů 2 zemí. Byli sledováni

průměrně po dobu 2,6 roku a stratifikováni podle věku do skupin po 5 letech. Sledována byla prevalence infarktu myokardu (IM), srdečního selhání (HF), cévních mozkových příhod (CMP) a chronického onemocnění ledvin (CKD), dále celková a kardiovaskulární mortalita.

Výsledky

Celkově byli pacienti s DM1 mladší, měli nižší prevalenci KV onemocnění, podobnou prevalenci CKD



a častější výskyt mikrovaskulárních komplikací, zejména retinopatie. Po stratifikaci dle věkových skupin byla ovšem prevalence KV onemocnění podobná u DM1 i DM2 a prevalence CKD vyšší u DM1. Porovnání výskytu příhod po úpravě na věk ukázalo u DM1 1,3–1,4krát vyšší riziko HF ve věku 65–79 let, 1,3–1,8krát vyšší riziko IM ve věku 55–79 let a 1,4–1,7krát vyšší riziko CMP ve věku 40–54 let. Riziko CKD bylo u DM1 ve všech věkových skupinách 1,4–3krát vyšší než u DM2. Mortalita byla u pacientů s DM1 starších 50 let 1,2–1,5krát vyšší než u pacientů s DM2, a podobný trend vykazovala i KV mortalita.

Komentář

Je dobře známo, že diabetes mellitus 1. i 2. typu (DM1, resp. DM2) zvyšuje riziko kardiovaskulárních a renálních onemocnění (CVRD) ve srovnání s populací bez diabetu. Přesto přímá srovnání mezi DM1 a DM2 nejsou příliš četná.



V roce 2019 bylo celosvětově postiženo diabetem odhadem 463 milionů lidí a dle prognóz se celková prevalence do roku 2045 zvýší o 50 %, přičemž naprostá většina pacientů bude mít DM2. Nejvyšší frekvence výskytu DM1 je ve skandinávských zemích, často u mladých jedinců, tudíž tito pacienti žijí se svojí nemocí po mnoho let¹. Celosvětově zůstávají hlavní příčinou úmrtí kardiovaskulární onemocnění (CVD), a bylo prokázáno, že jak DM1, tak DM2 jsou spojeny s výrazně zvýšeným rizikem CVD²; navíc DM2 je spojen s metabolickým syndromem, který dále potencuje rozvoj aterosklerotických CVD, včetně aterosklerotického postižení ledvin³. Specifickou problematikou je kardiorenální syndrom, především pod obrazem chronického srdečního selhání (HF) s chronickým onemocněním ledvin (CKD)⁴. Naproti tomu tyto rizikové faktory nejsou u pacientů s DM1 tak běžné, a zvýšené riziko CVRD je tradičně vysvětlováno tíží a dobou trvání hyperglykemie či přítomností nefropatie, signalizující pokročilejší stupeň choroby⁵. Navíc, kromě toho, že nefropatie je důležitou

Závěr

Podle této studie mají dospělí pacienti s DM1 v porovnání s pacienty s DM2 ve všech věkových skupinách vyšší riziko HF a CKD, ve středním věku vyšší riziko IM a vyšší mortalitu a v mladším věku vyšší riziko CMP. Autoři poukazují na potřebu lepších preventivních strategií u pacientů s diabetem 1. typu.

Zdroj: Kristófi R, Bodegard J, Norhammar A, et al. Cardiovascular and Renal Disease Burden in Type 1 Compared With Type 2 Diabetes: A Two-Country Nationwide Observational Study. *Diabetes Care*. 2021 May; 44(5): 1211–1218.

mikrovaskulární komplikací cukrovky, je CKD sama o sobě důležitým rizikovým faktorem morbidity a mortality CVD. I přes všechny výše uvedené skutečnosti však neexistuje dostatek studií přímo srovnávajících frekvenci CVRD mezi těmito dvěma hlavními formami diabetu, a tudíž není přesně známo, jak významně se riziko mezi nimi liší⁶.

Cílem referované studie, která byla observační, longitudinální, celopopulační, zahrnující všechny pacienty ve věku 18–84 let s DM1 a DM2 ve Švédsku a Norsku, bylo přímo srovnat prevalenci a incidenci CVRD u pacientů s DM1 a DM2 ve velkých celopopulačních registrech ve Švédsku a v Norsku. Hlavní závěry autorů byly následující: i/ věkově adjustovaný výskyt CVD byl obecně vyšší u DM1 než DM2, s mírně vyšším rizikem cévní mozkové příhody v mladším věku a vyšším rizikem infarktu myokardu, a selhání srdce ve vyšším věku; ii/ CKD byla častější u DM1 než u DM2 u všech věkových skupin; iii/ riziko budoucího rozvoje CVRD bylo modifikováno (ne-)přítomností již existujícího CVRD, s téměř stejnou mírou rizika u DM1 a DM2, pokud vstupně není CVRD přítomno, versus vyšší mírou rizika pro pacienty s DM1, pokud již v minulosti bylo CVRD přítomno.

Vysoké riziko CVD u jedinců s DM1 by mohlo vysvětlit několik faktorů. V minulosti provedené studie prokázaly důležitost albuminurie, resp. CKD pro zvýšení rizika úmrtnosti a CVD u DM1⁷. Je však třeba poznamenat, že tyto studie též ukázaly, že vyšší úmrtnost na DM1 je z velké části způsobena

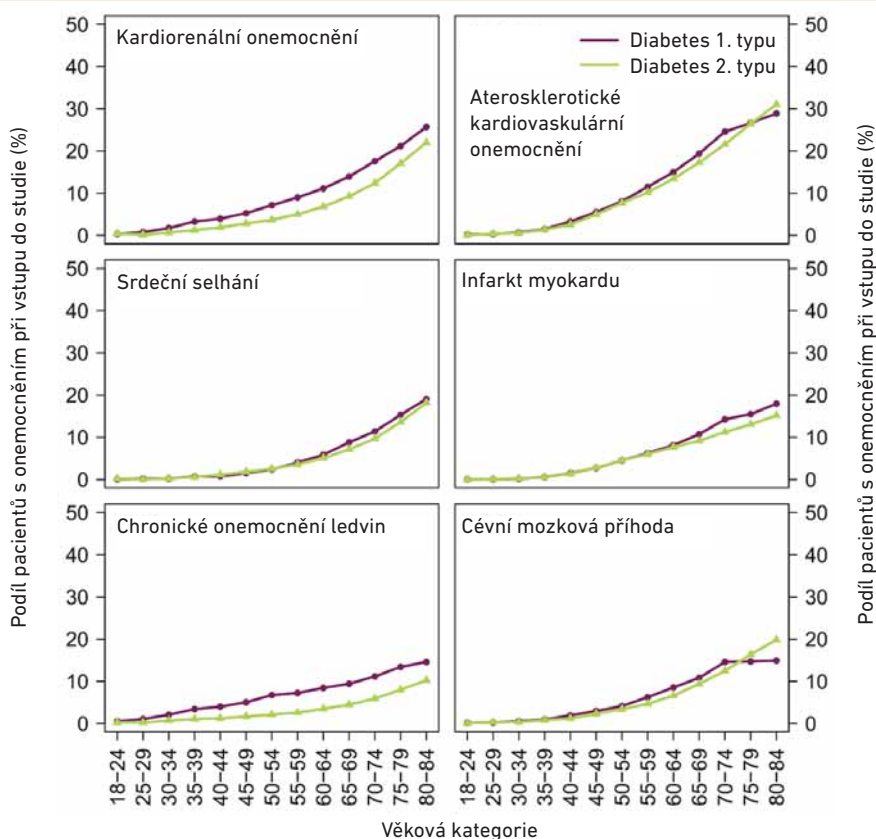


následky nefropatie. Z tohoto pohledu je též zajímavé, že i u DM2 mají pacienti s nástupem choroby v mladším věku relativně vyšší riziko vzniku závažné nefropatie⁸.

Další neopominutelný parametr obecně představuje zavedená léčba CVD, resp. CKD. Ve studii byly u pacientů s DM1 mnohem méně předepisovány léky obvykle užívané k prevenci CVD, jako jsou statiny, antihypertenziva a protidestičkové léky. Ve studii však (vzhledem k roku provedení – 2013) nebyly používány SGLT-2 inhibitory, u kterých byly v mezidobí v populaci DM2 se středním i vysokým rizikem⁹ prokázány příznivé účinky jak v prevenci progresu srdečního selhání, tak progresu CKD.

Mezi silné stránky této studie patří fakt, že jde o velké populační kohorty ze dvou zemí, s vysokou úrovní zdravotní péče a pokrývající v podstatě všechny pacienty s DM1 a DM2. Proto tato studie představuje souhrn reálných dat z reprezentativní populace zahrnující pacienty širokého věkového rozmezí. Navíc se jedná o první studii provedenou na evropské populaci, která přímo porovnává CVD a renální komplikace u DM1 a DM2 v celoplošném/celostátním měřítku.

Na druhou stranu, referovaná studie má také řadu významných limitací. Zaprvé, vzhledem ke struktuře registrů a omezenému času zpětného sledování (follow-back time) nebylo možné



Obrázek 1. Věkově stratifikovaná výchozí prevalence CKD, srdečního selhání (HF), kardioresnálního onemocnění (HF nebo CKD), cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a aterosklerotického CV onemocnění (IM nebo mrtvice). Signifikantní rozdíl byl především v prevalenci CKD, která je ve všech věkových kategoriích vyšší u DM1.



přesně určit dobu trvání diabetu u všech pacientů s DM2. Delší trvání DM2 bylo spojeno s vyšším rizikem CVD a/nebo úmrtím¹⁰. V roce 2013 (tj. v době uspořádání studie) byl ve Švédsku medián trvání DM2 8 let. Naproti tomu ve sledované kohortě byla celková doba trvání DM1 delší, s mediánem 14 let (rozmezí 0 až > 27 let). Je zřejmé, že tento fakt přispěl k vyššímu riziku CVRD u pacientů s DM1. Dalším problémem je i skutečnost, že předkládaná studie nezahrnovala kontrolní populaci. Z druhého, nebyla k dispozici žádná data týkající se několika důležitých rizikových faktorů spojených se zvýšenou mírou CVD u diabetu, především hodnoty HbA_{1c}, krevních lipidů, krevního tlaku a přítomnosti/tíže obezity⁷. Kromě toho nebyly k dispozici žádné informace týkající se socioekonomických rizikových faktorů a faktorů životního stylu. Zatřetí, autoři vycházeli z nemocniční dokumentace a neměli přístup k datům z primární péče. To mohlo vést k podhodnocení událostí u pacientů s DM2, neboť většina z nich je sledována v rámci primární péče.

Závěrem lze říci, že zátěž CVRD u pacientů s DM1 je při věkové stratifikaci přinejmenším stejně velká jako u pacientů s DM2. U několika CVRD událostí, jako jsou selhání srdce, infarkt myokardu a zcela nepochybně přítomnost CKD, představuje přítomnost DM1 vyšší riziko. Proto minimálně u pacientů s DM1 je zcela zřejmé, že mimo běžné kontroly glykemie je nutné znovu zvážit a přehodnotit další preventivní přístupy.

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

Zdroje:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium, International Diabetes

Federation, 2019. Accessed 22 November 2020. Available from <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetesatlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html>

2. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1972–1982.
3. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016; 133: 2459–2502.
4. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1607–1618.
5. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37: 2843–2863.
6. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 714–719.
7. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 1651–1658.
8. Svensson MK, Tyrberg M, Nyström L, et al. The risk for diabetic nephropathy is low in young adults in a 17-year follow-up from the Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). Older age and higher BMI at diabetes onset can be important risk factors. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 138–146.
9. Birkeland KI, Bodegard J, Banerjee A, et al. Lower cardiovascular risk with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes without cardiovascular and renal diseases: a large multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 75–85.
10. Huo L, Magliano DJ, Rancière F, et al. Impact of age at diagnosis and duration of type 2 diabetes on mortality in Australia 1997–2011. *Diabetologia* 2018; 61: 1055–1063.



Převedení z inzulínového režimu bazál-bolus na kombinaci bazálního inzulínu s agonistou GLP-1 nebo s inhibítořem SGLT-2 u pacientů s diabetem 2. typu

Studie BEYOND ukázala, že u diabetiků 2. typu s nedostatečnou kompenzací glykemie při podávání inzulínového režimu bazál-bolus je převedení na fixní kombinaci bazálního inzulínu s agonistou receptorů pro GLP-1 nebo s inhibítořem SGLT-2 podávaným 1x denně možné a bezpečné.

Metody

Do 6měsíční otevřené studie BEYOND byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaní ($HbA_{1c} > 58$ mmol/mol) při plném režimu inzulínové léčby bazál-bolus (BBI), nezávisle na současném užívání metforminu. Byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 buď k intenzifikaci režimu BBI (3 injekce rychlého inzulínu během dne s jídlem a 1 injekce bazálního inzulínu před ulehnutím), nebo k podávání fixní kombinace inzulínu degludek a liraglutidu (iDegLira), popř. inzulínu glargin a lixisenatidu (iGlarLixi) v jediné denní injekci, nebo k podávání 1 injekce bazálního inzulínu před ulehnutím plus kanagliflozinu, empagliflozinu či dapagliflozinu v plné dávce v době hlavního jídla dne. Primárním sledovaným parametrem byla změna HbA_{1c} po 6 měsících od vstupu do studie.

Výsledky

Vstupní hodnota HbA_{1c} byla u všech terapeutických skupin podobná a činila průměrně 70 mmol/mol. Po 6 měsících došlo ke srovnatelnému poklesu HbA_{1c} při léčbě fixní kombinací bazálního inzulínu s GLP-1 agonistou (o 6 mmol/mol) i při léčbě volnou kombinací bazálního inzulínu se SGLT-2 inhibítořem (o 6 mmol/mol) jako při intenzifikaci režimu BBI (o 7 mmol/mol), (p pro non-inferioritu $< 0,001$). Srovnatelný byl také podíl pacientů v jednotlivých terapeutických skupinách, kteří dosáhli $HbA_{1c} < 58$ mmol/mol (34 %, 28 %, resp. 27 %, $p = 0,489$). Celková dávka inzulínu ve skupině s fixní kombi-

nací s GLP-1 agonistou klesla na 27 jednotek za den a ve skupině s volnou kombinací s inhibítořem SGLT-2 na 21 jednotek za den, zatímco se ve skupině s BBI zvýšila na 62 jednotek za den, ($p < 0,01$ pro obě porovnání kombinací s režimem BBI).

