

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

Pravidelná suplementace kalcia je u pacientů s diabetem spojena se zvýšeným rizikem vzniku KV onemocnění, KV mortalitou i celkovou mortalitou.

str. 80

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

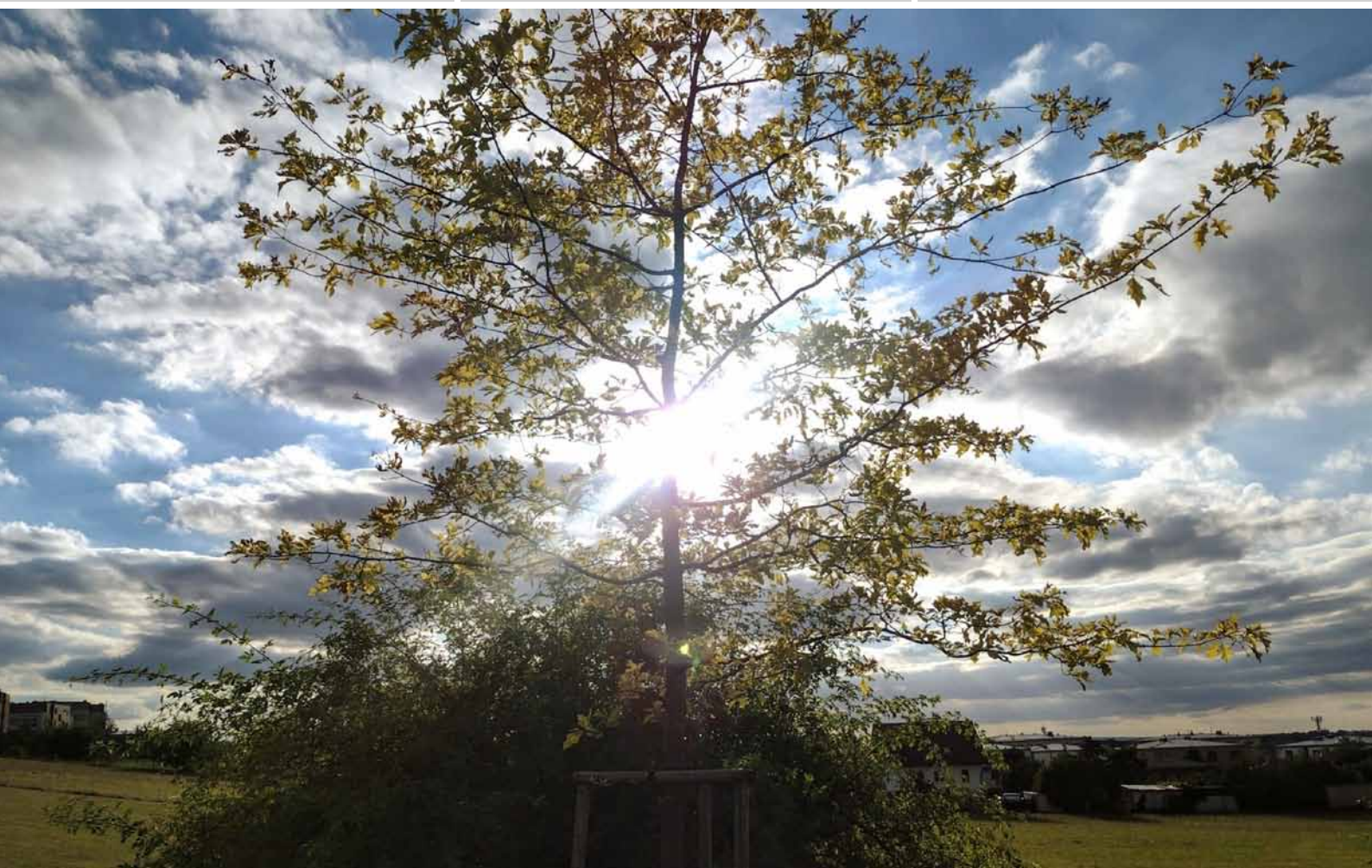
eAG (odhadnutá/vypočtená průměrná glykemie) a HGI (index glykace hemoglobinu) – k čemu to vše slouží?

str. 101

Letem světem

Česko-americká studie prokázala spolehlivost a přesnost CGM v reálném čase u kriticky nemocných s diabetem 1. typu po břišní operaci nebo transplantaci.

str. 115



NovoCare.cz



Digitální průvodce léčbou diabetu

Na stránkách NovoCare.cz lze nalézt:

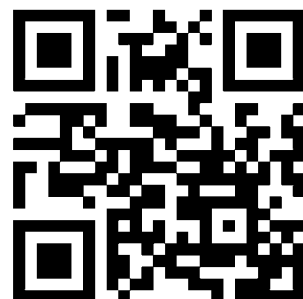
- Edukační materiály ke stažení
- Tipy pro zdravý životní styl
- Tipy pro různé životní situace s cukrovkou

Po zadání čísla šarže z krabičky v sekci Pro pacienty je možné:

- Nalézt informace, které pomohou pacientovi zopakovat si základní informace o léčbě
- Nalézt informace, které usnadní začátek léčby
- Objednat si edukační materiály domů
- A mnohem více...



NovoCare.cz



Do roku 2030 chceme docílit nulových CO₂ emisí. Digitalizace tiskových materiálů je jeden z kroků, jak tohoto cíle dosáhnout.

FOR
**circular
zero**

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.

Tisk

Tiskárna KNOPP s.r.o.

Odmítnutí odpovědnosti

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

Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2024

Foto na titulní straně:
Z archivu čtenáře časopisu.



OBSAH

Editorial	str. 79
Novinky ze světové odborné literatury	str. 80
<ul style="list-style-type: none">• Pravidelná suplementace vápníku zvyšuje u diabetiků riziko kardiovaskulárních příhod i mortalitu – <i>komentář prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.</i>• Tírzepatii v léčbě obstrukční spánkové apnoe u obézních pacientů – <i>komentář doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D., MBA</i>• Protektivní efekt načasování fyzické aktivity během dne u pacientů s obezitou ± diabetem 2. typu – <i>komentář doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.</i>• Rozdíl mezi glomerulární filtrací odhadnutou dle cystatinu C a dle kreatininu jako prediktor mikrovaskulárních komplikací diabetu – <i>komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA</i>• Možný přínos 12svodového EKG v rámci vyšetření pacientů s diabetickou nohou při vzniku ulcerace – <i>komentář as. MUDr. Pavlína Pithová, Ph.D.</i>• Diskrepance mezi povědomím diabetiků o vlastní diabetické retinopatii/frekvenci očních vyšetření a objektivním nálezem na sítnici – <i>komentář doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.</i>• Genetické riziko diabetu 1. typu u jedinců s diabetem vzniklým v dospělosti – <i>komentář MUDr. Eva Račická</i>• Vliv přidání pioglitazonu ke GLP-1 RA nebo k SGLT2 inhibitorům na výsledky léčby diabetu 2. typu – <i>komentář prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.</i>	
Kazuistiky	str. 98
<ul style="list-style-type: none">• Zlepšení kompenzace diabetu 2. typu po nasazení GLP-1 RA v p.o. formě – význam časné titrace dávky	
Diabetologická ordinace 3. tisíciletí	str. 101
<ul style="list-style-type: none">• Interpretace nových indexů (3. díl)• Úloha diabetologa v celostní péči o pacienta (zaměřeno na dapagliflozin)	
Inspirativní osobnosti	str. 109
Léky, které změnilly diabetologii	str. 113
<ul style="list-style-type: none">• Od nenahraditelného metforminu k metforminu XR 2. díl – Metformin XR na scéně	
Letem světem	str. 115

Archiv všech čísel časopisu VVD naleznete
na stránkách www.vvdcasopis.cz



Novapio plus

pioglitazon/metformin hydrochlorid

METFORMIN
+
PIOGLITAZON
V 1 TABLETĚ
NEBSAHUJE
LAKTÓZU¹

JEDINÁ FIXNÍ
KOMBINACE
METFORMINU
A
PIOGLITAZONU
V ČR⁴



ÚČINNOST

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

BEZPEČNOST

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

BEZ DOPLATKU

56x 15 mg/850 mg
Dávkování 2x denně¹



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

Zkrácená informace o přípravku: Novapio Plus 15 mg/850 mg potahované tablety. Složení: Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazonu (ve formě pioglitazon-hydrochloridu) a 850 mg metformin-hydrochloridu. **Indikace:** Přípravek je indikován jako léčivý přípravek druhé volby k léčbě dospělých pacientů s diabetes 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 doporučená 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 jodových kontrastních látek; kojení. **Zvláštní upozornění:** Při podávání přípravku existuje riziko vzniku laktátové acidózy. Je třeba věnovat pozornost renální funkci. Pioglitazon může způsobit retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku starším pacientům. Před zahájením léčby pioglitazonem mají být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře. Je doporučeno sledování jaterních funkcí. Může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti. Mohou být ovlivněny hematologické parametry, glykemie i zrak. Vysazení přípravku je třeba u operací s celkovou, spinální nebo epidurální anestézií a při zobrazovacích vyšetřeních (jodované kontrastní látky). Léčba pioglitazonem může vést k obnově ovulace u pacientek se syndromem polycystických ovárií. Existuje zvýšené riziko zlomenin. **Významné interakce:** Nedoporučuje se souběžné použití metforminu a alkoholu; souběžné použití jodových kontrastních látek je kontraindikováno; opatrnosti je třeba při podání s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit renální funkci. Je nutná kontrola glykemie při současném podávání pioglitazonu s gemfibrozilem, rifampicinem, glukokortikoidy, beta-2-agonisty, diuretiky a ACE-inhibitory. **Fertilita, těhotenství, kojení:** Užívání přípravku se nedoporučuje ženám ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Přípravek nemá být podáván během těhotenství. Kojící pacientky přípravek užívat nesmí. **Hlavní nežádoucí účinky:** Na počátku léčby se mohou objevit bolest břicha, průjem, ztráta chuti k jídlu, nauzea a zvracení. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté, ale obvykle v mnoha případech spontánně zmizí. Laktátová acidóza je vážný nežádoucí účinek, který se může velmi vzácně objevit a ostatní nežádoucí účinky jako například zlomeniny kostí, zvýšení tělesné hmotnosti a otok se mohou objevit často. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Blistr PA/Al/PVC-Al obsahující 28 nebo 56 potahovaných tablet (na trhu nemusí být všechny velikosti balení). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novatin Limited, 230, Second Floor Eucharistic Congress Road, Mosta, MST 9039, Malta. **Registrační číslo:** 18/182/17-C. **Datum revize textu:** 8. 6. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.**

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

Určeno pro odbornou veřejnost.

NOVAP+09/27/2023

MUDr. Lucie Radovnická

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



Vážení čtenáři,

s pokorou přijímám výzvu napsat editorial k aktuálnímu vydání časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie*. Než se pustím do psaní, zamýšlím se nad tím, jak rychle tento rok uběhl. Byl to také výjimečný sportovní rok, nemyslíte? Společně jsme prožívali napětí při vítězném tažení našich hokejistů na mistrovství světa, obdivovali cyklisty na Tour de France, radovali se z úspěchů Bary Krejčíkové a fandili našim sportovcům na olympiádě, kde jsme se, byť jen na chvíli, stali znalci šermu. Měli jsme také mnoho příležitostí setkávat se a diskutovat na letošních diabetologických kongresech.

Teď však nastal ten správný čas uvařit si dobrou kávu a ponořit se do předposledního čísla *Výhledů a výzev diabetologie* pro rok 2024. Máme štěstí – je stále o čem psát. Žijeme totiž v době, kdy moderní diabetologie přináší nové a převratné poznatky, které zásadně mění přístup k léčbě diabetu. V posledních letech jsme svědky revolučních změn. Moderní léky a technologie nejen zlepšují kvalitu života našich pacientů, ale také nám otevírají nové možnosti v léčbě a prevenci této chronické nemoci.

Jedním z takových průlomů je molekula tirzepatidu, která se ukazuje jako účinná nejen při léčbě obezity, ale i při obstrukční spánkové apnoe. Tirzepatid, původně vyvinutý pro léčbu diabetu 2. typu, kombinuje agonisty receptorů GIP a GLP-1 a vykazuje pozoruhodné výsledky v redukci tělesné hmotnosti. Tento lék navíc významně zlepšuje symptomy spánkové apnoe, což z něj činí účinnou zbraň v boji proti obezitě a jejím komplikacím.

Mezi další klíčová témata v tomto čísle patří vliv načasování fyzické aktivity na zdraví jedinců s obezitou. Studie ukazuje, že nejen intenzita, ale i doba, kdy je fyzická aktivita prováděna, může ovlivnit riziko kardiovaskulárních a mikrocévních onemocnění a celkovou úmrtnost. Tato zjištění potvrzují význam individuálního přístupu k fyzické aktivitě a mohou lékařům usnadnit edukaci pacientů.

Desetiletá prospektivní studie ukázala značné rozdíly mezi přítomností diabetické retinopatie (DR), informovaností pacientů a dodržováním následných kontrol ve všech stupních závažnosti DR. Tento výzkum potvrzuje potřebu zlepšení komunikace mezi pacienty a zdravotnickými pracovníky

a optimalizaci screeningových programů, aby se zabránilo zbytečným komplikacím a ztrátám zraku.

Dočteme se také o genetickém riziku diabetu 1. typu, které bylo analyzováno v rámci programu Million Veteran Program (MVP). Studie zahrnující téměř 110 000 veteránů ukazuje, že genetické riziko zůstává relevantní i u dospělých s nástupem diabetu, což má důležité důsledky pro diagnostiku a personalizovanou léčbu tohoto onemocnění.

Konečně, kombinovaná terapie pioglitazonem a inhibitory SGLT-2 nebo agonisty GLP-1 receptoru byla předmětem metaanalýzy a analýzy reálných dat z mezinárodní databáze. Výsledky ukazují, že tato kombinace je spojena se zvýšeným úbytkem hmotnosti a snížením rizika srdečního selhání ve srovnání s monoterapií u pacientů s diabetem 2. typu.

Nebyla bych to já (a ti, kteří mě dobře znají, to jistě pochopí a s úlevou si řeknou, že vše je, jak má být), kdybych na závěr nezmínila své oblíbené moderní technologie. V poslední době se do popředí dostává využití umělé inteligence (AI), která nabízí široké možnosti od analýzy dat až po prediktivní modelování. Například algoritmy strojového učení mohou analyzovat údaje z CGM a inzulinových pump, identifikovat vzorce a s vysokou přesností předpovídat riziko hypoglykemie. To umožňuje lékařům a pacientům předcházet závažným komplikacím.

Další výhodou AI je personalizovaná medicína. Analýza klinických dat pomáhá navrhnout léčbu šitou na míru konkrétnímu pacientovi, což zvyšuje účinnost a snižuje vedlejší účinky. Moderní technologie také přinášejí nové možnosti prevence – například screeningové programy založené na AI dokáží identifikovat jedince s vysokým rizikem diabetu a umožňují včasnou intervenci.

Rozvoj diabetologie není jen o nových lécích a technologiích, ale také o změně přístupu k léčbě a prevenci. Vstupujeme do éry, kdy personalizovaná medicína, prediktivní modely a kontinuální monitorování představují budoucnost, která přináší naději milionům pacientů.

Přeji Vám příjemné čtení.

S úctou

Lucie Radovnická



Pravidelná suplementace vápníku zvyšuje u diabetiků riziko kardiovaskulárních příhod i mortalitu

Souvislost mezi suplementací vápníku a rizikem kardiovaskulárních (KV) onemocnění je u obecné populace diskutována. U jedinců s diabetem, kteří mají vyšší riziko poruchy metabolismu vápníku i KV onemocnění, jsou data v tomto ohledu strohá. Nová práce na základě analýzy údajů ze studie UK Biobank hodnotila, zda se souvislost mezi suplementací kalcia a rizikem KV onemocnění a mortalitou liší u jedinců s diabetem a bez diabetu.

Metody

UK Biobank je velká populační kohortová studie, do které bylo v letech 2006–2010 zařazeno zhruba půl milionu jedinců ve věku 40–69 let z Anglie, Skotska a Walesu. Nová analýza publikovaná v únoru 2024 v *Diabetes Care* hodnotila, zda může přítomnost diabetu ovlivnit souvislost mezi suplementací kalcia a rizikem KV onemocnění a celkovou mortalitou. Tyto ukazatele tvořily primární sledované parametry, přičemž KV onemocnění zahrnovala ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkové příhody a srdeční selhání. Informace o pravidelném užívání kalcia pocházely z dotazníku, který vyplňovali sami účastníci studie (odpovídali ano/ne na otázku, zda pravidelně užívají některý z přímo vyjmenovaných doplňků stravy s vápníkem). K výpočtu poměru rizik (HR) a 95% intervalu spolehlivosti (95% CI) byl použit Coxův model proporce rizik. V multivariační analýze byly zohledněny sociodemografické charakteristiky, faktory životního stylu, strava, zdravotní anamnéza, BMI a odhadovaná glomerulární filtrace.

Komentář

Problematika suplementace nejrůznějších výživových doplňků, minerálů, vitaminů a dalších látek je nekonečným příběhem. Informace (a vzácněji i kvalitní studie) o jejich prospěšnosti, škodlivosti, či neutralitě jsou prakticky vždy zatíženy velmi obtížně dosažitelnou objektivitou, vyloučením desítek dalších vlivů a obvykle velmi rozdílnými vstupními kritérii.

Suplementace kalcia se stala obligátním doplňkem léčby osteoporózy a vzhledem k prevalenci této choroby je také velmi široce rozšířena. Obvyklý příjem kalcia stravou ve standardní „české“ dietě není pro pacienty s osteoporózou postačující a „běžná“ suplementační dávka se pohybuje kolem 500 mg denně, tak, aby byl celkový denní příjem



Výsledky

Analýza zahrnovala 434 374 jedinců. Po mediánu sledování 8,1 roku bylo zjištěno 26 374 příhod KV onemocnění a během mediánu 11,2 roku sledování 20 526 úmrtí. Multivariační analýza ukázala u jedinců s diabetem významnou souvislost mezi pravidelnou suplementací kalcia a incidencí KV onemocnění (HR = 1,34, 95% CI 1,14–1,57), mortalitou z KV příčin (HR = 1,67, 95% CI 1,19–2,33) a celkovou mortalitou (HR = 1,44, 95% CI 1,20–1,72). U osob bez diabetu významná souvislost mezi suplementací kalcia a těmito parametry zjištěna nebyla: incidence KV onemocnění (HR = 0,94, 95% CI 0,92–1,03), KV mortalita (HR = 1,05, 95% CI 0,90–1,23) a celková mortalita (HR = 1,02, 95% CI 0,96–1,09).

Závěr

Na základě dat z velké prospektivní kohortové studie bylo zjištěno, že pravidelná suplementace kalcia je u pacientů s diabetem spojena statisticky významným způsobem se zvýšeným rizikem vzniku KV onemocnění, KV mortalitou i celkovou mortalitou, zatímco u jedinců bez diabetu tomu tak není. U diabetiků je tedy třeba opatrnosti při dlouhodobém užívání doplňků stravy s kalcielem.

Zdroj: Qiu Z, Lu Q, Wan Z, Geng T, Li R, Zhu K, Li L, Chen X, Pan A, Manson JE, Liu G. Associations of Habitual Calcium Supplementation With Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Individuals With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2024 Feb 1; 47(2): 199-207.

vápníku na úrovni přibližně 1 200 mg. V minulých letech byla diskuse o potenciálním riziku příjmu vápníku, především s ohledem na kalcifikace cév, velmi rozsáhlá, skončila však celosvětově uznávaným konsenzem, že pokud je doplňkový příjem vápníku spojen se suplementací vitaminu D, není z hlediska kardiovaskulárních chorob nebezpečný. Samozřejmostí je ovšem zohlednění konkrétního stavu pacienta, jeho stravovacích zvyklostí, kalciového metabolismu, funkce příštinných tělísek a dalších vlivů. Červíček pochybností však zůstává jak v myslích lékařů, tak některých pacientů.

Předkládaná studie využívá jednoho z největších zdrojů dat, konkrétně údajů, uložených v UK Biobance. Autoři vzali v úvahu téměř půl milionu pacientů a zaměřili se na vliv suplementace kalcia u diabetiků – i nediabetiků. Rozsáhlými statistickými metodami vyloučili téměř všechny další vlivy, které by mohly zkreslit výsledek a konstatovali signifikantní



zvýšení kardiovaskulárních onemocnění a celkové mortality u diabetiků, kteří užívali kalciové doplňky stravy (je škoda, že chybí údaje o PTH, jehož zvýšení má na kardiovaskulární mortalitu nepochybný vliv). Relativní riziko onemocnění či úmrtí bylo po osmi či jedenácti letech od původně vložených dat o suplementaci vápníku, signifikantně vyšší. Mezi množství kalcia, přijímaným běžnou stravou, a kardiovaskulárními komplikacemi či mortalitou přítomná vazba není. Je to nálezy, který – jak autoři sami uvádějí – je do značné míry prioritní a odlišný od předchozích prací. Jednou z možných příčin, kterou autoři zvažují, je prudší a časově limitovaný výkyv kalcemie po požití suplementační dávky. Pokud by následné, prospektivní studie, takovou vazbu potvrdily, šlo by o závažnou změnu v pohledu na léčbu pacientů s diabetem a současnou osteoporózou.

