

# Výhledy a výzvy diabetologie

## Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

TAR (time-above-range) – doba, kdy tkáň nemocného úpí pod ataky molekul glukózy ve vysoké koncentraci.

str. 59

## Zprávy z kongresů

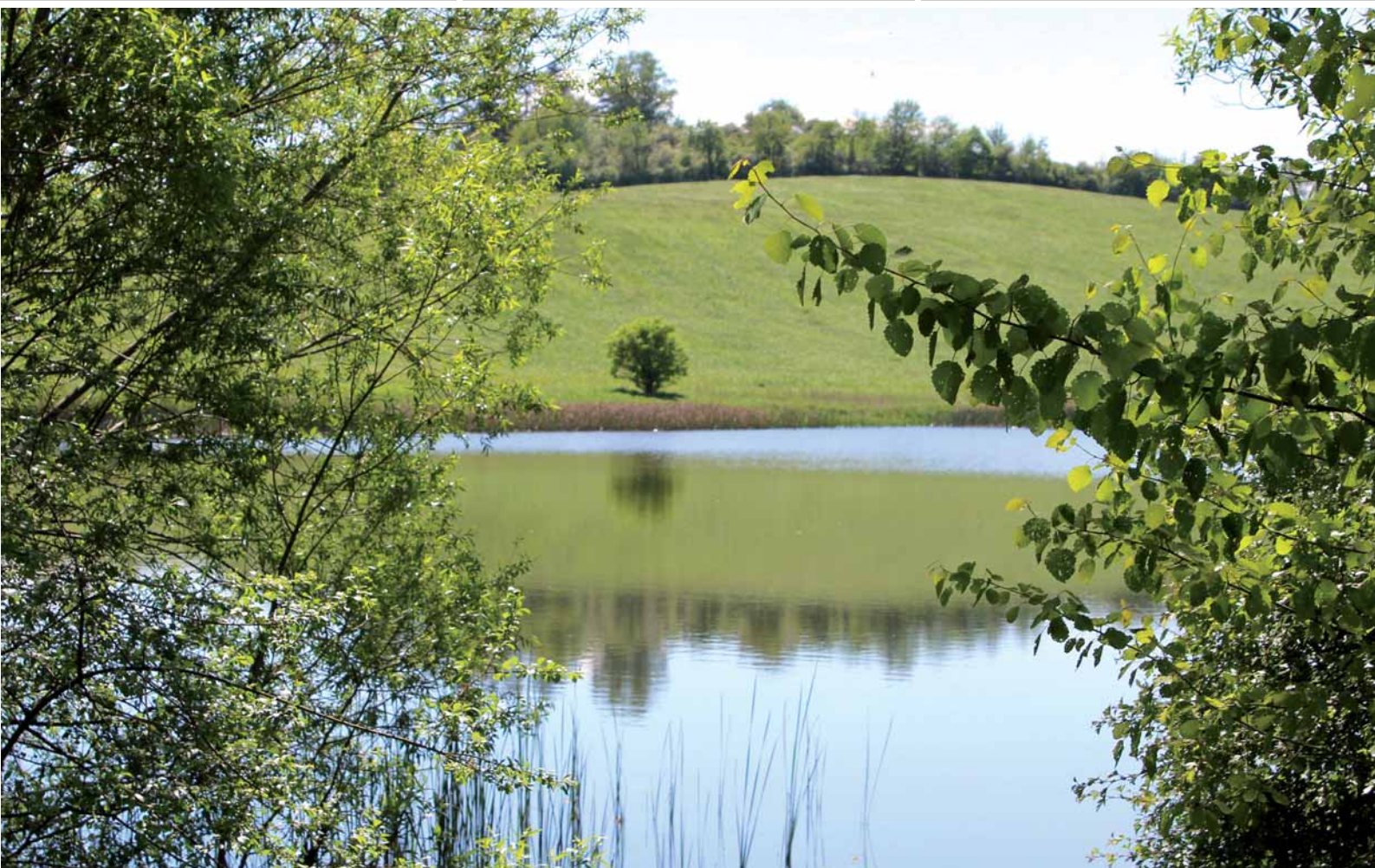
V prevenci aterosklerózy se normalizace glykemie uplatňuje pouze v počátečních fázích DM2, ale má minimální preventivní KV efekt při pokročilém postižení tepen.

str. 69

## Letem světem

Téměř polovina kanadských pacientů s DM2 vysadí během 1. roku léčby metformin jako lék 1. linie.

str. 76





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

Online projekt [www.NovoCare.cz](http://www.NovoCare.cz)  
pomáhá pacientům s diabetem  
a jejich rodinám žít naplno.



**Registrací lze získat  
SPOUSTU VÝHOD!**



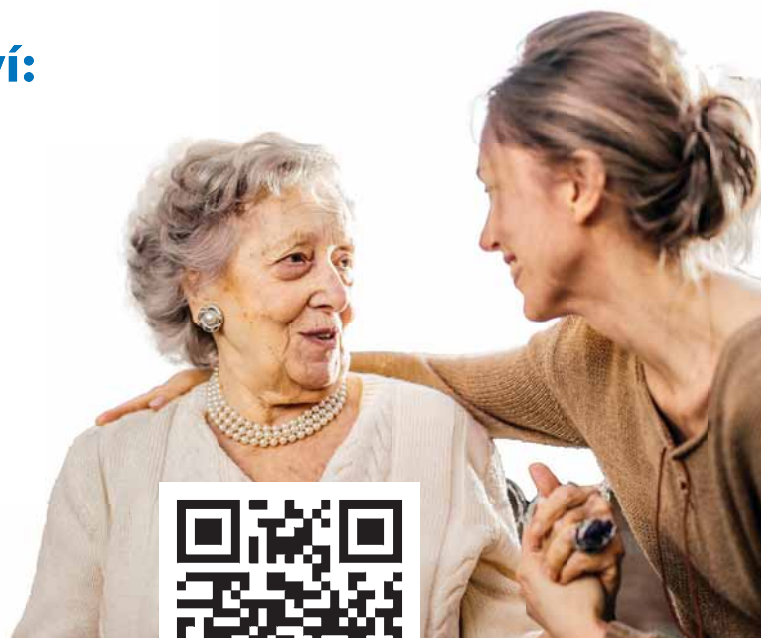
**[www.NovoCare.cz](http://www.NovoCare.cz)**

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:**



### 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., 2024

Foto na titulní straně:

Z archivu čtenáře časopisu.



## OBSAH

<b>Editorial</b> .....	<b>str. 42</b>
<b>Novinky ze světové odborné literatury</b> .....	<b>str. 43</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Porovnání bazálních inzulínových analog podávaných 1x týdně a 1x denně u diabetu 2. typu – komentář MUDr. Lucie Radovnická</li><li>• Resmetirom v léčbě nealkoholové steatohepatitidy (NASH) – komentář prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.</li><li>• Chigliťazar zlepšuje glykemickou kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu, metabolickým syndromem a inzulínovou rezistencí – komentář prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.</li><li>• Finerenon u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin – komentář prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA</li><li>• Epidemiologie srdečního selhání u pacientů s diabetem 2. typu – komentář MUDr. Jiří Veselý</li><li>• Odhad glykemie z HbA<sub>1c</sub> a kontinuálního monitorování glukózy – komentář MUDr. Michal Krčma, Ph.D.</li><li>• Porovnání rizika při léčbě empagliflozinem a DPP-4 inhibitory v reálné praxi – komentář prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.</li></ul>	
<b>Gerontodiabetologie</b> .....	<b>str. 56</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Riziko demence u pacientů s diabetem a vliv antidiabetické léčby – komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA</li></ul>	
<b>Diabetologická ordinace 3. tisíciletí</b> .....	<b>str. 59</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Interpretace nových indexů (2. díl)</li></ul>	
<b>Zprávy z kongresů</b> .....	<b>str. 62</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rozšíření zvýšené úhrady perorálního semaglutidu o diabetiky s BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></li><li>• Finerenon – rozšíření možností léčby chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu</li><li>• Inzulínová rezistence: od patofyziologie ke klinice</li><li>• FreeStyle Libre 2 – každou minutu víme více</li></ul>	
<b>Léky, které změnilly diabetologii</b> .....	<b>str. 73</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Od nenahraditelného metforminu k metforminu XR 1. díl – Metformin coby nepřekonatelné antidiabetikum</li></ul>	
<b>Letem světem</b> .....	<b>str. 75</b>

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.  
Diabetologické centrum  
Krajské nemocnice T. Bati, a.s., ve Zlíně



## Komunikace v diabetologii: kam směřujeme?

*„Řeky to vědí: není kam spěchat. Jednou se tam dostaneme.“  
(Alan Alexander Milne: Medvídek Pú)*

Diabetologie byla po řadu let oborem, který byl spojen s osobní komunikací pacienta s diabetologickým týmem – lékař, diabetologická a edukační sestra, nutriční terapeut a další specialisté. Dnes je to jeden z oborů, který přesouvá velmi rychle komunikaci na počítačové sítě, a to nejen přes inzulinové pumpy, kontinuální monitorování, ale i v oblasti nutriční edukace, edukace ke sportovním aktivitám, prevence komplikací včetně screeningu diabetické retinopatie pomocí umělé inteligence, k technikám aplikace inzulinu, edukace a vedení těhotných diabetiček. Při příchodu do ambulance sestra hlásí stále menší počet osobně přítomných a celou řadu on-line komunikací bez závislosti na věku a typu diabetu. Je to bezpochyby zajímavé v zemi, kde vzdálenost mezi nejzápadnějším a nejvýchodnějším bodem je 493 kilometrů, což přejeté za pár hodin, ale už není čas (a snaha) se přitom někde zastavit. V teorii sdělování se při komunikaci z hlediska obsahového typu lidského jednání jedná o spojení dvou vědomí prostřednictvím sdělování, které však může probíhat různou formou, komunikace řečí není již nezbytná. Přitom však řeč udržuje rozhovor a spojuje nás. Ve vývoji člověka má dle literatury zásadní význam.

Diskuze diabetologa a pacienta nad výstupem ze senzoru a pumpy patří k těm nejzajímavějším, které se s novými technologiemi objevily. Informace získané touto cestou nebyly nikdy dříve k dispozici a významně mohou změnit způsob léčby, pokud pacient na vzájemnou komunikaci při-

stoupí a společně najdou tu nejsprávnější cestu ke zlepšení kompenzace a dosažení stanovených individuálních cílů. Vzhledem k nedostatku lékařů napříč obory se on-line komunikace a telemedicína nabízejí jako alternativa péče, pokud ovšem bude nastavena tak, aby lidské pracovní zdroje účelně nahradila. Algoritmus na principu umělé inteligence, který dovede vyhodnotit léčbu diabetika na základě individuálně nastavených cílů a doporučit osobní konzultaci s lékařem, pokud jsou tato kritéria překročena, je jistě velmi blízkou budoucností. Na podobném principu by mohly pracovat i preventivní zdravotní programy. Mohlo by to vést k efektivnímu vynakládání finančních prostředků se zapojením a větší motivací pacienta. Epidemicky narůstající počet osob obézních a s prediabetem bude jinak velmi obtížně zvládnutelný.

Zatímco obrazovka displeje telefonu, počítače nebo i obrazovka virtuální, kterou ovládáte mrknutím oka, je tu teprve desítky let, papír se objevil již v roce 105 n.l. Možná, že papír bude patřit k vzácnostem, na který si jen tak nesáhnete a informační technologie budou jen spotřební materiál. S rozvojem získávání dat se ovšem objevují i rizika jejich ochrany před možným zneužitím. A tak i když se na nové vždy těšíme, možná bude lépe si říct s Medvídkem Pú Alana Alexandra Milneho: „Řeky to vědí: není kam spěchat. Jednou se tam dostaneme.“ Zatím si můžete otevřít nové číslo časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie* a pohledit papírové stránky. Obsah naplňuje název časopisu od výsledků nových studií až po problémy či výzvy, které diabetologie celosvětově přináší. Pěkné počtení...

Alena Adamíková



## Porovnání bazálních inzulínových analogů podávaných 1x týdně a 1x denně u diabetu 2. typu

*V loňském roce byly publikovány výsledky prvního systematického průzkumu a metaanalýzy studií, které porovnávaly účinnost a bezpečnost bazálních inzulínových analogů podávaných 1x týdně a 1x denně v léčbě pacientů s diabetem 2. typu (DM2). Přípravky s podáváním 1x týdně (inzulin icodec, inzulin efsitora alfa) prokázaly minimálně stejnou glykemickou kompenzaci i bezpečnostní profil jako přípravky určené k podávání 1x denně (inzulin glargin U100, inzulin degludec).*

### Metody

Cílem bylo shrnout dosavadní důkazy z publikovaných randomizovaných, kontrolovaných studií s nově vyvinutými inzulínovými analogy s podáváním 1x týdně. Autoři provedli systematický průzkum literatury v databázích Medline (PubMed), Cochrane Library a Google Scholar ke 30. 6. 2023 s dvojím nezávislým výběrem studií, výběrem dat a posouzením jejich kvality, a poté metaanalýzu náhodných efektů.

### Výsledky

Zařazeno bylo 3 962 pacientů s DM2 z 9 randomizovaných, kontrolovaných studií, které všechny vykázaly nízké riziko zkreslení dle nástroje RoB2 (Cochrane Collaboration risk-of-bias tool). Jak ukázaly výsledky, inzuliny s podáváním 1x týdně byly účinnější z hlediska snížení HbA<sub>1c</sub> (průměrný rozdíl 0,13 %, 95% CI -0,23 až -0,03,  $p = 0,08$ ). Analýza jednotlivých přípravků ukázala významně větší snížení HbA<sub>1c</sub> v porovnání s inzulínovými analogy podávanými 1x denně při podávání inzulínu icodec (-0,18 %,  $p < 0,001$ ), nikoliv při podávání inzulínu efsitora alfa (-0,08 %,  $p = 0,25$ ). Snížení glykemie nalačno nebylo při podávání inzulínových analogů s dávkováním 1x týdně významně větší než u analogů s dávkováním 1x denně. Inzuliny s aplikací 1x týdně vedly k významnému prodloužení doby v cílovém rozmezí glykemie (TIR) o 3,54 % (95% CI 1,56–5,53,  $p = 0,005$ ) v porovná-

ní s inzulíny s aplikací 1x denně, což znamená u pacientů s DM2 velký přínos. Při léčbě bazálními inzulínovými analogy s dávkováním 1x týdně byl také zjištěn významně větší podíl pacientů s HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol (OR = 1,3, 95% CI 1,01–1,68,  $p = 0,044$ ) a s HbA<sub>1c</sub> < 48 mmol/mol (OR = 1,75, 95% CI 1,34–2,29,  $p < 0,001$ ). Průměrná týdenní dávka inzulínu přítomná byla v obou terapeutických skupinách podobná. Nebyl zjištěn významně větší dopad léčby na tělesnou hmotnost bazálními inzulínovými analogy podávanými 1x týdně v porovnání s přípravky podávanými 1x denně. Analýza jednotlivých přípravků ukázala ale malé statisticky významné zvýšení hmotnosti u inzulínu icodec v porovnání s inzulíny s aplikací 1x denně.

Pokud se týká bezpečnosti, inzuliny s aplikací 1x týdně byly spojeny s častějším výskytem hypoglykemie 1. stupně ( $\geq 3,0$  a < 3,9 mmol/l) během 24hodinového období (OR = 1,3, 95% CI 1,04–1,64,  $p = 0,02$ ), ale s nižším rizikem hypoglykemie stupně 2 a 3 (< 3,0 mmol/l, anebo potřebou pomoci od druhé osoby), (OR = 0,74, 95% CI 0,56–0,97,  $p = 0,03$ ). Ve výskytu závažných nežádoucích příhod, reakcí v místě vpichu, hypersenzitivity ani jakýchkoliv nežádoucích příhod nebyl mezi terapeutickými skupinami významný rozdíl.

### Závěr

U pacientů s DM2 vede podle této metaanalýzy léčba bazálními inzulínovými analogy s aplikací 1x týdně k většímu snížení HbA<sub>1c</sub> než léčba bazálními inzulínovými analogy s aplikací 1x denně, což lze přičíst především efektu inzulínu icodec. Rovněž TIR byl významně delší u inzulínů s dávkováním 1x týdně, a to bez zvýšení rizika nežádoucích příhod včetně závažné hypoglykemie. Potřebné je další hodnocení těchto přípravků ve studiích fáze IV a analýza nákladové efektivity.

Zdroj: Karakasis P, Patoulas D, Pamporis K, et al. Efficacy and safety of once-weekly versus once-daily basal insulin analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Dec; 25(12): 3648-3661.

### Komentář

Rostoucí incidence diabetu se stala významným celosvětovým problémem a dle odhadů se týká 463 milionů lidí po celém světě. Přibližně 90 % tvoří diabetici 2. typu a jejich celkový počet stále roste.<sup>1</sup> I přes široký výběr moderních perorálních i injekčních antidiabetik a inzulínových analogů,



mnozí z těchto pacientů stále nedosahují doporučených cílových hodnot glykemie. Jsou tak ohroženi rozvojem chronických mikro- a makrovaskulárních komplikací.<sup>2</sup> K tomu přispívá i oddalování intenzifikace terapie pomocí moderních inzulínů. Důvodem může být například strach z hypoglykemie, přibírání na váze nebo nedostatek odhodlání, jak ze strany pacienta, tak ze strany samotných zdravotníků. Z dostupných dat vyplývá, že pokud se inzulín stane celosvětově



dostupným a bude využíván k dosažení cílových hodnot glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c} < 53$  mmol/mol), bude mezi roky 2018–2030 vyžadovat inzulínovou terapii přibližně 15,5 % pacientů s diabetem 2. typu.<sup>3</sup> Proto je nová generace týdenních bazálních inzulínových analogů příslibem, který jistě stojí za naši pozornost.

Dle této metaanalýzy dosáhl týdenní inzulín icodec signifikantně většího snížení glykovaného hemoglobinu ve srovnání s bazálními analogy podávanými 1x denně (inzulín glargin U100 / inzulín degludec;  $-0,18$  %,  $p < 0,001$ ), aniž by zvýšil riziko závažné hypoglykemie. Dle Pieber TR et al. bylo riziko hypoglykemie srovnatelné u přípravku icodec oproti glarginu U100 i po dvojnásobné a trojnásobné dávce.<sup>4</sup> Oba týdenní bazální inzulíny (icodec, efsitora alfa) signifikantně významně prodloužily dobu v cílovém rozmezí (TIR) o 3,5 %. Tato zjištění jsou velmi povzbudivá a ukazují na potenciál těchto nových inzulínových analogů v optimalizaci léčby pacientů s diabetem 2. typu. Nebyl zjištěn významný dopad na tělesnou hmotnost, což je při léčbě diabetu 2. typu zásadní, s ohledem na to, že nadváhou nebo obezitou trpí 9 z 10 diabetiků. Je však důležité zdůraznit, že inzulíny s aplikací 1x týdně byly spojeny s o něco častějším výskytem hypoglykemií 1. stupně ( $\geq 3,0$  a  $< 3,9$  mmol/l). Toto je aspekt, který bude vyžadovat pozornost při individuálním plánování léčby a monitorování pacientů.

Podle konsenzu ADA a EASD by měla být léčba inzulínem zahájena v případě, kdy není dosaženo, ani přes moderní antidiabetickou léčbu (SGLT2i, GLP-1 RA), cílových hodnot

$HbA_{1c}$ , nebo při jiném závažném onemocnění, které způsobuje hyperglykémii.<sup>5</sup> Inzulínová terapie tedy zůstává pro diabetiky 2. typu stále důležitou součástí moderního léčebného přístupu. Bazální inzulíny podávané 1x týdně mohou, mimo již zmíněné výhody, významně snížit počet injekcí inzulínu u diabetiků 2. typu. To může vést ke zvýšení compliance a k významnému zkvalitnění života těchto pacientů.

MUDr. Lucie Radovnická  
Diabetologické centrum, Interní oddělení,  
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.,  
Krajská zdravotní, a.s.

Zdroje:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed., Brussels, Belgium; 2019. <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed October 18, 2020.
2. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3411–3417.
3. Basu S, Yudkin JS, Kehlenbrink S, et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018–30: a microsimulation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(1): 25–33.
4. Pieber TR, Arfelt KN, Cailleateau R, et al. Hypoglycaemia frequency and physiological response after double or triple doses of once-weekly inzulín icodec vs once-daily inzulín glargine U100 in type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia*. 2023 Aug; 66(8): 1413–1430.
5. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022; 2022(65): 1925–1966. doi:10.1007/S00125-022-05787-2.

## Resmetirom v léčbě nealkoholové steatohepatitidy (NASH)

**První výsledky probíhající studie MAESTRO-NASH ukázaly snížení skóre aktivity NAFLD (nealkoholového steatotického onemocnění jater) a stadia fibrózy po jednom roce léčby resmetiromem u pacientů s NASH a fibrózou stadia F1–F3.**

### Účel studie

NASH je progredující onemocnění jater s odhadovanou celosvětovou prevalencí 4–6 %, u kterého nebyla dosud schválena žádná specifická farmakologická léčba.

Resmetirom je perorální selektivní agonista receptorů  $\beta$  pro tyreoidální hormony (THR- $\beta$ ) cílený na játra, který je zkoušen v léčbě NASH s jaterní fibrózou. Při NASH je funkce THR- $\beta$  narušena, což snižuje funkci mitochondrií a  $\beta$ -oxidaci mastných kyselin a současně zvyšuje fibrotizaci. Výsled-

ky předchozích studií fáze II a fáze III naznačily potenciální účinnost a bezpečnost resmetiromu u dospělých s NASH.

MAESTRO-NASH je probíhající studie fáze III, jejíž první výsledky po 52 týdnech léčby resmetiromem u 966 pacientů s NASH a jaterní fibrózou byly publikovány v *New England Journal of Medicine* v únoru 2024.