Podíl pacientů s hypoglykemií dosáhl 17,8 % při podávání režimu BBI, na 7,8 % při podávání fixní kombinace s agonistou GLP-1 a 5,9 % při podávání volné kombinace s inhibítořem SGLT-2 ($p = 0,015$). Léčbu nevysadil žádný pacient s BBI, 12 pacientů s GLP-1 agonistou a 9 pacientů s inhibítořem SGLT-2.

Závěr

Tato studie prokázala možnost bezpečného převedení léčby pacientů s diabetem 2. typu nekompenzovaných při inzulínovém režimu bazál-bolus na kombinaci bazálního inzulínu s moderními antidiabetiky ze třídy GLP-1 agonistů nebo inhibítořů SGLT-2. Při této změně terapie bylo v porovnání s intenzifikací režimu BBI dosaženo srovnatelné kompenzace glykemie při nižší celkové dávce inzulínu, nižším počtu injekcí za den a menším výskytu hypoglykemií.

Zdroj: Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care*. 2021 Apr 21: dc202623.

Komentář

Inzulínové režimy bazál-bolus v algoritmu léčby diabetu 2. typu dlouhodobě patří k poslednímu kroku při snaze o dosažení požadovaných cílů kompenzace. Aplikace a úpravy několika dávek inzulínu však jsou pro





pacienty poměrně složité a snižují adheenci k léčbě. Hledání jiných jednodušších postupů ke zlepšení kompenzace se srovnatelnými výsledky je stále zásadní. Předložená studie BEYOND byla designovaná k zhodnocení efektu změny režimu bazál-bolus u pacientů s diabetes mellitus 2. typu buď k podávání fixní kombinace inzulínu a GLP-1 RA (inzulín degludek + liraglutid, popř. inzulín glargin + lixisenatid), nebo ke kombinaci bazálního inzulínu a inhibitorů SGLT-2 (kanagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin), nebo pacienti pokračovali v intenzifikaci původního režimu bazál-bolus (3 injekce rychlého inzulínu s jídlem a bazální inzulín před spaním). Vstupní celková denní dávka inzulínu ve větvi BBI byla 49,3 U (bazál 25,6 U a bolus 23,7 U), ve větvi s fixní kombinací 53,4 U (bazál 27,3 U a bolus 26,1 U) a ve větvi se SGLT-2i 47,8 U (bazál 24,9 U a bolus 23,3 U), $p = 0,398$. Zajímavý pro praxi byl postup převodu z režimu bazál-bolus. Pacienti ve větvi s fixní kombinací GLP-1 RA + inzulín vysadili všechny inzulínové injekce a začali jednou denní dávkou fixní kombinace inzulín + GLP-1 RA s postupnou titrací dle glykémie nalačno, ve větvi se SGLT-2i vysadili všechny bolusové dávky a pokračovali v bazálním inzulínu v kombinaci s gli-flozinem k hlavnímu jídlu dne. Pacienti měli první měsíc každý týden telefonickou konzultaci a další konzultaci mohli mít, pokud se glykémie změnila před nebo po jídle o > 40 mg/dl (2,22 mmol/l). Jinak dle doporučení při přírůstku glykémie oproti předchozímu dni o více jak 20 mg/dl (1,11 mmol/l) přidávali 2 U a pokud byl o více jak 40 mg/dl (2,22 mmol/l), tak 4 U. Všechny postupy vedly ke

srovnatelnému poklesu glykémie po 6 měsících, prokázala se non-inferiorita oproti režimu bazál-bolus $p < 0,001$, a také srovnatelný podíl pacientů dosáhl $HbA_{1c} \leq 7,5$ % dle DCCT (tj. 58,5 mmol/mol). Avšak celková dávka inzulínu, která u intenzifikovaného inzulínového režimu vedla k dosažení požadovaných cílů, byla poměrně vysoká 62 U/24 h oproti 27 U i fixní kombinace a 21 U při bazálním inzulínu. Zjednodušení inzulínových režimů volíme především u starších, polymorbidních pacientů, kde je zásadní snížení rizika hypoglykemických příhod. Studie snížení rizika hypoglykemií při použití jak fixní kombinace, tak kombinace se SGLT-2 inhibitory, signifikantně prokázala ($p = 0,015$).

Randomizovaná studie dokumentovala, že ke kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu není třeba používat komplikované inzulínové režimy, a stejných výsledků dosáhneme i mnohem jednoduššími a edukačně méně náročnými postupy. Prokázala také, že i pokud pacient s diabetem 2. typu již má intenzifikovaný inzulínový režim, např. z důvodu interkurentního onemocnění, je stále vhodné po úpravě zdravotního stavu deintenzifikaci inzulínového režimu zvážit. Podobné postupy se nám osvědčily u pacientů po koronavirových infekcích a současné terapii kortikoidy, kdy docházelo přechodně v akutním stavu k nutnosti inzulínové režimy intenzifikovat. Deintenzifikace, použitá ve studii, je realizovatelná i v klinické praxi, zlepšuje kvalitu života pacienta s chronickým onemocněním.

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

Nárůst hospitalizací z důvodu syndromu diabetické nohy

Australští autoři zjistili zvýšení incidence hospitalizací pacientů s diabetem 2. typu z důvodu syndromu diabetické nohy mezi obdobím 1993–1996 a 2008–2011.

Metody

Tato práce porovnávala incidenci hospitalizací pro syndrom diabetické nohy jako komplikace diabe-

tu 2. typu u účastníků I. a II. fáze komunitní studie Fremantle Diabetes Study. Pacienti s diabetem 2. typu byli sledováni od vstupu do studie do první hospitalizace pro syndrom diabetické nohy/še syndromem diabetické nohy, úmrtí nebo po dobu 5 let. Incidence hospitalizací pro syndrom diabetické nohy byla stanovena u celkové populace, a také u jednotlivých věkových skupin (31–90 let, po



10 letech). Autoři rovněž zjišťovali nezávislé prediktory hospitalizace pro syndrom diabetické nohy.

Populace

Do I. fáze studie bylo v letech 1993–1996 zařazeno 1 296 pacientů s diabetem 2. typu průměrného věku 64 let při vstupu do studie, z nichž 48,6 % tvořili muži. Počet pacientoroků sledování dosáhl 5 879. Do fáze II byli účastníci zařazováni v letech 2008–2011. Jednalo se o 1 509 pacientů s diabetem 2. typu průměrného věku 65,4 roku, z nichž muži tvořili 51,8 %. Počet pacientoroků sledování činil 6 915.

Výsledky

Incidence hospitalizací činila v I. fázi studie 1,9 a ve II. fázi studie 4,5 na 1 000 pacientoroků sledování. Poměr incidencí byl 2,40 (95% CI 1,17–5,28, $p = 0,013$), rozdíl pak činil 2,6/1 000 pacientoroků sledování ($p = 0,010$).

Analýza podle věku ukázala nárůst hospitalizací pro syndrom diabetické nohy ve II. fázi studie zejména v mladších věkových skupinách. Zatímco v I. fázi studie nebyl pro syndrom diabetické nohy hospitalizován žádný pacient mladší 61 let,

ve II. fázi studie tvořili pacienti tohoto věku 35,5 % hospitalizovaných pro syndrom diabetické nohy ($p = 0,041$). Nejvyšší nárůst incidence byl zjištěn ve věkové skupině 31–40 let ve II. fázi studie (23,6/1 000 pacientoroků sledování).

Nezávislými prediktivními faktory hospitalizace pro syndrom diabetické nohy byly u sdružené populace z obou fází studie nižší věk při diagnóze diabetu, užívání inzulínu, vyšší HbA_{1c} , tělesná výška a poměr albumin/kreatinin v moči, nehmatný puls na noze, prodělaná revaskularizace periferních tepen a přítomnost periferní senzitivní neuropatie.

Závěr

Autoři v závěru uvádějí, že zátěž pro pacienty i zdravotní péči z důvodu syndromu diabetické nohy se přesouvá do mladších věkových skupin. Poukazují na potřebu upravit podle toho edukaci pacientů s diabetem 2. typu týkající se péče o nohy a preventivní opatření, zejména u osob s nepříznivými prediktivními faktory.

Zdroj: Hamilton EJ, Davis WA, Siru R, et al. Temporal Trends in Incident Hospitalization for Diabetes-Related Foot Ulcer in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2021; 44: 722–730.

Komentář

Tato studie srovnává incidence hospitalizací pro syndrom diabetické nohy (SDN) u pacientů, kteří byli vybráni jako reprezentativní vzorek diabetiků 2. typu mezi dvěma 15 let vzdálenými obdobími. Pacienti byli nabíráni ve dvou obdobích v letech 1993–96 a 2008–2011 v typicky venkovské oblasti Austrálie. Jednalo se o sledování první hospitalizace pro SDN u pacientů bez předchozí anamnézy SDN, a to během doby sledování do první hospitalizace, nebo maximálně do 5 let, nebo do úmrtí. Incidence hospitalizací pro SDN se po 15 letech zvýšila asi 2,5x, a to zejména u mladších diabetiků 2. typu mezi 31–40 lety. To



je velmi zajímavý nález, který se dá interpretovat různými způsoby.

Jedním z možných vysvětlení vyšší incidence hospitalizací pro SDN je podle autorů studie snižující se věk diabetiků 2. typu, kteří jsou aktivnější než byli starší pacienti dříve a kteří se také o nohy méně starají. Jiným vysvětlením byla asociace s horší kompenzací diabetu (vyšším HbA_{1c}). Mezi prediktivní faktory pro hospitalizaci pro SDN patřily také klasické rizikové faktory pro SDN – neuropatie, ICHDK a diabetická nefropatie. Pozoruhodné je, že diabetes 2. typu je u mladších osob spojen s relativně vyšším výskytem chronických komplikací¹⁻³, a to i amputací¹, což se uvádí v diskusi ke článku.

V této souvislosti se nabízí také otázka, kolik mladších diabetiků 2. typu může mít ve skutečnosti



jiný typ diabetu, např. některý z podtypů MODY se sklonem ke komplikacím, a nakolik by mohla správná diagnostika diabetu pomoci zlepšit jejich terapii. V neposlední řadě může hrát roli adekvátní selfmonitoring u diabetiků se SDN. Nadějně jsou proto perspektivy v rozšíření okamžité monitorace (flash glucose monitoring system pomocí systému FreeStyle Libre) i mezi diabetiky 2. typu, které by podle dostupných publikací mohlo přinést zlepšení jejich kompenzace, a to jak při léčbě inzulinem, tak při léčbě PAD^{3,4}. Rozšíření okamžité monitorace glykemií vedlo také k omezení hospitalizací pro akutní komplikace, jak bylo recentně publikováno na základě výsledků studie RELIEF ve Francii v časopise *Diabetes Care*⁵. Hospitalizace pro akutní komplikace diabetu poklesla u diabetiků, kteří používali tento systém monitorace, o 39 % u 2. typu diabetu a o 49 % u 1. typu diabetu. Analogicky bychom mohli očekávat, že při lepším selfmonitoringu dojde ke zlepšení kompenzace diabetu i ke zlepšení compliance při léčbě SDN⁶.

Další možnou interpretací zvýšené incidence hospitalizací pro SDN je nárůst infekce rány a pozdní hospitalizace pacientů. V této souvislosti je aktuální rozšíření správné a včasné diagnostiky infekce u SDN, jak se popisuje např. v posledním vydání Mezinárodního konsenzu pro syndrom diabetické nohy⁷. Opomíjená je zejména včasná hospitalizace pro akutní SDN, který je charakterizován především infekcí. Je známo, že včasnou hospitalizací pro akutní SDN a účinnou terapií lze zabránit pozdějším recidivám infekce SDN a jejím pozdním následkům⁸.

Na druhé straně autoři komentovaného článku citují i studie z USA i z Austrálie, v nichž incidence hospitalizací pro SDN poklesla. Tuto diskrepanci vysvětlují tím, že v období sledování incidence hospitalizací pro SDN probíhal v dané oblasti také preventivní program zaměřený na snížení amputací i hospitalizací pro SDN. Na základě této úvahy vysvětlují paradoxně autoři komentované publikace **zvýšenou incidenci hospitalizací pro SDN ve druhém období po 15 letech od prvního i jako pozitivní jev. Po prvním období studie se v Austrálii začal praktikovat program pro zachycení vysoce rizikových pacientů i v první linii a jejich rychlé předání do specializované podiatrické péče. To**

mohlo vést k tomu, že pacienti se SDN byli časněji vyšetřeni odborníky a hospitalizováni, což vedlo ve stejném období k poklesu amputací.

Tento trend – **včasnou hospitalizaci pacientů se SDN** – v současnosti podporuje i mezinárodní organizace D-foot, jejímž hlavním cílem je snížení amputací (www.d-foot.org). Tímto směrem se chceme soustředit i v naší republice: zjišťovat časně pacienty rizikové pro syndrom diabetické nohy, edukovat lékaře v první linii, jak tyto pacienty dispenzarizovat a jak diagnostikovat akutní syndrom diabetické nohy. Nutné je také podpořit spolupráci specializovaných podiatrických ambulancí a center s diabetologií i dalšími specialisty a s praktickými lékaři tak, aby byla pacientovi poskytnuta adekvátní podiatrická péče co nejdříve, u akutního SDN nejlépe do 24 hodin.

