

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

Pokud někdo významně redukuje hmotnost, budme ve střehu, mohlo by za tím být i jiné závažné onemocnění.

str. 81

Letem světem

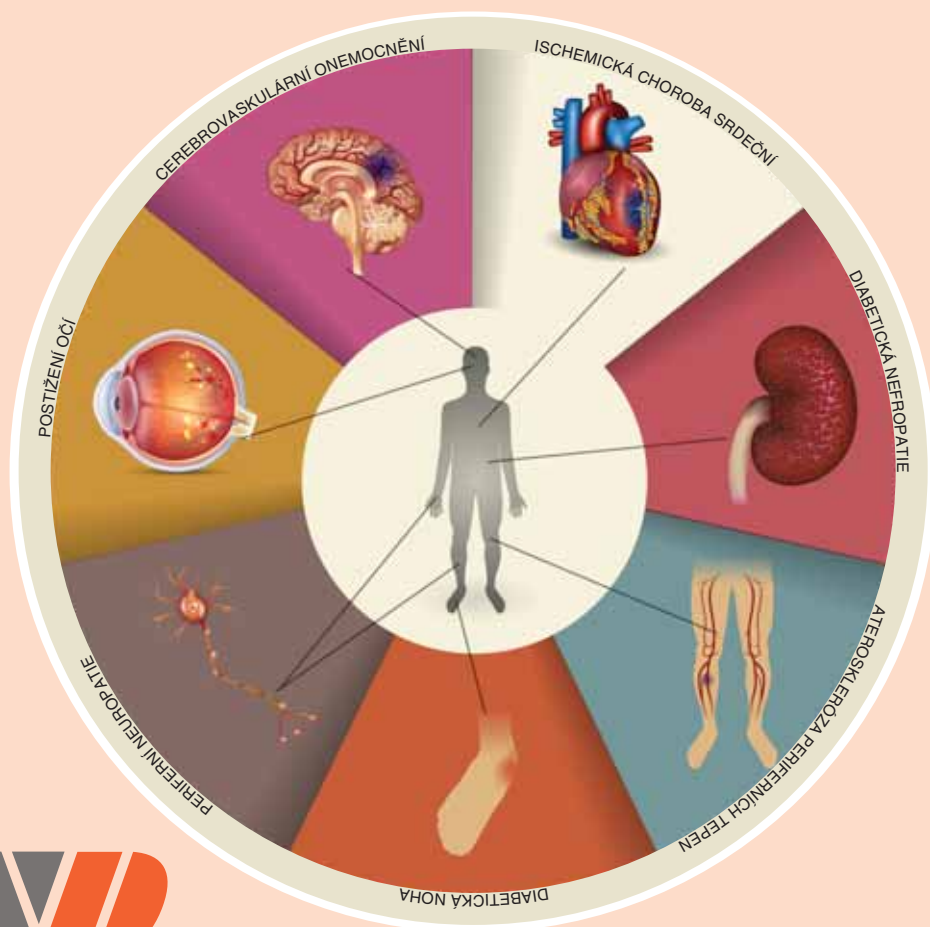
Zavádíme novou rubriku, ve které se pokusíme zhuštít větší množství informací do co nejkratšího textu.

str. 98

Zprávy z kongresů

Metaanalýza všech 4 štúdií s GLP-1 RA ukázala významné zníženie celkovej mortality.

str. 101



FLEXIBILNÍ POUŽITÍ VE SCHVÁLENÝCH INDIKACÍCH¹

Přesvědčivé výsledky u vhodných pacientů s diabetes mellitus 2. typu¹

Jednou denně
Januvia[®]
sitagliptinum

Míra kardiovaskulární
bezpečnosti potvrzena
studii TECOS.²



Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

Indikace: U pacientů s diabetes mellitus 2. typu je přípravek Januvia indikován ke zlepšení kontroly glykémie: v **monoterapii** u pacientů, u kterých úprava stravy a cvičení samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie a u kterých metformin není vhodný; v **dvojkombinační perorální terapii** 1. s metforminem, 2. se sulfonylureou (SU), 3. s thiazolidinonem (TZD), 4. s inzulinem (s metforminem nebo bez něj); v **trojkominační 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 (clearance kreatininu [CrCl] ≥ 50 ml/min) není nutno dávku přípravku Januvia upravovat. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 30 až < 50 ml/min) je třeba snížit dávku přípravku Januvia na 50 mg jednou denně, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin (ESRD) na 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. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na kteroukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Januvia se nemá podávat pacientům s DM 1. typu nebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy. Při použití přípravku Januvia v kombinaci s SU nebo s inzulinem může být žádoucí snížit dávku SU nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Užívání inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Januvia a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Jestliže je podezření na hypersenzitivní reakci, je nutno užívání přípravku Januvia přerušit. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Januvia se má vysadit. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Klinická data ukazují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými látkami je nízké. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými NÚ byly infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida a bolest hlavy. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci s SU nebo inzulinem. **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 Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire N11 9BU, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/07/383/013 - 018,023,024. **Poslední revize textu:** 9. 6. 2017.

Přípravek Januvia je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, www.msd.cz.
POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Reference: 1. SPC Januvia. 2. Green JB et al. N Engl J Med. 2015;373:232–242.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2017. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com
www.msd.cz

10-2018-DIAB-1235386-0000

Vydavatel

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

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

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

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

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

Tisk

Studio Winter, s.r.o.

Odmítnutí odpovědnosti

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

Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2017



OBSAH

Editorial str. 78

Novinky ze světové odborné literatury str. 81

- Vliv práce na střídavé směny na metabolismus glukózy – *komentář MUDr. Karel Křen*
- Metformin užívá v USA jen zanedbatelné procento osob s prediabetem – *komentář MUDr. Eva Račická*
- Variabilita glykemické kompenzace zvyšuje výskyt příznaků deprese u diabetiků 2. typu – *komentář prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.*
- NT-proBNP zpřesňuje predikci rizika srdečního selhání u diabetiků 2. typu – *komentář doc. MUDr. Jan Piňha, CSc.*
- Riziko neuropatie u mladých diabetiků 1. i 2. typu zvyšuje špatná glykemická kompenzace a kardiovaskulární rizikové faktory – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Výrazné hubnutí při léčbě obezity je spojeno s vyšší nekardiovaskulární mortalitou – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Diabetes mellitus jako extrahepatální manifestace hepatitidy C – *komentář MUDr. Jan Štoviček*
- Terapeutická inercie při léčbě diabetiků 2. typu – *komentář MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.*
- BMI matky vytváří metabolický otisk u novorozence a určuje riziko inzulinové rezistence a diabetu 2. typu v dospělosti – *komentář Ing. Luděk Šprongl*
- Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 zvyšují natriurézu v distálním tubulu – *komentář doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.*

Letem světem str. 98

- Další novinky ze světové odborné literatury – stručný přehled

Zprávy z kongresů str. 101

- Kardiovaskulární účinky exenatidu – výsledky studie EXSCEL ve světle dalších studií s inkretiny – *prof. MUDr. Ivan Tkáč, Ph.D.*

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí str. 104

- Edukace diabetiků

Právníci radí str. 106

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha



Co je to diabetologie?

Možná už název úvodníku některé čtenáře pobouří, rozzlobí, naštvě, ale doufám, že je neodradí od přečtení. Na konci bychom totiž došli možná až k překvapivé shodě. Ano, chápu. Diabetologie je dlouhá léta etablovaný obor a ostatně i název našeho časopisu předpokládá její existenci ☺. Tak proč potom ona naivní otázka? Asi proto, že diabetologie, podobně jako celá řada oborů, prochází v současné době transformací, a hledá, respektive upřesňuje, své místo v medicíně počátku třetího tisíciletí. A právě na pozadí článků tohoto čísla časopisu je možné na některé oblasti poukázat.

Samozřejmě, že všichni cítíme trend současné diabetologie od glukocentrizmu (respektive dosahování optimálních hodnot HbA_{1c}) k mnohem komplexnějšímu pohledu na nemocného s diabetem mellitem (DM), zejména diabetem mellitem typu 2 (DM2T). Zcela samostatnou kapitolou je potom rozvoj technologií, computerizace a elektronizace péče o vybrané nemocné za využití senzorů, pump a dalších pokroků techniky. V této oblasti půjde rozvoj trochu paralelní kolejí ve spolupráci lékařů (ale i pacientů) s kolegy z dalších oborů. V úvodníku k tomuto číslu „Výhledů“ se ale této koleji věnovat nebudu, odrazím se od probíraných témat a zaměřím se především na dokumentování širší záběru diabetologie ve spolupráci s dalšími medicínskými obory.

Nechci rozebírat jednotlivé články (ani se všech nedotknu), které jsou navíc komentovány špičkovými českými odborníky. Dovolím si jen okomentovat dané téma.

Začneme srdečním selháním. To je přece kardiologie, ne diabetologie? A přitom je právě tomuto tématu věnována v současné diabetologii extrémní pozornost. Článek v tomto čísle rozhledů se sice věnuje „jen“ problematice markerů, které by mohly predikovat rozvoj srdečního selhání (pozitivně dopadl pouze NT-proBNP), problematika je však nesrovnatelně širší. To, co je z klinického pohledu nejvýznamnější, je rozvoj srdečního selhání po antidiabeticích. Ponechám v tuto chvíli stranou klinickou zkušenost, že mnohý dekompenzovaný diabetik „selhal“ (kardiálně) po rychlé kompenzaci. Je fakt, že v klinických studiích vedla léčba pioglitazonem (který je považován z hlediska rozvoje kardiovaskulárních onemocnění za protektivní, na základě výsledků stejných studií – ach, ta medicína založená na důkazech ☺) ke zvýšení výskytu srdečního selhání u některých, predisponovaných nemocných. Zvýšení výskytu srdečního selhání bylo pozorováno u některých gliptinů, jiné, např. sitagliptin, jsou z tohoto hlediska naprosto

bezpečné. Samozřejmě, největší diskuse vyvolává stále pozitivní účinek gliflozinů. Ve studii „EMPA REG“ došlo k dramatickému poklesu srdečního selhání. Bouřlivě se diskutuje o příčině. Samozřejmě se nabízí glykosurický i natriuretický účinek gliflozinů. Nefrology nenechává chladnými ani pozitivní ovlivnění ledvin touto skupinou léků. A samozřejmě se s otázkou ovlivnění natriurézy studují další lékové skupiny, především gliptiny. O výsledcích, konkrétně pak o studii se sitagliptinem, ostatně pojednává i další, v tomto časopise komentovaný článek.

Pojednali jsme krátce o tématech kardiologických a nefrologických. Podívejme se na DM2T očima hepatologa a infektologa. U hepatitidy C je diabetes druhou nejčastější komorbiditou a jeho prevalence je dvakrát vyšší u nemocných s hepatitidou C než u běžné populace. O vztahu DM2T a nealkoholické jaterní steatózy v rámci metabolického syndromu byly popsány stohy papíru a prosloveny tisíce přednášek...

Nikdo nepochybuje o významu diabetické neuropatie. Ve studii SEARCH se ukazuje význam všech rizikových faktorů na její rozvoj. Hypertenze, diabetická dyslipidemie i vyšší LDL-C, obezita, kouření, stojí v jedné řadě jako tiché spolupříčiny této závažné komplikace DM. Obezitolog si pak všimne vztahu BMI matky k metabolickým parametrům novorozence, „cirkadiální medicína“ zjistí zvýšení postprandiální glykemie při nočních směnách, psychiatr pak najde častější depresi u diabetiků s větší variabilitou HbA_{1c}. Docela široký záběr, ne? A diabetologie musí celý tento obzor sledovat. Diabetolog se musí v této šíři orientovat, diagnostikovat a léčit své nemocné. Jistěže se nemůže stát odborníkem na všechno, to je iluze. Jestliže se ale chce dobře starat o své nemocné s DM, musí mít velmi rozsáhlé znalosti z různých oborů. Diabetolog musí být internistou. Nemyslím, že tato kvalifikace musí být kodifikována vždy atestací (i když... podívejme se na to, kolik z vedoucích představitelů diabetologie nemá interní atestaci ☺, mají ji téměř všichni!). Ale, když ne atestace, je třeba, aby diabetolog byl internistou svojí filozofií, komplexním přístupem k nemocnému. Od srdečního selhání, přes nefropatie ke kardiometabolickému syndromu a jeho součástí, k hepatologii, a dalším. To, že se staneme široce orientovanými odborníky, povede ke snížení terapeutické inercie (víme, že akce je nutná a čím dříve reagujeme na spektrum problémů, tím lépe). Asi by se pak zvýšilo užívání metforminu, které je pouhé 1 % (viz data v USA) u nemocných s prediabetem. Kdo by dokázal zvážit všechna rizika, jistě by byl razantnější.

Diabetologie je dcerou velké matky královny, interny. Patří k dcerám z nejuspěšnějších, je dospělá, sebevědomá a silná. Neměla by ale, v určitém okouzlení sama sebou, zapomínat na to, co jí bylo na počátku dáno do vínku. Na komplexní pohled na nemocného, na nutnost léčit pacienta, ne nemoc. Jestliže byl dříve tento pohled něčím navíc, dnes je pro kvalitu a rozvoj oboru „conditio sine qua non“. Interna bude diabetologii podporovat. Interna a diabetologie jsou obory, které jsou si z nejbližších. A diabetolog, dobrý diabetolog bude internistou. Internistou s velkým +. Že je to potřeba, dokumentuje spektrum článků v právě vycházejících „Výhledech“. Hezké čtení.

Glucophage[®] XR

metformini hydrochloridum

...další rozměr účinnosti metforminu.

účinnost
léku

výsledky
léčby

zvýšení
adherence²

... rychlá a pohodlná titrace
díky třem silám.¹

500 mg XR ➤ 750 mg XR ➤ 1000 mg XR ➤➤➤

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 inzulinem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti. **Zvláštní upozornění:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jedové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 13.01.2017. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku. Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Glucophage[®] XR. 2. Paes AHP et al. Diabetes care 1997;20(10):1512-1517.

Merck spol. s r.o.

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

MERCK



Vliv práce na střídavé směny na metabolismus glukózy

Práce na směny je spojena s poruchami cirkadiálního rytmu a zvýšeným rizikem obezity a diabetu 2. typu. Cílem nové studie bylo zhodnotit vliv práce na směny se střídáním směn na glykemii a funkci β -buněk.

Zařazeno bylo 12 zdravých zdravotních sester (průměrný věk 25 ± 1 let, průměrný BMI $26,9 \pm 1$ kg/m², HbA_{1c} $31 \pm 0,6$ mmol/mol), které pracovaly na směny ve střídavém režimu. Studie měla randomizovaný zkřížený design. Během simulované denní a simulované noční směny byl proveden test s kombinovanou stravou značenou izotopy, který umožňoval simultánní měření pohybu glukózy a funkce β -buněk s využitím minimálního modelu.

Výsledky ukázaly vyšší postprandiální glykemii během noční směny: 381 vs. 580 mmol/l za 5 hodin, $p < 0,01$. Při noční směně byla také zjištěna nižší koncentrace inzulínu nalačno (36 vs. 25 mmol/l, $p < 0,01$) a C-peptidu nalačno, delší čas do vrcholové hladiny inzulínu (76 vs. 61 min, $p = 0,02$) a C-peptidu (96 vs. 71 min, $p = 0,01$) a do největšího potlačení produkce glukagonu (123 vs. 85 min, $p = 0,01$) po konzumaci jídla než během denní směny. Účinek inzulínu se mezi noční a denní směnou nelišil, při noční směně byla ale zaznamenána nižší odpověď β -buněk na glukózu (59 vs. 44×10^{-9} /min, $p < 0,001$).

Zhoršenou funkci β -buněk během noční směny lze vysvětlit normálními cirkadiálními výkyvy, vlivem střídání směn nebo kombinací obojího.

Zdroj: Sharma A, Laurenti MC, Dalla Man C, et al. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. *Diabetologia*. 2017 Aug; 60(8): 1483–1490.