Observační studie pochopitelně nemohla sledovat důvody, příčiny a metabolické podklady, které ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních příhod a celkové mortality vedly – a proč k tomuto nálezu vedly jen u diabetiků. Nepřehlédnutelné jsou ale údaje o vazbě mezi kardiovaskulárními příhodami, kardiovaskulární i celkovou mortalitou u diabetiků, kteří brali kalciové suplementy – vždy si zachovávají podobu U-křivky: vyšší incidence je v případech nízkého i vysokého příjmu kalcia nižší u „průměrného“ příjmu. Podobný tvar mají i závislosti mezi hladinou sérového kalcia a nežádoucími příčinami – jen s výjimkou vyšší kalcemie u diabetiků s vyšší celkovou mortalitou. Zajímavé současně je, že u pacientů s jinými chorobnými stavy neměl údaj o suplementaci kalcia na kardiovaskulární choroby ani celkovou mortalitu žádný vliv,

zůstává pochopitelně obecně známá vazba mezi mortalitou a kalcemií ve tvaru zmíněné U-křivky.

Jako v každé studii, tak i zde, přes veškerou snahu o eliminaci konkomitantních vlivů, zůstává řada otázek. Studie nesledovala (a ani nemohla sledovat) proč vůbec sledování jedinci kalciové suplementace brali, a ani v jaké dávce. Jednou ze zásadních otázek však zůstává, jak dlouho kalciové suplementy brali – od vstupního dotazníku, ve kterém potvrdili, že suplementaci „pravidelně“ berou, uplynulo k vyhodnocení 8, respektive 11 let – a ze studie není zřejmé, zda suplementaci po celou dobu brali, nebo zda ji dávno brát přestali. Tohoto nedostatku jsou si autoři nepochybně vědomi a opakovaně zdůrazňují, že neznalost délky užívání kalciových přípravků, jejich forma a užívaná dávka jsou slabými místy této jinak mimořádně zajímavé a důležité studie. Je známo, že compliance dlouhodobé terapie není u chronických onemocnění nijak vysoká.

Doufejme, že se brzy najde dostatek prospektivních studií, které tyto nedostatky odstraní a přispějí k odpovědi na otázku, zda a jak zasahovat do kalciového metabolismu u diabetiků, zvláště pak u těch, kteří současně trpí osteoporózou. Nevíme, zda se data v dalších nezávislých studiích potvrdí, jaká doba a jaká dávka či forma případné suplementace je riziková, jaká je situace u diabetu prvního a druhého typu. Potřebovali bychom to znát co nejdříve.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.
Osteocentrum ÚKBD, LF UK a FN Hradec Králové

Tirzepatid v léčbě obstrukční spánkové apnoe u obézních pacientů

Dvě placebem kontrolované studie SURMOUNT-OSA publikované v červnu v *New England Journal of Medicine* ukázaly, že u obézních jedinců se středně těžkou až těžkou obstrukční spánkovou apnoe (OSA) tirzepatid během 1 roku léčby snižuje výskyt apnoe/hypopnoe během spánku, hypoxii spojenou s OSA, tělesnou hmotnost, koncentraci hsCRP a systolický tlak krve (STK) a zlepšuje parametry spánku hodnocené pacienty.

Metody

SURMOUNT-OSA byly dvě 52týdenní studie fáze III provedené v 60 centrech 9 zemí, které hodnotily účinnost a bezpečnost maximální tolerované týdenní dávky tirzepatidu (10 mg nebo 15 mg) u dospělých se středně těžkou až těžkou OSA a obezitou. Do první studie byli zařazeni jedinci bez léčby

pozitivním přetlakem v dýchacích cestách (PAP), do druhé studie jedinci s PAP. Účastníci byli randomizováni k podávání tirzepatidu nebo placeba po dobu 1 roku za dvojitě zaslepených podmínek. Primárním sledovaným parametrem byla změna indexu apnoe/hypopnoe (AHI), což je počet epizod apnoe a hypopnoe během hodiny spánku, oproti vstupu do studie. Hlavní sekundární sledované parametry zahrnovaly procentuální změnu AHI, tělesné hmotnosti, zátěže hypoxií spojenou s OSA (parametr vypočítaný pomocí polysomnografie z frekvence, délky trvání a hloubky snížené saturace kyslíkem v souvislosti s epizodou apnoe/hypopnoe ve spánku), koncentrace vysoce senzitivního CRP (hsCRP), STK a subjektivních hodnocených parametrů spánku. Ty byly hodnoceny pomocí skóre PROMIS (Patient-Reported



Outcomes Measurement Information System), kde vyšší skóre znamená větší narušení spánku.

Výsledky

Zařazeno bylo 234 pacientů průměrného věku 48 let v první studii a 235 pacientů průměrného věku 52 let ve druhé studii. Ženy tvořily necelou třetinu zařazených. Průměrný vstupní BMI byl 39,1 kg/m² v první studii, resp. 38,7 kg/m² ve druhé studii, vstupní AHI 51,5/hod., resp. 49,5/hod., STK 129,4 mmHg, resp. 130,5 mmHg.

V první studii dosáhl pokles AHI v 52. týdnu 25,3/hod. (tj. 50,7 %) s tirzepatidem v porovnání s poklesem o 5,3 (tj. 3,0 %) s placebem ($p < 0,001$). Ve druhé studii činila průměrná změna AHI $-29,3$ /hod. ($-58,7$ %) s tirzepatidem a $-5,5$ /hod. (tj. $-2,5$ %) s placebem ($p < 0,001$). Statisticky významné zlepšení při léčbě tirzepatidem v porovnání s placebem bylo pozorováno i u všech sekundárních sledovaných parametrů. Tělesná hmotnost klesla s tirzepatidem v jednotlivých studiích o 17,7 %, resp. o 19,6 %, s placebem jen o 1,6 %,

resp. 2,3 %, STK o 9,5 mmHg, resp. 7,6 mmHg s tirzepatidem v porovnání s poklesem o 1,8 mmHg, resp. 3,9 mmHg s placebem, koncentrace hsCRP o 1,4 mg/l s tirzepatidem a o 0,3, resp. 0,7 mg/l s placebem a zátěž daná hypoxií o 95,2, resp. 103,0 % min./hod. s tirzepatidem, v porovnání s poklesem o 25,1, resp. 41,7 % min./hod. s placebem.

Nejčastější nežádoucí příhody ve skupině s tirzepatidem byly gastrointestinální obtíže, které byly většinou mírné až středně závažné a objevily se ve fázi titrace dávky.

Závěr

Tirzepatid prokázal přínos u obézních pacientů s OSA z hlediska výskytu apnoe/hypopnoe a zátěže hypoxií během spánku, narušení spánku dle hodnocení pacientů i kardiovaskulárních rizikových parametrů spojených s OSA.

Zdroj: Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, Sands SA, Schwab RJ, Dunn JP, Chakladar S, Bunck MC, Bednarik J; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med.* 2024 Jun 21.

Komentář

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) je chronické onemocnění charakterizované opakovanými epizodami částečného (hypopnoe) nebo úplného (apnoe) uzavěru horních cest dýchacích během spánku. Tyto respirační události jsou spojeny s poklesem saturace hemoglobinu, aktivací sympatického autonomního nervového systému a částečným či úplným probuzením ze spánku. Mezi typické příznaky patří chrápání a nadměrná denní únava/spavost. OSA se vyskytuje s vysokou frekvencí jak v běžné populaci, tak i u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Klinicky závažná forma tohoto onemocnění postihuje přibližně 25–30 % diabetiků 2. typu¹, přičemž většina z nich si není tohoto onemocnění vědoma. Významným patofyziologickým faktorem vzniku OSA je vedle věku a mužského pohlaví zejména obezita. Neléčená OSA významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a zvyšuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu^{2,3}. Diagnostika onemocnění je založena na polygrafickém vyšetření spánku a stanovení indexu AHI (apnoe/hypopnoe index), který udává počet apnoických a hypopnoických událostí za hodinu spánku. Za normu je považováno AHI < 5, lehká OSA je určena AHI < 15, středně těžká OSA odpovídá AHI 15–30 a těžká OSA je diagnostikována při AHI > 30. Středně těžká a těžká OSA jsou indikovány k léčbě pomocí přetlaku – CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), která je plně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Diabetologové a diabetoložky v ČR mohou



požádat zdravotní pojišťovnu o nasmlouvání kódu 25260 *Domácí měření flow a saturace kyslíku ke screeningu přítomnosti OSA u jejich pacientů.*

Přestože léčba CPAP je velmi účinná a ve většině případů odstraní zástavu dýchání ve spánku, významnou limitací pro její aplikaci jsou nároky na spolupráci pacientů – léčba vyžaduje spánek s terapeutickou maskou + zařízení vytvářející přetlak v dýchacích cestách. Dle některých autorů až 40 % pacientů netoleruje léčbu CPAP nebo ji nevyužívá dostatečně, velké množství pacientů pak o léčbu nemá zájem vůbec. Jelikož ostatní léčebné přístupy, jako jsou chirurgický zákrok na čelistech nebo předsunutí dolní čelisti pomocí zařízení vkládaných do úst, jsou indikovány spíše omezeně, existuje zjevná poptávka po nalezení nových terapeutických možností, které by byly pro pacienty akceptovatelné. V tomto kontextu je velmi přínosná studie SURMOUNT-OSA⁴, ve které byl sledován vliv podání tirzepatidu u pacientů se středně těžkou a těžkou OSA neléčených i léčených pomocí CPAP.

Obézní pacienti trpící klinicky závažnou OSA jednoznačně profitují z redukce hmotnosti, jak shrnuje např. recentní metaanalýza⁵, ze které vyplývá jednoznačná a kontinuální (byť nelineární) souvislost mezi redukcí hmotnosti a zlepšením OSA (měřeno poklesem AHI). Pokles BMI o 10 % je provázen poklesem AHI o 36 %, zatímco 20% redukce BMI vede k poklesu AHI o 57 % a 30% redukce BMI koresponduje s poklesem AHI o 69 %. Ze stejné metaanalýzy vyplývá, že intervence zaměřené na změnu životního stylu u pacientů s OSA typicky nedosahují redukce BMI o více než 15 %, zatímco některé bariatrické výkony dosahují až 35% redukce



BMI s odpovídající redukcí AHI. Dostupné jsou i výsledky farmakologických studií: podání liraglutidu vedlo po 32 týdnech léčby k redukcí BMI o 5 % a AHI o 25 %, zatímco 28týdenní léčba phenterminem/topiramatem vedla k poklesu hmotnosti o 10 % a redukcí AHI o 71 %⁷. Z tohoto pohledu jsou výsledky ročního podávání tirzepatidu (SURMOUNT-OSA) v souladu s výsledky metaanalýzy, dosažená redukce hmotnosti a BMI o 16 % a 15 % byla spojena s redukcí AHI o 48 %.

Oproti zmíněným studiím má však zde diskutovaná studie několik významných předností, zejména pak rozsáhlý počet pacientů s robustní statistickou silou, delší dobu sledování, globální geografickou distribuci (32 % pacientů pochází z USA, následně pak z Brazílie, Mexika, Německa, v menší míře byli zařazeni také pacienti z Číny, České republiky, Austrálie, Japonska a Taiwanu) a dostatečné zastoupení žen. Za důležité také považuji zařazení parametru *hypoxic burden* (lze si představit jako kumulativní plochu pod křivkou saturace v průběhu apnoických/hypopnoických period), který je silně asociován s kardiovaskulární morbiditou i mortalitou a dobře popisuje jeden ze základních patofyziologických mechanismů – opakované poklesy saturace (hypoxie). Pozorovaný pokles *hypoxic burden* o 62 % představuje nadějný příslib a stimuluje očekávání výsledku probíhající mortalitní studie.

Významným přínosem studie SURMOUNT-OSA je fakt, že efekt tirzepatidu na vývoj hmotnosti i sledované spánkové parametry (AHI, *hypoxic burden*, standardizované dotazníky kvality spánku) byl identický jak u pacientů, kteří nebyli léčeni pomocí CPAP (odmítnutí, netolerance), tak u pacientů již léčených CPAP, což otevírá široké terapeutické možnosti v populaci pacientů s OSA. Za zmínku také stojí skutečnost, že u 42 % pacientů neléčených pomocí CPAP došlo po léčbě tirzepatidem ke snížení klasifikace závažnosti OSA ze středně těžké a těžké na lehkou, nebo se dokonce OSA zbavili úplně (přesné číslo úplně vyléčených osob však v publikaci ani v suplementu uvedené není). Tento fakt demonstruje úzkou, kauzální, souvislost mezi obezitou a rozvojem OSA a v podobě tirzepatidu nabízí účinný terapeutický nástroj.

Pro koho může být léčba tirzepatidem zásadní změnou? Z hlediska léčby OSA bude tato léčba pravděpodobně velmi vhodná pro obézní pacienty a pacientky se středně těžkou a těžkou OSA, kteří netolerují nebo si nepřejí léčbu CPAP a zároveň nejsou indikováni nebo si nepřejí bariatrický zákrok – pro tuto velmi početnou skupinu pacientů a pacientek byly dosud možnosti ovlivnění stávajícího stavu velmi omezené. Lze kvalifikovaně předpokládat, že z podání tirzepatidu budou profitovat i pacienti s lehkou OSA, kteří nejsou dle současných doporučení indikováni k léčbě CPAP a kde existuje reálná možnost úplného vymizení OSA po terapii

tirzepatidem. Z hlediska léčby obezity u pacientů s OSA již léčených CPAP lze předpokládat významný přínos léčby v podobě redukce hmotnosti a souvisejících kardiovaskulárních, metabolických, endokrinologických, onkologických, neurologických, gastrointestinálních, respiračních, ortopedických, psychologických a sociálních komorbidit. Nelze nezmínit, že léčba obezity vyžaduje komplexní přístup a multidisciplinární spolupráci, v jejímž centru stojí změna životního stylu v podobě pohybové aktivity a dietních opatření. O náročnosti dosažení a udržení změny životního stylu u obézních pacientů svědčí mnohé studie, včetně SURMOUNT-OSA, ve které byly u všech pacientů (placebová i tirzepatidová větev) realizovány „*pravidelné konzultace zaměřené na zdravou výživu s cílem dosažení kalorické redukce 500 kcal/den a nejméně 150 minut pohybové aktivity týdně*“ – v souhrnu by se jednalo o akumulovaný kalorický deficit cca 190 000 kcal/rok, s čímž ostře kontrastuje dosažený váhový úbytek 1,6 kg/rok u pacientů randomizovaných do placebové větve.

Z pohledu ošetřujícího lékaře si přeji, aby dostupnost tirzepatidu byla co nejširší a aby k této moderní terapii zlepšující, a pravděpodobně také prodlužující, život měli přístup všichni pacienti, kteří z léčby budou profitovat, bez rozdílu socio-ekonomického postavení.

doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D., MBA

Interní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Zdroje:

1. Westlake K, Plihalova A, Pretl M et al. Screening for obstructive sleep apnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective study on sensitivity of Berlin and STOP-Bang questionnaires. *Sleep Medicine*. 2016 October; 26: 71-76.
2. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008; 31(0161-8105 (Print)): 1071-1078. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2542952/>
3. Marin JM, Santiago JC, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005 March; 365(9464): 1046-1053.
4. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, Sands SA, Schwab RJ, Dunn JP, Chakladar S, Bunck MC, Bednarik J; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024 Jun 21.
5. Malhotra A, Heilmann CR, Banerjee KK et al. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: A systematic meta-analysis. *Sleep Medicine*. 2024 September; 121: 26-31.
6. Blackman A, Foster GD, Zammit G et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International Journal of Obesity*. 2016; 40: 1310-1319.
7. Winslow DH, Bowden CH, DiDonato KP et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of an Oral, Extended-Release Formulation of Phentermine/Topiramate for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Obese Adults. *Sleep*. 2012 November; 35(11): 1529-1539.



Protektivní efekt načasování fyzické aktivity během dne u pacientů s obezitou ± diabetem 2. typu

Australští autoři během téměř 9letého sledování obézních jedinců (včetně 10 % pacientů s diabetem 2. typu) zjistili, že středně náročná až náročná aerobní fyzická aktivita je spojena s největším poklesem mortality, kardiovaskulárních onemocnění a mikrovaskulárních komplikací, pokud je provozována večer.

Účel

Cílem této studie bylo posoudit souvislost mezi načasováním aerobní fyzické aktivity střední až vysoké náročnosti (MVPA) a rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění (KVO), mikrovaskulárních onemocnění (MVO) a celkovou mortalitou u jedinců s obezitou, tj. se zvýšeným rizikem diabetu 2. typu (DM2), včetně podskupiny pacientů s DM2.¹

Metody

Zařazeni byli dospělí jedinci s BMI ≥ 30 kg/m² z dílčí akcelerometrické studie UK Biobank sledovaní v letech 2013–2015. Aerobní MVPA byla definována jako MVPA trvající nepřerušovaně nejméně 3 minuty dle akcelerometru připevněného na zápěstí dominantní ruky po dobu 7 dní. Účastníci byli na základě toho, kdy provozovali nejvíce aerobní MVPA, rozděleni do kategorie s převahou ranní (6:00–12:00), odpolední (12:00–18:00) a večerní (18:00–24:00) MVPA. Referenční skupinu tvořili jedinci s průměrným počtem 3minutových úseků MVPA < 1/den. Jedinci byli poté sledováni do roku 2022 a podle národních zdravotních registrů byl zjištěn čas vzniku KVO (mimo hypertenzi) a MVO (nefropatie, retinopatie, neuropatie), popř. čas úmrtí. Při analýze byly zohledněny známé i potenciální zavádějící parametry.¹

Výsledky

Zařazeno bylo 29 836 obézních osob průměrného věku 62 let (47 % mužů), z nichž mělo 12,5 % v anamnéze KVO, 6,4 % maligní nádorové onemocnění a 7,3 % tvořili aktuální kuřáci. Pacientů s diabetem bylo 2 995 (10 %). Průměrný počet minut MVPA za den bez ohledu na délku jednotlivého cvičení byl 27,8, průměrná délka úseku MVPA byla 3,5 minuty, průměrná délka spánku 7,4 hodiny. Počet úseků MVPA činil průměrně 1,5 ráno, 1,8 odpoledne a 0,6 večer. Během 7,9 let sledování došlo k 1 425 případům úmrtí, 3 980 příhodám vzniku KVO a 2 162 příhodám vzniku MVO. V porovnání s referenční skupinou (n = 15 530) byla převaha MVPA ve večerních hodinách (n = 1 905) spojena s největším snížením celkové mortality (o 61 %), zatímco u jedinců s odpolední (n = 6 949) a ranní převahou MVPA (n = 5 452) byl přínos oproti referenční skupině nižší, ale rovněž statisticky významný (snížení mortality o 40 %, resp. o 33 %). Podobné výsledky byly zjištěny z hlediska prevence vzniku KVO a MVO, a to také u pacientů s DM2, viz tabulka.¹

Závěr

Tato studie ukázala významný zdravotní přínos aerobní MVPA provozované večer (18:00–24:00) v porovnání s téměř nulovou průměrnou MVPA během dne u dospělých s obezitou ± DM2. Výsledky naznačují, že kromě objemu fyzické aktivity je důležité i její načasování. Výsledky studie ukazují, že k prevenci KVO a MVO a pro prodloužení délky života je vhodné doporučit večerní střední až náročnou fyzickou aktivitu.¹

Tabulka Mortalita a incidence KVO a MVO u obézních jedinců v závislosti na načasování MVPA v porovnání s referenční skupinou bez MVPA

Parametr		Mortalita	Vznik KVO	Vznik MVO
Všichni obézní s převahou	ranní MVPA	HR 0,67 95% CI 0,56–0,79	HR 0,83 95% CI 0,76–0,91	HR 0,79 95% CI 0,70–0,89
	odpolední MVPA	HR 0,60 95% CI 0,51–0,71	HR 0,84 95% CI 0,77–0,91	HR 0,84 95% CI 0,75–0,93
	večerní MVPA	HR 0,39 95% CI 0,27–0,55	HR 0,64 95% CI 0,54–0,75	HR 0,76 95% CI 0,63–0,92
Obézní pacienti s DM2 s převahou	ranní MVPA	HR 0,86 95% CI 0,57–1,29	HR 0,73 95% CI 0,56–0,94	HR 0,89 95% CI 0,69–1,14
	odpolední MVPA	HR 0,44 95% CI 0,28–0,72	HR 0,85 95% CI 0,69–1,06	HR 0,75 95% CI 0,59–0,95
	večerní MVPA	HR 0,24 95% CI 0,08–0,76	HR 0,54 95% CI 0,34–0,86	HR 0,52 95% CI 0,32–0,86



Komentář

Doporučovat obézním a diabetikům, aby trénovali aerobní aktivitou o středně vysoké až vysoké náročnosti (moderate-to-vigorous physical activity, MVPA) raději večer než ráno či odpoledne je snadné (až do chvíle, kdy se pacient zeptá, jak tedy má se svou artrózou, nadváhou a diabetem konkrétně cvičit – to ovšem není tématem této práce).