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

Zdroje:

1. Geiss L, Li AY, Albright A, et al. Resurgence of diabetes-related nontraumatic lower-extremity amputation in the Young and middle-aged adult U.S. population. *Diabetes Care* 2019; 42: 50–54.
2. Zeitle P. Progress in understanding youth-onset type 2 diabetes in the United States: recent lessons from clinical trials. *World J Pediatr* 2019; 15: 315–321.
3. Htike Z, Webb D, Khunti K, et al. Emerging epidemic and challenges of type 2 diabetes in Young adults. *Diabetes management* 2015; 5: 473–483.
4. Wright EE Jr, Kerr MSD, Reyes IJ, et al. Use of Flash Continuous Glucose Monitoring Is Associated With A_{1c} Reduction in People With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin or Noninsulin Therapy. *Diabetes Spectr.* 2021 May; 34(2): 184–189. doi: 10.2337/ds20-0069. Epub 2021 Feb 10. PMID: 34149259; PMCID: PMC8178717.
5. Roussel R, Riveline JP, Vicaut E, et al. Important Drop Rate of Acute Diabetes Complications in People With Type 1 or Type 2 Diabetes After Initiation of Flash Glucose Monitoring in France: The RELIEF Study. *Diabetes Care.* 2021 Apr 20; 44(6): 1368–76. doi: 10.2337/dc20-1690. Epub ahead of print. PMID: 33879536; PMCID: PMC8247513.
6. Pscherer S, Dippel FW, Lauterbach S, et al. Amputation rate and risk factors in type 2 patients with diabetic foot syndrome under real-life conditions in Germany. *Prim Care Diabetes.* 2012 Oct; 6(3): 241–6. doi: 10.1016/j.pcd.2012.02.004. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22445058.
7. Schaper N, van Netten J, Apelqvist J, et al. On behalf of the IWGDF. IWGDF guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. www.iwgdguidelines.org.
8. Vas PRJ, Edmonds M, Kavarthapu V, et al. The Diabetic Foot Attack: „Tis Too Late to Retreat!“. *Int J Low Extrem Wounds* 2018; 17(1): 7–13.



Dapagliflozin zmenšil riziko vzniku diabetu 2. typu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

U pacientů bez přítomnosti diabetu při vstupu do studie DAPA-HF, kteří měli srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), vedlo podávání inhibitoru SGLT2, dapagliflozinu, k významnému poklesu incidence diabetu 2. typu. Jednalo se o výzkumnou analýzu dat podskupiny pacientů z této studie.

Metody

Ve studii DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) prokázal dapagliflozin v porovnání s placebem významné snížení kardiovaskulární mortality a rizika zhoršení srdečního selhání. Tato výzkumná analýza hodnotila vznik diabetu 2. typu u podskupiny 2 605 pacientů s HFrEF, kteří neměli diabetes mellitus a měli $HbA_{1c} < 48$ mmol/mol. Byli randomizováni k užívání 10 mg dapagliflozinu denně ($n = 1\ 307$) nebo placebo ($n = 1\ 298$). U všech účastníků byla měřena hladina HbA_{1c} po 2 týdnech a 2 měsících po vstupu do studie a dále každé 4 měsíce.

Výsledky

Průměrná vstupní hodnota HbA_{1c} činila 40 mmol/mol. Po 8 měsících došlo ve skupině s dapagliflozinem v porovnání se skupinou s placebem k minimální změně této hladiny (o 0,04 %). Medián sledování dosáhl 18,2 měsíce. K nově vzniklému diabetu

2. typu došlo u 7,1 % pacientů s dapagliflozinem v porovnání s 4,9 % pacientů s placebem, což znamená snížení incidence při léčbě dapagliflozinem o 32 % (HR = 0,68, 95% CI 0,50–0,94, $p = 0,019$).

Více než 95 % pacientů, u nichž se v obou terapeutických skupinách nově rozvinul diabetes (6 %), mělo při vstupu do studie prediabetes dle definice AHA (HbA_{1c} 39–46 mmol/mol). Jejich průměrné vstupní hodnoty HbA_{1c} (44 vs. 39 mmol/l) a BMI (28,5 vs. 27,1 kg/m²) byly vyšší, eGFR nižší (61,5 vs. 68,2 ml/min/1,73 m²) a užívání statinů častější než u účastníků, u nichž k rozvoji diabetu nedošlo. U pacientů, u nichž se nově rozvinul diabetes 2. typu, byla pozorována vyšší následná mortalita než u účastníků bez diabetu.

Závěr

Tato výzkumná analýza, která proběhla v rámci studie DAPA-HF u nediabetiků s HFrEF, ukazuje, že dapagliflozin snižuje riziko rozvoje diabetu 2. typu. Autoři uvádějí, že je třeba zhodnotit tento přínos dapagliflozinu také u pacientů bez srdečního selhání.

Zdroj: Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, et al. DAPA-HF Investigators and Committees. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021 Feb; 44(2): 586–594.

Komentář

Analýza studie DAPA-HF zjistila, že léčba dapagliflozinem u nemocných se srdečním selháním provázeným sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF) vede k poklesu incidence nově diagnostikovaného diabetu¹. Léč-



ba tedy oddaluje rozvoj diabetu 2. typu, a to o 32 %. Většího efektu bylo dosaženo u mladších jedinců (< 65 let) a u těch, kteří měli nižší hladiny NT-proBNP (< medián NT-proBNP). Navíc nemocní s HFrEF, u kterých se diabetes nevyvinul, měli nižší celkovou a kardiovaskulární mortalitu, a to i po adjustaci na souběžnou terapii a vstupní charakteristiky (včetně věku i NT-proBNP).



Srdeční selhání je rizikovým faktorem pro rozvoj diabetu. Zatímco v běžné populaci rozvinutých zemí dosahuje prevalence diabetu kolem 10 %, u jedinců s HFrEF přijatých k hospitalizaci se diabetes vyskytuje až ve 40 % případů². Srdeční selhání zhoršuje inzulinovou rezistenci zejména díky aktivaci sympatiku i systému RAAS, a také kvůli snížení fyzické aktivity³. Léky, které ovlivňují systém RAAS, zejména ACE inhibitory a sartany, snižují incidenci nově vzniklého diabetu (-27 %, resp. -23 %)⁴, a to včetně nemocných s manifestním srdečním selháním⁵. Oddálit vznik diabetu dokážou i některá antiobezitika, jako orlistat, topiramát/ /fentermin, či lorcaserin a samozřejmě též anti-diabetika jako např. metformin, rosiglitazon, pioglitazon, akarbóza, nateglinid, liraglutid, či inzulin glargin^{1,6}. Je dokumentované významné oddálení mikrovaskulárních komplikací, vliv na makrovaskulární komplikace je sporný⁷. I když např. studie IRIS demonstrovala, že pioglitazon vedl kromě snížení incidence diabetu u osob s prediabetem také k nižšímu výskytu infarktů myokardu a rekurentních CMP⁸.

Studie DAPA-HF poprvé ukázala, že také SGLT2 inhibitor dokáže oddálit incidenci nově vzniklého diabetu. Kromě snížení glykemie a poklesu hmotnosti může dapagliflozin zlepšit inzulinovou senzitivitu, vede k poklesu hyperinzulinemie a zřejmě i ke zlepšení funkce beta-buněk¹. Důležitým nálezem DAPA-HF je, že dapagliflozin u vysoce rizikových nemocných s HFrEF nejen snižuje riziko vývoje diabetu, ale zároveň je jeho podávání spojeno se snížením celkové i kardiovaskulární mortality. Obojí tedy opravňuje jeho včasné podání u pacientů s HFrEF. Výsledky dalších studií by pak

měly přinést další informace, především zda tento příznivý efekt bude patrný i u dalších nemocných.

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

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

Zdroje:

1. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, et al. DAPA-HF Investigators and Committees. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care* 2021; 44: 586–594.
2. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725–2736.
3. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2005; 18: 731–737.
4. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821–826.
5. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al. Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48–53.
6. Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, et al. Research Group. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia* 2019; 62: 1319–1328.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 866–875.



Pokročilý hybridní systém s uzavřenou smyčkou Medtronic MiniMed v porovnání se systémem senzoru a pumpy s prediktivním managementem nízké glykemie u diabetiků 1. typu

U pacientů s diabetem 1. typu ve věku 7–80 let prokázal pokročilý hybridní systém s uzavřenou smyčkou (AHCL) Medtronic MiniMed významně lepší kompenzaci glykemie než systém senzoru a pumpy s prediktivním managementem nízké glykemie (SAP + PLGM), a to zejména u dospívajících.

Metody

Systém AHCL MiniMed obsahuje algoritmus pro nastavení individualizovaných cílových hodnot, automatickou korekci bolusové funkce a vylepšenou stabilitu automatického módu. Porovnání AHCL a SAP + PLGM proběhlo na 2 pracovištích na Novém Zélandu. Jednalo se o randomizovanou, otevřenou, překříženou studii zahrnující pacienty s diabetem 1. typu, kteří dosud nežívali inzulin pomocí systému s automatickou aplikací. Každý ze systémů používali pacienti vždy po dobu 4 týdnů po 2–4týdenní zaváděcí fázi a 2týdenní vymývací fázi. Primárním sledovaným parametrem bylo procento času v cílovém rozmezí glykemie (TIR) 3,9–10,0 mmol/l. Sekundárním sledovaným parametrem byla bezpečnost hodnocená podle procenta času s glykemií < 3,9 mmol/l. Hodnoceným obdobím bylo celých 24 hodin denně a také noc, tj. doba od 0:00 do 5:59 hod ráno.

Výsledky

Studie se zúčastnilo 60 pacientů ve věku 7–80 let (průměr 23,3 roku) s průměrnou vstupní hodnotou HbA_{1c} 60 mmol/mol. TIR činil 70,4 % při používání systému AHCL v porovnání s 57,9 % při používání SAP + PLGM ($p < 0,001$). Systém AHCL tedy přinesl zlepšení TIR o 12,5 % během celých 24 ho-

din, přičemž zlepšení bylo ještě výraznější v noci (o 18,8 %, $p < 0,001$). Statisticky významný přínos systému AHCL byl pozorován u všech věkových skupin: 7–13 let ($n = 19$), 14–21 let ($n = 14$) a > 22 let ($n = 26$), největší byl ve skupině dospívajících (nárůst TIR o 14,4 %).

Průměrná glykemie dle senzoru byla v zaváděcí fázi 9,3 mmol/l. Při používání AHCL klesla na průměrnou hodnotu 8,5 mmol/l ($p < 0,001$), zatímco při používání SAP + PLGM stoupla na 9,5 mmol/l ($p < 0,001$). Optimálních hodnot TIR (72 %) bylo dosaženo při nastavení algoritmu AHCL na cílovou hodnotu glykemie 5,6 mmol/l v porovnání s TIR 64 % při nastavení cílové hodnoty na 6,7 mmol/l, aniž by se zvýšil výskyt hypoglykemií.

Čas strávený v hypoglykémii (< 3,9 mmol/l) činil při vstupu do studie 3,1 %. Při používání AHCL klesl na 2,1 % ($p = 0,034$). Při používání SAP + PLGM došlo k jedné příhodě mírné diabetické ketoacidózy, která byla přičítána selhání infuzní soupravy v době interkurentního onemocnění.

Závěr

Používání systému AHCL u diabetiků 1. typu všech hodnocených věkových kategorií, kteří dosud nepoužívali systém automatické aplikace inzulinu, významně prodloužilo dobu strávenou v cílovém rozmezí glykemie v porovnání s používáním SAP + PLGM.

Zdroj: Collins OJ, Meier RA, Betts ZL, et al. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 969–975.



Komentář

Práce pochází ze dvou australských nemocnic a srovnává výsledky léčby pumpou s hybridním uzavřeným okruhem – AHCL (*advanced hybrid closed-loop*) (Medtronic 780G) proti výsledkům léčby pumpou s prediktivním zastavením bazální dávky inzulínu při hrozícím vzniku hypoglykemie – (SAP + PLGM) (*sensor-augmented pump therapy with predictive low glucose management*) (Minimed 640G) u diabetiků 1. typu bez předchozích zkušeností s léčbou pumpou.



Do studie bylo zařazeno 59 osob, které byly posuzovány celkově nebo po zařazení do skupin: děti, dospívající a dospělí. Doba sledování při léčbě byla 4 týdny, po předchozí zařazovací periodě 2–4 měsíce. Mezi léčbou druhou pumpou byla 2 týdny trvající epizoda.

Výsledky

Při léčbě pumpou 780G byl TIR $70,4 \pm 8,1$ % vs. $57,9 \pm 11,7$ %, maximální zlepšení při léčbě 780G bylo v noci – TIR $18,8 \pm 12,9$ %. K největšímu zlepšení došlo ve skupině dospívajících. Při významném zlepšení kompenzace pomocí AHCL došlo dokonce ke snížení výskytu hypoglykemie.

(Poznámka: TIR-doba strávená v cíli je ukazatel, který nás informuje kolik % z 24 hodin měl diabetik glykemii v rozmezí 3,9–10 mmol/l. TIR nad 70–80 % bez hypoglykemií ukazuje na velmi dobrou kontrolu glykemie.)

Inzulínové pumpy s hybridním uzavřeným okruhem klinicky používáme krátkou dobu, a to

většinou výměnou za jinou pumpu. Proto je tato malá práce u osob bez předchozí zkušenosti s léčbou pumpou a krátkou edukací velice zajímavá.

Pumpa 780G v automatickém režimu sama kalkuluje citlivost pacienta na inzulín, vyžaduje pouze nastavit sacharidový poměr, a ten upravit dle glykemie. Dále počítat před jídlem gramy přijatých sacharidů a ukládat je do kalkulátoru pumpy. Obsluha pumpy je ve své podstatě velice jednoduchá a nemá ráda jiné zásahy do systému.

Léčba pumpou Medtronic 780G vedla k významnému zlepšení TIR, a to zvláště v noci. Stále platí staré pravidlo – čím nižší glykemie ráno, tím lepší kontrola glykemie celý den. Pumpa 640G sice snížila obavy pacienta před noční hypoglykemií, ale není schopna regulovat hyperglykemie.

I přes významné zlepšení kontroly glykemie nedošlo ke zvýšení doby v hypoglykemii, ale naopak doba v hypoglykemii klesala.

U většiny pacientů bylo možné nastavit cílovou glykemii 5,6 mmol/l, bez zvýšeného rizika hypoglykemie.

Závěrem

Autoři srovnávají hybridní uzavřený okruh (systém kontinuální monitor glykemie řídí dávkování inzulínu pumpou pomocí mikrobolusů) se systémem kontinuální monitorace a pumpy, která zastavuje kontinuální přívod inzulínu a prokazují výhody hybridního uzavřeného okruhu u dětí, dospívajících i dospělých osob s diabetem 1. typu.

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

Využití telemedicíny v péči o pacienty s diabetem 1. typu v době pandemie COVID-19

Na Univerzitě Vanderbilt v Nashville v USA zjistili snížené využívání telemedicíny při kontrolách pacientů s diabetem 1. typu během první vlny pandemie

COVID-19 pouze u dětských pacientů, kteří nemluví anglicky nebo kteří byli pojištěni u zdravotní pojišťovny Medicaid.



Metody

Američtí autoři hodnotili využívání telemedicíny při kontrolách dětských i dospělých pacientů s diabetem 1. typu od 23. března do 30. června 2020. Porovnávali její využívání podle jednotlivých demografických charakteristik zvláště u dospělých a u pediatrických pacientů.