Komentář

Praktičtí i závodní lékaři se v ambulanci setkávají s různým přístupem zaměstnanců ke směnnému provozu. Větší část chce pracovat na finančně výhodných nočních směnách. Někteří ale preferují jen denní směny, z osobních, rodinných či zdravotních důvodů. Uvedená studie může zdravotníkům i zaměstnancům pomoci při rozhodování o pracovním zařazení. Navazujíc na dřívější studie, prokazuje zvýšené riziko obezity a diabetu 2. typu u pracovníků ve směnném provozu.



Pro výběr profese u většiny našich spoluobčanů nebude mít informace o vyšším riziku obezity a cukrovky nejspíš rozhodující vliv. Práce je vzácná, a noční směny jsou lépe placené... Ale my, jejich lékaři, můžeme najít pozitivní výstupy i pro tyto zaměstnance, kteří chtějí na nočních směnách pracovat i při vyšším zdravotním riziku; snad důraznější edukací ohledně režimu a cílejších diety.

Diabetikům, kteří mají v zaměstnání směnný režim, může uvedená studie pomoci při průběžnější léčbě a volbě antidiabetik – po metforminu například použití repaglinidu u diabetiků 2. typu. V léčbě či prevenci (?) u dosud zdravých, ale ohrožených pracovníků, bude vhodné použít vše ke snížení inzulínové rezistence. Metformin především, bude-li možnost jeho nasazení *lege artis*. Snad i jako preventivní léčba u dosud zdravých, ale rodinnou anamnézou zatížených zaměstnanců. Efekt této preventivní terapie by byl zajímavý, snad se mu některá další studie bude věnovat.

Užívání melatoninu též napadne jako možné řešení. U pracovníků na nočních směnách byla popsána jeho snížená koncentrace. V terapii či prevenci ale vzhledem k zatím popisovaným nežádoucím účinkům a KI nebude vhodný.



Může pomoci regulovat spánek u lidí pracujících na směny, ale může zhoršovat deprese (u této skupiny častější), epilepsii, syndromy menopauzy, migrény, stárnutí buněk, tinitus. Jeho podání se též nedoporučuje diabetikům, těhotným ženám a dětem.

Z vlastní zkušenosti známe, kolik spánku denně potřebujeme, kdy chodíme spát, kdy vstáváme. Snad se v budoucnu uskuteční i výzkum „Rozdíl vlivu noční práce na typy sova – skřivan“.

Ve studii šlo o simulované směny. Bylo by vhodné porovnat výkyvy glykemie a inzulinemie za plného provozu u zdravotníků proti ostatním profesím. Zdravotníci v této studii pečují o lidské zdraví a životy. Podobné to určitě mají policisté a hasiči. Pracovníci na nočních směnách v klidnějších profesích možná nebudou mít takové kolísání adrenalinu a kortizolu. Neboť, když nejde o život...

MUDr. Karel Křen
Interní a diabetologická ambul., Poliklinika Hodonín

Metformin užívá v USA jen zanedbatelné procento osob s prediabetem

Podle doporučení Americké diabetologické společnosti z roku 2017 je vhodné zvážit podávání metforminu u osob s prediabetem a s dalšími rizikovými faktory, kterými jsou BMI ≥ 35 kg/m², věk < 60 let a gestační diabetes v anamnéze, nebo s rostoucí hodnotou HbA_{1c}. Nedávno publikovaná studie se pokusila zhodnotit prevalenci užívání metforminu u osob s prediabetem a faktory, které s jeho užíváním souvisí.

Autoři využili údaje ze studie NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) z let 2005–2012. Prediabetes byl definován jako HbA_{1c} 5,7–6,4 %, glykemie nalačno 5,55–6,94 mmol/l, glykemie za 2 hodiny po stimulaci 7,77–11,04 mmol/l, nebo sdělení pacienta. Byla stanovena prevalence užívání metforminu po úpravě na věk a pomocí logistické regresní analýzy byly identifikovány faktory, které s jeho užíváním souvisely.

Z 22 174 dospělých ve studii NHANES mělo prediabetes 7 652 osob. Prevalence užívání metforminu po úpravě na věk činila 0,7 %. Jeho užívání bylo spojeno s vyšším BMI (35,1 vs. 29,6 kg/m², $p < 0,01$), vyšší glykemií nalačno (6,33 vs. 5,83 mmol/l, $p = 0,03$), glykemií za 2 hodiny po stimulaci (8,6 vs. 7,1 mmol/l, $p = 0,003$) a HbA_{1c} (6,0 % [42 mmol/mol] vs. 5,6 % [38 mmol/mol],

$p < 0,01$). Dokonce i ve skupině s prediabetem a BMI ≥ 35 kg/m² byla incidence podávání metforminu pouze 1,9 %.

Souhrnem lze říci, že u naprosté většiny dospělých s prediabetem v USA, včetně osob s vysokým rizikem rozvoje diabetu 2. typu, nebyl v období 2005–2012 podáván metformin jako preventivní farmakoterapie.

Zdroj: Tseng E, Yeh HC, Maruthur NM. Metformin Use in Prediabetes Among U.S. Adults, 2005–2012. *Diabetes Care*. 2017 Jul; 40(7): 887–893.

Komentář

Statistická data z registrů v USA říkají, že 86 milionů dospělých osob má prediabetes a asi až u 70 % se nakonec vyvine diabetes. Připomeňme si, že prediabetes je klinická jednotka, kterou definujeme jako zvýšení glykemií nad normální rozmezí, které však nedosahuje hodnot diagnostických pro diabetes. Jde o stav, který předchází diabetu a sám zvyšuje riziko jeho rozvoje, zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a riziko onkologických onemocnění. Zahrnuje následující stavy:





- hraniční glykemie nalačno (HGL v rozmezí 5,6–6,9 mmol/l),
- porušená glukózová tolerance (PGT; glykemie ve 120. minutě oGTT v rozmezí 7,8–11,0 mmol/l,
- kombinované poruchy (HGL + PGT).

Hranice glykemie pro definici diabetes mellitus (DM) byla původně stanovena podle rizika rozvoje retinopatie. Později bylo opakovaně prokazováno, že také glykemie nedosahující hodnot určujících diagnózu diabetu jsou rizikové pro manifestaci DM 2. typu.

Diagnóza prediabetu byla velmi často citována v souvislosti se studií DPP (Diabetes Prevention Program), která byla ukončena v roce 2001. Tato velká multicentrická studie se zaměřila na průkaz, zda lze zabránit vývoji diabetu mellitu 2. typu (DM2T) změnou tzv. životního stylu, tedy mírnou redukcí hmotnosti s úpravou diety a zvýšenou fyzickou aktivitou ve srovnání s léčbou metforminem (bez aktivní podpory nefarmakologické úpravy životního stylu) proti skupině, která užívala placebo. Studie prokázala, že zmíněné dvě intervence u osob s vysokým rizikem pro vznik nemoci zabránily vývoji DM2T u 58 %, resp. 31 %, ve srovnání se skupinou, která užívala placebo. V roce 2014 byly uveřejněny výsledky extenze této studie – DPP Outcomes Study (DPPOS). Výsledky prokázaly, že obě intervence mohou být nadále prospěšné, neboť se u těchto osob objevila dále nižší frekvence výskytu DM2T, a to 27 %, resp. 17 %, i po 15 letech a že incidence diabetu ve skupině s placebem byla 62 % po patnáctiletém průměrném sledování. Studie opět ukázala, že je možno zabránit či oddálit vznik DM2T. Je tak trochu škoda, že neměla další rameno účastníků, a to těch, u kterých by byla současně prováděna intenzivní edukace o úpravě životního stylu a byl jim podáván metformin. Studie mj. potvrdila, že dlouhodobé podávání metforminu vede k mírnému poklesu hmotnosti a lék byl bezpečný a dobře tolerovaný.

Diagnóza prediabetu a doporučený postup péče o tuto diagnózu je na stránkách České diabetologické společnosti z roku 2012. Důvodem je průkaz nejen ve studii DPP, ale také průkaz v řadě prospektivních i retrospektivních studií, že prediabetes neznamena pouze zvýšené riziko manifestace DM2T, ale také významně zvýšené riziko rozvoje cévních komplikací (mikroangiopatických a makroangiopatických) – přednostně kardiovaskulárních chorob, u kterých je riziko jejich rozvoje téměř totožné jako u diabetiků

2. typu. Prediabetes nyní patří mezi základní symptomy kardiometabolického rizikového seskupení, které tradičně nazýváme metabolický syndrom. Nemocní s neléčeným prediabetem nejpozději do 10 let vyvinou diabetes mellitus 2. typu. U prediabetu je také významně zvýšené riziko onkologických onemocnění (i když to je ve srovnání s diabetikou 2. typu nižší). Doporučení ČDS také definují vyhledávání prediabetu a jeho diagnostiku.

Mezi osoby s vyšším rizikem patří osoby s vyšším rizikem vzniku diabetu (kardiovaskulární příhoda v anamnéze, v rodinné anamnéze výskyt diabetu u rodičů, obezita nebo nadváha zejména se zvýšeným obvodem pasu, hypertenze, dyslipidemie či hyperlipoproteinemie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, kombinace rizikových faktorů v rámci metabolického syndromu, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg, syndrom polycystických ovarií [PCOS]).

Pokud je diagnóza potvrzena, má lékař přikročit k léčbě nefarmakologické a farmakologické, kdy lékem první volby je při nedostačující úpravě glykemie nefarmakologickými opatřeními metformin. Metformin má být podán u všech nemocných s potvrzeným prediabetem do 60 let věku, pokud je přítomný jeden další rizikový faktor z následujícího seznamu: BMI \geq 35, hypertriglyceridemie, snížení HDL cholesterolu, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, HbA_{1c} \geq 4,5 %, v rodinné anamnéze výskyt diabetu 2. typu u rodičů, gestační diabetes v osobní anamnéze.

Autoři výše uvedené práce předpokládali, že lékaři dle doporučení ADA budou sice metformin používat asi jen u 5 % osob z vybraného souboru, ale že budou upřednostňovat osoby s vyšším BMI, mladší a s komorbiditami, s vyšší glykemií a HbA_{1c}. To se jim ve výsledcích nepotvrdilo, což považují za zmeškanou příležitost pro prevenci diabetu. I když se mohou objevit argumenty proti použití metforminu vzhledem k možným dyspeptickým obtížím, které by mohl způsobit ještě relativně zdravým osobám, ale na druhou stranu je třeba položit fakt, že i v intervenované skupině ve studii DPP 35 % účastníků nebylo schopno dosáhnout minimálního 5% poklesu hmotnosti v 6 měsících studie. Pro použití metforminu dále hovoří i údaje, že ve studii DPPOS bylo prokázáno, že u osob, u kterých se DM2T nevyvinul, bylo nižší riziko



mikrovaskulárních komplikací proti těm, u kterých se DM vyvinul. Možná, že ve studii prokázaná určitá „klinická inerce“ na poli prevence diabetu byla způsobena tím, že není dosud ve SPC metforminu diagnóza prediabetes uvedena.

Ale můžeme očekávat, že data, která byla shromážděna, toto změní, tak jak bylo SPC změněno pro využití metforminu pro pacienty s mírnou poruchou funkce ledvin, a že na základě rozhodnutí regulačních orgánů, jako je pro nás EMA, budeme mít toto odborné a legislativní zdůvodnění k léčbě všech rizikových pacientů s diagnózou prediabetes co nejdříve. V současné době ale je již dost důkazů, abychom nejvíce

rizikovým osobám, kterým je prediabetes diagnostikován a se kterými se setkáme v našich ordinacích diabetologů, věnovali stejnou pozornost nejen v doporučené farmakologické léčbě hyperglykemie, ale také v léčbě hypertenze, dyslipidemie, podpořili edukací úsilí o dosažení optimální hmotnosti léčbou přítomné obezity a motivovali je k pravidelné fyzické aktivitě. Otázka diagnostiky, tedy depistážní vyšetření, je především v rukou všeobecných praktických lékařů a provádění pravidelných dispenzárních prohlídek.

MUDr. Eva Račická
Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

Variabilita glykemické kompenzace zvyšuje výskyt příznaků deprese u diabetiků 2. typu

Nová analýza dat ze studie IDCD (Israel Diabetes and Cognitive Decline) ukázala souvislost mezi výkyvy HbA_{1c} a počtem depresivních příznaků.

Průměrná hladina HbA_{1c} je považována za prediktor diabetických komplikací. Již dřívější studie ale ukázaly, že variabilita HbA_{1c} nezávisle na jeho průměrné hodnotě koreluje s výskytem mikro- a makrovaskulárních komplikací a mortalitou diabetiků a má vyšší prediktivní hodnotu než průměrný HbA_{1c} z hlediska rizika kardiovaskulárních onemocnění a retinopatie. U starších diabetiků 2. typu tato variabilita významně souvisí s poruchou kognitivních funkcí.

Studie IDCD původně hodnotila vztah mezi dlouhodobými charakteristikami diabetiků 2. typu a poklesem kognitivních funkcí. Vychází z údajů z izraelského registru diabetiků založeného v roce 1998, v němž má každý pacient záznam průměrně o 18 měřeních HbA_{1c} .

Cílem této nové analýzy bylo posoudit vztah mezi variabilitou HbA_{1c} definovanou jako směrodatná odchyl-

ka od průměrného HbA_{1c} . Přítomnost depresivních příznaků byla hodnocena pomocí patnáctipoložkové verze škály Geriatric Depression Scale (GDS), a to v roce 2009, kdy byla zahájena studie IDCD a u pacientů byla při vstupu do studie tato škála použita.

Analyzováno bylo 837 diabetiků průměrného věku 72,74 roku, kteří byli v registru průměrně 8,7 roku. Průměrné skóre GDS bylo 2,16, přičemž skóre GDS ≥ 6 , které odpovídá klinicky významné depresi, mělo 10 % pacientů. Byla prokázána významná souvislost SD HbA_{1c} s počtem následných depresivních příznaků. Průměrná hodnota HbA_{1c} tuto souvislost nevykázala. Na každé zvýšení SD HbA_{1c} o 1 % se počet depresivních příznaků zvýšil 1,31krát (poměr incidence [IRR] = 1,31; 95% CI 1,03–1,67; $p = 0,03$).

Tyto výsledky ukazují, že dlouhodobá stabilita glykemické kompenzace může u starších diabetiků 2. typu pomoci předcházet depresi.

Zdroj: Ravona-Springer R, Heymann A, Schmeidler J, et al. Hemoglobin A_{1c} Variability Predicts Symptoms of Depression in Elderly Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Sep; 40(9): 1187–1193.



Komentář

Deprese je častou komorbidní poruchou u diabetes mellitus (DM) 1. i 2. typu. V obecné populaci diabetiků se vyskytuje přibližně u 14 % pacientů, a jak Ravona-Springer et al. správně připomínají, u diabetiků 2. typu starších 65 let je prevalence deprese dokonce dvojnásobná (22–33 %). Vztah deprese a DM je přitom oboustranný: přítomnost deprese zhoršuje prognózu DM a naopak přítomnost DM zhoršuje prognózu deprese. Předpokládá se souvislost na úrovni jak neurobiologické, tak i psychologické – chronické somatické onemocnění zhoršuje emoční stav, a naopak deprese zhoršuje compliance s antidiabetickou léčbou a režimem.

Přítomnost diabetu má značný vliv na volbu antidepressiva k léčbě deprese – doporučují se preparáty ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SNRI). Ze SSRI jsou příznivé reference pro sertralin, citalopram a escitalopram. U fluoxetinu, paroxetinu



a fluvoxaminu je třeba zachovat obezřetnost vzhledem k možným lékovým interakcím na cytochromu P450 u pacientů s farmakoterapeutickou polypragmazií. U fluoxetinu někteří autoři rovněž upozorňují na riziko hypoglykemií. Mezi preparáty SNRI je stran DM za bezpečný považován venlafaxin a u duloxetinu je možné využít kromě antidepressivního efektu rovněž jeho příznivý efekt na neuropatické bolesti. Duální antidepressivum mirtazapin je nevhodné pro relativně nejvyšší váhový přírůstek při léčbě. Tricyklická antidepressiva, dnes již obsolentní, byla považována rovněž za problematická pro zvyšování glykemie a chuti na sladké.