Rozhodnout, jestli se blížíme k medicíně založené na důkazech při takové výzvě každému obéznímu na základě tohoto článku ve vysoce respektovaném, recenzovaném časopise už pro mne tak snadné není. Autoři nemohli vědět, že ve stejném roce publikuje tentýž časopis studii o tom, že pro kontrolu diabetu je nevhodnější nikoliv večerní, ale odpolední MVPA.² Ale i tato práce na velké kohortě obézních s deseti procenty diabetiků vyvolává řadu otázek. Pohybovou aktivitu autoři měřili třídímním akcelerometrem. Všeobecně uznávanou akcelerometrickou definici MVPA přitom ne najdete, a pokud se jí něco blíží, jsou to starší práce na jednodímním akcelerometru, tedy dnes již opuštěné metodě. V metodice jsou v souvislosti s klasifikací výstupu z akcelerometru do nízké, mírné, střední a těžké náročnosti uvedeny tři citace,³⁻⁵ z nichž pouze ta třetí se zabývá i jinou než vysokou náročností pohybové aerobní aktivity a je o zařazování aktivity do požadovaných 4 intenzit na základě strojového učení z databáze 21 zdravých lidí v průměrném věku 27 let, na datech z akcelerometru jiné značky, než byl použit u obézních v tomto článku. Studie³ ukázala jak lze s 92% spolehlivostí strojovým učением z dat poznat, jestli tito mladí lidé sedí, dělají běžnou činnost v domácnosti, jdou stálým tempem chůze, nebo běží. Nakolik výsledky citované práce souvisí s tím, jestli změřená data z jiného přístroje na kohortě lidí dvakrát tak starých svědčí o správném zařazení aktivity pacienta do kategorie střední až těžké aerobní aktivity, bez měření spotřeby kyslíku (3–6 METs pro střední a nad 6 METs pro těžkou) a/nebo měření tepové frekvence nechám na vás. Autoři navíc pro zařazení do MVPA použili podmínku kontinuální zátěže delší než tři minuty, aniž by citovali, jak právě k této délce nepřetržitého záznamu z akcelerometru došli. Přitom jeden ze spoluautorů této práce je prvním autorem citované práce,⁶ která ukázala přínos MVPA v délce 1–5 minut (tedy nad jednu minutu, a ne nad tři) na snížení kardiovaskulární mortality. Pro porovnání: při benefitu MVPA pro diabetes se autoři odvolávají na práci,⁷ kde jako intervence MVPA byl použit u čínských prediabetiků *padesátiminutový* tanec na 60 procentech testem změřené maximální tepové frekvence.

Další problematickou otázkou je, zda sociokulturní zvyky z Británie lze akceptovat i v našich podmínkách. Nabízí se i spekulace: jak moc platí v našich podmínkách, že ten obézní, který má nejvíc své MVPA večer, má menší spotřebu

alkoholu a zejména piva jako zdroje energetického přebytku – protože když se večer hýbe, asi tolik nesedí a nekonzumuje (?). Jelikož tohle považuji na základě své zkušenosti (nikoliv na základě exaktní vědecké práce) za podstatný faktor, pak zůstávám k efektu výzvy „hýbejte se aerobně ve střední až vysoké intenzitě raději večer než ráno či odpoledne“ u naší milionové populace s diabetem a podobně velké skupině obézních bez diabetu poněkud skeptický – asi stejně, jako k výzvě „omezte podstatně konzumaci piva“. Důvodů proč se někdo hýbe hlavně večer je jistě více, ale příliš mnoho takových obézních pacientů nebylo ani v této studii – 1 905 proti 12 401 s pohybem ráno či odpoledne. Kardinalní otázkou zůstává, kolik procent z těch 12 401 obézních by bylo ochotno trvale změnit svůj životní styl tak, aby pohyb měli hlavně večer – a zda by jim to snížilo kardiovaskulární riziko, když jsou to třeba lidé navyklí pracovat u počítače večer a hýbou se jindy, nebo jejich pohybová aktivita je naopak spojená s fyzickou pracovní aktivitou přes den a večer „sedí, odpočívají a konzumují“.

Práce je pro mne i určitým obecným varováním – začínáme běžně operovat termíny jako je aerobní zátěž, střední až vysoká intenzita zátěže a dalšími, aniž bychom se příliš zajímali o to, co ty termíny znamenají v kontextu konkrétního pacienta. Opravdu můžeme říci, že intenzita 6,01 METs je ve stejné kategorii intenzivní zátěže („vigorous“) pro závodního házenkáře (sportuje 28 hodin týdně), jako pro obézního šedesátiletého diabetika, který se hýbe 27 minut denně, z toho tři minuty nepřetržitě?

doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství,
2. LF UK a FN Motol, Praha

Zdroje:

1. Sabag A, Ahmadi MN, Francois ME, et al. Timing of Moderate to Vigorous Physical Activity, Mortality, Cardiovascular Disease, and Microvascular Disease in Adults With Obesity. *Diabetes Care*. 2024 May 1; 47(5): 890–897.
2. Qian J, Xiao Q, Walkup MP, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of timing of moderate-to-vigorous physical activity with changes in glycemic control over 4 years in adults with type 2 diabetes from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2023; 46: 1417–1424.
3. Stamatakis E, Ahmadi MN, Gill JMR, et al. Association of wearable device-measured vigorous intermittent lifestyle physical activity with mortality. *Nat Med*. 2022; 28: 2521–2529.
4. Ahmadi MN, Clare PJ, Katzmarzyk PT, Del Pozo Cruz B, Lee IM, Stamatakis E. Vigorous physical activity, incident heart disease, and cancer: how little is enough? *Eur Heart J*. 2022; 43: 4801–4814.
5. Pavey TG, Gilson ND, Gomersall SR, Clark B, Trost SG. Field evaluation of a random forest activity classifier for wrist-worn accelerometer data. *J Sci Med Sport*. 2017; 20: 75–80.
6. Ahmadi MN, Hamer M, Gill JMR, et al. Brief bouts of device-measured intermittent lifestyle physical activity and its association with major adverse cardiovascular events and mortality in people who do not exercise: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2023; 8: e800–e810.
7. Liu L, Ma X, Xu H, Ruan S, Yuan X. Comparing the effects of 12 months aerobic exercise and resistance training on glucose metabolism among prediabetes phenotype: a explorative randomized controlled trial. *Prim Care Diabetes*. 2021; 15: 340–346.



Rozdíl mezi glomerulární filtrací odhadnutou dle cystatinu C a dle kreatininu jako prediktor mikrovaskulárních komplikací diabetu

Velká kohortová studie, využívající data z UK Biobank s délkou sledování přes 13 let, zkoumala souvislost mezi rozdílem v hodnotě odhadnuté glomerulární filtrace (eGFRdiff) vypočtené na základě sérové hladiny cystatinu C (eGFRcys) a na základě sérové hladiny kreatininu (eGFRcr) a rizikem vzniku mikrovaskulárních komplikací diabetu (MCD). Tyto komplikace (diabetická retinopatie [DR], diabetické onemocnění ledvin [DKD] a diabetická neuropatie [DN]), byly hodnoceny celkově i jednotlivě. Čínští autoři zjistili významnou nezávislou souvislost těchto parametrů.

Účel studie

V posledních letech byla opakovaně popsána souvislost mezi eGFRdiff a řadou nežádoucích příhod, jako jsou pády, hospitalizace, renální selhání, kardiovaskulární příhody a mortalita. Předchozí studie také ukázaly, že nižší eGFRcys v porovnání s eGFRcr je spojen s nižším objemem svalové hmoty a síly a horším funkčním stavem. Cílem této studie bylo zhodnotit souvislost eGFRdiff s rizikem MCD.

Metody

Tato prospektivní, kohortová studie využila data ze studie UK Biobank a zařadila 25 825 dospělých pacientů s diabetem bez MCD při vstupu do studie (v letech 2006–2010). eGFR u nich byla vypočtena pomocí obou rovnic a eGFRdiff byl vypočten dvěma způsoby: jako rozdíl eGFRcys – eGFRcr (absolutní eGFRdiff) a jako poměr eGFRcys/eGFRcr (relativní eGFRdiff). Incidence MCD byla zjišťována podle elektronických zdravotních záznamů a k posouzení jejich souvislosti s eGFRdiff byl použit Coxův regresní model proporce rizik.

Komentář

Vědeckou práci z renomovaného časopisu *Diabetes Care* jsem vybral ke komentování pro toto číslo VVD pro své potěšení. A jak jinak bych si užil toho potěšení, kdybych si nevybral za komentátora sebe osobně, že. Protože rozbor práce by vydal na diplomovou práci, pokusím se z myšlenek, které implikuje, vybrat to, co považuji za důležité.



Nejprve krátké opakování. Clearance kreatininu se vypočítá z koncentrace sérové, koncentrace v moči a objemu moči za

Výsledky

Z 25 825 zařazených pacientů (průměrný věk 59 let, 60 % žen) byl absolutní eGFRdiff negativní (< -15 ml/min/1,73 m²) v 38,9 %, ve středním rozmezí (-15 až 15 ml/min/1,73 m²) v 58,2 % a pozitivní (> 15 ml/min/1,73 m²) ve 2,9 %, relativní eGFRdiff byl u 97,8 % $\geq 0,6$ a u 2,2 % $< 0,6$. Během mediánu 13,6 roku sledování se MCD objevily u 5 753 pacientů včetně 2 752 případů DR, 3 203 případů DKD a 1 149 případů DN.

U pacientů s absolutním eGFRdiff < -15 ml/min/1,73 m² bylo v porovnání s pacienty s absolutním eGFR ve středním rozmezí zjištěno zvýšení rizika MCD o 29 %, DR o 13 %, DKD o 63 % a DN o 40 %. Pacienti s relativním eGFRdiff $< 0,6$ měli v porovnání s pacienty s relativním eGFRdiff $\geq 0,6$ zvýšené riziko MCD o 75 %, DR o 49 %, DKD o 132 % (tj. více než dvojnásobně) a DN o 64 %. Tyto výsledky byly potvrzeny v analýzách senzitivity po zohlednění pohlaví, rasy, věku ($</\geq 60$ let), přítomnosti hypertenze či anamnézy ICHS.

Závěr

Autoři této velké prospektivní, populační studie provedené u pacientů s diabetem našli souvislost mezi eGFRdiff a rizikem MCD celkově, i u jednotlivých typů těchto komplikací. Zjistili, že čím je nižší eGFRcys v porovnání s eGFRcr, tím je riziko MCD vyšší. Tuto souvislost prokázali nezávisle na přítomnosti běžných rizikových faktorů a na renálních funkcích. Navrhují monitorovat eGFRdiff u pacientů s diabetem za účelem stratifikace rizika MCD a klinických rozhodnutí.

Zdroj: He D, Gao B, Wang J, et al. The Difference Between Cystatin C- and Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate and Risk of Diabetic Microvascular Complications Among Adults With Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2024 May 1; 47(5): 873-880.

časovou jednotku. Protože však pokrok pohání nejvíce lenost, nepočítáme složitě clearanci kreatininu, ale koukáme, co nám předhodí výsledek z laboratoře, tzv. eGFR. To je vypočtená hodnota ze sérové koncentrace kreatininu. Je velmi blízká reálné glomerulární filtraci, ale jenom u normovaného člověka. Korelace s glomerulární filtrací je z klinického pohledu dostatečná, ale pouze tehdy, když si lékař uvědomí, že sérová koncentrace kreatininu nezávisí jenom na funkci ledvin, ale také na objemu příčně pruhovaného svalstva (to je kriticky důležité pro pochopení dalších souvislostí), v menší míře pak na tom, je-li pacient ideologicky zarpulitý pojídač vegoše či syrové surový karnivor. U svalovců, či



naopak u sarkopeniků je pravdě na hony vzdálená. Stranou ponechme obézní sarkopeniky, kteří se tváří jako svalovci, ale nejsou jimi. Tak proto zatraceně bystří lékaři začali využívat vypočtenou/odhadnutou glomerulární filtraci ze sérové koncentraci cystatinu C, který neduhy kreatininu netrpí. Jak se ale poprat se skutečností, že prakticky vše v diabetologii je odvozeno od eGFR (limity preskripce, obsahy SPC, dělení CKD...)? Asi s tím nic neuděláme. Je to podobný případ, jako používání jednotek glykemie či glykohemoglobinu před a za oceánem.

V publikaci testují nový, specifický parametr: rozdíl mezi eGFR vypočtenou z cystatinu C a z kreatininu (absolute difference between eGFR [eGFRabdiff], defined as eGFRcys minus eGFRcr, and relative difference between eGFR [eGFRrediff], defined as eGFRcys/eGFRcr). Podle hodnoty rozdílu a jeho znaménka pak dělí pacienty do několika skupin. Lze kvalifikovaně předpokládat, že ti, kteří nemají svaly, jsou přitom diabetiky, budou více nemocní. Tedy to jsou i ti, kteří mají hodnotu rozdílu negativní, neboť eGFR vypočtená z kreatininu bude nadhodnocená.

S pochopením uvedeného se stává publikace zdrojem zásadních sdělení. Jako třeba: čím je rozdíl negativnější, tím je větší pravděpodobnost selhání ledvin u kardiaků (to je citace ze studie uvedená v diskusi). Další neuvěřitelné zjištění, opět z citace v diskusi: čím je rozdíl nižší, tím více nemocní padají. Co by ne, řekl by bodrý klinik, když nemají svaly, a ještě k tomu jim lehce selhávají ledviny. Ale abych byl spravedlivý, v diskusi autoři citují také práce, které „překvapivě“ potvrdily, že nižší (negativní) diference je provázána nižším „funkčním stavem“, míněno tím, prostě horší kondicí.

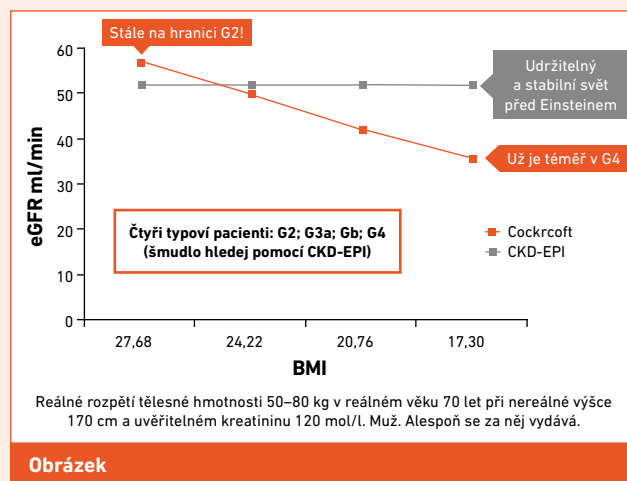
Zhodnocení textu naráží na mou intelektuální kapacitu, neboť nenalézám odpověď na tuto otázku: Proč se řeší vztahy nového indexu k okolnímu světu, a ne **příčiny** rozdílu indexu ve vztahu k sledovaným parametrům. Což ale neznamená, že ta odpověď neexistuje. Třeba mi někdo poradí ☺.

Anebo? Že by? Možná jsem na stopě geniality tvůrců. Odečteme-li eGFR cystatinové od eGFR kreatininové dostaneme sumární informaci o člověku. Taková ještě není k dispozici. Jsme svědky překročení prahu zrození nové medicíny? Hezké je, že nabízí i záporné hodnoty. Představte si, jak pacientovi

neidentifikovatelného pohlaví (ani pindour, ani čárka) sdělujete: vážené nebinární to, jste v mínusu...

Práce je jistě záslužná. Nevybral jsem ji proto, abychom zavedli nový parametr, ale proto, abych připomněl, že nadpoloviční většina diabetiků jsou senioři. S rostoucím věkem se zvyšuje prevalence (a také riziko, resp. incidence) sarkopenie. U těchto pacientů může eGFR vypočtené z kreatininu přinést výrazně nadhodnocený výsledek. Proto je vhodné v indikovaných případech doplnit vyšetření cystatinu C. Anebo postaru: na mililitry přesný sběr moči a výpočet. Ostatně, soudím, že podrobněji se problematikou zabývám v příkladné kazuistice (Kvapil, M.: Minikazuistika: příspěvek k pochopení limitů interpretace eGFR odhadnuté pomocí CKD-EPI. *Kazuistiky v diabetologii* 2022; 20(4): 41–42).

Velmi schématický obrázek, který zobrazuje rozdíly ve vypočtené/odhadnuté glomerulární filtraci prostřednictvím CKD-EPI (modře, počítá pouze věk, kreatinin, pohlaví a rasu) a klasickým vzorcem D. W. Cockrofta (červeně, do výpočtu je zařazena navíc hmotnost a výška).



Obrázek

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

Zdroj: The Difference Between Cystatin C- and Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate and Risk of Diabetic Microvascular Complications Among Adults With Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2024; 47: 873–880.



Možný přínos 12svodového EKG v rámci vyšetření pacientů s diabetickou nohou při vzniku ulcerace

Pilotní projekt provedený v Anglii přinesl určité signály, že by provedení 12svodového EKG během běžného vyšetření pacientů s nově vzniklou ulcerací na noze na pracovišti multidisciplinární péče o pacienty s diabetickou nohou mohlo snížit mortalitu těchto nemocných.

Účel studie

Vznik ulcerace v rámci syndromu diabetické nohy je spojen se zvýšenou mortalitou, zejm. v důsledku kardiovaskulárních onemocnění. Riziko úmrtí pacientů během 2 let od vzniku této ulcerace je více než 6x vyšší než riziko amputace. Pilotní observační studie hodnotila, zda je použití 12svodového EKG u pacientů s diabetickou nohou vyšetřených pro ulceraci v reálné praxi a následný adekvátní medicínský postup (podle nálezu na EKG) spojen se sníženou mortalitou.

Metody

Tato studie proběhla v letech 2014 až 2017 na 10 pracovištích specializovaných na multidisciplinární péči o pacienty s diabetickou nohou v Anglii se zavedením 12svodového EKG do běžného vyšetření. Zařazení byli pacienti se syndromem diabetické nohy s nově vzniklou ulcerací a současně byl spuštěn program National Diabetes Footcare Audit (NDFA), v jehož rámci byla do národní databáze vkládána data o těchto pacientech při prvním vyšetření. Mortalita za 2 roky a za 5 let po prvním vyšetření pro ulceraci nohy na těchto 10 pracovištích byla porovnána s 2letou a 5letou mortalitou pacientů s ulcerací nohy ošetřených na jiných pracovištích v Anglii, po úpravě na věk, pohlaví, etnický původ, socioekonomický stav, typ diabetu, závažnost ulcerace a morbiditu během posledního roku před prvním vyšetřením pro ulceraci.

Výsledky

Z 3 110 osob, jejichž data byla vložena do NDFA na 10 zúčastněných pracovištích, podstoupilo 12svodové EKG 1 015 (33 %) pacientů. Kontrolní skupinu tvořilo 25 195 jedinců s ulcerací nohy s daty v NDFA vyšetřených na jiných pracovištích.

Z 1 015 osob, u kterých byla 12svodová EKG křivka natchena, mělo 505 (49,8 %) normální nález, 150 (14,8 %) mělo

prodloužený QTc interval, 275 (27,1 %) mělo jiné abnormality a 65 (6,4 %) mělo společně prodloužený QTc interval + jiné abnormality. Přítomnost patologického nálezu vedla u 225 (22,2 %) pacientů k dalším klinickým zásahům.

Na zúčastněných pracovištích byla u pacientů, kteří podstoupili EKG, 2letá mortalita 16,3 % a 5letá mortalita 37,4 %, u pacientů, kteří EKG nepodstoupili, činila 2letá úmrtnost 20,5 % a 5letá úmrtnost 45,2 %. Na kontrolních pracovištích byla mortalita po 2 letech 20,1 % a po 5 letech 42,6 %.

Model s úplnou adjustací ukázal nevýznamný rozdíl mezi mortalitou pacientů vyšetřených na zúčastněných pracovištích a na kontrolních pracovištích po 2 letech (RR 0,93, 95% CI 0,85–1,01) i po 5 letech (RR 0,95, 95% CI 0,90–1,01). Porovnání pacientů vyšetřených na zúčastněných pracovištích s EKG a bez EKG ukázalo významně nižší 5letou mortalitu po provedení EKG (RR 0,86, 95% CI 0,76–0,97), významný rozdíl ale nebyl zjištěn u 2leté mortality (RR 0,87, 95% CI 0,72–1,04). Autoři také porovnali pacienty vyšetřené na zúčastněných pracovištích, kteří podstoupili EKG, s pacienty vyšetřeny na kontrolních pracovištích a zjistili významně nižší 5letou mortalitu u pacientů po EKG (RR 0,87, 95% CI 0,78–0,96), ale nevýznamně nižší 2letou mortalitu (RR 0,86, 95% CI 0,74–1,01).

Závěr

Výsledky potvrzují vysokou mortalitu pacientů s ulcerací v rámci syndromu diabetické nohy. Pilotní program ale neprokázal významně nižší mortalitu u pacientů vyšetřených na pracovištích poskytujících 12svodové EKG při běžném vyšetření v porovnání s ostatními pracovišti, ovšem EKG byla provedena pouze u třetiny pacientů vyšetřených na zúčastněných pracovištích. Přinesl ale náznaky potenciálního přínosu použití EKG v porovnání s pacienty bez EKG, alespoň z hlediska 5leté mortality. Pracoviště specializující se na multidisciplinární péči o pacienty s diabetickou nohou by tedy mohla zařazení 12svodového EKG do rutinní péče o pacienty s ulcerací nohy zvážit.

Zdroj: Valabhji J, Holman N, Collins N, et al. Can the introduction of a 12-lead ECG help reduce mortality in those presenting with foot ulceration to multidisciplinary diabetic foot clinics? An observational evaluation of a real-world implementation pilot in England. *Diabetologia*. 2024 Jul; 67(7): 1304-1314.