### Metody

Do studie MAESTRO-NASH byli zařazeni dospělí s biopticky potvrzenou NASH a jaterní fibrózou stadia F1–F3 (škála zahrnuje stadia F0 [absence fibrózy] až F4 [cirhóza]). Byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání resmetiromu v dávce 80 mg/den, nebo 100 mg/den, nebo placebo. Primárními sledovanými parametry byly 1) zmírnění skóre ak-



tivity NAFLD alespoň o 2 body (na škále 0–8, kdy vyšší skóre odpovídá závažnějšímu postižení) bez zhoršení fibrózy a 2) zmírnění fibrózy nejméně o 1 stadium bez zvýšení skóre aktivity NAFLD po 52 týdnech.

## Výsledky

Zmírnění aktivity NAFLD bez zhoršení fibrózy bylo dosaženo u 25,9 % pacientů s resmetiromem 80 mg a u 29,9 % pacientů s resmetiromem 100 mg, což je u obou dávek statisticky významně více v porovnání s 9,7 % pacientů s placebem (obě  $p < 0,001$ ). Zmírnění fibrózy nejméně o 1 stadium bez zvýšení skóre aktivity NAFLD bylo zjištěno u 24,2 % pacientů s resmetiromem 80 mg a u 25,9 % pacientů s resmetiromem 100 mg v porovnání se 14,2 % pacientů s placebem, přičemž rozdíl u obou dávek resmetiromu oproti placebo je u obou dávek opět statisticky významný (obě  $p < 0,001$ ). Současně došlo při léčbě resmetiromem po 24 týdnech k poklesu hladiny LDL cholesterolu o 13,6 % s dávkou 80 mg, o 16,3 % s dávkou 100 mg, zatímco při podávání placeba se hladina LDL cholesterolu

zvýšila o 0,1 % ( $p < 0,001$  pro porovnání obou dávek s placebem).

Z nežádoucích příhod se při podávání obou dávek resmetiromu v porovnání s placebem častěji vyskytly průjem (27 %, 33 %, resp. 16 %) a nauzea (22 %, 19 %, resp. 13 %). Výskyt závažných nežádoucích příhod byl ve všech 3 terapeutických skupinách srovnatelný (10,9 % s resmetiromem 80 mg, 12,7 % s resmetiromem 100 mg a 11,5 % s placebem).

## Závěr

Resmetirom v dávce 80 mg i 100 mg denně prokázal u pacientů s biopsicky potvrzenou NASH a fibrózou jater po 52 týdnech léčby ve studii MAESTRO-NASH superioritu oproti placebo z hlediska zmírnění NASH a jaterní fibrózy.

Zdroj: Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al; MAESTRO-NASH Investigators. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024 Feb 8; 390(6): 497-509.

## Komentář

Nealkoholová tuková choroba jater („Non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD“ – dle nové nomenklatury „Metabolic Dysfunction – Associated Steatotic Liver Disease“ – MASLD<sup>1</sup>) je celosvětově nejčastějším chronickým jaterním onemocněním, a zahrnuje široké spektrum patologických stavů od prosté steatózy přes zánětlivé změny jaterního parenchymu (metabolicky asociovaná steatohepatitida – MASH; dříve NASH), různý stupeň fibrózy, až po cirhózu<sup>2</sup>. Prevalence MASLD v evropské populaci je 25 % a prevalence MASH pravděpodobně mezi 1,5–6,5 %. Prevalence MASLD v rizikových skupinách, jako například u diabetiků, dosahuje 70–79 %<sup>3</sup>. Krom zvýšené mortality z jaterních příčin je přítomnost MASLD spjata se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. I proto je dle současných názorů vhodný screening jaterního postižení v rizikových skupinách. Ideální metodou screeningu je jednoduchý index FIB-4, který s velkou pravděpodobností odhalí jedince s rizikem pokročilé fibrózy a umožní jejich podrobnější vyšetření<sup>4</sup>.

MASH s sebou nese podobné riziko fibrotizace jako chronická virová hepatitida C, proto si tito pacienti zaslouží zvláštní pozornost, a měly by u nich být zvažovány léčebné postupy ovlivňující přímo jaterní postižení. Až do nedávna se všechna doporučení v léčbě MASH s pokročilou fibrózou (tj. fibrózou st. 2–3 na čtyřbodové stupnici; čtvrtý stupeň odpovídá cirhóze) opírala o doporučení ke změně životního stylu, redukci



hmotnosti, off-label léčbu preparáty jako je např. pioglitazon, či podávání vitamínu E nebo další doplňkovou léčbu<sup>5</sup>. I přes velkou snahu a mnoho probíhajících studií nebyl až do nedávné doby žádný lék přímo ovlivňující zánětlivou složku (MASH) a fibrózu k dispozici.

V březnu 2024 schválila FDA ve zrychleném řízení (podmínečně) první lék – agonistu THR- $\beta$  resmetirom v indikaci NASH/MASH s pokročilou fibrózou. Po mnoha letech se tak jedná o zcela zásadní změnu v problematice NAFLD/MASLD, která má přesah do mnoha jiných oborů i mimo hepatologii. Schválení resmetiromu bylo podloženo výsledky probíhající klinické studie fáze III MAESTRO-NASH po zhodnocení první léčebné periody 52 týdnů, které Harrison a kol. publikovali v NEJM<sup>6</sup>. V této studii bylo 966 dospělých s NASH a jaterní fibrózou randomizováno k podávání resmetiromu v denní dávce 80 nebo 100 mg či k podávání placeba. Primárním cílem byl ústup NASH bez zhoršení fibrózy či zlepšení fibrózy bez zhoršení NASH. Hodnocení probíhalo na základě jaterní biopsie. Oba primární cíle byly splněny – resmetirom vedl k ústupu NASH až u 29,9 % pacientů ve srovnání s 9,7 % ve skupině s placebem a ke zlepšení fibrózy u 25,9 % pacientů oproti 14,2 % v placebové skupině. Resmetirom také vedl ke zlepšení aterogenní dyslipidemie; neměl však příznivý efekt na hmotnost, inzulinovou rezistenci či glykemii. Výskyt nežádoucích účinků resmetiromu se nelišil od placeba. Resmetirom vedl ke zvýšení hladiny globulinu vázícího pohlavní hormony a ke zvýšení celkového estradiolu a testosteronu. Přestože hodnoty volného testosteronu zůstaly nezměněné, je doporučeno hladiny pohlavních hormonů dlouhodobě monitorovat. Klinický dopad těchto změn není znám.





I když výsledky zmíněné studie umožnily schválení resmetiromu jako prvního a zatím jediného léku pro léčbu NASH s fibrózou, vyvstává mnoho otázek. Asi nejjednodušší odpověď je na používání pojmů NAFLD/MASLD a NASH/MASH. Studie byla naplánována dle původní terminologie, praxe ukazuje, že naprostá většina pacientů v podobných studiích splňuje i kritéria nové nomenklatury, a ta se tak může používat zcela proměnně.

Další otázky už tak jednoduchou odpověď nemají. Výsledky léčby jsou statisticky významné, ale k ústupu NASH došlo jen u necelé třetiny léčených a ke zlepšení fibrózy u čtvrtiny léčených. Pokud vezmeme do úvahy i efekt placebo, pak k ústupu NASH dojde v průběhu 52 týdnů u 2 z 10 léčených a ke zlepšení fibrózy u 1 z 10 léčených pacientů. Není jasné, jak identifikovat v běžné praxi pacienty vhodné k léčbě, jak hodnotit případnou odpověď na léčbu a zda nebo kdy v případě neúčinnosti léčbu ukončit. Zmíněná studie byla podložena histologickými nálezy v jaterních biopsiích, to je však v běžné praxi obtížně představitelné – dle předpokladů by jen v USA mohly být 3–4 miliony takových pacientů<sup>7,8</sup>. Další otázkou je registrační proces v Evropské unii, který zatím není dokončen. Také je třeba zdůraznit, že se jedná o podmínečné schválení na základě výsledků první (roční) fáze studie, která je naplánována celkem na 54 měsíců a bude hodnotit i úmrtnost z jaterních příčin.

Závěrem lze říci, že se jedná o jednu z přelomových studií, která vedla ke schválení prvního léku pro léčbu velmi častého onemocnění – NASH/MASH s fibrózou. Dle mého názoru se jedná o první lék, který budou následovat v blízké budoucnosti další preparáty. Nadějně se jeví např. využití GLP-1 agonistů, kombinovaných GLP-1 a glukagon agonistů, FGF 21 agonistů či dalších. Je možné, že léčba MASLD/MASH se bude ubírat kombinací více preparátů. Neměli bychom však zapomínat, že základem léčby by vždy

měla být snaha o změnu životního stylu a redukcii hmotnosti, která je účinná nejen v léčbě MASH, ale i u jednotlivých komponent metabolického syndromu, který téměř vždy tyto pacienty provází.

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Zdroje:

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023; 79: 1542-1556.
2. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, Kashyap S, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022; 28: 528-562.
3. Dvorak K, Hainer R, Petrtyl J, Zeman M, Vareka T, Zak A, Sroubkova R, et al. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014.
4. Brůha R, Dvořák K, Fejfar T, Šmíd V, Trunečka P. Guideline of the Czech Hepatology Society of the ČLS JEP for diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologie a Hepatologie* 2020; 74: 103-110.
5. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797-1835.
6. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, Labriola D, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 390: 497-509.
7. Younossi ZM, Paik JM, Henry L, Yang J, Fernandes G, Stepanova M, Nader F. The Growing Economic and Clinical Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in the United States. *J Clin Exp Hepatol* 2023; 13: 454-467.
8. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, Madamba E, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2023; 78: 471-478.

## Chiglitazar zlepšuje glykemickou kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu, metabolickým syndromem a inzulinovou rezistencí

**Jak ukázala sdružená analýza 2 čínských studií fáze III, které porovnávaly agonistu PPAR, chiglitazar, s placebem a se sitagliptinem, vede chiglitazar k lepší kompenzaci glykemie u jedinců s diabetem 2. typu (DM2), kteří mají inzulinovou rezistenci (IR) a metabolický syndrom (MetS).**

### Chiglitazar

Chiglitazar (carfloglitazar) je nový pan-agonista receptorů aktivujících proliferátory peroxisomů (agonista PPAR). Váže se na receptory PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  a PPAR $\gamma$ , které jsou klíčové-





mi regulátory metabolismu lipidů a glukózy a hrají významnou roli při udržování energetické homeostázy a modulaci zánětlivé odpovědi. Chigliptazar má non-thiazolidindionovou chemickou strukturu a v preklinických studiích vykázal jedinečný molekulární mechanismus účinku. V předchozích 2 čínských randomizovaných studiích fáze III ukázal dobrou bezpečnost a slibné účinky na kompenzaci glykemie a lipidový profil pacientů s DM2. Nedávno byla publikována sdružená analýza dat těchto studií, které hodnotily jeho efekt u pacientů s IR a MetS.

## Metody

Použita byla data ze dvou 24týdenních studií, ve kterých byl chigliptazar v dávce 32 mg nebo 48 mg porovnáván s placebem (studie CMAP), nebo se sitagliptinem 100 mg (studie CMAS) u pacientů s DM2 s nedostatečnou kompenzací glykemie při nefarmakologické léčbě. Samostatně byli analyzováni pacienti s MetS dle kritérií Adult Treatment Panel III MetS a pacienti s IR definovanou na základě homeostatického modelu (HOMA-IR)  $\geq 4,31$  u mužů a  $\geq 4,51$  u žen a pacienti bez MetS či IR. Hlavním sledovaným parametrem byla kompenzace diabetu.

## Výsledky

U pacientů s MetS klesla hladina HbA<sub>1c</sub> během 24 týdnů o 1,44 % při podávání chigliptazaru 32 mg, o 1,68 % při podá-

vání chigliptazaru 48 mg a o 1,37 % při podávání sitagliptinu. Statistická analýza ukázala významný rozdíl při porovnání chigliptazaru 48 mg se sitagliptinem ( $p < 0,05$ ). U pacientů s IR činil pokles HbA<sub>1c</sub> 1,58 % s chigliptazarem 32 mg, 1,56 % s chigliptazarem 48 mg a 1,26 % se sitagliptinem ( $p < 0,05$  pro porovnání chigliptazaru 32 mg se sitagliptinem). Obě dávky chigliptazaru prokázaly větší snížení glykemie nalačno a 2 hodiny postprandiálně než sitagliptin, a to u celé populace i u podskupin s MetS a s IR. V podskupinách bez MetS nebo bez IR nebyly rozdíly v kompenzaci diabetu mezi chigliptazarem a sitagliptinem statisticky významné.

## Závěr

Chigliptazar, pan-agonista PPAR registrovaný v Číně, již dříve prokázal účinnost při kontrole glykemie a úpravě lipidového profilu u pacientů s DM2. Nová sdružená analýza ukázala, že má výraznější přínos u pacientů, kteří mají současně MetS a IR. Představuje tedy potenciální novou terapeutickou možnost pro čínské pacienty s metabolickými poruchami, která by díky svému polyfarmakologickému zacílení na více rizikových faktorů mohla podle autorů této práce také snižovat riziko aterosklerotických kardiovaskulárních chorob.

Zdroj: Ning Z, Ai G, Chen B, et al. Impact of chigliptazar on glycemic control in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and insulin resistance: A pooled data analysis from two phase III trials. *J Diabetes*. 2024 Feb; 16(2): e13484.

## Komentář

### Současný pohled na aktivátory receptorů pro peroxisomální proliferátory (PPAR)

V klinické praxi máme zažité používání fibrátů (PPAR $\alpha$ ) k úpravě zejména triglyceridů a HDL-cholesterolu a vedle nich thiazolidindionů (glitazonů) (PPAR $\gamma$ ), snižujících inzulinovou rezistenci u diabetiků 2. typu. Nicméně, řada studií vedle pozitivních efektů na uvedené odchylky současně přinesla i nežádoucí účinky, které vedou k určité obezřetnosti. U fibrátů se uvádí cholelitiáza, riziko myopatie či případně akutní renální postižení, kdežto u glitazonů se dokumentovaly otoky z retence tekutiny, srdeční selhání a hmotnostní přírůstek. Jistě jsou rozdíly mezi pacienty a současná medicína orientovaná na pacienta dovede „vybrat“ jedince, u nichž se indikace agonistů receptorů obou skupin nemusí projevit uvedenými nežádoucími účinky. Navíc, pozitivní výše uvedené účinky znamenaly rozšíření obou skupin agonistů v klinické praxi, což vedlo ke zkoumání účinků jejich kombinace. Právě častá dyslipidemie u inzulin rezistentních diabetiků se nabízí ke kombinaci fibrátů s glitazony. Tato terapie proto zákonitě



vedla k nové skupině léků se současnými účinky PPAR $\alpha$  i PPAR $\gamma$ . Takto byla připravena skupina glitazarů.

Glitazary představují tudíž látky s duálním efektem stimulačním současně oba typy receptorů. Již první studie (např. s muraglitazarem) ukázaly poměrně zřetelné nežádoucí účinky plynoucí z kardiotoxicity vedoucí k srdečnímu selhání a dalším kardiovaskulárním příhodám, a vedle toho byly popsány i případy karcinomu močového měchýře. Většina studií s různými glitazary byla proto zastavena právě pro nežádoucí účinky. Další výzkum se tudíž zaměřil na molekulární podstatu působení jak jednotlivých agonistů receptorů alfa i gama, tak jejich kombinace u experimentálních zvířat. Rozsáhlý výčet účinků je uveden v přehledném sdělení<sup>1</sup>. Ukázalo se totiž, že zatímco v plazmě působí tyto látky příznivě na sledované parametry (snížení koncentrace triglyceridů, zvýšení HDL-cholesterolu či snížení hyperglykemie při zlepšené inzulinové senzitivitě), jejich nitrobuňkové účinky vedou ke změnám, které jsou pak podkladem negativního působení (např. srdečního selhání). Jde především o nitrobuňkovou oxidaci mastných kyselin, depozita lipidů v myokardu, vliv vyšší kumulace reaktivních forem kyslíku na mitochondrie a řadu dalších efektů, které jsou podmíněny glukotoxicitou a lipotoxicitou, a vedou k hypertrofii levé srdeční komory,



k ischemickým příhodám, k aktivaci endotelu cévní stěny a dále také ke změnám jaterních enzymů. Sklon ke komorové tachykardii a fibrilaci síní není výjimkou. Tyto účinky vycházející z nitrobuňčného působení glitazarů jsou tedy v protikladu proti pozorovaným pozitivním efektům v krvi.

Studium aktivace, ale i inhibice receptorů (PPAR $\alpha$  a PPAR $\gamma$ ), včetně zvířecích modelů s chybějícími receptory, přináší řadu nových poznatků, jejichž zhodnocení bude nezbytné pro další uplatnění glitazarů v klinické praxi. Navíc se objevují nové molekuly, jako je chiglitazar, který vedle obou receptorů aktivuje též receptor delta. Tento receptor je lokalizován v srdečním a příčně pruhovaném svalu, kde zvyšuje utilizaci glukózy a obsah glykogenu, ale nepůsobí na utilizaci mastných kyselin a obsah lipidů, jak bylo prokázáno na myším modelu. Chiglitazar je aktivátorem všech tří receptorů ( $\alpha$ ,  $\gamma$  a  $\delta$ ), a jeho studium může přinést nové poznatky.

Uvedená studie propojila výsledky z dvou klinických studií fáze III, které se týkají právě zmíněného tzv. pan-agonisty PPAR působícího na všechny tři receptory ( $\alpha$ ,  $\gamma$  a  $\delta$ ). Hodnocení jeho efektu na parametry glukózové kompenzace (HbA $_{1c}$ , glykemii nalačno a postprandiálně) u diabetiků 2. typu se známkami metabolického syndromu a bez něho, nebo s inzulínovou rezistencí a bez ní doložilo významný

efekt po 24 týdnech právě u pacientů s vyjádřeným metabolickým syndromem nebo inzulínovou rezistencí. Potud studie přináší pozitivní výsledky podobně jako jsou k dispozici u thiazolidindionů (glitazonů). Obě takto sloučené studie trvaly každá 24 týdnů a jedna porovnávala účinky chiglitazaru s placebem, druhá se sitagliptinem. Zřetelně výraznější efekt byl pozorován u diabetiků s inzulínovou rezistencí než u pacientů bez rezistence. Nicméně studie nehodnotila vedlejší účinky chiglitazaru, které jistě mohly být limitovány i poměrně krátkým trváním studie.

Ve světle současných, zejména experimentálních poznatků<sup>1</sup> je zřejmé, že vyhodnocení účinků glitazarů si ještě vyžádá řadu studií, zejména s dlouhodobým sledováním a se zaměřením na kardiovaskulární účinky. Stále musíme mít na paměti, že jejich působení na plazmatické parametry není zdaleka všechno, a že teprve dlouhodobé výsledky, do nichž se promítají i jejich nitrobuňčné vlivy, ukáží jejich klinické využití.

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

Zdroj:

1. Kalliora Ch, Drosatos K: The Glitazars Paradox: Cardiotoxicity of the Metabolically Beneficial Dual PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  Activation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 76(5): 514–526.

## Finerenon u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin

**Studie FIDELITY ukázala souvislost inzulínové rezistence s vyšším rizikem kardiovaskulárních (KV) příhod u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) a chronickým onemocněním ledvin (CKD). Antagonista mineralokortikoidních receptorů finerenon snížil riziko KV i renálních příhod u těchto pacientů nezávisle na vstupní hodnotě inzulínové rezistence.**

### Metody

FIDELITY je předem specifikovaná sdružená analýza dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze III zahrnujících pacienty s diabetickým onemocněním ledvin, a to FIDELIO-DKD, která hodnotila vliv finerenonu na zpomalení progresu CKD, a FIGARO-DKD, jejímž cílem bylo zhodnotit vliv finerenonu na KV morbiditu a mortalitu. Tato post-hoc sdružená analýza zkoumala, zda s kardioresenálními výsledky souvisí inzulínová rezistence a zda má vliv na účinky finerenonu.

Inzulínová rezistence byla zjišťována pomocí skóre eGDR (estimated glucose disposal rate, odhadovaná rychlost odstraňování glukózy), které bylo původně vyvinuto a validováno u pacientů s diabetem 1. typu, a které zahrnuje obvod pasu, přítomnost hypertenze a hladinu HbA $_{1c}$ . Nedávno bylo eGDR validováno jako index inzulínové rezistence i u pacientů s DM2 oproti metodě/hyperinzulinemického euglykemického clampu.

FIDELITY zahrnovala celkem 13 026 pacientů s DM2 (se vstupní hladinou HbA $_{1c}$   $\leq$  108 mmol/mol), kteří měli buď poměr albumin/kreatinin (UACR) v moči  $\geq$  30 až  $<$  300 mg/g a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR)  $\geq$  25 až  $\leq$  90 ml/min/1,73 m $^2$ , nebo UACR  $\geq$  300 až  $<$  5 000 mg/g a eGFR  $\geq$  25 ml/min/1,73 m $^2$ . Všichni užívali maximální tolerovanou dávku blokátorů systému renin-angiotenzin a anti-diabetická léčba nebyla nijak omezena. Pacienti byli randomizováni k podávání finerenonu v titrované dávce 10 nebo 20 mg, nebo placeba. Sledován byl složený KV parametr (KV



mortalita, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro srdeční selhání) a složený renální parametr (renální selhání vyžadující náhradu funkce ledvin, trvalý pokles eGFR o  $\geq 57\%$  oproti vstupu do studie nebo úmrtí z renálních příčin).