Předložená studie je zajímavá tím, že konstatuje přímou souvislost mezi kolísáním hemoglobinu A_{1c} (nikoli jeho absolutní hodnotou) v minulosti a pozdějším počtem depresivních příznaků. Zdá se, že dlouhodobá stabilita glykemie je příznivým faktorem v prevenci deprese u starších pacientů s DM 2. typu. Pozitivním praktickým výstupem je, že lepší kontrolou kolísání glykemie můžeme snížit nejen somatické, ale i psychické komplikace diabetu.

prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.

Dětská psychiatrická klinika UK 2. LF, FN Motol

NT-proBNP zpřesňuje predikci rizika srdečního selhání u diabetiků 2. typu

Nová analýza studie ADVANCE ukázala, že řada zánětlivých markerů je nezávislým prediktorem incidence srdečního selhání (SS) u diabetiků 2. typu. Kromě běžných klinických rizikových faktorů ale prediktivní hodnotu zpřesňuje jen přidání NT-proBNP.

Nová studie případů a kontrol využila údaje od 3 098 diabetiků 2. typu (40 % žen, průměrný věk 67 let) ze studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation). Jejím cílem bylo zhodnotit

individuální a kombinovaný vliv N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), vysoce senzitivního srdečního troponinu T (hs-cTnT), interleukinu 6 (IL-6) a vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hs-CRP) na predikci incidence a progresu SS u diabetiků 2. typu.

Během mediánu sledování 5 let došlo k 237 příhodám SS. U pacientů, u nichž k těmto příhodám došlo, byla zjištěna významně vyšší hladina NT-proBNP, hs-cTnT, IL-6 i hs-CRP. Riziko SS stoupl s rostoucí hladinou těchto biomarkerů po úpravě na věk,



pohlaví, antihypertenzní léčbu, antihyperglykemickou léčbu a klinické rizikové faktory. Poměr rizik (HR) na každé zvýšení o 1 směrodatnou odchylku (SD) byl u NT-proBNP 3,06 (95% CI 2,37–3,96), u hs-cTnT 1,50 (95% CI 1,27–1,77), u IL-6 1,48 (95% CI 1,27–1,72) a u hs-CRP 1,32 (1,12–1,55).

Přidání NT-proBNP k modelu zahrnujícímu běžné rizikové faktory SS (věk, pohlaví, antihypertenzní léčba, antihyperglykemická léčba, délka trvání diabetu, kouření, infarkt myokardu v anamnéze, hospitalizace pro SS v anamnéze, BMI, systolický tlak krve, srdeční frekvence, fibrilace síní v anamnéze, hypertrofie levé komory na EGK, patologická vlna Q na EKG, užívání protidestičkových preparátů, lipidemie, užívání antilipidemik, glomerulární filtrace a poměr albumin/kreatin v moči) výrazně zlepšilo predikci 5letého rizika. Ostatní sledované biomarkery samostatně, v kombinaci, ani po přidání k NT-proBNP již ale predikci srdečního selhání u diabetiků nezpřesnily.

Autoři této práce uvádějí, že pro ověření těchto výsledků jsou nutné další studie.

Zdroj: Ohkuma T, Jun M, Woodward M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Cardiac Stress and Inflammatory Markers as Predictors of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2017 Sep; 40(9): 1203–1209.

Komentář

Neptejte se, měřte a počítejte aneb laboratoř a biostatistika nade vše

Autoři této studie sofistikovanými statistickými metodami spočítali, že jednorázové stanovení N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) ve statistickém modelu, zahrnujícím řadu rizikových faktorů srdečního selhání, statisticky významně zlepšilo predikci pětiletého rizika srdečního selhání u více než 3 000 diabetiků a diabetiček 2. typu. U dalších



studovaných laboratorních parametrů, srdečního troponinu T měřeného vysoce senzitivní metodou, interleukinu 6 a C-reaktivního proteinu měřeného vysoce senzitivní metodou, toto prokázáno nebylo.

Z hlediska praktického využití je však zářející pohled na vstupní charakteristiky pacientů, u kterých se projevilo srdeční selhání a pacienty, u kterých se neprojevilo. Zde jsou jasné, předpokládané a významné rozdíly ve věku, antihypertenzní léčbě, délce trvání a kompenzaci diabetu, v anamnéze výskytu infarktu myokardu, fibrilace síní, hospitalizace pro srdeční selhání, v obrazu hypertrofie levé komory a vlny Q na EKG a v dalších parametrech dobře stanovitelných v rutinním provozu kterékoli slušné ambulance, přinejmenším v České republice. **Ještě více zaráží fakt, že zcela chybí údaj, zda se někdo někdy zeptal pacientů na dušnost (!) a vyhodnotil tento parametr, například stupnicí NYHA (New York Heart Association).**

Zůstává tedy otázkou, zda by se ke spolehlivému odhadu rizika budoucího srdečního selhání nestačilo pacientů zeptat na věk, anamnézu srdečních onemocnění, léčbu, změřit a zvážit je, změřit krevní tlak, natočit EKG, změřit glykovaný hemoglobin a (mikro)albuminurii... hlavně se však zeptat, zda nejsou dušné/dušní. Kromě toho, na otázku, zda jedno měření NT-proBNP může skutečně být tak přínosné, by pomohla mírně zjednodušená statistická analýza. Je založená na srovnání dvou statistických modelů; modelu obsahujícím pouze NT-proBNP a modelu obsahujícím všechna běžná lékařská pozorování a měření. Říká se tomu ROC (Receiver Operating Characteristic) křivka a je to desítky let používaná analýza (od r. 1941), která ukazuje vztah mezi specificitou a senzitivitou daného testu či diagnostického postupu. Zmíněná analýza by tedy mohla alespoň statisticky skutečně určit, zda stanovení NT-proBNP může nahradit běžné lékařské postupy; zda bude spolehlivější, bezpečnější a levnější. V České republice nejspíše ne.

doc. MUDr. Jan Piřha, CSc.

Interní klinika FN Motol,
Centrum experimentální medicíny IKEM Praha



Riziko neuropatie u mladých diabetiků 1. i 2. typu zvyšuje špatná glykemická kompenzace a kardiovaskulární rizikové faktory

Autoři z americké studie SEARCH hodnotili u diabetiků ve věku od 10 do 20 let prevalenci a rizikové faktory periferní diabetické neuropatie (PDN).

Design studie

Z 2 777 účastníků populační prospektivní studie SEARCH (Search for Diabetes in Youth), u nichž byl diabetes diagnostikován před 20. rokem věku a trval nejméně 5 let, bylo analyzováno 1 734 diabetiků 1. typu (DM1, průměrný věk 18 let, trvání diabetu 7,2 roku, HbA_{1c} 9,1 %) a 258 diabetiků 2. typu (DM2, průměrný věk 22 let, trvání diabetu 7,9 roku, HbA_{1c} 9,4 %). Vyloučeni byli účastníci mladší 10 let, pacienti bez určení typu diabetu a bez vyšetření přítomnosti neuropatie. K vyšetření neuropatie byl použit nástroj MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument). PDN byla definována jako skóre MNSI > 2. Glykemická kompenzace byla odhadnuta podle plochy pod křivkou (AUC) HbA_{1c}.

Kardiovaskulární rizikové faktory a PDN

Prevalence PDN činila 7 % u DM1 a 22 % u DM2. U DM1 byli pacienti s PDN významně starší (21 vs. 18 let, $p < 0,0001$), měli déle diabetes (8,7 vs. 7,8 roku, $p < 0,0001$), vyšší DTK (71 vs. 69 mm Hg, $p = 0,02$), BMI (26 vs. 24 kg/m², $p < 0,001$), hladinu LDL cholesterolu (2,61 vs. 2,48 mmol/l, $p = 0,01$), triglyceridů (0,96 vs. 0,84 mmol/l, $p = 0,005$) a nižší hladinu HDL cholesterolu (1,32 vs. 1,42 mmol/l, $p = 0,01$) než pacienti bez PDN. Prevalence PDN byla také vyšší u kuřáků než u nekuřáků (10 % vs. 5 %, $p = 0,001$). U DM2 byli pacienti s PDN významně starší (23 vs. 22 let, $p = 0,01$), měli déle diabetes (8,6 vs. 7,6 roku, $p = 0,002$) a nižší hladinu DHL cholesterolu (1,03 vs. 1,11 mmol/l, $p = 0,01$) než pacienti bez PDN. Prevalence PDN zde byla vyšší u mužů než u žen (30 vs. 18 %, $p = 0,02$) a u kuřáků než u nekuřáků (33 vs. 15 %, $p = 0,01$).

Glykemická kompenzace a PDN

Logistické regresní modely souvislosti mezi PDN a dlouhodobou kompenzací glykemie (AUC HbA_{1c}) po úpravě na věk, pohlaví, BMI, krevní tlak a hladinu triglyceridů ukázaly významnou souvislost u DM1, která byla nezávislá na kardiovaskulárních rizikových faktorech. U DM2 nebyla tato souvislost statisticky významná, i když vykazala stejný trend jako u DM2. Dále bylo zjištěno přibližně dvojnásobné zvýšení prevalence PDN u pacientů s délkou trvání diabetu > 10 let oproti délce trvání diabetu 5–10 let: 13 % vs. 5 % u DM1 ($p < 0,0001$) a 36 % vs. 19 % u DM2 ($p = 0,02$).

Závěr

Vysoký výskyt PDN u mladých diabetiků budí obavy a poukazuje na potřebu časného screeningu rizikových faktorů a jejich léčby. V prevenci neuropatických komplikací je třeba se zaměřit především na glykemickou kompenzaci a kontrolu dyslipidemie.

Zdroj: Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2017 Sep; 40(9): 1226–1232.

Komentář

Poměrně precizní práce připomíná závažnost problému diabetické neuropatie (DN). Porovnává prevalenci u mladých pacientů s diabetem 1. a 2. typu. Výsledky jsou v souladu se silicím názorem, který poukazuje na praktický dopad komplexní etiologie DN: diabetes 2. typu vytváří rizikovější prostředí pro její manifestaci (*Lancet Neurol*. 2012;





11(6): 521–534). Z komentované práce je zřejmé, že nejenom dlouhodobě neuspokojivá kompenzace, ale také příznaky přítomnosti inzulinové rezistence (zvýšené TG a snížení HDL-C) korelují s rizikem DN.

Praktický přínos práce spatřuji zejména v následujících informacích:

1. Posoudíme-li věk a délku trvání diabetu, je zřejmé, že nedostatečná kompenzace v adolescentním věku zvyšuje výrazně riziko časné manifestace DN u pacientů s diabetem 1. typu.
2. Jak autoři v diskuzi zdůrazňují, rozdíl v prevalenci DN u diabetiků 1. a 2. typu je zřejmě také způsoben tím, že u diabetiků 2. typu existuje fáze prediabetu. Nelze vždy exaktně stanovit délku trvání nemoci, dodávám.
3. DN je závažným rizikem pro rozvoj komplikací, proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost její detekci i u pacientů velmi mladých.

Prevenčí DN je zejména dobrá kompenzace diabetu (*NEJM* 2008; 358: 580–91). Terapeuticky jsou používány symptomatické léčivé látky (*Neuroendocrinology* 2013; 98: 267–280) a kyselina thioktová (α lipoová; ALA), která by měla být terapií volby (*Diabet Med.* 2004; 21(2): 114–21). ALA je totiž možno považovat za kauzální terapii, protože prokazatelně ovlivňuje několik patogenetických cest vývoje DN (*Can J Physiol Pharmacol.* 2015; 93(12): 1021–7). Komentovaná práce dokládá význam inzulinové rezistence (metabolického syndromu) pro rozvoj DN. Proto nepřekvapí, že v poměrně recentní experimentální práci byl prokázán aditivní vliv pioglitazonu přidaného k terapii ALA ve smyslu neuroprotektce periferních nervů (*Endocrine.* 2014; 47(3): 772–82).

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

Výrazné hubnutí při léčbě obezity je spojeno s vyšší nekardiovaskulární mortalitou

Obezita je spojena s vyšší mortalitou. Studie SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes) přinesla první důkazy o vlivu záměrného snižování tělesné hmotnosti na mortalitu u obézních osob s diabetem anebo kardiovaskulárním onemocněním.

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, ve které byla snaha o snížení hmotnosti podpořena farmakoterapií – sibutraminem v porovnání s placebem. Zařazeni byli pacienti starší 55 let s BMI 27–45 kg/m², kteří měli buď diabetes anebo kardiovaskulární onemocnění v anamnéze. Pouze diabetici museli mít ještě nejméně 1 rizikový faktor (hypertenze, dyslipidemie, kouření, diabetická nefropatie). Byla hodnocena celková, kardiovaskulární a nekardiovaskulární mortalita. K posouzení souvislosti s úmyslným úbytkem tělesné hmotnosti byly použity Coxovy regresní modely.

Nebyl zjištěn významný rozdíl v mortalitě mezi skupinou se sibutraminem a s placebem. Trend k vyšší mortalitě byl popsán u osob s největším úbytkem tělesné hmotnosti (> 10 kg) a u těch, u nichž se hmotnost zvýšila (> o 1 kg). Příčina smrti u osob s největším úbytkem hmotnosti byla nejčastěji nekardiovaskulární, převážně se jednalo o onkologické onemocnění.

Autoři došli k závěru, že vztah mezi změnou tělesné hmotnosti a mortalitou je jiný u kardiovaskulární a u nekardiovaskulární mortality.

Zdroj: Maggioni AP, Caterson ID, Urso R, et al. Relation between weight loss and causes of death in patients with cardiovascular disease: finding from the SCOUT trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017 Mar; 18(3): 144–151.



Komentář

Je to zapeklitá situace. Když jsme se začali mít dobře, zjistilo se, že tloušťka nám zkracuje dobu, po kterou si to „dobře“ můžeme užívat. Žlučovití jedinci, kteří mají potíže s trávením, začali hlásat, že mají být všichni hubení, a musí tedy zhubnout, i ti, kterým se nechce. Pak si někdo všimnul, že ti kteří jsou moc hubení, nežijí o moc déle, než ti, kteří jsou baculatí. Rozpoutala se diskuze o tzv. „paradoxu obezity“. Situace na bojišti pokrytém troskami důkazů je značně nepřehledná, a to zejména v okamžiku, kdy se ukazuje, že nejzávažnější důsledky obezity – kardiovaskulární onemocnění – jsou celkem dobře preventabilní pilulkami, a to bez nutnosti redukce váhy.

Komentovaná studie, vlastně analýza staré studie SCOUT, může zvednout trochu mlhy, která halí bojiště. Říká totiž, že ti kteří výrazně zhubnou, mají možná jiné onemocnění, pro které hubnou, a které je pak také usmrtí. Takle informace na nás volá: neztrácejte rozum. Možná se pletu, ale myslím si,



že neexistuje studie, ve které by zhubnutí životní správou dlouhodobě svou nízkou váhu udrželi bez podpůrné farmakoterapie. Známy jojo efekt svědčí pro to, že kdo v dřívějších dobách nejedl, umřel časné a nerozmnožil se. Proto nás výsledek této analýzy upozorňuje na skutečnost, že jistě je dobré být hubenější, ale záleží také na příčině. Mírná redukce hmotnosti, zejména pohybem, pravděpodobně prospívá. Přírůstek na hmotnosti asi neprospívá. Ale pokud někdo významně redukuje, budme ve střehu, mohlo by za tím být i jiné závažné onemocnění.

Podle všech informací, které jsou k dispozici, se zdá, že více si pomůžeme pohybem (i prostou chůzí), než hladověním. Sibutramin nestimuloval k pohybu, ale snižoval chuť k jídlu. Chuť k jídlu bývala příznakem dobrého zdraví, nyní snad nebudeme říkat, že je to příznak nemoci. Nenechme se omstat předivem výmyslů. Skutečná obezita život zkracuje, mírná nadváha zlepšuje vyhlídky na dlouhý důchod, obzvláště, když je provázena nemírnou fyzickou aktivitou.