Komentář

V článku je analýze podrobena populace pacientů se syndromem diabetické nohy, u kterých při prvním expertním vyšetření pro syndrom diabetické nohy (SDN) bylo či nebylo provedeno 12svodové EKG. Autoři se domnívali, že provedení EKG, následované příslušnými klinickými opatřeními podle nálezu na křivce (které však v článku nejsou specifikovány), by mohlo vést k redukci celkové i kardiovaskulární mortality, nicméně toto v analýze jednoznačně potvrzeno nebylo.

Co víme?

Prolongace QTc intervalu je nezávislým rizikovým faktorem mortality ze všech, i kardiovaskulárních příčin – může souviset jednak s autonomní neuropatií (kterou diabetici s diabetickými ulceracemi velmi často mívají), jednak s ischemií myokardu nebo i s konkomitantní medikací (antibiotika, antiarytmika, antidepressiva, prokinetika...). Klinická akce s úpravou této medikace by jistě měla velký klinický význam.

Přítomnost ischemie dolních končetin byla u pacientů se SDN v obou skupinách pacientů stejná, tj. 35 %. V klinice lze předpokládat, že až 50 % pacientů se SDN může mít přítomnou ischemii v oblasti dolních končetin. Ischemie bývá nejčastěji způsobena difuzními aterosklerotickými změnami a ateroskleróza je generalizované onemocnění, tj. postihuje všechna cévní povodí zhruba stejně – pokud má tedy pacient přítomnou ischemii v oblasti dolních končetin (a její přítomnost by měla být potvrzena/vyloučena již při prvním expertním vyšetření pacienta se SDN, což je v podiatrické literatuře velmi zdůrazňováno), je velmi pravděpodobné, že bude mít



i nálezu aterosklerózy a ischemické změny v oblasti koronárních tepen, karotických a mozkových tepen a i dalších cévních řečištích. Z tohoto důvodu by nejenom 12svodové EKG, ale i DUS karotického řečiště mělo patřit do základního vyšetření pacienta se syndromem diabetické nohy.

Otázkou je, že ne všechny ischemické změny jsou patrné na klidové EKG křivce, celá řada nálezů by se objevila až na zátěžovém EKG, které pochopitelně nepatří do základního armamentária vyšetření kardiovaskulárně rizikových pacientů. Přesto u pacientů s nálezem klinické aterosklerózy lze minimálně zahájit či intenzifikovat léčbu statinem s cílem dosáhnout doporučených hodnot LDL cholesterolu (minimálně pod 1,4 mmol/l a redukce o 50 % výchozích hodnot) a u suspektních jedinců indikovat provedení zátěžového EKG/scintigrafie myokardu či CT angiografie koronárních tepen.

Co z článku vyplývá pro kliniku?

- 1) U pacientů se SDN je potřeba na přítomnost ischemie v oblasti dolních končetin myslet a již při prvním expertním vyšetření pro SDN ji potvrdit/vyloučit.
- 2) U pacientů s potvrzenou ischemií v oblasti dolních končetin doplnit vyšetření na možnost ischemie v koronárním a karotickém řečišti.
- 3) Jedině důsledná a agresivní léčba těchto extrémně kardiovaskulárně rizikových jedinců povede k redukci celkové i kardiovaskulární mortality. A důležitou součástí zde hraje agresivní hypolipidemická léčba s cílem dosáhnout doporučených hodnot LDL cholesterolu.

as. MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D.

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

Diskrepance mezi povědomím diabetiků o vlastní diabetické retinopatii/frekvenci očních vyšetření a objektivním nálezem na sítnici

Diabetologové z Harvardské univerzity a Joslin Diabetes Center porovnávali povědomí pacientů s diabetem o vlastní diabetické retinopatii (DR) a související frekvenci očních vyšetření s objektivním nálezem na sítnici dle vzdáleného posouzení zobrazení sítnice (teloretinal imaging). Zjistili značné diskrepance, a to u všech stupňů závažnosti DR. Doporučují proto nespolehat se na sdělení pacienta ohledně přítomnosti DR.

Metody

Jednalo se o 10letou prospektivní, observační studii, která proběhla v letech 2010–2020. Zahrnovala 26 876 po sobě následujících dospělých pacientů s diabetem, u nichž bylo během rutinního vyšetření u endokrinologa v Joslin Diabetes Center provedeno zobrazení sítnice v rámci programu telemedicíny Joslin Vision Network a kteří nevyužívali oftalmologickou péči v tomto centru (jednalo se zhruba o 30 % všech vyšetřených diabetiků). Povědomí pacientů o vlastní DR (zda



byl pacient informován, že má kvůli cukrovce poškozenou sítnici) a související frekvence očních vyšetření dle národních doporučení (kdy a kde proběhlo poslední oční vyšetření, zda byly použity kapky na rozšíření zornice a kdy je plánované příští oční vyšetření) byly zjišťovány pomocí dotazníku.

Výsledky

Informace z dotazníku a hodnotitelné snímky byly k dispozici u 25 360 (94,3 %) pacientů. Jejich průměrný věk byl 53 let, průměrná délka trvání diabetu 13 let a 62 % mělo diabetes 2. typu. Absenci DR uvedlo 87,5 % respondentů. Podle zobrazovacího vyšetření bylo 56,5 % pacientů bez DR, 26,8 % mělo mírnou DR a 16,7 % mělo zrak ohrožující DR. Odpověď, že nikdy nebyl(a) informován(a), že by měl(a) retinopatii, uvedlo 96,7 % pacientů bez DR, 88,5 % pacientů s mírnou DR a 54,9 % pacientů se zrak ohrožující DR dle vzdáleného objektivního nálezu. Pacienti, kteří měli DR a nevěděli o tom, měli častěji kratší trvání diabetu, mírnou DR, poslední oční vyšetření před > 1 rokem, byli bez mydriázy, byli častěji bez naplánovaného dalšího očního vyšetření a oční péči podstupovali u méně kvalifikovaného specialisty (všechna $p < 0,001$). Z pacientů se zrak ohrožující DR, kteří měli poslední oční vyšetření u specialisty na onemocnění sítnice (45,3 %), vědělo o své DR 58,8 % a frekvence očních vyšetření u nich odpovídala národním doporučením v 66,7 % přípa-

dů, z pacientů s posledním očním vyšetřením u oftalmologa, který se nespécializuje na onemocnění sítnice (20,8 %), vědělo o své DR 41,9 % a 41,3 % mělo doporučenou frekvenci očních vyšetření, a z pacientů, kteří měli poslední oční vyšetření u optometristy (11,7 %), o své DR vědělo jen 35,8 % pacientů a u 25,2 % byla naplánováno další oční vyšetření v doporučeném intervalu (všechna $p < 0,001$).

Závěr

I přes vysoký standard lékařské péče a populaci pacientů s diabetem navštěvujících specialistu v této studii, nevěděly o svém poškození sítnice více než ¼ pacientů s DR, a více než polovina pacientů se zrak ohrožující DR. Frekvence očních vyšetření odpovídala národním doporučením pouze u 54 % pacientů se zrak ohrožující DR. Tyto výsledky ukazují, že sdělení pacienta, že má či nemá DR, nelze považovat za validní informaci, na jejímž základě je třeba doporučit frekvenci očních vyšetření. Rovněž podtrhují potřebu zlepšit edukaci diabetiků ohledně péče o oči a komunikaci mezi endokrinology/diabetology a očními specialisty. Alespoň v USA.

Zdroj: Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, et al. Disparities Between Tele-retinal Imaging Findings and Patient-Reported Diabetic Retinopathy Status and Follow-up Eye Care Interval: A 10-Year Prospective Study. *Diabetes Care*. 2024 Jun 1; 47(6): 970-977.

Komentář

Prevence očních komplikací diabetu, obzvláště diabetické retinopatie (DR), vyžaduje stálou a těsnou spolupráci diabetologů, endokrinologů, praktických lékařů i edukačních sester s oftalmologem, ale **především s nemocným**. Důležitým bodem této spolupráce je totiž edukace diabetika, ve které by měl být zevrubně informován o nálezu na sítnici a termínech dalších oftalmologických kontrol. Základem této prevence je screening, který umožní včasnou detekci a následnou účinnou léčbu tohoto závažného onemocnění, které nezhřídká vede ke slepotě. Brzký záchyt prvotních změn na sítnici nemocných s diabetem dává vysokou šanci na zachování plných zrakových funkcí. S ohledem na metabolickou paměť je proto důležité včasné, a především pravidelné oční vyšetření. Důležité je, aby lékař dohlížel na to, zda pacient skutečně absolvoval ve stanoveném termínu oftalmologické vyšetření. Oftalmolog musí potvrdit tuto návštěvu zprávou, kde stanoví termín další kontroly.

V USA má být diabetik 1. typu podle tamních doporučených postupů vyšetřen až po pěti letech od záchytu. V našich



podmínkách Česká vitreoretinální společnost doporučuje dospělého diabetika 1. i 2. typu vyšetřit vždy při záchytu onemocnění. Pokud není oftalmologem zjištěna DR nebo je shledána jen počínající forma, a pacient je optimálně kompenzován, stačí kontrola za 1 rok. V Evropě se nyní diskutuje, zda u **dobře kompenzovaných** diabetiků bez nálezu či jen s minimálními změnami by z ekonomického hlediska nestačily kontroly za 2 až 3 roky (Velká Británie, Island, Švédsko, Dánsko). Screeningové kontroly juvenilního diabetika v našich podmínkách je vhodné zahájit od školního věku – tedy od 10 roků, a to každý rok. Má to i psychologický důvod. Rodiče i dětský pacient si zafixují nutnost tohoto vyšetření do budoucna.

Celosvětově strmě rostoucí počet diabetiků představuje problémy se zajištěním dostupnosti screeningu DR. Kapacita vyšetření poskytovaná přímo oftalmology není schopna udržet tempo s poptávkou! Telemedicína a systémy umělé inteligence (AI) v oftalmologii poskytují příležitost k podstatnému rozšíření kapacity screeningu, který je takto dostupnější, nákladově efektivní a pacienty je dobře přijímán. K většímu využití přispívá zavedení počítačových algoritmů ke zhodnocení fotografií očního pozadí. Velký rozvoj v této oblasti nastal v poslední době vlivem rozvoje programů AI založených



na principech hlubokého učení a hlubokých neuronových sítí. Technika hlubokého učení (deep learning) umožňuje pokročilé zpracování a vyhodnocování obrazových informací. Ukazuje se, že zavedení těchto programů do klinické praxe by mohlo vést ke snížení počtu hodnotitelů při zachování potřebné senzitivity a specifity. V souladu s tím by tyto technologie v kombinaci s multidisciplinárním přístupem mohly **významně ovlivnit** screening DR.

V našich podmínkách je zatím využití AI limitováno především finančními prostředky. Zavedení celonárodních programů pro screening DR založených na principech telemedicine a hodnocení stupně diabetické retinopatie z fotografií očního pozadí vedlo v některých zemích k poklesu incidence slepoty v důsledku diabetické retinopatie. Tyto programy umožňují pravidelný a efektivní screening velkého množství pacientů s diabetem. Jsou obvykle založeny na nekaskupňovém hodnocení fotografií očního pozadí skupinou speciálně vyškolených hodnotitelů. Jedná se obvykle o ne lékaře, například optometristy či vyškolené oční sestry ve čtecích centrech. Většinou jsou použity kamery, které nevyžadují rozkapání. To je samozřejmě pacienty vnímáno příznivěji, než když musí být rozkapání.

Zde se ale naskytá otázka, zda jsou takto vyšetření pacienti dostatečně informováni o stavu sítnice, čili zda mají či nemají DR a v jakém stadiu. Zároveň zda jim byla vysvětlena příčina vzniku DR a rizika, která toto onemocnění provází.

Ve zde publikovaném článku je použit telemedicínský program Joslin Vision Network, nyní již poměrně rozšířený v USA. Výzkum se zaměřil právě na informovanost pacientů o stavu sítnice, tedy zda mají jakékoliv známky diabetické retinopatie či nikoliv, a dále na termíny dalších kontrol. Tímto programem vyšetření pacienti dostali strukturovaný dotazník s následujícími otázkami:

1. Kdy bylo provedeno vaše poslední oční vyšetření?
2. Kdo vám provedl poslední oční vyšetření?
3. Byli jste před vyšetřením rozkapání?

4. Kdy je vaše další plánované oční vyšetření?
5. Bylo vám řečeno, že máte DR?

Výsledky této 10leté prospektivní studie na téměř 30 000 diabetických jsou alespoň z mého pohledu alarmující. Téměř ¾ nemocných diabetem nevědělo o tom, že mají diabetickou retinopatii, byť v jakémkoliv stadiu. V horší informovanosti hrálo nezanedbatelnou roli i to, zda byl pacient vyšetřen u oftalmologa či méně kvalifikovaného specialisty – neretinálním oftalmologem (z mého pohledu nejasný význam?), čtecím centrem, optometristou, nebo AI. Obdobně tomu bylo i u stadia VTDR (Vision – Threatening Diabetic Retinopathy), tedy zrak ohrožující DR, která bez adekvátní léčby může vést k ireverzibilnímu poškození zraku v průběhu tří let (58,8 %). Stejně tak byla i špatná informovanost o následujících kontrolách očního pozadí podle v USA doporučených postupů. Ze studie vyplývá, že nemocní diabetem v USA nejsou dostatečně edukováni o svém onemocnění, a tím i jejich interpretace vlastního onemocnění není uspokojivá. Práce upozorňuje také na to, že spoléhat na informace od pacienta nelze!

Trochu mě děsí představa této studie v České republice. Více než 45 roků se věnuji nemocným s diabetem a občas mne zaskočí jejich neinformovanost o DR. Edukace diabetiků není i u nás na dostatečné výši. V budoucnu je z již uvedených kapacitních důvodů nezbytně nutné přejít na moderní screeningové metody. Jak ale při nich správně, a hlavně dostatečně, poučit mnohdy edukačně problematického diabetika, nevím. Z tohoto hlediska aspoň v současné době je třeba apelovat na všechny, kteří se o diabetiky starají, oftalmology, diabetology, endokrinology, praktické lékaře, sestry, aby se na rizika DR soustředili a pacienty dostatečně poučili. Pokud to je možné, evidentně špatně kompenzovaní diabetici s rizikovými faktory by měli být sledováni oftalmologem!

doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.
Centrum diabetologie IKEM, Oční oddělení, FTN, Praha

Genetické riziko diabetu 1. typu u jedinců s diabetem vzniklým v dospělosti

Analýza 109 954 amerických válečných veteránů s diabetem vzniklým v dospělosti, kteří se zúčastnili programu Million Veteran Program (MVP), ukázala, že vyšší genetické riziko diabetu 1. typu (DM1) je i u této populace, u níž se předpokládá spíše přítomnost diabetu 2. typu (DM2), spojeného s vyšší prevalencí charakteristik DM1.

Účel

Cílem studie bylo popsat genetické riziko DM1 u populace s diabetem vzniklým v dospělosti, u které převažuje výskyt DM2.



Metody

Zařazeni byli veteráni s diabetem vzniklým v dospělosti, kteří se zúčastnili MVP v letech 2011–2021. Genetické riziko DM1 u nich bylo kategorizováno jako nízké (0 až < 45 %), střední (45 % až < 90 %), vysoké (90 % až < 95 %) nebo nejvyšší (≥ 95 %).

Výsledky

Výskyt charakteristik DM1, jako je užívání inzulínu, výskyt diabetické ketoacidózy, hypoglykemie zjištěná na pohotovosti, kratší doba do zahájení inzulínoterapie, nižší eGFR při zařazení do studie, nižší BMI při vzniku diabetu a vyšší HbA_{1c} při vzniku diabetu, stoupal se zvyšujícím se genetickým skóre DM1. Jedinci s genetickým rizikem DM1 > 90 % měli častěji diabetes diagnostikovaný před 40. rokem věku než skupiny s nižším genetickým rizikem, přesto byla u 95 % z nich stanovena diagnóza diabetu po 40. narozeninách a měli podobný průměrný věk (64,3 roku) a BMI (32,3 kg/m²) jako jedinci s DM2. Skupina s nejvyšším genetickým rizikem DM1 měla v porovnání se skupinou s nejnižším genetickým rizikem významně častěji diabetickou ketoacidózu (3,7 % vs. 0,9 %), hypoglykémii, která vedla k návštěvě pohotovosti

(5,8 % vs. 3,7 %), glykémii mimo nemocnici < 2,8 mmol/l (13,4 % vs. 7,5 %), kratší dobu do zahájení inzulínoterapie (1,4 roku vs. 3,5 roku), častěji stanovenou diagnózu DM1 (28,1 % vs. 16,3 %), častěji nízkou hladinu C-peptidu, pokud byl testován (32,4 % vs. 1,8 %), a protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (45,2 % vs. 6,9 %), všechna $p < 0,001$.

Závěr

Nezanedbatelný podíl pacientů s diabetem vzniklým v dospělosti má nepoznaný DM1. Tato práce ukázala, že u veteránů s diabetem vzniklým v dospělosti stoupá výskyt charakteristik DM1 se zvyšujícím se genetickým rizikem DM1, zejm. s rizikem ≥ 90 %. Věk i BMI těchto pacientů byly ale podobné jako u pacientů s DM2 a podstatná část z nich nepodstoupila testy na DM1 nebo neměla stanovenou diagnózu DM1. Autoři doporučují genetický screening DM1 k identifikaci DM1 se vznikem v dospělosti i u populace s převažujícím a předpokládaným výskytem DM2.

Zdroj: Yang PK, Jackson SL, Charest BR, et al; Million Veteran Program. Type 1 Diabetes Genetic Risk in 109,954 Veterans With Adult-Onset Diabetes: The Million Veteran Program (MVP). *Diabetes Care*. 2024 Jun 1; 47(6): 1032-1041.

Komentář

Prezentovaná studie analyzuje data od amerických válečných veteránů, kteří se účastnili MVP. Jedná se o populaci, u které se předpokládá přítomnost DM2, neboť anamnéza typického, tzv. juvenilního diabetu, obvykle vylučuje narukování do vojenské služby, tak jak to známe z našich poměrů.



Klinická studie velkého souboru amerických veteránů s diabetem vzniklým v dospělosti byla realizována z důvodu neznámé prevalence DM1 v souboru osob s předpokládaným výskytem pouze DM2. Cílem bylo prozkoumat přítomnost typických znaků DM1 ve spojení s nálezem vysokého genetického rizika.

Diabetes mellitus 1. a 2. typu (DM1, DM2) jsou heterogenní nemoci, jejich klinická prezentace a progresse nemoci se může významně lišit. Tradiční paradigma o DM2, který se vyskytuje pouze u dospělých osob a o DM1 s výskytem pouze u dětí, není přesné, neboť obě nemoci se objevují ve všech věkových skupinách. Klasifikace je důležitá pro personalizovanou léčbu, ale u některých osob nelze jasně klasifikovat, zda mají DM1 či DM2 v době diagnózy.¹

Diabetes mellitus 1. typu se může manifestovat kdykoli v průběhu života. Mírný průběh autoimunitního procesu a méně příznaků typicky spojených s deficiencí inzulínu, jako

např. diabetická ketoacidóza (KA), může v některých případech vést zpočátku k podezření na diabetes 2. typu (DM2), a to může být vysvětlením, proč je v popsané populaci amerických válečných veteránů nezanedbatelný podíl pacientů, u kterých byl diabetes mellitus vzniklý v dospělosti nepoznaným DM1. Autoři poukazují na data z nedávné UK Biobank analýzy (UKB), která ukázala, že 42 % osob s geneticky definovaným DM1 mělo začátek nemoci ve věku 31–60 let. Studie byla provedena u bělochů evropského původu.² Také další souhrnná práce potvrdila, že v dospělosti vzniklý DM1 je častější jak v oblastech s vysokým rizikem, jako je severní Evropa, tak v populacích s nízkým rizikem, jako je například Čína.³

Součástí výzkumu byla data z biobanky MVP, účastníci poskytli krevní vzorky, vyplnili dotazníky jak demografické, tak o životním stylu, byla provedena DNA analýza a informace byly shrnuty do jejich EMR. Genotypizace použila metodu SNP (single nucleotide polymorfism). Ze souboru veteránů bylo dle stanovené diagnózy DM dle ICD kódů a předepsané antidiabetické medikace zahrnuto 109 954 osob, které měly dostatek genomických dat k výpočtu skóre genetického rizika (GRS, genetic risk score).

Dle výsledku GRS bylo DM1 genetické riziko vyjádřeno v percentilech a účastníci byli zařazeni do skupin jako GRS 0 % až < 45 % (nízké), 45 % až < 90 % (střední), 90–95 % (vysoké) a ≥ 95 % (nejvyšší).



Do zahrnutých dat byl začleněn věk, pohlaví, BMI, hodnota HbA_{1c} v době propuknutí DM, do screeningu DM1 pak měření anti-GAD protilátek (pozitivní $\geq 5,0$ IU/ml) a/nebo hodnot C-peptidu (nízké $< 0,50$ ng/l, cca 166 pmol/l), DKA dle ICD kódů a hypoglykemie; součástí souboru výsledků byly také hodnoty eGF, non-HDL cholesterol, přítomnost kardiovaskulárních nemocí, hypertenze, ischemická choroba srdeční, hyperlipidemie, fibrilace síní a přítomnost ischemické choroby tepen dolních končetin.

