

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

Inhibitory SGLT2 dokáží u starších pacientů oddálit další pokles eGFR, pokud je vstupní eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m².

str. 120

Zprávy z kongresů

Antivirotika mohou zpomalit ztrátu sekrece inzulínu u nově zjištěného diabetu 1. typu.

str. 141

Zprávy z kongresů

Cílem spolupráce mezi diabetologickou a vakcinologickou společností by měla být možnost očkovat pacienty s diabetem proti chřipce také v ambulancích diabetologů.

str. 147



Novapio plus

pioglitazon/metformin hydrochlorid



METFORMIN
+
PIOGLITAZON
V 1 TABLETĚ
NEBSAHUJE
LAKTÓZU¹

JEDINÁ FIXNÍ
KOMBINACE
METFORMINU
A
PIOGLITAZONU
V ČR⁴

NOVINKA

ÚČINNOST

- Vyšší účinnost fixní kombinace na snížení HbA1c, IFG a IR než jednotlivé složky
- Lék volby (metformin) potencovaný specifickým účinkem pioglitazonu
- Pro léčbu dospělých diabetiků 2. typu, zejména s nadváhou^{1,2,3}

BEZPEČNOST

- Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážen přímý přechod z monoterapie metforminem na léčbu přípravkem Novapio Plus¹
- Méně časté vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků^{1,2}

BEZ DOPLATKU

56x 15 mg/850 mg
Dávkování 2x denně¹



Léčivý přípravek **Novapio Plus** kombinuje dvě antihyperglykemické léčivé látky s doplňujícím se mechanismem účinku¹.

Zkrácená informace o přípravku: Novapio Plus 15 mg/850 mg potahované tablety. Složení: Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazonu (ve formě pioglitazon-hydrochloridu) a 850 mg metformin-hydrochloridu. **Indikace:** Přípravek je indikován jako léčivý přípravek druhé volby k léčbě dospělých pacientů s diabetem mellitus 2. typu, a to zejména pacientů s nadváhou, u kterých není možno dosáhnout dostatečné úpravy glykémie užíváním maximální tolerované dávky samotného perorálního metforminu. **Dávkování:** U dospělých s normální funkcí ledvin je doporučena dávka 30 mg pioglitazonu plus 1 700 mg metformin-hydrochloridu denně. U starších pacientů má být léčba zahájena co nejnižší dávkou a je třeba monitorovat funkci ledvin. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku pacientům s poruchou ledvin. Pacienti s poruchou funkce jater by přípravek užívat neměli. **Způsob podání:** Tablety se mají polykat a zapít sklenicí vody. Užívání přípravku Novapio Plus s jídlem nebo těsně po jídle může snížit gastrointestinální příznaky spojené s léčbou metforminem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku; srdeční selhání nebo srdeční selhání v anamnéze; probíhající nebo prodělaná rakovina močového měchýře; nevyšetřená makroskopická hematurie; akutní nebo chronické onemocnění, které může vyvolat tkáňovou hypoxii; porucha funkce jater; akutní otrava alkoholem, alkoholismus; jakýkoli typ akutní metabolické acidózy; diabetické prekóma; závažné renální selhání; akutní stav, který by mohl vést ke snížení funkce ledvin; intravaskulární podání jódových kontrastních látek; kojení. **Zvláštní upozornění:** Při podávání přípravku existuje riziko vzniku laktátové acidózy. Je třeba věnovat pozornost renální funkci. Pioglitazon může způsobit retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku starším pacientům. Před zahájením léčby pioglitazonem mají být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře. Je doporučeno sledování jaterních funkcí. Může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti. Mohou být ovlivněny hematologické parametry, glykemie i zrak. Vysazení přípravku je třeba u operací s celkovou, spinální nebo epidurální anestézií a při zobrazovacích vyšetřeních (jódované kontrastní látky). Léčba pioglitazonem může vést k obnově ovulace u pacientek se syndromem polycystických ovarií. Existuje zvýšené riziko zlomenin. **Významné interakce:** Nedoporučuje se souběžné použití metforminu a alkoholu; souběžné použití jódových kontrastních látek je kontraindikováno; opatrnosti je třeba při podání s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit renální funkci. Je nutná kontrola glykemie při současném podávání pioglitazonu s gemfibrozilem, rifampicinem, glukokortikoidy, beta-2-agonisty, diuretiky a ACE-inhibitory. **Fertilita, těhotenství, kojení:** Užívání přípravku se nedoporučuje ženám ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Přípravek nemá být podáván během těhotenství. Kojící pacientky přípravek užívat nesmí. **Hlavní nežádoucí účinky:** Na počátku léčby se mohou objevit bolest břicha, průjem, ztráta chuti k jídlu, nauzea a zvracení. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté, ale obvykle v mnoha případech spontánně zmizí. Laktátová acidóza je vážný nežádoucí účinek, který se může velmi vzácně objevit a ostatní nežádoucí účinky jako například zlomeniny kostí, zvýšení tělesné hmotnosti a otok se mohou objevit často. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Blistr PA/Al/PVC-Al obsahující 28 nebo 56 potahovaných tablet (na trhu nemusí být všechny velikosti balení). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novatin Limited, 230, Second Floor Eucharistic Congress Road, Mosta, MST 9039, Malta. **Registrační číslo:** 18/182/17-C. **Datum revize textu:** 8. 6. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.**

Reference: 1. SPC přípravku Novapio plus, datum revize textu 8. 6. 2023 2. Fixní kombinace pioglitazonu s metforminem působí proti nealkoholové steatóze jater. *Wchledy a výzvy diabetologie* 2023;8(4) 3. Nově k dispozici fixní kombinace pioglitazonu a metforminu v jedné tableti. *Kazistiky v diabetologii* 21;4;2023 4. SUKL.CZ [online] ATC skupina A10BD05 [cit. 16-10-2023]: [https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/ \(vyhledani ATC A10BD05 \(fixni kombinace metformin a pioglitazon\)\)](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/ (vyhledani ATC A10BD05 (fixni kombinace metformin a pioglitazon)))

Určeno pro odbornou veřejnost.

NOVAP/09/27/2023

Novatin s.r.o. info@novatin.com

www.novatin.com

V Sadech 1081/4a | 160 00 Praha 6

+420 800 305 503

novatin

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., FACP, FEFIM
MUDr. Eva Račická

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

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

Tisk

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

Odmítnutí odpovědnosti

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

Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2023

Foto na titulní straně:

Kunětická hora

Z archivu čtenáře časopisu.



OBSAH

Editorial str. 115

Novinky ze světové odborné literatury str. 117

- Kardiovaskulární bezpečnost sulfonylurey jako druhého nasazeného antidiabetika u pacientů s diabetem 2. typu
– komentář doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.
- Slibný perorální inhibitor PCSK9 ve vývoji
– komentář prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
- Inhibitory SGLT2 u starších pacientů s diabetem 2. typu a diabetickým onemocněním ledvin – komentář doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.
- Výskyt a reakce organismu na hypoglykémii navozenou dvojnásobnou a trojnásobnou dávkou inzulínu decodec podávaného 1x týdně a inzulínu glargin U100 podávaného 1x denně – komentář as. MUDr. Jan Brož, Ph.D.
- Vliv tirzepatidu na glomerulární filtraci odhadnutou z cystatinu C u pacientů s diabetem – komentář MUDr. Eva Papežová
- Riziko demence při podávání inzulínu v léčbě diabetu 2. typu
– komentář doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.
- Vliv infekce COVID-19 na incidenci diabetu 1. typu dle dánského národního registru – komentář prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.
- Fixní kombinace pioglitazonu s metforminem působí proti nealkoholové steatóze jater – komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
- Diabetes a další komplikace u pacientů s generalizovanou lipodystrofií – výsledky tureckého registru – komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Letem světem str. 132

Gerontodiabetologie str. 134

- Deintenzifikace léčby antidiabetiky s rizikem hypoglykémie u starších pacientů – komentář MUDr. Lucie Tománková

Aktuální statistiky str. 137

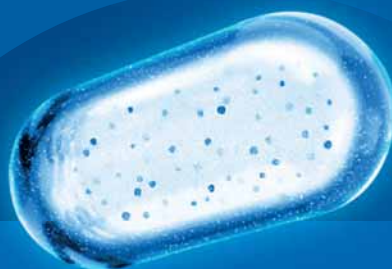
Inspirativní osobnosti str. 140

MUDr. Zuzana Fedáková

Zprávy z kongresů str. 141

- Z kongresu EASD 2023
- Kyselina bempedoová – nová hypolipidemická léčba
- Rybelsus® – srdeční záležitost
- Očkování proti chřipce u diabetiků – co ukazuje český diabetologický registr

Glucophage XR



**Vyšší adherence
díky dávkování jednou denně¹**

500 mg

750 mg

1 000 mg



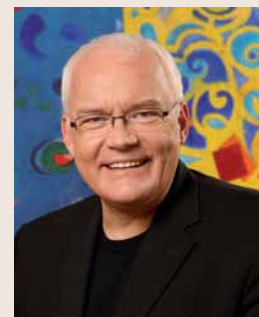
Reference: 1. SPC Glucophage XR.

CZ-GLUX-00053

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



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



Diabetologie coby hybatel vývoje a strůjce blížícího se chaosu, aneb aplikace teorie chaosu v praxi

Nikdo to nečekal. A jestli někdo ano, mlčel o tom, protože se bál ostrakizace. K čemu jinému by byl vystaven, kdyby začal bránit aplikaci úspěšné intervence obezity?

A teď považte. Z účinného antidiabetika (semaglutidu) se stal celosvětový hit. Neboť se zjistilo, že se po něm skutečně hubne. Nastala panika. Padají k zemi akcie pivovarů, výrobců cukrovin a potravinářských koncernů. Padnou dolů i ceny cukru, následně plodin, které jsou nemoderní a výživné (obiloviny, olejniny, luštěniny i brambory). To bude následováno propadem potřeby umělých hnojiv. Jejich výrobci nebudou mít odbyt. Bude přebytek zemního plynu (ze kterého se vyrábějí). Zchudne USA, které na břidlicovém plynu bohatě vydělává. Klesne produkce CO₂, neboť budou vybita stáda domácího skotu volně se potulující po jihoamerických pampách. Sv. Gréta si bude muset najít vedlejšák. Svět zachvátí krize, hladové bouře a...

Vše jenom proto, že bylo vyvinuto účinné antidiabetikum, jehož vedlejším účinkem (u hubených stařečků poměrně nežádoucím) je skutečně významná redukce tělesné hmotnosti.

Protože vývoj rezonuje s principem kyvadla, můžeme očekávat vývoj léčivých látek, které chuť k jídlu podporují. Neboť poptávka bude velká. Zkuste se zamyslet nad situací, kdy ztratíte chuť k jídlu. Postupně vás vše přestane bavit. Podlehnete melancholii, začnete usedavě štkát. A nebudete sami. Svět bude zaplaven sice štíhlými, ale neradujícími se osobami. Bystrý podnikatel pak vše napraví, vyvine amplifikátor chuti, založí řetězec ambulancí s názvem kupříkladu „McLifeBrillancy“, jejichž nedílnou součástí budou prostory pro Lukulské hody.

Nebylo by lepší řešit problematiku obezity pohybem? Jistěže bylo. Ale musíme si počkat na léčbu, která nás rozpohybje se stejnou potencí, jako nás zbavuje chuti k jídlu celý soubor antiobezitik.

Věřím, že jste přijali tento úvodník jako pokus o povzbuzení humorem. Skvělé výsledky lidského intelektu mají někdy nedozírné důsledky. Myslím však, že semaglutid nebude příčinou krize civilizace, ale že bude dokonalým příkladem pomoci potřebným.

Váš Milan Kvapil.

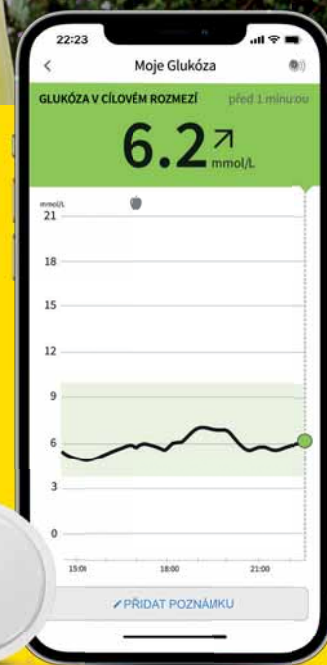
Inspirováno: <https://archiv.hn.cz/c1-67256300-kouznelky-na-hubnuti-desi-akcionare-firem-od-pivovaru-pres-cokoladovny-az-po-vyrobce-dialyzacnich-pristroju>



FreeStyle Libre 2



6,2 [↑] mmol/L



Nyní s automaticky¹ aktualizovanými hodnotami, které se každou minutu odesílají přímo do chytrého telefonu² vašeho pacienta

Vaši pacienti získávají údaje o hladinách glukózy v reálném čase, **KDYKOLI, KDEKOLI.**

Více na www.FreeStyleLibre.cz
Bezplatná infolinka | **800 189 564**



Jedná se o ilustrativní účely. Nejedná se o reálná data pacienta.

1. Hodnoty glukózy se v aplikaci FreeStyle LibreLink automaticky zobrazují pouze tehdy, pokud jsou chytrý telefon a senzor pacienta v dosahu připojení. 2. Aplikace FreeStyle LibreLink je kompatibilní pouze s určitými mobilními zařízeními a operačními systémy. Před použitím aplikace si přečtěte internetovou stránku www.FreeStyleLibre.cz, kde získáte další informace o kompatibilitě zařízení. Použití FreeStyle LibreLink vyžaduje registraci v LibreView.

Systém pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre 2 (Čtečka) je zdravotnický prostředek. Číslo notifikované osoby: 2797.

Výrobce: Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Čtečka systému pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre 2 při použití se sen-zorem FreeStyle Libre 2 je indikována pro měření hladin glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Čtečka a senzor mají sloužit jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku min. 18 let. Pečovatel zodpovídá za práci se čtečkou a senzorem nebo pomoc dítěti při práci se čtečkou a senzorem a také za interpretaci nebo pomoc dítěti při interpretaci zjištěných hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. **Vlastnosti:** Čtečka se používá k získávání hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. Poskytuje přístup k informacím o hodnotách glukózy a o systému a zobrazí aktuální hodnoty koncentrace glukózy společně s grafem a šipkou označující směr, kterým se hodnota koncentrace glukózy pohybuje. Fyziologické rozdíly mezi tkáňovým mokem a kapilární krvi mohou vést k rozdílu ve zjištěných hodnotách koncentrace glukózy. V době rychlé změny glykémie, např. po jídle, podání dávky inzulínu nebo po cvičení, mohou být pozorovány rozdíly v hodnotách koncentrace glukózy v tkáňovém moku a v kapilární krvi. Skenování by mělo být prováděno nejméně každých 8 hodin pro co nejpřesnější výsledky. Méně časté skenování může vést ke ztrátě údajů o naměřených hodnotách. Vestavěný glukometr lze použít ke kontrole ketolátek v krvi. Použití systému u dialyzovaných osob nebo osob mladších 4 let nebylo vyhodnoceno. Čtečka pracuje pouze se senzory FreeStyle Libre 2 a nelze ji použít s jinými senzory. Senzor FreeStyle Libre 2 automaticky komunikuje s čtečkou a může vám poskytovat alerty týkající se glukózy, pokud se rozhodnete tuto možnost zapnout. **Výstraha:** Pacienti by neměli ignorovat příznaky, které mohou být způsobeny nízkou nebo vysokou glykémií. Pokud mají příznaky, které neodpovídají hodnotám glukózy zjištěným senzorem, nebo pokud mají podezření, že jejich hodnoty mohou být nepřesné, lze hodnotu zkontrolovat provedením testu vpichem do prstu s použitím glukometru, případně by se měli ujistit, že se senzor neuvolnil. **Upozornění:** Čtečka je určena k použití pouze jednou osobou. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**

Systém pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre 2 (Senzor) je zdravotnický prostředek. Číslo notifikované osoby: 2797.

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

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

Výrobce: Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Aplikace FreeStyle LibreLink se používá společně s kompatibilním senzorem FreeStyle Libre 2 pro okamžité monitorování glukózy, je indikována pro měření hladin glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Aplikace a senzor mají sloužit jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku minimálně 18 let. Aplikace FreeStyle LibreLink je kompatibilní pouze s určitými mobilními zařízeními a operačními systémy. Použití Aplikace FreeStyle LibreLink vyžaduje registraci u LibreView. **Vlastnosti:** Spuštěním senzoru FreeStyle Libre 2 aplikací je možné vidět hodnoty koncentrace glukózy, kdykoliv je aplikace otevřená, automaticky aktualizované každou minutu. Senzor je možné i nadále skenovat, kdykoliv bude potřeba, například pro doplnění až po 8 hodinách chybějících dat nebo pro získání hodnot koncentrace glukózy při ztrátě signálu. Snadnost skenování senzoru se může u různých mobilních zařízení lišit. Fyziologické rozdíly mezi tkáňovým mokem a kapilární krvi mohou vést k rozdílu ve zjištěných hodnotách koncentrace glukózy. V době rychlé změny glykémie, např. po jídle, podání dávky inzulínu nebo po cvičení, mohou být pozorovány rozdíly v hodnotách koncentrace glukózy v tkáňovém moku a v kapilární krvi. **Výstraha:** Pacienti by se měli vždy nejprve poradit se svým lékařem, než provedou jakoukoliv zdravotní interpretaci a úpravu léčby na základě informací z měření. **Použítel:** Aplikace FreeStyle LibreLink, musíte mít také přístup k systému monitorování glukózy v krvi, protože aplikace jej neposkytuje. Pokud byl senzor FreeStyle Libre 2 spuštěn před použitím aplikace čtečkou FreeStyle Libre 2, nebude možné dostávat alerty z aplikace FreeStyle LibreLink. **Upozornění:** Aplikace FreeStyle LibreLink nainstalovaná v chytrém telefonu je určena pro použití jednou osobou. Kvůli riziku nesprávné interpretace informací o glukóze ji nesmí používat více než jedna osoba. FreeStyle LibreLink nesdílí data se čtečkami. **Kontraindikace:** Senzor musí být před snímkováním magnetickou rezonancí (MR) odstraněn. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**



Kardiovaskulární bezpečnost sulfonylurey jako druhého nasazeného antidiabetika u pacientů s diabetem 2. typu

Celonárodní skotská studie hodnotila bezpečnost derivátů sulfonylurey (SU) v porovnání s inhibitory DPP-4 (DPP-4i) a thiazolidindiony (TZD) nasazenými jako druhé antidiabetikum u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) z hlediska výskytu velkých kardiovaskulárních příhod (MACE) a celkové mortality. Ukázala, že tato třída antidiabetik by měla zůstat součástí armamentária diabetologů.

Metody

Jednalo se o kohortovou studii zahrnující pacienty, u nichž byl ve Skotsku do konce roku 2017 diagnostikován DM2, monoterapie metforminem nevedla ke kompenzaci $HbA_{1c} \leq 48$ mmol/mol a jako druhé antidiabetikum byl (po 1. 1. 2010) nasazen SU nebo DPP-4i nebo TZD. Primárním sledovaným parametrem byl výskyt MACE zahrnujících hospitalizaci pro infarkt myokardu, ischemickou CMP nebo srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Sekundárními sledovanými parametry byly jednotlivé složky MACE a celková mortalita. Pro zohlednění potenciálních zavádějících faktorů byla použita Coxova regresní analýza a metoda instrumentálních proměnných.

Výsledky

Zařazeno bylo 31 460 pacientů, z nichž 19 854 užívalo jako druhé antidiabetikum SU, 9 591 DPP-4i a 2 015 TZD. Průměrný věk byl 61 let, 61 % populace tvořili muži, délka trvání

diabetu byla 3,9 roku a vstupní HbA_{1c} 72 mmol/mol. Pacienti s SU byli mírně starší, měli vyšší vstupní HbA_{1c} , nižší BMI a více komorbidit než pacienti s DPP-4i/TZD.

Délka sledování byla zhruba 4 roky u pacientů léčených SU a zhruba 3 roky u pacientů s DPP-4i/TZD.

Porovnání SU s DPP-4i/TZD z hlediska výskytu MACE ukázalo poměr rizik (HR) 1,00 s 95% CI 0,91–1,09. Výsledek při použití multivariační Coxovy regrese byl podobný (HR = 1,02, 95% CI 0,91–1,13), stejně jako při použití 2 různých instrumentálních proměnných (HR = 1,03, 95% CI 0,91–1,16). Podobné výsledky ukázala i analýza jednotlivých složek MACE. Rovněž celková mortalita byla při nasazení SU i DPP-4i/TZD srovnatelná: dle Coxovy regrese HR = 1,03 (95% CI 0,94–1,13), dle 2 analýz s instrumentálními proměnnými HR = 1,04 (95% CI 0,93–1,17), resp. HR = 1,03 (95% CI 0,90–1,17).

Závěr

Tyto výsledky ukazují, že podávání SU jako druhého antidiabetika u pacientů s DM2 nezvyšuje kardiovaskulární riziko ani celkovou mortalitu v porovnání s nasazením DPP-4i či TZD.

Zdroj: Wang H, Cordiner RLM, Huang Y, et al; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Cardiovascular Safety in Type 2 Diabetes With Sulfonylureas as Second-line Drugs: A Nationwide Population-Based Comparative Safety Study. *Diabetes Care*. 2023 May 1; 46(5): 967-977.

Komentář

Rozsáhlá retrospektivní skotská studie, která zahrnuje přes 31 000 pacientů s diabetem 2. typu, srovnávala kardiovaskulární bezpečnost a celkovou mortalitu u druholiniové léčby deriváty sulfonylurey, gliptiny a thiazolidindiony s cílem ověřit kardiovaskulární bezpečnostní profil právě derivátů sulfonylurey. V době zahájení studie (v roce 2010) patřily tyto lékové skupiny k nejčastěji preskribovaným antidiabetikům.

Do studie byli zařazeni dospělí diabetici 2. typu s nedosaženou cílovou kompenzací (tj. HbA_{1c} vyšší než 48 mmol/mol, průměrně 72 mmol/mol) při monoterapii metforminem, u nichž byl jako lék druhé linie přidán derivát sulfonylurey (nejvíce gliklazid a glimepirid), gliptin či pioglitazon. Účastníci byli sledováni podle zvoleného cíle a typu přidání medikace po dobu 3–4 let. Ke statistickému zpracování použili



autoři velmi sofistikované metody, jejichž použitím minimalizovali riziko zkreslení.

Výskyt primárního cíle MACE a celkové mortality byl mezi skupinami zcela srovnatelný a statisticky nevýznamný (HR = 1, 95% CI 0,91–1,09, resp. 1,03, 95% CI 0,94–1,13) bez ohledu na použitou statistickou metodu.¹ Autoři uzavírají, že deriváty sulfonylurey přidané k metforminu nezvyšují kardiovaskulární riziko, ani celkovou mortalitu ve srovnání s gliptiny či thiazolidindiony.