Kontroly s využitím telemedicíny byly nabídnuty všem pacientům z Alabamy, Kentucky a Tennessee, kteří byli v péči Lékařského centra Univerzity Vanderbilt, nebo měli možnost nadále docházet na klinické kontroly osobně.

Výsledky

Od 1. ledna 2018 do 30. června 2020 proběhlo na tomto pracovišti 28 997 kontrol 2 237 pediatrických pacientů a 1 861 dospělých pacientů s diabetem 1. typu. Kontroly s využitím telemedicíny proběhly v 94 % procentech v podobě telekonference. Jedinými skupinami, u nichž bylo zjištěno nižší využívání kontrol prostřednictvím telemedicíny, byli pediatrickí pacienti, kteří nemluví ang-

licky: tvořili 1,7 % pacientů s kontrolou pomocí telemedicíny a 2,7 % pacientů vyšetřených osobně (upravený poměr šancí [aOR] = 0,45, 95% CI 0,26–0,79), a dále pediatrickí pacienti pojištění u zdravotní pojišťovny Medicaid: tvořili 32 % pacientů vyšetřených pomocí telemedicíny a 35,9 % pacientů vyšetřených osobně (aOR = 0,83, 95% CI 0,72–0,95).

Závěr

Autoři došli k závěru, že rychlý přechod na kontroly pacientů s diabetem 1. typu v podobě telemedicíny po vzplanutí pandemie COVID-19 neměl významný dopad na využívání zdravotní diabetologické péče o tyto pacienty s výjimkou dětí, které nemluví anglicky, a dětí pojištěných u Medicaid. Tyto skupiny si zasluhují pozornost z důvodu prevalence narůstajících rozdílů v poskytování diabetologické péče.

Zdroj: Tilden DR, Datye KA, Moore DJ, et al. The Rapid Transition to Telemedicine and Its Effect on Access to Care for Patients With Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care* 2021; 44: 1447–1450.

Komentář

Zkušenosti z jednoho lékařského centra v USA ukázaly, že v rámci sledované struktury pacientů (pohlaví, rasa, jazyk, typ pojištění, etnikum...) se nabídka na televyšetření místo fyzického setkání s diabetologem ve většině jednotlivých výše uvedených charakteristik pacientů rovnoměrně rozprostřela přibližně v poměru 1 : 1. Výjimkou byly v rámci pediatrické skupiny děti hovořící jiným jazykem než angličtina a děti pojištěné u systému Medicaid, které dávaly přednost osobnímu setkání. Medicaid je specifické pojištění pro nízkopříjmové osoby/rodiny. Z toho vyplývá, že pravděpodobně tyto skupiny nedisponují dostatečným technickým zázemím pro telemedicínská setkání.



Autory studie v této souvislosti překvapilo, že neprokázali rozdíl v užití telemedicíny u pacientů žijících ve venkovských oblastech, které jsou charakterizovány nižšími příjmy. Vysvětlují to výrazným rozšířením cenově dostupných smartphonů, které takové konzultace umožňují.

Pro nižší užití telemedicíny u pacientů hovořících jiným jazykem autoři vysvětlení nenabídli, pravděpodobně je pro tyto pacienty lepší osobní kontakt, při kterém je snazší dostupnost tlumočící osoby, popřípadě lékaře hovořícího příslušným jazykem.

Obdobná omezení lze předpokládat i při využití telemedicíny v ČR, zde může hrát roli i nižší „internetová gramotnost“ u starších pacientů.

as. MUDr. Jan Brož
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha



Přímé porovnání 7 systémů umělé inteligence pro screening diabetické retinopatie

Multicentrické neintervenci porovnání různých systémů umělé inteligence pro záchyt diabetické retinopatie prokázalo značné rozdíly ve výkonnosti jednotlivých algoritmů.

Metody

Americká studie porovnávala výsledky screeningu diabetické retinopatie při použití systému umělé inteligence schváleného FDA a dalších 6 systémů používaných v jiných zemích v reálné praxi s výsledky hodnocení specialistou (oftalmolog, optometrista). Použito bylo 311 604 snímků sítnice od 23 724 amerických veteránů získaných v letech 2006–2018. Porovnávána byla specifická a senzitivita záchytu diabetické retinopatie.

Výsledky

U systémů umělé inteligence byla zjištěna vysoká negativní prediktivní hodnota (82,72–93,69 %), ovšem senzitivita záchytu se mezi jednotlivými

systémy značně lišila (50,98–85,90 %). Většina algoritmů použitých u systémů umělé inteligence nevykázala lepší výsledky než hodnocení specialistou, u 2 algoritmů byla zjištěna větší senzitivita, u 1 algoritmu srovnatelná senzitivita (80,47 %) a vyšší specifická (81,28 %). Jeden algoritmus vykázal nižší senzitivitu záchytu proliferativní diabetické retinopatie (74,42 %) než hodnocení specialistou.

Závěr

Výsledky této práce zdůrazňují potřebu pečlivého testování každého algoritmu pro záchyt diabetické retinopatie použitého v systémech umělé inteligence s využitím dat z reálné praxe před jejich zavedením do klinického používání.

Zdroj: Lee AY, Yanagihara RT, Lee CS, et al. Multicenter, Head-to-Head, Real-World Validation Study of Seven Automated Artificial Intelligence Diabetic Retinopathy Screening Systems. *Diabetes Care*. 2021 May; 44(5): 1168–1175.

Komentář

Použití systémů umělé inteligence se stává v posledních letech nedílnou a velmi potřebnou součástí klinické praxe v nejrůznějších medicínských oborech. Vzhledem k tomu, že je dnes diabetes mellitus považován za závažné onemocnění globálního významu, je samozřejmě nejčastější oční komplikace tohoto onemocnění, tj. diabetická retinopatie, středem intenzivního zájmu odborné oftalmologické veřejnosti, ale i diabetologů a všeobecných praktických lékařů. Důvodem je především fakt, že cílenými preventivními opatřeními lze předejít trvalé slepotě způsobené tímto onemocněním u lidí produktivního věku. S ohledem na tuto skutečnost spolupracují odborné společnosti oftalmologů a diabetologů na vytvoření



společných preventivních programů a vypracovávají doporučené postupy pro screening diabetiků jak ze strany diabetologů, tak i oftalmologů, a jejich vzájemnou provázanost. Tato snaha však naráží na jeden zásadní problém, a tím je neustále se zvyšující počet nemocných diabetem. Během posledních dvaceti let je globální prevalence diabetické retinopatie trojnásobná: v roce 2000 bylo postiženo 151 milionů lidí, v roce 2019 již 463 milionů a je předpoklad, že do roku 2045 dosáhne tento počet 700 milionů.

Z těchto údajů jasně vyplývá, že stávající zdravotní systémy nebudou schopny v budoucnu zvládnout rutinní screeningová vyšetření těchto nemocných. Proto je třeba vytvářet nové i prověřovat stávající teleretinální screeningové programy a následně po velmi důsledném klinickém testování jejich efektivity a spolehlivosti je doporučit k praktickému využití. Většina studií a vědeckých výzkumů,



zabývajících se touto problematikou, cílí na to, aby se automatizované metody screeningu fotografií očního pozadí u pacientů s diabetickou retinopatií staly v budoucnu nedílnou součástí primární klinické péče. Je předpoklad, že to bude představovat velký přínos pro zdravotnický personál, systém zdravotní péče i pacienty. Nezanedbatelnou výhodou je i fakt, že se tímto způsobem vyšetřování

značně omezí možnost nesprávných interpretací nálezů, a tím i stanovení chybných diagnóz.

Z výše uvedených důvodů je tato publikace velmi zajímavým a přínosným příspěvkem k dané problematice.

doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc., FEBO
Privátní oční klinika JL., Praha

Socioekonomický dopad nadváhy/obezity a diabetu 2. typu

Podle údajů z UK Biobank je vysoký BMI spojen s nižšími příjmy a životem v chudším regionu. Přítomnost diabetu 2. typu (DM2) takový vliv nemá.

Metody

Pomocí univariační a multivariační mendelovské randomizace hodnotili němečtí autoři vliv BMI a přítomnosti DM2 na socioekonomické parametry. Použili přítomnost významných polymorfismů jediného nukleotidu nezávisle spojených s vysokým BMI anebo výskytem DM2. Hodnotili jejich příčinnou souvislost s příjmem domácnosti a bydlištěm v chudším regionu, tzv. regionální deprivací definovanou dle Townsendova deprivacího indexu.

Výsledky

V univariační analýze souvisel vyšší BMI s nižším příjmem (na zvýšení BMI o 1 směrodatnou odchylku [SD] $\beta = -0,092$, 5% CI $-0,138$ až $-0,047$) a vyšší regionální deprivací ($\beta = 0,051$, 95% CI $0,022-0,079$). Přítomnost DM2 příjem ani regionální deprivaci významně neovlivnila. Multivariační analýza ukázala podobné výsledky. I po kontrole na přítomnost DM2 znamenalo vyšší BMI o každou SD snížení příjmů ($\beta = -0,089$, 95% CI $-0,13$ až $-0,048$) a zvýšení regionální deprivace ($\beta = 0,049$, 95% CI $0,023-0,075$). DM2 opět žádný z uvedených socioekonomických parametrů neovlivnil.

Závěr

Potenciálním mechanismem, vysvětlujícím souvislost mezi vysokým BMI a horšími socioekonomickými parametry, může být snížená schopnost pracovat, častější absence v práci, vyšší pravděpodobnost muskuloskeletálních zranění a větší diskriminace, které vedou k nižším šancím na kariérní postup a znevýhodnění na trhu práce, a tím k nižším příjmům. Nižší příjmy ovlivňují životní standard a nutí jedince žít v oblastech s dostupnějším bydlením a nabídkou levnějších potravin.

Zdroj: Pedron S, Kurz CF, Schwettmann L, Laxy M. The Effect of BMI and Type 2 Diabetes on Socioeconomic Status: A Two-Sample Multivariable Mendelian Randomization Study. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 850–852.

Komentář

Zde uvedený abstrakt publikace, prezentovaný primárně na letošním kongresu ADA, se věnuje zajímavému tématu, sociálnímu postavení obézních a diabetiků. Ukazuje na rozsáhlém souboru téměř půl milionu osob, že pro vyšší BMI je typický nižší příjem a život v chudším regionu. Něco podobného se nepodařilo pro diabetes na tomto souboru prokázat.





To, že se obezita vyskytuje častěji u osob chudších, méně vzdělaných a žijících na venkově, je dávno uváděno v obezitologické literatuře¹. Bývalo to pokládáno za zcela evidentní, opakovaně prokázanou skutečnost. V českých datech na mnohem menším souboru 2 000 osob ve výzkumu STEM realizovaném v letech 2002–2013 toto vyšlo jen částečně – vyšší výskyt obezity byl jen v nejmenších sídlech a závislost na nižším vzdělání byla prokazatelná jen u českých mužů¹. Zde publikovaná data jsou v mnohem větším a širším souboru a jsou pravděpodobně méně postižena globalizací než sídla v českých zemích. Česká republika má vysokou hustotu sídel a život na venkově se vlivem globalizace neliší již tolik od života ve městě. Lidé stejně nakupují, tráví podobně čas a mají méně potravin z vlastních zdrojů než dříve. Problém geografické odloučenosti však obecně ve světě existuje. To podrobně analyzoval na valném shromáždění Učené společnosti ČR² v Praze prof. Brian Heap z Cambridge. Toto geografické odloučení má dopady nejen sociální, informační, ale i zdravotní. Je to celosvětový problém.

Ve zde publikovaném článku nemusí jít jen o velikost sídel. Dávno je známo, že obézní lidé žijí ve větší izolaci – chodí méně do kin a divadel, méně sportují a mají méně sociálních kontaktů¹.

Je zajímavé, že tyto skutečnosti neplatí dnes pro diabetiky. Pravděpodobně je to tím, že známe z ordinací diabetiky jako spíše extrovertní a hovorné osoby. Diabetes se také vyskytuje i u dobře situovaných lidí, stejně tak jako u osob chudých. Velmi zajímavé historické skutečnosti přinesla nedávno kniha o historii českého lázeňství³. Málo známou skutečností je, že do lázní s cukrovkou jezdila v 19. století především bohatá židovská klientela. Diabetes byl dokonce pokládán za židovskou nemoc. Až na počátku 20. století bylo prokázáno, že je to nesmysl a že diabetes nemá etnický původ³.

Závěry zde publikované studie nepřináší tedy nic nečekaného. Obezita je zatím stále ve většině zemí spíše nemocí málo vzdělaných, chudších osob z venkova, ale pro diabetes to tolik neplatí. Možná začíná diabetes také více souviset s nedostatkem pohybu než s BMI.

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

Zdroje:

1. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu. Triton, Praha, 2013.
2. Bičák J. Editor O hvězdách, oceánech a lidstvu. *Sborník Učené společnosti ČR*, Praha, 2016.
3. Zadoff M. Tak napřesrok v Marienbadu. Nakladatelství Lidové noviny, Praha, 2018.

Perorální semaglutid v porovnání se subkutánním liraglutidem v léčbě diabetu 2. typu

Výsledky studie PIONEER 4 publikované v roce 2019 v Lancetu prokázaly non-inferioritu p.o. semaglutidu v porovnání se s.c. liraglutidem při snižování HbA_{1c} a superioritu p.o. semaglutidu z hlediska snížení tělesné hmotnosti při srovnatelné bezpečnosti a snášenlivosti během 26 týdnů léčby.

Metody

Mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie s placebovým

dvojníkem PIONEER 4 porovnávala agonisty GLP-1 – semaglutid v perorální formě a liraglutid podávaný s.c. u pacientů s diabetem 2. typu. Zařazeni byli dospělí pacienti s HbA_{1c} 53,0–80,3 mmol/mol při užívání stabilní dávky metforminu (nejméně 1 500 mg nebo maximální tolerované dávky). Byli randomizováni v poměru 2 : 2 : 1 k užívání p.o. semaglutidu v dávce 14 mg 1x denně, liraglutidu s.c. 1,8 mg 1x denně nebo placebo po dobu 52 týdnů. Primárním sledovaným parametrem byla změna HbA_{1c} ve 26. týdnu oproti vstupu do studie



u populace s léčebným záměrem (ITT) a sekundárním sledovaným parametrem byla změna tělesné hmotnosti ve stejném časovém období. Výsledky byly odhadnuty také pro situaci, pokud by všichni účastníci studie užívali randomizovanou léčbu po celou dobu sledování a nedostali žádnou záchrannou medikaci.