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

Diabetes mellitus jako extrahepatální manifestace hepatitidy C

U pacientů s chronickou hepatitidou C (HCV) byl prokázán častější výskyt metabolických onemocnění, jako je diabetes mellitus nebo dyslipidemie.

Statistická souvislost mezi diabetem a chronickou hepatitidou C

Ve švédské populační studii byl diabetes mellitus druhým nejčastějším extrahepatálním onemocněním pacientů s HCV s prevalencí 2x vyšší než u obecné populace (10,6 vs. 5,5 %). Tato prevalence je vyšší než u ostatních chronických onemocnění jater včetně hepatitidy B. A naopak, výskyt HCV

je vyšší u diabetiků než u obecné populace (pohybujeme se od 5 do 12 %).

Mechanismus vzniku diabetu u infekce virem hepatitidy C

Experimentální i klinické studie prokázaly, že virus hepatitidy C může zasahovat do metabolismu glukózy a podporovat vznik inzulínové rezistence (IR), a to hned několika mechanismy. Významnou roli při rozvoji IR zřejmě hraje zánět, zejména prozánětlivé cytokiny, jako TNF- α především v játrech, dále reaktivní kyslíkové sloučeniny



(oxidativní stres přímo navozuje jadrový protein HCV) a změny exprese inkretinů: GLP-1 a DPP-IV. Infekce HCV také vede ke sníženému vyplavování inzulínu z β -buněk stimulovanému glukózou.

Souvislost mezi chronickou hepatitidou C a poruchou lipidového metabolismu

Rovněž steatóza se u pacientů s HCV vyskytuje častěji než u obecné populace (40–86 % vs. 20–30 %). Virus hepatitidy C zasahuje do metabolismu lipidů několika mechanismy, jako je podpora lipogeneze, snížení oxidace mastných kyselin a snížený export lipidů, což vede ke steatóze a hypolipidemii. Steatózu lze (kromě nadměrné konzumace alkoholu) rozdělit podle genotypů hepatitidy C na steatózu virovou, která koreluje s virovou náloží a hyperlipidemií u pacientů s genotypem 3, a steatózu metabolickou, která je spojena s metabolickým syndromem a inzulínovou rezistencí u pacientů infikovaných jinými genotypy HCV.

Závěr

Lze proto očekávat, že snížení rizika rozvoje diabetu a zlepšení metabolických parametrů u pacientů s HCV je možné dosáhnout léčbou, která tlumí zánět, snižuje virovou nálož a aktivitu TNF- α .

Zdroj: Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis.* 2017 Aug; 21(3): 475–486.

Komentář

Tento inspirativní, souhrnný článek je zaměřen na souvislosti mezi chronickou hepatitidou C a metabolickými onemocněními – diabetem mellitem a dyslipidemií. Jak je již delší dobu známé z přechozích observačních prací či metaanalýz extrahepatických manifestací chronické hepatitidy C, je incidence diabetu mellitu 2. typu u pacientů HCV pozitivních cca dvojnásobná oproti běžné populaci (cca 10 % vs. 5 %). Z experimentálních



i klinických prací se zdá, že infekce HCV může vést k rozvoji inzulínové rezistence, a to různými patogenetickými mechanismy, včetně poruchy inzulínové signalizační kaskády. Další data svědčí i pro zvýšenou prevalenci poruchy metabolismu lipidů a steatózy u pacientů s HCV. V tomto kontextu lze dle autora považovat infekci HCV i za metabolické onemocnění.

Chronická hepatitida C je provázena steatózou výrazně častěji (40–86 %), než je obvyklé v běžné populaci (20–30 %), ale i u jiných chronických jaterních onemocnění včetně hepatitidy B (19–50 %). Pokud vyloučíme pacienty se současným nadměrným příjmem alkoholu, může být steatóza u pacientů s HCV klasifikována do dvou podtypů: u non3 genotypů (genotypy 1, 2, 4) jde o postižení, které má charakteristiky obdobné jako postižení v rámci metabolického syndromu. Genotyp 3 je provázen steatotickým jaterním postižením častěji a tato steatóza je závažnější. Reverzně je pak tento typ steatózy asociován s hodnotou cholesterolu a apolipoproteinu B, protivirová léčba pak může vést k úpravě této sekundární hypobetalipoproteinemie spolu s redukcí steatózy. Nižší efektivita některých nových bezinterferonových protokolů léčby s pomocí přímých virostatik pak byla některými autory dávána do souvislosti právě s těžším stupněm steatózy.

Prevalence inzulínové rezistence, respektive DM2, je pravděpodobně u nemocných s HCV častější než u pacientů s jinými chronickými onemocněními jater, např. chronickou hepatitidou B. Populační studie však tato zjištění z případových studií jednoznačně nepotvrzují, což může být dáno relativně méně častým výskytem HCV ve sledované populaci.

Autor dále nabízí přehled možných patogenetických mechanismů souvislosti HCV infekce a DM: ovlivnění signalizační inzulínové signalizační kaskády, indukce tvorby prozánětlivých cytokinů vedoucích ke zvýšení inzulínové rezistence, zvýšená tvorba kyslíkových radikálů, snížení hladiny GLP-1 nebo přímý vliv viru hepatitidy C na beta buňky pankreatu.

I když je článek zaměřen především na patofyziologické mechanismy souvislosti HCV infekce



s DM2, steatózou a dyslipidemií, lze z něj vyvodit i doporučení pro běžnou klinickou praxi. Je třeba mít na paměti vyšší prevalenci HCV v populaci pacientů s DM2 a provádět cílený screening HCV infekce přinejmenším u pacientů s vyššími jaterními testy. S novými možnostmi terapie HCV se pak výrazně zvyšuje pravděpodobnost úspěšné léčby

chronické hepatitidy C, a jak výše citovaná data naznačují, minimálně u části pacientů lze ovlivnit inzulinovou rezistenci a s ní související metabolická onemocnění.

MUDr. Jan Štoviček
Interní klinika FN v Motole, Praha

Terapeutická inercie při léčbě diabetiků 2. typu

Terapeutická inercie je definována jako situace, kdy lékař včas nezahájí nebo neintenzifikuje léčbu podle oficiálních klinických doporučení. U diabetu 2. typu patří terapeutická inercie vedle non-adherence k hlavním příčinám nekompenzované hyperglykemie. Právě publikovaný systematický přehled literatury potvrdil rozsah tohoto problému. Naprostá většina studií pochází z rozvinutých zemí.

Autoři provedli průzkum databází MEDLINE a Embase a vyhledali všechny práce publikované od 1. ledna 2004 do 1. srpna 2016 s kvantitativním měřením terapeutické inercie u diabetu 2. typu v libovolném jazyce. Dva vědci nezávisle vybrali 53 relevantních studií, z nichž 29 pocházelo ze Severní Ameriky, 20 z Evropy, 3 z Asie a 1 z Izraele.

Měření terapeutické inercie bylo v jednotlivých studiích provedeno různými způsoby, což zneumožnilo provést metaanalýzu. Převažující způsoby měření byly 3:

1) V 10 studiích byla použita průměrná doba od první naměřené hodnoty HbA_{1c} nad doporučeným rozmezím do zahájení/intenzifikace léčby. Tato doba se pohybovala od 0,3 do > 7,2 roku, přičemž průměr byl delší než 1 rok. Terapeutická inercie stoupala se zvyšujícím se počtem

podávaných antidiabetik a klesala s rostoucí hodnotou HbA_{1c}.

2) Ve 34 studiích byl hodnocen podíl pacientů se zvýšením HbA_{1c}, u kterých byla léčba intenzifikována za dané časové období. Tam, kde byla délka sledování kratší než 1 rok, došlo k intenzifikaci léčby u méně než 50 % pacientů. S delší dobou sledování rostl i podíl pacientů s intenzifikací léčby, ovšem i ve studiích s délkou sledování > 12 měsíců se podíl těchto pacientů pohyboval jen mezi 37 a 79 %.

3) Pět prací hodnotilo terapeutickou inerci jako dobu, po kterou byla hodnota HbA_{1c} nad doporučenou horní hranicí. Podle metodologie studií se tato doba pohybovala od 0,7 do 4,9 roku (prospektivní sledování), od 0,9 do 1,2 roku (retrospektivní sledování) a od 0,8 do 4,2 roku (hodnoceno dle lékařských záznamů).

Tento přehled publikované literatury ukazuje, že terapeutická inercie je u diabetu 2. typu v rozvinutých zemích významným problémem. Údaje ze zemí se středními a nízkými příjmy, kde je prevalence diabetu 2. typu také vysoká, chybí.

Zdroj: Khunti K, Gomes MB, Pocock S, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Aug 22. [Epub ahead of print].



Komentář

Terapeutická netečnost k hyperglykemii u diabetiků 2. typu je závažným problémem a zásadně ovlivňuje vznik pozdních komplikací diabetu. Ve studii GUIDANCE a PANORAMA se prokázalo, že jenom 53,6 % a 62,6% pacientů dosáhlo požadovaných cílových hodnot $HbA_{1c} \leq 53$ mmol/mol. Autoři provedli systematický výzkum v databázích MEDLINE a Embase. K hodnocení pak použili různé postupy, rozdílnou metodologii, která poněkud ovlivňovala hodnocení. Data byla dostupná převážně z rozvinutých západních zemí. Závěrečný výstup byl proveden z 53 článků.

Většina pacientů byla léčena perorálními anti-diabetiky, v některých studiích byl použit i inzulín nebo jiná injekčně aplikovaná antidiabetika. Studie byly rozděleny do 4 kategorií dle: a) průměrné doby mezi poslední naměřenou hodnotou HbA_{1c} nad určitý práh a intenzifikací terapie; b) proporce pacientů s nejméně jednou hodnotou nad cílovou, a kteří měli intenzifikaci léčby v daném období; c) glykemické zátěže, definované jako délka času, během kterého měl pacient HbA_{1c} nad určitý práh během dané periody; d) všech ostatních měření.

Výsledky studií v první kategorii uvádějí, že se doba terapeutické netečnosti pohybovala od 0,3 do více jak 7,2 roku, průměrně déle než rok, v druhé kategorii pokud byla doba sledování méně než rok, tak k intenzifikaci terapie došlo u méně jak 50 % pacientů, při delším sledování počet pacientů, kteří měli intenzifikovanou terapii, spíše klesá, ve třetí kategorii se v prospektivních studiích



doba terapeutické netečnosti pohybovala od 0,7 do 4,9 roku a v retrospektivních studiích od 0,9 do 1,2 roku a od 0,8 do 4,2 roku dle hodnocení lékařských záznamů. Přestože jsou celosvětově vydána přesná doporučení odborných diabetologických společností, kde k intenzifikaci léčby má dojít při nedosažení individuálních cílových hodnot po 3 měsících (ADA/EASD), tak doba do intenzifikace léčby u diabetiků 2. typu je mnohem delší a počet pacientů, kteří se intenzifikace po doporučené období dočkají, je velmi nízký.

Terapeutická netečnost se tak jeví signifikantní bariérou dosažení adekvátní glykemické kontroly u pacientů s diabetem 2. typu, a to chybějí data ze studií v rozvojových zemích, k dispozici jsou jen ze Severní Ameriky a Evropy. Zvyšuje se riziko mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, které jsou se špatnou kontrolou diabetu bezpochyby spojeny. Nelze se než shodnout s autory práce, že je třeba posílit zdravotnické programy zaměřené na kvalitu péče, větší adherenci ke guidelines i identifikaci pacientů, kteří mohou mít přínos z podrobného monitorování glykemií.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.
Diabetologické centrum IK
Krajské nemocnice T. Bati, Zlín

Zdroj:

1. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2017; 40 (1), issue Supplement 1. S48–S56.
2. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Za ČDS: J. Škrha, T. Pelikánová, M. Kvapil. www.diab.cz.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–42.



BMI matky vytváří metabolický otisk u novorozence a určuje riziko inzulinové rezistence a diabetu 2. typu v dospělosti

Metabolomické vyšetření pupečnickové krve v nové studii ukázalo souvislost mezi BMI a glykemií matky a hladinou látek, které ovlivňují porodní váhu novorozence. Tento metabolický otisk je významný pro riziko inzulinové rezistence diabetu 2. typu v dospělosti.

Ve studii byly analyzovány vzorky pupečnickové krve čtyř kohort novorozenců: evropského, afro-karibského, thajského a mexicko-amerického původu (400 novorozenců v každé kohortě), jejichž matky se účastnily studie HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome).

Metaanalýza všech kohort prokázala významnou korelaci všech analyzovaných metabolitů v pupečnickové krvi s hladinou téhož metabolitu v krvi matky ve 28. týdnu gestace s výjimkou triglyceridů (které nepřecházejí přes placentu), asparaginu/ aspartátu, argininu a acylkarnitinu. BMI matky po úpravě i bez úpravy na glykémii rovněž souviselo s hladinou metabolitů v pupečnickové krvi, včetně větvených aminokyselin, jejich metabolitů a fenylalaninu. Glykemie matky po 1 hodině v rámci oGTT (nikoliv glykemie nalačno) souvisela s hladinou 3-hydroxybutyrátu a jeho karnitin esteru, acylkarnitinu se středním řetězcem a glycerolu v pupečnickové krvi. Řada metabolitů v pupečnickové krvi také souvisela s porodní hmotností a počtem kožních řas u novorozence: negativní korelaci vykázaly triglyceridy a pozitivní korelaci 3-hydroxybutyrátu jeho karnitin ester a serin.

BMI a glykemie matky souvisí s hladinou řady látek metabolomu novorozence, což odpovídá jejich vlivu na porodní hmotnost. Vyšší BMI matky vytváří metabolický otisk u novorozence, který souvisí s rizikem inzulinové rezistence a diabetu 2. typu v dospělosti.

Zdroj: Lowe WL Jr, Bain JR, Nodzenski M, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Maternal BMI and Glycemia Impact the Fetal Metabolome. *Diabetes Care*. 2017 Jul; 40(7): 902–910.

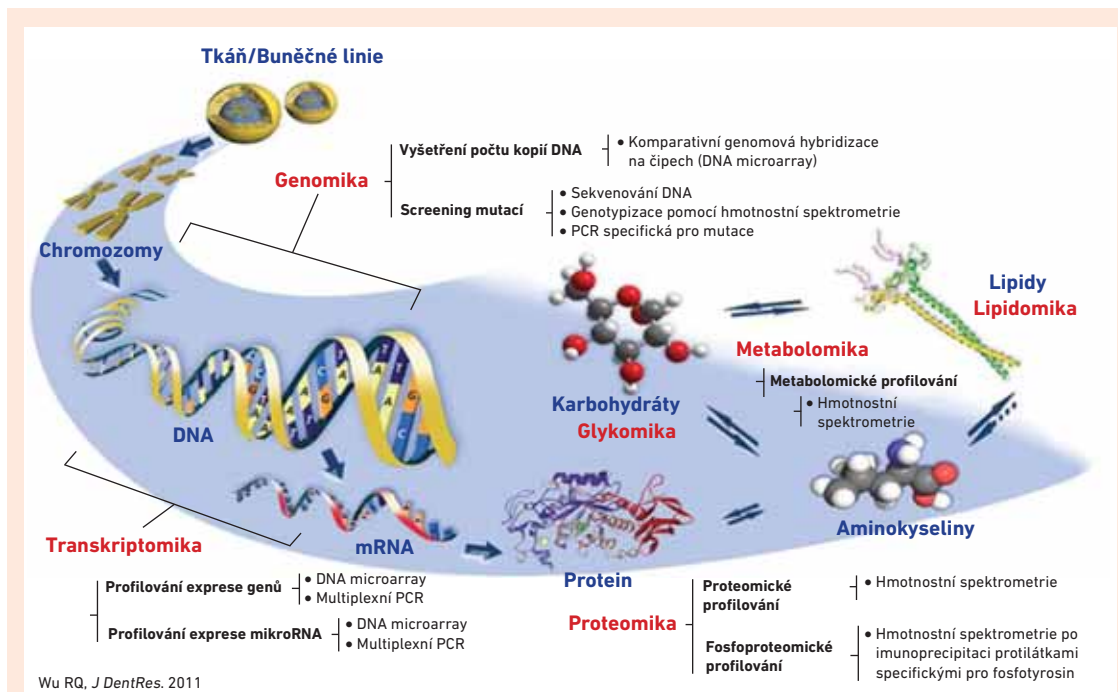
Komentář

Studie se věnuje možnému vztahu mezi hodnotami BMI a hladiny glukózy matek a metabolomu v pupečnickové krvi, který ovlivňuje zřejmě porodní váhu novorozence. Tento metabolom pak je významný pro riziko rezistence diabetu 2. typu v dospělosti.