Deriváty sulfonylurey jsou levná a účinná antidiabetika s prokázaným vlivem na redukci mikrovaskulárních komplikací,² k jejichž největším rizikům patří hypoglykemie a vzestup hmotnosti. O jejich kardiovaskulární bezpečnosti panovala nejistota, pramenící ze studií se staršími generacemi derivátů sulfonylurey, u kterých se ve srovnání s aktivním komparátorem (obvykle metforminem) objevila tendence ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku.^{3–5}



Pouze několik randomizovaných, kontrolovaných studií přímo porovnávalo deriváty sulfonylurey s aktivními komparátory; studie však byly primárně zaměřeny na zhodnocení efektivity aktivního komparátoru – SGLT2 inhibitoru či GLP-1 receptorového agonisty (např.⁶⁻⁸).

Ve studii TOSCA.IT byly primárně sledovány kardiovaskulární účinky pioglitazonu ve srovnání s deriváty sulfonylurey (převážně s glimepiridem a gliklazidem). Studie byla předčasně ukončena z důvodu neschopnosti dosáhnout cíle – výskyt primárního kompozitního cíle byl v obou skupinách srovnatelný.⁹

Studie přímo srovnávající glimepirid s linagliptinem (CAROLINA) prokázala z kardiovaskulárního hlediska noninferioritu glimepiridu vůči linagliptinu, jehož kardiovaskulární bezpečnost považujeme za prokázanou.¹⁰

Observační studie zaměřené na kardiovaskulární bezpečnost derivátů sulfonylurey jsou zatíženy různou mírou zkreslení⁴ a nedosahují důkazní síly srovnatelné s randomizovanými, kontrolovanými studiemi. Tyto limity však lze do určité míry odfiltrovat robustními statistickými nástroji, jaké byly použity v této studii.

Vzhledem k prokázané kardioprotektivě GLP-receptorových agonistů a gliflozinů jsou deriváty sulfonylurey dle současných guidelines doporučovány jako druholiniová léčba v případě, že jsou omezené finanční zdroje,¹¹ což zatím není úplně případ našeho zdravotnického systému. Často se však bez nich neobejdeme v dalších krocích intenzifikace léčby, nedaří-li se dosáhnout cílové kompenzace. Ve světle recentních poznatků tak můžeme činit s vědomím, že touto terapií nezvyšujeme kardiovaskulární riziko ani celkovou mortalitu.

doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.
Interní klinika FNKV, Praha

Zdroje:

1. Wang H, Cordiner RLM, Huang Y, et al; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Cardiovascular Safety in Type 2 Diabetes With Sulfonylureas as Second-line Drugs: A Nationwide

Population-Based Comparative Safety Study. *Diabetes Care*. 2023 May 1; 46(5): 967-977.

2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853
3. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardio-vascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15: 938-95310.
4. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care*. 2017; 40: 706-71411.
5. Douros A, Dell'Aniello S, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ*. 2018; 362: k2693.
6. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep; 2(9): 691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2. Epub 2014 Jun 16. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Sept; 3(9):e7.
7. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep; 34(9): 2015-22.
8. Azar ST, Echtay A, Wan Bebakar WM, et al. Efficacy and safety of liraglutide compared to sulphonylurea during Ramadan in patients with type 2 diabetes (LIRA-Ramadan): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Oct; 18(10): 1025-33.
9. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov; 5(11): 887-897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0. Epub 2017 Sep 13. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov; 5(11):e7.
10. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al; CAROLINA Investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322: 1155-1166.
11. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1; 45(11): 2753-2786.

Slibný perorální inhibitor PCSK9 ve vývoji

Ve studii fáze IIb byly hodnoceny 4 dávky nového inhibitoru PCSK9 označeného jako MK-0616, který se podává perorálně 1x denně. Výsledky ukázaly významné snížení hladiny LDL cholesterolu u pacientů s hypercholesterolemií a dobrý bezpečnostní profil.

MK-0616 – perorální inhibitor PCSK9

MK-0616 je perorální makrocyclický peptidový inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexinu typu 9 (PCSK9), který je vyvíjen pro léčbu hypercholesterolemie. Podává se perorálně a vylučuje se močí. Ve studiích časných fází vy-



kázal po jediné dávce > 90% snížení volného PCSK9 a při opakovaném 14denním podávání vedl k poklesu plazmatické hladiny LDL cholesterolu o > 60 %. V letošním roce byly publikovány výsledky studie fáze IIb, které zde shrnujeme.

Metody

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou, multicentrickou studii, jejímž cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost MK-0616 ve 4 různých dávkách u pacientů s hypercholesterolemií. Do studie byli zařazeni dospělí pacienti se širokým spektrem kardiovaskulárního (KV) rizika. Byli randomizováni k podávání MK-0616 v dávce 6, 12, 18, nebo 30 mg, nebo placebo 1x denně. Primárním sledovaným parametrem byla procentuální změna hladiny LDL cholesterolu od vstupu do studie po 8 týdnech léčby, dále podíl pacientů s nežádoucími příhodami a podíl pacientů s vysazením léčby z důvodu nežádoucích účinků. Pacienti byli po 8týdenní terapeutické fázi sledování dalších 8 týdnů.

Populace ve studii

Randomizováno bylo 381 pacientů průměrného věku 62 let, z nichž bylo 49 % žen. Průměrná vstupní hladina LDL cholesterolu byla v jednotlivých terapeutických skupinách 116,5–123,7 mg/dl. Bez statinů bylo zhruba 39 % pacientů, asi 35 % užívalo statinovou léčbu v nízké intenzitě a zbývajících 26 % ve vysoké intenzitě, ezetimibem bylo v jednotlivých terapeutických skupinách léčeno 8–20 % pacientů. Aterosklerotické KV onemocnění mělo 39 % zařazených, přičemž dalších 56 % nemocných mělo střední/vysoké KV riziko.

Komentář

Léčba hypercholesterolemie byla po dlouhá léta, ještě ve druhé polovině minulého století, omezena na nefarmakologickou léčbu, posléze pak na léky, které bylo obtížné tolerovat, především niacin a pryskyřici. I když tyto léky přinášely zlepšení nejen lipidů, ale i snížení kardiovaskulárních příhod, převážná většina indikovaných nemocných nebyla sto užívat dlouhodobě doporučené dávky, léčbu si sama snižovala a posléze úplně vysazovala.

Když Akira Endo v roce 1976 objevil statiny, a ty byly posléze zavedeny do každodenní klinické praxe, jednalo se o opravdu zásadní průlom (mnozí srovnávali objev statinů s objevem antibiotik). Navíc, po nedlouhé době, přinesly velké, kontrolované, dvojitě zaslepené studie se statiny jednoznačné výsledky ve smyslu pozitivního účinku této hypolipidemické léčby na kardiovaskulární (a částečně i celkovou)



Výsledky

Všechny dávky MK-0616 prokázaly statisticky významnou ($p < 0,001$) procentuální změnu průměru nejmenších čtvrců hladiny LDL cholesterolu po 8 týdnech podávání. V porovnání s placebem činil tento pokles při dávce 6 mg 41,2 %, při dávce 12 mg 55,7 %, při dávce 18 mg 59,1 % a při dávce 30 mg 60,9 % (30 mg). Podíl pacientů s dosažením cílové hladiny LDL cholesterolu činil u jednotlivých dávek MK-0616 80,5 %, 85,5 %, 90,8 %, resp. 90,8 %, při podávání placebo pouze 9,3 %.

Nežádoucí příhody byly zaznamenány u srovnatelného počtu pacientů ve skupinách s různými dávkami MK-0616 (39,5–43,4 %) i u pacientů s placebem (44,0 %). Nejčastěji se jednalo o infekci COVID-19, dále o artralgie, průjem, dyspepsii a nauzeu. K vysazení léčby z důvodu nežádoucích příhod došlo ve všech terapeutických skupinách nejvýše u 2 účastníků.

Závěr

Perorální inhibitor MK-0616 prokázal u pacientů s hypercholesterolemií a různou mírou KV rizika během 8 týdnů podávání významné a silné na dávce závislé snížení hladiny LDL cholesterolu dosahující až poklesu o 60,9 % v porovnání s placebem. V této studii fáze IIb vykázal dobrou snášenlivost během 8 týdnů léčby i následujících 8 týdnů sledování.

Zdroj: Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, et al. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Apr 25; 81(16): 1553-1564.

morbidity a mortalitu. Šlo o léčbu plně odpovídající požadavkům Evidence Based Medicine (EBM) a v současné době se počty pacientů na statinech počítají v řádech mnoha milionů (jen v ČR užívá statiny více než milion osob).

Za situace opravdu dramaticky změněné používáním statinů jsme v oblasti „lipidologie“ a preventivní kardiologie prožívali éru uspokojení a neočekávali jsme nějaký dramatičtější vývoj. Příchod ezetimibu (využitelného především, ale samozřejmě nikoliv pouze, u diabetiků) přinesl mírné oživení, nebyl to však rozhodně zásadní zlom.

Ten přišel až s vývojem (a posléze zavedením do klinické praxe) zcela nových léků, které ovlivňují klíčový enzym proprotein konvertázu subtilisin/kexin 9. Tyto, tzv. PCSK9-i, byly prvními léky, které byly z indikace hypercholesterolemie podávány parenterálně (subkutánně) a navíc nikoliv denně, ale 1x za dva nebo čtyři týdny. Mechanismus účinku PCSK9-inhibitorů spočívá v tom, že jako monoklonální protilátky proti PCSK9 působí v oblasti regulace odbourávání



cholesterolu. Důsledkem jejich podání je zvýšení počtu LDL receptorů a pokles cholesterolu, zejména cholesterolu LDL. Tyto přípravky je možno podávat především jako „on top“ terapii k dosavadní maximální tolerované léčbě, ale rovněž, zejména u statinových intolerantů, jako monoterapii. V obou případech dochází ke snížení LDL-C o 40–60 %! Zejména při využití trojkombinace statin, ezetimib a PCSK9-i se v terapii dostáváme nejen k cílovým hodnotám, ale často i hluboko pod ně. A to je dobře. Vždyť přece víme, že „čím níže, tím lépe“. Kromě PCSK9-i máme k dispozici i inclisiran, a paletu hypolipidemik doplní v blízké budoucnosti kyselina bempedoová. Ale to jen na okraj. V každém případě se nám ale za této situace přímo vnučuje otázka: potřebujeme tedy ještě další nová hypolipidemika? A jestli odpověď bude: ano.

Potřebujeme orální inhibitor PCSK9? Domnívám se, že bude výhodný. Jakkoliv mne překvapil velmi pozitivní vztah nemocných k injekční léčbě, přece jen stále platí, že injekce je injekce a spolknout tabletku je snazší. A to je v době, kdy skloňujeme compliance na každém kroku, opravdu hodně důležité.

Samozřejmě, že na orální PCSK9-inhibitor nelze nahlížet jednostranně. Přináší jistě určitá rizika, ale také pozitiva. Autoři komentovaného článku prokazují na dostatečně velkém souboru výbornou účinnost i bezpečnost. Samozřejmě nemáme k dispozici morbiditní a mortalitní data. To je pochopitelné a v současné době se musíme smířit s „LDL hypotézou“. Z hlediska výše zmíněné compliance je potřeba zmínit, že injekční léčbu jedenkrát za několik týdnů lze lépe kontrolovat, případně zabránit nesprávnému podání aplikací ve zdravotnickém zařízení. Pochopitelně, otázkou zdaleka ne na posledním místě bude cena (a úhrada) nového perorálního inhibitoru PCSK9.

V každém případě je skvělé, že navzdory bohatému a již dostupnému armamentáriu hypolipidemik vývoj a výzkum v této oblasti nezpomalil, ale přináší stále nové, účinné a bezpečné léky.

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

Inhibitory SGLT2 u starších pacientů s diabetem 2. typu a diabetickým onemocněním ledvin

Systematický přehled a metaanalýza 14 randomizovaných, kontrolovaných studií hodnotily bezpečnost inhibitorů SGLT2 a jejich vliv na renální funkce u pacientů starších 60 let s diabetem 2. typu (DM2) a diabetickým onemocněním ledvin (DKD).

Metody

Autoři provedli průzkum prací publikovaných v databázích PubMed, Embase, Web of Science a Cochrane Library do března 2023. Zařadili randomizované, placebem kontrolované studie zahrnující pacienty starší 60 let s DM2 a DKD (definovaným jako albuminurie anebo snížená eGFR bez přítomnosti projevů a příznaků jiných příčin renálního poškození) léčené inhibitory SGLT2. Studie musely uvádět výsledky porovnání inhibitorů SGLT2 a placebo z hlediska změny eGFR anebo poměru albumin : kreatinin v moči (UACR) anebo krevního tlaku. Kategorické proměnné byly hodnoceny na základě poměru rizik (RR), souvislé proměnné na základě průměrného rozdílu, vždy s 95% intervalem spolehlivosti (95% CI).

Výsledky

Zařazeno bylo 14 studií čítajících celkem 59 874 pacientů. Průměrný věk pacientů byl > 64,6 roku. Inhibitory SGLT2 zahrnovaly canagliflozin (4 studie), dapagliflozin (4 studie), empagliflozin (2 studie), ertugliflozin (2 studie), sotagliflozin (1 studie) a bexagliflozin (1 studie). Délka sledování činila 18–24 týdnů.

Výsledky ukázaly, že inhibitory SGLT2 dokáží u starších pacientů oddálit další pokles eGFR, pokud je vstupní eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (RR = 0,86, 95% CI 0,67–1,11). Metaanalýza 8 studií, které hodnotily incidenci akutního poškození ledvin (AKI), ukázala nižší riziko této komplikace při léčbě inhibitory SGLT2 (RR = 0,77, 95% CI 0,70–0,86, $p < 0,00001$). Další analýza podskupin ovšem neprokázala pokles rizika AKI u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (RR = 0,86, 95% CI 0,67– 1,11, $p = 0,25$), zatímco u pacientů s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² byl pokles incidence AKI významný (RR = 0,75, 95% CI 0,67–0,85, $p < 0,00001$).



Inhibitory SGLT2 účinně snížily u hodnocené populace výskyt velkých nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE: RR = 0,81, 95% CI 0,73–0,90, $p = 0,0002$), i složeného renálního parametru zahrnujícího zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu, renální selhání, konečné stadium renálního onemocnění a úmrtí z renálních příčin (RR = 0,71, 95% CI 0,66–0,77, $p < 0,00001$).

Pokud se týká bezpečnosti léčby u této populace, SGLT2 inhibitory více než trojnásobně zvýšily incidenci mykotických infekcí genitálu (RR = 3,47, 95% CI 2,97–4,04) a více než dvojnásobně incidenci diabetické ketoacidózy (RR = 2,25, 95% CI 1,57–3,24). Další nežádoucí příhody byly vzácné, což dokládá bezpečnost inhibitorů SGLT2 u star-

ších pacientů s DM2 a CKD včetně absence zvýšení rizika zlomenin.

Závěr

Inhibitory SGLT2 jsou u pacientů s DM2 a DKD starších 60 let účinnou a bezpečnou volbou. Při vstupní eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² mají i u starší populace renoprotektivní účinky, pouze u jedinců s eGFR < 60 ml/min/1,73m² při zahájení léčby může být jejich bezpečnost a renoprotektivní efekt nižší.

Zdroj: Liu Y, An C, Liu P, et al. Comparative safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023 Dec; 45(1): 2217287.

Komentář

Glifloziny naplnily dlouhodobá očekávání na terapii, která by uměla zpomalit rychlost poklesu glomerulární filtrace (vyjádřeno eGFR). Z dostupných dat vycházejí pozitivní výsledky napříč úrovní eGFR, míře mikroalbuminurie, ne/přítomnosti diabetu. Pro starší populaci ve věku ≥ 65 let jsou data omezená. Tato populace má jistě svá specifika – přítomné komorbidity, deteriorace psychických a fyzických funkcí, a činí ji tak náchylnější k možným častějším nežádoucím účinkům. Proto v uvedené studii nepřekvapí četnější výskyt akutního selhání ledvin u osob se vstupně nižší eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² (starší pacienti mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece, zejména u již preexistující renální léze). Dále také častější výskyt diabetické ketoacidózy (jednalo se o déle trvající DM s vyhaslou endogenní sekrecí inzulínu?), či častější mykotické infekce.

Co se týče dlouhodobého renoprotektivního efektu gliflozinů, je třeba mít na paměti, že křivky postupného poklesu eGFR ve větvích intervenovaných a placebových se protínají po 52–80 týdnech, kdy dochází k vyrovnání akutního poklesu



eGFR. Poté nastává fáze plato v gliflozinové větvi (u placebo dále klesá eGFR) a teprve až po cca 4–5 letech vidíme klinicky významný rozdíl v absolutní hodnotě eGFR. Proto vezměme v potaz při indikaci gliflozinů u starší populace očekávanou délku života daného seniora. Ve výše uvedené metaanalýze byly zahrnuty i krátkodobé studie (18 týdnů), které neřeknou nic o dlouhodobé renoprotekci (ano, sníží mikroalbuminurii, což je nezávislý rizikový faktor KV onemocnění), ale je to doba příliš krátká k takovému hodnocení.

doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.
Diabetologické centrum, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Zdroje:

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8; 383(15): 1436–1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
2. Yu B, Dong C, Hu Z, Liu B. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 26; 100(8): e24655. doi: 10.1097/MD.00000000000024655. PMID: 33663074; PMCID: PMC7909223.

Výskyt a reakce organismu na hypoglykemii navozenou dvojnásobnou a trojnásobnou dávkou inzulínu decodec podávaného 1x týdně a inzulínu glargin U100 podávaného 1x denně

Tato studie porovnávala výskyt hypoglykemie, čas do vzniku hypoglykemie, reakci organismu (z hlediska symptomů a endokrinní odpovědi) a zotavení z hypoglykemie u pacien-

tů s diabetem 2. typu (DM2) po podání dvojnásobné a trojnásobné dávky inzulínu decodec podávaného 1x týdně a inzulínu glargin U100 podávaného 1x denně. Výsledky ukázaly



rovnatelné riziko i výskyt symptomů hypoglykemie a mírně větší kontraregulační reakci v případě inzulínu decodec.

Metody

Jednalo se o randomizovanou, otevřenou, zkříženou studii, která proběhla na endokrinologicko-diabetologickém oddělení univerzitní nemocnice v rakouském Štýrském Hradci. Zařazení byli pacienti s DM2 ve věku 18–72 let s BMI 18,5–37,9 kg/m² a HbA_{1c} ≤ 75 mmol/mol léčení bazálním inzulínem a případně také perorálními antidiabetiky. Po 14denní vymývací fázi bez všech p.o. antidiabetik s výjimkou pokračující léčby metforminem (u pacientů dříve léčených těmito antidiabetiky) a zabíhací fázi s titrací inzulínu glargin U100 (k dosažení glykemie nalačno 4,4–7,2 mmol/l) byli pacienti randomizováni k pořadí podávání inzulínu icodec 1x týdně po dobu 6 týdnů nebo inzulínu glargin U100 po dobu 11 dní. Celkové týdenní dávky obou inzulínů byly ekvimolární. Po dosažení ustáleného stavu byla pacientům podána dvojnásobná a trojnásobná dávka příslušného inzulínu k navození hypoglykemie. Euglykemie (5,5 mmol/l) byla udržována i.v. infuzí glukózy, která byla následně přerušena a glykemie mohla klesnout až na 2,5 mmol/l. Tato nejnižší glykemie byla udržována po dobu 15 minut, a poté byla opět podána glukóza k cílové hodnotě glykemie 5,5 mmol/l. Sledovány byly symptomy hypoglykemie, hladina kontraregulačních hormonů, základní životní projevy a kognitivní funkce. Před překřížením léčby proběhla další vymývací fáze (35–40 dnů po užívání inzulínu decodec a 4–11 dní po inzulínu glargin U100).

Výsledky

Hypoglykemie byla navozena po dvojnásobné dávce u 43 pacientů s inzulínem decodec a u 42 pacientů s inzulínem glargin U100 a po trojnásobné dávce u 38, resp. 40 pacientů. Klinicky významná hypoglykemie definovaná jako nejnižší glykemie < 3,0 mmol/l byla zjištěna u srovnatelného podílu pacientů s inzulínem decodec i glargin U100 po dvojnásobné (39,5 % vs. 35,7 %, $p = 0,63$) i trojnásob-

né dávce (52,6 % vs. 70,0 %, $p = 0,14$). Rozdíl mezi inzulíny nebyl zjištěn ani z hlediska rychlosti poklesu glykemie z 5,5 na 3,0 mmol/l (2,9–4,5 hod po dvojnásobné dávce a 2,2–2,4 hod po trojnásobné dávce obou přípravků). Srovnatelný byl také podíl pacientů s nejnižší glykemií ≤ 2,5 mmol/l po dvojnásobné i trojnásobné dávce inzulínu decodec vs. inzulínu glargin U100 (4,7 % vs. 7,1 %, $p = 0,63$, resp. 2,6 % vs. 25,0 %, $p = 0,03$). Zotavení z hypoglykemie při kontinuální infuzi glukózy trvalo u obou inzulínů méně než 30 minut.

Analýza fyziologické odpovědi na hypoglykemie byla provedena pouze u pacientů s nejnižší glykemií < 3,0 mmol/l. Jednalo se o 20 (46,5 %) účastníků s dvojitou dávkou inzulínu decodec, 19 (45,2 %) s dvojitou dávkou inzulínu glargin U100 a u 20 (52,6 %), resp. 29 (72,5 %) účastníků s trojitou dávkou inzulínů. U obou inzulínů a obou násobků jejich dávek došlo během hypoglykemie ke zvýšení hladiny glukagonu, adrenalinu, noradrenalinu, kortizolu a růstového hormonu. Po trojnásobné dávce byla hormonální odpověď vyšší u pacientů s inzulínem decodec, a to z hlediska hladiny adrenalinu (poměr 2,54, 95% CI 1,69–3,82, $p < 0,001$) a kortizolu (poměr 1,64, 95% CI 1,13–2,38, $p = 0,01$). Rozdíl mezi inzulíny nebyl zjištěn z hlediska výskytu symptomů hypoglykemie, základních životních funkcí a kognitivních funkcí.

Závěr

Dvojnásobná a trojnásobná dávka inzulínu decodec podávaného 1x týdně vede u pacientů s DM2 k podobnému riziku hypoglykemie jako dvojnásobná nebo trojnásobná dávka inzulínu glargin U100 podávaného 1x denně. Během hypoglykemie byl u pacientů s inzulínem decodec pozorován srovnatelný výskyt symptomů hypoglykemie a při trojnásobné dávce vyšší kontraregulační odpověď.