## Výsledky

Medián eGDR byl u hodnocené populace 4,1 mg/kg/min. Inzulinová rezistence byla definována jako eGDR < medián. Incidence KV příhod byla během mediánu délky sledování 3 roky vyšší u pacientů s inzulinovou rezistencí (5,18, resp. 6,34 na 100 pacientoroků při podávání finerenonu, resp. placebo) v porovnání s pacienty s inzulinovou senzitivitou (3,47, resp. 3,76 na 100 pacientoroků při podávání finerenonu, resp. placebo). Renální prognózu ale hodnota eGDR významně neovlivnila.

Finerenon významně snížil incidenci KV složeného parametru, jak u pacientů s inzulinovou rezistencí (HR = 0,81, 95% CI 0,72–0,92), tak u pacientů s inzulinovou senzitivitou

(HR = 0,92, 95% CI 0,79–1,06), ( $p$  pro interakci = 0,23). Přínos finerenonu není u skupiny s inzulinovou rezistencí statisticky významný, ale je konzistentní s efektem u pacientů s inzulinovou rezistencí a vyšším KV rizikem. Hodnota eGDR neměla vliv ani na účinek finerenonu na snížení incidence renálního složeného parametru (u pacientů s inzulinovou rezistencí HR = 0,84, 95% CI 0,68–1,02, u pacientů s inzulinovou senzitivitou HR = 0,70, 95% CI 0,58–0,85), ( $p$  pro interakci = 0,28). Srovnatelné výsledky ukázaly i analýzy senzitivity.

## Závěr

Inzulinová rezistence byla u pacientů s DM2 a CKD ve studii FIDELITY spojena s vyšším rizikem KV příhod. Neovlivnila ale účinek finerenonu na snížení výskytu sledovaných KV a renálních příhod v této populaci.

Zdroj: Ebert T, Anker SD, Ruilope LM, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Outcomes With Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Baseline Insulin Resistance. *Diabetes Care*. 2024 Mar 1; 47(3): 362-370.

## Komentář

Inzulinová rezistence významně zvyšuje u diabetiků kardiovaskulární mortalitu i morbiditu (riziko infarktu myokardu a/nebo cévní mozkové příhody) a riziko diabetu u nediabetiků<sup>1</sup>. Kardiovaskulární riziko je významně zvýšeno již u pacientů s poruchou glukózové tolerance<sup>2</sup>, u kterých je inzulinová rezistence stejně jako u pacientů s diabetem často asociována s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory, jako jsou dyslipidemie, obezita, hypertenze, fyzická inaktivita, event. i endotelová dysfunkce a prokoagulační a prozánětlivý stav. Inzulinová rezistence (nízká eGDR – viz dále) byla ve velké finské kohortě pacientů s diabetem 1. typu spojena v závislosti na závažnosti chronického onemocnění ledvin (CKD) se zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční<sup>3</sup>. Nízká eGDR také významně zvyšovala riziko cévní mozkové příhody a kardiovaskulární mortality v obrovské kohortě více než 100 000 pacientů s diabetem 2. typu ze švédského národního diabetického registru<sup>4</sup>.

Prostá kontrola glykemie bez ovlivnění inzulinové rezistence a s ní spojených rizikových faktorů nemá na snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků dostatečný vliv. Kardioprotektivní a renoprotektivní vliv nových antidiabetik (inhibitorů SGLT2 a receptorových agonistů GLP-1) je nezávislý na hladině HbA<sub>1c</sub> a na stupni inzulinové rezistence<sup>5</sup>.

Klasickou metodou stanovení inzulinové rezistence jsou buď použití hyperinzulinemického euglykemického clampu



(zámku) nebo jednodušeji tzv. HOMA (Homeostatic Model Assessment) index, který se počítá ze sérové koncentrace glukózy a inzulínu nalačno. Pro odhad inzulinové rezistence lze využít i metody, které vycházejí z běžně dostupných klinických dat (hypertenze, poměru pas-boky – „waist-hip ratio“, hladiny triglyceridů a HDL cholesterolu, rodinné anamnézy diabetu a glykemické kontroly – glykovaného HbA<sub>1c</sub>)<sup>6</sup> a na základě korelace s hodnotami rychlosti eliminace glukózy v rámci hyperinzulinemického euglykemického clampu umožňují odhadnout rychlost eliminace glukózy (glucose disposal rate GDR). Odhad eGDR byl nedávno validován ve velké observační studii u diabetiků prvního typu s chronickým onemocněním ledvin<sup>3</sup>.

Ještě jednodušší metodu odhadu inzulinové rezistence představuje stanovení indexu triglyceridy x glykemie, které bylo použito ve velkých populačních studiích<sup>1</sup>.

Zvýšený sérový aldosteron může hrát roli ve vývoji inzulinové rezistence. Aldosteron také může interferovat s účinkem inzulínu na cévní stěnu, pravděpodobně prostřednictvím fosforylace a následné degradace IRS (insulin receptor substrate)<sup>7</sup>. Teoreticky by tedy mohla blokáda mineralokortikoidního receptoru zmírnit inzulinovou rezistenci, a s ní spojené zvýšené kardiovaskulární riziko<sup>8</sup>.

Komentovaná studie hodnotila inzulinovou rezistenci pomocí odhadované eGDR ve studii FIDELITY, která integrovala data ze dvou recentně publikovaných velkých randomizovaných, kontrolovaných studií: studie FIDELIO s primárně renálními endpointy a studie FIGARO s primárně kardiovaskulárními endpointy<sup>9</sup>.





Odhadovaná rychlost eliminace glukózy (eGDR) byla kalkulována u 12 964 pacientů na základě glykovaného HbA<sub>1c</sub>, přítomnosti nebo nepřítomnosti hypertenze a obvodu pasu. Tento výpočet byl také nedávno validován na kohortě více než 15 000 pacientů s diabetem 2. typu<sup>10</sup>. V této studii měli pacienti v nejvyšším tertilu inzulinové rezistence vyšší riziko mikroalbuminurie i makroalbuminurie i nižší renální funkce a také vyšší mortalitu.

V komentované studii měli pacienti s eGDR < medián (s inzulinovou rezistencí) vstupně delší trvání diabetu 2. typu (16,1 vs. 14,7 let), vyšší albuminurii, výrazně vyšší hmotnost (99 vs. 77 kg) a střední obvod pasu (117 vs. 97 cm). Vstupní eGDR korelovala pozitivně s odhadovanou glomerulární filtrací a negativně s albuminurií.

Inzulinová rezistence kalkulovaná podobně jako v citované studii<sup>10</sup> zvyšovala jak u pacientů léčených finerenonem, tak u pacientů na placebo riziko kardiovaskulárního endpointu, ale nikoli renálního endpointu (progrese CKD). Inzulinová rezistence zřejmě u diabetiků druhého typu zejména zvyšuje riziko vzniku diabetického onemocnění ledvin, ale má omezený vliv u pacientů s CKD s přítomností ireverzibilních změn v ledvinách, zejména s poškozením podocytů.

V komentované analýze studie FIDELITY byl kardioprotektivní i renoprotektivní efekt finerenonu konzistentní u pacientů s inzulinovou rezistencí i bez ní.

Léčba finerenonem byla u pacientů s inzulinovou rezistencí a bez ní srovnatelně bezpečná (riziko hyperkalemie vyžadující léčbu bylo vyšší u pacientů léčených finerenonem než u pacientů na placebo, ale vysazení finerenonu kvůli hyperkalemii bylo v obou skupinách pacientů léčených finerenonem výjimečné (1,9 % vs. 1,5 %).

Finerenon by teoreticky měl mít příznivý vliv na inzulinovou rezistenci, to však nebylo možno ve studii FIDELITY posoudit, protože chybělo pro výpočet nezbytné opakované měření obvodu pasu, ani tělesná hmotnost, ani glykovaný HbA<sub>1c</sub> se ale během sledování ve studii neměnily.

Komentovaná analýza studie FIDELITY ukázala na jednoduchém hodnocení inzulinové rezistence v rámci velké

randomizované, kontrolované studie, že léčba finerenonem je z hlediska kardioprotektivních a renoprotektivních endpointů srovnatelně účinná i bezpečná, jak u pacientů s inzulinovou rezistencí, tak bez ní a je dalším argumentem využití finerenonu u pacientů s diabetem 2. typu, nejlépe již od časných fází diabetického onemocnění ledvin.

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

#### Zdroje:

1. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaes D, Martinez-Bello D et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev* 2023; 4: e23-e33.
2. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011; 108(3 Suppl): 3B-24B.
3. Mutter S, Parente EB, Januszewski AS et al. Insulin sensitivity estimates and their longitudinal association with coronary artery disease in type 1 diabetes. Does it matter? *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23: 152.
4. Zabala A, Darsalia V, Lind M, et al. Estimated glucose disposal rate and risk of stroke and mortality in type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 202.
5. Alicic RZ, Neumiller JJ, Galindo RJ, et al. Use of glucose-lowering agents in diabetes and CKD. *Kidney Int Rep* 2022; 7: 2589-2607.
6. Williams KV, Erbey JR, Becker D, et al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49: 626-32.
7. Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ, et al. Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance: an early contributor to diabetes-related vascular disease? *Diabetes* 2013; 62: 313-9.
8. Jia G, Lockette W, Sowers JR. Mineralocorticoid receptors in the pathogenesis of insulin resistance and related disorders: from basic studies to clinical disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2021; 320: R276-R286.
9. Ebert T, Anker SD, Ruilope LM, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Outcomes With Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Baseline Insulin Resistance. *Diabetes Care*. 2024 Mar 1; 47(3): 362-370.
10. Penno G, Solini A, Orsi E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Insulin resistance, diabetic kidney disease, and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMC Med* 2021; 19: 66.

## Epidemiologie srdečního selhání u pacientů s diabetem 2. typu

**Podle aktuálního systematického přehledu a metaanalýzy 86 studií jsou nejčastějšími typy srdečního selhání u pacientů s diabetem 2. typu diastolická dysfunkce levé komory a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí.**

### Účel studie

Srdeční selhání (HF) a diabetes 2. typu (DM2) se často vyskytují současně a zvyšují morbiditu i mortalitu pacientů. Oddálení progresi HF u pacientů s DM2 může časná diagnóza a léčba.



Pro identifikaci diabetiků s rizikem HF jsou zásadní informace o epidemiologii tohoto onemocnění. Nová data o incidenci a prevalenci systolické dysfunkce levé komory (LVSD), diastolické dysfunkce levé komory (LVDD), srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF), se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) a s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF), přináší aktualizovaný systematický přehled a metaanalýzy, které navazují na původní metaanalýzu Bourthoorna a kol., a zahrnují i studie publikované po roce 2016.

## Metody

K systematickému přehledu a metaanalýze z roku 2016 (zahrnujícímu 29 studií) přidali autoři studie publikované do října 2022 vyhledané v databázích Embase a MEDLINE, které uvádějí epidemiologická data o HF u pacientů s DM2 (57 studií). Jednalo se celkem o 25 studií zahrnujících 24 460 pacientů, které uvádějí data o prevalenci LVSD, 65 studií (n = 25 729), které popisují prevalenci LVDD, 4 studie (n = 4 090) s daty o prevalenci HFrEF, 2 studie (n = 2 442) o HFmrEF, 8 studií (n = 5 292) o HFpEF a 7 studií (n = 17 935) věnovaných incidenci HF.

## Komentář

Srdeční selhání patří k nejčastěji se vyskytujícím kardiovaskulárním onemocněním, jehož prevalence v posledních letech významně narůstá a obdobný trend je očekáván i v následujících desetiletích. V České republice nyní tímto onemocněním dle dostupných dat trpí řádově 400 000 pacientů, Národní kardiovaskulární plán předpokládá, že do roku 2030 jejich počet přesáhne 600 000 a do roku 2040 se oproti dnešnímu stavu zdvojnásobí.

Na aktuálním dynamickém vývoji se jistě významně podílí stárnutí populace, jehož význam dokládají i analýzy věkového rozložení prevalence srdečního selhání z Národního registru hrazených zdravotních služeb. Ve věkové skupině nad 75 let se v roce 2022 srdeční selhání vyskytovalo ve 25 % populace ČR a v nejvyšších věkových kategoriích pak prevalence přesahuje 50 %. Nicméně, z hlediska prevence tohoto onemocnění je nutné přemýšlet zejména o ovlivnitelných rizikových faktorech, mezi nimiž hraje významnou roli diabetes mellitus 2. typu (DM2).

U diabetiků se srdeční selhání vyskytuje přibližně 2x častěji než u nediabetiků, a mezi pacienty se srdečním selháním obecně nacházíme 30 až 40 procent diabetiků či osob s poruchou glukózové tolerance, přičemž u hospitalizovaných pro srdeční selhání podíl pacientů s poruchou glukózového metabolismu dosahuje až 50 %. Přítomnost diabetu přitom



## Výsledky

Studie měly obecně vysoké riziko zkreslení. Výsledky metaanalýzy ukázaly prevalenci LVDD 43 %, HFpEF 17 %, LVSD 6 %, HFrEF 7 % a HFmrEF 12 % u pacientů s DM2. Nejvyšší prevalence LVDD byla dána především vysokým výskytem LVDD stupně I s nestanovenou funkcí. Dále byla zjištěna vyšší incidence HFpEF (7 %) než HFrEF (4 %). Tyto výsledky jsou ovšem ovlivněny heterogenitou diagnostických kritérií, která se v průběhu let měnila.

## Závěr

Uvedená data ukazují, že existuje velká skupina pacientů s DM2 s časnou LVDD, jejíž progresi lze zpomalit časnou identifikací tohoto stavu a adekvátní léčbou. Autoři poukazují na potřebu snadno dostupného a spolehlivého nástroje pro diagnózu HF a na využívání léčby s prokázaným přínosem u srdečního selhání včetně inhibitorů SGLT2.

Zdroj: Hoek AG, Dal Canto E, Wenker E, et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. *Diabetologia*. 2024 Apr; 67(4): 574-601.

prognózu srdečního selhání významně zhoršuje, což dokládá vyšší kardiovaskulární a celková mortalita i vyšší výskyt hospitalizací pro srdeční selhání ve srovnání s nediabetiky. Díky těmto skutečnostem je možné na srdeční selhání nahlížet obdobně jako na „klasické“ mikrovaskulární a makrovaskulární chronické komplikace diabetu, a stejně jako u nich usilovat o jeho adekvátní prevenci, včasnou diagnostiku a účinnou léčbu.

V prevenci srdečního selhání máme u pacientů s diabetem krom obecných možností zahrnujících zejména léčbu hypertenze či prevenci ICHS i specifický nástroj, který představují SGLT2 inhibitory. Ty jsou již řadu let doporučovány jako preferovaná léčba diabetiků s rizikem chronického srdečního selhání nebo chronického onemocnění ledvin. Aktualizace Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání, publikovaná v roce 2023, pak SGLT2 inhibitory a finerenon jednoznačně doporučuje v prevenci srdečního selhání u pacientů s diabetem a současným chronickým onemocněním ledvin.

Druhým klíčovým prvkem v managementu srdečního selhání je včasná diagnostika. Po několika posledních desetiletí byla naše pozornost vzhledem k dostupným terapeutickým možnostem upřena zejména k srdečnímu selhání s redukcí ejekční frakcí levé komory srdeční (HFrEF, Heart failure with reduced ejection fraction), v posledních letech se ale díky pozitivním výsledkům gliflozinových studií do centra zájmu dostává i srdeční selhání s mírně redukcí



ejekční frakci levé komory (HFmrEF; Heart failure with mildly reduced ejection fraction) a srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF, Heart failure with preserved ejection fraction). Nezbytnou podmínkou pro stanovení všech tří typů srdečního selhání je přítomnost klinických symptomů či známek srdečního selhání, které nezahrnují pouze dušnost a otoky dolních končetin, ale například i zvýšenou únavu nebo omezení fyzické výkonnosti. Dalšími kroky v doporučeném diagnostickém algoritmu je stanovení natriuretických peptidů a při jejich elevaci ultrazvukové vyšetření srdce. Stanovení diagnózy HFrEF a HFmrEF se opírá o nález abnormální ejekční frakce levé komory, která je základem parametrem hodnoceným prakticky při každém UZ vyšetření srdce. Oproti tomu diagnóza HFpEF je postavena na přítomnosti strukturálních a/nebo funkčních abnormalit a/nebo na zvýšených hodnotách natriuretických peptidů při ejekční frakci levé komory větší nebo rovno 50 %. Při nedagnostickém nálezu na klidovém UZ vyšetření je ke stanovení diagnózy nutné provést zátěžové ultrazvukové vyšetření nebo vyšetření katetrizační, která se ale v klinické praxi běžně neprovádějí. Díky tomuto komplexnějšímu algoritmu nutnému ke stanovení diagnózy HFpEF je tento podtyp srdečního selhání významně poddiagnostikovaný a řada pacientů se tak nedostává k odpovídající léčbě ovlivňující prognózu.

Léčba srdečního selhání vychází z podtypů dle ejekční frakce levé komory. U pacientů s HFrEF je tvořena čtyřmi základními pilíři farmakoterapie ovlivňujícími dlouhodobou prognózu, které tvoří ACEi/ARNI, betablokátory, antagonisté mineralokortikoidního receptoru, a na základě studií DAPA-HF a EMPEROR-reduced nově i SGLT2 inhibitory. Oproti tomu u pacientů s HFmrEF a HFpEF se dlouho nedařilo prognózu pacientů farmakologicky ovlivnit a zlom přinesly až výsledky studií EMPEROR-preserved a DELIVER, na jejichž základě je léčba dapagliflozinem a empagliflozinem jednoznačně doporučována v aktualizovaných Doporučeních ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání.

Publikovaná metaanalýza popisuje výskyt jednotlivých forem srdečního selhání u pacientů s diabetem a ukazuje tak na rozsah problému, který již dokážeme novými terapeutickými možnostmi alespoň částečně řešit.

MUDr. Jiří Veselý

Kardiologická ambulance EDUMED, Lékařská fakulta  
v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Zdroje:

1. Giugliano D, Bellastella G, Longo M, et al. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: a meta-analysis with meta-regression. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(8): 1397–405. <https://doi.org/10.1111/dom.14047>

2. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44(Suppl 1): S125–S150. <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>
3. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care.* 2004; 27(8): 1879–84. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>
4. Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(5): 2146–74. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12782>
5. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005; 149(2): 209–16. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.005>
6. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(2): 136–45. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.004>
7. Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multi-national cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care.* 2017; 40(5): 671–8. <https://doi.org/10.2337/dc16-2016>
8. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, et al. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7): e005156. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005156>
9. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation.* 2015; 132(10): 923–31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.114.014796>
10. Lindman BR, Davila-Roman VG, Mann DL, et al. Cardio-vascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(6): 541–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.030>
11. McHugh K, DeVore AD, Wu J et al. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(5): 602–11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.033>
12. Lejeune S, Roy C, Slimani A, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1): 48. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01242-5>
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023; 44: 3627–3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum: *Eur Heart J.* 2024; 45: 53.





## Odhad glykemie z HbA<sub>1c</sub> a kontinuálního monitorování glukózy

**Vědci z Harvardské univerzity se pokusili vysvětlit důvod rozdílů mezi glykemií stanovenou podle hladiny HbA<sub>1c</sub> a na základě kontinuálního monitorování glukózy (CGM). Zjistili, že přesnost stanovení glykemie lze zvýšit při použití průměru odhadované glykemie v posledních 14 dnech CGM v kombinaci s HbA<sub>1c</sub>, nebo prodloužením hodnocení období CGM na 26 dní.**

### Metody

Cílem autorů této práce bylo zjistit přesnost různých období CGM, HbA<sub>1c</sub> a jejich kombinace pro odhad průměrné glykemie během 90 dnů (AG<sub>90</sub>). Retrospektivně analyzovali 985 devadesátidenních období CGM u 315 dospělých s diabetem (86 % mělo diabetes 1. typu), u nichž chybělo < 10 % dat a kteří měli párově stanovený HbA<sub>1c</sub>. Zohlednili také non-glykemický vliv průměrného stáří erytrocytů na HbA<sub>1c</sub> pomocí publikovaných teoretických modelů a porovnání s empirickými daty. Vzhledem k tomu, že neexistuje zlatý standard pro měření AG<sub>90</sub>, použili korekční metody k vytvoření referenční hodnoty (eAG<sub>90</sub>), kterou zvolili k posouzení přesnosti u HbA<sub>1c</sub> a CGM.

### Výsledky

Použití období posledních 14 dnů z 90denního CGM vedlo v porovnání s eAG<sub>90</sub> k průměrné absolutní chybě při odhadu glykemie 14 mg/dl (0,8 mmol/l). Non-glykemické faktory ovlivňující HbA<sub>1c</sub> vedly k průměrné absolutní chybě při odhadu glykemie vypočtené z HbA<sub>1c</sub> 12 mg/dl (0,7 mmol/l). Při kombinaci 14denních dat z CGM a HbA<sub>1c</sub> se chyba zmenšila na 10 mg/dl (0,6 mmol/l). Zpřesnění odhadu glykemie bylo dosaženo také při prodloužení hodnoceného období CGM na cca 26 dní. Rozdíl mezi glykemií odhadnutou dle CGM a HbA<sub>1c</sub> větší než 40 mg/dl (2,2 mmol/l) byl zjištěn ve více než 5 % odhadů.

### Závěr

Jak ukázala tato práce, přesnost odhadu průměrné 90denní glykemie z CGM lze zvýšit započtením průměrné hladiny HbA<sub>1c</sub> při použití 14denních dat, nebo použitím období CGM cca 26 dní.

Zdroj: Tozzo V, Genco M, Omololu SO, et al. Estimating Glycemia From HbA<sub>1c</sub> and CGM: Analysis of Accuracy and Sources of Discrepancy. *Diabetes Care*. 2024 Mar 1; 47(3): 460-466.