Mateřská obezita a hyperglykemie má souvislost s problémy potomka, jako je obezita, dyslipidemie, hypertenze a diabetes 2. typu. Mechanismus tohoto ovlivnění zatím není příliš jasný. Fetální metabolom je primárně tvořen ze dvou zdrojů – transplacentární přenos metabolitů a fetální tvorba a metabolismus cirkulujících metabolitů. Studií věnujících se tomuto problému je zatím omezené množství. Již dříve byla prokázána spojitost metabolismu matky s hladinou glukózy a hodnotou BMI. Komentovaná studie se ale věnuje vztahu mezi mateřskou hladinou glukózy a BMI a fetálním metabolomem. Výsledky byly získány od kohorty 400 pacientek ze studie HAPO (15 center, roky 2000–2006), pupečnicková krev byla odebrána 5 minut po porodu. Všechny matky absolvovaly OGTT test mezi 24. a 32. týdnem gestace. Vzorky byly skladovány při -70 °C před analýzou metabolomu.

Je třeba si připomenout, co to metabolom vlastně je. Podle definice se jedná o soubor sloučenin s nízkou molekulární hmotností (metabolity) přítomných v biologickém materiálu a zapojených



do metabolických procesů nezbytných pro normální funkci buněk a celého organismu. Termín metabolom byl poprvé použit v roce 1998 a doplnil již známé biologické termíny popisující soubor genů (genom), bílkovin (proteinom) a transkriptorů (transkriptom). Vztah těchto skupin je uveden na obrázku.

Metabolom obsahuje jak endogenní metabolity produkované organismem (aminokyseliny, organické kyseliny, mastné kyseliny, aminy, cukry, vitaminy, barviva atd.), tak exogenní látky (léky, toxiny, aditiva k potravinám atd.). Endogenní metabolity lze dělit na primární, zapojené do normálního růstu, vývoje a reprodukce, a sekundární.

Metabolity mohou být měřeny řadou metod. Běžně obvyklými základními laboratorními metodami. K měření celého spektra se využívají moderní technologie na bázi hmotnostní spektrometrie a NMR spektroskopie. Tyto metodiky jsou schopné identifikovat a kvantifikovat 50–5 000 různých

metabolitů. V dostupné „Human Metabolom data-bázi“ je v současné době přes 40 000 metabolitů s informacemi chemickými, klinickými a biochemickými.

V citované studii byla vybraná skupina metabolitů, kde se předpokládala souvislost s hladinou glukózy a BMI u matek. Šlo jednak o metabolity, které bylo možné stanovit v rutinních laboratořích – laktát, triacylglyceroly, glycerol, β -hydroxybutyrát a volné mastné kyseliny. Další skupiny byly měřeny na principu hmotové spektrometrie – panel aminokyselin a acylkarnitinů. Ve výsledcích pak byly složitými statistickými postupy nalezeny vztahy mezi některými metabolity na jedné straně, a jak hladinou glukózy a BMI matky, tak i porodní hmotností novorozenců na straně druhé. Analýza metabolomu tak může predikovat vývoj jedince i rizika některých chorob.

Ing. Luděk Šprongl
Klinická laboratoř,
Oblastní nemocnice Kladno



Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 zvyšují natriurézu v distálním tubulu

I když je diabetes mellitus 2. typu převážně metabolické onemocnění, příchod nových antidiabetik přeměroval pozornost k neglykemickým aspektům tohoto onemocnění. Nová kanadská studie ukázala, že vedle inhibitorů SGLT2, které stimulují natriurézu v proximálním tubulu, vedou inhibitory DPP4 ke zvýšení natriurézy v distálním tubulu. Měsíční léčba inhibitory DPP4 navíc není spojena se změnou renálních funkcí ani systémové hemodynamiky.

Do této prospektivní, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie, bylo zařazeno 32 diabetiků 2. typu. Primárním sledovaným parametrem byla změna frakce natria vyloučeného močí (FE_{Na}) za 3 hodiny po dávce sitagliptinu po měsíční léčbě tímto přípravkem. Při vstupu do studie a po 1 měsíci léčby (sitagliptin nebo placebo) byly měřeny renální tubulární funkce, renální a systémová hemodynamika, a to před podáním dávky a poté v hodinových intervalech. Frakční exkrece sodíku a lithia a renální hemodynamické funkce byly měřeny během euglykemického clampu, systémové hemodynamické parametry pomocí neinvazivního monitorování srdečního výdeje. Dále byla stanovena plazmatická hladina intaktního a rozštěpeného faktoru odvozeného od stromálních buněk (stromal cell-derived factor, SDF-1 α), což je chemokin, který prokázal zesílení natriurézy v preklinických studiích.

Výsledky ukázaly, že sitagliptin po 1 měsíci podávání nezměnil frakční exkreci lithia, ale významně zvýšil celkovou frakční exkreci sodíku (z 1,32 na 1,80) v porovnání s placebem (z 2,15 na 2,02), $p=0,012$. Při léčbě sitagliptinem došlo také k silnému zvýšení intaktního SDF-1 α v plazmě a k poklesu rozštěpeného SDF-1 α . Sitagliptin významně neovlivnil systémový tlak krve, srdeční výdej ani celkovou periferní rezistenci.

Autoři této práce došli k závěru, že inhibice DPP4 podporuje natriurézu v distálním tubulu. Díky

distální lokalizaci natriuretického účinku neovlivňují inhibitory DPP4 tubuloglomerulární zpětnou vazbu ani nenarušují hemodynamické renální funkce, což dokládá, že jsou vhodnými přípravky k léčbě diabetu 2. typu. Výsledky této studie rovněž ukazují, že pravděpodobným efektem, který zprostředkovává natriuretické účinky sitagliptinu, je SDF-1 α . Mohl by se stát novým cílem terapeutických strategií zaměřených na natriurézu.

Zdroj: Lovshin JA, Rajasekeran H, Lytvyn Y, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Stimulates Distal Tubular Natriuresis and Increases in Circulating SDF-1 α ¹⁻⁶⁷ in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Aug; 40(8): 1073–1081.

Komentář

Studie vychází z poznatků, že působení hypoglykemizujících látek, jako jsou inhibitory sodíkového kotransporteru v proximálním tubulu (SGLT2 inhibitory), agonisté receptoru pro glukagon-like peptid inkretin (GLP-1 agonisté) a inhibitory dipeptidyl peptidázy (DPP-4), zpomalující inaktivaci inkretinu, vykazují neglykemické efekty a přinášejí nové světlo do patofyziologie diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu). Především studie se SGLT2 inhibitory (empagliflozin) ukázaly u diabetiků 2. typu, kteří trpěli kardiovaskulárním onemocněním, významné snížení rizika rozvoje diabetického onemocnění ledvin. SGLT2 inhibitory snižují tubulární transport sodíku a glukózy v proximálním tubulu. Kromě hypoglykemizujícího účinku mají SGLT2 inhibitory robustní natriuretický účinek. Na jedné straně snižují krevní tlak, ale na straně druhé mohou prostřednictvím tubuloglomerulární zpětné vazby snížit glomerulární filtraci (GFR) konstrikcí vas afferens. Dle výsledků studie Tonneijcka a spolupracovníků (Tonneijck et al., 2016) zvyšuje inhibitor DPP-4 sitagliptin frakční exkreci sodíku u pacientů s DM 2. typu. Místo natriuretického efektu sitagliptinu a jeho případný vliv na intraglomerulární



hemodynamiku dosud nebyl zkoumán. Tato studie, která byla projektována jako dvojitě zaslepená, randomizovaná a placebem kontrolovaná, se zaměřila na zkoumání účinku sitagliptinu na tubulární transport sodíku, glomerulární a systémovou hemodynamiku. Autoři studie porovnávali akutní efekt sitagliptinu a placebo (před a 3 hodiny po podání dávky sitagliptinu/placeba) na výše uvedené veličiny v úvodu studie s efektem po měsíci trvajícím užívání sitagliptinu/placeba.

Studie byla logisticky značně náročná, zejména v části posuzující intraglomerulární hemodynamiku. Užití metody překročilo značně rámec běžných klinických vyšetření (euglykemický clamp prováděný současně s clearance inulinu a kyseliny paraaminohippurové). Výsledek studie dokládající absenci působení sitagliptinu na intraglomerulární hemodynamiku, podpořený současným vyšetřením atriálního natriuretického hormonu a oxidu dusíku, je postaven na koherentních důkazech.

Vyšetření tubulární funkce, zaměřené na vliv sitagliptinu na tubulární transport sodíku a určení místa působení sitagliptinu na tubulární transport sodíku, je poněkud vágnější. Autoři uvádějí ve svém závěru, že sitagliptin zvyšuje po jeden měsíc trvající terapii frakční exkrece sodíku (FE_{Na^+}) o 40 %. Vliv sitagliptinu na natriurézu dokládají čtyři grafy, s jejichž interpretací mám zásadní problémy. Zásadní námitkou pro výše uvedený závěr je fakt, že u významného počtu probandů nebyla přerušena terapie diuretiky, která tubulární transport sodíku významně ovlivňuje. Do studie bylo zařazeno do obou větví po 16 jedincích, z nichž 6, respektive 5, dále užívalo diuretika. Není uvedeno, jaký typ diuretika probandi užívali. Vyšetřování vlivu sitagliptinu na tubulární transport sodíku u jedinců, kteří nepřerušili terapii diuretikem, zásadně ovlivňujícím tubulární transport sodíku, je velmi diskutabilní. FE_{Na^+} není hodnoceno u avizovaných 16 jedinců v každé z větví, ale u 10 (placebová skupina), respektive 11 jedinců (intervenovaná skupina). Problém spatřuji také v tom, že v úvodu studie měla bazální abnormální hodnoty FE_{Na^+} více než polovina sledovaných v placebové skupině,

respektive dva jedinci v intervenované skupině. V placebové skupině stoupl FE_{Na^+} po jednorázovém podání sitagliptinu signifikantně ($p = 0,039$). Tento nález, případný vliv diuretika na tubulární transport sodíku a místo působení užitého diuretika, autoři v diskusi nekomentují. Natriuretický efekt dokládají autoři procentuální změnou hodnoty, která je rovněž udaná v procentech, což je ze statistického hlediska velmi otazné.

Důkaz o místě působení sitagliptinu opírají autoři o frakční exkreci lithia (FE_{Li}). Absence změn FE_{Li} se opírá o stejnou metodiku, jaká byla použita pro vyhodnocení změn FE_{Na^+} . Hodnota FE_{Li} se pro průkaz tubulárního transportu sodíku v proximálním tubulu jeví, z hlediska recentních poznatků, jako málo průkazná.

Ve studii pak vyšetřili celou škálou plazmatických a močových koncentrací cytokinů, chemokinů a růstových faktorů v úvodu a po měsíčním užívání sitagliptinu/placeba. Pozornost soustředili především na chemokin SDF-1 α^{1-67} (stroma cell-derived factor) a jeho rozštěpený produkt SDF-1 α^{3-67} , který je dle dosavadních studií substrátem působení DPP-4 u nemocných s DM 2. typu. Blokáda SDF-1 α^{1-67} působením DPP-4 inhibitoru vede k natriuréze. Animální i humánní studie poukazují na možný vliv tohoto chemikinu na progresi diabetického onemocnění ledvin a jeho blokáda prostřednictvím DPP-4 inhibitoru způsobuje natriurézu v distálním nefronu. Autoři prokázali, že po měsíčním podávání sitagliptinu se významně snižuje hodnota rozštěpeného SDF-1 α^{3-67} . Tento nález dávají do spojitosti s nálezem zvýšené natriurézy a spekulují, na základě dosažených výsledků, že místem natriuretického působení je distální nefron distálně od macula densa a v geneze natriurézy je zapojen SDF-1 α^{1-67} .

Uvedená studie, byť logisticky velmi náročná, se mi jeví z hlediska jednoho ze základních cílů, průkazu vlivu a místa působení sitagliptinu na zvýšení natriurézy, jako nedostatečně doložená. Autoři dokumentují natriuretický vliv pouze podle FE_{Na^+} , neuvádějí 24hodinové močové vylučování Na^+ , byť byl u všech probandů podle protokolu proveden 24hodinový sběr moči v úvodu i po měsíc trvajícím



terapii. Vliv sitagliptinu na intraglomeruální hemodynamiku je excelentně doložen, vliv na celkovou hemodynamiku pomocí málo senzitivních metod již podstatně méně.

Pokud by sitagliptin vykazoval skutečně natriuretický účinek, nelze z praktického hlediska souhlasit s autory studie, že kombinace inhibitorů DPP-4 inhibitoru se SGLT2 je zcela prostá nebezpečí volumové deplece a jejích následků, zejména






v případech, kdy jsou pacienti současně léčeni kličkovým nebo thiazidovým diuretikem.

Zdroje: Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MH, et al. Renal effects of DPP-4 inhibitor sitagliptin or GLP-1 receptor agonist liraglutide in overweight patients with type 2 diabetes: 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 2042–2050.

doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.
Nefrologická ambulance FN Motol, Praha

www.dm2t.cz



-  **ucelené informace o diabetu 2. typu, jeho diagnostice a léčbě**
-  **aktuality KAŽDÝ DEN**
-  odborné články, komentáře, výsledky klinických studií, kalendář akcí
-  kazuistiky, zpravodajství z domácích a zahraničních kongresů
-  prestižní redakční rada pod vedením prof. MUDr. Milana Kvapila, CSc.





Další novinky ze světové odborné literatury – stručný přehled

Milí čtenáři,

v současné éře obrovského toku informací bychom vám chtěli ušetřit čas při čtení odborných textů. Zavádíme novou rubriku, ve které se pokusíme zhustit nejdůležitější data do co nejkratšího textu. To nám umožní přinést vám stručné zásadní sdělení z většího počtu odborných článků, publikovaných v zahraniční literatuře. Vždy přidáme i internetový odkaz na původní článek. Rubriku jsme nazvali Letem světem.

1.

U diabetiků 2. typu s ICHS snižuje podávání β -blokátorů celkovou mortalitu, pouze pokud mají v anamnéze infarkt myokardu nebo srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí. A ještě jen pokud nepodstoupí časnou revaskularizaci.

Sujimoto T, Sugiyama T, Kajio H. Effects of β -blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun; 19(6): 800–808.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5484336/> (Plné znění článku dostupné zdarma.)

2.

Léčba pioglitazonem snížila celkovou mortalitu diabetiků 2. typu o 33 % v porovnání s alternativní léčbou v průběhu necelých 3 let sledování. Ukázaly to údaje z databází 4 evropských zemí u > 112 000 pacientů ve stejném stadiu nemoci a se srovnatelným kardiovaskulárním rizikem.

Strongman H, Korhonen P, Williams R, et al. Pioglitazone and risk of mortality in patients with type 2 diabetes: results from a European multidatabase cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017 May 29; 5(1): e000364.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5530248/> (Plné znění článku dostupné zdarma.)

3.

Semaglutid u obézních pacientů významně snížil energetický příjem ad libitum o 3 036 kJ/den a tělesnou hmotnost o 5,0 kg/12 týdnů v porovnání s placebem. Dosáhl toho prostřednictvím snížení chuti k jídlu a menší preference tučných a energeticky bohatých jídel.

Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of

eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep; 19(9): 1242–1251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573908/> (Plné znění článku dostupné zdarma.)

4.

Celiakální sprue byla zjištěna u 3,5 % diabetiků 1. typu do 18 let věku. Častější byla u dětí s nízkým percentilem tělesné výšky, s časnější diagnózou diabetu, u dívek a u dětí bez nadváhy/obezity.

Craig ME, Prinz N, Boyle CT. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care.* 2017 Aug; 40(8): 1034–1040.

<http://care.diabetesjournals.org/content/40/8/1034/>

5.

Středomořská strava s extrapanenským olivovým olejem chrání diabetiky 2. typu před vznikem retinopatie, nikoliv nefropatie. Ukázala to post hoc analýza studie PREDIMED v porovnání se středomořskou stravou s přidávanými ořechy a s kontrolní nízkotučnou dietou.

Díaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, et al. PREDIMED Study Investigators. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2015 Nov; 8(11): 2134–2141.

<http://care.diabetesjournals.org/content/38/11/2134/>

6.

Diabetici 2. typu s retinopatií představují skupinu s vyšším rizikem budoucího poklesu kognitivních funkcí. Analýza dat ze studie ACCORD u nich identifikovala větší pokles objemu šedé hmoty na MR a skóre testů kognitivních funkcí.



Hugenschmidt CE, Lovato JF, Ambrosius WT, et al. The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2014 Dec; 37(12): 3244–3252.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237980/> (Plné znění článku dostupné zdarma.)

7.

Zvýšení jaterních enzymů bylo zjištěno u 19,8 % dospělých diabetiků 1. typu. Zvýšení ALT/AST/ /GGT souviselo s horší glykemickou kompenzací a s méně příznivým kardiovaskulárním profilem.

Stadler M, Bollow E, Fritsch M, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Aug; 19(8): 1171–1178.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12929/full>

8.

Diabetici i nediabetici bez angiograficky prokázané ICHS měli v následujících 4 letech stejnou celkovou mortalitu, srdeční mortalitu a riziko infarktu myokardu. Diabetici častěji užívali statiny. (Analýza dánského registru s 12 544 pacienty v reálných podmínkách.)

Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, et al. Patients With Diabetes Without Significant Angiographic Coronary Artery Disease Have the Same Risk of Myocardial Infarction

as Patients Without Diabetes in a Real-World Population Receiving Appropriate Prophylactic Treatment. *Diabetes Care*. 2017 Aug; 40(8): 1103–1110.

<http://care.diabetesjournals.org/content/40/8/1103/>

9.

Metabolický subtyp u diabetiků 1. typu ovlivňuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Kromě pacientů s pokročilým onemocněním ledvin je třeba věnovat zvláštní pozornost mužům s metabolickým syndromem a ženám s vysokým HDL cholesterolem.

Lithovius R, Toppila I, Harjutsalo V, et al. FinnDiane Study Group. Data-driven metabolic subtypes predict future adverse events in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Jul; 60(7): 1234–1243.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-017-4273-8>

10.

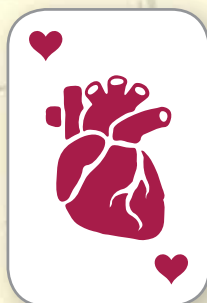
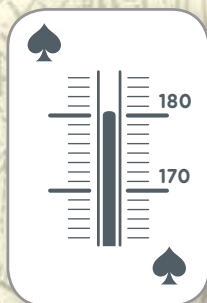
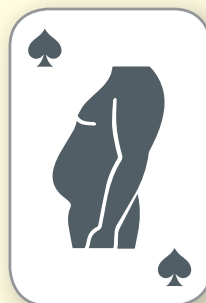
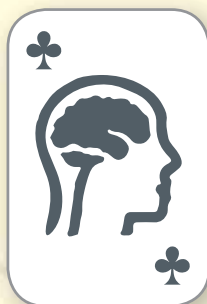
Se zvyšujícím se věkem diabetiků 1. typu je souvislost mezi HbA_{1c} a rozvojem kardiovaskulárního onemocnění stále více zprostředkována standardními rizikovými faktory (systolický tlak krve, pulz, lipidemie). Jejich léčba proto se stárnutím pacienta nabývá na významu.

Bebu I, Braffett BH, Pop-Busui R, et al. DCCT/EDIC Research Group. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia*. 2017 Jul 16.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-017-4374-4>

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

Máte zájem dostávat
ZDARMA
 do Vaší schránky tento
ČASOPIS?



Kongres ambulantní diabetologie

„Aktuality v diabetologii Poděbrady 2017“

**2.-4. 11. 2017
Lázeňská kolonáda v Poděbradech**

www.kongresAD.cz • www.gsymposion.cz



V rámci kongresu Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) 2017 v Lisabone boli prezentované výsledky klinickej štúdie EXanatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). Išlo už o siedmu publikovanú štúdiu, v ktorej boli lieky zo skupiny inkretínových mimetík testované na základe požiadaviek regulátorov vo vzťahu ku kardiovaskulárnej bezpečnosti a potenciálnej kardiovaskulárnej protektívite u pacientov s diabetom 2. typu (T2D).



Štúdie s inhibítormi DPP-4 (gliptínmi) ukázali kardiovaskulárnu bezpečnosť saxagliptínu (SAVOR), alogliptínu (EXAMINE) a sitagliptínu (TECOS) vo vzťahu k primárnemu kompozitnému výsledku, ako aj jeho zložkám – kardiovaskulárnej mortalite, nefatálnemu infarktu myokardu (IM) a nefatálnej cievnnej mozgovej príhode (CMP). V štúdiu EXAMINE bola pozorovaná signifikantne zvýšená incidencia hospitalizácií pre zlyhávanie srdca. Navyše meta-analýza týchto troch štúdií publikovaná autorom tohto komentára v *Diabetes Care* ukázala signifikantne vyšší výskyt prípadov akútnej pankreatitídy o 80 % pri liečbe gliptínmi v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá dostávala placebo a podľa potreby aj inú antidiabetickú liečbu s výnimkou inkretínových mimetík.

Prvá publikovaná štúdia s agonistom GLP-1 receptorov (GLP-1 RA) lixisenatidom (ELIXA), podobne ako štúdie s gliptínmi, potvrdila iba kardiovaskulárnu bezpečnosť podávaného lixisenatidu, ale nie jeho kardioprotektívitu. Ďalšie dve klinické štúdie s GLP-1 RA publikované v roku 2016 však jednoznačne potvrdili nielen kardiovaskulárnu bezpečnosť, ale aj ich schopnosť prevencie závažných kardiovaskulárnych príhod.

V štúdiu LEADER viedla prídavná liečba liraglutidom v porovnaní s placebom k signifikantnému zníženiu incidencie primárneho kompozitného výsledku (nefatálny IM, nefatálna CMP alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin) o 13 % ($p = 0,02$). Tiež bolo pozorované signifikantné zníženie kardiovaskulárnej mortality o 22 % ($p = 0,007$) a celkovej mortality o 15 % ($p = 0,02$). Podobne aj v štúdiu SUSTAIN-6, v ktorej bol podávaný semaglutid raz

týždenne, viedla liečba semaglutidom k signifikantnému zníženiu primárneho kompozitného výsledku o 26 % ($p = 0,02$), ako aj incidencie CMP o 39 % ($p = 0,04$). V oboch štúdiách bola tiež pozorovaná prevencia progresie nefropatie, obzvlášť progresie do makroalbuminúrie.

V svetle uvedených dvoch štúdií viacerí experti referovali vo vzťahu k výsledkom štúdie EXSCEL, v ktorej bolo porovnávané podávanie exanatidu QW raz týždenne s placebom, ako o „negatívnom“, pretože primárny kompozitný ukazovateľ bol znížený o 9 % (95% konfidenčný interval -17 % až 0 %, $p = 0,06$). Takéto hodnotenie je zjednodušené, lebo je založené výhradne na efekte liečiva na primárny kompozitný ukazovateľ, ktorý je volený hlavne na základe požiadaviek regulátorov a vypočítanej štatistickej sily štúdie. Navyše berie do úvahy arbitrárne určenú hladinu štatistickej významnosti $p < 0,05$ viac ako konfidenčný interval preferovaný viacerými renomovanými bioštatistikmi. Pokiaľ by bola štúdia EXSCEL prvou štúdiou s GLP-1 RA, boli by sme v určitej vedeckej neistote. Pri použití primárne vedeckých kritérií, ako je reprodukovateľnosť výsledkov a prekryvanie konfidenčných intervalov, boli v štúdiu EXSCEL výsledky dvoch predchádzajúcich štúdií (LEADER a SUSTAIN-6) prakticky replikované (tab. 1).

Ešte významnejší bol efekt exanatidu v štúdiu EXSCEL na celkovú mortalitu, ktorá je z praktického hľadiska najdôležitejším výsledkom v klinických štúdiách. Ako vyplýva z tab. 2, v dvoch zo štyroch vykonaných štúdií (LEADER a EXSCEL) bol identický efekt na zníženie celkovej úmrtnosti.



Tabulka 1 Štúdie KV bezpečnosti agonistov GLP-1 receptorov

Primárny výsledok: KV mortalita, nefatálny IM alebo nefatálna CMP

Štúdia	Trvanie (medián)	GLP-1 RA (incidencia)	Placebo (incidencia)	HR (95% KI)	p
ELIXA (lixisenatid)	2,0	13,4 %	13,2 %	1,02 (0,89–1,17)	0,81
LEADER (liraglutid)	3,8	13,0 %	14,9 %	0,87 (0,78–0,97)	0,01
SUSTAIN-6 (semaglutid)	2,1	6,6 %	8,9 %	0,74 (0,58–0,95)	0,02
EXSCEL (exenatid QW)	3,2	11,4 %	12,2 %	0,91 (0,83–1,00)	0,06

Tabulka 2 Štúdie KV bezpečnosti agonistov GLP-1 receptorov

Celková mortalita

Štúdia	Trvanie (medián rokov)	GLP-1 RA (výskyt/100 PR)	Placebo (výskyt/100 PR)	HR (95% KI)	p
ELIXA (lixisenatid)	2,0	3,1	3,3	0,94 (0,78–1,13)	0,50
LEADER (liraglutid)	3,8	2,1	2,5	0,85 (0,74–0,97)	0,02
SUSTAIN-6 (semaglutid)	2,1	1,8	1,8	1,05 (0,74–1,50)	0,79
EXSCEL (exenatid QW)	3,2	2,0	2,3	0,86 (0,77–0,97)	0,02

PR - paciento-roky

Predbežná meta-analýza všetkých štyroch štúdií s GLP-1 RA vykonaná autorom tohto komentára ukázala signifikantné zníženie celkovej mortality pri liečbe GLP-1 RA na úrovni relatívneho rizika 0,89 (0,82–0,96, $p = 0,002$). Iba používanie málok-torých skupín liekov v kardiológii (napr. beta-blo-kátory, ACE inhibítory, statíny) bolo zatiaľ spojené so znížením celkovej mortality.

Na rozdiel od gliptínov nevedla liečba GLP-1 RA k zvýšeniu incidencie akútnej pankreatitídy a pankreatického karcinómu, ako naznačovali predbež-né analýzy registrov pacientov v prvých rokoch ich užívania, ktoré boli pravdepodobne zaťažené tzv. „reporting bias“ (predpojatost' v hlásení nežiadu-cích účinkov u novo zavedených liekov). Bola však

pozorovaná zvýšená incidencia novodiagnostiko-vanej cholelitiázy a akútnej cholecystitídy.

Celkovo možno konštatovať, že terapeutický prístup založený na stimulácii GLP-1 receptorov farmakologickými dávkami agonistov vedie nielen k zlepšeniu glykemickej kompenzácie a redukcii telesnej hmotnosti, ale aj k spomaleniu progresie aterosklerózy u jedincov s T2D nie celkom objasneným mechanizmom pôsobenia cez viaceré typy buniek, ktoré hrajú úlohu v rozvoji aterosklerotických lézií, ako sú endotelové bun-ky, bunky hladkej svaloviny cievnej steny, makro-fágy a trombocyty.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP, Košice



Kardiovaskulární účinky exenatidu u diabetiků 2. typu – výsledky studie EXSCEL

Jedním z nejlépe sledovaných bodů programu na letošním kongresu EASD, který proběhl v září v Lisabonu, byla prezentace výsledků studie EXSCEL. Tato studie ověřovala hypotézu, že agonista GLP-1 receptoru, exenatid, přidaný k obvyklé léčbě diabetiků 2. typu, nebude horší než placebo z hlediska bezpečnosti a bude lepší než placebo z hlediska účinnosti. Přinášíme stručný popis designu a výsledků této studie a komentář prof. Tkáče, který analyzuje závěry studie EXSCEL v souvislosti s výsledky dalších studií s agonisty GLP-1 a inhibitory DPP-4 (viz předchozí strany).

Design studie

EXSCEL byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila účinek exenatidu přidaného ke standardní léčbě diabetu 2. typu v dávce 2 mg s.c. 1x týdně. Pacienti byli zařazeni nezávisle na přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval první výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody.

Populace ve studii

Zařazeno bylo 14 752 pacientů ze 35 zemí. Medián věku byl 63 let, 38 % tvořily ženy a medián vstupní hodnoty HbA_{1c} činil 8 %. Před vstupem do studie prodělalo 73,1 % pacientů nejméně 1 kardiovaskulární příhodu (70 % ICHS, 24 % periferní aterosklerózu, 22 % cerebrovaskulární onemocnění). Medián doby sledování dosáhl 3,2 roku.

Výsledky

K některé příhodě z primárního sledovaného parametru došlo u 11,4 % pacientů ze skupiny s exenatidem (3,7 příhody/100 pacientoroků) a u 12,2 % pacientů s placebem (4,0 příhody/100 pacientoroků): poměr rizik 91, 95% CI 0,83–1,00 (populace s léčebným záměrem – ITT). Exenatid vykázal non-inferioritu v porovnání s placebem z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti ($p < 0,001$) ale neprokázal superioritu v porovnání s placebem z hlediska snížení výskytu sledovaných kardiovaskulárních příhod ($p = 0,06$).

Mezi oběma terapeutickými skupinami nebyly zjištěny významné rozdíly v kardiovaskulárních příčinách úmrtí, ve výskytu fatálního či nefatálního infarktu myokardu, hospitalizací pro srdeční selhání, hospitalizací z důvodu akutního koronárního syndromu, v incidenci akutní pankreatitidy, karcinomu pankreatu a závažných nežádoucích příhod.

Závěr

Autoři studie EXSCEL došli k závěru, že u pacientů s diabetem 2. typu a širokým spektrem kardiovaskulárního rizika se incidence významných kardiovaskulárních příhod při podávání exenatidu a placeba významně nelišila.

Zdroj: Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28; 377(13): 1228–1239.



Edukace diabetiků – část 2.

V minulém čísle jsme si ukázali, že poučování, vysvětlování nebo dávání nevyžádaných dobrých rad není efektivním způsobem edukace. Ve většině případů vede k probuzení „obhajovacího reflexu“ a dostáváme se do komunikační PASTi (poučování, arogance, stres, tenze). Pacient bývá pasivní v řešení problému a místo toho hledá způsob, jak zdůvodnit, proč naše doporučení nemůže dodržovat.

Předpokladem pro úspěšnou edukaci je vytvořit podmínky nezbytné pro efektivní učení:

1. Pocit bezpečí a respektu.
2. Smysluplnost.
3. Motivace.
4. Spolupráce.
5. Přiměřenost.
6. Svobodná volba.
7. Zpětná vazba.

Podívejme se v tomto díle podrobněji na první z nich, pocit bezpečí a respektu.