Zdroj: Pieber TR, Arfelt KN, Cailleateau R, et al. Hypoglycaemia frequency and physiological response after double or triple doses of once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia*. 2023 Aug; 66(8): 1413-1430.

Komentář

V této studii bylo nejdůležitějším výsledkem týkajícím se četnosti hypoglykemie a glukodynamiky to, že riziko hypoglykemie bylo srovnatelné u přípravku icodec oproti glarginu U100 i po dvojnásobné a trojnásobné dávce, doba trvání poklesu hladiny glukózy směrem ke klinicky významné hypoglykemii (< 3,0 mmol/l) byla u obou inzulínových přípravků rovněž srovnatelná a úplného zotavení z hypoglykemie bylo dosaženo do 30 minut při konstantní



i.v. infuzi glukózy v dávce 5,5 mg/kg⁻¹ min⁻¹ jak pro icodec, tak i pro glargin U100.

Kontraregulační odpověď při hypoglykemii (< 3,0 mmol/l) byla robustní a shodná u obou preparátů.

Jedinou výjimkou bylo mírně vyšší zvýšení adrenalinu a kortizolu u pacientů v reakci na hypoglykemie po podání trojnásobné dávky přípravku icodec.

Klinické studie fáze II trvající do 26 týdnů u inzulínově naivních pacientů, i u dříve inzulínem léčených jedinců s diabetem 2. typu, ukázaly nízkou míru hypoglykemie u přípravku



icodec podávaného jednou týdně, která je srovnatelná s hypoglykemií podávanou jednou denně u glarginu U100.¹⁻³ Výsledky této studie tyto nálezy podporují a naznačují, že ani při výrazném překročení dávky (například při častějším podání inzulínu) není icodec spojen s vyšším rizikem hypoglykemie oproti obdobné situaci s inzulinem glargin.

Důležité je i rychlé zotavení z hypoglykemie, a to trvalo v této studii při konstantní i.v. infuzi glukózy v dávce $5,5 \text{ mg/kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ u všech léčebných postupů méně než 30 minut. Po pokusu s indukci hypoglykemie do 2 týdnů po dvojnásobné dávce icodecu, do 1 týdne po trojnásobné dávce icodecu a do 48 hodin po dvojnásobné a trojnásobné dávce glarginu U100 bylo průměrné procento času stráveného pod hodnotami $3,9 \text{ mmol/l}$, resp. $3,0 \text{ mmol/l}$ hluboko pod doporučenými klinickými cíli kontinuální monitorace ($< 1 \%$ času stráveného s glykemií $< 3,0 \text{ mmol/l}$ a $< 4 \%$ času stráveného s glykemií $< 3,9 \text{ mmol/l}$).^{4,5}

Studie tak ukázala, že dvojnásobné a trojnásobné dávky jednou týdně nevedou ke zvýšenému riziku výskytu hypoglykemie ve srovnání s přípravkem glargin U100, a že doba do rozvoje hypoglykemie a zotavení se z ní jsou u přípravku icodec a glarginu srovnatelné.

Ze studie rovněž vyplývá, že hypoglykemie vyvolaná icodecem je doprovázena symptomatickými a kontraregulačními

reakcemi, které jsou přinejmenším stejně silné jako reakce pozorované u glarginu U100. Studie tak poskytuje další ujištění o bezpečnosti přípravku icodec podávaného jednou týdně.

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

Zdroje:

1. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. *N Engl J Med.* 2020; 383(22): 2107–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022474>.
2. Bajaj HS, Bergenstal RM, Christofersen A, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes inadequately controlled on daily basal insulin: a phase 2 randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2021; 44(7): 1586–1594. <https://doi.org/10.2337/dc20-2877>.
3. Lingvay I, Buse JB, Franek E, et al. A randomized, openlabel comparison of once-weekly insulin icodec titration strategies versus once-daily insulin glargine U100. *Diabetes Care.* 2021; 44(7): 1595–1603. <https://doi.org/10.2337/dc20-2878>.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care.* 2022; 45(Suppl 1): S83–S96. <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>.
5. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11(1): 42–57. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00319-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00319-9).

Vliv tirzepatidu na glomerulární filtraci odhadnutou z cystatinu C u pacientů s diabetem

Tirzepatid prokázal kromě poklesu HbA_{1c} také snížení tělesné hmotnosti a zpomalení poklesu glomerulární filtrace (GFR) odhadnuté ze sérové hladiny kreatininu. Protože je ale hladina kreatininu ovlivněna změnou množství svalové hmoty, byl v post-hoc analýze studie SURPASS-4 hodnocen vliv tirzepatidu na pokles GFR odhadnutý ze změny sérové hladiny cystatinu C, na kterou nemá změna množství svalové hmoty vliv.

Odhad glomerulární filtrace ze sérové hladiny cystatinu C

I minimální snížení glomerulární filtrace vede ke zvýšení koncentrace cystatinu C v séru. Odhad glomerulární filtrace (eGFR) z koncentrace cystatinu C je proto výhodný v iničiálním stadiu snížení renální funkce např. u diabetické či hypertenzní nefropatie. Další výhodou této metody odhadu GFR oproti použití hladiny kreatininu je nezávislost na věku, pohlaví, množství svalové hmoty a dietě.

Metody

Studie SURPASS-4 byla randomizovaná, otevřená studie s aktivním komparátorem. Zařazení byli pacienti s diabetem 2. typu s nedostatečnou kompenzací (HbA_{1c} 58–91 mmol/mol), kteří byli léčeni jakoukoliv kombinací metforminu, derivátu sulfonylurey a inhibitoru SGLT2, s BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Byli randomizováni k podávání tirzepatidu v dávce 5, 10 nebo 15 mg 1x týdně nebo inzulínu glargin s titrací dávky na 100 U/ml. V této post-hoc analýze byla primárním sledovaným parametrem změna GFR odhadnutá z hladiny cystatinu C po 52 týdnech dle sdružených dat ze všech skupin s tirzepatidem v porovnání se skupinou s inzulinem glargin.

Výsledky

Zařazeno bylo 1 995 pacientů s průměrnou vstupní eGFR dle hladiny cystatinu C $73 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Během 52 týdnů léčby



došlo ve skupinách s tirzepatidem ke snížení tělesné hmotnosti o 7,1–11,7 kg, ve skupině s inzulinem glargin se hmotnost průměrně zvýšila o 1,9 kg. Průměr nejmenších čtverců eGFR dle hladiny kreatininu klesl oproti vstupu do studie o 22,5 ml/min/1,73 m² s tirzepatidem a o 23,9 ml/min/1,73 m² s inzulinem glargin (rozdíl mezi skupinami 1,4, 95% CI 0,3–2,4) a průměr nejmenších čtverců eGFR dle hladiny cystatinu C o 23,5 s tirzepatidem a o 25,3 s inzulinem glargin (rozdíl mezi skupinami 1,8, 95% CI 0,8–2,8). Pokles eGFR byl tedy při léčbě tirzepatidem při použití obou metod odhadu významně menší. Změny eGFR dle hladiny kreatininu ani dle hladiny cystatinu C nekorelovaly se změnami tělesné hmotnosti.

Komentář

Tirzepatid je nový, 1x týdně podávaný duální agonista glukózo-dependenčního inzulinotropního polypeptidu (GIP) a glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1), který byl schválen pro léčbu pacientů s diabetem mellitem 2. typu (DM2). Již dříve klinické studie programu SURPASS prokázaly, že tirzepatid u pacientů s DM2 významně snižuje jak hladinu glykovaného hemoglobinu, tak tělesnou hmotnost.¹



Do studie SURPASS-4 byli zařazeni pacienti s vyšším kardiovaskulárním rizikem než do studie SURPASS-3. Z celkem 1 995 pacientů ve studii SURPASS-4 mělo 342 (17 %) CHRI (< 60 ml/min/1,73 m²), ale jen 161 (8 %) makroalbuminurii, 25 % z nich již při vstupu do studie užívalo SGLT2 inhibitor.² Při léčbě tirzepatidem ve studii došlo ke snížení rychlosti poklesu odhadované míry glomerulární filtrace (eGFR) o 2,2 ml/min/1,73 m² za rok ve srovnání s pacienty léčenými inzulinem glargin. Účastníci studie ale současně výrazně zhubli, což vedlo k obavám, zda pokles hmotnosti a svalové tkáně nemohl ovlivnit hladinu sérového kreatininu a sekundárně i eGFR z hladiny sérového kreatininu odvozené. V předkládané post-hoc analýze byly proto renální funkce hodnoceny na základě eGFR stanovené z hladiny sérového kreatininu i z hladiny cystatinu C, který není závislý na svalové hmotě.¹

Efekt tirzepatidu na zpomalení poklesu eGFR byl potvrzen pomocí eGFR stanovené na základě clearance kreatininu i cystatinu C. Pozitivní vliv na pokles eGFR byl zachován u všech podskupin pacientů (vliv na něj neměla demografie, kompenzace diabetu, užívání inhibitorů SGLT2, hmotnost, albuminurie ani vstupní eGFR).¹

Již dříve bylo prokázáno, že snížení rychlosti poklesu eGFR a rozvoje albuminurie predikuje kardio renální výsledky

Závěr

Tato post-hoc analýza studie SURPASS-4 potvrdila, že tirzepatid zpomaluje pokles GFR odhadnuté nejen podle sérové hladiny kreatininu, ale i podle hladiny cystatinu C, která není ovlivněna množstvím svalové hmoty. To by mohlo být relevantní s ohledem na vliv tirzepatidu na pokles tělesné hmotnosti. Dokládá tedy renoprotektivní účinky tirzepatidu.

Zdroj: Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of Tirzepatide Versus Insulin Glargine on Cystatin C-Based Kidney Function: A SURPASS-4 Post Hoc Analysis. *Diabetes Care*. 2023 Aug 1; 46(8): 1501–1506.

pacientů s DM2. Platí to i u tirzepatidu – ve studiích programu SURPASS vedlo užívání tirzepatidu ke snížení celkového kardiovaskulárního rizika a kromě snížení rychlosti poklesu eGFR i ke zpomalení rychlosti rozvoje albuminurie a progresu do makroalbuminurie.²

Možnosti renoprotektivní léčby jsou u pacientů s DM2 široké (inhibitory systému renin–angiotensin, inhibitory SGLT2, receptoroví agonisté GLP-1, antagonisté mineralokortikoidních receptorů), nicméně stále zůstává část pacientů ohrožena progresí ledvinného onemocnění do konečného stadia selhání ledvin.³ Z tohoto pohledu by tirzepatid mohl představovat další terapeutickou možnost u poměrně široké škály pacientů, jelikož jeho farmakokinetika není ovlivněna renálními funkcemi. Jeho renoprotektivní výsledky jsou o to zajímavější, že 25 % pacientů zařazených do studie SURPASS-4 již užívalo SGLT2 inhibitor, a i u těch byla při léčbě tirzepatidem rychlost poklesu eGFR nižší.²

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

Zdroje:

1. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of Tirzepatide Versus Insulin Glargine on Cystatin C-Based Kidney Function: A SURPASS-4 Post Hoc Analysis. *Diabetes Care*. 2023; 46(8): 1501–6. doi: 10.2337/dc23-0261. PubMed PMID: 37267479; PubMed Central PMCID: PMC10369133.
2. Solini A. Tirzepatide and kidney function: an intriguing and promising observation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10(11): 762–3. Epub 20220921. doi: 10.1016/s2213-8587(22)00258-3. PubMed PMID: 36152638.
3. Mima A, Gotoda H, Lee R, Murakami A, Akai R, Lee S. Effects of incretin-based therapeutic agents including tirzepatide on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis. *Metabol Open*. 2023; 17: 100236. Epub 20230224. doi: 10.1016/j.metop.2023.100236. PubMed PMID: 36923991; PubMed Central PMCID: PMC10009293.



Riziko demence při podávání inzulínu v léčbě diabetu 2. typu

Velká kanadská studie, která zohlednila řadu potenciálních zavádějících faktorů, neprokázala zvýšené riziko vzniku demence během zhruba 4 let sledování u pacientů s diabetem 2. typu (DM2), u nichž byla po předchozí léčbě jinými antidiabetiky zahájena léčba inzulínem, v porovnání s pacienty, kteří přešli na léčbu jinými neinzulinovými antidiabetiky.

Účel studie

Systematický přehled a metaanalýza 6 kohortových studií z roku 2019 naznačila 21% zvýšení rizika demence při léčbě DM2 inzulínem a sdružená analýza 5 kohortových studií dokonce 58% zvýšení rizika vzniku demence při této léčbě. Tyto předchozí studie ale nezohlednily potenciálně zavádějící faktory, jako je indikace inzulínoterapie, kontrolní skupina (např. osoby bez diabetu), tíže diabetu či výskyt kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací. Kanadští autoři se proto pokusili tyto faktory ve své práci nepomenout.

Metody

Využili data ze zdravotní databáze v Britské Kolumbii z let 1998–2016 a vyhledali pacienty s DM2, u nich byl nově nasazen inzulín nebo neinzulinové antidiabetikum po užívání 2 předchozích tříd antidiabetik mimo inzulín. Tím byl zohledněn potenciálně zavádějící vliv tíže diabetu. Pro zohlednění dalších potenciálně zavádějících faktorů použili běžnou multivariační úpravu a metodu vážení pomocí inverzní pravděpodobnosti výskytu události (IPTW – inverse probability of treatment weighting). Poměr rizik vzniku demence byl odhadnut pomocí modelů rizik specifických pro příčinu, kdy bylo jako konkurenční riziko použito úmrtí pacienta.

Výsledky

Kohorta zahrnovala 7 863 pacientů s DM2 léčených inzulínem a 25 230 pacientů s neinzulinovým antidiabetikem. Průměrný věk těchto pacientů byl 57,3, resp. 57,0 roku, a délka trvání DM2 6,1, resp. 6,3 roku. Při zahájení hodnocené léčby měli pacienti s inzulínem horší zdravotní ukazatele (častější hospitalizace a návštěvy u lékaře, vyšší výskyt mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací a úzkostných poruch a vyšší počet užívaných tříd medikace). Po použití IPTW vznikly ale dobře vyvážené skupiny z hlediska těchto faktorů.

Během mediánu sledování 3,9 roku bylo u pacientů s inzulínem zaznamenáno 78 případů nově vzniklé demence a během mediánu sledování 4,6 roku u pacientů s neinzulinovými antidiabetiky 179 nových případů demence. Bez zohlednění potenciálně zavádějících faktorů byl poměr rizik vzniku demence při užívání inzulínu a při podávání neinzulinových antidiabetik 1,68 (95% CI 1,29–2,20). Multivariační analýza ukázala stále statisticky vyšší riziko vzniku demence ve skupině léčené inzulínem (HR = 1,39, 95% CI 1,05–1,86), ovšem po použití metody IPTW již nebyl rozdíl v incidenci demence mezi pacienty s inzulínem a s neinzulinovými antidiabetiky statisticky významný (HR = 1,14, 95% CI 0,81–1,60). Tato zjištění potvrdily všechny analýzy senzitivity.

Závěr

U pacientů s DM2 po předchozí léčbě 2 třídami neinzulinových antidiabetik není zahájení léčby inzulínem spojeno s vyšším rizikem vzniku demence než nasazení neinzulinového antidiabetika.

Zdroj: Alkabbani W, Maxwell CJ, Marrie RA, et al. Insulin Use in Type 2 Diabetes and the Risk of Dementia: A Comparative Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2023 Aug 1; 46(8): 1492-1500.

Komentář

Inzulín podporuje neuroplasticitu v mozku a má klíčovou roli v regulaci homeostázy centrálního nervového systému. Je důležitý pro vyšší funkce, jako je učení a paměť. Dříve byl mozek považován za orgán necitlivý na inzulín, ale dnes víme, že inzulínové receptory jsou exprimovány v celém mozku, zejména v čichovém bulbu, mozkové kůře, striatu, hypotalamu a hipokampu. Inzulín je zapojen do procesů kognice, chuti k jídlu a regulace glukózy. Systémová a mozková inzulínová rezistence je spojena se stárnutím mozku a rozvojem kognitivních poruch.¹



Bylo prokázáno, že centrální podávání inzulínu hraje významnou roli v regulaci poznávání. Podle centrální hypotézy inzulínové rezistence se nedostatek inzulínu může podílet na patogenezi různých klinických stavů včetně Parkinsonovy choroby, schizofrenie, demence, deprese a diabetu 2. typu. Předpokládá se, že aberantní mozková inzulínová signalizace je na úrovni křížení metabolických a kognitivních drah.

U pacientů s kognitivní poruchou může mít suplementace inzulínu terapeutický efekt.² U diabetu 1. typu je deprivace inzulínu prokázaným faktorem, který zhoršuje kognici a přispívá k strukturálním změnám v mozku. Mezi kognitivními funkcemi diabetiků 1. typu a nediatetiky byl zjištěn zřetelný



rozdíl,³ související s nedostatečnou substitucí inzulínu. Z praxe víme, že u diabetiků 1. typu je jeho koncentrace v krvi často intermitentně nedostačující. Avšak i jeho nadměrná hladina v krvi, vyvolávající (i podprahové) hypoglykemie, je pro kognitivní funkce nebezpečná. Proto je velmi důležité udržet glykemii v normě nebo blízko normálu s minimální variabilitou. Jakákoli porucha kognice má navíc následně neblahý vliv na vedení léčby diabetu samotným pacientem. S přibývajícím věkem se pak, podobně jako u diabetiků 2. typu, přidávají další rizikové faktory poruch kognice (stárnutí spojené se zvýšenou inzulínorezistencí, obezita, hypertenze, dyslipidemie a další), které situaci dále zhoršují.

Diabetici 2. typu jsou ze známých důvodů (často přítomné rizikové faktory poruch kognice včetně věku) vystaveni vyššímu riziku kognitivních poruch a demence než nediabetici. Dosud nejsou léky, kterými by bylo možné poruchy kognice léčit. Především pak léky, které by zabránily vůbec jejich rozvoji či snížily riziko na úroveň nediabetické populace. Již řadu let se diskutuje o tom, zda je či není exogenní inzulín aterogenní, a často panuje obava z jeho negativního vlivu na kognici. Přitom řada diabetiků 2. typu se bez exogenního inzulínu neobejde, a to se týká nejen inzulínodeficientních pacientů, ale i těch, u kterých je inzulín nutný k překonání výrazné inzulínorezistence z různých příčin. Aterogenní vliv inzulínové léčby nebyl dosud prokázán ani v experimentu, ani ve velkých klinických studiích.

Některé velké observační studie a metaanalýzy naznačovaly, že diabetici s inzulínoterapií mohou mít horší stav kognice než nediabetici (1,4 až 4,3x).⁴ Pravděpodobné vysvětlení předpokládaného negativního účinku inzulínoterapie na kognici je ale v metodologických chybách studií, zejména pak ve výkladu závažnosti diabetu a důvodu inzulínoterapie. Inzulín podaný inhalačně může (byť důkazy nejsou zatím dostatečně silné) kognitivní funkce dokonce zlepšovat, takže z něj mají největší prospěch diabetici s mírným kognitivním deficitem a Alzheimerovou demencí.^{5,1}

Velká kanadská studie, zveřejněná v letošním roce v časopise *Diabetes Care*, zásadně, jako první, zohlednila řadu důležitých potenciálních zavádějících faktorů a hodnotila soubor s ohledem na řadu faktorů, které mohou být příčinou výkladů neodpovídajících realitě (např. délka trvání diabetu, různě

dlouhé časové období sledování, důvody inzulínoterapie, závažnost diabetu, přítomnost kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací). Toto hodnocení neprokázalo zvýšené riziko vzniku demence během zhruba 4 let sledování diabetiků 2. typu, u nichž byla po předchozí léčbě jinými antidiabetiky zahájena léčba inzulínem, v porovnání s pacienty, kteří přešli na léčbu jinými neinzulinovými antidiabetiky.

Inzulín je stále život zachraňující lék. Je nezbytný i u řady diabetiků 2. typu, u nichž může být s výhodou kombinován s komplexně účinkujícími neinzulinovými antidiabetiky (GLP-1 analoga, případně SGLT2 inhibitory), pokud tato antidiabetika samotná ke kompenzaci diabetu nestačí. Mozkové zdraví je závislé na kardiovaskulárních funkcích, a tato antidiabetika mají příznivé efekty nejen na kardiovaskulární systém, ale pravděpodobně i na samotné kognitivní procesy. Publikovaná práce, která ukazuje, že riziko kognitivních poruch u diabetiků 2. typu léčených inzulínem se neliší od rizika těch, kteří inzulín (ještě) nemají, je z praktického hlediska velmi důležitá – uvolňuje cestu ke zlepšení kompenzace diabetiků 2. typu bez obavy z případného negativního dopadu inzulínoterapie na kognitivní funkce a potvrzuje oprávněnost požadavku na včasné zahájení inzulínové léčby.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Garant oboru diabetologie,
vedoucí subkatedry diabetologie, Katedra interních oborů,
Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Zdroje:

1. Wu S, Stogios N, Hahn M, Navagnanavel J, Emami Z, Chintoh A, et al. (2023) Outcomes and clinical implications of intranasal insulin on cognition in humans: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 18(6): e0286887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286887>.
2. Spinelli M, Fusco S, Grassi C. Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. *Front Neurosci.* 2019 Jul 31; 13: 788.
3. TRIAL REGISTRATION. [ClinicalTrials.gov NCT0339244](https://clinicaltrials.gov/NCT0339244)
4. Plastino M, Fava A, Pirritano D, et al. Effects of insulinic therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and diabetes mellitus type-2. *J Neurol Sci* 2010; 288: 112–116.
5. Long C, Han X, Yang Y, Li T, Zhou Q, Chen Q. Efficacy of intranasal insulin in improving cognition in mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022 Sep 12; 14: 963933.



Vliv infekce COVID-19 na incidenci diabetu 1. typu dle dánského národního registru

Autoři této studie porovnávali incidenci diabetu 1. typu (DM1) u dánské populace do 30 let v letech 2020 a 2021, tj. během pandemie COVID-19, a také 2015–2019, a také incidenci DM1 u jedinců odpovídajících charakteristik, kteří prodělali a neprodělali COVID-19. Zjistili vyšší incidenci DM1 ve 2. čtvrtletí roku 2021, nicméně neprokázali souvislost s infekcí SARS-CoV-2.

Metody

Do studie byli zařazeni všichni obyvatelé Dánska do 30 let věku bez diabetu v letech 2015–2021. Byli sledováni od 1. ledna 2015 nebo od narození do diagnózy DM1, 30. narozenin, konce studie (31. prosince 2021), emigrace, diagnózy diabetu 2. typu, diagnózy onkologického onemocnění, zahájení imunomodulační terapie nebo diagnózy autoimunitního onemocnění. U této populace byla porovnána incidence DM1 v jednotlivých čtvrtletích let 2020 a 2021 s průměrnou incidencí DM1 v odpovídajících čtvrtletích 2015–2019 pomocí Poissonových regresních modelů. Kromě toho byly ke každému jedinci ze zařazené populace s pozitivním testem na SARS-CoV-2 přiřazeny 3 osoby odpovídajících charakteristik bez pozitivního testu na tento virus a pomocí Coxova regresního modelu byl odhadnut poměr rizik incidence DM1 mezi těmito skupinami.