Výsledky účastníků prokázaly pochopitelně predominanci mužských účastníků (95,3 %), 67,4 % byli běloši evropského původu, a byli sledováni v průměru $12,0 \pm 4,9$ let. Dvě skupiny s nejvyšším rizikem sestávaly z 10 % účastníků s DM v MVP, a v těchto skupinách byl průměrný věk v době vzniku DM 64,3 roku a BMI 32,3 kg/m², což je více typické pro DM2. Čím bylo vyšší DM1 genetické riziko (nejvyšší proti nízkému riziku), tím měli účastníci větší pravděpodobnost, že prodělali DKA (3,7 % vs. 0,9 %), závažnou hypoglykémii vyžadující přijetí na emergenci (5,8 % vs. 3,7 %), nahodile zjištěnou hypoglykémii mimo nemocnici $< 2,8$ mmol/l (14,5 % vs. 7,5 %), a tato anamnéza byla častější u osob s nálezem anti-GAD protilátek či nízkého C-peptidu.

Trendy pro s DM1 spojené příznaky, které byly častější u osob s vyšším GRS, byly všechny statisticky signifikantní. Ve srovnání se skupinou s nízkým rizikem a po adjustaci demografických dat a BMI v době vzniku DM, i u skupiny se středním rizikem byla zvýšená pravděpodobnost pro DKA, emergenci přijetí pro hypoglykémii, záchyt hypoglykemie mimo nemocnici, časnější použití inzulínu, vše $p < 0,0001$.

Statistika se zaměřila také na rozložení genetického rizika pro DM1 dle dekád věku v době vzniku nemoci. Nejvyšší počet účastníků v souboru byl diagnostikován ve věku 50–59 let. Další účastníci diagnostikovaní před 40 rokem věku byli v horních 10 % distribuce GRS (GRS 90–95 % a ≥ 95 %, tedy vysoké a nejvyšší riziko), a to ve věku 20–29 let (20,3 %) a 30–39 let (12,0 %), ale 95 % osob v těchto dvou skupinách s nejvyšším GRS bylo diagnostikováno až ve věku ≥ 40 let. Ti s pozdějším vznikem DM měli menší pravděpodobnost DKA, používání inzulínu, a měli nižší HbA_{1c} v době nástupu nemoci, ale prevalence anti-GAD či nízkého C-peptidu byla podobná napříč věkovými skupinami.

Zajímavé jsou také výsledky sledování vztahu mezi DM1 genetickým rizikem a klinickým podezřením na DM1, založeném na diagnostickém testování jako měření anti-GAD protilátek a/nebo hodnoty C-peptidu a používání kódu pro diagnózu DM1 (ICD kódy). S vyšším GRS rostly počty testování pro anti-GAD protilátky i C-peptid, ale nebyly časté, dokonce ani ve skupině s nejvyšším GRS. Frekvence abnormálních výsledků mezi testovanými progresivně stoupala napříč hodnotami genetického rizika pro oba sledované parametry (nízké riziko 8,3 % vs. nejvyšší riziko 43,2 %). Osoby bez

testování měli nejdelší dobu zpoždění zahájení léčby inzulinem po propuknutí nemoci ($4,4 \pm 4,3$ roku pro netestování anti-GAD protilátky a $4,4 \pm 4,3$ roku pro netestování C-peptidu). Testování s negativním výsledkem měli časnější zahájení léčby (průměr $2,3 \pm 3,4$ a $3,3 \pm 3,9$ roku, resp.), zatímco ti s pozitivními anti-GAD protilátkami či nízkou hodnotou C-peptidu měli nejčasnější nasazení inzulínu ($1,1 \pm 2,2$ a $0,7 \pm 1,7$ roku, resp.).

Touto prací autoři poukázali na fakt, že vyšší genetické riziko pro DM1 je spojeno s progresivně vyšší prevalencí s DM1 spojenými typickými znaky. Analýza prokázala, že osoby s vyšším GRS byli spíše mladší a méně obézní, měli vyšší HbA_{1c} v době stanovení diagnózy, měli diagnostikovaných více DKA a hypoglykemie, provedeno bylo více diagnostických testů pro DM1 a použití diagnostických kódů pro DM1, časnější nasazení inzulínu navzdory průměrnému věku nad 50 let a BMI nad 30 kg/m², což více připomíná znaky DM2.

Autoři uzavírají svou práci konstatováním, že nezanedbatelná část osob s diabetem vzniklým v dospělém věku má nerozpoznaný diabetes mellitus 1. typu. Navrhují, že genetický screening by mohl pomoci identifikaci.

Toto řešení není pro naši klinickou praxi nyní běžně dostupné, ale dobře víme, že i v naší dospělé populaci se setkáváme s osobami s nově vzniklým diabetem, kdy můžeme mít podezření, že nejde o typický DM2, ale o DM1. A je nám z praxe dobře známo, a potvrzují to i doporučení,⁴ že provedět klasifikaci diabetu v době prezentace nemoci není vždy jasné. A poměrně často – asi až u 40 % dospělých s DM1 – je diagnóza stanovená špatně (např. stanovení diagnózy DM2 či stanovení diagnózy DM1 u osob s MODY).¹ Dovolím si připomenout, že diabetes 1. typu (DM1) je autoimunitní onemocnění, které vzniká v důsledku imunitně podmíněné reakce proti β -buňkám Langerhansových ostrůvků. Známkou autoimunitní reakce a současně patognomickým znakem DM1 jsou autoprotiátky proti strukturám β -buněk (anti-GAD, anti-IA-2, IAA, anti-ZnT8), ty jsou při stanovení diagnózy přítomny u více než 95 % osob s DM1.⁴ Proto, vzhledem k rozdílnému terapeutickému přístupu k oběma typům diabetu, je nezbytné vyšetřit autoprotiátky i u dospělých s netypickým průběhem DM2 a nedostatečnou reakcí na podávanou medikaci.

Doporučený postup dle doporučení ADA (American Diabetes Association) při podezření na DM1 u nově stanovené diagnózy u dospělých osob je založený na datech z evropské bělošské populace.⁴ Vyšetření ostrůvkových autoprotiátek indikujeme pro potvrzení či vyvrácení diagnózy DM1, v případě dospělé populace by měla být jako první měřena hodnota anti-GAD, pokud je negativní, měly by být provedeny další testy anti-IA-2 (islet tyrosine phosphatase 2 a/nebo anti-ZnT8 [zinc-transporter 8]). V případě negativity a při přetrvávajícím klinickým podezření na DM1 je potřebné



zhodnotit, zda se nemůže jednat o jiný typ diabetu (např. monogenně podmíněný MODY). Pouze u 5–10 % pacientů s DM1 nedetekujeme v době manifestace žádnou z uvedených autoprotilátek (mohla být však přítomna v předchozím období a vymizet), přibližně 10 % má pozitivní pouze jednu autoprotilátku, ostatní mají dvě a více autoprotilátek. V nejasných případech může u dospělých pomoci vyšetření C-peptidu (koncentrace 600 pmol/l bez ohledu na okolnosti odběru) hovořit jednoznačně pro DM2.¹

V doporučeních ADA se objevuje jako možná pomoc tzv. AABCC postup:

Age (věk, např. u osob < 35 let zvaž. DM1).

Autoimunita (např. osoby s osobní či rodinnou anamnézou autoimunitní nemoci či polyglandulárního syndromu).

Body habitus (BMI < 25 kg/m²).

Background anamnéza (např. rodinná pro DM1).

Control – kompenzace (např. hodnoty glykemické kompenzace na neinzulinové léčbě).

Comorbidities – komorbidity (např. léčba inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce pro nádorové onemocnění může vést k akutnímu vývoji DM1).

U obou typů diabetu faktory genetické a zevního prostředí mohou tedy vyústit do progresivní ztráty masy a funkce β-buněk. Pokud se hyperglykemie objeví, jsou tyto osoby se všemi formami diabetu ve stejném riziku vývoje chronických komplikací, i když rychlost progresu se může lišit.⁵

Takže, lze konstatovat, že bychom měli zvýšit pozornost při vyhodnocení nově vzniklých diabetů ve vyšším věku, neboť

jak je např. touto prací prokázáno, byla ve skupině veteránů vykázána diagnóza DM1 u cca 18 % a vysoké genetické riziko pro DM1. Avšak mezi těmi účastníky s vysokým GRS méně než 15 % bylo testováno na anti-GAD protilátky či hodnotu C-peptidu a méně než 30 % mělo použitý diagnostický kód pro DM1. Protože integrace genetických dat do zdravotní péče se vyvíjí, tato studie předkládá úvahu, že stanovení GRS by bylo přínosem pro identifikaci osob s vyšším rizikem pro DM1, umožnilo by časněji stanovit diagnózu DM1, což je pro zavedení současné léčby DM1 moderními technologiemi zajištěné prospěšné pro tyto pacienty.

MUDr. Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

Zdroje:

1. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021; 44(11): 2589–2625.
2. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 122–129.
3. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. Adult-onset type 1 diabetes: current understanding and challenges. *Diabetes Care*. 2021; 44: 2449–2456.
4. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl. 1): S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
5. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017; 66: 241–25.

Vliv přidání pioglitazonu ke GLP-1 RA nebo k SGLT2 inhibitorům na výsledky léčby diabetu 2. typu

Systematický přehled a metaanalýza 19 studií i retrospektivní analýza dat z reálné praxe ukázaly, že kombinace pioglitazonu s GLP-1 RA nebo se SGLT2 inhibitory v léčbě diabetu 2. typu (DM2) vede v porovnání s kontrolním ramenem nejen k většímu poklesu HbA_{1c} ale i tělesné hmotnosti, a v některých případech i systolického tlaku krve (STK) a rizika srdečního selhání.

Účel

Thiazolidindiony zasahují v léčbě DM2 různé mechanismy vedoucí k hyperglykemii. Zvyšují senzitivitu jaterních a svalových buněk na inzulín, chrání funkci β-buněk a snižují množství viscerálního tuku. Pioglitazon prokázal snížení objemu ateromových plátů v koronárních tepnách, snížení rizika cévních

mozkových příhod (CMP) a infarktu myokardu (IM). Mezi jeho nežádoucí účinky patří retence tekutin a následné zvýšení tělesné hmotnosti a v několika studiích popsána zvýšená incidence srdečního selhání a hospitalizace pro srdeční selhání. Tato rizika pioglitazonu by ale mohla zmírnit jeho kombinace s novějšími antidiabetiky, jako jsou GLP-1 RA a SGLT2i. Cílem této práce bylo proto zhodnotit účinnost a kardiovaskulární výsledky kombinace pioglitazonu s GLP-1 RA nebo se SGLT2i.

Metody

Autoři provedli systematický průzkum databází MEDLINE, SCOPUS a Web of Science a vyhledali relevantní články. Jednalo se o 19 studií, které hodnotily pioglitazon + GLP-1



RA nebo pioglitazon + SGLT2i v porovnání s kontrolami včetně 16 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT). Navíc provedli retrospektivní kohortovou studii, do níž s využitím platformy TriNetX zařadili dospělé pacienty s DM2. Analyzováni byli jedinci s odpovídajícím propensity skóre, kteří byli nejméně 1 rok léčeni pioglitazonem + GLP-1 RA nebo pioglitazonem + SGLT2i v porovnání s monoterapií GLP-1 RA a monoterapií SGLT2i. Sledovanými parametry byly celková mortalita, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin a složený parametr zahrnující CMP a tranzientní ischemickou ataku (TIA).

Výsledky metaanalýzy

V 9 studiích byl pioglitazon hodnocen v kombinaci s GLP-1 RA (vše RCT) a v 10 studiích v kombinaci se SGLT2i (7 RCT). Většina zařazených pacientů užívala také maximální tolerovanou dávku metforminu. GLP-1 RA zahrnovali exenatid, taspoglutid, lixisenatid, albiglutid a dulaglutid, SGLT2 inhibitory pak canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin a luseogliflozin. Nejčastější dávka pioglitazonu byla 30 mg/den (rozmezí 15–45 mg/den). Délka sledování se v zařazených studiích pohybovala od 24 do 52 týdnů.

Kombinace pioglitazonu s GLP-1 RA vedla k většímu snížení HbA_{1c} (průměrně o 1 %, 95% CI -1,27 až -0,74) a tělesné hmotnosti (průměrně o 1,19 kg, 95% CI 0,80–0,58) v porovnání s kontrolním ramenem. Mezi terapeutickými skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve změně STK (-1,57 mmHg, $p = 0,30$) ani v mortalitě (RR = 0,29, 95% CI 0,07–1,15, $p = 0,08$). Kombinace pioglitazonu se SGLT2i snížila v porovnání s kontrolní léčbou významně více HbA_{1c} (průměrně o 0,48 %, 95% CI 0,67 až 0,28), tělesnou hmotnost (průměrně o 2,3 kg, 95% CI 2,72 až 1,88) a STK (průměrně o 2,4 mmHg,

$p = 0,01$). Mezi terapeutickými skupinami nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě (RR = 1,81, 95% CI 0,30–10,97, $p = 0,52$).

Výsledky retrospektivní studie z reálné praxe

V databázi z reálné praxe bylo dle propensity skóre identifikováno 25 230 pacientů s DM2. Po 1 roce bylo u pacientů léčených metforminem, pioglitazonem a GLP-1 RA zjištěno nižší riziko srdečního selhání než u pacientů léčených metforminem + GLP-1 RA (HR = 0,65, 95% CI 0,47–0,89, $p = 0,0066$). Významný rozdíl mezi těmito skupinami nebyl zjištěn z hlediska celkové mortality, IM ani složeného parametru zahrnujícího CMP a TIA. U pacientů léčených kombinací metformin, pioglitazon a SGLT2i bylo v porovnání s pacienty na léčbě metforminem + SGLT2i po 1 roce pozorováno významné snížení celkové mortality (HR = 0,77, 95% CI 0,60–0,98, $p = 0,04$), rizika srdečního selhání (HR = 0,50, 95% CI 0,38–0,65, $p < 0,001$) a složeného parametru zahrnujícího TIA a CMP (HR = 0,71, 95% CI 0,52–0,98, $p = 0,04$), nikoliv IM. Výsledky byly podobné i po 3 letech léčby.

Závěr

Tato první metaanalýza studií, která hodnotila efekt přidání pioglitazonu ke GLP-1 RA nebo k SGLT2i v léčbě DM2, ukázala větší snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti. Při kombinaci se SGLT2i také větší snížení STK. Data z reálné praxe ukazují nižší riziko srdečního selhání při přidání pioglitazonu ke GLP-1 RA či k SGLT2i, přičemž v kombinaci pioglitazonu se SGLT2i byla pozorována také významně nižší mortalita a riziko CMP nebo TIA.

Zdroj: Anson M, Henney AE, Zhao SS, et al. Effect of combination pioglitazone with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists on outcomes in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and real-world study from an international federated database. *Diabetes Obesity Metab.* 2024 Jul; 26(7): 2606–2623.

Komentář

S přibývajícím informacemi o pleiotropních účincích SGLT2 inhibitorů a GLP-1 agonistů možná někdy trochu zapomenáme na to, že ani jedna z těchto dvou lékových skupin přímo neovlivňuje inzulínovou rezistenci v periferních tkáních. Neměli bychom proto zapomínat na to, že k perfektní kompenzaci diabetu 2. typu je nezbytné nejen podat nejmodernější léky z uvedených dvou skupin, ale také je dobře zkombinovat s klasickými antidiabetiky, jako je například pioglitazon.

Velmi zajímavé informace k účinnosti takovéto kombinace přináší článek Ansona a kolektivu publikovaný letos v časopise *Diabetes, Obesity and Metabolism*.



Autoři v rámci databází MEDLINE, SCOPUS a Web of Science vyhledali články, které byly zaměřeny na podávání pioglitazonu v kombinaci s GLP-1 agonisty nebo SGLT2 inhibitory. Celkem našli 19 takovýchto publikací. Navíc provedli retrospektivní kohortovou studii, do níž s využitím platformy TriNetX zařadili dospělé pacienty s DM2. Analyzováni byli jedinci s odpovídajícím propensity skóre, kteří byli nejméně 1 rok léčeni pioglitazonem + GLP-1 RA nebo pioglitazonem + SGLT2i v porovnání s monoterapií GLP-1 RA a monoterapií SGLT2i. Sledovanými parametry byly celková mortalita, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin a složený parametr zahrnující výskyt CMP nebo tranzientní ischemické ataky (TIA).

V 9 studiích byl pioglitazon hodnocen v kombinaci s GLP-1 RA (vše RCT) a v 10 studiích v kombinaci se SGLT2i (7 RCT).



Většina zařazených pacientů užívala také maximální tolerovanou dávku metforminu. GLP-1 RA zahrnovali exenatid, tasoglutid, lixisenatid, albiglutid a dulaglutid, SGLT2 inhibitory pak canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin a luseogliflozin. Nejčastější dávka pioglitazonu byla 30 mg/den (rozmezí 15–45 mg/den). Délka sledování se v zařazených studiích pohybovala od 24 do 52 týdnů.

Analýza prokázala, že kombinace pioglitazonu s GLP-1 RA vedla k většímu snížení HbA_{1c} (průměrně o 1 %, 95% CI -1,27 až -0,74) a tělesné hmotnosti (průměrně o 1,19 kg, 95% CI 0,80–0,58) v porovnání s kontrolními skupinami. Mezi terapeutickými skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve změně systolického krevního tlaku (-1,57 mmHg, $p = 0,30$) ani v mortalitě (RR = 0,29, 95% CI 0,07–1,15, $p = 0,08$). Kombinace pioglitazonu se SGLT2i snížila v porovnání s kontrolní léčbou významně více HbA_{1c} (průměrně o 0,48 %, 95% CI 0,67 až 0,28), tělesnou hmotnost (průměrně o 2,3 kg, 95% CI 2,72 až 1,88) a systolický krevní tlak (průměrně o 2,4 mmHg, $p = 0,01$). Mezi terapeutickými skupinami nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě (RR = 1,81, 95% CI 0,30–10,97, $p = 0,52$). V rámci retrospektivní studie bylo dle propensity skóre identifikováno 25 230 pacientů s DM 2. typu. Po jednom roce bylo u pacientů léčených metforminem, pioglitazonem a GLP-1 RA zjištěno nižší riziko srdečního selhání než u pacientů léčených metforminem + GLP-1 RA (HR = 0,65, 95% CI 0,47–0,89, $p = 0,0066$). Významný rozdíl mezi těmito skupinami nebyl zjištěn z hlediska celkové mortality, IM ani složeného parametru zahrnujícího CMP a TIA. U pacientů léčených kombinací metformin, pioglitazon a SGLT2i bylo v porovnání s pacienty na léčbě metforminem + SGLT2i po 1 roce pozorováno významné snížení celkové mortality (HR = 0,77, 95% CI 0,60–0,98, $p = 0,04$), rizika srdečního selhání (HR = 0,50, 95% CI 0,38–0,65, $p < 0,001$) a složeného parametru zahrnujícího TIA a CMP (HR = 0,71, 95% CI 0,52–0,98, $p = 0,04$), nikoliv IM. Výsledky byly podobné i po 3 letech léčby.

Výsledky studie jsou nepochybně zajímavé a mohou se do určité míry jevit jako překvapivé, což se týká především nižšího výskytu srdečního selhání při přidání pioglitazonu do kombinace s GLP-1 agonisty či SGLT2 inhibitory v provedené retrospektivní studii. Je totiž dobře známo, že mezi nežádoucí účinky pioglitazonu patří retence tekutin a následné zvýšení tělesné hmotnosti, a v několika studiích popsaná zvýšená incidence srdečního selhání a hospitalizace pro srdeční selhání. Zdá se že, přidání jak SGLT2 inhibitorů, tak GLP-1 agonistů je schopno tyto nežádoucí účinky potlačit. Naopak pioglitazon má celou řadu pozitivních účinků, které ovlivňují nejen kompenzaci diabetu, ale vedou také ke snížení rizika kardiovaskulárních komplikací.

Pioglitazon zvyšuje senzitivitu jaterních a svalových buněk na inzulin, chrání funkci β -buněk, snižuje množství viscerálního tuku a vede také k redistribuci ektopicky uložených lipidů ve svalové a jaterní tkáni do metabolicky škodlivého podkožního tuku. Pioglitazon prokázal snížení objemu aterosklerotických plátů v koronárních tepnách, snížení rizika cévních mozkových příhod (CMP) a infarktu myokardu (IM). Není proto překvapující, že v rámci retrospektivní analýzy bylo při přidání pioglitazonu pacientům léčeným metforminem v kombinaci se SGLT2 inhibitory prokázáno snížení celkové mortality a složeného parametru zahrnujícího TIA a CMP.

I přes skutečnost, že jde o retrospektivní studii, nelze přehlížet, že uvedená data velmi dobře zapadají do kontextu toho, co již o účincích pioglitazonu víme. Praktické poučení vyplývající z této analýzy je, že bychom kromě GLP-1 agonistů a SGLT2 inhibitorů měli využívat i klasických antidiabetik s významnou přidanou hodnotou, jejímž příkladem je právě pioglitazon. Jeho potenciál je totiž velký nejen v oblasti zlepšení kompenzace diabetu a ochrany beta buněk, ale také v prevenci kardiovaskulárních komplikací.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Novapio

pioglitazon



PIOGLITAZON
LÉK VOLBY¹⁻⁴

ÚČINNOST

- Signifikantní a dlouhodobý pokles HbA1c¹⁻⁴
- Specifický mechanismus účinku⁴

BEZPEČNOST

- Pokles výskytu kardio/cerebrovaskulárních komplikací (IM, CMP), regrese aterosklerotických procesů, snížení hladiny TG a volných mastných kyselin, zvýšení HDL⁵⁻¹²

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.¹⁻⁴

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 dvojkombovaní 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 1 x 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, hypotenze, 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 nejnižší možnou dávkou a její zvyšování by mělo být postupné. Pouze s opatrností by mělo být zvaženo 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. cyklofosfamid nebo předchozí ozáření 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 gliclizide 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. **3.** Phung OJ *et al.* Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycaemic 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.