### Komentář

Od doby, kdy používáme kontinuální senzory, máme především u diabetiků 1. typu k dispozici kromě laboratorního glykovaného hemoglobinu i glykovaný Hb tzv. odhadovaný – v různých formátech s drobnými odchylkami výpočtů, z nichž nejvíce se asi prosazuje GMI = Glucose Management Index. Publikovaná studie ukazuje, že přidání informace o laboratorním glykovaném hemoglobinu může zpřesnit odhad průměrné glykemie ze senzorových dat.

Více mě zaujal vztah doby, ze které vypočítáváme GMI, a rozdíl mezi průměrnou glykemií derivovanou z GMI a vypočtenou z glykovaného hemoglobinu. Ukazuje se, že při započtení posledních 2 týdnů je mezi oběma výpočty průměrné glykemie rozdíl  $1,9 \pm 0,8$  mmol/l, zatímco použijeme-li pro analýzu 47 dnů, klesne rozdíl na  $0,9 \pm 0,3$  mmol/l. Při použití delšího intervalu dále lehce klesá až do 90 dnů.

Zejména ve studiích, kde je snaha korelovat GMI a komplikace diabetu, se zdá být vhodné analyzovat delší záznamy než obvyklé 2 týdny, ačkoliv dřívější data ukazovala, že přesnost po zahrnutí delšího časového úseku významně nestoupá.



Je škoda, že práce nehodnotila rozdíl mezi GMI a laboratorním glykovaným hemoglobinem, tzv. HGI (hemoglobin glycation index, glykační index hemoglobinu), který vyjadřuje „individuální glykaci“ a je ovlivněn jednak faktory na straně hemoglobinu samotného (doba přežití erytrocytů, resp. objem erytrocytu a distribuční šíře velikosti erytrocytů – RDW), jednak aktivitou enzymů, které glykaci reparují – glyoxaláza nebo fruktosamin-3-kináza). Byla prokázána souvislost mezi HGI a rizikem komplikací (nefropatie a neuropatie). Existují práce, které do modelů odhadované glykemie/glyHb přidávají jako jeden z parametrů i věk.

Glykovaný hemoglobin z laboratoře není ani u diabetiků s trvalou a kontinuální senzorovou monitorací obsoletním parametrem. Jde společně s GMI/eHbA<sub>1c</sub> o dvě doplňující se hodnoty, jejichž konstantní rozdíl může po vyloučení onemocnění krevetvorby zvýraznit skupinu pacientů zasluhujících zvláštní pozornost; pacienty, kteří jinak glykují. Prospektivní studie ještě musí odpovědět na otázku, zda bude mít smysl léčbu stratifikovat právě podle rychlosti glykace, respektive kapacity deglykačních enzymů.

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.  
I. interní klinika FN a LF UK, Plzeň



## Porovnání rizika při léčbě empagliflozinem a DPP-4 inhibitory v reálné praxi

**Analýza dat ze zdravotních databází tří států porovnávala riziko diabetické ketoacidózy (DKA), akutního poškození jater (ALI), akutního poškození ledvin (AKI), chronického onemocnění ledvin (CKD), závažných komplikací infekcí močových cest (UTI) a genitálních infekcí (GI) u pacientů s diabetem 2. typu, u nichž byla v reálné praxi zahájena léčba empagliflozinem nebo inhibitory DPP-4.**

### Metody

Do této observační, kohortové studie byli zařazeni dospělí jedinci z databází primární péče CPRD (Clinical Practice Research Datalink) ve Spojeném království, z Dánského populačního registru a z Výzkumné integrované databáze zdravotní péče v USA (HIRD, HealthCare Integrated Research Database), kteří byli v dané databázi vedeni nejméně 12 měsíců a byl u nich mezi srpnem 2014 a srpnem 2019 nově předepsán inhibitor SGLT2 empagliflozin nebo jakýkoliv inhibitor DPP-4 (DPP-4i). Během období léčby (stanovené na základě vyzvednutých preskripcí) a 90 dnů po skončení léčby byly jako primární sledované parametry hodnoceny incidence DKA (dle hospitalizace nebo návštěvy pohotovosti), ALI u pacientů bez predispozice k jaternímu onemocnění, AKI (dle hospitalizace, návštěvy pohotovosti nebo návštěvy specialisty), CKD, UTI a GI (pouze dle ambulantní či nemocniční péče zanesené v CPRD). Vypočtena byla incidence v závislosti na expozici a incidence po úpravě na decily propensity skóre. Pro porovnání byl použit poměr sdružené adjustované incidence (a 95% interval spolehlivosti [95% CI]) jednotlivých sledovaných parametrů u pacientů s empagliflozinem a s DPP-4i.

### Komentář

Observační studie vznikla rozbořením tří registrů praktických lékařů s cílem porovnat vedlejší účinky léčby empagliflozinem a léků ze skupiny DPP-4i. Studie je podporovaná firmou Boehringer Ingelheim, a proto se dle mého názoru zabývá pouze empagliflozinem, i když skupina gliflozinů je větší.



Studie vznikla pravděpodobně proto, aby pomohla lékařům prvního kontaktu rozhodnout, které antidiabetikum je vhodnější použít u osoby s diabetem 2. typu do kombinace po metforminu.

### Výsledky

Do analýzy bylo zařazeno 64 599 pacientů, u nichž byl nasazen empagliflozin, a 203 315 pacientů s nově nasazeným DPP-4i. U pacientů s empagliflozinem bylo zjištěno vyšší riziko DKA (2,19, 95% CI 1,74–2,76) a nižší riziko ALI u jedinců bez predispozice k jaternímu onemocnění (0,77, 95% CI 0,50–1,19) i u všech zařazených (0,70, 95% CI 0,56–0,88) a nižší riziko AKI (0,54, 95% CI 0,41–0,73) v porovnání s DPP-4i. Na základě dat ze Spojeného království (CPRD) bylo u pacientů s empagliflozinem zjištěno vyšší riziko GI (u mužů 4,04, 95% CI 3,46–4,71, u žen 3,24, 95% CI 2,81–3,74), nižší riziko CKD (0,53, 95% CI 0,43–0,65) a těžkých komplikací UTI (0,51, 95% CI 0,37–0,72). Výsledky byly obecně konzistentní při analýze podskupin a při analýzách senzitivity.

### Závěr

Podle dat z reálné praxe je zahájení léčby diabetu 2. typu empagliflozinem v porovnání s nasazením DPP-4i spojeno s vyšším rizikem diabetické ketoacidózy a genitálních infekcí a s nižším rizikem akutního poškození jater, akutního poškození ledvin, chronického onemocnění ledvin a závažných komplikací infekcí močových cest. Toto zjištění odpovídá výsledkům klinických studií s inhibitory SGLT2, které ukazují renoprotektivní účinky této třídy antidiabetik a jejich příznivý vliv na hladinu alaninaminotransferázy (ALT).

Zdroj: Rebordosa C, Thomsen RW, Tave AK, et al. Liver, renal, genitourinary and diabetic ketoacidosis risks among new users of empagliflozin versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Post-authorization safety study based on multinational cohorts. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Apr; 26(4): 1291–1304.

Sledované léky mají rozdílné patofyziologické účinky.

DPP-4 inhibitory jsou sekretagoga (zvyšují vlastní sekreci inzulínu) s minimálním účinkem na hmotnost a s minimálním rizikem vzniku vedlejších účinků. Nevyvolává hypoglykémii.

Empagliflozin je používán v Evropě 10 let. Patří do skupiny gliflozinů. Vyvolává glykosurii, která je závislá na aktuální glykemii. To znamená, že funguje jako antidiabetikum i bez přítomnosti vlastní sekrece inzulínu a díky glykosurii (4 kcal = 1 g glukózy) vede spíše k velmi mírnému poklesu hmotnosti. Obrovské překvapení přinesla v r. 2015 studie EMPAREG. Léčba empagliflozinem u osob s diabetem a s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem snížila významně kardiovaskulární mortalitu. Tento lék se velmi



rychle zařadil do portfolia kardiologů, především pro jeho významný účinek při léčbě srdečního selhání, a po krátké době se objevil empagliflozin i v portfoliu nefrologů, protože snižuje proteinurii a rychlost progresu renální insuficience. Nově se empagliflozin využívá i v revmatologii při léčbě dny a pravděpodobně v menší míře pozitivně ovlivňuje jaterní steatózu. Empagliflozin má ale i vedlejší účinky. Mezi nejčastější patří záněty genitálu (balanitidy a vaginitidy), vyšší výskyt uroinfekcí a normoglykemické ketoacidózy. Z důvodu prevence ketoacidózy je nutné přerušit léčbu empagliflozinem minimálně 3 dny před plánovanou operací.

Osobně stále používám DPP-4i v kombinaci s metforminem krátce po stanovení diagnózy diabetu u méně obézních, dosud zdravých osob. Léčba je jednoduchá, dobře tolerovaná

a bez významných interakcí s ostatní léčbou. Glifloziny považuji za výborné v kombinaci s inzulinem a dalšími anti-diabetiky u osob s renální insuficiencí a u kardiaků. Pacienta před léčbou seznámím s možnými komplikacemi a jak jim předcházet (zvýšená osobní hygiena, denně čisté prádlo, přerušování léčby před plánovanou extrémní fyzickou zátěží, velkým příjmem alkoholu, hladověním atd.).

#### Závěr

Výše uvedená observační studie hodnotí obrovský počet dat vzniklých v reálné praxi praktických lékařů. Výsledky studie považuji za velmi přínosné, protože potvrzují informace získané z randomizovaných studií.

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.  
I. interní klinika FN a LF UK v Plzni

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

Máte zájem dostávat  
**ZDARMA**  
do Vaší schránky tento  
**ČASOPIS?**





## Riziko demence u pacientů s diabetem a vliv antidiabetické léčby

**Nedávný průzkum literatury a metaanalýza potvrdily vyšší riziko demence u pacientů s diabetem 1. i 2. typu a ukázaly, která antidiabetika riziko demence u diabetiků snižují a která zvyšují.**

### Účel studie

V posledních desetiletích byl diabetes popsán jako rizikový faktor poklesu kognitivních funkcí a vzniku demence. Nebylo ale dosud jednoznačné jakého typu demence se toto riziko týká (Alzheimerova choroba, vaskulární demence), a zda antidiabetická léčba toto riziko ovlivňuje. Kanadští autoři proto provedli zastřešující systematický průzkum literatury a aktualizovanou metaanalýzu souvislosti mezi antidiabetickou léčbou a rizikem demence.

### Metody

Průzkum byl proveden v databázích MEDLINE/PubMed, Embase, PsycINFO, CINAHL a Cochrane Library. Autoři vyhledali přehledy a metaanalýzy, které hodnotily riziko poklesu kognitivních funkcí a vzniku demence u jedinců s diabetem publikované do 2. 7. 2023. Provedli metaanalýzu náhodných efektů a získali poměry rizik (RR) s 95% intervalem spolehlivosti (95% CI) vzniku demence (primární sledovaný parametr) a poklesu kognitivních funkcí (sekundární sledovaný parametr) v souvislosti s podáváním 9 tříd antidiabetik: metformin, thiazolidindiony, pioglitazon, inhibitory DPP-4 (DPP-4i), inhibitory  $\alpha$ -glukosidázy, glinidy, inzulin, sulfonylurea, agonisté receptorů pro GLP-1 (GLP-1 RA) a inhibitory SGLT2 (SGLT2i). Provedena byla také analýza senzitivity, analýza podskupin dle státu a zeměpisné oblasti, a bylo posouzeno riziko zkreslení pomocí nástroje AMSTAR a škály Newcastle-Ottawa Scale.

### Výsledky

#### Analyzované práce

Do analýzy bylo zařazeno 100 přehledových prací a 27 kohortových studií / studií případů a kontrol čítajících celkem 3 046 661 účastníků. Souvislost jakéhokoliv diabetu s kognitivními funkcemi byla hodnocena ve 32 zařazených studiích, souvislosti diabetu 1. typu (DM1) s kognicí v 7 studiích, diabetu 2. typu (DM2) s kognicí v 19 studiích, souvislosti diabetu se strukturou mozku ve 14 studiích, genetické faktory či biomarkery poklesu kognitivních funkcí u diabetu ve

2 studiích a souvislost antidiabetické léčby s kognitivními funkcemi ve 26 studiích.

#### Vztah mezi přítomností diabetu a poklesem kognitivních funkcí

Souvislost mezi jakýmkoliv diabetem a rizikem poklesu kognitivních funkcí potvrdilo 28 ze 32 studií. Ukázaly, že přítomnost diabetu zvyšuje riziko Alzheimerovy nemoci (RR = 1,39 [1,16–1,66] až 1,57 [1,41–1,75]) a významně více zvyšuje riziko vaskulární demence (RR = 1,91 [1,61–2,25] až 2,49 [2,09–2,97]). Všechny práce věnované diabetu 1. typu ukázaly souvislost s poklesem kognitivních funkcí, přičemž k tomuto poklesu přispíval mladší věk vzniku DM1, hyperglykemie, hypoglykemie a delší trvání onemocnění. Rovněž všechny práce s DM2 potvrdily zvýšené riziko zhoršení kognitivních funkcí u těchto nemocných.

#### Vliv antidiabetik na riziko demence

S významným snížením rizika demence bylo spojeno podávání metforminu (RR = 0,83 [0,71–0,96]), thiazolidindionů (RR = 0,770 [0,593–0,999]), pioglitazonu (RR = 0,74 [0,55–0,98]) a největší přínos na snížení rizika demence byl zjištěn u GLP-1 RA (RR = 0,35 [0,16–0,78]) a SGLT2i (RR = 0,39 [0,20–0,76]). Subanalýza dle států ukázala, že metformin je spojen se snížením rizika demence pouze v USA (RR = 0,67 [0,58–0,78]). Žádný efekt na riziko demence pacientů s diabetem nebyl zjištěn při léčbě DPP-4i, inhibitory  $\alpha$ -glukosidázy a inzulinem. Zvýšené riziko demence ukázaly výsledky u glinidů (RR = 1,87 [1,43–2,45]) a derivátů sulfonylurey (RR = 1,39 [1,04–1,87]).

#### Závěr

Riziko demence u pacientů s diabetem významně snižují především GLP-1 RA a SGLT2i, ale také pioglitazon, thiazolidindiony a u pacientů v USA metformin. Naopak glinidy a sulfonylurea riziko demence u diabetiků zvyšují. Jak uzavírají autoři, potřebné jsou dlouhodobé studie, které by tento efekt antidiabetické léčby lépe zhodnotily, a rovněž práce, které by vysvětlily patofyziologické mechanismy tohoto působení.

Zdroj: Defo AK, Bakula V, Pisaturo A, Labos C, Wing SS, Daskalopoulou SS. Diabetes, antidiabetic medications and risk of dementia: A systematic umbrella review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Feb; 26(2): 441-462.



## Komentář

Diabetes mellitus je rizikovým faktorem pro vznik a progresi demence<sup>1</sup>. Prevalence demence roste také s věkem<sup>2</sup>. Rizika diabetu a vyššího věku ve vztahu k demenci se potencují.<sup>3</sup> Ačkoliv má demence u pacientů s diabetem mnohovrstevnou etiologii, dva faktory lze považovat za dominantní. Je to riziko odvozené od hypoglykemie<sup>4</sup> a dysfunkce mikrocirkulace<sup>5</sup>, což řadí demenci mezi specifické komplikace diabetu<sup>6</sup>. Nezanedbatelným rizikovým faktorem je také prostá ateroskleróza<sup>7</sup>, která je u pacientů s diabetem v přímém vztahu s inzulinovou rezistencí<sup>8</sup>.

Se znalostí uvedeného bychom mohli očekávat, že léčba diabetu ovlivňující inzulinovou rezistenci (pioglitazon, parciálně metformin – manifestace u obézních obyvatel Ameriky), mikrocirkulaci (agonisté receptoru pro GLP-1), budou riziko demence spíše snižovat. Stejně jako toto riziko budou zvyšovat antidiabetika zvyšující riziko hypoglykemie a inzulinemii (sulfonylurea, glinidy). Překvapením pro mě je neutrální efekt inzulinu a snížení rizika glifloziny.

S prodlužující se nadějí dožití dobře léčených pacientů se zvyšuje prevalence demence (jakékoliv etiologie), neboť riziko manifestace tohoto klinicky závažného stavu koreluje s věkem. Tuto skutečnost je nutno mít stále na zřeteli, neboť k úspěšné léčbě diabetu je třeba dobrá adherence pacienta a kvalitní edukace. Obé je závislé na dostatečném kognitivním potenciálu k přijetí informací. Možnost screeningu poruchy kognice v diabetologické ambulanci se tak stává nezbytností. Soudím, že by vyšetření kupříkladu pomocí



testu Mini-Cog<sup>9</sup> mělo být zařazeno mezi standardní postupy v diabetologické ambulanci, a to zejména před nastavením na terapii inzulinem, inzulinovou pumpou či jinými léčebně-preventivními postupy, které vyžadují alespoň základní pochopení souvislostí ze strany pacienta.

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

### Zdroje:

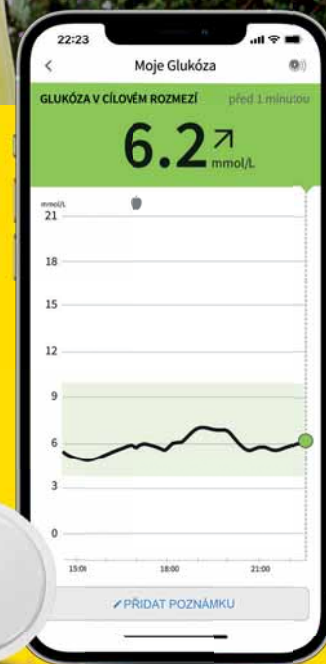
1. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct; 14(10): 591-604. DOI: 10.1038/s41574-018-0048-7.
2. Sydney MJ, Adlard P. Ageing and Cognition. *Subcell Biochem.* 2019; 91: 107-122. DOI: 10.1007/978-981-13-3681-2\_5.
3. Graydon S Meneilly. Diabetes and Dementia in the Elderly. *Can J Diabetes.* 2018 Dec; 42(6): 579. DOI: 10.1016/j.jcjd.2018.10.006.
4. Graydon S. Meneilly MD, et al. Diabetes in Older People. *Can J Diabetes.* 2016 Feb; 40(1): 73-6.
5. Lyu F, Wu D, Changwei W, et al. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: An overview. *Life Sci.* 2020 Aug 1; 254: 117771. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117771.
6. van Sloten T, Sedaghat S, et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Apr; 8(4): 325-336. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.
7. Gorelick P, Scuteri A, Black S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011 Sep; 42(9): 2672-713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
8. Di Pino A, DeFronzo R. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1; 40(6): 1447-1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.
9. Borson S, Scanlan J, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: 1451-1454. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.511465.x.



# FreeStyle Libre 2



6,2 <sup>mmol/L</sup>



## Nyní s automaticky<sup>1</sup> aktualizovanými hodnotami, které se každou minutu odesílají přímo do chytrého telefonu<sup>2</sup> vašeho pacienta

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

Více na [www.FreeStyleLibre.cz](http://www.FreeStyleLibre.cz)  
Bezplatná infolinka | **800 189 564**



Jedná se o ilustrační 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](http://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 senzorom 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 krví 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 neuvlnil. **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 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 zavede 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 odstráněn a po vysvětlení 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 v prstu, aby koncentraci glukózy potvrdil. V případě přetrvávajících problémů, nebo pokud se senzor uvolní, by měl stávající senzor sejmout a aplikovat nový. Senzor a aplikátor senzoru jsou určeny pro jednorázové použití. Některé osoby mohou být přecitlivělé na lepidlo, které udržuje senzor na kůži. V případě podráždění kůže kolem senzoru nebo pod ním by měl být senzor sejmout a neměl by být dále používán. Intenzivní cvičení může způsobit uvolnění senzoru způsobené pocitem 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 spolknutí 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 let) 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 krví 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 nejdříve poradit se svým lékařem, než provedou jakoukoliv zdravotní interpretaci a úpravu léčby na základě informací z měření. Použijte-li Aplikaci 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) odstráněn. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**





## Interpretace nových indexů

2. díl

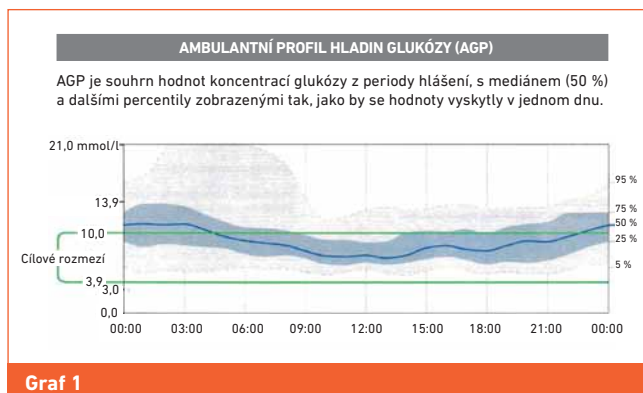
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

### AGP, TIR, TAR, TBR, variabilita glykemie

V situaci, kdy nepřekonatelné bažení po sladkostech rezultující v paroxysmální nekázeň v příjmu potravy, která obsahuje navíc nestandardizovaný obsah cukru, není možno dosáhnout bezpečně cíle těsné kompenzace bez kontinuálního monitoringu glykemie a vedení léčby k cíli pomocí indexů, které nabízí. Proto si moudří a dbající o kvalitu svého života, chtějíce se současně vyhnout stresu z návštěvy diabetologické ordinace (kde se na vše přijde), pořídí FGM, které nabízí podrobný přehled o tom, jak se daří jejich souboji s přírodou.

#### AGP (ambulatory-glucose-profile)

Základní přehled nabízí výstup zvaný **AGP (ambulatory-glucose-profile)** a vypadá takto (graf 1).



Komplexní informaci o průměrném profilu během dne získáte prima vista. Vidíte, v jakém rozmezí se obvykle glukóza pohybuje. Již tento obrázek mnohé napoví, kupříkladu vás navede, jestli je nutné upravit základní nastavení dávkování inzulínu, a v případě že ano, tak jakým způsobem.