Výsledky

Randomizováno bylo 711 pacientů průměrného věku 56 let zahrnujících 48 % žen. Průměrná změna HbA_{1c} ve 26. týdnu činila -1,2 % ve skupině s p.o. semaglutidem, -1,1 % ve skupině s liraglutidem a -0,2 % ve skupině s placebem. U populace ITT (tj. bez ohledu na vysazení léčby nebo přidání dalšího antidiabetika či převedení na jiné antidiabetikum) prokázal perorální semaglutid non-inferioritu z hlediska snížení HbA_{1c} v porovnání s liraglutidem (rozdíl v poklesu HbA_{1c} 0,1 %, hranice non-inferiority 0,4 %, $p < 0,0001$) a superioritu v porovnání s placebem ($p < 0,0001$). Podle druhého odhadu (pokud by užívali všichni pacienti randomizovanou léčbu po celou dobu studie bez záchranné medikace) byla zjištěna superiorita p.o. semaglutidu v porovnání

s liraglutidem (rozdíl poklesu HbA_{1c} -0,2 %, $p = 0,0056$) i s placebem (-1,2 %, $p < 0,0001$).

U ITT vedl p.o. semaglutid k významně většímu poklesu tělesné hmotnosti (-4,4 kg) než liraglutid (-3,1 kg, $p = 0,0003$) i než placebo (-0,5 kg, $p < 0,0001$) a jeho superiorita z hlediska tohoto parametru byla zjištěna i podle druhého odhadu.

Nežádoucí příhody se vyskytly u 80 % pacientů s p.o. semaglutidem, u 74 % pacientů s liraglutidem a u 67 % pacientů s placebem.

Závěr

Tato studie jako první porovnávala p.o. a s.c. podávané agonisty GLP-1 v léčbě diabetu 2. typu. Ukázala, že perorální semaglutid je účinná a bezpečná terapeutická možnost, která by mohla vést k časnějšímu nasazení této třídy antidiabetik v terapeutickém kontinuu pacientů s diabetem 2. typu.

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

Komentář

Pro některé nemocné je oznámení, že od nynějška dne nevystačí s dodržováním dietních a pohybových doporučení a požíváním tabletek, ale že budou muset začít vpichovat do podkoží nový lék, zhmotněním jejich nejhorších snů. Marně je přesvědčujeme o neobestivosti injekcí tenkou jehličkou, o účinnosti parenterálně podávaných medikamentů, nic naplat, přechod na injekční léčbu pro ně znamená nežádáný vyšší level cukrovky. Jsem proto velmi rád, že máme nově možnost předepisovat první perorální analog GLP-1 receptoru, semaglutid.



Studie PIONEER 4 jej srovnávala s předchůdcem, injekčním liraglutidem. V každé z intervenovaných skupin bylo téměř 290 pacientů, z nichž v obou skupinách zhruba 80 % pacientů dokončilo studii

bez potřeby záchranné antidiabetické medikace. Studie hodnotila všechny pacienty a zvláště i srovnávala skupiny, které byly léčeny pouze studijní medikací bez vlivu záchranné medikace. Cílová populace odpovídala naší obvyklé ambulantní praxi; pětapadesátníci s dobou trvání diabetu necelých 8 let, suboptimální kompenzací (glyHb 64 mmol/mol) a lehce obézní (BMI 33). Vyřazeni byli pacienti se závažnou retinopatií a s poruchou glomerulární filtrace < 60 ml/min adjustovanou na tělesný povrch. Dávkování semaglutidu odpovídalo síle dostupné u nás – postupná titrace do 14 mg denně, dávka liraglutidu byla titrována do 1,8 mg denně.

Výsledky byly potěšující; obě GLP-1 receptorová analoga přinesla u poměrně dobře kompenzovaných pacientů pokles glykovaného hemoglobinu o 10–12 mmol/mol za současného poklesu hmotnosti o 4,5 kg při léčbě semaglutidem a 3 kg



při léčbě liraglutidem (rozdíl dosáhl statistické významnosti). Změna proběhla v prvním půlroce léčby a druhý půlrok nedošlo ke zhoršení kompenzace ani nárůstu váhy. Pokud bychom vzali v potaz pouze skupinu „respondérů“, tzn. zmíněných 80 % pacientů, udrževších se na GLP-1 RA bez potřeby záchranné medikace, byla léčba perorálním semaglutidem spojena se statisticky významně vyšším poklesem glykovaného hemoglobinu proti léčbě liraglutidem.

Potěšující je, že se nepotvrdila představa o horší toleranci perorální formy semaglutidu a pacientům nečinilo problém užívání 30 minut před jídlem, které je zde zvláště důležité. Z praktického hlediska je potřeba připomenout, že jsou léky, jejichž absorpci může perorální semaglutid při současném požití snižovat, např. tyroxin (pokud by byl užit ve stejnou dobu, může vstřebávání klesnout

i o třetinu), a je tedy vhodné jej přesunout na jinou denní dobu nebo adjustovat dávku.

Inkretinovou léčbu, především GLP-1 receptorová analoga, jsme se naučili používat jako výborné léky ovlivňující silně kompenzaci diabetu a zároveň hmotnost pacientů. Někdy jsme byli zvyklí je nabízet pacientům jako poslední krok před inzulínoterapií; dle mého názoru bychom i na základě perorální a na edukaci nenáročné lékové formy mohli vnímání GLP-1 RA posunout do časnějších stadií diabetu. U kardiovaskulárně rizikových nemocných nám dávají jasný návod aktuálně platné guidelines, ale i „nerizikové“ pacienty (možná by bylo vhodnější říci, že jde o pacienty s dosud nezjištěnými rizikovými faktory) můžeme léčit bezbolestně a efektivně již nyní.

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

1. interní klinika LF UK a FN Plzeň, Plzeň

Vliv hladiny HbA_{1c} na výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu a aterosklerotickým onemocněním

Sekundární analýza studie TECOS ukázala závislost mezi HbA_{1c} a výskytem kardiovaskulárních (KV) příhod s křivkou tvaru U. Nejnižší riziko bylo zjištěno při HbA_{1c} 53 mmol/mol (7 %).

Metody

Tato práce hodnotila KV výsledky dle hladiny HbA_{1c} u 14 656 pacientů s diabetem 2. typu a aterosklerotickým KV onemocněním zařazených do placebem kontrolované, randomizované studie TECOS, která neprokázala KV účinky sitagliptinu. Sledovanými parametry byly hospitalizace pro srdeční selhání, úmrtí, sdružený parametr zahrnující úmrtí a hospitalizaci pro srdeční selhání a sdružený parametr zahrnující nefatální cévní mozkovou příhodu, nefatální infarkt myokardu a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris. Jejich výskyt byl

hodnocen pomocí Coxovy regresní analýzy v závislosti na vstupní hladině HbA_{1c} a změnách HbA_{1c} v čase.

Výsledky

Do analýzy bylo zařazeno 14 656 účastníků studie TECOS s mediánem sledování 3 roky. Pro srdeční selhání bylo hospitalizováno 3,1 % a zemřelo 11,5 % z nich, sdružený výskyt hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí se týkal 9,6 % pacientů a sdružený výskyt dalších KV příhod 11,5 % pacientů.

Křivka závislosti HbA_{1c} měla tvar písmene U. Nejnižší riziko sledovaných parametrů měli pacienti s HbA_{1c} okolo 53 mmol/mol (7 %). Každé zvýšení HbA_{1c} o 1 jednotku nad 7 % bylo spojeno se zvýšením rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 21 %



(HR = 1,21, 95% CI 1,11–1,33), úmrtí z jakýchkoliv příčin o 11 % (HR = 1,11, 95% CI 1,03–1,21), hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí z jakýchkoliv příčin o 18 % (HR = 1,18, 95% CI 1,09–1,26) a výskytu některé z dalších sledovaných KV příhod o 10 % (HR = 1,10, 95% CI 1,02–1,17). A také naopak, každé snížení HbA_{1c} o 1 jednotku souviselo s nárůstem rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % (HR = 1,35, 95% CI 1,12–1,64), úmrtí z jakýchkoliv příčin o 37 % (HR = 1,37, 95% CI 1,16–1,61), hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí z jakýchkoliv příčin o 42 % (HR = 1,42, 95% CI 1,23–1,64) a některé z dalších KV příhod o 22 % (HR = 1,22, 95% CI 1,06–1,41).

Komentář

Je moc dobře, že se autoři vědeckých publikací zamýšlejí nad daty z velkých studií i několik let po jejich prvním publikování. Kvalitní studie mohou přinášet své plody ještě řadu let poté. Jen si vezměte takovou UKPDS,



kolik nám toho pohlížení na její výsledky z různých úhlů pohledu, za ty roky od jejího ukončení, přineslo. Z mého pohledu mají právě data ze studií kardiovaskulární bezpečnosti nově registrovaných antidiabetik obrovskou výpovědní hodnotu, přestože jsou (ty studie) dělané – tak řečeno – z donucení FDA, a patrně by za jiných okolností, zejména vzhledem k jejich časové i finanční náročnosti, vůbec nebyly.

Výše uvedený souhrn sekundární analýzy studie TECOS má právě ke zmíněné UKPDS velice blízko. Opět nám zdůrazňuje přímou a nepopíratelnou souvislost mezi klíčovým parametrem kompenzace diabetu, tedy hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a četností kardiovaskulárních příhod. Utvazuje nás navíc v předpokladu, že ona optimální kontrola diabetu u majoritní většiny osob s diabetem, samozřejmě s výjimkou těhotných a jiných stavů, se pohybuje někde kolem hodnoty 7 % DCCT, tedy našich 53 mmol/mol. Když je kompenzace

Závěr

Vzhledem k pozorované křivce tvaru U závislosti výskytu KV příhod na hladině HbA_{1c} ve studii TECOS, je podle autorů u pacientů s diabetem 2. typu a aterosklerotickým onemocněním možné optimalizovat KV výsledky, pokud budeme cílit kompenzaci diabetu na hladinu HbA_{1c} okolo 53 mmol/mol (7 %). Zda to platí také u pacientů s diabetem bez aterosklerotického onemocnění zatím není jasné.

Zdroj: McAlister FA, Yinggan Zheng Y, Westerhout CM, et al. Association Between HbA_{1c} Levels and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Secondary Analysis of the TECOS Randomized Clinical Trial. *Heart Failure*. 2020; 22 (11): 2026–2034.

diabetu posuzována hladinou HbA_{1c} vyšší, tak to zcela jistě znamená, že je pacient ohrožen zvýšeným KV rizikem. Když se nám podaří společně s vhodně zvolenou léčbou a uvědomělým pacientem dosáhnout HbA_{1c} nižší, je potřeba uvědomit si, že jsme se, alespoň podle výsledků této práce, přehoupli na druhou stranu U-rampy, a to by nás mělo vést k zamýšlení, jestli náhodou nemůže být u konkrétního jedince takto těsná kompenzace nežádoucí, zejména s ohledem ke zvýšenému riziku hypoglykemií, které by mohly vyvolat kardiovaskulární příhodu, případně jiným způsobem ohrozit zdraví našeho pacienta. Myslím si, že zde je potřeba vzít v úvahu celkové kardiovaskulární riziko pacienta (zejména přítomnost či absenci manifestní aterosklerózy, věk, LDL-cholesterol, a všechny další významné rizikové faktory a komorbidity) a zároveň i hypoglykemizující účinky naší zvolené léčby, která nás dovedla do pásma těsné kompenzace diabetu. Určitě bude potřeba dávat mnohem větší pozor u pacientů léčených inzulínem (zejména bolusovým), zatímco u antidiabetik, kde je riziko hypoglykemie nízké, či téměř žádné, můžeme s klidným svědomím pacienta ponechat na takto zvolené léčbě, případně si i vykázat ten nejlepší signální kód pro zdravotní pojišťovnu.

MUDr. Tomáš Edelsberger
Diabetologická ambulance, Krnov



Léčba hepatitidy C přímo působícími antivirotyky snižuje riziko vzniku diabetu

U velké kohorty osob s infekcí virem hepatitidy C (HCV), kteří užívali přímo působící antivirotika, bylo zjištěno významně nižší riziko následného rozvoje diabetu než u osob léčených režimem s interferonem nebo s ribavirinem.

Metody

Autoři použili údaje z databáze jedinců s chronickou hepatitidou C ERCHIVES. Vyhledali osoby léčené režimem s pegylovaným interferonem (PEG) nebo s ribavirinem (RIB) a osoby léčené přímo působícími antivirotyky (DAA). Po vyřazení jedinců s již dříve zjištěným diabetem, s infekcí HIV, se současnou infekcí virem hepatitidy B a s léčbou režimy PEG/RIB i DAA zařadili 4 764 pacientů léčených PEG/RIB a 21 279 léčených DAA. Ke každému zařazenému pacientovi vyhledali kontrolního jedince odpovídajícího věku, rasy, pohlaví, BMI, hladiny celkového cholesterolu a skóre FIB-4 v době prvního pozitivního výsledku testu na protilátky proti HCV. Primárním sledovaným parametrem byl rozvoj nově vzniklého diabetu > 12 týdnů po zahájení léčby infekce HVC (u neléčených po stejné době trvání infekce HVC od jejího zjištění). Diabetes byl definován jako glykemie > 11,1 mmol/l naměřená při 2 vyšetřeních nebo kód ICD-9/10 pro diabetes plus léčba antidiabetiky nebo inzulinem \geq 30 dní nebo ICD kód pro diabetes plus glykemie \geq 7 mmol/l naměřená při 2 vyšetřeních nebo 1x naměřená glykemie > 11,1 mmol/l plus léčba antidiabetiky nebo inzulinem \geq 30 dní.

Výsledky

Léčení pacienti byli starší, méně často měli abúzus alkoholu nebo drog a měli vyšší skóre FIB-4 a vyšší hladinu HCV RNA. Nejčastějším režimem DAA byla kombinace sofosbuviru a ledipasviru (49,5 % pacientů). Přetrvávající virologické odpovědi (SVR) bylo u léčených pacientů dosaženo v 78,8 %.