Výsledky

Zařazeno bylo 2 381 348 jedinců, z nichž byl v 3 579 případech diagnostikován DM1. Poměr incidence (IRR) DM1 v jednotlivých čtvrtletích roků pandemie s průměrem let 2015–2019 byl:

- leden–březen 2020 IRR = 1,03 (95% CI 0,86–1,23), leden–březen 2021 IRR = 1,01 (95% CI 0,84–1,22),
- duben–červen 2020 IRR = 0,98 (95% CI 0,80–1,20), duben–červen 2021 IRR = 1,34 (95% CI 1,12–1,61),
- červenec–září 2020 IRR = 1,13 (95% CI 0,94–1,35), červenec–září 2021 IRR = 1,21 (95% CI 1,01–1,45),
- říjen–prosinec 2020 IRR = 1,09 (95% CI 0,91–1,31) a říjen–prosinec 2021 IRR = 1,18 (95% CI 0,99–1,41).

Jediným čtvrtletím se statisticky významně vyšší incidencí DM1 v době pandemie bylo tedy 3. čtvrtletí roku 2021.

Pozitivní výsledek testu na SARS-CoV-2 mělo 338 670 jedinců ze zařazené populace, k nimž bylo přiřazeno 1 004 688 kontrolních jedinců odpovídajících charakteristik bez doložené infekce COVID-19. Výsledky ale neprokázaly statisticky významnou souvislost mezi pozitivitou testu na SARS-CoV-2 a vznikem DM1 (HR = 0,90, 95% CI 0,60–1,35).

Závěr

Pozorovaná vyšší incidence DM1 u obyvatel Dánska mladších 30 let ve 3. čtvrtletí roku 2021 během pandemie COVID-19 v porovnání se stejným obdobím let 2015–2019 nelze vysvětlit proděláním infekce COVID-19 definovaným jako pozitivita testu na SARS-CoV-2.

Zdroj: Zareini B, Sørensen KK, Eiken PA, et al. Association of COVID-19 and Development of Type 1 Diabetes: A Danish Nationwide Register Study. *Diabetes Care*. 2023 Aug 1; 46(8): 1477-1482.

Komentář

Období pandemie COVID-19 v letech 2020–2021 představuje jedinečné období pro studium vlivu infekce SARS-CoV-2 (a potažmo infekčních vlivů obecně) na rozvoj diabetu 1. typu. Epidemiologické studie hovoří jasně: v covidových letech byl zaznamenán zvýšený výskyt diabetu 1. typu u dětí a mladých dospělých. Shodují se na tom studie z Německa¹, Finska² i od nás³. Souběžně byl zaznamenán zvýšený výskyt diabetické ketoacidózy při diagnóze⁴, což může být interpretováno buď jako vliv pozdní konzultace s lékařem v důsledku obav z nakažení při návštěvě zdravotnického zařízení, nebo jako rychlejší destrukce ostrůvků právě v důsledku infekce virem SARS-CoV-2. Interpretovat tyto údaje prvoplánově jako přímý vliv infekce virem SARS-CoV-2 na průběh autoimunity ostrůvků



nebo dokonce začít počítat tento virus jako pankreatotropní je lákavé, ale možná příliš zjednodušující. Studie z Finska ukázala, že pouze jedno procento nově manifestovaných dětí mělo v době diagnózy pozitivní protilátky proti SARS-CoV-2². V podobném duchu vyznívá předložená studie z Dánska – přestože i v této zemi registrovali více nově diagnostikovaných dětí a mladých dospělých s diabetem 1. typu, nejednalo se preferenčně o ty, kteří prodělali COVID-19. Neodpustím si drobný povzdech. I u nás jsme byli v kontaktu s ÚZIS stran možností párování nově manifestovaných dětí a registru COVID-19, bohužel bez úspěchu. Prozatím jsme tedy odsouzeni k tomu, abychom – nemaje vlastní – pogratalovali zahraničním kolegům ke krásným výsledkům.

V souladu se studií Zareini et al. je též nedávná studie publikovaná v *NEJM* zaměřená na děti zařazené do screeningových programů pro diabetes 1. typu. Ani zde nebyl pozorován zvýšený výskyt protilátek proti SARS-CoV-2 mezi dětmi,



u nichž došlo v průběhu sledování k serokonverzi⁵. Pečlivé sledování epidemiologických trendů v následujících letech může pomoci rozklíčovat, zda zvýšená incidence diabetu 1. typu v covidových letech byla alespoň částečně způsobena COVIDEM-19 jako nespecifickým souběžným onemocněním, které urychlilo klinickou diagnózu, nebo – jak se zdá nyní pravděpodobné – přechodným, na COVIDU-19 nezávislým výkyvem incidence často vídaným i v minulosti.

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zdroje:

1. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, et al. Incidence of type 1 diabetes in children and adolescents during the COVID-19 pandemic

in Germany: results from the DPV registry. *Diabetes Care*. 2022; 45: 176201771.

2. Knip M, Parviainen A, Turtinen M, et al; Finnish Pediatric Diabetes Register. SARS-CoV-2 and type 1 diabetes in children in Finland: an observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11(4): 251-260.
3. Cinek O, Slavenko M, Pomahačová R, et al. Type 1 diabetes incidence increased during the COVID-19 pandemic years 2020-2021 in Czechia: Results from a large population-based pediatric register. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23(7): 956-960.
4. Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsmann JM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Nov; 10(11): 786-794.
5. Krischer JP, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. SARS-CoV-2 - No Increased Islet Autoimmunity or Type 1 Diabetes in Teens. *N Engl J Med*. 2023 Aug 3; 389(5): 474-475.

Fixní kombinace pioglitazonu s metforminem působí proti nealkoholové steatóze jater

Fixní kombinace pioglitazonu s metforminem je využívanou terapeutickou možností u pacientů s diabetem 2. typu. Má prokázanou vyšší účinnost než její jednotlivé složky, minimálně stejnou snášenlivost a lepší adherenci k léčbě než volná kombinace obou látek. V posledních letech se objevují důkazy o přínosu této fixní kombinace u diabetiků s nealkoholovou steatózou jater. Zajímavá jsou také zjištění o příznivých účincích této kombinace u žen s polycystickými ovarii a v prevenci karcinomu plic.

Známa účinnost a bezpečnost fixní kombinace pioglitazonu a metforminu

Fixní kombinace pioglitazonu s metforminem prokázala u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) již před řadou let větší účinnost z hlediska snížení HbA_{1c}, glykemie nalačno a inzulínové rezistence než její jednotlivé složky. Fixní kombinace byla navíc lépe tolerována než monoterapie pioglitazonem nebo metforminem s nižším nebo podobným výskytem nežádoucích příhod včetně hypoglykemie a numericky méně častým vysazením léčby z důvodu nežádoucích účinků.¹ Další práce prokázala relativní zvýšení adherence k léčbě při převedení volné kombinace metforminu + pioglitazonu na fixní kombinaci těchto účinných látek o 9 %.²

Přínos kombinace pioglitazonu s metforminem u diabetiků s nealkoholovou steatózou jater

Nealkoholové tukové jaterní onemocnění (NAFLD) je metabolické poškození jater, které úzce souvisí s inzulínovou

rezistencí a genetickou predispozicí. Je nezávislým rizikovým faktorem vzniku DM2 a současně bylo doloženo, že přítomnost DM2 zvyšuje riziko NAFLD téměř 37násobně. NAFLD a DM2 mají tedy některé podobné patogenetické mechanismy, což naznačuje možnost společné terapeutické strategie.

V roce 2021 byly publikovány výsledky randomizované studie TOSCA.IT, v rámci které byl hodnocen vliv roční léčby pioglitazonem nebo derivátem sulfonylurey na nepřímé markery NAFLD u pacientů s DM2. Podskupina 195 pacientů ve věku 50–75 let, kteří byli nedostatečně kompenzováni při podávání metforminu v dávce 2 g/den, byla randomizována k přidání pioglitazonu nebo sulfonylurey. Před vstupem do studie a po 1 roce byla stanovena plazmatická hladina inzulínu, glykemie a jaterních enzymů. Vypočteny byly také nepřímé ukazatele NAFLD (skóre Liver Fat Equation [LFE], index jaterní steatózy [HSI] a index nealkoholové steatohepatitidy [ION]), inzulínová rezistence (HOMA-IR, index viscerálního tuku [VAI] a inzulínové rezistence tukové tkáně [ADIPO-IR]).

Výsledky ukázaly zlepšení ukazatelů NAFLD u pacientů léčených pioglitazonem, nikoliv u pacientů ve skupině se sulfonylureou. Po 1 roce bylo s pioglitazonem v porovnání se sulfonylureou dosaženo poklesu LFE o 1,76 vs. 0,28, poklesu HSI o 1,35 vs. 0,27 a poklesu ION o 9,75 v porovnání s nárůstem o 3,24 (všechna $p < 0,05$). Léčba pioglitazonem vedla také, na rozdíl od sulfonylurey, ke snížení ukazatelů



inzulinové rezistence. Změny ukazatelů NAFLD byly podobné u všech dávek pioglitazonu (15, 30 i 45 mg/den) a byly nezávislé na glykemické kompenzaci.³

Další práce byla publikována v roce 2023. Cílem této randomizované, dvojitě zaslepené studie bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost kombinace pioglitazonu s metforminem v porovnání se samotným metforminem u pacientů s nově diagnostikovaným DM2 s NAFLD. Zařazeno bylo 120 jedinců, z nichž 96 dokončilo studii. Po 24 týdnech léčby se v porovnání s kontrolní skupinou ve skupině s kombinovanou léčbou zvýšil podíl jedinců s mírným až středním NAFLD a klesl počet jedinců s těžkým NAFLD. Ve skupině s pioglitazonem + metforminem také významně více klesla hladina gama-glutamyltransferázy (GGT). Mezi terapeutickými skupinami nebyly zjištěny rozdíly v hladině lipidů, tělesné hmotnosti, obvodu pasu, ani ve výskytu závažných nežádoucích příhod.⁴

Potenciální přínos kombinace pioglitazonu a metforminu u dalších onemocnění

V posledních letech ukázaly experimentální studie další potenciál kombinace pioglitazonu s metforminem. Jedním z potenciálně možných budoucích využití je syndrom polycystických vaječníků (PCOS). PCOS je časté gynekologické onemocnění spojené s poruchami menstruace a anovulací. Jeho základními charakteristikami jsou hyperandrogenismus a inzulinová rezistence. U potkanů s PCOS snížily pioglitazon i metformin vysokou hladinu testosteronu, procento cystických folikulů a primárních folikulů, vysokou inzulinemii nalačno a inzulinovou rezistenci. Kombinovaná terapie pioglitazonem + metforminem byla účinnější než její jednotlivé složky. Tato data naznačují, že uvedená kombinace může výrazně zmírnit PCOS regulací dráhy AMPK/PI3K/JNK.⁵

Komentář

Smutný to osud pioglitazonu, který ale téměř jako v hollywoodském bijáku začíná být zakončen happyendem...

Promiňte mi tento emočně laděný a neodborně podložený úvod. Myslím, že vršící se důkazy o přínosu pioglitazonu zvyšují potenciál jeho využití. Pozitivní vliv na skrytě probíhající a potenciálně velmi nebezpečné kumulování triacylglycerolů v hepatocytech je pouze jedním ze střípků, jenž, jak doufám, navrátí místo problematice inzulinové rezistence do diabetologie, které si zaslouží. Neboť data, která



Dalším experimentálně testovaným efektem kombinace pioglitazonu s metforminem byla prevence adenokarcinomu plic. U modelu myši s navozenou karcinogenezí vedl metformin a kombinace metforminu s pioglitazonem ke statisticky významnému snížení tvorby plicního adenomu při časně i pozdní intervenci. U samotného pioglitazonu byl tento efekt pozorován pouze při časně intervenci.⁶

Závěr

Lze shrnout, že fixní kombinace pioglitazonu s metforminem nabízí v léčbě DM2 účinnou a bezpečnou kompenzaci glykemie při dobré adherenci k léčbě. Navíc prokázala zlepšení ukazatelů NAFLD u pacientů s DM2 nezávislé na kompenzaci glykemie, snížení obsahu tuku v játrech a hladiny GGT u pacientů s NAFLD s nově diagnostikovaným DM2. Experimentální studie naznačují i příznivý vliv této kombinace na zmírnění PCOS a v prevenci adenokarcinomu plic.

Zdroje:

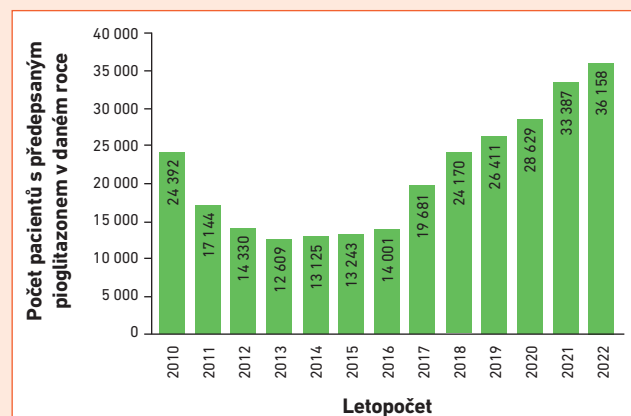
1. Perez A, Zhao Z, Jacks R, Spanheimer R. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. *Curr Med Res Opin.* 2009 Dec; 25(12): 2915-2923.
2. Barner JC. Adherence to oral antidiabetic agents with pioglitazone and metformin: comparison of fixed-dose combination therapy with monotherapy and loose-dose combination therapy. *Clin Ther.* 2011 Sep; 33(9): 1281-1288.
3. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Aug; 178: 108984.
4. Jianfang F, Wanxia X, Xiling G, et al. Effect and Safety of Pioglitazone-Metformin Tablets in the Treatment of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Shaanxi Province: A Randomized, Double-Blinded, Double-Simulated Multi-center Study. *J Diabetes Res.* 2023 Jun 1; 2023: 2044090.
5. Wu Y, Li P, Zhang D, Sun Y. Metformin and pioglitazone combination therapy ameliorate polycystic ovary syndrome through AMPK/PI3K/JNK pathway. *Exp Ther Med.* 2018 Feb; 15(2): 2120-2127.
6. Seabloom DE, Galbraith AR, Haynes AM, et al. Fixed-Dose Combinations of Pioglitazone and Metformin for Lung Cancer Prevention. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017 Feb; 10(2): 116-123.

jednoznačně dokládají, že léčba pioglitazonem snižuje kardiovaskulární riziko (zejména u osob v sekundární prevenci) a snižuje riziko recidivy CMP u nediabetiků (s přítomnou inzulinovou rezistencí) potvrzují letitou pravdu medicíny – je lepší nemoce/komplikacím předcházet, než je „jenom“ léčit, a je lepší intervenovat příčiny nemocí/komplikací, než později léčit tyto nemoci/komplikace.

S oblibou připomínám, že tzv. esenciální hypertenze, která se z historických důvodů řadí pod nemoci kardiovaskulární, je vlastně onemocnění metabolické. Neboť vlastní příčinou zvyšování krevního tlaku jsou přímé metabolické důsledky inzulinové rezistence. Taktéž, jako by se opomnělo,



že „syndrom inzulínové rezistence“ (nověji redukováno na „metabolický syndrom“) je vlastně souhrnem symptomů, které jsou každý sám o sobě kardiovaskulárním rizikovým



Obrázek

faktorem, a které jsou současně přímým důsledkem inzulínové rezistence. Proto by inzulínová rezistence měla být stále v centru zájmu kliniků.

Rád bych, aby naše diabetologie více využívala potenciálu pioglitazonu. Recentní data z Diabetologického registru ukazují, že jsme se po období „úpadku diabetologického rozumu“ postavili na nohy a vracíme české diabetologii to, co jí bylo vždy vlastní – racionální uchopení diabetu 2. typu ve všech aspektech, vždy postaveného na chápání patofyziologie, a také se od patofyziologie odvíjejícího.

Zakončil bych opět s lehkým odlehčením: trend je skvělý, ale ty výsledky, ty výsledky... Neboť se obvykle uvádí, že významnou inzulínovou rezistencí vykazuje 25–35 % diabetiků 2. typu. V roce 2010 bylo léčeno pioglitazonem, stejně jako v roce 2022, pouze 4,3 % pacientů s diabetem. Není to málo?

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

Diabetes a další komplikace u pacientů s generalizovanou lipodystrofií – výsledky tureckého registru

Sledování pacientů s generalizovanou lipodystrofií bez specifické léčby z tureckého registru ukazuje přirozený průběh této vzácné nemoci a nepříznivé důsledky absence metabolicky aktivního leptinu produkovaného tukovou tkání. Výsledky ukazují častý výskyt diabetu a jeho špatné kompenzace, hypertriglyceridemie, pankreatitidy, steatózy jater, chronického onemocnění ledvin a srdečních onemocnění.

Generalizovaná lipodystrofie a diabetes

Generalizovaná lipodystrofie (GL) je velmi vzácné onemocnění, charakterizované úplnou absencí tukové tkáně. Rozlišujeme vrozenou a získanou formu. Geneticky daná vrozená forma se rozvíjí již od narození, zatímco získaná GL se může objevit kdykoliv během života. Odhadovaná prevalence je nižší než 1 : 1 milionu obyvatel.

Tuková tkáň je metabolicky aktivní orgán, který se podílí na regulaci důležitých biologických funkcí. Leptin patří mezi významné adiponektiny secernované adipocyty, které několika mechanismy regulují příjem potravy. Při absenci leptinu může u pacientů s GL dojít k těžké inzulínové rezistenci a komplikacím postihujícím cílové orgány. Ke specifické substituční léčbě deficiencie leptinu u GL

je schválen metreleptin, rekombinantní analog lidského leptinu, a zkoušeno je několik nových léků. V Turecku ovšem tato léčba nebyla dosud použita, což nabízí možnost zhodnotit přirozený průběh nemoci u pacientů z tureckého registru GL.

Analyzovaná populace

Pacienti s GL byli do tureckého registru zařazeni během 20 let (2003–2022). Jedná se o 79 pacientů ze 49 rodin. Dostatek dat byl k dispozici u 72 pacientů (45 žen, 27 mužů, věk 5 měsíců až 67 let) ze 47 rodin, přičemž v 93 % se jednalo o vrozenou formu GL. Průměrný BMI činil 19 kg/m². Délka sledování byla v době analýzy průměrně 86 ± 78 měsíců.

Diabetes u pacientů s GL

Diabetes se rozvinul u 45 (62,5 %) pacientů, u 2 dalších pacientů byl zjištěn prediabetes. Medián doby do vzniku diabetu byl 16 let. Celých 82,2 % pacientů s diabetem nemělo dobře kompenzovanou hyperglykemii ani při léčbě dietou, antidiabetiky (nejčastěji metforminem) anebo inzulínem. Inzulínoterapie byla zahájena průměrně ve 20 letech věku. 82 % žen mělo polycystická ovaria.



Další poruchy

Z lipidových poruch byla u 90,3 % pacientů přítomna hypertriglyceridemie, přičemž doba do jejího vzniku byla průměrně 14 let. Závažnou hypertriglyceridemii ($\geq 5,65$ mmol/l) mělo 52,8 % pacientů. Kromě toho mělo 9,7 % pacientů pankreatitidu a 88,9 % steatózu jater s dobou do rozvoje průměrně 15 let, přičemž u 12,5 % pacientů došlo k progresi do jaterní cirhózy. Chronické onemocnění ledvin bylo přítomno u 44,4 % pacientů a průměrná doba do jeho vzniku činila 25 let, onemocnění srdce u 31,9 % s průměrnou dobou do rozvoje 45 let. Ženy měly obecně závažnější metabolické postižení než muži a rozvinulo se u nich dříve.

Mortalita

Během sledování zemřelo 10 pacientů (7 žen a 3 muži). Průměrný věk v době smrti byl 35 let, rozmezí 11–67 let.

Komentář

Lipodystrofie (lipoatrofie) je u zkušených diabetologů synonymem lokální reakce po opakovaných vpíších inzulínu. Poměrně častá a nepříjemná komplikace léčby klasickými animálními inzulíny, velmi vzácná při léčbě inzulíny humánními nebo analogy humánního inzulínu. Na okraji zájmu pak stála (a ještě stojí) problematika generalizované lipodystrofie, závažného, geneticky podmíněného metabolického onemocnění. Odhadovaná prevalence v populaci České republiky je okolo 200–300 osob.

Výtah z odborného článku jsem zařadil do našeho časopisu proto, že i v naší zemi bude dostupný metreleptin, analog leptinu, který se úspěšně používá v léčbě generalizované lipodystrofie. Byl bych velmi rád, kdyby se nám ve FN Motol povedlo ustanovit centrum pro diagnostiku a léčbu tohoto onemocnění, s nímž se pojí i parciální forma lipodystrofie, která spadá pod širší pojem „syndrom lipodystrofie“. Tento zahrnuje celou škálu relativně řídkých a heterogenních stavů, které jsou charakterizovány deficitem tukové tkáně bez průkazného nutričního deficitu či katabolismu. Stavby jsou asociovány s těžkými formami metabolického syndromu, jejichž příčinou jsou abnormality v ukládání lipidů, které nemohou být skladovány v odpovídajícím subkutánním depu.



Příčiny úmrtí zahrnovaly konečné stadium renálního onemocnění, sepsi (z důvodu opakované perforace střeva, infekce COVID-19, diabetické nohy a po implantaci koronárního bypassu), infarkt myokardu, srdeční selhání z důvodu dilatační kardiomyopatie, cévní mozkovou příhodu, jaterní komplikace a angiosarkom.

Závěr

Standardní léčebné postupy mají u pacientů s GL jen omezený efekt a nedokáží předejít rozvoji těžkých metabolických poruch a časnému rozvoji orgánových komplikací.

Zdroj: Yildirim Simsir I, Tuysuz B, Ozbek MN, et al. Clinical features of generalized lipodystrophy in Turkey: A cohort analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jul; 25(7): 1950-1963.

Deficit tukové tkáně vede obvykle ke snížení hladiny leptinu, což interferuje s osou kontrolující rovnováhu ve vztahu sytosti a hladu s následnou hyperfagií. Příímým důsledkem je pak jaterní steatóza, hypertriglyceridemie, prohloubení inzulínové rezistence a zvýšený obsah tuků v příčně pruhovaném svalstvu.