Nespočet naměřených hodnot glukózy v intersticiu je následně převeden do podoby indexů, které sumarizují výsledky terapie. Indexy umožňují rychlou orientaci na nikdy nekončící cestě dosahování cíle, odhalovat rizika i slepá místa terapie. Pomocí nich tak moudří nemocní ovládají svůj diabetes. Podívejme se na to, jak.

#### GMI (glukose-management-index)

Odhadnutý ekvivalent glykovaného hemoglobinu vypočtený z průměrné glykemie. S trochou aproximace nám říká,

jaký by mohl být změřený  $HbA_{1c}$ , pokud by měl po dva až tři měsíce pacient stejnou průměrnou glykemii. Podrobně je popsán v prvním dílu našeho seriálu (VVD 1/2024). Pokud je tento parametr moc nízký (třeba na hranici normální hodnoty 44 mmol/mol), je zřejmé, že nemocný je ohrožen hypoglykemiemi. Více o tomto nebezpečí řekne **TBR**.

#### TBR (time-below-range)

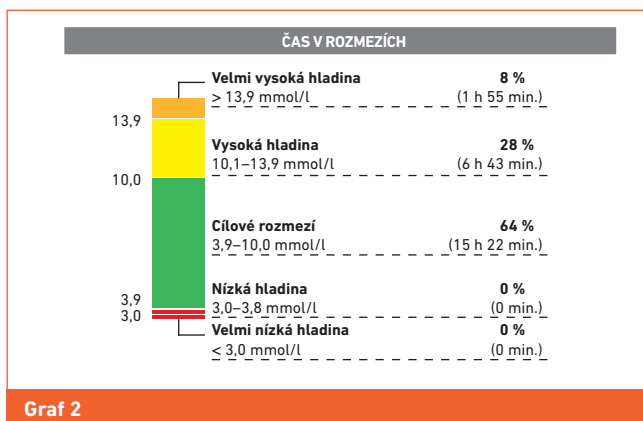
Čas, po který se pacient nachází v hodnotách atakujících hypoglykemií, či již v hodnotách hypoglykemických, vyjádřený v procentech z celkové doby měření. **Běžně by měl být kratší než 4 % času (pro rozmezí koncentrace glukózy 3,0–3,9 mmol/l) a kratší než 1 % času (koncentrace glukózy pod 3,0 mmol/l)**. Samozřejmě, ideální je hodnota atakující zero. Delší/vyšší TBR (tedy více času stráveného v hypoglykemií) nejen snižuje průměrnou koncentraci glukózy, ale zejména koreluje s vysokým rizikem závažných následků hypoglykemie. Zhodnocení TIR je vlastně naplněním základního pokynu pro léčbu: primum non nocere. Jestliže se ale chceme my nebo pacient dozvědět, jak se daří naplňovat cíl léčby – glykemie blížíci se normálním hodnotám, musí se vyhodnotit **TIR**.

#### TIR (time-in-range)

Doba, po kterou se koncentrace glukózy pohybují ve stanoveném, optimálním rozmezí (obvykle 3,9–10 mmol/l). Vyjadřuje se v procentech z celkové doby probíhajícího záznamu, vedlejší vyjádření je pomocí absolutního času (hodiny, minuty). TIR koreluje inverzně s kardiovaskulárním rizikem, jistě také s rizikem specifických komplikací. Cílová hodnota pro standardizovaného pacienta je více než 70 %. Což znamená, že více než 7 minut z deseti je koncentrace glukózy v optimálním rozmezí. A když se povede nemocného motivovat tak, že prodlouží TIR o 10 %, lze predikovat, že glykohemoglobin  $HbA_{1c}$  se sníží o 5,5 až 8,7 mmol/l. TIR může být využit pro stanovení cíle léčby, pro motivaci pacienta i pro zpětnou vazbu úspěšnosti edukace či naše terapeutické strategie a taktiky (graf 2).

Co by měl diabetolog udělat, když je TIR moc nízký? V prvé řadě se podívat, po jakou dobu byl záznam aktivní (ideálně nad 70 % doby z času životnosti FGM), neboť nejen lékaři, ale i pacienti se rádi ukazují v lepším světle, než vypovídá realita. A nejjednodušší cestou, jak toho dosáhnout, je omezit měření v době, kdy se tak nějak nedaří (graf 3).





Okamžitě poté, co si potvrdí, že jeho podezření bylo liché, by se měl diabetolog soustředit na další údaj, **TAR**.

### TAR (time-above-range)

Doba, kdy tkáň nemocného úpí pod ataky molekul glukózy ve vysoké koncentraci. V okamžiku, kdy jsou hodnoty nad 30 % doby (vyšší než 10 mmol/l, z toho méně než 5 % nad 13,9 mmol/l), hned je zřejmé, odkud vítr vane. Bystrý diabetolog (-žka, -žko) si proto prohlédne vlastní průběh koncentrace glukózy a zhodnotí variabilitu. Koukněte, jak se bažení po sladkém podepisuje na profilu, který popisuje situaci zpracovanou pro časopis Kazuistiky v diabetologii, kdy Maruška v království perníčků Jeníčkovi cpala sladkosti horem dolem (graf 4).

Pro kvantifikaci těchto sacharidových excesů můžeme použít **index variability glykemie**.

### Variabilita glykemie

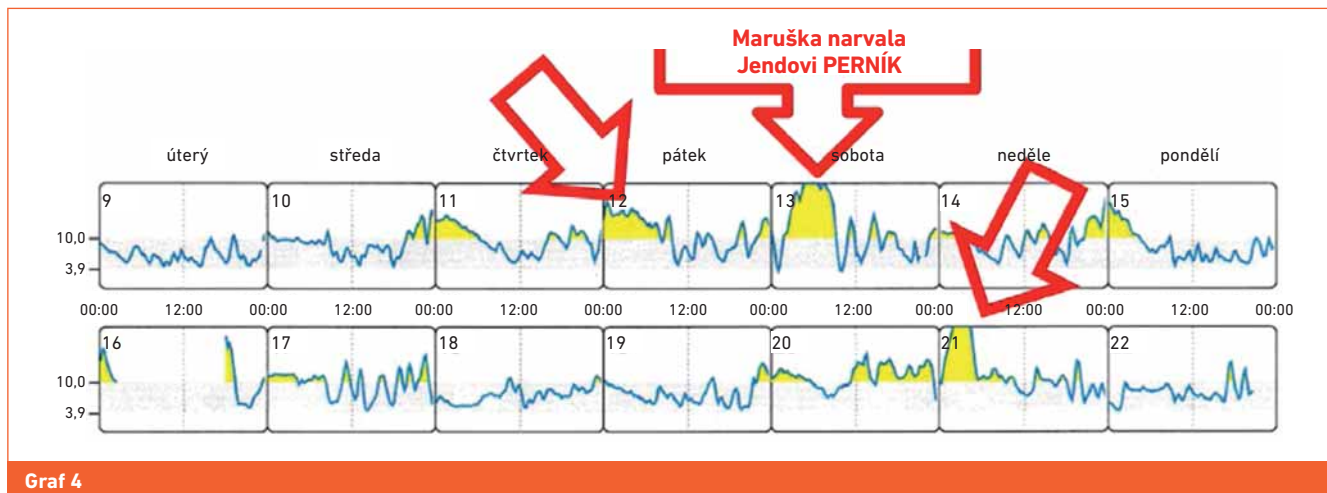
Glykemie trochu kolísají i u zdravého člověka. Kolísání glykemie můžeme popsat velmi jednoduše – je to změna/odchylka během krátkého času. Kontinuální záznam umožňuje „vidět“ to kolísání přímo v podobě křivky.

Pro číselné vyjádření, které nám umožní posoudit „velikost“ kolísání, se nejprve spočítá průměrná koncentrace glukózy (průměr ze všech měření), a pak se spočítají odchylky koncentrace glukózy od této hodnoty. A ty odchylky se zprůměrují. Takže velmi jednoduše – variabilita vyjadřuje, jak moc se průměrně odchyluje změřená hodnota od spočítaného průměru. Čím větší je průměrná odchylka koncentrace glukózy od průměrné hodnoty, tím více glykemie kolísají. Důsledkem je vyšší riziko komplikací, příčinou je obvykle non-adherence či vnější vliv (promražený inzulín, špatné váhy odvažující potraviny, raptus touhy po sladkém...).

Nakonec malé opakování ze základů statistiky. Přesné vyjádření je toto: variabilita glykemie je podíl průměrné glykemie a směrodatné odchylky vyjádřený v procentech = jaká je průměrná odchylka glykemie vyjádřená v procentech z průměrné hodnoty = **variční koeficient vyjádřený v procentech** (% CV). Ale pro běžnou praxi nám postačuje, že víme, že platí: „čím méně, tím lépe“. Což, jak jistě se mnou budete souhlasit, souzní s dobou propagující udržitelnost. Sice se protíví lidské přirozenosti, ale nešť.

### AGP (Ambulatory-Glucose-Profile: čas, po který je senzor aktivní)

Upozornění opakováním nakonec. Pokud má mít FGM dostatečnou výpovědní hodnotu, je třeba, aby měření probíha-





la dostatečně často, nebo aby záznam byl kontinuální. Proto je údaj o délce času kdy probíhalo měření ten nejzákladnější. Neboť jistě i zde může platit přísloví „Co oko nevidí, to srdce nebolí“.

## Závěrečné varování

Sportovci vědí, že k tomu, aby dosáhli alespoň průměrné dovednosti zvládnání nějakého grifu, který potřebují ke svému výkonu, musí si tento grif nejméně tisíckrát zopakovat. Snažil jsem se ve svém textu ukázat, že obavy ze složitosti skryté v indexech nejsou na místě. Snad se mi vás povedlo pře-

svědčit, že přednášky expertů hýřící zkratkami, jsou ve své podstatě pouze *novorečí* podané skutečnosti, se kterými jste doposud jistě intuitivně pracovali. Rád bych vás tímto nejen zbavil obav ze složitosti, ale současně zdůraznil, že všechny ty parametry spolu souvisejí, jsou těsně propojené a navzájem se ovlivňují. Pochopení jejich provázanosti zvyšuje informaci z jednoduché na komplexní, a z diabetologa se stává skutečný odborník expertní úrovně. Ale stejně, jako ve sportu, potřebujete mnoho opakování, abyste mohli vyhodnocovat výsledek podvědomě, rychle se dokázali orientovat a s lehkostí profesionála spolupracovali s pacientem na zlepšení výsledků jeho léčby. Jde to, jenom se nebát a chtít.

### Poznámka 1:

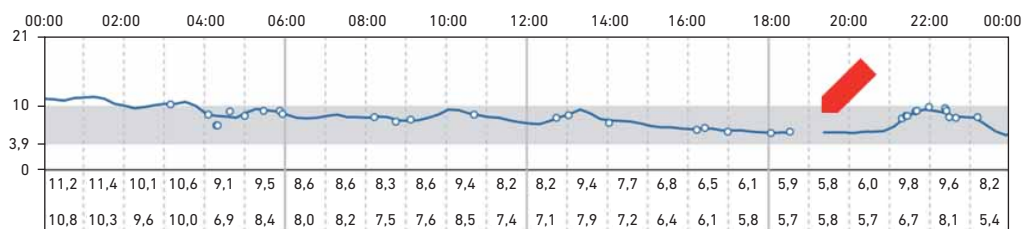
*Terminologický problém přináší čeština, významově znamená glykemie koncentrace glukózy v krvi. Systémy pro kontinuální měření však měří koncentraci glukózy v intersticiu. Vyjádřeno v angličtině, je to jedno, hovoříte o glukóze, česky to není totéž. Proto používám místy trochu neob-*

*ratný popis koncentrace glukózy a někde zase glykemie. Vyčkejme si, jak se názvosloví ustálí. Musí se však také vypořádat s běžně zavedenými názvy hypo/hyperglykemie. Možná naši následovníci budou hovořit o hypoglukóze a hyperglukóze?*

### Poznámka 2:

*Zpřesnění technických parametrů průběhu měření FGM: jako čtecí zařízení používá pacient čtečku; senzor má paměť 8 hodin. Pokud se pacient čtečkou nezměří déle než 8 hodin, potom se načtou data pouze za 8 hodin, a data, která byla nad 8 hodin se ve čtečce neobjeví – tedy chybí. Pokud je uživatel poctivý v načítání dat = flash, pak situace chybějících dat většinou nastane, když se pacient změří před spaním, spí déle než 8 hodin a ráno se naměří po delší době než po 8 hodinách. To ale samozřejmě nevylučuje situace, že někteří pacienti jsou lajdáci a mají senzor, který nenačí-*

*tají = no flash. Jako čtecí zařízení používá pacient mobilní aplikaci LibreLink: do mobilu se natahují data automaticky kontinuálně přes technologii Bluetooth. Může se ale stát, že signál vypadne a v takovém případě nedochází k přenosu dat. Po zpětném obnovení Bluetooth signálu se senzor znovu s mobilní aplikací automaticky spojí a data opět tečou kontinuálně; ALE data, která se realizovala v čase, kdy Bluetooth nebyl aktivní, se automaticky nenatáhnou – musíte je zpětně načíst = flash. Opět platí, že senzor má 8hodinovou paměť.*

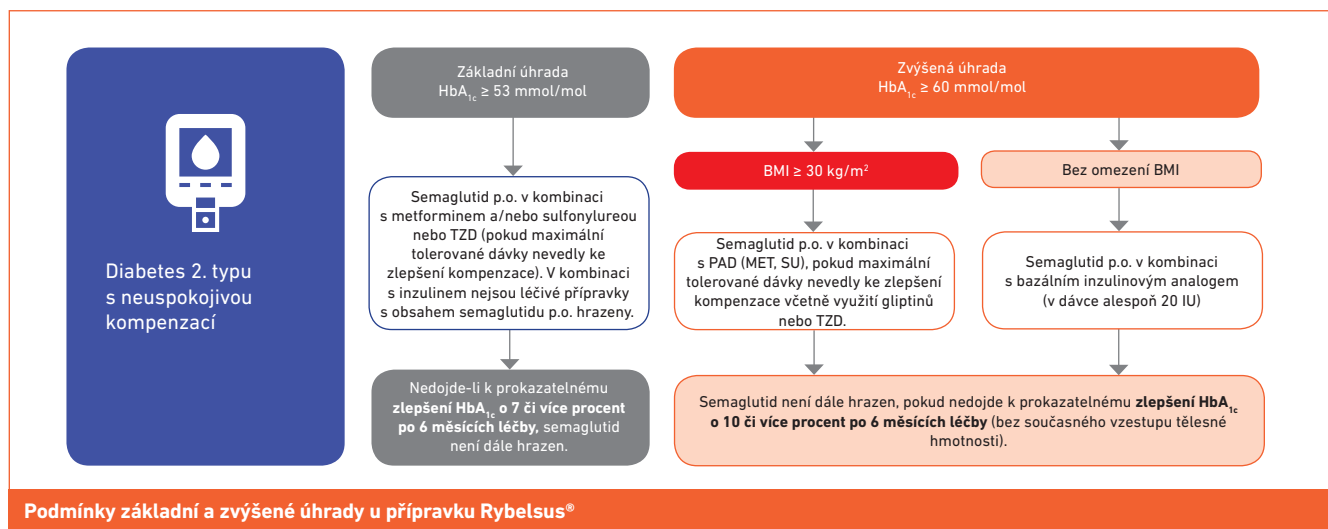


Schématické znázornění zápisu při výpadku signálu senzoru.



## Rozšíření zvýšené úhrady perorálního semaglutidu o diabetiky s BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

*Symposium společnosti Novo Nordisk, které již tradičně otevřelo diabetologické dny v Luhačovicích, bylo zasvěceno číslu 30. I když se toho našlo více, co třicíčka symbolizuje, hlavní informaci, kterou toto číslo na sympoziu neslo, bylo rozšíření kritérií zvýšené úhrady p.o. semaglutidu (Rybelsus®) v kombinaci s perorálními antidiabetiky u pacientů s diabetem 2. typu (DM2), kteří mají  $\text{HbA}_{1c} \geq 60 \text{ mmol/mol}$  o jedince s BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (oproti dřívější hranici BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ). Přestože takto nastavená kritéria úhrady nemají vědecké opodstatnění, přináší šanci využít tento jediný perorální přípravek ze skupiny GLP-1 RA u většího počtu pacientů.*



O své zkušenosti s GLP-1 RA se s účastníky sympoza podělil **profesor George Grunberger z Diabetologického a endokrinologického centra v Michiganu (USA)**. Na dvou kauzistikách ukázal, jak se schválení prvního p.o. GLP-1 RA v USA v září 2019 promítlo do klinické praxe. Převedení léčby sitagliptinem na p.o. semaglutid vedlo k velmi dobré a dlouhodobé kompenzaci  $\text{HbA}_{1c}$  u obézní 44leté pacientky s DM2 dosud bez diabetických komplikací, která nedosahovala dobrých výsledků při trojkombinaci antidiabetik (sitagliptin, metformin a dapagliflozin), chtěla zhubnout, ale odmítala injekční léčbu. Nasazení p.o. semaglutidu vedlo také k dobré a přetrvávající kompenzaci  $\text{HbA}_{1c}$  u 50leté ženy s DM2 trvajícím již 24 let, která používala inzulínovou pumpu. Nedosahovala dobré kompenzace, během perimenopauzy přibírala na váze, ale nechtěla injekční léčbu. Léčba byla u obou pacientek provázena výrazným snížením tělesné hmotnosti a u pacientky s inzulínovou pumpou i snížením denní dávky inzulínu.

Prof. G. Grunberger také připomněl, že GLP-1 ovlivňuje řadu orgánových systémů. Kromě přímých inkretinových účinků na funkci pankreatu a jater zpomaluje vyprazdňování žaludku a svým působením v mozku snižuje chuť k jídlu. V ledvinách zvyšuje diurézu a natriurézu, čímž dosahuje snížení krevního tlaku. Svými účinky ve stěvě snižuje postprandální lipidemii, v tukové tkáni potlačuje zánět, a také snižuje agregabilitu trombocytů.

Účinnost p.o. semaglutidu na snížení  $\text{HbA}_{1c}$  (průměrně o 1,1–1,5 %) a tělesné hmotnosti (průměrně o 3–5 kg) prokázal program klinických studií PIONEER při porovnání s placebem, empagliflozinem, sitagliptinem a liraglutidem. Současně byla prokázána kardiovaskulární (KV) bezpečnost p.o. semaglutidu z hlediska výskytu velkých KV příhod (MACE: KV mortalita, nefatální infarkt myokardu [IM] a cévní mozkové příhody [CMP]) v porovnání s placebem. Svoji účinnost a bezpečnost potvrdil i ve studiích provedených



v podmínkách reálné praxe, např. PIONEER REAL Canada a PIONEER REAL Switzerland.

GLP-1 RA jsou antidiabetika, která prokázala nejen KV bezpečnost, ale i KV přínos. Metaanalýza studií s GLP-1 RA zaměřených na KV výsledky (ELIXA, LEADER, EXSCEL, Harmony, REWIND, AMPLITUDE-O, PIONEER 6 a SUSTAIN 6) prokázala významné snížení rizika MACE o 14 %, úmrtí z KV příčin o 13 %, celkové mortality o 12 %, všech IM o 10 %, všech CMP o 17 %, snížení hospitalizace pro srdeční selhání o 11 % a složeného parametru zahrnujícího všechny tyto ukazatele o 21 %.

Americká asociace klinických endokrinologů doporučuje používat GLP-1 RA v léčbě DM2 jako preferenční antidiabetika. U pacientů s KV onemocněním nebo vysokým KV rizikem či chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 3 jsou GLP-1 RA doporučena bez ohledu na kompenzaci glykemie.

V **panelové diskusi** vyjádřili čeští diabetologové, kardiologové a neurologové naději, že úprava úhradových kritérií p.o. semaglutidu umožní dosáhnout kompenzace u většího podílu pacientů s DM2. Z vědeckého a klinického pohledu ovšem patří p.o. semaglutid do léčby DM2 bez ohledu na hladinu HbA<sub>1c</sub> a hodnotu BMI. Těžko najít skupinu pacientů s DM2, pro kterou by nebyly GLP-1 RA přínosem. Jsou účinná i po 20–30 letech trvání DM2, protože i u těchto nemocných je stále částečně zachovaná sekrece inzulínu. Panelisté oceňují silný antihyperglykemický účinek p.o. semaglutidu také proto, že vysoká hladina HbA<sub>1c</sub> je u pacientů s DM2 prediktorem diabetických komplikací a KV příhod. V klinické praxi velmi vítají jeho výrazný efekt na pokles tělesné hmotnosti, což je parametr, který pacient sám dobře vidí a který proto zlepšuje adherenci k léčbě. V KV prevenci se uplatňuje také příznivý vliv GLP-1 RA na hladinu lipidů. Ten je patrný zejména postprandiálně, ačkoliv diabetolog kontroluje lipidemii především v krvi odebrané nalačno. GLP-1 RA lze z tohoto pohledu označit za hypotriglyceride-

mizující léčiva. Jejich prokázaný přínos na snížení výskytu KV příhod z nich činí léky vhodné pro KV prevenci. Velmi výrazný efekt semaglutidu byl zjištěn na snížení rizika CMP. Ve sdružené analýze studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 dosáhl snížení incidence CMP zhruba o třetinu. V metaanalýze studií se všemi GLP-1 RA bylo doloženo 20% snížení rizika CMP. Jde o převratné zjištění, protože není mnoho léků, které by dosahovaly tak významné redukce tohoto rizika. Ze zhruba 20 000 pacientů, kteří v ČR každoročně prodělají CMP, je 6 000–7 000 pacientů s DM2. U nich jsou GLP-1 RA v sekundární prevenci CMP jednoznačnou první volbou mezi antidiabetiky.