Ve chvíli, kdy máme strach, nemůžeme se pořádně soustředit a přijímat informace. Náš mozek funguje tak, že všechny signály, informace a podněty vyhodnotí nejdříve podle toho, zda jsou pro nás bezpečné nebo ne. V případě, že pocítí nebezpečí, tak zapojí emoční centra, která reagují rychleji než mozková kůra a proces učení je znemožněn. Je dobré si uvědomit, že nejde jen o ohrožení fyzické (riziko pádu, napadení jiným člověkem, psem...), ale také psychické (někdo se zlobí, obviňuje nás, dává najevo, že nás považuje za hloupé, vyvyšuje se nad námi, nebo máme pocit viny, trapnosti...).

Člověk se cítí v bezpečí, když má pocit, že je **přijímán, respektován a není hodnocen**. Pacienti by neměli mít strach, výčitky, pocit selhání nebo obtěžování. Důležité při vytváření bezpečného prostředí je **kvalitní naslouchání, projevení zájmu, poskytnutí prostoru**. Dát pacientovi **možnost hovořit o sobě a svých pocitech, problémech**

a představách o nemoci a budoucnosti. Je dobré vycházet z toho, co pacient ví, o čem přemýšlí, co ho zajímá. To předpokládá náš zájem a vytvoření prostoru, aby nám to mohl sdělit. Výhodné je, když většinu času mluví pacient a my pro to připravíme půdu, např. vhodnými otázkami.

Už při prvním kontaktu s pacientem je prospěšné **zjistit, jaký je důvod návštěvy a očekávání**. „Kdo vás posílá? Proč?“ „Co vás sem přivádí?“ „Proč jste chtěl změnit svého lékaře?“ „Jaké máte potíže?“ „Co od léčby očekáváte?“ „Co očekáváte od kontrol v diabetologické ambulanci?“ Další vhodné **otázky se týkají informací, které o diabetu pacient má**: „Myslíte si, že cukrovku máte?“ „Co si o své cukrovce myslíte?“ „Co už o cukrovce víte?“ „Co byste se ještě chtěl dozvědět?“ „Setkal jste se ve svém okolí, v rodině s někým s touto nemocí?“ Jedním ze způsobů, jak projevit zájem a získat základní informace, může být jednoduchá otázka „Jak vypadá váš běžný den?“

Pacient by měl mít pocit, že **náš zájem o něj je skutečný** a že se **mu snažíme porozumět**, a to i tomu, co by mohl vnímat jako svoje případné neúspěchy nebo selhání. I když víme, co máme dělat, často se podle toho nechováme. Po našich pacientech, diabetících, však požadujeme celoživotní dodržování režimu. Při kontrolách v ambulanci často vysvětlují a zdůvodňují, proč přibrali, proč se nemohli pohybovat, proč měli vysokou či nízkou glykemii, atp. Pacienti by neměli mít pocit, že je vyslyšíme nebo se na ně zlobíme. Pomůže, když budeme **respektovat jejich limity a projevíme alespoň základní porozumění s jejich současnou situací**. „Rozumím tomu, že starosti, které nyní máte o svou nemocnou manželku, vám nedávají prostor, abyste myslel na sebe.“ „Je dobře, že jste si svatbu vnučky užil a nyní se už můžete vrátit do svých zaběhlých kolejí.“ „Chápu, že když jste měl horečku, tak jste toho moc nenachodil, a hlavně jste odpočíval.“



Pomocí může být společné **hledání řešení vzniklé situace, jak ji řešit příště**. „Když budete mít podobný večírek, jak to uděláte s aplikací inzulínu?“ „Jak vyřešíte, když se vám stane, že si zapomenete opět vzít léky s sebou na chalupu?“ „Co jiného můžete dělat místo jízdy na kole a procházek, když zrovna prší?“ „Jak upravíte jídlo doma, když v práci budete mít oslavu?“ „Jelikož taková situace může znovu nastat, jak byste ji řešil příště?“ Důležité je **ujištění, že je to lidské někdy „sejít z cesty“, podstatné je se na cestu zpět bez výčitek vrátit**. „Nejsme stroje. Stane se, že porušíte návyky, které jste si pěstovali. Sám říkáte, že už máte opět opravené kolo a začnete jezdit.“ „Této situaci se nelze vyhnout úplně.“ „Život přináší různé nástrahy.“

Vhodným nástrojem k vyjádření zájmu a respektu je **pojmenování pocitů, které pacient má a my to vnímáme**: „Jako byste měla obavy z toho, jak na tu změnu zareaguje partner.“ „Není snadné být pořád sama doma.“ „Teď vás to zarazilo.“ „Vidím, že máte

strach z aplikace inzulínu.“ Stejně můžeme **popisovat i své pocity**. „Mám strach, že se u vás rozvinou pozdní komplikace, když nic nezměníte.“ „Mám o vás obavy.“ „Těší mě, že se vám daří.“ Takové reakce mají navíc potenciál snížit obavu pacienta z hodnocení a mohou zvýšit jeho otevřenost (a tím i přesnost informací, které získáváme, a pacientovu motivaci).

Pocit bezpečí zvyšuje známé prostředí, stanovení hranic a pravidel. Již při první návštěvě pacienta seznámíme s tím, jak to u nás v ordinaci chodí, co dělá sestra, co lékař, jaká vyšetření ho čekají... Pacient také očekává, že informace, které v ordinaci sdílí, budou důvěrné. Vhodné je, když může být s lékařem v ambulanci sám a samozřejmě když slova nebudou slyšet do čekárny.

V příštím díle se budeme věnovat smysluplnosti a motivaci.

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

FOTÍTE RÁDI?

Vážení a milí čtenáři,

rádi fotíte přírodu, města, zajímavé momenty (třeba z lékařského kongresu), či místa? Chtěli byste se s námi podělit Vašimi fotografickými „úlovky“? Zašlete nám své nejpovedenější snímky na email: info@atmediprint.cz. Všechny fotografie umístíme do Galerie na stránkách www.vvdcasopis.cz, kde budete moci hlasovat pro ty, které se Vám líbí nejvíce. Fotografie s největšími počty hlasů budeme zveřejňovat na titulních stranách časopisu Výhledy a výzvy diabetologie.

Těšíme se na Vaše emaily 😊

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

s příchodem podzimního období se každoročně zájem poskytovatelů zdravotních služeb pozvolna upíná k tématům, která budou aktuální v nadcházejícím účetním období, kterým bude rok 2018. Z témat spojených s provozem vašich ambulancí to je jako každoročně zejména **problematika úhrad za zdravotní služby poskytnuté vašim pacientům a jejich kontroverzní regulace a limity (tzv. zastropování)**. Podzim však nebude jen o úhradách, mezi další diskuzní body bude určitě patřit dlouhodobě plánovaná **elektronická preskripce či systém elektronické evidence tržeb (tzv. EET), o kterých pro vás připravujeme listopadový workshop**, abychom si je blíže představili.

Vyúčtování 2017

V rámci vyúčtování úhrady zdravotních služeb za rok 2016 se velká většina z vás na právní podporu Pracovní skupiny OSDA obracela zejména v otázce uplatněných regulačních mechanismů za preskripci a vyžádanou péči u zaměstnaneckých pojišťoven. Některé z těchto případů jsou stále v jednání, ale většina je již úspěšně dokončena. Obdobnou situaci proto očekáváme i stran vyúčtování aktuálního roku 2017.

Určitě je dobré si opět připomenout, že **vyhláška i úhradové dodatky přímo počítají s podmínkami, za kterých se regulační srážky za preskripci a vyžádanou péči neuplatní**. Jedním z mechanismů je právě námi opakovaně zmiňované a využívané **odůvodnění nezbytnosti poskytnutých hrazených služeb, na jejichž základě došlo k překročení průměrných úhrad referenčního období**. V takovém případě musí vzít zdravotní pojišťovna uplatněnou regulační srážku zpět. S ohledem na to, že v rámci úhrad není příliš institutů, které by byly v náš prospěch, je možné, respektive nezbytné, chceme-li usilovat o ekonomickou efektivitu našeho podnikání, tyto nárokové postupy důsledně využívat.

Úhrady 2018

Dohodovací řízení na rok 2018 pro nás bohužel opět skončilo nedohodou, tzn. **parametry úhrad i pro rok 2018 pro sektor ambulantních specialistů stanoví autoritativně Ministerstvo zdravotnictví formou úhradové vyhlášky**.



Mgr. Petr Panýr



Mgr. Ondřej Novák

V rámci dohodovacího řízení byl návrh poskytovatelů, prezentovaný konkrétně SAS ČR, velice vstřícný. Dokonce počítal s návratem ministerského vzorce z roku 2015, který by přinesl jednu výslednou hodnotu bodu, pro každého poskytovatele individuálně určenou podle jeho vlastních vstupních ukazatelů, která by se snižovala od hodnoty bodu 1,10 Kč. Dále by návrh umožňoval odůvodnění nezbytnosti poskytnuté péče nad referenční průměr na jednoho unikátního pojištěnce a vrátil tak zpět alespoň nižší úhradu než žádnou, tedy ustanovení, které se mišlo vyhláškou v roce 2014 a představovalo závan logiky a smyslu v úhradě za zdravotní služby.

Bohužel, požadavky pojišťoven byly opět v opačném spektru výše možné úhrady, a proto byla nedohoda v našem segmentu již tradičním výsledkem tohoto klání. **Obáváme se též, že o jednom z návrhů ještě v příštích letech uslyšíme. VZP přišla s novinkou v oblasti laboratorní péče, kterou by primárně nakupoval poskytovatel pro své pacienty za finanční úhradu poskytnutou ze strany zdravotní pojišťovny**, i zde by hrálo rozhodující roli referenční období poskytovatele a průměrné sazby, tedy se nelze zbavit dojmu, že by to byl jen další dílek v náš neprospěch, další mechanismus, na základě kterého by pojišťovny mohly naše příjmy regulovat a tak v konečném důsledku snižovat. A to zatím zcela pomíjíme fakt, jak by vůbec fungoval přímý nákup a prodej této péče ve vztahu poskytovatel – laboratoř. Doufejme jen, že pro rok 2018 v tomto návrhu nebude ministerstvo zdravotnictví hledat inspiraci.

V době redakční uzávěrky jsme již také měli možnost seznámit se s ministerským návrhem úhradové vyhlášky na rok 2018 zaslaným do připomínkového řízení. Nejedná se tedy o materiál definitivní,



ale zásadní posun v náš prospěch již dle zkušeností z let minulých neočekáváme.

V každém případě, ministerstvo zdravotnictví předložilo pro náš segment model úhrad téměř totožný s tím, který platil pro rok 2017, s několika málo odchylkami, které, bohužel, z větší části hodnotíme jako odchylky v náš neprospěch. Lze tedy očekávat následující:

- jednotná hodnota bodu ve výši 1,03 Kč;
- **„zastropování“ úhrady na úrovni 101,5 %** průměrné úhrady dosažené v referenčním roce, kterým bude rok 2016 (zde je oproti znění poslední úhradové vyhlášky jasné zhoršení, které představuje snížení možného procentního nárůstu maximální roční úhrady poskytovatele – v roce 2017 mohl nárůst činit až 3 % oproti roku referenčnímu, pro rok nadcházející ministerstvo, přes všeobecně pozitivní vývoj ekonomiky i predikci nárůstu výběru pojistného, umožní růst příjmů ambulantních specialistů jen o 1,5 % oproti roku referenčnímu). Jak je z výše uvedeného popisu zřejmé, ministerstvo zdravotnictví i nadále aplikuje limitní strop úhrady vycházející z referenčního období a určující maximální úhradu, nad kterou je naše práce poskytována ZDARMA, tedy systém, který je ve světle dřívějších nálezů Ústavního soudu ČR, zejména nálezu z roku 2013, kterým byla zrušena tehdejší úhradová vyhláška, téměř jistě protiústavní. **Pokud byly jakékoliv zdravotní služby řádně poskytnuty, měly by být řádně uhrazeny. Je až neuvěřitelné, že tato jednoduchá premisa se ve zdravotnictví neuplatňuje, respektive je nastaveným systémem úhrad vlastně přímo vyloučena.** Z tohoto pohledu je proto zarážející, jak málo ambulantních specialistů, včetně našeho oboru, s tímto systémem aktivně projevuje svůj nesouhlas;
- předběžná měsíční úhrada ve výši jedné dvanáctiny 101,5 % objemu celkové úhrady za referenční rok 2016;
- jako nový prvek je zařazena **úhrada ve výši 1,70 Kč za každou** poskytovatelem vystavenou a pojišťovnou uznanou **položku na receptu v elektronické podobě** v hodnoceném období, na základě které dojde k výdeji léčivých

přípravků plně či částečně hrazených z veřejného zdravotního pojištění (podle důvodové zprávy se jedná o kompenzaci nákladů spojených se zavedením elektronické preskripce, tedy zejména nákladů na připojení k internetu, elektronický recept a elektronický podpis; současně je to možný způsob navýšení příjmů, avšak s ohledem na strukturu příslušné přílohy č. 3 úhradové vyhlášky není v tuto chvíli jednoznačné, zda tato úhrada půjde případně přes limit daný výše popsaným zastropováním celkové maximální úhrady za rok 2018 – přesto věříme, že s ohledem na smysl příslušné kompenzace tato bude hrazena i nad vypočtený strop maximální úhrady);

- **regulace preskripce již při překročení 100 %** průměrných nákladů na preskripci dosažené v referenčním období (zde jde opět oproti roku 2017 o zhoršení podmínek, kdy dříve regulace nastupovala až po překročení 102 % nákladů dosažených v referenčním roce) – **zdá se, že po několika letech mírnějších postihů za nárůst preskripce rozhodlo ministerstvo o opačném trendu a aktivní, kvalifikovaná obrana proti vyčísleným regulacím tak bude opět nabývat na významu;**
- regulace vyžádané péče při překročení 102 % (tedy za stejných podmínek jako v roce 2017);
- ostatní parametry regulací, zejména pravidla pro jejich eliminaci (odůvodnění péče, nepřekročení zdravotně pojistného plánu zdravotní pojišťovny apod.) či jejich maximální výše (15 % objemu úhrady v hodnoceném roce) jsou zachovány v nezměněné podobě;
- opět bude poskytována **kompenzace za zrušené regulační poplatky (výkon 09543) ve výši 30 Kč za jeden výkon**, s omezením maximální úhrady podle roku 2014.

Uvidíme, jak navržený text úhradové vyhlášky ovlivní probíhající připomínkové řízení. Finální podoba bude uveřejněna ve Sbírce zákonů ČR nejpozději do 31. 10. 2017 a podrobně bude rovněž představena na našich podzimních workshopech, na které vás tímto srdečně zveme. Konkrétní termíny a místa konání workshopů vám budou oznámena prostřednictvím tradičních Newsletterů Pracovní skupiny OSDA.

Mgr. Petr Panýr, Mgr. Ondřej Novák

Přichází
čas...

...na nový rychleji působící bolusový inzulín,
který lépe napodobuje přirozenou sekreci
inzulínu zdravého člověka během jídla.^{1,2*}



Fiasp®

rychle působící inzulín aspart

Již brzy...