Parciální forma lipodystrofie se vyskytuje jako familiární či získaná. Soudím, že přiložené zobrazení typického pacienta s familiární parciální lipodystrofií implikuje myšlenku, že těchto nemocných je v populaci mnohem více, než říkají dostupné statistiky. Proto jsem přesvědčen, že pozornost věnovaná tomuto onemocnění je na místě, a to zejména v okamžiku, kdy byla vyvinuta potenciálně velmi přínosná intervence – metreleptin (MYALEPTA).

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



Pozn.: zobrazení podle citace: *Journal of Endocrinological Investigation* 2019; 42: 61–73.



Letem světem

1

Abatacept (biologická léčba blokuující kostimulační systém aktivace T lymfocytů CD28-CD80/86) podávaný po dobu 12 měsíců přímým příbuzným pacientů s diabetem 1. typu (DM1) s normální glukózovou tolerancí a pozitivitou protilátek nevedl k významnému zpomalení progresu do intolerance glukózy nebo DM1. Prokázal ale příznivý vliv na imunitní buňky a zachování sekrece inzulínu. Tato randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s 212 účastníky tak potvrdila předchozí zjištění, že inhibice kostimulace lymfocytů může zpomalit pokles funkce β -buněk a ovlivnit progresi DM1.

Zdroj: Russell WE, Bundy BN, Anderson MS, et al; Type 1 Diabetes Trial Net Study Group. Abatacept for Delay of Type 1 Diabetes Progression in Stage 1 Relatives at Risk: A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2023 May 1; 46(5): 1005-1013.

<https://doi.org/10.2337/dc22-2200>

2

Průřezová analýza dat ze studie NHANES z let 1999–2018 (téměř 40 000 účastníků) prokázala souvislost mezi vysokou sérovou hladinou kalcia a rizikem diabetu 2. typu (DM2), přičemž křivka závislosti vykázala tvar písmene J. Analýza využívající mendeliánskou randomizaci (rozdělení pacientů podle genetické výbavy) potvrdila kauzalitu této souvislosti. Zbývá pouze ověřit, zda intervence snižující kalcemii může snížit také riziko DM2.

Zdroj: Zhai Z, Deng Y, He Y, et al. Association between serum calcium level and type 2 diabetes: An NHANES analysis and Mendelian randomization study. *Diabet Med*. 2023 Aug; 40(8): e15080.

<https://doi.org/10.1111/dme.15080>

3

Astaxanthin, volně prodejný xantofylový karotenoid s prokázanými antioxidantními účinky, zlepšil během 24 týdnů lipidový profil a markery kardiovaskulárního rizika (fibrinogen, L-selektin, fetuin-A) u jedinců s prediabetem a dyslipidemií. V této randomizované, placebem kontrolované studii vykázal také trend ke zlepšení funkce inzulínu.

Zdroj: Ciaraldi TP, Boeder SC, Mudaliar SR, et al. Astaxanthin, a natural antioxidant, lowers cholesterol and markers of cardiovascular risk in individuals with prediabetes and dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jul; 25(7): 1985-1994.

<https://doi.org/10.1111/dom.15070>

4

Efpeglenatid, nový dlouhodobě působící agonista GLP-1 podávaný 1x týdně s.c., prokázal u jedinců s DM2 nedostatečně kompenzovaných při léčbě p.o. antidiabetiky anebo bazálním inzulínem non-inferioritu vůči dulaglutidu z hlediska snížení HbA_{1c}, větší pokles tělesné hmotnosti a zlep-

šení parametrů glykemické kompenzace v porovnání s placebem a profil bezpečnosti odpovídající třídě GLP-1 RA. Tyto výsledky přinesly 3 randomizované, kontrolované studie AMPLITUDE-D, AMPLITUDE-S a AMPLITUDE-L.

Zdroj: Aroda VR, Frias JP, Ji L, et al. Efficacy and safety of once-weekly efpeglenatide in people with suboptimally controlled type 2 diabetes: The AMPLITUDE-D, AMPLITUDE-L and AMPLITUDE-S randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Aug; 25(8): 2084-2095.

<https://doi.org/10.1111/dom.15079>

5

U pacientů starších 75 let se často společně s DM2 vykytuje sarkopenie a křehkost. Koexistence uvedených poruch je ukazatelem špatné prognózy. U těchto jedinců se doporučuje vyhybat se nadměrné kompenzací glykemie. Hlavním cílem léčby by měla být prevence hypoglykemie a symptomatické hyperglykemie. Doporučena je včasná detekce sarkopenie a křehkosti (dle Friedových kritérií ztráta tělesné hmotnosti ≥ 5 kg/6 měsíců, slabý stisk ruky, obtížné zahájení pohybu, pomalá chůze, únava).

Zdroj: Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 16; 19(14): 8677.

<https://doi.org/10.3390/ijerph19148677>

6

Kohortová studie využívající data národních registrů čtyř severovýchodních zemí neprokázala zvýšený výskyt vrozených malformací u dětí matek s DM2, které byly v 1. trimestru těhotenství léčeny metforminem, v porovnání s léčbou inzulínem. Z téměř 26 000 novorozenců byly velké vrozené vady zjištěny ve 4,7 % při expozici metforminu nebo metforminu + inzulínu a v 5,7 % při expozici samotnému inzulínu.

Zdroj: Kjerpeseth LJ, Cesta CE, Furu K, et al. Metformin Versus Insulin and Risk of Major Congenital Malformations in Pregnancies With Type 2 Diabetes: A Nordic Register-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2023 Aug 1; 46(8): 1556-1564.

<https://doi.org/10.2337/dc23-0256>

7

Zatímco celková mortalita ve všech věkových kategoriích za období 1998–2018 klesla, u pacientů s DM2 starších 75 let vzrostla mortalita na maligní nádorová onemocnění. Jedná se zejména o úmrtí na kolorektální karcinom, karcinom pankreatu, hepatocelulární karcinom a karcinom endometria. Strategie pro prevenci a časný záchyt maligních nádorů jsou u pacientů s DM2 potřebné zejména ve věku nad 75 let, u současných/bývalých kuřáků a jedinců ve špatné socioekonomické situaci.



Zdroj: Ling S, Zaccardi F, Issa E, et al. Inequalities in cancer mortality trends in people with type 2 diabetes: 20 year population-based study in England. *Diabetologia*. 2023 Apr; 66(4): 657-673.
<https://doi.org/10.1007/s00125-022-05854-8>

8

Americká experimentální studie přinesla první důkaz, že neurony ventromediálního jádra hypothalamu rozpoznávají a reagují na fyziologické změny glykemie, podobně jako β -buňky pankreatu. Jde o neurony s expresí hypofyzárního adenylátcyklázy aktivujícího polypeptidu (PACAP). Jejich aktivita rychle klesá při vzestupu glykemie a výsledky týkající se spontánní aktivity těchto neuronů dokládají předchozí zjištění, že jejich aktivace zvyšuje glykemii.

Zdroj: Deem JD, Tingley D, Bjerregaard AM, et al. Identification of Hypothalamic Glucoregulatory Neurons That Sense and Respond to Changes in Glycemia. *Diabetes*. 2023 Sep 1; 72(9): 1207-1213.
<https://doi.org/10.2337/db23-0139>

9

Post-hoc analýza 24týdenní randomizované, dvojitě zaslepené studie inTandem3 ukázala, že u pacientů s DM1 bez významného renálního a kardiovaskulárního onemocnění je příznivý účinek sotagliflozinu na klinické markery kardiorenální ochrany stejný jako ve studiích s pacienty s DM2 zaměřených na kardiovaskulární a renální parametry.

Zdroj: Sridhar VS, Heerspink HJL, Davies MJ, et al. The Effects of Sotagliflozin in Type 1 Diabetes on Clinical Markers Associated With Cardiorenal Protection: An Exploratory Analysis of inTandem3. *Diabetes Care*. 2023 Jul 1; 46(7): e133-e135.
<https://doi.org/10.2337/dc23-0129>

10

Vodní meloun patří mezi nejbohatší zdroje antioxidantů, např. L-citrulinu. Nedávná metaanalýza 9 randomizovaných, kontrolovaných studií zkoumala, zda může jeho konzumace zmírnit kardiovaskulární rizikové faktory. Ukázala, že významně snižuje systolický tlak krve, hladinu celkového

cholesterolu a LDL cholesterolu. Významně ale zvyšuje glykemii nalačno.

Zdroj: Karimi E, Abaj F, Gholizadeh M, et al. Watermelon consumption decreases risk factors of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Aug; 202: 110801.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110801>

11

Výsledky studie ADREM ukazují, že není třeba snižovat nebo odkládat dávku inzulínu degludec u osob s diabetem 1. typu se zvýšeným rizikem hypoglykemie po 45minutovém aerobním cvičení odpoledne nebo večer. Ačkoliv je obecně doporučeno snížit dávku bazálního inzulínu po cvičení s cílem snížit riziko hypoglykemie během noci, v randomizované, kontrolované, překřížené studii ADREM nevedlo snížení dávky inzulínu degludec po cvičení o 40 %, ani odložení dávky o 8 hodin a její snížení o 20 % ke snížení výskytu noční hypoglykemie.

Zdroj: Drenthen LCA, Ajie M, Abbink EJ, et al. No insulin degludec dose adjustment required after aerobic exercise for people with type 1 diabetes: the ADREM study. *Diabetologia*. 2023 Jun; 66(6): 1035-1044.
<https://doi.org/10.1007/s00125-023-05893-9>

12

Děti, u nichž je zachycen diabetes 1. typu (DM1) v presymptomatickém stadiu na základě populačního screeningu protilátek proti Langerhansovým ostrůvkům, mají podle nové studie v době klinické manifestace mírnější onemocnění. V této bavorské studii Fr1da měly děti v době diagnózy symptomatického DM1 (stadia 3) nižší výskyt diabetické ketoacidózy, hladinu HbA_{1c}, glykemii nalačno a incidenci ketonurie a vyšší hladinu C peptidu nalačno než děti, u nichž DM1 nebyl v preklinickém stadiu zachycen.

Zdroj: Hummel S, Carl J, Friedl N, et al; Fr1da Study Group. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023 Sep; 66(9): 1633-1642.
<https://doi.org/10.1007/s00125-023-05953-0>



Deintenzifikace léčby antidiabetiky s rizikem hypoglykemie u starších pacientů

Podle průzkumu provedeného v reálné praxi v USA neprobíhá u starších pacientů s diabetem a problematickým zdravotním stavem deintenzifikace léčby s rizikem hypoglykemie v souladu s doporučením Americké diabetologické společnosti (ADA). Důvodem je zřejmě terapeutická inercie týkající se úpravy terapie a stanovení vyšší cílové hladiny HbA_{1c}.

Účel

Nejen doporučení ADA uvádějí potřebu stanovit vyšší cílovou hladinu HbA_{1c} u starších diabetiků s řadou komorbidit a funkčním nebo kognitivním omezením, či krátkou předpokládanou délkou života, a deintenzifikovat nebo vysadit medikaci, která může vést k poškození zdraví. V praxi tato deintenzifikace ale není moc častá. Američtí autoři proto provedli průzkum s cílem zmapovat přístup lékařů k těmto terapeutickým doporučením.

Metody

Průzkum obsahoval 3 scénáře pacientů s různým zdravotním stavem: 1) 79letá žena léčená glimepiridem s HbA_{1c} 6,3 % (dobrý zdravotní stav), 2) 77letý muž s řadou komorbidit léčený inzulínem glargin s HbA_{1c} 7,3 % (komplikovaný zdravotní stav) a 3) 78letá žena s pokročilou demencí léčená glipizidem s HbA_{1c} 7,7 % (špatný zdravotní stav). U každého scénáře pak bylo uvedeno 10 variant charakteristik a preferencí pacientů včetně výskytu hypoglykemie. U každé varianty každého scénáře lékaři uváděli, jak by upravili medikaci a jakou cílovou hodnotu HbA_{1c} by zvolili.

Výsledky

Osloveno bylo 1 950 lékařů (525 praktických lékařů, 525 geriatrů a 900 endokrinologů). Online průzkumu se 3 koly se zúčastnilo 445 lékařů (37,5 % oslovených). Výsledky ukázaly, že většina lékařů by léčbu derivátem sulfonylurey nebo inzulínem u starších pacientů nedeintenzifikovala ani ne-

změnila. Deintenzifikaci medikace s rizikem hypoglykemie by provedlo 48 % lékařů u pacientů s dobrým zdravotním stavem, 4 % lékařů u pacientů s komplikovaným zdravotním stavem a 20 % lékařů u pacientů ve špatném zdravotním stavu. Změnu léčby by provedlo 17 % lékařů bez významnějších rozdílů daných zdravotním stavem pacienta. Polovina lékařů by zvolila cílovou hladinu HbA_{1c} nižší, než jsou doporučené hodnoty. Důvody nejsou zřejmé. Téměř všichni lékaři by ale deintenzifikovali anebo změnili terapii, pokud pacient uváděl výskyt hypoglykemie, a většina také, pokud se u pacienta vyskytovaly další významné rizikové faktory hypoglykemie. V klinické praxi ovšem pacienti často výskyt hypoglykemie lékaři spontánně nenahlásí, proto je pro intenzifikaci léčby zřejmě zcela zásadní rutinní zjišťování výskytu hypoglykemie.

Závěr

Tento průzkum ukázal, že přístup lékařů k deintenzifikaci antidiabetické léčby a nastavení individuálních cílů HbA_{1c} u starších pacientů v horším zdravotním stavu neodpovídá doporučením. Je proto potřeba změnit postoj lékařů k individualizované deintenzifikaci antidiabetické medikace s rizikem hypoglykemie u starších pacientů a zvýšit jejich jistotu ohledně vyšších cílových hladin HbA_{1c} u této populace. Tak je možné dosáhnout větší bezpečnosti léčby diabetu u geriatrických nemocných.

Zdroj: Pilla SJ, Jalalzai R, Tang O, et al. A National Physician Survey of Deintensifying Diabetes Medications for Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2023; 46: 1164–1168.

Komentář

Tento článek pojednává o riziku hypoglykemie a jak se mu vyhnout, či jaké jsou možnosti deintenzifikace léčby u našich geriatrických pacientů léčených s onemocněním diabetes mellitus 2. typu. Hlavní je především pokusit se o vyvážení rizik a benefitů léčby tohoto onemocnění. Je



sice správně se snažit držet hladinu glykemie v uspokojivém rozmezí, na druhou stranu je žádoucí se vyhnout riziku závažné hypoglykemie, které se především u starších pacientů velice bojíme, protože je spojena se zvýšením rizika výskytu demence, a v nejhorsích případech každá neřešená hypoglykemie může být až fatální.

Dle doporučení Americkou diabetologickou společností je nutné stanovit vyšší cílovou hladinu HbA_{1c} u starších



diabetiků s řadou komorbidit a funkčním nebo kognitivním deficitem a pokusit se snížit nebo vysadit medikaci. V praxi tento postup ale není moc častý, což bylo dokázáno na průzkumu s využitím tří scénářů popsaných na pacientech léčených s diabetem, každý s jiným zdravotním stavem. U dvou byla léčba řešena deriváty sulfonylurey, jeden pacient byl léčen inzulinem. Dle průzkumu by většina lékařů tento postup léčby u starších pacientů nesnížila ani nezměnila, jejich názor by však změnil fakt, že by se u těchto pacientů vyskytovalo významné riziko hypoglykemie.

U našich geriatrických pacientů je nutné vždy volit individuální přístup. Je žádoucí změnit postoj lékařů k in-

dividualizované deintenzifikaci antidiabetické terapie a zvýšit jejich jistotu ohledně vyšších cílových hladin HbA_{1c} u této populace. Pohledem geriatra mohou potvrdit, že riziko hypoglykemie je velmi významné u pacientů s kognitivním deficitem, kteří jsou většinu času sami doma, nezvládají dodržovat režimová opatření a užívají k tomu medikaci na diabetes. Mělo by tedy být naším cílem dosáhnout větší bezpečnosti a individualizovat léčbu diabetu u geriatrických pacientů.

MUDr. Lucie Tománková
Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha



Čím **VÍCE TOHO**
O CUKROVCE pacienti vědí,
tím lépe ji budou zvládat.

Online projekt www.NovoCare.cz
pomáhá pacientům s diabetem
a jejich rodinám žít naplno.



**Registrací lze získat
SPOUSTU VÝHOD!**



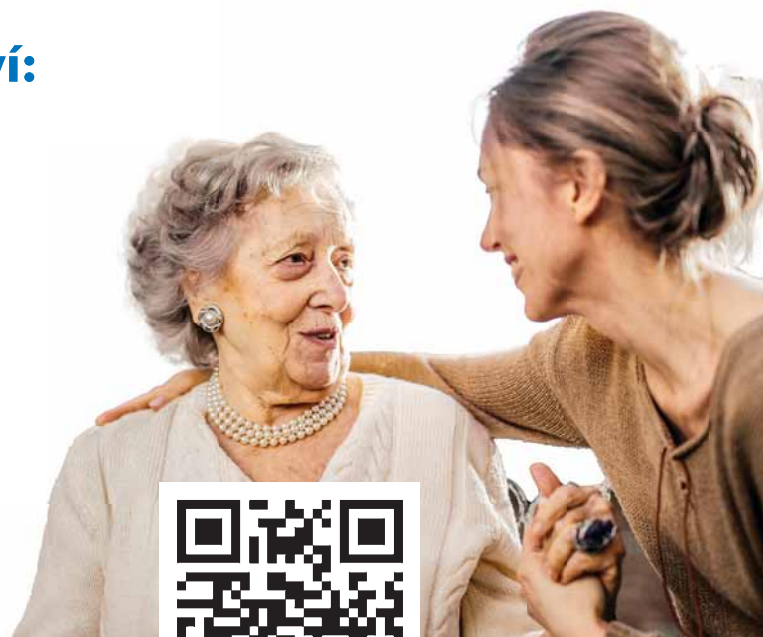
www.NovoCare.cz

Spolehlivý průvodce diabetem

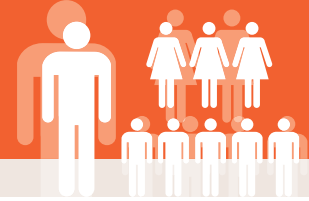
Na webu se pacient dozví:

- jak se cukrovka projevuje,
- rozdíly mezi diabetem 1. a 2. typu,
- o diagnostice onemocnění,
- o možnostech léčby,
- tipy pro každodenní život s nemocí,
- a další vychytávky, které vám usnadní život s cukrovkou.

CZ23DI00079



VÍCE NALEZNETE NA:



Nové informace z Diabetologického registru ČR

Milan Kvapil¹⁾, Martina Nováková¹⁾, Klára Benešová^{2,3)}, Jiří Jarkovský^{2,3)}, Ladislav Dušek^{2,3)}

¹⁾ GIK 2. LF UK a FN Motol

²⁾ ÚZIS ČR

³⁾ IBA, LF, Masarykova univerzita

Vývoj péče o pacienty s diabetem je dobře popsán daty z Diabetologického registru, který spravuje ÚZIS. Vybrané výsledky jsme připravili pro aktuální vydání časopisu VVD.

Prevalence diabetu mellitu v populaci ČR

Nevelký pokles v průběhu pandemie COVIDU-19 byl vyrovnán, takže je zřejmé, že trend setrvale se zvyšující prevalence onemocnění diabetem v populaci České republiky je nepřerušen. Za pozitivní trend můžeme považovat zvyšující se procento léčených antidiabetiky.

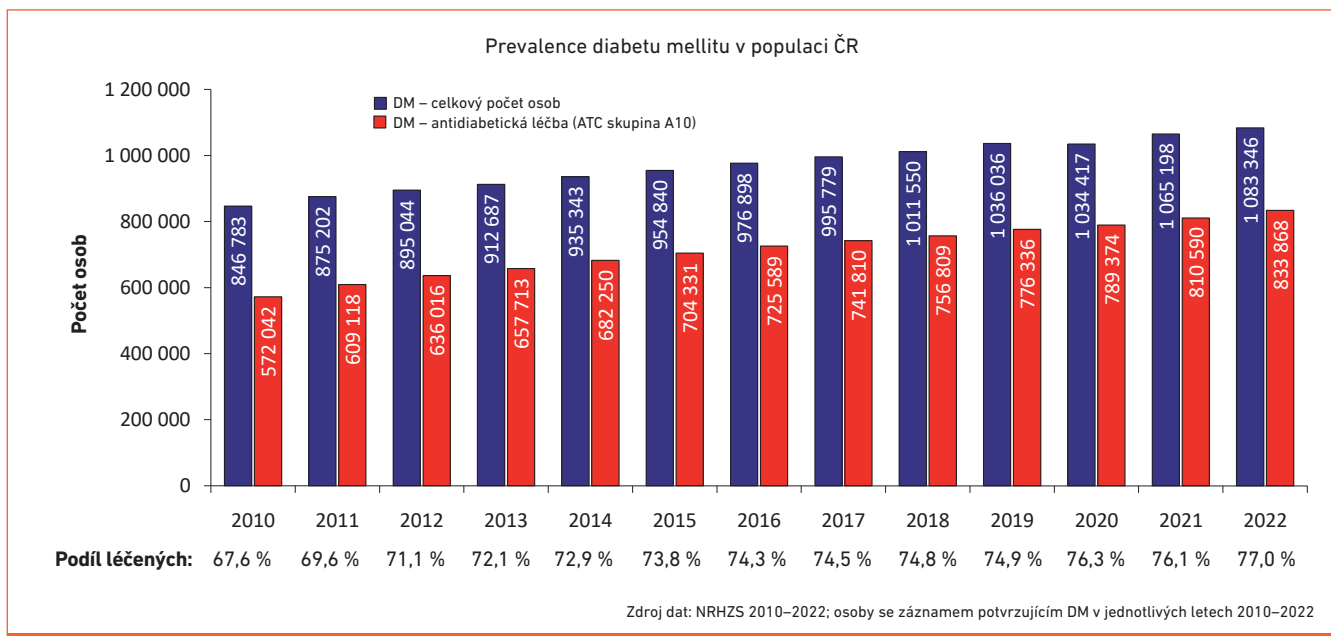
Celkový počet diabetiků zahrnuje všechny osoby, které v daném roce na základě vykázaných dat splnily definiční kritérium pro DM. Za léčené diabetiky považujeme pacienty, kteří mají v daném roce záznam o léčbě inzulinem a/nebo perorálními antidiabetiky (léčiva z ATC skupiny A10A a/nebo A10B). Osoby, u kterých není dostupný žádný záznam o antidiabetické léčbě, mohou být léčeny pouze dietou a/nebo se jedná o prediabetes. (Graf 1)

Mortalita na malignity a kardiovaskulární onemocnění

Poslední rok před pandemií COVIDU-19 byla mortalita na tyto dvě nejčastější příčiny ve věkové skupině do 65 let prakticky shodná (0,34 vs. 0,33 %). V průběhu pandemie se zvýšila v této věkové skupině osob mortalita na kardiovaskulární nemoci, což může být příčinou skutečnosti, že v roce 2022 se mortalita ve věkové skupině 65–75 let proti minulým letům sblížila. Po zhodnocení roku 2023 bude možné hypotézu vlivu COVIDU-19 ověřit. Za jakýchkoliv okolností však data přesvědčivě dokládají nutnost soustředit pozornost v diabetologických ordinacích vedle prevence kardiovaskulárního onemocnění také na kontrolu aktivní depistáže časných stadií malignit. (Graf 2)

Prevence kardiovaskulárních komplikací hypolipidemiky

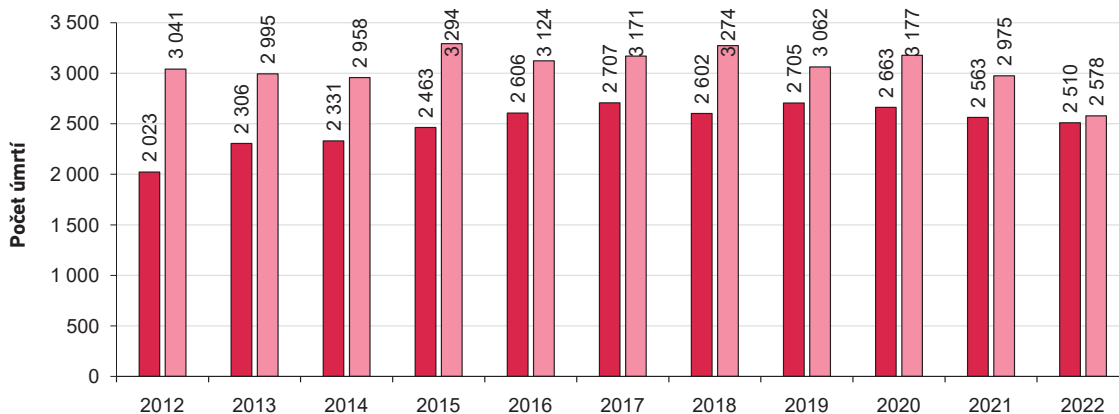
Trend zvyšující se proléčenosti základní intervencí, která snižuje skutečně významně kardiovaskulární riziko i mor-



Graf 1



Mortalita na malignity a kardiovaskulární onemocnění u pacientů ve věku 65–74 let léčených antidiabetiky



Podíl zemřelých z celkového počtu osob ve věku 65–74 let léčených antidiabetiky:

Malignity:	0,89 %	0,94 %	0,90 %	0,91 %	0,92 %	0,93 %	0,89 %	0,91 %	0,89 %	0,86 %	0,85 %
KV nemoci:	1,33 %	1,23 %	1,14 %	1,21 %	1,11 %	1,09 %	1,11 %	1,03 %	1,06 %	1,00 %	0,87 %

■ Počet pacientů léčených antidiabetiky ve věku 65–74 let, úmrtí na malignitu (C00–C99)
 ■ Počet pacientů léčených antidiabetiky ve věku 65–74 let, úmrtí na kardiovaskulární onemocnění (I00–I99)

Zdroj: NRHZS 2010–2022, IS Zemřelí 1994–2022

Graf 2 Zemřelé osoby ve věku 65–74 let, které užívaly antidiabetika (ATC skupina A10) v roce úmrtí nebo v předcházejícím roce.