Incidence diabetu činila 20,6/1 000 osob ve skupině bez léčby, 19,8/1 000 osob ve skupině s PEG/RIB a 9,89/1 000 osob ve skupině s DAA ($p < 0,001$). U pacientů s dosažením SVR byla incidence diabetu nižší (13,3/1 000 osob) než u pacientů bez SVR (19,2/1 000 osob, $p < 0,0001$). Větší snížení rizika nově vzniklého diabetu bylo pozorováno u pacientů s pokročilejší fibrózou/cirhózou (dle skóre FIB-4), a to při léčbě i bez léčby infekce HCV. V multivariační Coxově regresní analýze byla s nižším rizikem incidence diabetu u pacientů s HCV spojena léčba DAA (HR = 0,5, 95% CI 0,46–0,63) a dosažení SVR (HR = 0,81, 95% CI 0,70–0,93). Léčba PEG/RIB riziko incidence diabetu nesnížila (HR = 1,04, 95% CI 0,93–1,16).

Závěr

Tato studie ukázala, že pacienti s HCV, kteří užívají režim s DAA, mají delší přežití bez diabetu než neléčení pacienti a než pacienti léčení režimem s PEG/RIB. U pacientů léčených režimem PEG/RIB nebyl zjištěn významný rozdíl v délce přežití bez diabetu v porovnání s pacienty bez léčby.

Zdroj: Butt AA, Yan P, Aslam S, Shaikh OS, Abou-Samra AB. Hepatitis C Virus (HCV) Treatment With Directly Acting Agents Reduces the Risk of Incident Diabetes: Results From Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans (ERCHIVES). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3; 70(6): 1153–1160.

Komentář

Je vysoce pravděpodobné, že hepatitida C je rizikovým faktorem pro rozvoj inzulinové rezistence. Bylo publikováno více prací potvrzujících vyšší incidenci DM2 u pacientů HCV pozitivních. Přítomnost inzulinové rezistence a DM2 jsou na druhé straně i nezávislými rizikovými faktory předurčujícími rychlejší progresi jaterní fibrózy a horší odpověď na protivirovou terapii u chronické infekce HCV.





Vliv terapie HCV na riziko DM2 nebyl doposud jednoznačně prokázán. Výsledky prací hodnotících efekt u pacientů léčených pegylovaným interferonem a ribavirinem byly rozporuplné. Data hodnotící možný vliv přímo působících virostatik (direct acting antivirals, DAA) zatím nebyla k dispozici.

Autoři výše uvedené práce využili existující elektronickou databázi amerických veteránů s chronickou hepatitidou C (Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans, ERCHIVES), zahrnující data více jak 240 000 pacientů. Z hodnocení byli vyřazeni jedinci s diabetem již na začátku selhání, pacienti s koinfekcí hepatitidy B a HIV. Ve zbylé kohortě identifikovali jedince léčené pegylovaným interferonem a ribavirinem (PEG/RIB, 4 764 osob) a jedince léčené režimy s přímo působícími virostatiky (DAA, 21 279 osob). K těmto jedincům byly párově vyhledáni kontrolní neléčení pacienti podle věku, rasy, pohlaví, BMI, stupně fibrózy (hodnoceném na základě rizikového score FIB-4), glomerulární filtrace, hladiny cholesterolu.

Jako primární výstup byla hodnocena incidence DM2 diagnostikovaného minimálně 12 týdnů po zahájení terapie HCV. Incidence DM2 byla nejvyšší u HCV pozitivních neléčených pacientů (20,3 na 1 000 pacientoroků), 19,8 u skupiny léčené PEG/RIB a 9,89 u léčených DAA. Nižší incidence DM2 měli pacienti po úspěšné léčbě HCV (trvalá virová odpověď – SVR, 13,3 x 19,2 na 1 000 pacientoroků). Incidence DM2 po úspěšné terapii HCV byla různá pro různé skupiny pacientů podle pokročilosti

jaterní fibrózy. U pacientů s vyšším stupněm fibrózy byla redukce incidence DM2 výraznější. Léčba DAA režimy vedla k signifikantní redukci incidence DM2 ve srovnání s neléčenou skupinou, ale i se skupinou léčenou PEG/RIB.

Po terapii PEG/RIB byla incidence DM2 nižší než u neléčených, ale pokles byl jen málo významný. Důvody, proč PEG/RIB terapie nevede k výraznému ovlivnění inzulinové rezistence nejsou jasné. Několik publikovaných kazuistických sdělení popisovalo vyšší incidenci diabetu po zahájení terapie interferonem, u kterých je předpokládán autoimunitní mechanismus a většinou byly případy klasifikované jako diabetes mellitus 1. typu.

Výsledky práce znovu nepřímou potvrzují souvislost mezi infekcí HCV a inzulinovou rezistencí, respektive DM2. Předchozí studie většinou hodnotily efekt terapie HCV jako takové (zahrnující pacienty léčené jak PEG/RIB, tak novějšími režimy DAA). Tato práce je nejspíše prvním větším hodnocením srovnávajícím tyto léčebné postupy navzájem. DAA terapie v tomto srovnání signifikantně a výrazně snižuje riziko DM2 u pacientů s HCV. Jde o hodnocení retrospektivní, observační, ale získaná data vycházejí z velkého počtu pacientů a po dlouhou dobu sledování. Výsledky tak odrážejí reálnou klinickou situaci.

MUDr. Jan Šťovíček, Ph.D.
Interní klinika, FN Motol, Praha



Riziko oslepnutí u diabetiků s nově diagnostikovanou diabetickou retinopatií

Retrospektivní analýza dat z amerického oftalmologického registru ukázala, že čím pokročilejší je nález v době nově diagnostikované diabetické retinopatie, tím větší je riziko praktické slepoty do 2 let.

Metody

Autoři této práce využili data z longitudinálního registru Americké oftalmologické společnosti IRIS (Intelligent Research in Sight) k posouzení souvislosti mezi stupněm nově diagnostikované diabetické retinopatie (DR) a rizikem slepoty. Zařadili do ní dospělé pacienty s diabetem a dobrou zrakovou ostrostí (20/40 nebo lepší), u nichž byla v letech 2013 až 2017 nově diagnostikovaná DR. Pacienty s diagnostikovanou DR rozdělili do skupin s počínající neproliferativní DR, středně pokročilou neproliferativní DR, pokročilou neproliferativní DR a s proliferativní DR. Hlavním sledovaným parametrem byl rozvoj praktické slepoty, která byla jimi definována jako oko se zrakovou ostrostí 20/200 nebo horší při dvou samostatných vyšetřeních s odstupem nejméně 3 měsíce bez zlepšení nejméně na hodnotu 20/100.

Výsledky

Hodnoceno bylo 53 535 očí. Průměrný věk pacientů v době stanovení diagnózy DR byl 67,6

roku, z nichž převaha 49,3 % měla již středně pokročilou neproliferativní DR a 29,5 % blíže nespecifikovanou DR. Průměrná délka sledování činila 662,5 dne. Praktická slepota se rozvinula u 678 (1,3 %) očí. Pravděpodobnost rozvoje slepoty stoupala se zvyšující se pokročilostí DR. V porovnání s pacienty s počínající neproliferativní DR bylo riziko trvalé slepoty během 2 let od stanovení diagnózy DR 2,6krát vyšší v případě středně pokročilé neproliferativní DR, 3,6krát vyšší v případě pokročilé neproliferativní DR a 4krát vyšší v případě proliferativní DR. Po statistické úpravě vstupních charakteristik s výskytem jiných očních onemocnění v průběhu sledování bylo u pacientů s proliferativní DR zjištěno 2,26krát vyšší riziko rozvoje trvalé slepoty v porovnání s pacienty s počínající neproliferativní DR (95% CI 2,09–2,45).

Závěr

Tato práce ukázala, že pokročilá forma DR v době její diagnózy představuje u pacientů s diabetem významný rizikový faktor rozvoje slepoty.

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

Komentář

Významný anglický oftalmolog polského původu Arnold Sorsby reagoval na narůstající slepotu na podkladu diabetické retinopatie (DR) v letech 1948–1962 téměř prorockými slovy, která se naplňují: „Prodloužení života bez odpovídajícího prodloužení zdraví se může v budoucnosti stát neřešitelným problémem.“



V následujících šesti dekadách pak probíhal intenzivní výzkum epidemiologie a patogeneze DR.

Byly zavedeny a standardizovány nové diagnostické a léčebné metody. Fotografická dokumentace, fluorescenční angiografie, optická koherenční tomografie, laserová koagulace sítnice, pars plana vitrektomie, intravitreální injekce kortikoidů a anti-VEGF látek, představují významný pokrok v léčbě DR, a tím i v prevenci ztráty zraku.

Postupně vznikaly studie zabývající se slepotou v důsledku DR. Průzkumy v 80. a 90. letech se značně lišily v metodice. Některé výsledky byly získány z registrů nemocnic a jiné přezkoumaly registrační formuláře zdravotně postižených osob



ze záznamů společností nevidomých. Existují přehledy slepých pacientů odkázaných na rehabilitační centra s nízkým zrakem. V posledních letech byla některá data o slepotě získána z populačních observačních studií. Každý takto získaný zdroj, stejně jako zde citovaná americká studie, má své nedostatky.

Pokud se podíváme na publikované výsledky z 90. let ze Švédska, Dánska a části Anglie, je zde patrný pokles slepoty následkem DR. Není tomu tak ale v oblasti Avonu v jihozápadní Anglii, dále rurálních oblastech Itálie, kde incidence a prevalence slepoty zůstává stejná, nebo lehce stoupá.

V přehledové studii o trendech slepoty následkem DR v Singapuru se prevalence diabetu ve věku mezi 15 a 69 lety zvýšila z 1,99 % v roce 1975 na 8,6 % v roce 1992 a proporční nárůst podílu slepoty následkem diabetických komplikací vzrostl z 5 % v 50. letech na 47,3 % v 80. letech. To může být způsobeno i dramatickým nárůstem především počtu mladších diabetiků 2. typu!

Celosvětové údaje o slepotě ze zprávy programu WHO pro prevenci slepoty, shrnuté z dostupných informací populačních studií hodnotících ztrátu zraku a jejích příčin, uvádějí, že DR nepatří mezi čtyři hlavní příčiny slepoty a slabozrakosti na celém světě. DR jako příčinu slepoty zařadili na první až čtvrté místo pouze v západní Evropě, bývalých evropských socialistických ekonomikách, v Severní Americe, Latinské Americe a Oceánii. Autoři poukazují na nedostatek validních epidemiologických údajů o některých konkrétních příčinách slepoty. Zdůrazňují však, že DR je **„obecně považována za hlavní příčinu slepoty mezi lidmi v produktivním věku v ekonomicky rozvinutých zemích a rychle se rozvíjejících městských oblastech rozvoje světa“**.

Metaanalytická studie všech dostupných populačních studií provedených od roku 1990 do roku 2010 odhaduje, že v tomto roce bylo 833 690 lidí slepých a 3,7 milionu lidí se zrakovým postižením na celém světě následkem DR. Největší procenta slepých jsou podle této studie v jižní Asii, ve východní a jižní subsaharské Africe a na Blízkém východě, tedy ve státech s rozvíjející se ekonomikou.

Další obdobná metaanalýza více než 260 studií mezi lety 1990–2015 poukazuje na mírný, téměř 8 % pokles slepoty, způsobený DR.

Zde citovaná studie potvrzuje známý fakt, že čím je pokročilejší forma diabetické retinopatie při jejím záchytu, tím je větší riziko vzniku praktické slepoty. Velmi závažný je ale fakt, že v době stanovení diagnózy cukrovky mělo téměř 50 % pacientů středně pokročilou DR. To svědčí o velmi nízké efektivitě screeningových vyšetření v USA! Nutno je také podotknout, že definice praktické slepoty se od našeho a evropského pojetí v USA výrazně liší. Osoby, které nedokáží přečíst ani s vhodnými brýlemi největší písmeno z tabulky, jsou v USA pokládány z pohledu práva za slepé. Slepota je v USA definována zlomkem 20/200, což pro Evropu v soustavě SI odpovídá zrakové, ještě použitelné ostrosti 6/60. V České republice a většině střeoevropských zemí je nevidomost definována jako ireverzibilní pokles centrální zrakové ostrosti pod 3/60 až na světlocit.

Slepota podle těchto kritérií jako následek DR je u nás sledována a dobře dokumentována z více zdrojů od roku 1992. V uvedeném roce bylo v České republice 1 156 slepých. Pak zvolna toto číslo narůstá do roku 2010 na 2 513 slepých diabetiků. V roce 2013 byl poprvé zaznamenán mírný pokles slepých pacientů na 2 450, což bylo a je příkládáno zlepšenému screeningu, zlepšené oftalmologické péči, především novým chirurgickým postupům a zavedení intravitreální terapie, která je hrazena ze zdravotního pojištění. Od té doby počty slepých oscilují na této hranici, a to navzdory zvyšujícímu se počtu onemocnění diabetem. Tento trend, vzhledem ke stále rostoucímu počtu diabetiků, lze považovat za pozitivní.

Včasný screening DR je základní podmínkou pro zachování dobré zrakové ostrosti pacientů s cukrovkou. Včasná intervence u pokročilých stadií tak může zabránit vzniku slepoty. Tento trend potvrzují po zavedení, a především dodržování, národních screeningových programů země jako Island, Anglie, Wales.

Ke studii lze mít několik výhrad, které si ostatně uvědomují i sami autoři. Existují velmi důležité



faktory ovlivňující průběh diabetické retinopatie. Jsou to typ diabetu, délka jeho trvání, typ léčby, hladiny HbA_{1c}, hypertenze, dyslipidemie, nefropatie, ale i rodinná oftalmologická anamnéza. Tyto proměnné nebyly do statistických modelů zavzaty. Stejně tak i měření zrakové ostrosti a fotodokumentace mělo své limity.

Přes všechny tyto výhrady nám studie připomíná, že základem zvládnutí diabetické retinopatie

a prevence slepoty je skrínig. Spolupráce diabetologa a oftalmologa je tím základním kamenem. Včasný záchyt diabetické retinopatie dává vysokou šanci na zachování plných zrakových funkcí diabetika.