#### **Složení panelu:**

- prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. (Laboratoř experimentální diabetologie IKEM, Praha)
- MUDr. Jan Šoupal, Ph.D. (III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze)
- prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D. FRCP (Edin) (III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha)
- doc. MUDr. Aleš Tomek (Neurologická klinika FN Motol, Praha)
- doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D. (Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha)
- prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. (III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha)

#### **Závěr**

Perorální semaglutid působí multifaktoriálně. Z hlediska kompenzace glykemie jde o nejúčinnější perorální antidiabetikum. Jeho účinnost byla prokázána také na snížení tělesné hmotnosti a na redukcii rizikových faktorů KV onemocnění, a to v kontrolovaných studiích i ve studiích v reálné praxi. V ČR nyní došlo ke snížení hranice BMI pro zvýšenou úhradu p.o. semaglutidu u pacientů s DM2 a HbA<sub>1c</sub> ≥ 60 mmol/mol v kombinaci s perorálními antidiabetiky z 35 na 30 kg/m<sup>2</sup>. Jeho přínos tak bude možné využít u více pacientů.

(red)



Kerendia® je doporučena pacientům s DM2 a CKD pro snížení rizika KV událostí a progresu CKD následujícími odbornými společnostmi:

AACE 2022 - A1<sup>1</sup>

KDIGO 2022 - 2A<sup>2</sup>

ADA 2023 - A<sup>3</sup>

ESC 2023 - IA<sup>4,5</sup>

ESH - IA<sup>6</sup>

EXPERTNÍ STANOVISKO  
ZÁSTUPCŮ ODBORNÝCH  
SPOLEČNOSTÍ (CZ)<sup>8</sup>

### 3 pilíře léčby u dospělých pacientů s DM2 a CKD<sup>7</sup>

ACEI  
nebo  
ARB

Kerendia  
finerenon



NESTEROIDNÍ  
MRA

SGLT2i

## Změňte prognózu Vašich pacientů s DM2 a CKD

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu; KV, kardiovaskulární; ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinových receptorů; MRA, antagonist mineralokortikoidního receptoru; SGLT2i, inhibitor sodíkovo-glukózoového kotransportéru 2.  
Podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění najdete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

Reference: 1. Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update Endocrine Practice 2022, Oct; 28(10): 923-1049; 2. Rossing P, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int. 2022 Nov; 102(5): 990-999; 3. ElSayed NA, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S191-S202; 4. Marx N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14; 44(39): 4043-4140; 5. McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1; 44(37): 3627-3639; 6. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1; 41(12): 1874-2071; 7. Blazek O, Bakris GL. The evolution of "pillars of therapy" to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. Am Heart J Plus 2022; 19: 100187; 8. Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin; Vnitřní lékařství 2024; 70(1): 44-48

Materiál je určen osobám oprávněným předepisovat a vydávat léky.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU KERENDIA

▼ 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:** Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahovaná tableta obsahuje finerenonum 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příhody viz bod 5.1. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně; s hodnotou eGFR  $\geq 25$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru  $\leq 4,8$  mmol/L, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru  $> 4,8$  až  $5,0$  mmol/L lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru  $> 5,0$  mmol/L, u pacientů s eGFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru  $> 5,5$  mmol/L, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru  $\leq 5,0$  mmol/L, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní populace viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefruem nebo grapefruitovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, neflavinir, kobicistat, klaritromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem nekouřily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprim nebo trimethoprim/sulfamethoxazolom, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety) **Datum poslední revize textu:** 6.2.2023. Výdej přípravků Kerendia 10 mg a 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na [www.bayer.cz](http://www.bayer.cz) nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 271/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.  
MA-M\_FIN-CZ-0028-1  
08/2023

2/2024 PP-KER-CZ-0226-1

Bayer s.r.o., Siemensova 271/4, 155 00 Praha 5, Česká republika

Recepce: Tel: +420 266 101 111, Fax: +420 266 101 957, [www.bayer.cz](http://www.bayer.cz)



## Finerenon – rozšíření možností léčby chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu

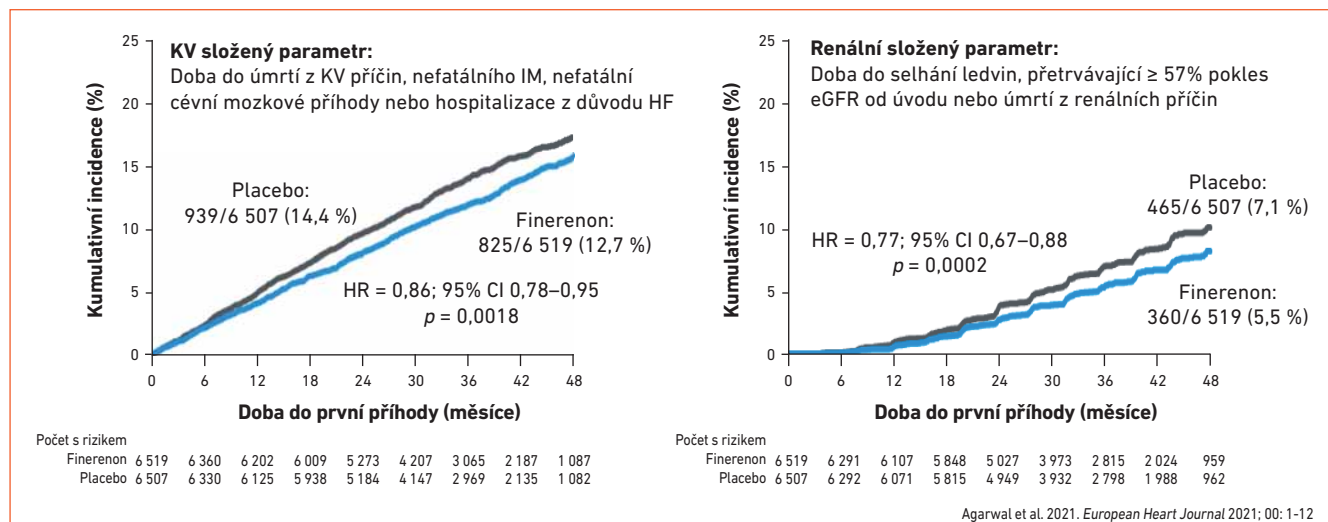
**Na sympoziu společnosti Bayer na 60. diabetologických dnech v Luhačovicích rozebrali přednášející přínos a bezpečnostní profil finerenonu, nesteroidního antagonisty mineralokortikoidních receptorů (nsMRA), po přidání ke stávající standardní léčbě pacientů s diabetem 2. typu (DM2) a chronickým onemocněním ledvin (CKD).**

Jak uvedl **prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin)** (III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze), pro léčbu CKD u DM2 dnes máme k dispozici kromě blokátorů systému renin-angiotenzin (RAS) a inhibitorů SGLT2 (SGLT2i) také **finerenon**. Je to nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů, který zpomaluje fibrotizaci a potlačuje zánět, a může tak příznivě ovlivňovat renální i kardiovaskulární (KV) cíle u pacientů s CKD a DM2. Během posledních 2 let byl v této indikaci zařazen do řady **mezinárodních doporučení** (KDIGO, ADA, AACE, ESC) s úrovní důkazů a silou doporučení 1A. Evropská kardiologická společnost (ESC) doporučuje přidat finerenon k ACEI/ARB u pacientů s DM2 a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměrem albumin/kreatinin v jednorázové moči (UACR) ≥ 30 g/mol nebo eGFR 25–60 ml/min/m<sup>2</sup> a UACR ≥ 3 g/mol ke snížení rizika KV příhod a selhání ledvin a z pohledu léčby pacientů se srdečním selháním v kombinaci s DM2 a CKD také ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání.

U pacientů s DM zvyšuje **albuminurie** kromě rizika selhání ledvin trojnásobně riziko infarktu myokardu (IM), 5násobně

riziko hospitalizace pro srdeční selhání (HF) a 4násobně KV mortalitu. Je spojena s vyšším KV i renálním rizikem v podobě složených parametrů. Albuminurie a snížená eGFR představují u pacientů s DM2 vzájemně nezávislé prediktory KV mortality. Ta se zvyšuje při poklesu eGFR pod 75 ml/min/m<sup>2</sup> a při nárůstu UACR nad 10 mg/g (1,13 mg/mmol). Jak ukazují data od více než 14 000 dospělých pacientů, nárůst albuminurie je spojen s vyšší KV mortalitou ve všech kategoriích eGFR. Pacienti s DM2 a CKD jsou ve vysokém riziku progresu CKD a úmrtí.

Finerenon byl hodnocen v dosud nejrozsáhlejšímu programu klinických studií u pacientů s DM2 a CKD. Placebem kontrolované **studie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD** zařadily dohromady 13 171 takových nemocných ze 48 zemí a umožnily rozsáhlé sledování účinků finerenonu v dávce 10 nebo 20 mg/den na funkci ledvin v téměř celém spektru závažnosti CKD u DM2. Ve sdružené analýze těchto studií (FIDELITY) byl hodnocen složený renální parametr, který zahrnoval selhání ledvin, pokles eGFR o ≥ 57 % nebo úmrtí z renálních příčin, a složený KV parametr zahrnující úmrtí



**Obrázek 1** Snížení rizika složeného KV a složeného renálního parametru při léčbě finerenonem ve sdružené analýze studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD.<sup>1</sup>



z KV příčin, nefatální IM, nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace z důvodu HF. Během mediánu sledování 3 let **snížil finerenon přidaný ke standardní terapii riziko výskytu renálního parametru relativně o 23 % a riziko KV parametru o 14 %** (obr. 1). Během prvních 4 měsíců vedl finerenon v porovnání s placebem k poklesu UACR o 32 %, a tento efekt přetrvával po celou dobu léčby. Bezpečnostní profil finerenonu byl příznivý. Mírné a předvídatelné zvýšení kalemie dosáhlo nejvýše hladiny 0,19 mmol/l (ve 4. měsíci léčby). Finerenon také nevýznamně snížil systolický krevní tlak o 3 mmHg. Při jeho podávání se neobjevily žádné sexuální nežádoucí účinky, jako je hyperplazie prsu nebo gynekomastie.

**MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.** (Diabetologické centrum III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze), prezentoval **kazuistiku pacienta léčeného v běžné praxi finerenonem**. Jde o 70letého úspěšného muže, který se léčí s DM2 již 40 let. Užívá intenzifikovanou inzulínovou terapii, má velmi dobře kompenzovaný HbA<sub>1c</sub> (38 mmol/mol), již dlouho používá senzor pro kontinuální monitorování glukózy a jeho TIR činí 84 %. Kromě DM2 má obezitu (BMI 32 kg/m<sup>2</sup>), užívá kombinovanou antihypertenzní léčbu a hypolipidemickou léčbu. Má vícečetné mikrovaskulární komplikace diabetu – proliferativní retinopatii a diabetické onemocnění ledvin.

V březnu 2016 byl naměřen UACR 82,33 mg/mmol a eGFR 0,55 ml/s, v dubnu 2017 UACR 89,12 mg/mmol a eGFR 0,58 ml/s. Jednalo se tedy o CKD stadia B3/A3. Doporučeno mu bylo omezení soli, snížení příjmu proteinů na 0,8 g/kg hmotnosti, fyzická aktivita a redukce tělesné hmotnosti. Z farmakoterapie patří u takového pacienta mezi léky první volby blokátor RAS. Dále byl pacientovi v únoru 2018 při hodnotách UACR 39,14 mg/mmol a eGFR 0,49 ml/s nasazen SGLT2i. Tato léčba vedla k významnému snížení albuminurie a efekt přetrvával ještě v únoru 2021, kdy UACR činil 25,38 mg/mmol a eGFR 0,59 ml/s. V březnu 2022 bylo ale zjištěno UACR 30,47 mg/mmol a eGFR 0,49 ml/s. Ve 2. linii léčby jsou u pacientů s DM2 a CKD doporučeny GLP-1 RA nebo finerenon (pokud je UACR > 3 mg/mmol a normální kalemie). U tohoto nemocného byl z důvodu potřeby snížení tělesné hmotnosti a v té době nedostupnosti finerenonu nasazen semaglutid. Došlo k poklesu UACR, v srpnu 2022 činil tento poměr 25,61 mg/mmol a eGFR byla 0,53 ml/s. V té době byl již k dispozici finerenon. U pacientů s DM2 a CKD se nasazuje v dávce 10 mg/den. Dávka se titruje na 20 mg/den v závislosti na kalemii (kontrola po 4 týdnech). **Po nasazení finerenonu se pacienta původně rychle spějíčko k selhání ledvin podařilo pomocí této kombinace léčby dostat do rozmezí normálních hodnot UACR a výrazně u něj snížit**

**riziko progresu CKD a komplikací tohoto onemocnění.** Pacient nyní užívá finerenon v dávce 20 mg/den. Tato kombinace léků nevedla k polypragmazonii, celkový počet léků se snížil, díky poklesu počtu užívaných antihypertenziv.

Úspěšná léčba CKD je u pacientů s DM2 možná a leží z velké části na bedrech diabetologa. UACR slouží ke screeningu i k monitorování efektu léčby. Účinky moderních přípravků se v léčbě CKD a DM2 kombinují. Finerenon je dnes další lék, který nám pomáhá v boji proti komplikacím diabetu.

**MUDr. Milan Flekač, Ph.D.** (III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze), připomněl, že progresu CKD je u pacientů s DM2 ovlivněna jak metabolickými (špatná kompenzace glykemie), tak hemodynamickými faktory (hypertenze, zvýšený intraglomerulární tlak). Ty podporují zánět a fibrózu. Finerenon blokuje nadměrnou aktivitu mineralokortikoidních receptorů, a svým působením proti těmto dějům prokázal renoprotektivní i KV přínos. Od předchozích MRA se odlišuje **renoprotektivitou a příznivým bezpečnostním profilem** doloženým u velkého souboru pacientů s DM2 a CKD. Podíl pacientů s přerušením léčby z důvodu nežádoucích účinků (1,7 %) nebo vedoucích k hospitalizaci (0,9 %) byl v klinických studiích velmi nízký. Hyperkalemie byla zaznamenána u 14 % pacientů v porovnání s 6,9 % pacientů s placebem. Riziko hyperkalemie bylo navíc o 55 % nižší u pacientů, kteří současně užívali SGLT2i.

Efekt finerenonu na pokles UACR připomíná potřebu pravidelného **monitorování albuminurie** u pacientů s DM2 a CKD. Albuminurie je časnější ukazatel kardiorenálního rizika než eGFR. Současné vyšetřování eGFR a UACR je tedy zásadní pro včasný záchyt CKD.

Proč zařadit finerenon do algoritmu léčby DM2? I při podávání léků, které dosud prokázaly snížení rizika složeného renálního parametru (např. losartan ve studii RENAAL vedl k poklesu tohoto rizika o 16 % a canagliflozin po přidání k inhibitoru RAS ve studii CREDENCE o dalších 30 %), stále zbývá významné **reziduální renální riziko**. Dnes můžeme využít cestu, která při snižování renálního rizika není dosud v terapii využívána, a to potlačení zánětu a fibrózy finerenonem. Finerenon prokázal KV přínos bez ohledu na vstupní eGFR, UACR nebo léčbu SGLT2i a GLP-1 RA.

Finerenon je v ČR **hrazen od 1. 9. 2023**. Jeho hrazená léčba je možná u pacientů s DM2 a CKD, kteří jsou léčeni maximální tolerovanou dávkou ACEI nebo ARB, a buď užívají SGLT2i nebo u nich tato třída léků není vhodná. Musí splňovat úhradová kritéria: UACR ≥ 33,9 mg/mmol, eGFR ≥ 0,42 až



< 1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> a sérová hladina kalia ≤ 4,8 mmol/l (podání lze zvážit u kalemie 4,8–5,0 mmol/l). **Počáteční hrazená dávka** finerenonu u těchto nemocných je **10 mg 1x denně**. Je třeba na tuto terapeutickou možnost myslet a vyšetřovat UACR a eGFR.

V souboru 700 pacientů v diabetologickém centru, u nichž byla vyšetřena albuminurie od června do prosince 2023, splňovalo kritéria nasazení finerenonu (UACR a eGFR) 10 %. Výsledky ukázaly rezervy ve vyšetřování renálních funkcí, zatímco eGFR byla stanovena u 99 % pacientů s DM2 vyšetřených v té době v ambulanci, UACR jen u 75 %.

Po nasazení finerenonu v iniciační dávce 10 mg/den je třeba po 4 týdnech a nadále pravidelně **kontrolovat kalemii**. Pokud je ≤ 4,8 mmol/l, zvýší se dávka finerenonu na cílových 20 mg/den a při dalších kontrolách se udržuje, pokud je > 4,8 až 5,5 mmol/l, ponechává se stávající dávka, a pokud je > 5,5 mmol/l, je třeba přerušit podávání finerenonu a znovu jej nasadit nejprve opět v dávce 10 mg/den při poklesu kalemie na ≤ 5,0 mmol/l. Před nasazením finerenonu je třeba pacientovi vysvětlit a v průběhu terapie pravidelně opakovat, že tento lék neovlivňuje glykemii, ale významně snižuje kardiorenální riziko nad rámec další léčby, kterou dostává. Přínos lze pacientovi vysvětlit podobně jako v pří-

padě nasazení SGLT2i nebo GLP-1 RA. Dále by měl vědět, že protektivní efekt finerenonu je „nehmatatelný“ a přínos má přesah i do léčby u jiných odborností, jako je kardiolog nebo nefrolog.

## Závěr

Finerenon je nsMRA s příznivým bezpečnostním profilem, který prokázal významné snížení kardiorenálního rizika po přidání k moderním antidiabetikům a antihypertenzivům. Jeho efekt lze sledovat podle redukce albuminurie. Finerenon zasahuje do mechanismů, které dosud v léčbě CKD nejsou využívány. Jeho účinnost a bezpečnost je podložena daty z dosud nejrozsáhlejšího programu studií s pacienty s DM2 a CKD. První zkušenosti z praxe naznačují jak příznivý bezpečnostní profil pozorovaný v klinických studiích, tak i snadné používání tohoto léku. Je třeba respektovat indikační a úhradová kritéria. Finerenon je lék, který připomíná potřebu vyšetřovat u pacientů s DM2 a CKD eGFR i UACR.

(red)

## Literatura:

1. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022 Feb 10; 43(6): 474-484.
2. Finerenon. *prehledy.sukl.cz*. (navštíveno 7. 5. 2024).



# Novapio

pioglitazon



PIOGLITAZON  
LÉK VOLBY<sup>1-4</sup>

## ÚČINNOST

- Signifikantní a dlouhodobý pokles HbA1c<sup>1-4</sup>
- Specifický mechanismus účinku<sup>4</sup>

## BEZPEČNOST

- Pokles výskytu kardio/cerebrovaskulárních komplikací (IM, CMP), regrese aterosklerotických procesů, snížení hladiny TG a volných mastných kyselin, zvýšení HDL<sup>5-12</sup>

## DOSTUPNOST

30x 15 mg  
30x 30 mg  
30x 45 mg

### Léčivý přípravek **Novapio®** (pioglitazon) je lék volby pro pacienty s DM 2. typu s inzulinovou rezistencí.<sup>1-4</sup>

**Zkrácená informace o přípravku:** Novapio 15mg/30mg/45 mg tablety. **Složení:** 1 tbl obsahuje pioglitazonum 15mg/30 mg/45 mg (jako pioglitazoni hydrochloridum). Obsahuje monohydrát laktózy. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novatin Limited 230, Second Floor Eucharistic Congress Road Mosta, MST 9039 Malta. **Indikace:** Pioglitazon je indikován jako léčivý přípravek druhé nebo třetí volby k léčbě diabetes mellitus II. typu takto: v monoterapii u dospělých pacientů; v perorální terapii v dvojkominci s metforminem u dospělých; v perorální terapii v trojkombinaci s metforminem a derivátem sulfonylurey u dospělých. Po zahájení léčby pioglitazonem má být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících. Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem má být ukončena. **Dávkování a užití:** Léčbu pioglitazonem lze zahájit úvodní dávkou 15 mg nebo 30 mg 1x denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg 1x denně. **Kontraindikace:** Pioglitazon je kontraindikován u pacientů: s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 se srdečním selháním nebo anamnézou srdečního selhání (NYHA funkční třída I až IV) s poruchou funkce jater s diabetickou ketoacidózou s probíhající nebo prodělanou rakovinou močového měchýře s nevyšetřenou makroskopickou hematúrií. **Významné interakce:** Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem má za následek trojnásobné zvýšení AUC pioglitazonu. Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu, pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Nežádoucí účinky: časté: infekce horních cest dýchacích, bronchitida, anémie, hypostézie, bolest hlavy, závrať, poruchy zraku, srdeční selhání, zlomeniny kostí, bolesti kloubů, hematurie, poruchy erekce, zvýšení tělesné hmotnosti, hyper-senzitivní reakce. **Hlavní NU:** Podrobný seznam nežádoucích účinků naleznete v SPC v kapitole 4.8. **Upozornění:** Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. Při léčbě pacientů s alespoň jedním rizikovým faktorem pro rozvoj srdečního selhávání (např. předchozí infarkt myokardu nebo symptomatická ischemická choroba srdeční nebo u starších pacientů) by lékaři měli zahájit léčbu nejnížší možnou dávkou a její zvyšování by mělo být postupné. Pouze s opatrností by mělo být zvázeno současné podání pioglitazonu s inzulinem u starších pacientů, protože tato kombinace zvyšuje riziko vážného srdečního selhání. Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti). **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu:** 15. 3. 2020. Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a částečně hrazen zdravotními pojišťovnami. **Seznamte se, prosím, se Souhrnem o přípravku (SPC).**

**Reference:** 1. SPC Tan MH *et al.* GLAL Study Group: Comparison of pioglitazone and glitazide in sustaining glycaemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005; 3:544-550 2. Kahn SE *et al.* ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4 3. Phung OJ *et al.* Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010 Apr 14;303(14):1410-8 4. SPC léčivých přípravků Novapio 15 mg, Novapio 30 mg, Novapio 45 mg, datum revize textu 15.3.2020 5. Dormandy JA *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study. Lancet. 2005;366:1279-1289 6. Erdmann E *et al.* The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2007 May 1;49(17):1772-80 7. Wilcox R *et al.* Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke. Stroke. 2007;38:865-873 8. Betteridge DJ. CV risk modification in diabetes with pioglitazone. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2009;23:675-679 9. Mazzone T *et al.* Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. JAMA. 2006;296:2572-2258 10. Nissen SE *et al.* Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA. 2008;299:1561-1573 11. Genovese S *et al.* Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in Type 2 diabetic patients. J Endocrinol Invest 2013;36:606-616 12. Kernan WN *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. Stroke. 2014; 45: 2160-236 Určeno pro odbornou veřejnost.