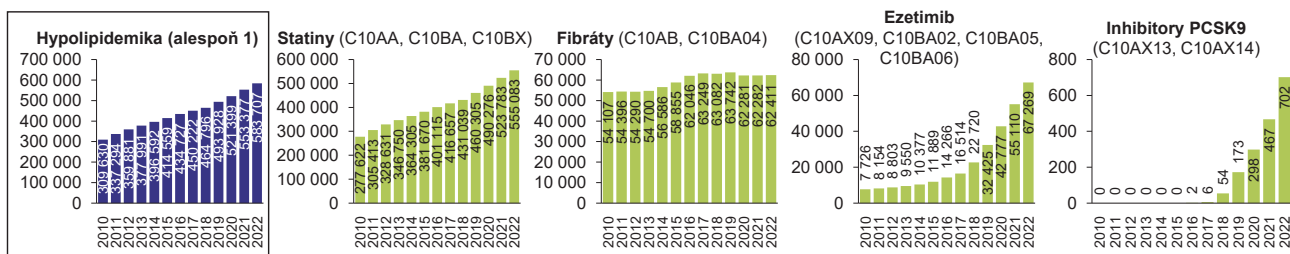
talitu, jsou hypolipidemika, je velmi příznivý, a to jak vyjádřením v absolutních počtech, tak i ve vyjádření relativním. V roce 2022 bylo léčeno nejméně jedním hypolipidemikem 70 % pacientů s diabetem léčených antidiabetiky. Proti tomu

před 16–20 lety mělo podle analýzy dat VZP předepsáno statiny pouze 28 % diabetiků. Považujeme tento trend za jednu z hlavních příčin průkazného snižování mortality zejména v mladších věkových skupinách. (Graf 3)

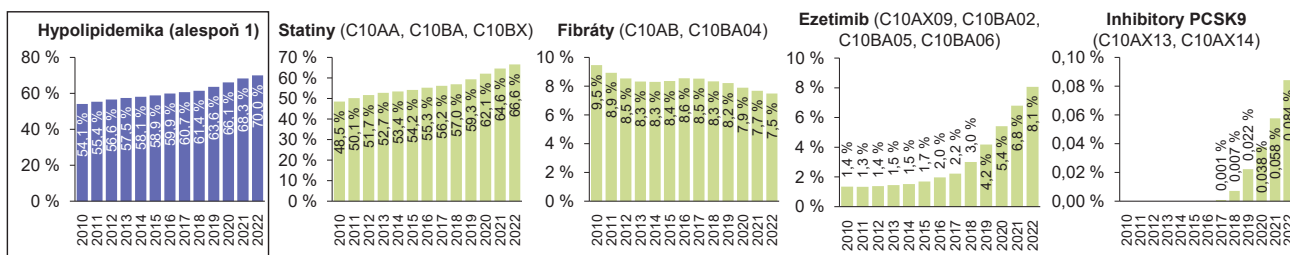
Léčba hypolipidemiky v letech 2010–2022

100 % = diabetici, kteří mají v daném roce záznam o antidiabetické léčbě (ATC skupina A10)

Počet pacientů s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem:



Podíl pacientů (%) s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem:



Zdroj: NRHZS 2010–2022

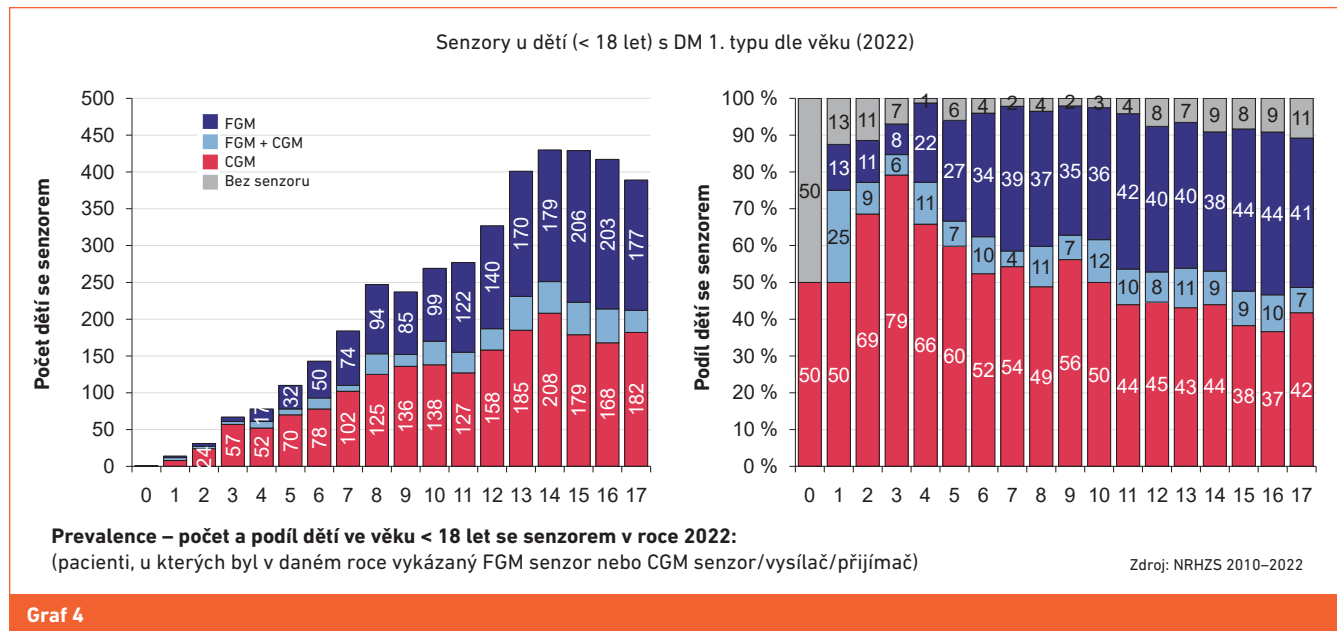
Graf 3



Léčba diabetiků ve věku do 18 let

Prevalence dětských a mladistvých pacientů s diabetem se zvyšuje kontinuálně, v roce 2022 bylo léčeno 4 150 pacientů, k tomu navíc 190 ukrajinských dětí (2 669 pacientů v roce 2010). Incidence se pohybuje v rozmezí 450–500 ročně s mírným vzestupem v letech 2020 a 2021 (546 nových

záchytů v roce 2022). 31,8 % pacientů bylo léčeno inzulinovou pumpou (prevalence podle věku v rozmezí od 26–54 %). V roce 2022 bylo pouze 7 % dětí bez vykázané léčby s využitím kontinuální monitorace glykemie. Zastoupení jednotlivých typů monitorace a věkové rozložení je zobrazeno na grafu 4.



Graf 4



V tomto čísle časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie* vám přinášíme rozhovor s další významnou osobností na poli medicíny, s MUDr. Zuzanou Fedákovou (Diameda s.r.o. – diabetologická a endokrinologická ambulance v Hradci Králové).

Paní doktorko, přijala jste pozvání do Poděbrad a připravila si workshop na téma „Jak založit novou diabetologickou ambulanci?“. Co bylo vašim hlavním motivem k tomuto kroku?

Uzrál čas a převážila touha pracovat v příjemném prostředí s milými lidmi a s dostatečným časem stráveným s pacientem nad setrvačností a zdánlivým pohodlím. Prostě, už jsem si to chtěla dělat podle sebe. Zároveň jsem měla jasno, že nechci ordinaci od nikoho přebírat – jednak kvůli jednorázově velké finanční zátěži, a také jsem nechtěla z ničeho nic nést tíhu plné ordinace neznámých pacientů s neznámou léčbou a edukací. A také bych si v regionu, kam jsme se čerstvě přestěhovali, musela na takovou ordinaci ještě pár let počkat.

Když se ohlédnete, jakou překážku, kterou jste musela překonat, máte ve vzpomínkách uloženu coby největší?

Nejhorší bylo se rozhodnout a odhodlat se, udělat prvních pár kroků. Když jsem se rozešla, tak cesta k otevření ordinace ubíhala, někdy rychle, někdy pomaleji, občas se zastávkou k nabrání sil a zkušeností.

A která podmínka, jejíž splnění je nezbytné k založení ambulance, vás zaskočila nejvíce tím, jak její naplnění bylo mnohem obtížnější, nebo kladlo naprosto nečekané překážky?

Jedním z nečekaně složitých dokumentů byla Licence k výkonu soukromé lékařské praxe, kterou vydává ČLK. Jednak jsem měla ze začátku mylné informace o tom, že ji nepotřebuji, a následně na poslední chvíli bylo obtížné získání všech potvrzení o vykonané praxi v oboru kvůli tomu, že jsem při rodičovské dovolené a pak po přestěhování měla souběh několika částečných úvazků u různých zaměstnavatelů. Z dalších kroků pro mě bylo obtížné sepsání Provozního řádu pro potvrzení z Krajské hygienické stanice. To pro mě byla a je „španělská vesnice“. Velké díky patří mým dvěma starším a zkušenějším kolegům, kteří se se mnou o své Provozní řády podělili a já se měla kde inspirovat.

Podle dat z diabetologického registru, která poskytl prof. Dušek a prezentoval prof. Kvapil, hrozí v blízké budoucnosti nedostatek atestovaných diabetologů. Přitom poslední dekádu je registrován v diabetologických ordinacích stále přibližně stejný počet diabetiků překračující lehce půl milionu. Když porovnáte své zkušenosti s touto informací, doporučila byste kolegům, aby se pustili do zakládání diabetologických ambulančí?

Doporučila bych kolegům, aby se pustili do čehokoli, co je láká. A když nejsou někde nebo s něčím spokojeni, tak že se s tím nemusí jenom smířovat, ale můžou začít něco měnit, můžou jít jinam, dělat to jinak. I třeba tak, jak to ještě nikde neviděli a jak to ještě nikdo nedělá. I kdyby to náhodou nefungovalo, tak se tím každopádně hodně naučí.

Děkujeme za rozhovor.



Z kongresu EASD 2023

V Hamburku proběhl 2.–6. 10. 2023 již 59. výroční kongres Evropské asociace pro studium diabetu (EASD). Přinášíme stručný obsah několika významných sdělení, která na tomto kongresu zazněla.

Antivirotika mohou zpomalit ztrátu sekrece inzulínu u nově zjištěného diabetu 1. typu

Kombinace pleconarilu a ribavirinu může vést k zachování reziduální produkce inzulínu u dětí a dospívajících s nově vzniklým diabetem 1. typu (DM1). Ukázala to placebem kontrolovaná, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie DiViD, jejíž výsledky prezentovali norští autoři na kongresu EASD 2023 a současně je publikovali v časopise *Nature Medicine*.

Již dřívější studie ukázaly infekci enterovirem v Langerhansových ostrůvkách pacientů s nově diagnostikovaným DM1. Do studie fáze II Diabetes Virus Detection (DiViD) Intervention bylo zařazeno 96 pacientů ve věku 6–15 let s nově zjištěným DM1, kterým byl do 3 týdnů od stanovení této diagnózy nasazen pleconaril a ribavirin (n=47) s cílem zachování funkce β -buněk, nebo placebo. Léčba byla podávána 6 měsíců. Primárním sledovaným parametrem byla plocha pod křivkou stimulované koncentrace C-peptidu za 12 měsíců po zahájení hodnocené terapie. Výsledky ukázaly významně větší AUC C-peptidu v rameni s antivirotiky ($p = 0,037$). Tyto výsledky naznačují souvislost mezi enteroviry a vznikem DM1 a jsou důvodem pro další hodnocení antivirové léčby v prevenci a léčbě tohoto onemocnění.

Zdroj: Krogvold L, Mynarek IM, Ponzi E, et al. Pleconaril and ribavirin in new-onset type 1 diabetes: a phase 2 randomized trial. *Nat Med* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02576-1>

Mortalita na infarkt myokardu u pacientů s diabetem 1. typu neklesá

Za posledních 15 let klesla u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) i u jedinců bez diabetu úmrtnost po prvním infarktu myokardu. Studie švédských autorů prezentovaná na EASD 2023 ukázala, že u pacientů s DM1 tomu tak není.

V národním registru vyhledali autoři 2 527 pacientů s DM1, 48 321 pacientů s DM2 a 243 170 jedinců bez diabetu, kteří v letech 2006–2020 prodělali první infarkt myokardu. Po zohlednění potenciálně zavádějících parametrů (věk, pohlaví, komorbidita, medikace a socioekonomický stav) byl během tohoto období zjištěn pokles tříleté celkové mortality o 1,9 % u nediabetiků, o 1,3 % u pacientů s DM2 a setrvalý stav u pacientů s DM1 (průměrná změna 0,0 %). Podobné výsledky ukázala i analýza kardiovaskulární mortality (-2,0 %, resp. -1,6 %, resp. -0,5 %) a incidence velkých kardiovaskulárních příhod (-2,3 %, resp. -1,9 %, resp. -0,6 %).

Tato data ukazují naléhavou potřebu lépe prozkoumat kardiovaskulární riziko pacientů s DM1.

Zdroj: Wedén L, Andersson T, Lind M, et al. Trends in survival after first myocardial infarction in people with diabetes. EASD 2023 Abstract 169.

Zvýšený výskyt respiračních infekcí krátce před stanovením diagnózy diabetu 2. typu

Jak ukázala longitudinální data z anglické studie DARE (Diabetes Alliance for Research in England), v době stanovení diagnózy DM2 (n = 1 196, průměrný věk 52,6 roku) má 40 % pacientů respirační infekci, 20 % pacientů má infekci oka, nosu nebo hrdla a 12 % astma bronchiale. Tato čísla se výrazně liší od výskytu uvedených onemocnění u odpovídajících kontrolních jedinců (4 %, 2 % resp. 2 %). Významně vyšší byl u diabetiků také výskyt hypertenze a onemocnění srdce, což není překvapující. Tato studie, která sledovala pacienty 25 let před a 25 let po stanovení diagnózy DM2, také ukázala výrazný nárůst výskytu všech zmíněných onemocnění po zjištění přítomnosti diabetu, pochopitelně spolu s nárůstem výskytu retinopatie, chronického onemocnění ledvin a ICHS. Tato zjištění nabízejí nový pohled na přirozený průběh DM2 a naznačují vysoký výskyt závažných onemocnění krátce před zjištěním přítomnosti DM2.

Zdroj: Heald A, Qin R, Williams R, et al. A Longitudinal Clinical Trajectory Analysis Examining the Accumulation of Co-morbidity in People with Type 2 Diabetes (T2D) Compared with Non-T2D Individuals. *Diabetes Ther.* 2023 Sep 14.

Efekt semaglutidu s.c. na snížení tělesné hmotnosti u pacientů s DM2 přetrvává v reálné praxi i po 3 letech

Subkutánní semaglutid podávaný 1x týdně u širokého spektra pacientů s DM2 v reálné praxi v Izraeli vedl po 6 měsících k významnému poklesu HbA_{1c} (průměrně o 0,77 %, $p < 0,001$) a tělesné hmotnosti (průměrně o 4,7 kg, $p < 0,001$). Tento pokles přetrvával podle nově prezentovaných dat na EASD 2023 i po 3 letech, a to u všech věkových podskupin (< 60 let, 60 až < 80 let a ≥ 80 let). Pokles obou parametrů byl větší u pacientů dříve neléčených GLP-1 RA, a pochopitelně také u pacientů s dobrou adhezí k léčbě (> 60 % dnů pokrytých léčbou). Průměrná doba do vysazení semaglutidu byla 180 dní. Pokud se týká demografických parametrů zařazené populace, při vstupu do studie byl průměrný věk pacientů 62 let, průměrná tělesná hmotnost 94 kg, BMI 33,7 kg/m², HbA_{1c} 7,6 %, inzulin užívalo dříve 30 % a jiný GLP-1 RA 31 % zařazených.



Zdroj: Melzer-Cohen C, Aharonovich A, Bourvine L, et al. Semaglutide therapy resulted in significant sustained reduction in blood glucose and weight over three years in patients with type 2 diabetes in a real world setting. EASD 2023 Abstract 666.

Nové standardy léčby hyperglykemické krize u dospělých s diabetem 2. typu

6. října 2023 byl na EASD prezentován chystaný společný konsenzus ADA, EASD, Americké společnosti klinické endokrinologie, Společnosti technologií v diabetologii a Společných britských diabetologických společností pro nemocniční péči, který aktualizuje definice diabetické ketoacidózy (DKA) a hyperosmolární hyperglykemie z roku 2009. Aktualizace definice těchto dvou nejzávažnějších urgentních hyperglykemických stavů u dospělých vychází z rozsáhlého průzkumu literatury a současných trendů. Má zdůraznit vysokou morbiditu a mortalitu spojenou se stále narůstajícím současným výskytem obou stavů, který se nyní týká zhruba třetiny pacientů s těmito akutními komplikacemi diabetu, a přimět lékaře, aby zjišťovali příčinu těchto stavů.

Nová definice DKA vychází z častého výskytu euglykemické ketoacidózy, jejíž výskyt narůstá s užíváním inhibitorů SGLT2. Pro všechny pacienty s hyperglykemickou krizí se hraniční hodnota glykemie snížila na 11,1 mmol/l, přičemž u pacientů s diabetem byla glykemie z definice zcela odstraněna. Pro vyšetření ketózy u DKA nový konsenzus silně doporučuje použít sérovou hladinu β -hydroxybutyrátu s hranicí $\geq 3,0$ mmol/l, popř. hladinu ketolátek v moči pomocí testovacího proužku s hraniční hodnotou 2+. Po DKA je doporučeno vysadit inhibitory SGLT2 a při propuštění z nemocnice je znovu nenasazovat.

Zdroj: Tucker ME. New Hyperglycemia Emergency Guidance Updates DKA Definition. *Medscape* October 9, 2023. Dostupné na: https://www.medscape.com/viewarticle/997186#vp_3 (navštíveno 9. 10. 2023)

Nízká dávka kyseliny acetylsalicylové ve vyšším věku snižuje riziko diabetu 2. typu

Jak ukázala sekundární analýza studie ASPREE, kyselina acetylsalicylová (ASA) v dávce 100 mg/den u jedinců starších 65 let snižuje riziko vzniku DM2 a zpomaluje nárůst glykemie nalačno.

Do této dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie bylo zařazeno 16 209 účastníků starších 65 let bez kardiovaskulárního onemocnění. Pět let užívání ASA v této studii neprokázalo kardiovaskulární přínos, ale významně zvýšilo riziko krvácení. Post-hoc analýza ovšem ukázala 15% snížení rizika vzniku DM2 (poměr rizik 0,85, 95% CI 0,75–0,97, $p = 0,01$) a zpomalení nárůstu glykemie nalačno (rozdíl roční změny $-0,006$ mmol/l, 95% CI $-0,009$ až $-0,002$, $p = 0,004$). Jak uzavírají autoři této práce, potenciál protizánětlivých léků předcházet vzniku DM2 nebo zlepšovat glykemii si žádá další hodnocení.

Zdroj: Zoungas S, Zhou Z, Owen AJ, et al. Effect of low dose aspirin on incident diabetes among older adults: post hoc analysis of the ASPREE randomised placebo-controlled trial. EASD 2023. Abstract 175.