NOVAPIO09/13/2023



Zlepšení kompenzace diabetu 2. typu po nasazení GLP-1 RA v p.o. formě – význam časné titrace dávky

MUDr. Miloslava Konečná
Diabetologie Restrial Brno s.r.o.

Přinášíme kazuistiku 57letého pacienta s diabetem 2. typu diagnostikovaným v roce 2018. Zpočátku byl léčen perorálními antidiabetiky s dobrou kompenzací, následně po infektu v roce 2022 došlo ke zhoršení kompenzace. Byla nasazena léčba p.o. GLP-1 RA, která vedla k výraznému zlepšení metabolických parametrů, kompenzace diabetu i krevního tlaku.

Úvod

V posledních letech došlo k výraznému průlomům, co se týče možností léčby DM 2. typu. Jedním ze zlomových okamžiků je využití léčby agonisty GLP-1 receptorů. GLP-1 RA zlepšují kompenzaci DM díky stimulaci inzulínové sekrece a poklesu hladin glukagonu. Zároveň s tím dochází k poklesu příjmu potravy, zpomalení vyprazdňování žaludku, snížení tělesné hmotnosti, a také k mírnému poklesu systolického i diastolického krevního tlaku a zlepšení postprandiální glykemie. Tyto účinky je možné sledovat na uvedeném příkladu pacienta v kazuistice.

Kazuistika

Pacientem je 57letý muž s diabetem 2. typu diagnostikovaným v roce 2018. V osobní anamnéze má dále hypertenzi, dyslipidemii, ICHS a v prosinci 2018 prodělal STEMI léčebný PCI se zavedením 3 lékových stentů. Rodinná anamnéza diabetu je u tohoto pacienta bezvýznamná. Nasazená antidiabetická léčba probíhala první 4 roky od stanovení diagnózy bez problémů, s dobrou kompenzací. Hladina HbA_{1c} se při léčbě kombinací metformin 2 000 mg/den,

gliclazid 30 mg/den a linagliptin 5 mg/den pohybovala do 51 mmol/mol. Dále pacient užíval kyselinu acetylsalicylovou 100 mg/den, perindopril 10 mg/den, bisoprolol 2,5 mg/den, rosuvastatin 40 mg a ezetimib 10 mg/den.

V roce 2022 po prodělaném infektu COVID-19 uváděl pacient ztrátu chuti k jídlu přetrvávající i po rekonvalescenci, nedodržel dietu a došlo k dekompenzaci diabetu. V dubnu 2022 činila hladina HbA_{1c} 60 mmol/mol, glykemie nalačno byla 8,6 mmol/l a krevní tlak 130/80 mm Hg.

Vzhledem k hladině HbA_{1c}, nadváze (BMI 28,9 kg/m²) a dalším interním komorbiditám byla doporučena a následně zahájena terapie p.o. semaglutidem (Rybelsus®) v iniciální dávce 3 mg/den. Vysazen byl DPP-4 inhibitor a v medikaci byl ponechán metformin a gliclazid.

Při kontrole po 3 měsících po změně léčby bylo zjištěno další zvýšení HbA_{1c} (70 mmol/mol). Suspektní byla non-compliance pacienta stran dodržování diety a užívání léků. Zvažována byla terapie bazálním inzulínem, kterou pacient odmítl. Podstoupil tedy nutriční reedukaci a byla mu navýšena dávka semaglutidu na 7 mg/den.

Při další kontrole v říjnu 2022 bylo již patrné výrazné zlepšení HbA_{1c} na 51 mmol/mol, pokles glykemie nalačno i postprandiální glykemie (viz tabulka), krevní tlak byl 120/80 mm Hg, BMI se nezměnil. Pacient dodržel dietu a byl spokojený, že nemusí aplikovat inzulín. Dávka p.o. semaglutidu byla navýšena na 14 mg/den.

Výsledky léčby

	V době nasazení léčby duben 2022	Po 3 měsících červenec 2022	Po 6 měsících říjen 2022
HbA _{1c} (mmol/mol)	60	70	51
Hmotnost (kg)	100	100	100
FPG (mmol/l)	8,6	8,9	5,6
PPG (mmol/l)	14,6	11,9	8,7
TK (mm Hg)	130/80	120/80	120/80
Dávka	Rybelsus® 3 mg tbl.	Rybelsus® 7 mg tbl.	Rybelsus® 14 mg tbl.
BMI (kg/m ²)	28,9	28,9	28,9



Diskuze

Změna medikace po 4letém trvání diabetu z důvodu dekompenzace po prodělaném infektu vedla k výraznému zlepšení glykemických parametrů. Je třeba nezapomínat na význam dodržování diety, režimových opatření a reedukaci pacienta ohledně nutričních dovedností. Z pohledu lékaře byla ověřena důležitost rychlejší titrace dle doporučení po 1 měsíci.

Přidání p.o. semaglutidu v dávce 3 mg/den nevedlo ke zlepšení kompenzace, jde pouze o dávku titrační. Přínos byl patrný až po navýšení dávky na 7 mg/den. Léčba byla vybrána s přihlédnutím na efekt na KV rizikové faktory.

Závěr

Kazuistika popisuje případ pacienta s DM 2. typu, u kterého se výrazně zlepšily metabolické parametry po nasazení GLP-1 RA. Nyní dosahuje cílových hodnot glykemií i TK. Vzhledem ke zlepšení metabolických parametrů došlo ke snížení KV rizika, což pro pacienta ve vysokém KV riziku znamená naději na oddálení další potenciální KV příhody.


Použitá literatura: Haluzík, Martin. Praktická léčba diabetu. 2. vydání, Praha: Mladá fronta, 2013. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2880-6.

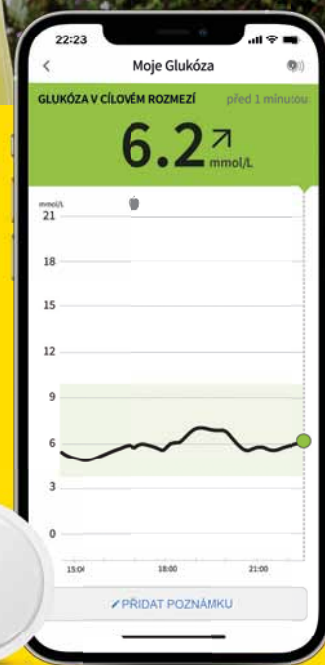
CZ24RYB00324



FreeStyle Libre 2



6,2  mmol/L



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

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

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



Jedná se o 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, 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 senzor 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 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. Vestavný 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 je indikován pro měření koncentrace glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Senzor a kompatibilní zařízení jsou určeny jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku min. 18 let. Pečovatel zodpovídá za práci se čtečkou a senzorem nebo pomoc dítěti při práci se čtečkou a senzorem a také za interpretaci nebo pomoc dítěti při interpretaci zjištěných hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. **Popsis:** Senzor se dodává ve dvou částech: balení senzoru a aplikátoru senzoru. Senzor se připravuje a aplikuje na zadní stranu horní části paže. Senzor má malý ohebný hrot, který se zavade těsně pod kůži. Senzor lze nosit až 14 dní. Použití systému u dialyzovaných osob nebo osob mladších 4 let nebylo vyhodnoceno. **Kontraindikace:** Senzor musí být před snímkováním magnetické rezonancí odstráněn a po vyšetření by měl být aplikován nový senzor. **Upozornění:** Vzácně mohou být hodnoty koncentrace glukózy ze senzoru nepřesné. Pokud by se pacient domníval, že hodnoty koncentrace glukózy nejsou správné a neodpovídají tomu, jak se cítí, měl by provést měření glykémie v prstu, aby koncentraci glukózy potvrdil. V případě přetrvávajících problémů, nebo pokud se senzor uvlnil, by měl stávající senzor sejmut 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 sejmut a neměl by být dále používán. Intenzivní cvičení může způsobit uvolnění senzoru způsobené pocením nebo pohybem senzoru. Pacient by měl dodržovat pokyny pro výběr vhodného místa aplikace. Před použitím balení senzoru a aplikátoru by měl pacient zkontrolovat, že kódy senzoru jsou shodné. Balení se stejným kódem se musí používat společně, jinak by hodnoty koncentrace glukózy ze senzoru mohly být nesprávné. **Výstraha:** Senzor obsahuje malé součásti, které mohou být při 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° až 25°C. Nezmrazovat. Senzor je odolný proti ponoreni 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 zařízeních 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 nejprve poradit se svým lékařem, než provedou jakoukoliv zdravotní interpretaci a úpravu léčby na základě informací z měření. **Používáte-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

3. díl

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

eAG, HGI... a k čemu to vše slouží?

Na počátku byla glykemie. Vůkol bylo pusto a prázdno. Nad propastí glykace se vznášela tma. Světlo rozsvítil až glykovaný hemoglobin a nové parametry kompenzace zaplnily nevědomí. Pro rozzáření povědomí o významu indexů a pochopení dobrodiní, které přináší pacientům s diabetem nová doba, se věnujeme právě osvětlení smyslu a významu jednotlivých parametrů v tomto seriálu. Jsou vzájemně provázané a informace, které nabízejí, dávají smysl teprve při komplexním pochopení jejich vztahů. Na pomyslném vrcholu všech parametrů/indexů pak ční index glykace. Zpomalení vzniku následků glykace je cílem, ostatní jsou nástrojem dosahování cíle.

eAG: odhadnutá/vypočtená průměrná glykemie

V okamžiku, kdy naše laboratoř začala k poměrně mnohým již dobře mentálně zpracovaným hodnotám glykohemoglobinu přidávat ještě parametr **eAG**, zbystřil jsem, a snažil se přijít na kloub možnému přínosu pro klinickou praxi. Ztraceně brzo jsem zjistil, že odhadnutá/vypočtená glykemie nikdy nekoreluje s hodnotou, kterou na základě pětatřicetileté zkušenosti odhaduji intuitivně. Tak jsem se pustil do studia.

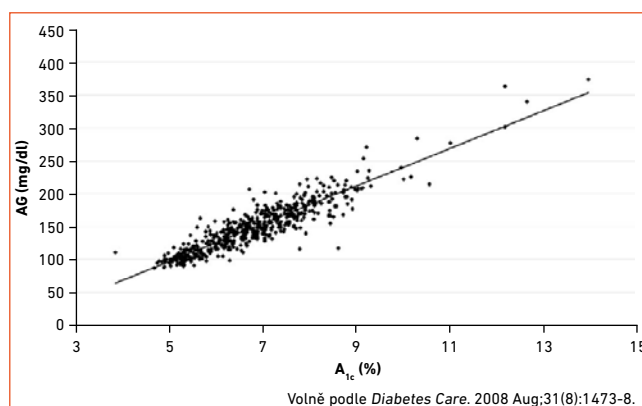
Nejprve opakování úplně nejzákladnějších informací o faktorech, které ovlivňují hodnotu glykohemoglobinu. Čas *přežívání erytrocytů* (nelinearita a informace zpětně cca 2 měsíce max.). *Rychlost glykace* (interindividuální variabilita HbA_{1c} s významným vlivem genetiky). *Integrál průběhu glykemie* (plocha pod křivkou glykemie, není to průměr). *Proměnlivost vlivu stejné glykemie* v čase od příhody do odběru (vyšší glykemie 6 týdnů před odběrem se odrazí méně v hodnotě HbA_{1c}, než ty samé týden před odběrem). A ještě spoustu dalších, v této chvíli opomenutelných.

Celá historika se patrně odvíjí od publikace Nathana & comp. z roku 2008¹⁻³. Je důležité si uvědomit, že studii realizovali Američané v Americe (převážně) pro Američany. 507 subjektů poskytlo svá data z kontinuálního tříměsíčního měření glykemie. Jejich porovnáním s hodnotou glykohemoglobinu (v %!!) se došlo k následujícímu jednoduchému vztahu:

$$eAG_{\text{mmol}} = 1,59 \times A_{1c} - 2,59; (R^2 = 0,84; p < 0,0001)$$

(!!! Hodnotu A_{1c} nutno dosadit v % DCCT; pro výpočet z mmol/mol, www.diab.cz)

Vztah byl odvozen od následujících korelací:



Graf 1

V přímé soutěži o první cenu v jednoduchosti vysvětlení, co ten který parametr znamená (co znamená to číslo, které se pod ním skrývá), vede jistě právě **eAG**. Zkuste jednoduše vysvětlit průměrnému pacientovi smysl, podstatu a význam HbA_{1c}, aniž byste redukovali jeho podstatu na „průměrnou glykemie“. Vyjma zvláštní sekty technicky či matematicky vzdělaných asi neuspějete. **eAG** byl zaveden proto, aby američtí lékaři mohli lehce vysvětlovat americkým pacientům srozumitelně, jak se vlastně hodnotí dlouhodobá kompenzace. Pojem „krevní cukr“ zřejmě pochopí většina amerických pacientů, a při troše snahy jistě tatáž většina pochopí pojem „průměrný krevní cukr“. Amerika je přece jenom více orientovaná k respektu před osobností a individualitou člověka – tomu přizpůsobuje vše. Evropané v této soutěži vycházejí nedobře. Protože Cui prodest? No přece pacientovi, ne pohodlnému přemoudřelému lékaři. Proto také můžeme zavedení **eAG** interpretovat jako krystalicky čistý model empatie. Vše totiž děláme pro pacienty, a bez pochopení toho, co jim medicína nabízí, se se zlou potážeme. Neboť dlouhodobá kompenzace, ať již vyjádřená pomocí HbA_{1c}, nebo pomocí **eAG** je neskutečně potentní edukační nástroj a prostředek (když pacient pochopí, co má zasmušilý lékař na mysli).



Pro lékaře bude však vždy důležitější glykohemoglobin, protože ke špatně kvantifikovatelným vlivům, odrážejícím se krom koncentrace glukózy v HbA_{1c} , se v hodnotě **eAG** odráží další vliv – korelace s glykemií totiž není 1, ale 0,84. A jak z grafu vyplývá, někdy se výpočet bude odlišovat od konkrétní hodnoty HbA_{1c} . Což znamená, že v individuálním případě je pro lékaře přesnější hodnotit souvislosti HbA_{1c} než **eAG**. Je to hodnota pravděpodobně bližší realitě, která odráží zejména riziko pozdních komplikací a s tím vše ostatní související.

HGI: index glykace hemoglobinu

Nejhlubší smysl současné terapie diabetu je prevence pozdních komplikací (realizována bezpečnou terapií). Zjednodušeně tedy můžeme říci, že omezujeme glykaci, což je souhrnný název pro reakci, při níž se navazují molekuly sacharidů na bílkoviny^{4,5}. Je to nekatalyzovaná reakce, která vzniká v důsledku vazby mezi =O skupinou sacharidu a $-NH_2$ aminokyseliny. Přes několik meziproductů vznikne „glykovaný protein“. Obvykle se označují důsledky této reakce jako koncové produkty glykace (AGEs). Glykovaný protein má pozměněné vlastnosti proti neglykovanému proteinu (zejména se mění prostorová konformace), proto funguje bídne, prachbídne. A to je, zjednodušeně, podstata stárnutí, tedy nejen vzniku pozdních komplikací diabetu. Naštěstí se glykované proteiny katabolizují, a nové, svěží a plně funkční se syntetizují. Z čehož vyplývá, že dopady glykace se manifestují zejména na proteinech s pomalou obměnou, což je zejména kolagen.

Glykovaný hemoglobin je pro diabetologii číselný parametr, kterým se řídí nejdůležitější strategie terapie. Běžně tak mívá mysl diabetologa skutečnost, že nám vypovídá o glykaci, jako důsledku reakce mezi glukózou a hemoglobinem, což je integrální ukazatel poškozování/stárnutí tkání. Pokud vztáhneme kontinuálně zaznamenanou glykemii (kupříkladu FGM / intermitentně skenovanou kontinuálně monitorovanou glykemii via FreeStyle Libre 2) ke glykovanému hemoglobinu, tak si můžeme dovolit odhadnout potenciální otisk glukózy v bílkovinách organismu. Rychlost glykace a rychlost odbourávání glykovaných proteinů je jistě individuální. Z hlediska dopadu glykace nás ale zajímá, „jaké procento“ bílkovin je glykováno, kolik jich vlastně zestárlo. To je různé u různých osob, což zčásti vysvětluje, proč někteří pacienti jsou trvale bez specifických komplikací, jiní je vyvinou velmi rychle, a to při podobných glykemiích.

Získáme-li dlouhodobý záznam glykemie (kupříkladu pomocí FGM), můžeme spočítat průměrnou glykemii a tuto

hodnotu korelovat s glykovaným hemoglobinem na velkém souboru pacientů. Sestrojený graf lineární regrese ukazuje, jaký glykovaný hemoglobin by měl náležet zjištěným glykemiím. Rozdíl mezi laboratorně změřeným HbA_{1c} a GMI („glucose management indicator“; eA_{1c} ; tedy vypočtený/odhadnutý glykohemoglobin, podrobně viz první díl našeho seriálu), který vypočítáme z glykemií, je pak jakousi zprávou o tom, jak se u daného pacienta otiskne glukóza do bílkovin. To je další z parametrů nově postulovaných: **HGI**; index glykace hemoglobinu (hemoglobin glycation index)⁶⁻⁸.

Můžeme tedy napsat: **HGI = HbA_{1c} - GMI**

Velmi zjednodušeně, kdyby byla glykace velmi intenzivní a odbourávání bílkovin pomalejší, pak bude HGI větší/positivní (tatáž glykemie zapříčiní více vznik většího podílu glykovaných proteinů a tedy HbA_{1c}) a naopak. Záporná hodnota znamená, že osoba ve skutečnosti glykuje méně bílkovin k dané glykemii, než bychom očekávali. Považujeme ji tedy za perspektivní. Původní verze HGI byla odvozena od vypočteného glykohemoglobinu z glykemie nalačno. Což jistě znamenalo, že HGI byl spíše akademickou hříčkou. Pokud ale využijeme potenciálu FGM, dostáváme se k jisté významnému údaji. Můžeme totiž také pracovat s různými délkami záznamu, ze kterého dovodíme GMI, a to na rozdíl od glykohemoglobinu, který popisuje u daného pacienta víceméně fixní dobu.

Jak jistě chápete, pokud vám někdo položí otázku „jak rychle glykuješ?“, nežertuje, ale míří ke zhodnocení vaší perspektivy. Přitom jsou jistě případy, že preferováni budou někdy rychlí glykátoři (bohatý stařík), jindy zase pomalí (funkční babička). Ale pokud byste chtěli zjistit, jak na tom jste vy osobně, a co vás čeká, můžete si jednoduše pomoci. Nasadte si FGM, vypočtete pak z výsledku GMI, nechte si vyšetřit glykohemoglobin (svůj vlastní), a spočítejte rozdíl mezi A_{1c} a GMI. No, a jste doma. Budou dědit vaši potomci brzo, nebo je přežijete?

K čemu je to vše dobré?

Etická teze: smyslem léčby diabetu je zejména prevence pozdních komplikací, tedy prodloužení života a zlepšení jeho kvality. **Strategický cíl:** přiblížit metabolismus glukózy zdravému. **Parametr strategického cíle:** glykovaný hemoglobin. **Modifikace strategického cíle:** HGI. **Taktický podklad pro získání adherence pacienta:** eAG, resp. GMI. **Informace pro taktické vedení léčby:** AGP, TIR, TAR, TBR. **Průběžná kontrola směřování k cíli,** resp. validity použité terapeutické taktiky: GMI. Je to jednoduché, že?