NOVAP/09/13/2023



## Inzulinová rezistence: od patofyziologie ke klinice

K inzulinové rezistenci (IR) jako pozapomenutému tématu diabetologie, interní medicíny a kardiologie bylo na 60. diabetologických dnech v Luhačovicích věnováno sympozium České diabetologické společnosti nazvané Inzulinová rezistence – revival. **Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSC., MBA (Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha)** a **doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D. (Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha)**, připomněli patofyziologickou roli IR v rozvoji makrovaskulárních komplikací diabetu, prezentovali data dokládající přínos pioglitazonu, který dnes představuje jedinou farmakologickou intervenci IR, a vysvětlili, jak snadno identifikovat diabetiky s výraznou IR – podle centrální obezity, hypertenze a hypertriglyceridemie.

Inzulinová rezistence je stav, kdy je k dosažení stejného výsledku, jaký je typický u zdravé, „neinzulinorezistentní“ osoby, zapotřebí mnohem více inzulínu. **Syndrom inzulinové rezistence** byl popsán již v roce 1991 a kromě IR zahrnuje hyperinzulinemii, obezitu, porušenou glukózovou toleranci nebo diabetes 2. typu (DM2), hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a dyslipidemii. Vedle poruchy inzulinové sekrece je IR zásadní poruchou v patofyziologii DM2. Poměr poruchy sekrece inzulínu a závažnosti IR je u pacientů s DM2 individuální. IR neznámá jen snížený vstup glukózy do svalů, ale je také příčinou nedostatečné suprese produkce glukózy v játrech, a vede tak ke **zvýšení endogenní tvorby glukózy**. Vzhledem k nedostatečné inhibici hormon-senzitivní lipázy inzulínem u IR dochází také ke zvýšení tvorby volných mastných kyselin (VMK). Koncentrace VMK koreluje se závažností diabetu vyjádřenou jako glykemie nalačno a vede ke **zvýšené tvorbě VLDL cholesterolu**. Další důsledky IR zahrnují **zvýšenou tvorbu triglyceridů (TG) a pokles HDL cholesterolu**. Inzulin také vykazuje účinky v ledvinách na reabsorpci sodíku. Vysoká inzulinemie při IR **stimuluje zpětné vstřebávání sodíku** v distálním tubulu, což vede k expanzi extracelulárního objemu, zvýšení srdečního výdeje a krevního tlaku. Prokázán byl vztah mezi klesající inzulinovou senzitivitou a stoupajícím STK.

Mortalita pacientů s DM2 byla v ČR ještě v roce 2000 významně vyšší než u nediabetické populace stejného věku. Od roku 2003 ale začala mortalita pacientů s DM2 léčených antidiabetiky ve všech věkových kategoriích klesat a v roce 2008 dosáhla úrovně nediabetiků. Navíc se mění zastoupení příčin smrti pacientů s DM2. Mezi lety 2012 a 2022 klesl v ČR ve věkové kategorii 65–75 let počet diabetiků, kteří zemřeli na KV onemocnění, a stoupl počet úmrtí těchto pacientů na malignitu. Solidní zhoubné nádory byly v roce 2022 hlavní příčinou úmrtí jedinců s DM2, druhou nejčastější příčinou smrti byla ICHS. Zatímco makrovaskulární komplikace diabetu jsou důsledkem toxického působení hyperglykemie, **makrovaskulární komplikace diabetu lze označit za dů-**

**sledek IR**. Ačkoliv vysoká hladina HbA<sub>1c</sub> znamená vyšší KV riziko, bylo doloženo, že **samotné snížení glykemie nevede u pacientů s DM2 ke snížení KV mortality ani celkové mortality**. Je tedy velmi pravděpodobné, že normalizace glykemie je prevencí zejména specifických/mikrovaskulárních komplikací DM2. V prevenci aterosklerózy se normalizace glykemie uplatňuje pouze v počátečních fázích vývoje DM2, ale má minimální preventivní efekt KV komplikací při pokročilém postižení tepen.

Jedinou účinnou farmakologickou intervencí inzulinové rezistence je u pacientů s DM2 **pioglitazon**. Glitazony zlepšují funkce  $\beta$ -buněk pankreatu, snižují nadměrnou glukoneogenezi v játrech, zlepšují vychytávání glukózy zprostředkované inzulínem a snižují nadměrnou lipolýzu a hladinu VMK.

Pokud se týká **kompensace diabetu**, bylo doloženo, že pioglitazon snižuje glykémii, zlepšuje kompenzaci diabetu, zvyšuje HDL cholesterol a hladinu TG. Jeho podávání je spojeno se zachováním tělesné hmotnosti, což může být dáno poklesem VMK a následným snížením množství intraabdominálního, intrahepatálního, intraarteriálního a intramuskulárního tuku. Navíc bylo prokázáno, že pioglitazon zpomaluje progresi DM2, protože oddaluje první použití inzulínu. Vykazuje také preventivní účinky proti rozvoji DM2.

Studie PROACTIVE prokázala u pacientů s DM2 **snížení KV rizika** při léčbě pioglitazonem v porovnání s placebem o 16 % ( $p = 0,027$ ), numerické snížení mortality po hospitalizaci pro HF (HR = 0,72,  $p = 0,0593$ ) a významné snížení rizika infarktu myokardu (IM) o 28 % v porovnání s placebem ( $p = 0,045$ ). V sekundární KV prevenci snížil pioglitazon v porovnání s placebem riziko cévní mozkové příhody (CMP) u pacientů s DM2 o 45 % ( $p = 0,009$ ). Ve studii IRIS, která zahrnovala pacienty bez diabetu s IR po CMP nebo tranzitní ischemické atace, vedla léčba pioglitazonem ke snížení rizika další CMP nebo IM o 24 % v porovnání s placebem ( $p = 0,007$ ). Vysvětlením tohoto přínosu může být efekt pioglitazonu na snížení hladiny TG. Je doloženo, že hladina TG silně koreluje s IR. Léčba pioglitazonem byla v této studii spojena s významným **snížením hladiny TG**, zejména u pacientů se vstupní hladinou TG > 1,7 mmol/l.

**Pioglitazon je indikován zejména u pacientů s DM2 a IR**. Tyto nemocné lze snadno identifikovat podle přítomnosti **centrální obezity, hypertenze, jaterní steatózy a zejména diabetické dyslipidemie, tj. zvýšení TG a snížení HDL cholesterolu**. Prokázaný efekt pioglitazonu na inzulinovou rezistenci je zřejmě také důvodem, proč preskripce tohoto léku v ČR od roku 2014 stoupají a v roce 2022 dosáhly trojnásobku oproti roku 2012.

(red)



## FreeStyle Libre 2 – každou minutu víme více

**Řadu informací o okamžitém monitorování glukózy (FGM) v léčbě diabetu 1. typu (DM1) i 2. typu (DM2) přineslo na 60. diabetologických dnech v Luhačovicích sympozium společnosti Abbott. Jednou z nejvýznamnějších novinek je chystaný zákon o úhradě používání FGM u pacientů s DM2 na intenzivní inzulinové terapii (IIT) na každodenní bázi.**

**Profesor G. Grunberger, MD, FACP, MACE**, vedoucí Diabetologického a endokrinnologického centra v Bloomfield Hills v Michiganu (USA), připomněl, že **kontinuální monitorování koncentrace glukózy (CGM)** změnilo přístup k léčbě diabetu pomocí inzulínu. Vychází ze zjištění, že koncentrace glukózy v intersticiální tekutině odráží glykémii se zpožděním 5–25 minut. Přínos FGM prokázala řada studií. Ve studii IMPACT vedlo používání FGM (systém FreeStyle Libre 2 – FSL2) v porovnání se selfmonitoringem glykémie (SMBG) u pacientů s DM1 během 6 měsíců ke zkrácení doby v hypoglykémii (< 3,9 mmol/l) o 38 %, a v závažné hypoglykémii (< 3,1 mmol/l) o 55 % bez zvýšení průměrné hladiny HbA<sub>1c</sub>. U pacientů s DM2 léčených inzulínem bylo FGM porovnááno se SMBG ve studii REPLACE. Výsledky ukázaly snížení výskytu hypoglykémie (< 3,9 mmol/l) o 43 % a tento efekt přetrvával 12 měsíců. Studie RELIEF zahrnující přes 74 000 diabetiků z francouzské národní databáze ukázala, že po zahájení FGM dochází k významnému poklesu akutních komplikací diabetu, jako je diabetická ketoacidóza, diabetická kóma, hypoglykémie a hyperglykémie, a to jak u DM1, tak u DM2. V belgické studii FUTURE s 1 913 pacienty s DM1 se při používání FGM o 51 % snížila absence v práci. Evropská studie provedená v reálné praxi, která analyzovala přes 60 milionů měření z FGM, ukázala významné zvýšení počtu odečtů za den, současně pokles HbA<sub>1c</sub> o 14 mmol/l a snížení výskytu hypoglykémie (< 3,1 mmol/l) o 40 %. Se zvyšujícím se počtem odečtů za den také klesá variabilita glykémie. Efekt je přitom patrný velmi rychle. Použití prvního senzoru FGM u 14 617 uživatelů vedlo během prvních 2 dnů ke snížení výskytu hypoglykémie (< 2,5 mmol/l) o 74 %. Přínos FGM byl doložen také u pacientů s DM2 bez IIT. Retrospektivní kohortová studie, ve které používalo FGM po dobu 6 měsíců přes 10 tisíc pacientů s DM2 (38,7 na bazálním inzulínu a 61,3 % bez inzulinoterapie), doložila významný pokles akutních příhod souvisejících s diabetem a pokles počtu hospitalizací.

V roce 2019 byl zaveden nový parametr kompenzace glykémie – **čas v cílovém rozmezí glykémie (time in range, TIR)**, který by měl být u pacientů s DM1 i s DM2 > 70. Studie provedená v primární péči zahrnující 175 pacientů s DM2 na bazálním inzulínu prokázala, že zavedení FGM je spojeno

s významným snížením HbA<sub>1c</sub> a zvýšením TIR. U pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaných při léčbě bazálním inzulínem nebo bez inzulinoterapie vedlo první zavedení FGM k významnému snížení HbA<sub>1c</sub> bez ohledu na inzulinoterapii. Studie IMMEDIATE ukázala zlepšení kompenzace diabetu s prodloužením TIR a zkrácením doby v hyperglykémii (TAR) a v hypoglykémii (TBR) po přidání FGM k edukaci o selfmanagementu diabetu. Metaanalýza studií, které hodnotily dopad FGM na kompenzaci glykémie, potvrdila významné snížení HbA<sub>1c</sub> srovnatelné s používáním kontinuálního monitorování glukózy v reálném čase (rtCGM).

Senzor **FreeStyle Libre 2** je malý, diskretní a snadno použitelný. Nosí se po dobu 14 dní na horní části paže. Je voděodolný a tenký, měří koncentraci glukózy každou minutu a má nastavitelné alarmy. Skenování dat se provádí pomocí čtečky nebo automatickým přenosem přes aplikaci v mobilním telefonu (FreeStyle LibreLink). Reporty vytvářené přístrojem umožňují posoudit variabilitu glykémie a identifikovat dobu, kdy je pacient mimo TIR. Ukazují jednoduché grafy znázorňující procento TIR, vývoj průměrné koncentrace glukózy v čase i výskyt hypoglykémie. Aplikace nabízí možnost vzdáleného sdílení dat. Používání systému FSL2 posiluje pozici pacienta v selfmanagementu DM.

Podle **standardů Americké endokrinnologické společnosti** z roku 2021 je kontinuální monitorování glukózy silně doporučeno u všech pacientů s diabetem léčených IIT (tj. ≥ 3 injekce/den nebo používání inzulinové pumpy), dále u pacientů s častou/závažnou/noční hypoglykemií nebo nerozpoznáváním hypoglykémie, u dětí a dospívajících s DM1, u těhotných žen s DM1/s DM2 na IIT a s gestačním diabetem (s inzulínem i bez inzulinoterapie) a doporučeno je také u pacientů s DM2 s méně intenzivní inzulinoterapií (včetně pacientů na bazálním inzulínu).

**Prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin)** (III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze), se věnoval **používání FGM u pacientů s DM2**. Ukázal, že pomůže zlepšit kompenzaci HbA<sub>1c</sub>. Prospektivní observační studie, která porovnávala FGM a SMBG u pacientů s DM2 na IIT ukázala významný pokles HbA<sub>1c</sub> o 3 mmol/mol během 3–6 mě-



síců používání FSL2. Metaanalýza 75 observačních studií provedených v reálné praxi potvrdila pokles  $HbA_{1c}$  u dospělých i u dětí s DM1 i s DM2 při používání FSL2, který přetrvává 24 měsíců. Tři evropské retrospektivní studie hodnotily dopad FGM na kompenzaci  $HbA_{1c}$  u pacientů s DM2 a IIT. Zjistily významný pokles tohoto parametru během 3–6 měsíců ve všech zemích (Francie, Německo, Rakousko) a kombinovaná analýza prokázala průměrné snížení  $HbA_{1c}$  o 9,7 mmol/mol. Tento přínos odpovídá efektu 1 antidiabetika. Dvouletá data ze studie RELIEF ukázala přetrvávající pokles hospitalizací u pacientů s DM2 i DM1 při používání FSL2 a 88% perzistenci na léčbě.

Podle Klinického doporučeného postupu České diabetologické společnosti (ČDS) je „rutinní použití FGM (FSL2) vhodné u všech pacientů s DM1 a možné u pacientů s DM2 léčených IIT pro efektivnější dosažení cílových parametrů kompenzace DM a minimalizaci rizika hypoglykemie“. Jak naznačují současné poznatky, u pacientů s DM2 na IIT je vhodné **FGM pro každodenní použití**. Pomáhá předcházet hypoglykémii, hyperglykémii a posiluje selfmanagement. U pacientů s DM2 bez inzulínu je vhodné **intermitentní použití FGM**, a to hned po stanovení diagnózy a dále nejlépe každé 3 měsíce. Pomáhá při edukaci, nastavení terapie a jejích cílů, úpravách léčby, predikci rizika mikrovaskulárních komplikací a zlepšení selfmonitoringu. U každého pacienta s DM2 je 7–14denní FGM s cílem optimalizace léčby při podezření na neuspokojivou kompenzaci výkon (13075) plně hrazený pojišťovnou (nejvýše 3x ročně). Provádí se ambulantně, trvá asi 90 minut a zahrnuje edukaci a zaučení pacienta, aplikaci senzoru, propojení s monitorem, inicializaci a zadání kalibrační glykemie. Po ukončení monitorování lékař vyjme senzor a stáhne data do počítače k vyhodnocení pomocí speciálního softwaru. Průzkum z roku 2022 ukázal, že jako nejčastější důvod pro nepoužívání senzoru pacienti uvádějí, že jim ho nikdo nenabídl (36 %), že jim stávající řešení vyhovuje více (33 %), či že si nepotřebují pravidelně měřit glukózu (23 %). Pouze 4 % pacientů si nedo-

vedou představit důvod, který by je vedl k používání FGM. Zásadním argumentem pro zahájení používání senzoru je pro pacienty doporučení lékaře a plná úhrada zdravotní pojišťovnou.

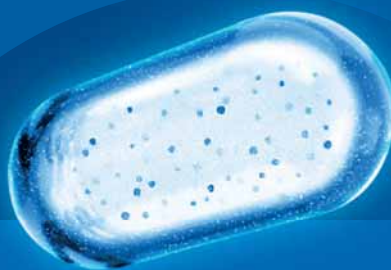
**MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.** (Diabetologické centrum III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze), prezentoval několik **kazuistik pacientů s DM2**, u nichž vedlo použití FGM k úpravě léčby a zlepšení kompenzace. Příkladem typického fenotypu pacienta s DM2 dle záznamů z FGM je 66letá žena se vstupním  $HbA_{1c}$  134 mmol/mol, u níž po 1 roce při aktuální léčbě metforminem (2 g/den) a semaglutidem (14 mg/den) klesl  $HbA_{1c}$  na 76 mmol/mol a tělesná hmotnost o 6 kg na 88 kg. Krátkodobé použití FGM ukázalo konstantní hyperglykémii (78 % času), průměrnou koncentraci glukózy 11,2 mmol/l, žádné hypoglykemie a nízkou glykemickou variabilitu (14,2 %). Nedostatečná kompenzace nebyla důsledkem non-compliance (kontrola v aplikaci 47x denně, čidlo aktivní 95 % času). Pacientce byl přidán bazální inzulín v kombinaci s GLP-1 RA. Dávka byla vytitrována na 54 j./den. Léčba vedla k významnému snížení průměrné glykemie a zvýšení TIR s minimalizací TAR.

V současné době je v připomínkovém řízení **návrh ČDS do zákona číslo 48 o preskripci CGM u pacientů s diabetem (mimo DM1) na IIT**. Zavádí **pojem limitovaná CGM** pro zařízení s omezenými funkcemi (pouze základní alarmy, nemožnost propojení s inzulínovou pumpou), kam patří i FSL2. Navrhované podmínky úhrady (bez revizního lékaře) zahrnují  $HbA_{1c} \geq 53$  mmol/mol anebo rizikové hypoglykemie (konkrétně definované), těhotenství, stav po transplantaci, věk do 18 let, C-peptid < 0,4 mmol/l. Při první preskripci je nutné doložit nejméně 30denní záznam měření glukometrem o průměrné frekvenci  $\geq 2x$  denně. Tato preskripce je na 6 měsíců, další je možná pouze po zlepšení kompenzace. Předepisovat mohou pracoviště s osvědčením ČDS o proškolení pro používání glukózových senzorů a diabetologická centra.

(red)



Glucophage XR



**Vyšší adherence  
díky dávkování jednou denně<sup>1</sup>**

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](http://www.merck.cz) | [www.medimerck.cz](http://www.medimerck.cz)





## Od nenahraditelného metforminu k metforminu XR

### 1. díl – Metformin coby nepřekonatelné antidiabetikum

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

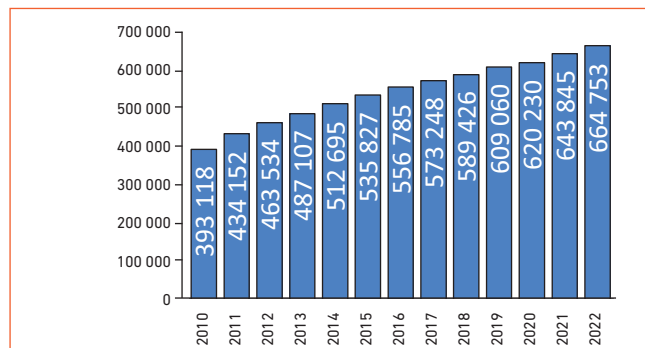
Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Je zvykem, že pozice zaběhaných postupů ověřených věky, stejně jako prozkoumaná a ověřená léčba, jsou atakovány „novinkami“. Jako by společnost kopírovala zažité postupy boje o místo alfa samce ve smečce. Být na pozici alfa přináší sice trochu stresu, ale ta odměna, ta odměna. Jsem hluboce přesvědčen, že není dobré podlehnout **nekriticky** mámení novinek, jejichž prosazování má vždy celou řadu příčin, o jejichž povaze můžeme dlouho spekulovat a debatovat. Vědom si pravdivosti přísloví „nové koště dobře mete“, pokusím se přesto tímto seriálem připomenout, že nahradit metformin, obzvláště v lépe tolerované formě XR, nelze. To, co můžeme, a co je plausibilní, snažit se iniciovat kombinační terapii od začátku. Jejím základem ale nutně musí být u většiny pacientů metformin. A to až do doby, kdy se prokáže, že nové léčivé látky jsou účinnější a bezpečnější než jejich případná kombinace s metforminem.