Přínos časného nasazení metforminu u žen s gestačním diabetem

V placebem kontrolované irské studii vedlo u 510 žen s gestačním diabetem časně přidání metforminu v dávce až 2 500 mg k běžné péči (dietní doporučení a cvičení) ke zlepšení kompenzace glykemie a snížení nárůstu tělesné hmotnosti v těhotenství. Výskyt primárního sledovaného parametru zahrnujícího zahájení léčby inzulinem nebo glykemií nalačno $\geq 5,1$ mmol/l ve 32. nebo 38. gestačním týdnu se nelišil mezi těhotnými randomizovanými k metforminu (56,8 %) nebo k placebo (63,7 %), ($p = 0,13$). Ze 6 sekundárních sledovaných parametrů u matek byl ve skupině s metforminem zjištěn delší čas do zahájení léčby inzulinem, lepší kompenzace glykemie podle samostatného měření glukometrem a menší nárůst tělesné hmotnosti v těhotenství. Sekundární sledované parametry týkající se novorozenců ukázaly menší podíl dětí s porodní hmotností > 4 kg ve skupině s metforminem. Nebyl zjištěn rozdíl v potřebě intenzivní péče o novorozence, podpory dýchání, fototerapie pro novorozeneckou žloutenku, výskytu velkých vrozených vad, novorozenecké hypoglykemie, ani podílu novorozenců s Apgar skóre v 5. minutě < 7 . Autoři navrhují hodnocení metforminu u gestačního diabetu v dalších studiích.

Zdroj: Dume F, Newman C, Alvarez-Iglesias A, et al. Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online October 3, 2023. doi:10.1001/jama.2023.19869

Menstruace může ovlivnit záchyt diabetu 2. typu

Použití hladiny HbA_{1c} pro stanovení diagnózy DM2 může u žen mladších 50 let vést k poddiagnostikování tohoto onemocnění z důvodu vlivu ztráty menstruační krve na odečet HbA_{1c}. Britští autoři vyšli z faktu, že u žen je DM2 diagnostikován v průměru později než u mužů, ale mortalita žen s DM2 je vyšší než u mužů s tímto onemocněním. Analyzovali 146 907 jedinců s jediným vyšetřením HbA_{1c} s hodnotou < 50 mmol/mol v letech 2012–2019 v jediné laboratoři (1. kohorta) a následně 938 678 jedinců s tímto výsledkem testu ze 6 laboratoří v letech 2019–2021 (2. kohorta). Do 50 let věku byla v 1. kohortě hladina HbA_{1c} o 1,6 mmol/mol nižší u žen než u mužů, zatímco ve věku nad 50 let byl tento rozdíl mezi pohlavími jen 0,9 mmol/mol. Podobné výsledky byly zjištěny i u 2. kohorty. Autoři odhadují, že zhruba u 17 % žen s DM2 mladších 50 let není toto onemocnění diagnostikováno, čemuž lze přičíst 64 % rozdílu v mortalitě mezi ženami a muži s DM2 ve věku 16–50 let.

Zdroj: Holland D, Fryer AA, Stedman M, et al. Is the Current Cut Point for Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) Correct for Diagnosing Diabetes Mellitus in Premenopausal Women? Evidence to Inform Discussion. *Diabetes Ther*. 2023 Sep 30.

(red)



Kyselina bempedoová – nová hypolipidemická léčba

Na XL. konferenci České společnosti pro hypertenzi a XXXII. konferenci České asociace preventivní kardiologie přednášel prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. (III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha), o kyselině bempedoové (BA), která by měla být brzy dostupná na českém trhu. Přiblížil mechanismus účinku, jakým snižuje hladinu LDL cholesterolu (LDL-c), který je sice podobný jako u statinů, ale vyhýbá se působení ve svalech, čímž eliminuje svalové nežádoucí účinky. Prezentoval výsledky klinických studií i studií z reálné praxe, které dokládají pokles LDL-c u všech podskupin pacientů s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem a intolerancí statinů (zejména v kombinaci s ezetimibem a v primární KV prevenci), provázený významným snížením KV příhod. Z pohledu diabetologa je důležitá absence vlivu BA na glykemickou homeostázu. Prof. Vrablík zasadil také BA do algoritmu léčby z klinického pohledu. Využitelná je všude tam, kde se nedaří dosáhnout cílových hladin LDL-c statiny a ezetimibem.

Mechanismus účinku kyseliny bempedoové

Kyselina bempedoová přináší další možnost, jak snížit hladinu LDL-c. Její mechanismus účinku spočívá v inhibici endogenní biosyntézy cholesterolu. Je podávána jako pro-léčivo a je aktivována výhradně v hepatocytech, kde inhibuje ATP citrát lyázu, enzym stojící nad HMGCoA reduktázou (kterou inhibují statiny). Její zásadní výhodou oproti statinům je absence aktivity ve skeletálním svalstvu, z čehož vyplývá nízký potenciál k myalgiím, tedy vlastnost výhodná zejména u pacientů s intolerancí statinů.

Snížení hladiny LDL cholesterolu

V klinických studiích prokázala BA snížení hladiny LDL-c o 15–40 % v závislosti na populaci a průvodní léčbě. Tento její efekt byl nezávislý na pohlaví, přítomnosti diabetu a užívání statinů, i když většího poklesu LDL-c bylo dosaženo u pacientů, kteří statiny neužívali. S ezetimibem se její efekt spíše sumuje. BA vykázala také protizánětlivé účinky v podobě vlivu na markery zánětu.

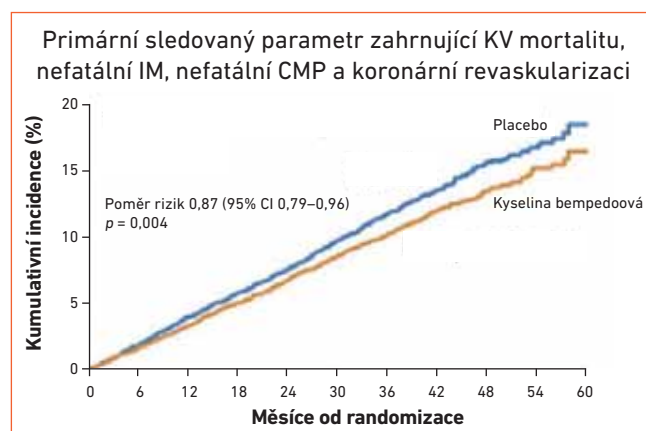
Studie CLEAR OUTCOMES – snížení rizika KV příhod

Účinnost a bezpečnost BA doložila placebem kontrovaná studie CLEAR OUTCOMES.¹ Zařadila 1 620 pacientů v sekundární KV prevenci nebo s vysokým/velmi vysokým KV rizikem s intolerancí veškeré hypolipidemické léčby a hladinou LDL-c $\geq 2,59$ mmol/l. Byli randomizováni k podávání BA 180 mg/den nebo placebo. Složený primární sledovaný parametr zahrnoval KV mortalitu, nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP) a koronární revaskularizaci. Délka sledování byla nejméně 24 měsíců. Průměrný věk pacientů byl 65,5 roku, 48 % tvořily ženy (což je neobvykle vysoký podíl mezi pacienty s vysokým KV rizikem, vysvětlitelný nejspíš častější intolerancí statinů u žen),

vstupní hladina LDL-c činila 3,59 mmol/l, v primární prevenci bylo 30 % zařazených, diabetes mělo 46 % a při vstupu do studie užívalo statiny 22 %.

Po 6 měsících klesla hladina LDL-c při léčbě BA o 21,7 % v porovnání s poklesem u placebo o 0,6 %. Kromě toho klesl při léčbě BA hsCRP o 22,2 % v porovnání s nárůstem o 2,4 % u placebo (ze vstupní hladiny 2,3 mg/l). Tento efekt přetrvával v průběhu celého sledování. Po 60 měsících byla hladina LDL-c ve skupině s BA o 26,1 % nižší než při vstupu do studie, hsCRP o 19,4 % nižší.

Velmi významným výsledkem je snížení rizika KV příhod. Riziko primárního sledovaného parametru snížila léčba BA v porovnání s placebem o 13 % (HR = 0,87, 95% CI 0,79–0,96, $p = 0,004$), (obr. 1). Snížila i riziko složeného parametru zahrnujícího 3 komponenty (KV mortalitu, nefatální IM a CMP), a to o 15 % (HR = 0,85, 95% CI 0,76–0,96, $p = 0,006$). Ve skupi-



Obrázek 1 Pokles rizika KV příhod při léčbě pacientů s vysokým KV rizikem a intolerancí statinů kyselinou bempedoovou v porovnání s placebem ve studii CLEAR OUTCOMES.¹



ně s BA významně kleslo i riziko všech IM o 13 % (HR = 0,87, 95% CI 0,66–0,91, $p = 0,002$) a riziko koronární revaskularizace o 19 % (HR = 0,81, 95% CI 0,72–0,92, $p = 0,001$).

Příznivý profil snášenlivosti

Pokud se týká snášenlivosti, výskyt nežádoucích účinků byl ve skupině s BA srovnatelný s placebem, a to včetně myalgií (15,0 vs. 15,0 % u placeba) a nově vzniklého diabetu (16,1 vs. 17,1 % u placeba). Popsaným nežádoucím účinkem BA je zvýšení rizika hyperurikemie (3,1 % vs. 2,1 % u placeba), což je důsledek jejího vlivu na snížení exkrece kyseliny močové. BA je tedy třeba podávat s opatrností u pacientů s danými příznaky. Ve skupině s BA byl také vyšší výskyt cholelitiázy (2,2 % vs. 1,2 % u placeba).

Účinnost u všech podskupin pacientů s největším přínosem v primární prevenci

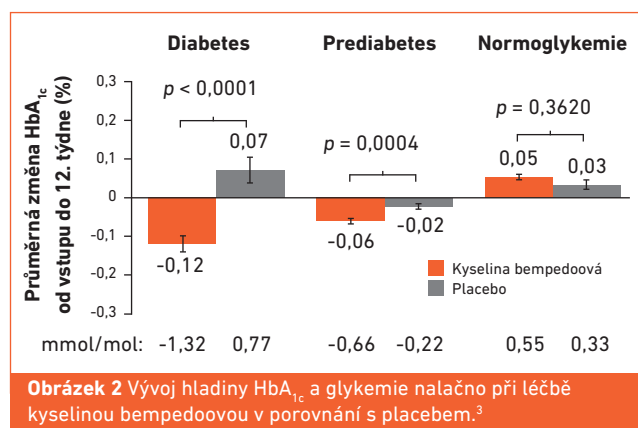
Přínos BA byl pozorován u všech podskupin léčených (dle věku, pohlaví, vstupní hladiny LDL-c či přítomnosti diabetu). Patrný byl ale větší přínos u pacientů v primární než v sekundární KV prevenci. Byla proto provedena samostatná analýza účastníků studie CLEAR OUTCOMES, kteří byli v primární prevenci. Zahrnula 4 206 pacientů průměrného věku 68 let s 59% podílem žen. Léčba BA u nich vedla ke snížení rizika primárního sledovaného parametru o 30 % (HR = 0,70, 95% CI 0,55–0,89, $p = 0,002$).² To ukazuje na důležitost primární KV prevence a na schopnost BA zabránit prvnímu IM.

Bez dopadu na metabolismus glukózy

Z hlediska diabetologie je důležité, že BA na rozdíl od statinů neovlivňuje glukózovou homeostázu. Sdružené výsledky ze všech studií fáze III s BA ukázaly, že v porovnání s placebem nezvyšuje HbA_{1c} ani glykemii nalačno, a to u osob s diabetem, prediabetem ani s normoglykemií. U diabetu a prediabetu bylo pozorováno spíše zlepšení těchto hodnot v porovnání s placebem (obr. 2).³

Přínos doložen v reálné praxi

Přínos BA v reálné praxi hodnotila např. německá studie MILOS, která zařadila pacienty s intolerancí statinů ($n = 524$). Po 1 roce dosáhlo s BA cílové hladiny LDL-c 25,8 % pacientů v porovnání se 4 % před zahájením léčby. Nejlepší výsledky byly zjištěny u pacientů s nízkým KV rizikem, kde cílové hla-



diny LDL-c dosáhlo 100 % pacientů, oproti 45 % pacientů se středním rizikem, 34 % s vysokým rizikem a 20,5 % s velmi vysokým rizikem.

Kyselina bempedoová v praxi

V rámci algoritmu léčby cílené na snížení LDL-c lze z čistě klinického pohledu využít BA kdykoliv, kdy se nedaří dosáhnout cílových hladin, tedy u pacientů s KV rizikem / KV onemocněním nebo familiární hypercholesterolemií, kde nestačí maximální tolerovaná dávka statinu v kombinaci s ezetimibem, (včetně pacientů s parciální či úplnou intolerancí statinů), a to ještě před nasazením PCSK9i. Velmi slibná je kombinace BA s ezetimibem, s níž lze u pacientů s intolerancí statinů dosáhnout poklesu LDL-c o 40 %.

V ČR by měla být BA brzy k dispozici, a to samostatně v tabletách po 180 mg, nebo ve fixní kombinaci s ezetimibem (180 mg + 10 mg). Úhrada ze zdravotního pojištění by se měla týkat pacientů s prokázanou intolerancí statinů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro PCSK9i.

(red)

Zdroje:

1. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13; 388(15): 1353-1364.
2. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA.* 2023 Jul 11; 330(2): 131-140.
3. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022 May; 24(5): 868-880.



Rybelsus® – srdeční záležitost

Perorální semaglutid (Rybelsus®) a jeho kardiovaskulární (KV) účinky byly hlavním tématem dvoudenního semináře, který společnost Novo Nordisk uspořádala 15.–16. září 2023 v Praze. Jak zaznělo z úst předních českých diabetologů, ale i kardiologů, neurologů a jednoho z medicínských ředitelů společnosti Novo Nordisk, p.o. semaglutid nabízí kromě nepřímého příznivého vlivu na KV systém v podobě snížení HbA_{1c}, nadváhy a systolického krevního tlaku, také přímé KV účinky, jako je zlepšení funkce endotelu, stabilizace ateromového plátu, potlačení zánětu a proliferace hladké svaloviny cévní stěny aj. Tyto jeho antiaterogenní účinky se mohou uplatnit již v časných fázích KV kontinua a spolu s p.o. cestou podání jsou důvodem, proč je vhodné nasadit p.o. semaglutid brzy v rámci antidiabetické léčby. Uvedená strategie odpovídá současným doporučením pro léčbu diabetu 2. typu a nijak nevylučuje využití přínosu p.o. semaglutidu ve všech stádiích tohoto onemocnění. Časné zařazení p.o. semaglutidu do léčby DM2 by mohla v ČR podpořit i nová úhradová kritéria umožňující od 1. 10. 2023 základní úhradu již od hodnoty HbA_{1c} 53 mmol/mol.

Jak v úvodu symposia předeslal **prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D. (III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha)**, p.o. semaglutid je dnes neúčinnější perorální antidiabetikum, navíc prověřené minimálně 2 roky používání v klinické praxi. Je to jediný GLP-1 RA v perorální formě, a to díky moderní technologii umožňující ochranu peptidového léku před degradací v žaludku a jeho vstřebání přes žaludeční sliznici. Perorální forma i účinnost a bezpečnost semaglutidu doložená v programu klinických studií PIONEER jej předurčuje k časnému nasazení v rámci rozvoje DM2, což podporují i mezinárodní doporučení. Semaglutid v tabletové formě se však velmi dobře uplatňuje také kdykoliv v pozdějších fázích DM2. V současné době probíhají studie, které rozšíří naše poznatky o semaglutidu u diabetiků s KV nebo renálním onemocněním. Využití GLP-1 RA včetně p.o. semaglutidu není ovšem v léčbě pacientů s DM2 stále dostatečné. V ČR by jej mohla zlepšit změna úhradových podmínek, kdy od 1. října 2023 bude základní úhradu možné využít již u pacientů s HbA_{1c} ≥ 53 mmol/mol.

Peter Stella, MD (senior director CMR BAGCEB, Novo Nordisk), ve své přednášce vyzdvihl komplexní účinky GLP-1 RA. Jak připomněl, nové třídy antidiabetik vedly ke změně přístupu k léčbě DM2. Podle doporučení teď probíhá výběr antidiabetické medikace podle KV rizika či přítomnosti KV onemocnění u daného pacienta. GLP-1 RA i inhibitory SGLT2 prokázaly u pacientů s DM2 významné snížení rizika velkých KV příhod (MACE, zahrnujících nefatální cévní mozkové příhody [CMP], nefatální infarkt myokardu a KV mortalitu), pokles celkové mortality, snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a zlepšení renálních výsledků. Zatímco inhibitory SGLT2 tohoto efektu dosahují he-

modynamickými účinky, GLP-1 RA zajišťují tento přínos svým antiaterogenním působením. Mohou se tak uplatnit již v časně fázi léčby DM2, k čemuž přispívá i p.o. forma semaglutidu.

Doc. MUDr. Josef Kořínek, DrSc. (II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha), se věnoval přímo KV přínosu p.o. semaglutidu. Ve studii PIONEER 6 vykázal p.o. semaglutid v porovnání s placebem KV bezpečnost z hlediska rizika MACE (2,9 vs. 3,7 příhod na 100 nemocných za rok, HR = 0,79, 95% CI 0,57–1,11). Tato studie s přibližně 3 000 pacienty, jejíž design byl připraven k posouzení KV bezpečnosti (nikoliv KV přínosu), ukázala také trend ke snížení rizika první nefatální CMP při podávání p.o. semaglutidu. Analýza jednotlivých složek MACE doložila snížení KV mortality. Perorální semaglutid navíc v této studii snížil celkovou mortalitu diabetiků o 49 %.

Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. (III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha), upozornil, že tento „viditelný“ KV přínos p.o. semaglutidu lze vysvětlit řadou „neviditelných“ účinků na úrovni myokardu a cévní stěny. Tyto „neviditelné“ účinky, jako je zlepšení funkce endotelu, modulace makrofágů k antiaterogennímu fenotypu, snížení exprese osteopontinu, příznivý vliv na metabolismus částic bohatých na triglyceridy, potlačení zánětu a oxidativního stresu či zvýšení stability ateromových plátů, tvoří komplexní antiaterogenní efekt. Díky nim může p.o. semaglutid zbrzdit progresi aterosklerózy či stabilizovat již rozvinutou aterosklerózu v primární i v sekundární KV prevenci. Je tedy zřejmé, že díky svému antiaterosklerotickému působení se p.o. semaglutid může uplatnit v ce-



lém průběhu KV kontinua i postupné progrese DM2 a jeho komplikací.

K léčbě diabetu p.o. semaglutidem měl co říci i neurolog **doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO (Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha)**. Jak uvedl, moderní léčba DM2 může snižovat výskyt KV příhod včetně CMP. Z hlediska snížení rizika CMP u pacientů s DM2 se jako neúčinnější antidiabetika jeví GLP-1 RA. Skupinová metaanalýza vlivu GLP-1 RA na riziko nefatální CMP zahrnující studie ELIXA, LEADER, SUSTAIN 6, EXSCEL, Harmony Otcomes, REWIND a PIONEER 6 ukázala pokles o 16 % v porovnání s placebem. Prezentoval výsledky sdružené analýzy studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 s oběma formami semaglutidu, které dokládají významné snížení rizika nefatální CMP. Již po 2 letech léčby semaglutidem bylo riziko CMP o 32 % nižší než při podávání placebo (HR = 0,68, 95% CI 0,46–1,00, $p = 0,048$) a po 4 letech tento efekt semaglutidu přetrvával (HR = 0,82, 95% CI 0,68–0,98, $p = 0,030$). Dílčí analýza vlivu semaglutidu na jednotlivé podtypy CMP ukázala přínos z hlediska snížení rizika hemoragických i ischemických CMP a nejvýraznější vliv na prevenci okluzí malých mozkových cév.

MUDr. Eva Račická (Diabetologická ambulance, Ostrava) ukázala, jak může p.o. semaglutid „ulevit“ pacientům s DM2 na bazálním inzulínu. Předestala, že možnosti intenzifikace léčby těchto pacientů spočívaly dříve pouze v přidání dalšího inzulínu. Dnes jsou tyto možnosti širší. Vzhledem k tomu, že tito nemocní nejsou ještě zcela inzulínopeničtí, je možné přidat GLP-1 RA. Tento přístup navrhuje i současná doporučení ADA a EASD. Ve studii PIONEER bylo přidání p.o. semaglutidu k léčbě bazálním inzulínem spojeno se zlepšením glykemické kompenzace, poklesem tělesné hmotnosti, umožnilo snížit dávku inzulínu při zachování aplikace inzulínu jen 1x denně, snížilo riziko hypoglykemie, a podle hodnocení samotnými pacienty vedlo ke zlepšení kvality života, zejména ke snížení emočních problémů. U významné části léčených byl zaznamenán velmi dobrý efekt přidání p.o. semaglutidu definovaný jako složený parametr zahrnující $HbA_{1c} < 7,0\%$, absenci hypoglykemie a vzestupu tělesné hmotnosti.

Doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D. (Diabetologické centrum, Interní klinika FN KV a 3. LF UK, Praha), na výsledcích studií PIONEER 2, 3 a 4 doložila, že p.o. semaglutid patří k neúčinnějším antidiabetikům i GLP-1 RA a vykazuje konzistentní účinek na pokles HbA_{1c} a tělesné hmotnosti, který je významně větší v porovnání se sitagliptinem, empagliflozinem a liraglutidem. Jak ukázala, výsledky kontrolovaných klinických studií s p.o. semaglutidem dokládají i data z reálné praxe. Ve studii IGNITE, která proběhla v podmínkách běžné praxe v USA, byl potvrzen významný pokles HbA_{1c} po nasazení p.o. semaglutidu, a to u všech podskupin nezávisle na vstupní hodnotě HbA_{1c} (pokud byla $> 7\%$) a nezávisle na předchozím užívání GLP-1 RA. V této studii bylo také zjištěno nedostatečné navýšení dávky p.o. semaglutidu, což ukazuje na nevyužitý potenciál tohoto léku.

MUDr. Barbora Doležalová (INTENDIA klinika s.r.o., Chrušim) vystoupila na sympoziu s praktickými tipy pro diabetologické ordinace. Patří mezi ně:

- základní úhrada přípravku Rybelsus® již od hladiny $HbA_{1c} \geq 53$ mmol/mol od 1. října 2023,
- možnost využít systém Emergency objednávek společnosti Novo Nordisk k rychlému dodání přípravků do lékárny, když je nelze objednat přímo v distribuci,
- možnost screeningu diabetické retinopatie pomocí ne-mydiatické kamery přímo v diabetologické ordinaci,
- převedení zdravotnické dokumentace do elektronické formy a
- využití portálů pro vzdělávání zdravotníků a pacientů v diabetologii.

MUDr. Michal Krčma, Ph.D. (I. interní klinika FN Plzeň), se ve své přednášce zamýšlel nad motivací pacientů k farmakoterapii DM2. Jak vysvětlil, silnější a trvalejší motivace je vždy ta vnitřní. Proto by měl být pacient k užívání léku motivován svým vnitřním zájmem, nikoliv se jen podřizovat pokynům či výhrůžkám lékaře. K užívání p.o. semaglutidu může pacienta motivovat redukce tělesné hmotnosti bez hladovění, snížení rizika diabetických komplikací, prodloužení života, minimum nežádoucích účinků či rychlost nástupu účinku, přemýšlivé pacienty i unikátní léková forma, kterou umožňují moderní technologie, nebo multisystémové působení účinné látky.