Budoucnost vidím v automatickém skrínigu a v telemedicině, tak jak je to již běžné v Anglii.

doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.
Centrum diabetologie IKEM, Praha

CELOSVĚTOVĚ PRVNÍ A JEDINÝ
GLP-1 RA V TABLETĚDOVOLTE SVÝM
PACIENTŮM
OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI

Pro pacienty s diabetem 2. typu



Významně účinnější snížení HbA_{1c} oproti přípravkům Januvia®, Jardiance® a Victoza®, s výraznou redukcí tělesné hmotnosti až o 4,3 kg¹⁻⁴



7 z 10 pacientů dosáhlo cílové hladiny HbA_{1c} pod 53 mmol/mol

RYBELSUS®
semaglutid tablety

GLP-1 RA agonista receptoru pro glukagonu podobný peptid 1.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Rybelsus® 3 mg tablety, Rybelsus® 7 mg tablety, Rybelsus® 14 mg tablety

▼ 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: Rybelsus® 3 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 3 mg. Rybelsus® 7 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 7 mg. Rybelsus® 14 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 14 mg. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Maximální doporučená jednorázová dávka je 14 mg. Užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno a proto se nedoporučuje. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus® je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek kdykoli během dne, tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, dřít ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stádiu onemocnění 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 doposud 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. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální

Pokračování na další straně...

...pokračování z předchozí strany.

poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, snížená hmotnost, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 11/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus® 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus® 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus® 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00, Praha 6.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Victoza® injekční roztok v předplněném peru

Složení: liraglutidum 6 mg/ml, injekční roztok v předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje liraglutidum 18 mg ve 3 ml. **Indikace:** léčba dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 10 let s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietě a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k dalším anti-diabetikům. Výsledky studií týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a na kardiovaskulární příhody a studovaná populace viz SPC body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka je 0,6 mg liraglutidu denně. Minimálně po jednom týdnu má být dávka zvýšena na 1,2 mg. Na základě klinické odpovědi lze u některých pacientů předpokládat přínos při zvýšení dávky ze 1,2 mg na 1,8 mg. Proto pro další zlepšení kontroly glykemie se minimálně po jednom týdnu může zvýšit dávka na 1,8 mg. Denní dávky vyšší než 1,8 mg se nedoporučují. V případě, že je přípravek Victoza přidán k terapii sulfonmočovinou nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky sulfonmočoviny nebo inzulinu, aby se zmenšilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná terapie se sulfonmočovinou nebo thiazolidindionem je platná pouze pro dospělé pacienty. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky přípravku Victoza® není nutný. Monitorování glykemie pacientem je nutné kvůli úpravě dávky derivátu sulfonmočoviny a inzulinu zejména po zahájení léčby přípravkem Victoza® a snížení dávky inzulinu. Doporučuje se postupně snižování dávky inzulinu. **Zvláštní skupiny pacientů:** U dospívajících a dětí ve věku od 10 let není nutná úprava dávky. U dětí mladších 10 let nejsou dostupné žádné údaje. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Použití přípravku Victoza® u těchto pacientů se proto nedoporučuje. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávky. Použití přípravku Victoza® se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Způsob podání: Victoza® nesmí být podána intravenózně nebo intramuskulárně. Victoza® se podává jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle, a může být aplikována subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** liraglutid nesmí být používán u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Liraglutid není náhrada za inzulin. U pacientů se závislostí na podávání inzulinu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulinu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2). S podáváním pacientům se zánětlivým onemocněním střev a diabetickou gastroparézou jsou pouze omezené zkušenosti. Používání liraglutidu není u těchto pacientů doporučeno. Nejsou žádné terapeutické zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním třídy IV podle New York Heart Association (NYHA). Liraglutid proto není pro použití u těchto pacientů doporučován. Akutní pankreatitida: při použití agonistů GLP-1 receptoru byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být liraglutid vysazen. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí být léčba liraglutidem znovu zahájena. V klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky na štítnou žlázu jako například zvětšení štítné žlázy, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto musí být u těchto pacientů používán s opatrností. Pacienti užívající liraglutid musí být upozorněni na potenciální riziko dehydratace v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která mají učinit, aby zabránili úbytku tekutin. **Významné interakce:** in vitro je u liraglutidu prokázán velmi nízký potenciál pro farmakokinetické interakce s jinými léčivými látkami s vlivem na cytochrom P450 a vazbu na plasmatické proteiny. Další viz SPC. **Těhotenství a kojení:** přípravek Victoza® nesmějí užívat těhotné ženy, ženy plnající těhotenství a kojící ženy. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly gastrointestinální poruchy, infekce a infestace. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou cholelitiáza a cholecystitida (méně časté), bolest hlavy, zvracení, dyspepsie, bolest v horní části břicha, zácpa, gastritis, nadýmání, brňší distenze, gastroezofageální refluxní choroba, bronchitis, nasofaryngitis, závratě, únava, anorexie, snížená chuť k jídlu, reakce v místě vpichu, brňší diskomfort, bolest zubů, vyrážka, zrychlený srdeční tep, hypoglykemie, **zpožděné vyprazdňování žaludku*. Po uvedení přípravku Victoza® na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí. U pacientů léčených liraglutidem byly hlášeny známky a příznaky dehydratace včetně poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. U pacientů užívajících přípravek Victoza® v kombinaci se sulfonmočovinou nebo inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykemie, jež může být zmenšeno snížením dávky sulfonmočoviny nebo inzulinu. Během dlouhodobých kontrolovaných klinických studií fáze 3 s přípravkem Victoza® bylo hlášeno několik případů akutní pankreatitidy (< 0,2 %). Pankreatitida byla rovněž hlášena po uvedení přípravku Victoza® na trh. Zvýšené hladiny lipázy, zvýšené hladiny amylázy (Pouze z kontrolovaných klinických studií fáze 3b a 4, kde byly měřeny). **Předávkování:** bylo hlášeno až 40násobné (72 mg) předávkování oproti doporučené udržovací dávce. **Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, zvracení, průjem a těžkou hypoglykemií*. Má být zahájena vhodná podpůrná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. **Pacienta je nutno pozorovat s ohledem na klinické příznaky dehydratace a musí být monitorována hladina glukózy v krvi*. **Balení:** zásobní vložka v jednorázovém multidávkovacím předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu ve 3 ml. Velikost balení: 2 nebo 3 předplněná pera. **Uchovávání:** v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího oddílu. Po prvním použití: uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Ponechávejte uzavřené na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců, po prvním použití: 1 měsíc. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 30. 6. 2009. **Datum revize textu:** 09/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/09/529/002. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.

* Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC přípravku RYBELSUS®. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272-2281. 4. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.

CZ21RYB00065



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

RYBELSUS®
semaglutid tablety



Letem světem

1

Abstinence v pití alkoholu snižuje u osob s diabetem 2. typu (DM2) riziko rozvoje fibrilace síní (FS). Ukázala to studie zahrnující 175 000 osob s nově diagnostikovaným DM2, u nichž byla silná konzumace alkoholu před stanovením diagnózy spojena s vyšším rizikem rozvoje FS než u abstinentů. Osoby, které konzumovaly velké nebo střední množství alkoholu a po stanovení diagnózy DM2 abstinovaly, měly riziko FS nižší než osoby, které pily alkohol nadále.

Zdroj: Choi YJ, Han KD, Choi EK, et al. Alcohol Abstinence and the Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes Care*. 2021 Apr 19; 44(6): 1393–1401.

<https://doi.org/10.2337/dc20-2607>

2

Analýza dat ze studie ACCORD odhalila podskupinu pacientů s DM2, u níž je přínosem intenzifikovaná léčba hyperglykemie. Oproti standardní léčbě u nich vedla k nižšímu riziku kardiovaskulárních onemocnění. Tato skupina pacientů byla charakterizována přítomností polymorfismu jediného nukleotidu rs220721 genu MAS1.

Zdroj: Mariam A, Miller-Atkins G, Pantalone KM, et al. Type 2 Diabetes Subtype Responsive to ACCORD Intensive Glycemia Treatment. *Diabetes Care*. 2021 Apr 16; 44(6): 1410–1418.

<https://doi.org/10.2337/dc20-2700>

3

Cotadutid, duální agonista receptorů pro GLP-1 a glukagon, který je zatím ve vývoji pro léčbu nealkoholické steatohepatitidy a chronického onemocnění ledvin u DM2, vedl ve studii fáze IIb u pacientů s DM2 a nadváhou/obezitou nedostatečně kompenzovaných metforminem během 1 roku k významně většímu snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti než placebo. Na rozdíl od liraglutidu zlepšil lipidový profil, hladinu ALT a AST a zmírnil jaterní fibrózu.

Zdroj: Nahra R, Wang T, Gadde KM, et al. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. *Diabetes Care*. 2021 May 20; 44(6): 1433–1442.

<https://doi.org/10.2337/dc20-2151>

4

Dasiglukagon, analog glukagonu nové generace ve vodném roztoku, připravený k okamžitému subkutánnímu podání, vedl v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii fáze III k rychlému a účinnému odvrácení těžké hypoglykemie u dospělých pacientů s diabetem 1. typu. Jeho bezpečnost a snášenlivost byla srovnatelná s injekcí rekonstituovaného lyofilizovaného glukagonu.

Zdroj: Pieber TR, Aronson R, Hövelmann U, et al. Dasiglucagon: A Next-Generation Glucagon Analog for Rapid and Effective Treatment of Severe Hypoglycemia Results of Phase 3 Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2021 Apr 21; 44(6): 1361–1367.

<https://doi.org/10.2337/DC20-2995>

5

V randomizované, kontrolované studii AWARD-11 bylo u pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaných při léčbě metforminem přidání dulaglutidu v dávce 3 nebo 4,5 mg spojeno s významně větším, klinicky relevantním, na dávce závislým snížením HbA_{1c} a tělesné hmotnosti než přidání dulaglutidu v dávce 1,5 mg, a to při srovnatelném bezpečnostním profilu.

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

<https://doi.org/10.2337/dc20-1473>

6

U dospělých s farmakologicky kompenzovaným DM2 byla zjištěna nižší postprandiální glykemie a inzulínová odpověď (plocha pod křivkou glykemie a inzulínie během 7 hodin), pokud během



7hodinového sezení dělali každých 60 minut přestávku na jednoduché cvičení (podřepy, stahování hýžďových svalů, zvedání kolene), než když po celou dobu seděli. Zvýšení frekvence přestávek na cvičení na každých 30 minut nepřineslo významné zlepšení.

Zdroj: Homer AR, Taylor FC, Dempsey PC, et al. Frequency of Interruptions to Sitting Time: Benefits for Postprandial Metabolism in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Apr 26; 44(6): 1254–1263.

<https://doi.org/10.2337/dc20-1410>

7

Léčba dapagliflozinem po dobu 5 týdnů vedla u pacientů s DM2 ke změně metabolismu odpovídající restrikcí kalorického příjmu. V randomizované, dvojitě zaslepené, zkřížené studii zvýšil dapagliflozin oxidaci tuků, inzulinovou senzitivitu jaterní a tukové tkáně a zlepšil 24hodinový energetický metabolismus. Tento efekt by mohl být dán ztrátou glukózy močí navozenou inhibicí SGLT-2.

Zdroj: Op den Kamp YJM, de Ligt M, Dautzenberg B, et al. Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Energy Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2021 Apr 15; 44(6):1 334–1343.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/6/1334>

8

U pacientů s diabetem 1. typu jsou podle nové studie polygenní rizikové skóre pro ischemickou chorobu srdeční a také některé další polymorfismy jednotlivých nukleotidů spojeny s větším rizikem rozvoje kardiovaskulárního (KV) onemocnění nebo velkých KV příhod i mimo známé rizikové faktory jako věk, lipidemie, krevní tlak a glykemie.

Zdroj: Sousa GR, Pober D, Galderisi A, et al. Glycemic Control, Cardiac Autoimmunity, and Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019 Feb 5; 139(6): 730–743.

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036068>

9

Nový hepatoselektivní aktivátor glukokinázy, TTP399, vedl v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii fáze Ib/II The

SimpliciT1 u pacientů s diabetem 1. typu ke snížení HbA_{1c} a výskytu hypoglykemie bez zvýšení rizika ketoacidózy. Bude dále zkoumán jako doplňková léčba diabetu 1. typu.

Zdroj: Klein KR, Freeman JLR, Dunn I, et al. SimpliciT1 research group. The SimpliciT1 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1b/2 Adaptive Study of TTP399, a Hepatoselective Glucokinase Activator, for Adjunctive Treatment of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Apr; 44(4): 960–968.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/4/960>

10

Změny klidové srdeční frekvence a variability srdeční frekvence (dle 6 ukazatelů) během 5 let nejsou spojeny s budoucím rozvojem kardiovaskulárního (KV) onemocnění ani s celkovou mortalitou, a to u osob s normoglykemií ani s dysglykemií. Ukázala to prospektivní populační studie WHITEHALL II zahrnující 4 611 státních úředníků průměrného věku 60 let bez KV onemocnění včetně 8 % osob s diabetem 2. typu a 29 % osob s prediabetem. Pouze vstupní hodnota srdeční frekvence souvisela s celkovou mortalitou.

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

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

11

Imeglimin, první zástupce nové třídy perorálních antidiabetik, v randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze III významně snížil HbA_{1c} v porovnání s placebem u japonských pacientů s diabetem 2. typu při srovnatelném bezpečnostním profilu. Mechanismus účinku imegliminu se liší od dosavadních antidiabetik, protože cílí na bioenergetiku mitochondrií a zlepšení jejich funkce.

Zdroj: Dubourg J, Fouqueray P, Thang C, Grouin JM, Ueki K. Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Phase 3 Trial. *Diabetes Care*. 2021 Apr; 44(4): 952–959.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/4/952>



12

V otevřené, nerandomizované studii DAPASALT s pacienty s diabetem 2. typu a zachovanou renální funkcí, kteří měli standardizovaný příjem sodíku, snížil dapagliflozin podávaný po dobu 2 týdnů krevní tlak beze zjevných změn ve vylučování sodíku močí. To naznačuje, že antihypertenzní účinky dapagliflozinu mohou být dány jiným mechanismem než zvýšením natriurézy a objemovou změnou.

Zdroj: Scholtes RA, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. Natriuretic Effect of Two Weeks of Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function During Standardized Sodium Intake: Results of the DAPASALT Trial. *Diabetes Care*. 2021 Feb; 44(2): 440–447. <https://care.diabetesjournals.org/content/44/2/440>

13

Německá studie provedená v letech 2010–2016, zahrnující přes 25 milionů obyvatel, ukázala, že osoby s diabetem stále významně častěji potřebují náhradu funkce ledvin (RRT). Z 73 638 osob, u nichž byla zahájena RRT, bylo 60,6 % diabetiků, přičemž incidence RRT byla u diabetiků téměř 6x vyšší než u nediabetiků. Nicméně u diabetiků (obou pohlaví a všech věkových skupin) byl na rozdíl od nediabetiků pozorován stálý významný pokles incidence RRT mezi jednotlivými roky sledování (o 3 %).