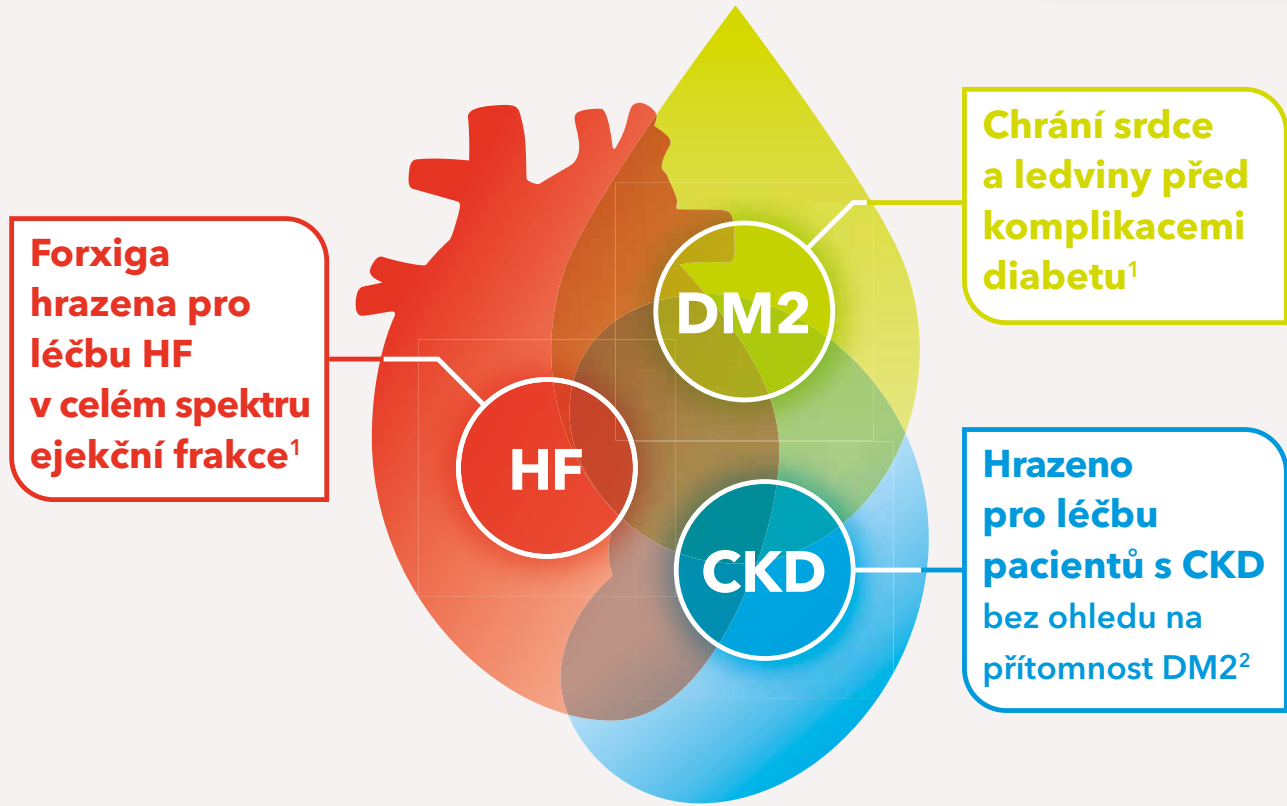
Zdroje:

1. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1473-8. Čtete free verzi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2742903/pdf/zdc1473.pdf>
2. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K, Witte DR; ADAG Study Group. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes*. 2010 Jul;59(7):1585-90.
3. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K, Witte DR; ADAG Study Group. HbA_{1c} and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia*. 2011 Jan;54(1):69-72.
4. Velmi čtivý, přehledný a současně fundovaný text o glykan a glyko-hemoglobinu prof. Škrhy: <https://www.labor-aktuell.cz/glykovany-hemoglobin-v-klinicke-praxi-2020>
5. Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ Jr, Chalew SA. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2002 Sep-Oct;16(5):313-20.
6. Chalew SA, McCarter RJ, Thomas J, Thomson JL, Hempe JM. A comparison of the Glycosylation Gap and Hemoglobin Glycation Index in patients with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2005 Jul-Aug;19(4):218-22.
7. Soros AA, Chalew SA, McCarter RJ, Shepard R, Hempe JM. Hemoglobin glycation index: a robust measure of hemoglobin A1c bias in pediatric type 1 diabetes patients. *Pediatr Diabetes*. 2010 Nov;11(7):455-61.
8. Hempe JM, Hsia DS. Variation in the hemoglobin glycation index. *J Diabetes Complications*. 2022 Jul;36(7):108223.

UDĚLEJTE PRO SVÉ PACIENTY VÍCE ZVOLTE FORXIGU

3 v 1^{*}


forxiga
(dapagliflozin)



CKD - chronické onemocnění ledvin; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání.

* Forxiga je indikována k léčbě: - dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním, - dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - dospělých pacientů s CKD.

LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR ≥ 25 ml/min, limit pro vysazení není stanoven.

Reference: 1. SPC LP Forxiga [datum revize textu 9.8.2024]. 2. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivé přípravku Forxiga - Ceny a úhrady [online]. [cit. 2024-03-10].

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinu 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulímem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížené dávce, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykemie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. V průběhu léčby dapagliflozinem byly pozorovány zvýšené hodnoty hematokritu. Pacienti s výrazným zvýšením hodnoty hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení hematologického onemocnění. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykemii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulímem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, byly popsány případy fimózy, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulímem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrť, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácné DKA (při použití u DM2), velmi vzácné angioedém, tubulointerstiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/112/795/007-008, EU/112/795/009-010. **Datum revize textu:** 9. 8. 2024.

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

© AstraZeneca 2024. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-5840 | Datum přípravy: 8/2024

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

AstraZeneca 



Úloha diabetologa v celostní péči o pacienta (zaměřeno na dapagliflozin)

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

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

Souhrn

Glifloziny patří mezi relativně nová antidiabetika. Mají nízké riziko hypoglykemie a nejsou spojeny s nárůstem hmotnosti. Příznivě ovlivňují průběh srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin a některé z nich snižují i kardiovaskulární riziko, či dokonce vedou k poklesu celkové mortality nemocných. Dapagliflozin je takovým reprezentantem gliflozinů a může tak hrát významnou roli v celostní péči o rizikového pacienta, a to nejen v diabetologické ordinaci.

Úvod

Diabetes je chronické onemocnění, které kromě metabolických změn přináší také řadu orgánových komplikací. Je výhodou, pokud terapie hyperglykemie poskytuje ochranu životně důležitých orgánů i bez ohledu na samotnou kompenzaci diabetu. Mezi takto působící léky patří mimo jiné též inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru typu 2 (SGLT-2) – gliflo-

ziny, které se pro svůj kardio- a nefro-protektivní účinek dnes uplatňují i v léčbě pacientů bez diabetu. V ideálním případě pokles rizika kardiovaskulárních (KV) a renálních příhod provází také prodloužení života nemocných, tedy pokles celkové mortality. Dapagliflozin je lékem, který u vysoce rizikových skupin splňuje všechny tyto požadavky.

Dapagliflozin a ovlivnění mortality

Výsledky velkých studií s glifloziny, které byly zaměřené na pacienty s chronickým srdečním selháním¹⁻⁴ či s chronickým onemocněním ledvin⁵⁻⁷ – viz tabulka č. 1 a tabulka č. 2, ukázaly, že dapagliflozin je schopen u těchto nemocných kromě jiných endpointů také snížit KV i celkovou mortalitu^{1,5}. U jedinců se srdečním selháním to platilo zejména u těch, kteří měli sníženou ejekční frakci (EF) levé komory¹. Společná analýza studie DAPA-HF a DELIVER taktéž zaznamenala pokles KV i celkové mortality⁸, přičemž k nižšímu

Tabulka 1 Studie zaměřené na efekt gliflozinů u nemocných se srdečním selháním

	DAPA-HF	DELIVER	EMPEROR-Reduced	EMPEROR-Preserved
Testovaný lék	dapagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin	empagliflozin
Populace	HFrEF	HFpEF	HFrEF	HFpEF
Ejekční frakce levé komory	≤ 40 %	> 40 %	≤ 40 %	> 40 %
Primární složený endpoint	hospitalizace pro HF + urgentní návštěva pro HF + KV úmrtí	hospitalizace pro HF + urgentní návštěva pro HF + KV úmrtí	hospitalizace pro HF + KV úmrtí	hospitalizace pro HF + KV úmrtí
	0,74 (0,65–0,85)	0,82 (0,73–0,92)	0,75 (0,65–0,85)	0,79 (0,69–0,90)
Hospitalizace pro HF	0,70 (0,59–0,83)	0,77 (0,67–0,89)	0,69 (0,59–0,81)	0,71 (0,60–0,83)
KV úmrtí	0,82 (0,69–0,98)	0,88 (0,74–1,05)	0,92 (0,75–1,12)	0,91 (0,76–1,09)
Hospitalizace pro HF + KV úmrtí	0,75 (0,65–0,85)	–	viz výše primární endpoint	viz výše primární endpoint
Celková mortalita	0,83 (0,71–0,97)	0,94 (0,83–1,07)	0,92 (0,77–1,10)	1,00 (0,87–1,15)

HF = srdeční selhání, HFrEF = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory, HFpEF = srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory, KV = kardiovaskulární, DM = diabetes mellitus. Rozdíl mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou v testovaném znaku je vyjádřen relativním rizikem a konfidenčním intervalem, v případě statisticky významného rozdílu je hodnota relativního rizika uvedena tučně. Studie měly odlišné populace a design, nelze je přímo srovnávat.

Klíčová slova: dapagliflozin; diabetes; srdeční selhání; chronické onemocnění ledvin; kardiovaskulární onemocnění



Tabulka 2 Studie zaměřené na efekt gliflozinů u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

	DAPA-CKD	CREDESCENCE	EMPA-KIDNEY
Testovaný lék	dapagliflozin	kanagliflozin	empagliflozin
Populace	DM 2. typu + nediabetici	DM 2. typu	DM 2. typu + nediabetici + DM 1. typu
Hlavní vstupní kritéria	eGFR ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m ² + UACR ≥ 200 mg/g a $\leq 5\,000$ mg/g	eGFR ≥ 30 a < 90 ml/min/1,73 m ² + UACR > 300 mg/g a $\leq 5\,000$ mg/g	eGFR ≥ 20 a < 45 ml/min/1,73 m ² nebo eGFR ≥ 45 a < 90 ml/min/1,73 m ² + UACR ≥ 200 mg/g
Primární složený endpoint	ESKD, $\geq 50\%$ trvalý pokles eGFR, úmrť z renálních nebo KV příčin	ESKD, zdvojnásobení sérového kreatininu, úmrť z renálních nebo KV příčin	ESKD, $\geq 40\%$ trvalý pokles eGFR, nebo eGFR < 10 ml/min/1,73 m ² , úmrť z renálních nebo KV příčin
	0,61 (0,51–0,72)	0,70 (0,59–0,82)	0,72 (0,64–0,82)
Hospitalizace pro HF + KV úmrť	0,71 (0,55–0,92)	0,69 (0,57–0,83)	0,84 (0,67–1,07)
Celková mortalita	0,69 (0,53–0,88)	0,83 (0,68–1,02)	0,87 (0,70–1,08)

DM = diabetes mellitus, eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace, ESKD = end stage kidney disease (dialyzační léčba, transplantace, trvalý pokles eGFR < 15 ml/min/1,73 m² [CREDESCENCE, DAPA-HF] nebo eGFR < 10 ml/min/1,73 m² [EMPA-KIDNEY]), UACR = urine albumin-to-creatinine ratio, KV = kardiovaskulární. Rozdíl mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou v testovaném znaku je vyjádřen relativním rizikem a konfidenčním intervalem, v případě statisticky významného rozdílu je hodnota relativního rizika uvedena tučně. Studie měly odlišné populace a design, nelze je přímo srovnávat.

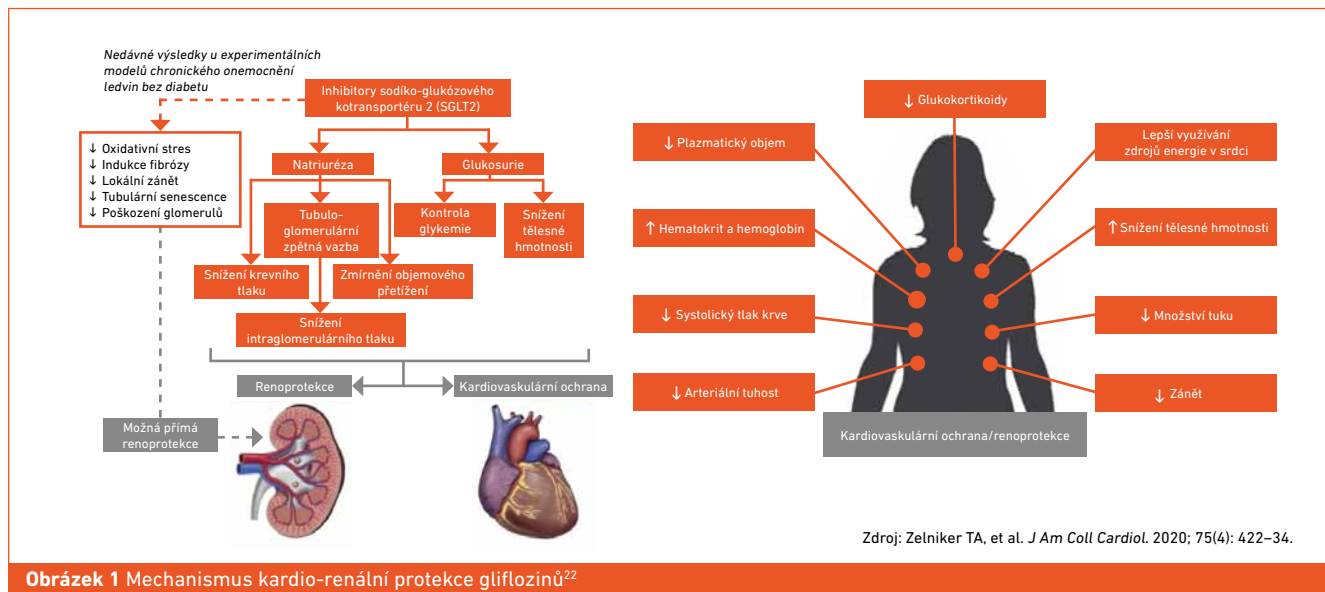
riziku KV úmrť docházelo bez ohledu na pokles EF, a to především díky nižšímu počtu náhlých KV úmrť a úmrť na srdeční selhání⁹. Zatím největší metaanalýza zahrnující více než 14 000 jedinců potvrdila, že dapagliflozin signifikantně redukuje riziko úmrť z jakýchkoli příčin, počet hospitalizací na srdeční selhání i KV úmrť, a to u celého spektra pacientů se srdečním selháním¹⁰. Důkazy z klinických studií, že dapagliflozin snižuje nejenom hospitalizace pro srdeční selhání, ale také KV i celkovou mortalitu bez ohledu na pokles EF, doplňují i data z reálné klinické praxe a zdravotních registrů^{11–13}. Tyto klinicky příznivé účinky dapagliflozinu se opírají o několik patofyziologických mechanismů. Experimentální studie na zvířecích modelech prokázaly, že dapagliflozin inhibuje patologickou remodelaci levé komory, zmírňuje kardiometabolickou dysregulaci a diastolickou dysfunkci indukovanou diabetem, snižuje srdeční fibrózu a zánět, zlepšuje tonus sympatiku aorty a koriguje dysfunkci endotelu¹¹. Vliv dapagliflozinu na srdeční remodelaci byl potvrzen také v klinické studii DAPA-MODA u pacientů s chronickým srdečním selháním, kdy kromě parametrů geometrie levé komory došlo i k redukcí objemu levé síně a k úpravě hladin natriuretických peptidů¹⁴.

Analýza zaměřená na mortalitní data studie DAPA-CKD u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) zjistila, že dapagliflozin prodloužil přežití také u těchto nemocných bez ohledu na jejich výchozí charakteristiky¹⁵. Pokles KV mortality byl opět dán zejména redukcí úmrť na srdeční selhání,

zatímco snížení nekardiovaskulárních úmrť bylo způsobeno menším výskytem infekčních a onkologických příčin. Další analýzy studie DAPA-CKD ukázaly, že příznivé ovlivnění mortality bylo dosaženo napříč širokým spektrem pacientů bez ohledu na tíži renálního postižení^{16,17}, přítomnost diabetu¹⁸, či výskyt srdečního selhání¹⁹. Recentní práce, která zahrnuje pacienty ze studie DAPA-CKD a účastníky ze studie DECLARE-TIMI 58 s CKD, zaznamenala oddálení úmrť z jakékoli příčiny vlivem podávání dapagliflozinu celkem o 3 roky²⁰.

Kardio-renoprotektivní účinky dapagliflozinu

O příznivém působení dapagliflozinu na redukcí počtu hospitalizací pro srdeční selhání a KV úmrť o 17 %, či na snížení četnosti kompozitního renálního endpointu ($\geq 40\%$ trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace [eGFR], nebo eGFR < 60 ml za minutu na 1,73 m², nutnost dialýzy, transplantace ledvin, úmrť z renálních nebo KV příčin) o 24 %, referovaly už výsledky studie DECLARE-TIMI 58²¹. Do této studie byli zařazeni nejen diabetici 2. typu s již přítomným aterosklerotickým KV onemocněním (41 %), ale větší část (59 %) tvořili jedinci pouze s vysokým KV rizikem bez dosavadní manifestace KV onemocnění. Kardio-renoprotektivní účinky dapagliflozinu byly potvrzeny také v dalších studiích u již zmíněných specifických populací^{1,2,5}, které zahrnují diabetiky i nemocné bez diabetu – viz tabulka č. 1 a tabulka č. 2. Hlavní mechanismy zajišťující jeho kardio-renoprotektivní působení ukazují obrázek č. 1.²²



Obrázek 1 Mechanismus kardio-renální protekce gliflozinů²²

Navíc se v poslední době objevují další možné příznivé efekty SGLT-2 inhibitorů. Jde např. o ovlivnění sodíko-vodíkových výměníků (NHE). Funkce SGLT-2 a NHE jsou úzce propojeny v různých orgánech. SGLT-2 a NHE-3 jsou např. kolokalizovány v proximálním renálním tubulu či v enterocytech tenkého střeva, kde inhibice SGLT-2 zřejmě ovlivňuje i funkci NHE-3²³. Experimentální aktivace NHE-1 v srdci může podporovat hypertrofii a buněčnou smrt kardiomyocytů, což má vliv na rozvoj srdečního selhání. Některé práce naznačují, že SGLT-2 inhibitory fungují i jako antagonisté NHE-1. Inhibice NHE-1 u zvířecích modelů vede k poklesu Na^+ v cytoplasmě a vazodilataci²⁴. Glifloziny by tak mohly mít přímý vliv na kardiomyocyty, nezávisle na interakci se SGLT-2, které v myokardu exprimovány nejsou²³.

Dále je studována role SGLT-2 inhibitorů při signalizaci nedostatku živin a hypoxie. Posílená signalizace deficitu kyslíku může podpořit syntézu erythropoetinu a snížit oxidační stres v kardiomyocytech a renálních parenchymálních buňkách. Protein SGLT-2 zřejmě funguje i jako energetický senzor, který rozezná stav nadbytku živin (např. když je v proximálních renálních tubulech nadbytek glukózy), a paralelně se změnami v jiných energetických senzorech reguluje reakce buněk na změny energetických substrátů v jejich životním prostředí (změny extracelulární koncentrace glukózy a aminokyselin). Souhra několika hlavních přepínačů přizpůsobuje buňku tak, aby podporovala její růst nebo přežití (apoptózu). Patří mezi ně zejména mTOR (serin/treonin protein-kináza), sirtuiny (SIRT1, SIRT3 a SIRT6) a AMPK (adenosinmonofosfátem aktivovaná protein-kináza). Adaptivní přeprogramování buněk způsobené glifloziny

funguje pravděpodobně nezávisle na jejich antidiabetickém účinku²³.

Široké využití dapagliflozinu v klinické praxi

Už delší dobu neplatí, že by se diabetolog měl zabývat jen kompenzací diabetu, v rámci celostního pohledu musí přihlížet i k dalším komorbiditám a přítomným dalším rizikovým faktorům svých pacientů. Dle současných doporučení pro léčbu DM 2. typu by glifloziny měly být zváženy jako lék volby u nemocných s vysokým KV rizikem, či již s přítomným aterosklerotickým KV onemocněním, dále se srdečním selháním anebo s chronickým onemocněním ledvin²⁵. S výhodou je lze použít také u ostatních diabetiků, kde se obáváme rizika hypoglykemie, či nárůstu hmotnosti. Dapagliflozin je u diabetiků 2. typu v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v kombinaci s metforminem a/nebo s inzulinem, pokud předchozí terapie po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedla k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou $\text{HbA}_{1c} < 60$ mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} a současnému poklesu tělesné hmotnosti nejméně o 2 % při kontrole po 6 měsících léčby, přípravek z prostředků veřejného zdravotního pojištění dále hrazen není²⁶.

Aktualizovaná evropská doporučení pro léčbu srdečního selhání řadí dapagliflozin a empagliflozin mezi základní léky pro jedince se sníženou i zachovalou funkcí levé komory²⁷. Dapagliflozin je u nás v současné době z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazen u pacientů s chronickým srdečním selháním s EF levé komory



$\leq 40\%$ a $eGFR > 25$ ml/min/1,73 m², u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II až III. Optimální léčbou se rozumí léčba alespoň jedním ACE inhibitorem či inhibitorem AT1 receptoru nebo inhibitorem receptoru angiotenzinu a neprylisinu a zároveň beta-blokátorem a antagonistou mineralokortikoidního receptoru. Optimální léčba je podávána v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce. Dále je dapagliflozin hrazen u nemocných se symptomatickým chronickým srdečním selháním třídy NYHA II až III s EF levé komory $> 40\%$ a $eGFR > 25$ ml/min/1,73 m² a hodnotou NT-proBNP > 300 pg/ml nebo > 600 pg/ml v případě pacientů s fibrilací síní²⁶.