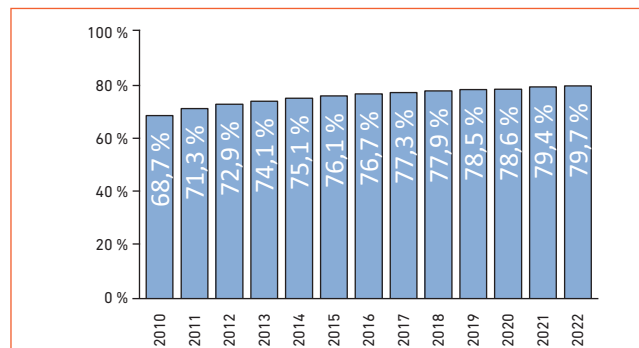
**Přehled prokázaných klinických účinků metforminu.** Metformin snižuje glykemii účinně<sup>1,2</sup>. Účinek závisí na dávce, což umožňuje „titraci“, a tím individualizaci terapie<sup>3</sup>. Snižuje zejména glykemii nalačno<sup>4</sup>. Toto je důsledkem snížení výdeje glukózy z jater při terapii metforminem<sup>5</sup>. Proto je také neúčinnější u osob s vyšší glykemií nalačno, která je

důsledkem inzulínové rezistence, a která je také výrazněji vyjádřena u obézních pacientů<sup>6</sup>. Kriticky závažný nežádoucí účinek, laktátová acidóza, je vždy důsledkem nerespektování kontraindikací. Metformin snižuje kardiovaskulární riziko. Tato teze vychází z dat studie UKPDS<sup>7,8</sup>, a je opakovaně potvrzována dalšími a dalšími analýzami jiných studií<sup>9</sup>. Jedním z vysvětlení je minimální riziko hypoglykemie, efektu napomáhá i vliv na lipidy (snižuje triacylglyceroly a volné mastné kyseliny nejen nalačno, ale i postprandiálně)<sup>1</sup>. Metformin je možno užívat i u pacientů s mírným nebo středně pokročilým srdečním selháním. V porovnání se sulfonylureou je u nemocných se srdečním selháním léčených metforminem nižší riziko úmrtí<sup>10</sup>. Metformin minimalizuje přírůstek hmotnosti, v porovnání s terapií inzulinem či sulfonylureou metformin skutečně „redukuje“ hmotnost pacientů<sup>11,12</sup>. U mladších a obéznějších jedinců s prediabetem může metformin snižovat významně riziko přechodu do diabetu, efekt je znatelný i po deseti letech<sup>6,13</sup>.

Analýza Cochranovy databáze místo metforminu potvrzuje, opatrně připouští, že nejen snižuje glykemii, ale možná i kardiovaskulární riziko<sup>14</sup>. Se znalostí velmi střídavých závěrů autorů přispívajících do „Cochrana“ soudím, že metformin skutečně kardiovaskulární riziko snižuje.



**Obrázek 1** Počet pacientů s antidiabetickou léčbou léčených metforminem. Zdroj: Diabetologický registr ČR.



**Obrázek 2** Podíl pacientů (%) s antidiabetickou léčbou léčených metforminem.



Přímých porovnání monoterapie metforminem s jinými intervencemi u pacientů s recentní diagnózou diabetu je k dispozici velmi málo. V prospektivní studii ADOPT<sup>15</sup> byl již ve střednědobém horizontu účinnější než sulfonylurea a po 3/4 doby stejně účinný jako rosiglitazon (glitazony prokazatelně zpomalují progresi diabetu). V retrospektivní analýze databáze byl porovnáván vliv na kardiovaskulární komplikace při iniciální monoterapii metforminem a SGLT2 inhibitory<sup>16</sup>. K překvapení autorů byla léčba SGLT2i provázena vyšší incidencí nežádoucích účinků a nepřinesla žádný zřetelný, statisticky významný přínos v ovlivnění kardiovaskulárních komplikací.

**Metformin XR.** Byl vyvinut jako galenická forma, která zpomaluje vstřebávání účinné látky: čas ( $t_{max}$ ) do dosažení maximální koncentrace v plazmě ( $C_{max}$ ) je prodloužen téměř na trojnásobek. Přímým důsledkem je zlepšená tolerance léčby a zvýšená adherence, čemuž se budu podrobně věnovat v dalším díle našeho seriálu. V reálné klinické praxi je výsledkem zvýšená účinnost, neboť pacient tablety nevynechává. Podle dat získaných z velkého lékárenského řetězce však není plně využíván jeho potenciál. A navíc, jak se ukazuje, některé preskripční modely nekonvenují s konstrukcí tablet, natož pak s farmakodynamikou.

#### Zdroje:

1. Abbasi F, Chu WJ, McLaughlin T, et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2004; 53: 159-164.
2. Hirst J, Farmer J, Raghieb Ali, et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care*. 2012; 35: 446-454.
3. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997; 102: 491-7.
4. Gottlieb B, Auld WHR. Metformin in Treatment of Diabetes Mellitus. *Br Med J* 1962; 1: 680. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5279.680> (Published 10 March 1962)
5. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 333: 550-4.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-40.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359.
8. No authors listed. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131): 854-65.
9. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1892-1899.
10. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister F, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2345-2351.
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-412.
12. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999; 22: 33-37.
13. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374(9702): 1677-1686.
14. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20; (3): CD002966.
15. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427-43.
16. Fralick M, Schneeweiss S, Redelmeier DA, et al. Comparative effectiveness and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus metformin in patients with type 2 diabetes: An observational study using data from routine care. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23: 2320-2328.



## Letem světem

### 1

Nízký objem svalové hmoty je nezávislým rizikovým faktorem celkové a kardiovaskulární mortality, a to zejména u jedinců s metabolickými poruchami a centrální obezitou. Analýza podskupin ukázala významné zvýšení celkové i KV mortality v souvislosti se sarkopenií u jedinců bez KV onemocnění a u pacientů s diabetem. Jde o výsledky Národního průzkumu zdraví a výživy provedeného u jedinců starších 20 let v USA v letech 1999–2006 a 2011–2018. Ze 16 839 účastníků průměrného věku 55 let mělo sarkopenii 14,6 %.

Zdroj: Kim D, Lee J, Park R, et al. Association of low muscle mass and obesity with increased all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024 Feb; 15(1): 240–254. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13397>

### 2

V posledních 10 letech byl u reprezentativního vzorku australských pacientů s diabetem 2. typu zaznamenán pokles incidence cévních mozkových příhod (CMP). Autoři sekvenční studie Fremantle Diabetes Study Phase 1 (FDS1), kam byli zařazeni pacienti v letech 1993–1996, a FDS2 se zařazováním v letech 2008–2011, uvádějí, že tento pokles incidence CMP během 10 let sledování je možná dán zvýšeným užíváním statinů a dostupností non-vitamin K perorálních antikoagulancií pro pacienty s fibrilací/flutterem síní.

Zdroj: Davis TME, Davis WA. An assessment of factors contributing to the decline in risk of stroke complicating type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Mar; 26(3): 1125–1128.

<https://doi.org/10.1111/dom.15391>

### 3

SGLT2 inhibitor dapagliflozin a antagonist mineralokortikoidních receptorů eplerenon, u nichž je prokázáno zmírnění albuminurie a snížení rizika renálního selhání, vykazují rozdílné účinky na ukazatele glomerulární filtrace a tubulární funkce. To znamená, že svých renoprotektivních účinků dosahují zjevně odlišným mechanismem. Ukázala to post-hoc analýza randomizované, překřížené studie ROTATE-3 se 46 dospělými s chronickým onemocněním ledvin.

Zdroj: Lieverse TTGF, Puchades MJ, Mulder UDJ, et al. Glomerular and tubular effects of dapagliflozin, eplerenone and their combination in patients with chronic kidney disease: A post-hoc analysis of the ROTATE-3 study. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Feb; 26(2): 576–582.

<https://doi.org/10.1111/dom.15346>

### 4

Podle sdružených dat ze 4 randomizovaných, kontrolovaných studií LixiLan (LixiLan-O, LixiLan-G, LixiLan-L, SoliMix),

je fixní kombinace inzulínu glargin 100 U/ml s GLP-1RA lixisenatidem (iGlarLixi) dobře tolerovanou alternativou léčby s podáváním 1x denně u pacientů s diabetem 2. typu starších 65 let, kteří byli převedeni na iGlarLixi z perorálních antidiabetik, GLP-1 RA nebo bazálního inzulínu. Léčba iGlarLixi přinesla významné zlepšení glykemické kompenzace bez zvýšení rizika hypoglykemie. Znamená také snížení zátěže dané léčbou.

Zdroj: Munshi M, Ritzel R, Jude EB, et al. Advancing type 2 diabetes therapy with iGlarLixi in older people: Pooled analysis of four randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Mar; 26(3): 851–859.

<https://doi.org/10.1111/dom.15377>

### 5

Podle aktualizovaného systematického přehledu a meta-analýzy 6 randomizovaných kontrolovaných studií (včetně 2letých dat ze studie STEP 5) zahrnujících 3 962 jedinců s nadváhou/obezitou bez diabetu 2. typu vede semaglutid v dávce 2,4 mg/den v porovnání s placebem ke značnému a přetrvávajícímu snížení tělesné hmotnosti průměrně o 11,8 % (12,2 kg), BMI o 4,5 kg/m<sup>2</sup> a obvodu pasu o 9,4 cm. Jeho podávání je také spojeno s významně větší pravděpodobností dosažení poklesu hmotnosti o 5 %, 10 % a 15 %. Léčba je bezpečná a dobře tolerovaná, a navíc zlepšuje kompenzaci krevního tlaku, glykemie, hladinu CRP a lipidový profil.

Zdroj: Qin W, Yang J, Deng C, et al. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Mar; 26(3): 911–923.

<https://doi.org/10.1111/dom.15386>

### 6

U pacientů s dysglykemií a dalšími KV rizikovými faktory vede léčba inzulínem glargin v porovnání se standardní péčí, ale nikoliv podáváním omega 3 mastných kyselin, v porovnání s placebem ke snížení rizika zhoršení kognitivních funkcí. Ukázala to explorativní post-hoc analýza studie ORIGIN zahrnující 11 628 osob sledovaných v mediánu 6,2 roku. Zhoršení kognitivních funkcí bylo definováno jako snížení o  $\geq 1,5$  směrodatné odchylky od průměrného vstupního skóre účastníků v dané zemi a došlo k němu u 22,5 % sledovaných. Toto zjištění odpovídá předchozím výsledkům, kdy byly kognitivní funkce hodnoceny jako kontinuální proměnná.

Zdroj: Cukierman-Yaffe T, Ramasundarahettige C, Bosch J, Gerstein HC. Effect of basal insulin and omega 3 fatty acids on cognitive impairment in dysglycaemia: An exploratory analysis of the ORIGIN trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Apr; 26(4): 1180–1187.

<https://doi.org/10.1111/dom.15412>





## 7

Jak ukázaly finální výsledky italské observační studie REX, převedení léčby diabetu 2. typu na fixní kombinaci inzulínu degludec + liraglutid u pacientů nedostatečně kompenzovaných při podávání bazálního inzulínu ± dalších antidiabetik nebo inzulínového režimu bazál-bolus vede v reálné praxi během 18 měsíců k významnému snížení HbA<sub>1c</sub>, zvýšení podílu pacientů s dosažením HbA<sub>1c</sub> < 7 %, ke snížení glykemie nalačno a tělesné hmotnosti.

Zdroj: Fadini GP, Buzzetti R, Pitocco D, et al; REX study group. IDegLira for the real-world treatment of type 2 diabetes in Italy. Final results from the REX observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2024 May; 26(5): 1746-1756.

<https://doi.org/10.1111/dom.1548>

## 8

Randomizovaná, otevřená, překřížená studie s 66 dospělými pacienty s diabetem 1. typu, která hodnotila farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti inzulínu icodec podávaného 1x týdně, ukázala, že tento lék má potenciál zajistit bazální krytí při inzulínovém režimu bazál-bolus. Jako bolusový inzulín byl použit inzulín aspart a jako kontrolní přípravek inzulín glargin.

Zdroj: Hövelmann U, Engberg S, Heise T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of once-weekly insulin icodec in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2024 May; 26(5): 1941-1949.

<https://doi.org/10.1111/dom.15510>

## 9

Perorální semaglutid podávaný v běžné praxi u dospělých pacientů s diabetem 2. typu v Kanadě prokázal klinicky významné snížení HbA<sub>1c</sub> a tělesné hmotnosti a vedl k větší spokojenosti pacientů s léčbou. Jde o výsledky multicentrické, prospektivní studie PIONEER REAL Canada zahrnující 182 pacientů sledovaných 34–44 týdnů, kteří dosud neužívali žádná injekční antidiabetika. Semaglutid v dávce 14 mg užívalo 55,5 % pacientů.

Zdroj: Jain AB, Reichert SM, Amadi H, et al. Use of once-daily oral semaglutide and associated clinical outcomes among adults with type 2 diabetes in routine clinical practice in Canada: A multicentre, prospective real-world study (PIONEER REAL Canada). *Diabetes Obes Metab.* 2024 May; 26(5): 1799-1807.

<https://doi.org/10.1111/dom.15493>

## 10

Téměř polovina kanadských pacientů s diabetem 2. typu (DM2) vysadí během prvního roku léčby metformin (podávaný jako lék 1. linie). Retrospektivní kohortová studie hodnotila faktory spojené s vysazením metforminu u pacientů s nově diagnostikovaným nekomplikovaným DM2 a trajektorií HbA<sub>1c</sub> prvních 12 měsíců po nasazení antidiabetické léčby. S vysazením metforminu souvisel mladší věk pacienta, nižší hladina HbA<sub>1c</sub> a nižší počet komorbidit.

Po 12 měsících měli nejnižší hladinu HbA<sub>1c</sub> pacienti, kteří léčbu metforminem dodržovali, a pacienti, kteří metformin zcela vysadili. Vyšší hladina HbA<sub>1c</sub> byla zjištěna u pacientů, u nichž byla antidiabetická léčba změněna nebo rozšířena.

Zdroj: Kim T, Campbell DB, Au F, et al. Patterns of metformin use and glycated haemoglobin trends among patients with newly diagnosed type 2 diabetes in Alberta, Canada. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Apr; 26(4): 1234-1243.

<https://doi.org/10.1111/dom.15419>

## 11

Exploratorní analýza podskupin ze studie SURPASS-AP-Combo hodnotila vliv kategorie tělesné hmotnosti (normální hmotnost, nadváha, obezita dle BMI) na účinnost tirzepatidu u pacientů s DM2. Ukázala, že tirzepatid snižuje v porovnání s inzulínem glargin významně více HbA<sub>1c</sub> i tělesnou hmotnost u všech podskupin dle BMI. Z 907 účastníků mělo 25,9 % BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, 50,5 % BMI ≥ 25 až < 30 kg/m<sup>2</sup> a 23,6 % BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. Během 40 týdnů klesl HbA<sub>1c</sub> s tirzepatidem o 2,0–2,8 % v porovnání s poklesem o 0,8–1,0 % s inzulínem glargin a tělesná hmotnost o 5,5–10,8 % při léčbě tirzepatidem v porovnání s 1,0 až 2,5 % při podávání inzulínu glargin u všech podskupin dle BMI.

Zdroj: Ma J, Liu M, Wang R, Du L, Ji L. Efficacy and safety of tirzepatide in people with type 2 diabetes by baseline body mass index: An exploratory subgroup analysis of SURPASS-AP-Combo. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Apr; 26(4): 1454-1463.

<https://doi.org/10.1111/dom.15446>

## 12

V porovnání s hraniční hodnotou hladiny LDL cholesterolu 2,6 mmol/l pro nasazení statinu u pacientů s DM2 v primární kardiovaskulární (KV) prevenci je použití nižší hraniční vstupní hodnoty 1,8–2,5 mmol/l spojeno s ještě větším snížením rizika KV onemocnění a celkové mortality, a to bez zvýšení výskytu nežádoucích příhod včetně pacientů starších 75 let. Ukázala to studie provedená v Hong Kongu, využívající data z elektronické databáze z let 2008–2014.

Zdroj: Wan EYF, Xu W, Mok AHY, et al. Evaluating different low-density lipoprotein cholesterol thresholds to initiate statin for prevention of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: A target trial emulation study. *Diabetes Obes Metab.* 2024 May; 26(5): 1877-1887.

<https://doi.org/10.1111/dom.15503>

## 13

Jak ukázala americká prospektivní kohortová studie, inzulínová rezistence přítomná před rozvojem diabetu 2. typu (DM2) je spojena se zvýšeným rizikem albuminurie po stanovení diagnózy DM2. To ukazuje na roli inzulínové signalizace v patogenezi proteinurie.

Zdroj: Willig MR, Stinson EJ, Looker HC, et al. Insulin resistance before type 2 diabetes onset is associated with increased risk of albuminuria after diabetes onset: A prospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2024 May; 26(5): 1888-1896.

<https://doi.org/10.1111/dom.15505>

# Novapio plus

pioglitazon/metformin hydrochlorid



METFORMIN  
+  
PIOGLITAZON  
V 1 TABLETĚ  
NEBSAHUJE  
LAKTÓZU<sup>1</sup>

JEDINÁ FIXNÍ  
KOMBINACE  
METFORMINU  
A  
PIOGLITAZONU  
V ČR<sup>4</sup>

NOVINKA

## ÚČINNOST

- Vyšší účinnost fixní kombinace na snížení HbA1c, IFG a IR než jednotlivé složky
- Lék volby (metformin) potencionovaný specifickým účinkem pioglitazonu
- Pro léčbu dospělých diabetiků 2. typu, zejména s nadváhou<sup>1,2,3</sup>

## BEZPEČNOST

- Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážen přímý přechod z monoterapie metforminem na léčbu přípravkem Novapio Plus<sup>1</sup>
- Méně časté vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků<sup>1,2</sup>

## BEZ DOPLATKU

56x 15 mg/850 mg  
Dávkování 2x denně<sup>1</sup>



Léčivý přípravek **Novapio Plus** kombinuje dvě antihyperglykemické léčivé látky s doplňujícím se mechanismem účinku<sup>1</sup>.

**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, glykémie 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 zlomeniny. **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 glykémie 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. *Výhledy a výzvy diabetologie* 2023;8(4) 3. Nové k dispozici fixní kombinace pioglitazonu a metforminu v jedné tabletě. *Kazisticky 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



# JEDINÝ PERORÁLNÍ GLP-1 RA PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU<sup>1</sup>

## RYBELSUS<sup>®</sup> semaglutid tablety



Superiorní snížení hladiny HbA<sub>1c</sub> oproti přípravkům Januvia<sup>®</sup> a Jardiance<sup>®</sup> 1-3\*

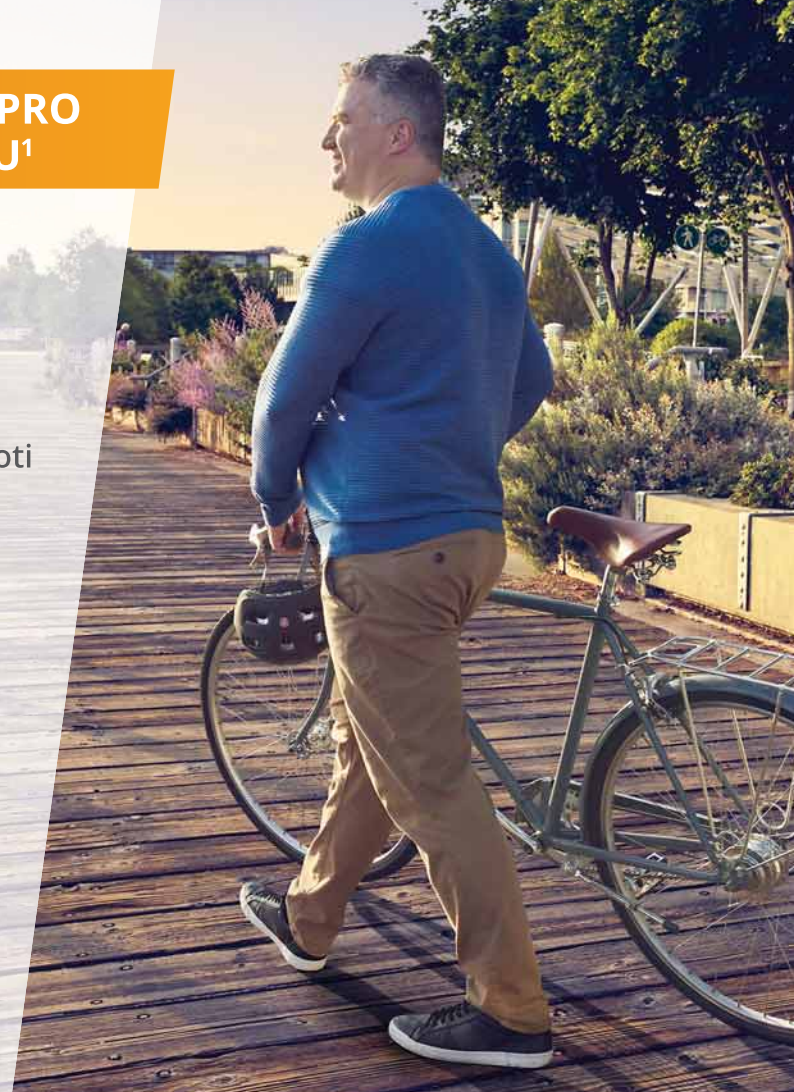


Konzistentní redukce tělesné hmotnosti až o 4,3 kg<sup>1,2,4,a</sup>



Snížení kardiometabolických rizikových faktorů<sup>1</sup>

## POMOZTE SVÝM PACIENTŮM OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI



<sup>a</sup> 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<sup>®</sup> oproti liraglutidu a placebo.<sup>4</sup>

\* Superiorní snížení hmotnosti oproti přípravku Januvia<sup>®</sup>, srovnatelné snížení hmotnosti oproti přípravku Jardiance<sup>®</sup>

### Zkrácená informace o léčivém přípravku Rybelsus<sup>®</sup> 3 mg tablety, Rybelsus<sup>®</sup> 7 mg tablety, Rybelsus<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus<sup>®</sup> 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 celá a zapít douškem vody. Tablety 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 přerušování léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykemie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpochybňuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. **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 jater 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 přerušování léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykemie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpochybňuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. **\*Při současném užívání acenocumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR.** Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmů a zvracení. Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipidy a amylázy, hypersenzitivita (zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, \*závrať, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, opožděné vyprazdňování žaludku, dysgezie, akutní pankreatitida, \*intestinální obstrukce. 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:** 03/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus<sup>®</sup> 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus<sup>®</sup> 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus<sup>®</sup> 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.

<sup>a</sup> Všímněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

**Reference:** 1. SPC přípravku RYBELSUS<sup>®</sup>. 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 controlled clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272-2281. 4. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.

CZ24RYB00235



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

**RYBELSUS<sup>®</sup>**  
semaglutid tablety