Zkrácená informace o léčivém přípravku Fiasp® 100 j./ml, injekční roztok v injekční lahvičce, Fiasp® FlexTouch® 100 j./ml, injekční roztok v předplněném peru, Fiasp® Penfill® 100 j./ml, injekční roztok v zásobní vložce

Složení: 1 ml roztoku obsahuje insulinum aspartum 100 jednotek (odpovídá 3,5 mg). **Indikace:** léčba diabetes mellitus u dospělých. **Dávkování:** dávkování je individuální podle potřeb pacienta. Fiasp® podaný subkutánní injekcí se má používat v kombinaci se střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem podávaným alespoň jednou denně. Při léčbě v režimu bazál-bolus může být přibližně 50 % této potřeby pokryto přípravkem Fiasp® a zbyvajících množství střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem. Celková denní potřeba inzulínu u dospělých se obvykle pohybuje v rozmezí 0,5 až 1,0 jednotky/kg/den. Zahájení léčby - pacienti s diabetem mellitem 1. typu: doporučená počáteční dávka u pacientů dosud neléčených inzulínem s diabetem 1. typu je přibližně 50 % celkové denní dávky inzulínu a má být rozdělena mezi jednotlivá jídla na základě jejich množství a složení. Zbývajících množství celkové denní dávky inzulínu má být podáváno ve formě střednědobě nebo dlouhodobě působícího inzulínu. Obecně platí, že pro výpočet počáteční celkové denní dávky inzulínu u inzulín naivních pacientů s diabetem 1. typu lze použít 0,2 až 0,4 jednotky inzulínu na kilogram tělesné hmotnosti. Pacienti s diabetem mellitem 2. typu: doporučená počáteční dávka je 4 jednotky na jedno nebo více jídel. Počet injekcí a následná titrace bude záviset na individuálních cílových hodnotách glykémie a na množství a složení jídel. Úpravu dávky lze provádět denně na základě hladiny glukózy v plazmě naměřené pacientem (SMPG) z předchozího(ch) dne(ů) podle tabulky uvedené v SPC. Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků: během převedení z jiných inzulínů podávaných v čase jídla a poté v počátečních týdnech je doporučeno pečlivě sledování hladiny glukózy. Převedení z jiného inzulínu podávaného v čase jídla lze provést na základě poměru jednotek jedna ku jedné. Převedení pacienta z jiného typu,

značky nebo výrobce inzulínu na přípravek Fiasp® musí probíhat pod lékařským dozorem a může vyžadovat změnu dávkování. **Způsob podání:** subkutánní podání: v čase jídla (nejdříve 2 minuty před začátkem jídla) s možností podání nejdříve do 20 minut od začátku jídla. **Kontinuální subkutánní inzulínová infuze (CSII):** přípravek Fiasp® lze použít pro CSII ve vhodných inzulínových infuzních pumpách a v takovém případě bude pokrývat jak potřebu bolusového inzulínu (přibližně 50 %), tak bazálního inzulínu. **Intravenózní podání:** v případě potřeby může být přípravek Fiasp® intravenózně podán zdravotnickým personálem. **Zvláštní skupiny pacientů:** bezpečnost a účinnost přípravku Fiasp® byla stanovena u starších pacientů ve věku 65 až 75 let. Doporučuje se pečlivě sledování hladiny glukózy a dávka inzulínu musí být upravena individuálně. Zkušenosti s léčbou u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené. Porucha funkce ledvin a jater může snižovat pacientovu potřebu inzulínu. Sledování hladiny glukózy má být u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. Bezpečnost a účinnost přípravku Fiasp® u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Ohledně dávkování nelze učinit žádná doporučení. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** vymečání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. Nedostatečné dávkování nebo přerušování léčby může vést k hyperglykémii a k diabetické ketoacidóze, které mohou mít fatální následky. Kombinace thiazolidindionů a inzulínových léčivých přípravků: pokud byly thiazolidindiony užívány v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy kongestivního srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik kongestivního srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba thiazolidindiony v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky. Pokud je tato kombinace použita, musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky kongestivního srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Thiazolidindiony musí být vysazeny, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních

příznaků. Zahájení inzulínové léčby a intenzifikace glykemické kontroly: intenzifikace nebo prudké zlepšení glykemické kontroly mohou být spojeny s přechodnou reverzibilní oftalmologickou poruchou refrakce, se zhoršením diabetické retinopatie, s akutní bolestivou periferní neuropatií a periferním otokem. Podávání inzulínu může způsobit tvorbu protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii. Ostatní viz SPC. **Významné interakce:** u řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem. Některé látky mohou snížit či zvýšit potřebu inzulínu. Blíže viz SPC. Betablokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykémie. Alkohol může zesílit nebo zeslabit hypoglykemický účinek inzulínu. Fiasp® nesmí být ředěn či mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky s výjimkou infuzních roztoků tak, jak je popsáno v SPC v bodě 4.2. **Těhotenství a kojení:** Fiasp® lze v těhotenství a během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** vybrané nežádoucí účinky: alergické reakce, hypoglykémie, lipodystrofie, reakce v místě injekce/infuze. Další viz SPC. **Balení:** lahvičky: 1 x 10 ml, Penfill®: 5 zásobních vložek po 3 ml, FlexTouch®: 5 předplněných per po 3 ml inj. roztoku. **Uchování:** před otevřením při teplotě 2 °C – 8 °C. Chránit před mrazem a světlem. Během používání či jako zásobní: neuchovávejte při teplotě nad 30 °C, chraňte před mrazem a světlem. Injekční lahvičky a FlexTouch® lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C), Penfill®: chraňte před chladem. **Doba použitelnosti:** před otevřením 30 měsíců. Během používání nebo jako zásobní: maximálně 4 týdny. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 9.1.2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** lahvičky: EU/1/16/1160/007, Penfill®: EU/1/16/1160/010, FlexTouch®: EU/1/16/1160/005 **Další informací získáte z SPC, přibílové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33C, 160 00 Praha 6.

* Ve srovnání s inzulínem NovoRapid® (zkrácená informace o přípravku NovoRapid® se nachází na zadní straně tohoto listu).

Reference: 1. SPC přípravku FIASP®. 2. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycaemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). Diabetes Care. doi:10.2337/dc16-1771.



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

Fiasp®
rychle působící inzulín aspart

DAI_302/17

Zkrácená informace o léčivém přípravku NovoRapid® 100 j./ml, injekční roztok v injekční lahvičce, NovoRapid® FlexPen® 100 j./ml, injekční roztok v předplněném peru, NovoRapid® Penfill® 100 j./ml, injekční roztok v zásobní vložce, NovoRapid® PumpCart® 100 jednotek/ml, injekční roztok v zásobní vložce

Složení: Insulinum aspartum, 100 j./ml inj. roztoku. **Indikace:** léčba diabetus mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 1 rok a starších. **Dávkování a způsob podání:** subkutánní podání. Individuální potřeba obvykle v rozmezí 0,5 až 1,0 jednotka/kg/den. Normálně se má podávat v kombinaci se střednědobé nebo dlouhodobé působícím inzulínem. NovoRapid® má rychlejší nástup a kratší trvání účinku než rozpustný humánní inzulín a obecně se má vzhledem k rychlejšímu nástupu účinku podávat těsně před jídlem. V případě potřeby lze podat krátce po jídle. Aby bylo dosaženo optimální glykemické kontroly, je doporučeno monitorování glukózy v krvi a úprava dávky inzulínu. Přechod z jiných inzulínových léčivých přípravků může vyžadovat úpravu dávky přípravku NovoRapid® a dávky bazálního inzulínu. Přípravek lze používat k CSII v pumpách vhodných k infuzi inzulínu. NovoRapid® používány v inzulínové infuzní pumpě se nesmí mísit s dalšími inzulínovými léčivými přípravky. Pacienti, kterým je NovoRapid® podáván formou CSII, musejí mít v zásobě náhradní způsob podání inzulínu pro případ selhání inzulínové pumpy. NovoRapid® PumpCart® lze používat pouze spolu s inzulínovými infuzními pumpovými systémy, určenými pro použití s touto zásobní vložkou, jako například s inzulínovými pumpami Accu-Chek® Insight a YpsoPump®. Nesmí být použit se žádnými jinými aplikátory, které nejsou určeny pro NovoRapid® PumpCart®, protože by mohlo dojít k nesprávnému dávkování inzulínu a následně hyper- či hypoglykémii. Podrobný návod na použití viz příbalová informace. V případě potřeby lze NovoRapid® podat též intravenózně; tuto aplikaci musí provádět lékař či ostatní zdravotnický personál. **Zvláštní skupiny pacientů:** sledování hladiny glukózy má být intenzifikováno u starších pacientů a u pacientů s renálním nebo jaterním poškozením. Renální nebo jaterní poškození může u pacientů snížit potřebu inzulínu. Bezpečnost a účinnost přípravku NovoRapid® u dětí ve věku

do 2 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Těhotenství a kojení:** NovoRapid® může být používán během těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění:** cestování mezi různými časovými pásmy může znamenat, že pacient bude muset užívat inzulín a přijímat jídla v odlišných časech. Nesprávné dávkování nebo přerušení léčby, zvláště u pacientů s diabetem mellitus 1. typu, mohou vést k hyperglykémii a diabetické ketoacidóze. Vynechání jídla, neplánovaná namáhavá fyzická zátěž nebo dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu mohou vést k hypoglykémii. Těžká hypoglykémie a hyperglykémie mohou být potenciálně letální. Pacienti, kteří mají výrazně zlepšenou kontrolu glykémie, mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykémie. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. Pokud dojde k hypoglykémii, projeví se dříve po injekci ve srovnání s rozpustným humánním inzulínem. Je třeba zvážit rychlý nástup účinku u pacientů s doprovodnými nemocemi nebo s léčbou, kdy může být očekávána zpožděná absorpce jídla. Je-li pacient převeden na jiný typ inzulínových léčivých přípravků, může dojít ke změně či potlačení časných varovných příznaků hypoglykémie. Pacienti, převedení na přípravek NovoRapid® z jiných typů inzulínu mohou potřebovat zvýšený počet injekcí denně nebo změnu dávky. Převedení pacienta na jiný typ nebo druh inzulínu musí být provedeno pod přísnou lékařskou kontrolou. Mohou se objevit reakce v místě vpichu – obvykle přechodné. Pravidelné obměňování injekčního místa v rámci jedné oblasti snižuje riziko vzniku těchto reakcí. Ve vzácných případech si mohou reakce v místě vpichu vyžádat vysazení přípravku NovoRapid®. Hypoglykémie může představovat riziko při řízení či obsluze strojů. **Vyvarování se náhodných záměňůvek v medikaci: Pacienti musí být poučeni, že mají před každou injekcí zkontrolovat štítek na inzulínu, aby se vyhnuli náhodné záměně přípravku NovoRapid® za jiné inzulínové přípravky. Významné interakce:* alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu. Pokud byl inzulín užíván v kombinaci s pioglitazonem, byly hlášeny případy srdečního selhání a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Pokud

je tato kombinace použita, mají být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Podávání inzulínu může způsobit vznik protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžádat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii. NovoRapid® nesmí být ředěn či misen s žádnými dalšími léčivými přípravky s výjimkou infuzních roztoků. **Nežádoucí účinky:** hypoglykémie je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem. Na počátku léčby (obvykle přechodné povahy): poruchy refrakce, reakce v místě vpichu, edém. Dale: anafylaktické reakce, lipodystrofie. Další viz SPC. **Balení:** lahvičky: 1 x 10 ml inj. roztoku, Penfill®: 5 zásobních vložek po 3 ml inj. roztoku, FlexPen®: 5 předplněných per po 3 ml inj. roztoku, PumpCart®: 5 zásobních vložek po 1,6 ml (odpovídající 160 jednotkám). **Uchovávání:** před otevřením při teplotě 2 °C – 8 °C. Chránit před mrazem. Během používání či jako zásobní: injekční lahvičky, Penfill® do 30 °C, chránit před chladem, mrazem a světlem. FlexPen® při teplotě do 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. PumpCart®: během používání do 37 °C, jako zásobní do 30 °C. Chraňte před chladem, mrazem a světlem. **Doba použitelnosti:** před otevřením 30 měsíců. Během používání nebo jako zásobní: injekční lahvičky, Penfill®, FlexPen®: maximálně 4 týdny do 30 °C. NovoRapid® PumpCart®: jako zásobní až 2 týdny do 30 °C. Poté může být používán až 7 dní při teplotě do 37 °C v inzulínových infuzních pumpových systémech. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení/prodloužení:** 7.9.1999/30.4.2009. **Datum poslední revize textu:** 06/2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** lahvičky: EU/1/99/119/001, Penfill®: EU/1/99/119/003, FlexPen®: EU/1/99/119/009, PumpCart®: EU/1/99/119/024. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.

* Všímněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

FLEXIBILNÍ POUŽITÍ VE SCHVÁLENÝCH INDIKACÍCH¹

Přesvědčivé výsledky u vhodných pacientů s diabetes mellitus 2. typu¹

Janumet[®]

(sitagliptinum/mefformini hydrochloridum)

Míra kardiovaskulární
bezpečnosti potvrzena
studii TECOS.²



Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

Terapeutické indikace: spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni pomocí dietních a režimových opatření a maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, nebo u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací sitagliptinu a metforminu v jednotlivých tabletách. Janumet je též indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) nebo v kombinaci s thiazolidindionem (TZD) spolu s dietními a režimovými opatřeními, pokud maximální tolerovaná dávka metforminu a sulfonylurey nebo TZD neposkytuje adekvátní kontrolu glykémie. Janumet je též indikován v kombinaci s inzulínem jako doplněk k dietním opatřením a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u pacientů, pokud stabilní dávka inzulínu a metforminu samotných neposkytuje odpovídající kontrolu glykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; všechny typy akutní metabolické acidózy, diabetické prekóma; závažné renální selhání (GFR <30 ml/min); akutní stavy, které mohou narušit renální funkci; akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii; poškození jater; akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus; kojení. **Dávkování a způsob podání:** u dospělých s normální funkcí ledvin (GFR ≥90 ml/min) 2x denně p.o. v průběhu jídla. Obvyklá zahajovací dávka musí obsahovat sitagliptin v množství 50 mg dvakrát denně plus již užívanou dávku metforminu. U dospělých se středně závažnou poruchou funkce ledvin (GFR 30–60 ml/min) je třeba upravit (snížit) dávku dle stupně ledvinového postižení – blíže viz úplný Souhrn informací o přípravku. Pokud je Janumet užíván v kombinaci s SU nebo inzulínem, může být potřebná dávka SU nebo inzulínu nižší, aby se snížilo riziko hypoglykémie. U pacientů s mírným poškozením ledvin není nutná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost přípravku Janumet u dětí a dospívajících od narození do 18 let nebyla stanovena. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech. Janumet má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci. Při podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na sitagliptin přerušete podávání přípravku Janumet. V peregistračním období byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Janumet a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Janumet se má vysadit. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu. V případech výskytu jakéhokoliv typu acidózy je třeba podávání přípravku Janumet ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. V průběhu léčby je třeba pravidelně sledovat sérové koncentrace kreatininu. Přípravek Janumet je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Janumet nemá být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. Janumet se musí vysadit před vyšetřením nebo v době vyšetření pomocí kontrastních látek s obsahem jódu a znovu nasadit 48 hodin po vyšetření a pouze po ověření normální funkce ledvin.

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: souběžné použití s alkoholem se nedoporučuje. Doporučuje se pečlivé monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky, beta-2-agonisty a ACE inhibitory. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci, má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Janumet se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení.

Nežádoucí účinky: S přípravkem Janumet tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána jeho bioekvivalence se sitagliptinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášenými NÚ byly nauzea, zvracení, flatulence, zácpa, bolest hlavy a sucho v ústech. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci s SU a inzulínem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost není známa): reakce přecitlivělosti včetně anafylaxe, intersticiální plicní nemoc, angioedém, vyrážka, kopřivka, kožní vaskulitida a exfoliativní kožní stavy včetně Stevens-Johnsonova syndromu, pankreatitida, artralgie, myalgie, bolesti v končetinách a zádech, zhoršení renálních funkcí včetně akutního selhání ledvin, pruritus, bulózní pemfigoid a artopatie. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že při použití sitagliptinu byly hlášeny případy závratí a somnolence. Pacienti mají být upozorněni na možnost hypoglykémie při kombinaci s SU či inzulínem. **Druh obalu a velikost balení:** Neprůhledné blistry (PVC/PE/PVDC a hliník). V ČR je k dispozici balení po 56 a 196 potahovaných tabletách. **Uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Reg. čísla:** EU/1/08/455/001 – 22. **Datum první registrace:** 16. 7. 2008 **Poslední revize textu:** 9. 6. 2017.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentině 3336/4, 150 00 Praha 5, www.msd.cz.

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Reference: 1. SPC Janumet. 2. Green JB et al. *N Engl J Med.* 2015;373:232–242.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2017. 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

10-2018-DIAB-1235388-0000