(red)



Očkování proti chřipce u diabetiků – co ukazuje český diabetologický registr

Na XVIII. hradeckých vakcinologických dnech, které proběhly 5.–7. 10. 2023, prezentoval prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA (Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha), aktuální data z českého diabetologického registru týkající se chřipky a jejích komplikací i přínosů, a stávající situaci očkování proti této infekci u pacientů s diabetem. Ukazuje se, že jedinci starší 65 let, kteří představují 80 % všech zemřelých v důsledku chřipky, tvoří 2/3 populace pacientů s diabetem. Diabetici tedy představují rizikovou skupinu z hlediska chřipky. Výsledky z 5 chřipkových sezón z let 2015/2016 až 2019/2020 ukazují, že očkování proti chřipce je u českých pacientů s diabetem spojeno s 27% snížením celkové mortality, 21% snížením hospitalizace pro akutní komplikace diabetu a 16% snížením incidence bronchopneumonie. Přesto je proočkovanosť diabetiků proti chřipce v ČR velmi nízká, nedosahuje ani 21 %. Zlepšit situaci by mohla možnost očkovat proti chřipce přímo v ordinacích diabetologů.

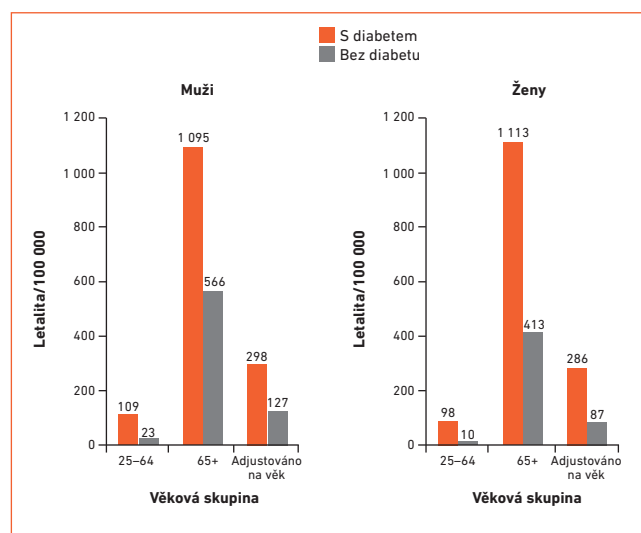
Mortalita pacientů s diabetem léčených neinzulinovými antidiabetiky dnes odpovídá mortalitě obecné populace

Diabetologický registr přináší významné informace o realizaci a výsledcích léčby diabetu v ČR. Podle tohoto registru žilo v roce 2021 v ČR 1 065 000 jedinců s diabetem a 813 000 z nich užívalo antidiabetickou léčbu. Tato čísla každoročně stoupají. Velmi příznivým zjištěním je ale fakt, který odpovídá údajům z ostatních evropských států i z USA, že mortalita pacientů s diabetem léčených neinzulinovými antidiabetiky se shoduje s mortalitou obecné populace. Je toho dosaženo současnou moderní antidiabetickou léčbou, vedoucí k dobré kompenzaci diabetu spolu s pečlivou prevencí dalších rizik, zejména kardiovaskulárních. To přináší otázku, zda jsou diabetici stále ohroženou skupinou populace, např. z hlediska rizika infekčních onemocnění?

Přítomnost diabetu zvyšuje riziko nepříznivého průběhu infekcí

V roce 2017 mělo infekci vyžadující lékařskou péči 16,6 % pacientů s diabetem. Data z roku 2021 jsou ovlivněna pandemií COVID-19. V tomto roce bylo infekční onemocnění příčinou smrti diabetiků ve 21,3 % případů včetně 18 % pacientů, kteří zemřeli na COVID-19. Data z pandemie ale ukazují také větší rizikovost pacientů s diabetem, a navíc přinesla důkazy o přínosu očkování. Ve věkové skupině nad 65 let bylo 30denní riziko hospitalizace pro COVID-19 na JIP u obecné české populace 2,1 % u očkovaných a 5,2 % u neočkovaných, v podskupině diabetiků činilo toto riziko 3,3 % u očkovaných a 8,6 % u neočkovaných. Význam prevence infekčních onemocnění je ještě větší u diabetiků léčených inzulinem.

U diabetiků je také významná otázka chřipky. Již starší data ukázala, že chřipková pneumonie je u mužů i žen s diabetem spojena s větší letalitou tohoto onemocnění ve věku pod i nad 65 let (obr. 1).¹ Data z roku 2010 ukazují 4–5x vyšší riziko hospitalizace na JIP z důvodu onemocnění chřipkou než u jedinců bez diabetu.² Nejvyšší riziko úmrtí v souvislosti s chřipkou u obecné populace je u osob starších 65 let, které podle amerických dat tvoří 83 % všech zemřelých z důvodu chřipky.³ V ČR je 65–70 % pacientů s diabetem starších 65 let. Zajímavým efektem dopadu chřipky u pacientů s diabetem je i její vliv na snížení pohybové aktivity (prokázané již před klinickou manifestací chřipky), což je faktor významně ovlivňující kompenzaci diabetu.

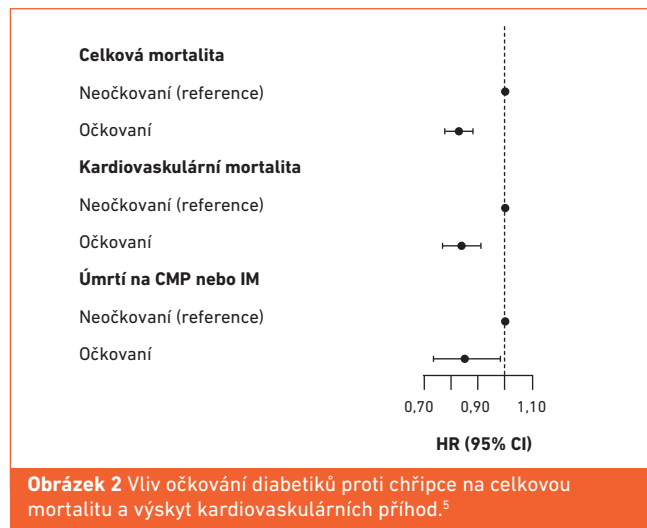


Obrázek 1 Úmrtí spojená s chřipkovou pneumonií.¹



Očkování diabetiků proti chřipce snižuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu a riziko infekčních a diabetických komplikací

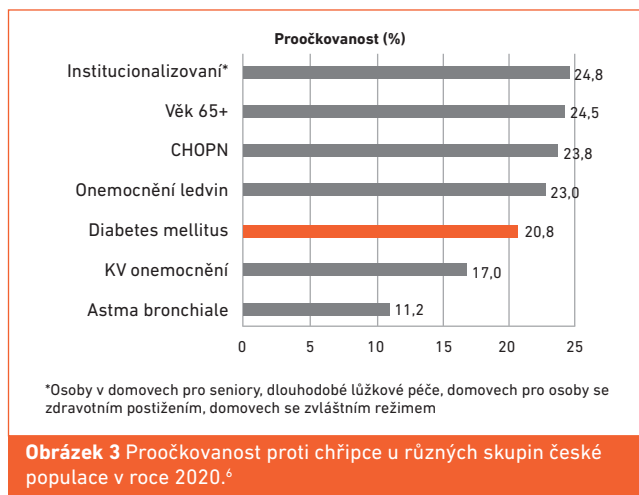
Již v roce 1997 bylo doloženo, že očkování proti chřipce snižuje u pacientů s diabetem riziko hospitalizace z důvodu této infekce o 80 %.⁴ Významnější jsou výsledky rozsáhlé práce z roku 2020, která ukázala zhruba o 20 % nižší riziko úmrtí, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a úmrtí na infarkt myokardu nebo cévní mozkové příhody (obr. 2).⁵ Podobné závěry ukazuje i český registr. Incidence komplikací z 5 chřipkových sezón z let 2015/2016 až 2019/2020 ukázala, že očkování proti chřipce je u pacientů s diabetem spojeno s 27% snížením celkové mortality, 21% snížením hospitalizace pro akutní komplikace diabetu a 16% snížením incidence bronchopneumonie.⁶ Tyto výsledky zohledňují zhruba 30 potenciálních zavádějících parametrů.



Obrázek 2 Vliv očkování diabetiků proti chřipce na celkovou mortalitu a výskyt kardiovaskulárních příhod.⁵

Proočkovanost proti chřipce je u českých diabetiků nedostatečná

Nepříznivým zjištěním ovšem je, že diabetici, přestože patří mezi rizikové skupiny z hlediska infekce chřipky, nejsou skupinou nejčastěji očkovanou. V roce 2020 se jich v ČR pro-



Obrázek 3 Proočkovanost proti chřipce u různých skupin české populace v roce 2020.⁶

ti chřipce očkovalo jen 20,8 %, což je menší podíl než u pacientů s CHOPN nebo s onemocněním ledvin a výrazně nižší číslo než v ostatních evropských zemích (obr. 3).⁶

Cílem spolupráce mezi diabetologickou a vakcinologickou společností by měla být možnost očkovat pacienty s diabetem proti chřipce také v ambulancích diabetologů, kde je v ČR sledováno 550 000 osob s diabetem, a zmírnit tak neblahé důsledky této infekce.

(red)

Zdroje:

1. Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health*. 1999 Nov; 89(11): 1715-1721.
2. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010 Jul; 33(7): 1491-1493.
3. www.cd.gov/flu/about/burden/2018-2019.html
4. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect*. 1997 Dec; 119(3): 335-341.
5. Modin D, Claggett B, Køber L, et al. Influenza Vaccination Is Associated With Reduced Cardiovascular Mortality in Adults With Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020 Sep; 43(9): 2226-2233.
6. Cabrnocová H, Chlíbek R, Dušek L. Proočkovanost u vybraných preventabilních nálezů u dětí v České republice. *Vakcinologie*. 2021; 4: 130-140.



Tetravalentní vakcína proti chřipce
(štěpený virion, inaktivovaný) 60 mikrogramů HA/kmen

Vakcína Efluelda je určena k aktivní imunizaci dospělých ve věku 60 let a starších z důvodu prevence chřipkového onemocnění. Použití vakcíny Efluelda má být založeno na oficiálních doporučeních pro očkování proti chřipce.¹



S EFLUELDOU MŮŽETE PŘÍSPĚT K OCHRANĚ VAŠICH PACIENTŮ NAD RÁMEC PROFYLAXE CHŘIPKY A PŘEDEJÍT TAK HOSPITALIZACÍM SOUVISEJÍCÍM S CHŘIPKOU U STARŠÍCH DOSPĚLÝCH VE VĚKU 65 LET A VÍCE ^{1,3}

Výsledky metaanalýzy zahrnující 15 publikací z randomizovaných nebo observačních studií, které porovnávají účinnost vysokodávkové vakcíny ve srovnání s vakcínou se standardní dávkou u starších dospělých:



11% MĚNĚ

HOSPITALIZACÍ KVŮLI CHŘIPCE³
(95% CI: 7,0-16,1)

17% MĚNĚ

HOSPITALIZACÍ Z DŮVODU KARDIORESPIRAČNÍCH ONEMOCNĚNÍ³
(95% CI: 15,0 - 20,8)

28% MĚNĚ

HOSPITALIZACÍ PRO PNEUMONIE³
(95% CI: 15,3 - 37,6)

8% MĚNĚ

HOSPITALIZACÍ ZE VŠECH PŘÍČIN³
(95% CI: 5,7 - 11,0)

CI = konfidenční interval; HD-QIV = vysokodávková tetravalentní vakcína proti chřipce; SD-TIV = trivalentní vakcína proti chřipce se standardní dávkou.

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Efluelda. Datum revize textu 21.8.2023. Dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0239066
2. DiazGranados CA et al N Engl J Med 2014;371(7):635-645 3. Lee J et al Vaccine X 14 (2023) 100327

³Výsledky účinnosti HD-TIV byly přeneseny na Eflueldu, na základě důkazu statisticky srovnatelných výsledků imunogenicity u obou produktů.^{1,2}

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

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

Název přípravku: Efluelda, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Tetravalentní vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaný), 60 mikrogramů HA/kmen. **Léčivá látka:** Virus chřipky (inaktivovaný, štěpený) obsahující následující kmene, připravené na oplodněných kuřecích vejcích: A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 – varianta kmene (A/Victoria/4897/2022, IVR-38) 60 mikrogramů HA^A/A/Darwin/9/2021 (H3N2) – varianta kmene (A/Darwin/9/2021, SAN-010) 60 mikrogramů HA^A/B/Austria/1359417/2021 – varianta kmene (B/Michigan/01/2021, divoký typ) 60 mikrogramů HA^A/B/Phuket/3073/2013 – varianta kmene (B/Phuket/3073/2013, divoký typ) 60 mikrogramů HA^A v dávce 0,7 ml. Tato vakcína splňuje doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) (pro severní polokouli) a doporučení EU pro sezónu 2023/2024. **Terapeutické indikace:** Vakcína Efluelda je určena k aktivní imunizaci dospělých ve věku 60 let a starších z důvodu prevence chřipkového onemocnění. Použití vakcíny Efluelda má být založeno na oficiálních doporučeních pro očkování proti chřipce. **Dávkování a způsob podání:** U dospělých ve věku 60 let a starších: jedna dávka 0,7 ml. Bezpečnost a účinnost přípravku Efluelda u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. U dospělých ve věku 60 let a starších: jedna dávka 0,7 ml. Preferovaným způsobem podání je intramuskulární, ačkoli vakcína může být podána také subkutánně. Doporučeným místem pro intramuskulární injekci je oblast deltoidního svalu. Vakcína nemá být injikována do gluteálních oblastí nebo do oblastí, kde může být přítomen kmen důležitého nervu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroalkol pomocnou látku nebo na kteroalkol složku, která může být přítomna ve stopovém množství, jako jsou např. vejce (ovalbumin, kuřecí proteiny) a formaldehyd. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Podobně jako u jiných injekčně podávaných vakcín, musí být pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny okamžitě k dispozici odpovídající léčba a zajištěn lékařský dohled. Přípravek Efluelda nesmí být za žádných okolností aplikován intravaskulárně. U pacientů s akutním horečnatým onemocněním má být očkování odloženo, dokud horečka neodezní. Pokud se u pacienta vyskytl syndrom Guillain-Barré (GBS) do 6 týdnů po předchozím očkování proti chřipce, má být rozhodnutí o podání vakcíny založeno na pečlivém posouzení potenciálních přínosů a rizik. Stejně jako u všech ostatních intramuskulárně podávaných vakcín platí, že je nezbytné podávat vakcínu Efluelda se zvýšenou opatrností osobám s trombocytopenií nebo krváčivou poruchou, protože po intramuskulárním podání může u těchto osob dojít ke krvácení. Po jakémkoli očkování nebo dokonce i před ním se může u pacienta vyskytnout synkopa (mdloba) v důsledku psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Profylaktická odpověď může být nedostatečná u pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí. Stejně jako u každé jiné vakcíny platí, že ochranná odpověď nemusí být navozena u všech očkovaných. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Současné podání vakcíny Efluelda s testovací posilovací dávkou 100 mikrogramů mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid /elasomeran) bylo hodnoceno u omezeného počtu účastníků v popsané klinické studii. Pokud je třeba vakcínu Efluelda podat současně s jinou injekční vakcínou, má být imunizace jednotlivými vakcínami provedena do různých koncetií. Imunologická odpověď může být snížena, pokud pacient podstupuje imunosupresivní léčbu. Po očkování proti chřipce byly hlášeny falešně pozitivní výsledky sérologických testů s použitím metody ELISA k detekci protilátek proti HIV1, hepatitidě C a zejména HTLV1. K potvrzení nebo zamítnutí výsledků testu ELISA by se měl použít vhodný test Western Blot. Přechodně falešně pozitivní reakce mohou být způsobeny nespecifickou IgM odpovědí indukovanou chřipkovou vakcínou. **Těhotenství a kojení:** Vakcína Efluelda nebyla klinicky hodnocena u těhotných a kojících žen. Inaktivovaná vakcína proti chřipce o standardní dávce (15 mikrogramů hemaglutininu každého virového kmene na dávku) lze použít ve všech stádiích těhotenství. Rozsáhlejší soubory dat o bezpečnosti jsou k dispozici pro druhý a třetí trimestr, v porovnání s prvním trimestrem. Celosvětové údaje o podávání standardních dávek inaktivovaných vakcín proti chřipce nenaznačují žádné nežádoucí účinky na plod a matku související s vakcínou. Údaje o použití vakcín proti chřipce obsahující 60 mikrogramů hemaglutininu každého virového kmene na dávku jsou však u těhotných žen omezené. Vakcína Efluelda se může použít v průběhu kojení. Na základě zkušeností s vakcínami obsahujícími standardní dávky antigenu se neočekávají žádné účinky na kojené dítě. Vakcína Efluelda nebyla hodnocena z hlediska možných účinků na plodnost u lidí. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnost vakcíny Efluelda byla hodnocena souhrnnou analýzou dvou klinických studií (QH000013 a QH000011), ve kterých 2 549 dospělých ve věku od 60 let a starších (378 dospělých ve věku od 60 do 64 let a 2 171 dospělých ve věku 65 let a starších) dostalo vakcínu Efluelda. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem po očkování byla bolest v místě injekce hlášená u 42,6 % účastníků studie, následovaná myalgii (23,8 %), bolestí hlavy (17,3 %) a malátností (15,6 %). Většina z těchto reakcí se objevila a odezněla do tří dnů po očkování. Intenzita většiny těchto reakcí byla mírná až střední. Celkově byly nežádoucí účinky obecně méně časté u účastníků ve věku 65 let a starších než u účastníků ve věku 60 až 64 let. Reaktoгенita vakcíny Efluelda byla ve srovnání se standardní dávkou vakcíny mírně zvýšená, ale nebyl pozorován žádný zásadní rozdíl v intenzitě. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** SANOFI PASTEUR, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** 59/173/19-C Datum revize textu: 21.8.2023.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen indikovaným pacientům do výše schválené úhrady z prostředků zdravotního pojištění. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.
* hemaglutinin

Určeno pro odbornou veřejnost.
MAT-CZ-2300914-1-0-09/2023

Evropská 846/176a – 160 00 PRAHA 6 – CZECH REPUBLIC,
Tel.: +420 233 086 111, www.sanofi-aventis.cz

sanofi

JEDINÝ PERORÁLNÍ PŘÍPRAVEK SVÉHO
DRUHU PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU¹

RYBELSUS[®]

semaglutid tablety



Superiorní snížení hladin HbA_{1c} oproti
přípravkům Januvia[®] a Jardiance[®]1-3

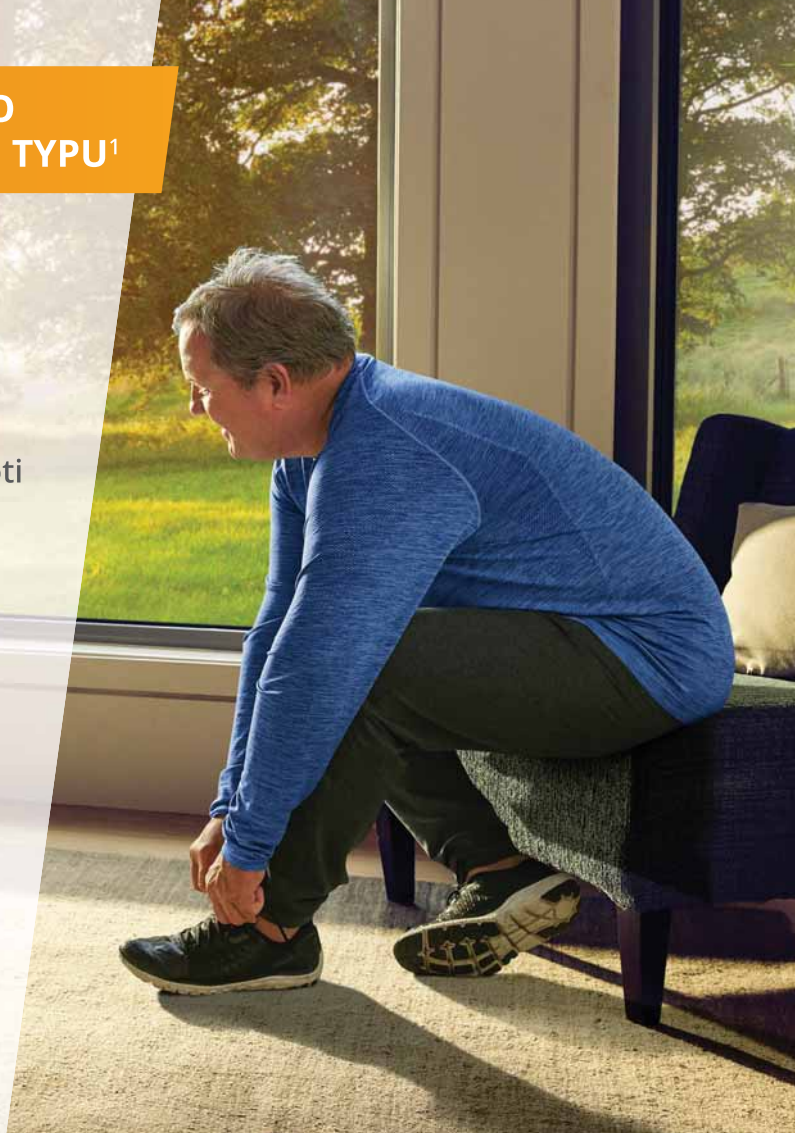


Konzistentní redukce tělesné
hmotnosti až o 4,3 kg^{1,2,4,a}



Snížení kardiometabolických
rizikových faktorů¹

POMOZTE SVÝM PACIENTŮM
OBJEVIT
NOVÉ MOŽNOSTI



^a Výsledky redukce tělesné hmotnosti jsou z KH PIONEER 4, 52týdenního dvojitě zaslepeného, dvojitě maskovaného klinického hodnocení, jehož se účastnilo 711 dospělých pacientů s diabetem 2. typu a které srovnávalo účinnost a bezpečnost přípravku RYBELSUS[®] oproti liraglutidu a placebu.⁴

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

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

Složení: Rybelsus[®] 3 mg; jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 7 mg; jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 14 mg; jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení; jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Maximální doporučená jednorázová dávka je 14 mg. Užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno, a proto se nedoporučuje. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus[®] je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek kdykoli během dne, tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů \geq 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonisty receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmy a zvracení. Závažná hypoglykémie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, hypersenzitivita (zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, **závrť*, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, **opozdění vyprazdňování žaludku*, *dysgeuzie*, akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 09/2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus[®] 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus[®] 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus[®] 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

^aVšimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

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



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

RYBELSUS[®]
semaglutid tablety