Zdroj: Claessen H, Narres M, Kvitkina T, et al. Renal Replacement Therapy in People With and Without Diabetes in Germany, 2010-2016: An Analysis of More Than 25 Million Inhabitants. *Diabetes Care*. 2021 May 4; 44(6): 1291–1299. <https://care.diabetesjournals.org/content/44/6/1291>

14

Velká retrospektivní studie RELIEF ukázala významný pokles hospitalizací pacientů s diabetem 1. i 2. typu z důvodu akutních komplikací diabetu po zahájení používání okamžitého monitorování

koncentrace glukózy (FGM, flash glucose monitoring). Hospitalizace pro diabetickou ketoacidózu poklesly více než o polovinu a pro diabetické kóma o více než třetinu.

Zdroj: Roussel R, Riveline JP, Vicaud E, et al. Important Drop Rate of Acute Diabetes Complications in People With Type 1 or Type 2 Diabetes After Initiation of Flash Glucose Monitoring in France: The RELIEF Study. *Diabetes Care*. 2021 Apr 20; 44(6): 1368–1376.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/6/1368>

15

Insulinová rezistence koreluje s vyšším vychytáváním glukózy v mozku při euglykemickém hyperinzulinemickém clampu, a to u obou pohlaví a napříč věkovými skupinami. S vychytáváním glukózy v mozku také pozitivně korelovala přítomnost diabetu 2. typu, negativní korelaci vykázal věk. Na vychytávání glukózy v mozku neměla vliv hladina inzulínu, C-reaktivního proteinu, volných mastných kyselin ani HbA_{1c}.

Zdroj: Rebelos E, Buccì M, Karjalainen T, et al. Insulin Resistance Is Associated With Enhanced Brain Glucose Uptake During Euglycemic Hyperinsulinemia: A Large-Scale PET Cohort. *Diabetes Care*. 2021 Mar; 44(3): 788–794.

<https://care.diabetesjournals.org/content/44/3/788>

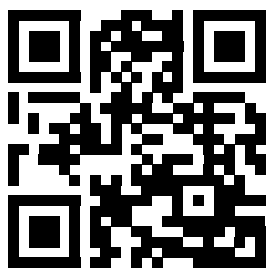
16

Analýza dat 101 080 účastníků studie KAILUAN ukázala, že věk při vzniku diabetu 2. typu má vliv na riziko kardiovaskulárních onemocnění a celkovou mortalitu těchto pacientů. Nejvyšší riziko bylo zjištěno u pacientů s rozvojem diabetu 2. typu před 45. rokem věku.

Zdroj: Zhao M, Song L, Sun L, et al. Associations of Type 2 Diabetes Onset Age With Cardiovascular Disease and Mortality: The Kailuan Study. *Diabetes Care*. 2021 Apr 22; 44(6):1426–1432.

<https://care.diabetesjournals.org/content/early/2021/04/21/DC20-2375>

**Vaše pravidelná
dávka informací
z diabetologie**



www.dia.euni.cz





Horší výsledky onemocnění COVID-19 u obézních jako důkaz nepříznivého dopadu obezity na celkové zdraví a potřeby její léčby

Pandemie COVID-19 a související opatření s sebou přinesly kromě řady jiných nepříznivých dopadů také nárůst obezity. Ta se týká velkou měrou stávajících, ale i nových pacientů s diabetem 2. typu. Galén Symposion uspořádal 15. 6. 2021 seminář nazvaný „OBEZITA & COVID, pomůže včasná intervence u XXXL pacientů?“, v jehož rámci zazněly zajímavosti z Global Obesity Summitu, ale také přednášky o bariatrické chirurgii a její kombinaci s farmakoterapií. Přednášející poukázali na to, že pacienti s obezitou mají horší průběh onemocnění COVID-19, což dokládá nepříznivý dopad obezity na celkové zdraví a je kromě prevence řady dalších komorbidit důvodem pro léčbu obezity. Komplexní přístup by měl využívat všechny indikované léčebné přístupy, a zatímco nemáme data o přínosu kombinace antiobezitik, kombinace farmakoterapie s behaviorální terapií, selfmonitoringem nebo bariatrickou léčbou byla doložena. Přinášíme stručný redakční souhrn těchto sdělení MUDr. Petry Šrámkové (Centrum pro léčbu obezity a metabolických poruch, OB klinika, Praha), MUDr. Martina Hrubého (Chirurgické oddělení Nemocnice Turnov) a MUDr. Pavola Holézczyho, CSc. (chirurgické oddělení Vítkovické nemocnice, Ostrava) a jsme otevřeni vašim komentářům.

Vztah obezity a onemocnění COVID-19

Bylo prokázáno, že se stoupající hodnotou BMI koreluje horší průběh COVID-19. BMI > 40 kg/m² byl druhým nejvýznamnějším rizikovým faktorem hospitalizace pro COVID-19 po vysokém věku. Obezita je také nejčastější komorbiditou pacientů s COVID-19 do 65 let. Jedinci s obezitou mají o 74 % vyšší pravděpodobnost, že budou v případě onemocnění COVID-19 hospitalizováni na JIP, o 66 % vyšší riziko invazivní umělé plicní ventilace a o 48 % vyšší smrtelnost na toto onemocnění. Tyto výsledky ukazují i laické veřejnosti, že obezita má nepříznivý dopad na celkové zdraví jedince.

Podle výzkumu, jehož výsledky byly publikovány na jaře 2020, mělo v ČR ideální tělesnou hmotnost jen 24 % mužů a 41 % žen. Obezitou 2. nebo 3. stupně je postiženo shodně 11 % mužů i žen. Opatření z důvodu pandemie COVID-19 s sebou přinesla omezení pohybových aktivit, horší dostupnost čerstvých potravin, omezení programů

a intervencí na hubnutí i stres. Důsledkem je nárůst počtu pacientů s obezitou či zvýšením stupně stávající obezity. V obezitologických ambulancích nyní přibývá nových pacientů, ale přibývá i jejich vůle k zahájení léčby.

Komplexní léčba obezity

Jak uvedla MUDr. Petra Šrámková, komplexní léčba obezity by měla zahrnovat psychologickou podporu, prevenci komorbidit, farmakoterapii a u indikovaných pacientů chirurgickou léčbu. Dlouhodobé sledování pacientů s vyššími stupni obezity, kteří byli v péči multidisciplinárního týmu, ukázalo, že dlouhodobého poklesu tělesné hmotnosti dosáhli pouze jedinci po bariatrické chirurgii a s farmakologickou léčbou. Kromě léčby bychom měli pacientům s obezitou dnes doporučit očkování proti COVID-19 a ochranu před touto infekcí. Nedílnou součástí je samozřejmě zdravý životní styl zahrnující pohyb, zdravou stravu a radost ze života. Zdravý životní styl je



mnohdy důležitější než samotné snížení tělesné hmotnosti a může vést k prevenci nebo úpravě dalších komorbidit.

Nové poznatky týkající se farmakoterapie obezity

Mezi přípravky používané v léčbě obezity patří liraglutid (3 mg). Nyní je jediným antiobezitikem schváleným v EU u dospívajících od 12 let (s BMI ≥ 30 kg/m² a hmotností > 60 kg). V randomizované, placebem kontrolované studii SCALE TEENS u dospívajících s BMI ≥ 30 kg/m² vedl liraglutid v kombinaci se zdravým životním stylem k většímu snížení BMI a tělesné hmotnosti než placebo + zdravý životní styl. Během 56 týdnů léčby liraglutidem došlo k poklesu BMI o ≥ 5 % u 43,3 % a o ≥ 10 % u 26,1 % účastníků. Pro udržení účinku tohoto analoga GLP-1 na centrum sytosti je nutné v léčbě pokračovat dlouhodobě. Z nežádoucích účinků se při léčbě liraglutidem objevují především gastrointestinální obtíže.

Dosud chybějí důkazy o účinnosti a bezpečnosti kombinací antiobezitiků. Přidání fenterminu k liraglutidu nevedlo ke zvýšení účinnosti léčby. Post hoc analýza studie LIGHT provedené u pacientů s diabetem 2. typu a BMI ≥ 27 kg/m² léčených inkretiny ukázala, že podávání naltrexonu/bupropionu (32 mg/360 mg) s prodlouženým uvolňováním vede k významně většímu poklesu tělesné hmotnosti v porovnání s placebem. Pacienti léčení DPP-4 inhibitory redukovali při podávání naltrexonu/bupropionu hmotnost o 4,6 %, pacienti s GLP-1 agonisty o 5,5 %. Větší snížení tělesné hmotnosti u jedinců s BMI ≥ 30 kg/m² bylo doloženo při kombinaci liraglutidu s intenzivní behaviorální terapií (IBT). Po 1 roce vedla samotná IBT k redukci hmotnosti o 6,1 %, IBT v kombinaci s liraglutidem o 11,5 %. Přidání redukční diety k této kombinované léčbě již efekt významně nezvýšilo, bylo dosaženo poklesu hmotnosti o 11,8 %. Zajímavým zjištěním je fakt, že jedinci, kteří si vedli záznamy o jídelníčku a pohybové aktivitě, zhubli o 12,4 % více než jedinci, kteří své snahy nemonitorovali.

Bariatrická chirurgie v léčbě obezity

Mezi další přístupy v léčbě obezity patří bariatrická chirurgie. MUDr. Martin Hrubý ve své přednášce poukázal na to, že ačkoliv byl prokázán nepříznivý vliv obezity na průběh a výsledky onemocnění COVID-19, byla v rámci opatření proti šíření této infekce pozastavena elektivní chirurgie včetně bariatrické. Bariatrické operace byly přitom rušeny jako první a jsou obnovovány mezi posledními. Meziročně se jejich počet snížil o 30 %, v porovnání např. s poklesem o 20 % u cholecystektomií a o 12 % u apendektomií. Specialisté se dnes zasazují o rychlou obnovu bariatrické chirurgie. Retrospektivní italská analýza totiž ukázala, že z 2 000 pacientů po bariatrické operaci potřebovalo při onemocnění COVID-19 hospitalizaci na JIP pouze 0,1 %.

MUDr. Pavol Holéczy připomněl, že bariatrická chirurgie je v léčbě obezity nejúčinnějším postupem. Je indikována u osob s BMI ≥ 30 kg/m², které mají diabetes 2. typu, u osob s BMI ≥ 35 kg/m², které mají jiné komorbidity, a u jedinců s BMI ≥ 40 kg/m². Obvykle se provádí u pacientů, kterým obezita snižuje kvalitu života. Bariatrické operace zahrnují bandáž žaludku, gastrický bypass, rukávovitou resekci žaludku a biliopankreatickou diverzi. Bylo doloženo, že průměrně vedou k poklesu tělesné hmotnosti po dobu 20 let o 18 %, o 44 % snižují výskyt smrtelných kardiovaskulárních příhod a vedou k remisi diabetu 2. typu (po 2 letech u 68–85 % operovaných).

Bariatrickou léčbu lze kombinovat s jinými terapeutickými možnostmi. Farmakoterapeutické snížení tělesné hmotnosti před bariatrickou operací je spojeno s větším poklesem tělesné hmotnosti po zákroku a s nižším výskytem pooperačních komplikací. Kromě toho farmakoterapie pomáhá udržet dosažený pokles tělesné hmotnosti po bariatrické operaci a podporuje její efekt u pacientů s menší odpovědí na tento zákrok. V obou těchto situacích je doložen přínos liraglutidu.

(red)



Dapagliflozin schválen k léčbě chronického onemocnění ledvin u diabetiků i nediabetiků

Od 9. srpna 2021 je dapagliflozin (Forxiga®, AstraZeneca) jako první inhibitor SGLT-2 schválen v EU k léčbě chronického onemocnění ledvin (CKD) u dospělých bez ohledu na přítomnost diabetu 2. typu (DM2). Stalo se tak na základě výsledků studie DAPA-CKD,¹ ve které dapagliflozin (10 mg) v porovnání s placebem snížil u pacientů s CKD stadia 2–4 s DM2 i bez DM2 léčených ACEI nebo ARB riziko zhoršení renálních funkcí a úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin o 39 % ($p < 0,0001$). Jednalo se o primární složený sledovaný parametr a zhoršení renálních funkcí bylo definováno jako trvalé snížení odhadované glomerulární filtrace [eGFR] o ≥ 50 % nebo dosažení terminálního stadia selhání funkce ledvin. K léčbě CKD byl již dapagliflozin schválen také v USA.

Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie DAPA-CKD,¹ která proběhla ve 21 zemích a zařadila 4 304 pacientů, prokázala také snížení celkové mortality při léčbě dapagliflozinem v porovnání s placebem o 31 % ($p = 0,0035$). Bezpečnost a snášenlivost dapagliflozinu odpovídaly dříve potvrzenému bezpečnostnímu profilu a výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem.

Výsledky studie DAPA-CKD byly publikovány v časopise *The New England Journal of Medicine*.¹

Dapagliflozin byl první perorální inhibitor SGLT-2 uvedený na český trh. Kromě CKD je indikován ke zlepšení glykemické kontroly u pacientů s diabetem 2. typu (na základě výsledků studie DECLARE-TIMI)² a k léčbě symptomatického chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost diabetu (na základě výsledků studie DAPA-HF).³

Ve své nové indikaci nabízí dapagliflozin lékařům příležitost zlepšit prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin, ať už mají či nemají diabetes 2. typu.

(red)

Zdroje:

1. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1436–1446.
2. Wiviott SD, et al. for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type-2 diabetes [article and supplementary appendix]. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347–357.
3. McMurray J, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995–2008.

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

pořádají

Mýty, omyly a pravdy v diabetologii

10.–11. září 2021
Hotel Bezděz, Staré Splavy



Možnost registrace na
www.gsymposion.cz

Vzdělávací akce je pořádána dle SP č. 16 ČLK a účast je ohodnocena kreditními body.

Jednou denně
Januvia[®]
sitagliptinum



JANUVIA[®] JAKO PRVNÍ VOLBA K METFORMINU

Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

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

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

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

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2020. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentině 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dproc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz
CZ-DIA-00090 (2.0)