V letošním roce vydaná KDIGO doporučení pro léčbu chronických onemocnění ledvin zmiňují léčbu glifloziny u širokého spektra nemocných²⁸. V případě pacientů s diabetem 2. typu a CKD doporučují podávání SGLT-2 inhibitorů při $eGFR \geq 20$ ml/min/1,73 m² bez ohledu na albuminurii. V případě ostatních dospělých s CKD pak při $eGFR \geq 20$ ml/min/1,73 m² a poměru albumin/kreatinin v moči (ACR) ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol), pokud však mají i srdeční selhání, tak jsou glifloziny doporučeny bez ohledu na úroveň albuminurie. Dále KDIGO navrhuje zvážit léčbu SGLT-2 inhibitory i u dospělých pacientů (bez diabetu) se závažnějším CKD (s $eGFR 20$ až 45 ml/min/1,73 m²) i v případě ACR v moči < 200 mg/g (< 20 mg/mmol). V našich podmínkách budeme limitováni zněním úhradových kritérií. Ty říkají, že dapagliflozin je hrazen jako přídatná terapie u dospělých pacientů s CKD a $eGFR$ v rozmezí $0,42$ – $1,25$ ml/s/1,73 m² (25 – 75 ml/min/1,73 m²) léčených stabilní dávkou ACE inhibitoru nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II, pokud není terapie těmito přípravky kontraindikována, kteří mají diabetes mellitus 2. typu a/nebo ACR v moči v rozmezí $22,6$ – 565 mg/mmol (200 – $5\,000$ mg/g)²⁶. U nemocných s diabetem a/nebo se srdečním selháním (viz výše) se tedy nemusíme řídit hodnotou ACR, na rozdíl od ostatních pacientů s CKD.

Závěr

Dapagliflozin byl původně na trh uveden jako antidiabetikum a nadále je pro léčbu diabetu 2. typu indikován. Lze ho však využít i pro příznivý efekt na srdeční selhání a chronické onemocnění ledvin, a to jak u diabetických, tak u ne-diabetických pacientů. U diabetiků představuje jeho časně zařazení nejen terapeutické ovlivnění vlastní choroby, ale také prevenci nejčastějších a nejzávažnějších komplikací diabetu. U těch nejrizikovějších jedinců přináší šanci i na prodloužení délky života.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Zdroje:

1. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995-2008.
2. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387: 1089-1098.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1413-1424.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1451-1461.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1436-1446.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2295-2306.
7. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117-127.
8. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022; 28: 1956-1964.
9. Desai AS, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients With Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: A Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol.* 2022; 7: 1227-1234.
10. Ali AE, Mazroua MS, ElSaban M, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Heart.* 2023; 18: 45.
11. Escobar C, Pascual-Figal D, Manzano L, Nuñez J, Camafort M. Current Role of SGLT2 Inhibitors in the Management of the Whole Spectrum of Heart Failure: Focus on Dapagliflozin. *J Clin Med.* 2023; 12: 6798.
12. Montero-Pérez-Barquero M, Escobar-Cervantes C, Dávila-Ramos MF, et al. Benefits of dapagliflozin in the whole spectrum of heart failure in clinical practice: the RICA registry. *Future Cardiol.* 2023; 19: 323-332.
13. Real J, Vlachos B, Ortega E, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 139.
14. Pascual-Figal DA, Zamorano JL, Domingo M, et al.; DAPA-MODA Study Investigators. Impact of dapagliflozin on cardiac remodelling in patients with chronic heart failure: The DAPA-MODA study. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25: 1352-1360.
15. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021; 42: 1216-1227.
16. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, et al. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 801-810.
17. Waijjer SW, Vart P, Cherney DZI, et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia.* 2022; 65: 1085-1097.
18. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 22-31.
19. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2021; 9: 807-820.
20. McEwan P, Gabb PD, Davis JA, et al. The long-term effects of dapagliflozin in chronic kidney disease: a time-to-event analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024; doi: 10.1093/ndt/gfae106.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380: 347-357.
22. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 422-434.
23. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation.* 2022; 146: 1383-1405.
24. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018; 61: 722-726.
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024; 47(Suppl 1): S158-S178.
26. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html/#/
27. 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.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024; 105: S117-S314.



V tomto čísle časopisu Výhledy a výzvy diabetologie vám přinášíme rozhovor s další významnou osobností na poli medicíny, s MUDr. Evou Papežovou z Diabetologického centra Interní gastroenterologické kliniky LF MU a FN Brno.

Paní doktoro, od začátku své profesní dráhy v roce 2009 pracujete v Diabetologickém centru FN Brno. Vstoupila jste do diabetologie v době jejího prudkého vývoje, především v oblasti terapeutických možností, ale i monitorování. Byl to důvod, proč jste si tento obor vybrala?

Řekla bych, že moje rozhodování tehdy vůbec takto daleko nesahalo. K diabetologii jsem se dostala víceméně náhodou. Během studia jsem brigádně pracovala v jedné cestovní agentuře, která se podílela na přípravě akcí pro děti s diabetem. Diabetologie mi v tu chvíli přišla jako takový pěkný interní obor, tak jsem k němu začala směřovat. Jinak jsem o něm ale zpočátku nevěděla skoro nic.

Zůstáváte na lůžkovém oddělení, přestože řada diabetologů přechází do soukromé praxe. Co se vám na práci v nemocnici líbí?

Širší pracovní kolektiv a rozmanitost práce. Kromě péče o pacienty s diabetem se v nemocnici člověk dostane i k výuce studentů, edukační činnosti, je možné se zapojit i do provozu jiných odborností.

Je něco, co byste na této práci změnila, vylepšila?

Tak určitě, to by vydalo na román 😊. I práce u nás trpí obvyklými neduhy českého zdravotnictví – nedostatek personálu, komplikovaná organizace práce, spousta byrokracie a velké množství přesčasové práce.

Jaký podíl času věnujete ambulanci?

V současné době již většinu své pracovní doby věnuji diabetologii, ať již ve formě péče o ambulantní pacienty nebo konziliárně v rámci nemocnice u hospitalizovaných pacientů. Zbytek mé pracovní náplně tvoří výuka mediků a studentů nemedicínských oborů na LF, buď v rámci výuky endokrinologie a diabetologie nebo vnitřního lékařství.

Jaká je podle vás největší výzva diabetologie, co je v tomto oboru nejtěžší?

Myslím, že největší výzva zůstává stále stejná – přesvědčit pacienty, kteří se cítí dobře a nic je nebolí, že je jejich onemocnění závažné a je potřeba mu věnovat pozornost. Někdy je o tom potřeba přesvědčovat i některé kolegy z jiných oborů.

Na jaké lékařské kongresy jezdíte ráda? Které vám připadají nejpřínosnější?

Přiznám se, že jedu ráda na jakoukoli vzdělávací akci, na kterou vyjde čas – v rámci diabetologie i vnitřního lékařství jako celku. Člověk se vždy dozví něco nového a sdílením zkušeností s kolegy současně trošku zrestartuje nadšení pro práci.

Sama již na kongresech přednášíte, převážně o nových lécích, které do diabetologické praxe teprve směřují, jako je sotagliflozin, orforglipron nebo retatrutid. Jak se v nové roli přednášejícího cítíte?

Těch přednášek zatím nebylo tolik, tak je to pro mě hlavně stres 😊. Ale velmi mě baví, že se při jejich přípravě člověk o daném tématu naučí spoustu nových informací, které pak – když se zadaří – může předat dál.

Co podle vás tyto nové léky do diabetologie přinesou?

Doufám, že změnu pohledu na léčbu diabetu 2. typu a obezity. Že budeme konečně moci terapeuticky ovlivňovat podstatu těchto onemocnění, a ne se jen snažit udržet glykémie v daném rozmezí. Doufám, že postupně vlivem vývoje nových molekul dojde i ke snížení ceny této léčby, což umožní léčit více pacientů v časnějším stadiu onemocnění, a tím snad i změnit průběh jejich onemocnění.



A vzhledem k názvu našeho časopisu se nemohu opomenout zeptat na to, jaké jsou podle vás výhledy diabetologie. Přinese širší užívání agonistů GLP-1 receptorů, nové molekuly v této třídě léků a agonisté několika hormonálních receptorů schválené či zkoušené v léčbě obezity, zásadní změnu do diabetologie a medicíny vůbec? Propojí diabetologii těsněji s dalšími interními obory, jako SGLT-2 inhibitory?

Ano, osobně doufám, že trend propojování diabetologie s ostatními obory bude čím dál výraznější. K diabetologii jsem se sice zpočátku dostala víceméně náhodou a bez promyšlení nějakých širších souvislostí, ale zpětně viděno jsem si nemohla vybrat lépe. Vždy mě bavilo vnitřní lékařství a jeho komplexní pohled na pacienta a myslím, že diabetologie je z tohoto pohledu ideální obor. Pleiotropní pozitivní účinky molekul, které byly původně vyvíjeny jako antidiabetika, jsou toho nejlepším důkazem.

Dovolíte mi na závěr osobní otázku? Medicíně se věnuje i vaše maminka. Bylo to pro vás při studiu přínosem? Ptám se proto, že v říjnu nastupuje na lékařskou fakultu (mou alma mater) moje dcera.

Již při přípravě na přijímací zkoušky se mnou široce konzultovala řadu otázek. V podstatě čekám, že budu „studovat“ znovu 😊. Radila jste se s maminkou během studia? Možná i později? Jak vás ovlivnila?

Především jsem asi díky mamince na tu školu vůbec šla, i když ona z toho myslím zpočátku moc radost neměla. Konzultace během studia si až tak nevybavuji, přece jen je to hlavně obrovské množství teorie, kterou je potřeba se prostě naučit. Ale určitě mi byla a je velkou psychickou oporou. Ten tlak během studia nebo i krátce po nástupu do práce umí být velký a je nesporná výhoda, když v rodině máte někoho, kdo si tím prošel a má pro vás pochopení.

Dá se všechna tato činnost skloubit s rodinným životem?

Mám dvě děti, tak doufám, že dá 😊. Ale je to náročné a bez podpory manžela, alespoň občasné výpomoci prarodičů a tolerance ze strany zaměstnavatele si to nedokážu představit.

Děkujeme za rozhovor.

(red)

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

Máte zájem dostávat
ZDARMA
do Vaší schránky tento
ČASOPIS?

WORLD CONGRESS
OF INTERNAL MEDICINE

THE 37TH WCIM 2024
PRAGUE
CZECH REPUBLIC



WWW.WCIM2024.COM



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



NADAČNÍ FOND
ČESKÉ
INTERNY



International Society
of Internal Medicine



Endorsed by
ACP
American College of Physicians

Účastníci
Kongresu ČIS
mají přístup
na WCIM

XXXI.
KONGRES

ČESKÉ
INTERNISTICKÉ
SPOLEČNOSTI ČLS
J. E. PURKYNĚ

WWW.KONGRESCIS.CZ

30. 10. – 2. 11.
2024

Kongresové
centrum
Praha



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



NADAČNÍ FOND
ČESKÉ
INTERNY



Glucophage XR



**Vyšší adherence
díky dávkování jednou denně¹**

500 mg

750 mg

1 000 mg



Reference: 1. SPC Glucophage XR.

CZ-GLUX-00053

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





Od nenahraditelného metforminu k metforminu XR

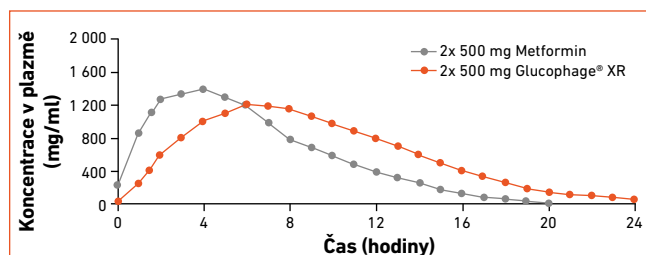
2. díl – Metformin XR na scéně

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

Jak jsem se snažil dokázat citacemi v minulém díle našeho miniseriálu, metformin (MET) je skutečně skvělá molekula, a bez něj by diabetologie nebyla tam, kde je v současnosti. Galenická forma XR, která výrazně zlepší toleranci ze strany pacienta, minimalizuje nežádoucí účinky. Důsledkem je pak lepší přítulnost k terapii ze strany pacienta a větší spokojenost lékaře s výsledky. XR je přívlástek poprvé užívaný pro originální produkt, ale natolik zdomácněl, že se v běžném životě stal obecným popisem pro tablety s řízeným uvolňováním. Výsledkem úpravy struktury tablety bylo zpomalené uvolňování účinné látky, což bylo následováno posunutím času, kdy je dosaženo maximální koncentrace (tab. 1).

Grafické znázornění je pak impresivní, je zřetelně vidět pozvolné zvyšování koncentrace metforminu v plazmě s opožděním peaku (obr. 1) s prodloužením účinku.

Výsledkem je klinicky velmi významné zlepšení tolerance. Snížení incidence i prevalence dyspeptických potíží koreluje s minimální non-adherencí a ve svém důsledku ke zlepšení kompenzace, jak prokázala práce z roku 2009.¹ Celková adherence ve skupině pacientů léčených formou XR byla významně vyšší (80 %) proti formě IR (72 %;



Obrázek 1

Tabulka 1 Základní farmakokinetické údaje dvou galenických forem metforminu.

	Denní dávka per os (mg)	Čas (t _{max}) do dosažení maximální koncentrace v plazmě (C _{max}) (hodiny)	Poločas eliminace (hodiny)
Metformin v tabletách s okamžitým uvolňováním	500–3 000	2,5	6,5
Metformin XR	500–2 000	7	6,5

$p = 0,0026$). V podskupině pacientů, kteří přešli z formy IR na XR, se adherence zvýšila z 62 % na 81 % ($p < 0,0001$). Zvýšené využití potenciálu MET vedlo k numerickému zlepšení glykohemoglobinu (9,1 klesl na 8,4 % [DCCT]). Předpokládané vysvětlení, které tkví ve snížení zátěže dyspeptickými potížemi, potvrzuje práce z roku 2004,² ve které udávali pacienti různé dyspeptické symptomy průměrně o polovinu méně často, pokud byla léčba zahájena galenickou formou XR.

Můj klinický názor je jednoznačný. Zkušenosti potvrzují data, pacienti lépe tolerují formu XR. Výsledkem je lepší spolupráce pacienta, vysoká pravděpodobnost dosažení lepší kompenzace proti formě IR a delší přetrvávání na léčbě. Razantní snížení glykemie v počátku terapie galenickou formou XR = dlouhodobější tolerance pacientem a lepší efekt léčby.

XR může významněji ovlivnit ranní glykemie, typický to příznak pro inzulínorezistentní pacienty, a to proto, že jeho efekt se maximálně projeví v hepatocytech. Vše potvrzuje výsledek analýzy preskripce metforminu, který jasně prokazuje, že dávkování 3x 850 mg užívá pouze 40 % pacientů, a to krátkodobě. Naopak, analýza ukazuje na poddávkování formou IR proti XR. Metaanalýza všech placebem kontrolovaných klinických studií ukázala, že průměrný pokles HbA_{1c} po MET je 0,9 %. Účinnost MET není závislá na věku, pohlaví, rase, hmotnosti, inzulínemii, ani na délce trvání diabetu. Toto je zásadní, klinicky významná odlišnost od gliflozinů, neboť jejich antidiabetický účinek je vázán přísně na výšku glykemie.

První metaanalýzy výsledků studií fáze II a III, kam jsou zařazováni relativně dobře kompenzovaní pacienti, prokázaly pokles po dapagliflozinu okolo 0,4 % HbA_{1c} proti place-



bu. Z tohoto pohledu je dobré připomenout, že doporučené postupy neruší pozici MET jako základního antidiabetika první volby u naprosté většiny pacientů. Ostatní léčba se přidává, nenahrazuje MET. Recentně publikovaný výsledek hodnocení bezpečnosti iniciace terapie MET proti gliflozinům na souboru téměř 20 000 osob neprokázal žádný přínos gliflozinů na snížení kardiovaskulárních komplikací.³ Nově se rozšiřuje možnost využití MET pro léčbu pacientek s gestačním diabetem: podle SPC platí, že pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulinu.

Zdroje:

1. Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Apr; 11(4): 338-42. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00973.x.
2. Lawrence Blonde, George E Dailey, Serge A Jabbour, et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2004 Apr; 20(4): 565-72. doi: 10.1185/030079904125003278.
3. Michael Fralick, Sebastian Schneeweiss, Donald A Redelmeier, 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 Oct; 23(10): 2320-2328. doi: 10.1111/dom.14474. Epub 2021 Jul 13.



Letem světem

1

Automatická aplikace inzulínu v léčbě diabetu 1. typu byla během ramadánu u praktikujících muslimů spojena s nejvyšším počtem dní, kdy pacienti vydrželi lačnit, a současně s nejlepší kompenzací glykemie (nejdelší čas v cílovém rozmezí glykemie). Ukázala to prospektivní studie provedená v reálné praxi u 294 pacientů, která porovnávala: 1) automatickou aplikaci inzulínu, 2) konvenční inzulínovou pumpu + kontinuální monitorování koncentrace glukózy (CGM), 3) inzulínovou pumpu + selfmonitoring glykemie (SMBG), 4) více injekcí inzulínu za den + CGM a 5) MDI + SMBG.

Zdroj: Al-Sofiani ME, Alharthi S, Albunyan S, et al. A Real-World Prospective Study of the Effectiveness and Safety of Automated Insulin Delivery Compared With Other Modalities of Type 1 Diabetes Treatment During Ramadan Intermittent Fasting. *Diabetes Care*. 2024 Apr 1; 47(4): 683-691.

<https://doi.org/10.2337/dc23-1968>

2

Zachovaná funkce β -buněk je u pacientů s diabetem 1. typu spojena s delším časem v cílovém rozmezí glykemie (TIR). V průřezové studii (n = 489, průměrná délka trvání diabetu 15 let) mělo zachovanou funkci β -buněk dle postprandiální hodnoty poměru C-peptid : kreatinin v moči (UCPCR) 49,4 % pacientů. Vyšší UCPCR (odpovídající vyšší zachované funkci β -buněk) byl spojen s delším TIR, nižší variabilitou glykemie, nižší hladinou HbA_{1c} a nižší potřebnou dávkou inzulínu.

Zdroj: Fuhri Snethlage CM, McDonald TJ, Oram RD, et al. Residual β -Cell Function Is Associated With Longer Time in Range in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024 Jul 1; 47(7): 1114-1121.

<https://doi.org/10.2337/dc23-0776>

3

Česko-americká studie prokázala spolehlivost a přesnost kontinuálního monitorování koncentrace glukózy (CGM) v reálném čase u kriticky nemocných pacientů s diabetem 1. typu po břišní operaci nebo transplantaci solidních orgánů. Autoři použili senzor Dexcom G6 umístěný v infraklavikulární oblasti a výsledky porovnávali s glykemií v arteriální krvi naměřenou amperometrickým principem (ABL 800; Radiometer). Porovnání 1 546 párových stanovení glykemie u 61 pacientů ukázalo 98,9 % hodnot naměřených při CGM v klinicky bezpečné zóně A nebo B dle *surveillance error grid* (SEG, chybová mřížka pro monitorování chyb stanovení glykemie).

Zdroj: Voglová Hagerf B, Protus M, Nemetova L, et al. Accuracy and Feasibility of Real-time Continuous Glucose Monitoring in Critically Ill Patients After Abdominal Surgery and Solid Organ Transplantation. *Diabetes Care*. 2024 Jun 1; 47(6): 956-963.

<https://doi.org/10.2337/dc23-1663>

4

Přítomnost nebo rozvoj většího počtu složek metabolického syndromu (MetS) kromě diabetu 2. typu (hypertenze, nízká hladina HDL cholesterolu, hypertriglyceridemie, obezita, albuminurie) je u pacientů s DM2 podle dat z národního švédského registru spojena s větším rizikem velkých nežádoucích jaterních příhod (cirhóza, dekompenzace cirhózy [jaterní selhání, jícnové varixy, portální hypertenze, hepatorenální syndrom, ascites nebo transplantace jater], hepatocelulární karcinom nebo úmrtí z těchto příčin) během 10 let. Riziko u diabetiků s ≥ 1 další složkou MetS je 2,3násobné, přičemž na každou další složku MetS stoupá riziko o 28 %.

Zdroj: Shang Y, Grip ET, Modica A, et al. Metabolic Syndrome Traits Increase the Risk of Major Adverse Liver Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024 Jun 1; 47(6): 978-985.

<https://doi.org/10.2337/dc23-1937>

5

Post-hoc analýza studií SURPASS s tirzepatidem ukázala, že pacienti s časným začátkem DM2 (před 40. rokem věku) mají oproti pacientům s pozdějším začátkem DM2 i přes mladší věk vyšší průměrnou glykemii a celkově horší metabolické zdraví (vyšší BMI, hladinu triglyceridů, hladinu LDL cholesterolu a nižší eGFR). Léčba tirzepatidem byla ale u pacientů s časným i pozdějším začátkem DM2 spojena s podobným zlepšením HbA_{1c}, tělesné hmotnosti a kardiometabolických markerů (obvod pasu, systolický tlak krve, hladina triglyceridů a HDL cholesterolu).

Zdroj: Zeitler P, Galindo RJ, Davies MJ, et al. Early-Onset Type 2 Diabetes and Tirzepatide Treatment: A Post Hoc Analysis From the SURPASS Clinical Trial Program. *Diabetes Care*. 2024 Jun 1; 47(6): 1056-1064.

<https://doi.org/10.2337/dc23-2356>

6

Post-hoc analýza dat ze studie ACCORD provedená pomocí strojového učení pátrala po podskupinách pacientů s DM2, u nichž by mohla být přínosem intenzivní kompenzace glykemie (HbA_{1c} < 42 mmol/mol vs. 53–63 mmol/mol), a krevního tlaku (STK < 120 vs. < 140 mmHg) v prevenci velkých kardiovaskulárních příhod (MACE). Podle výsledků snížila riziko MACE významně více intenzivní kompenzace glykemie pouze u pacientů se vstupní hodnotou HbA_{1c} < 69 mmol/mol a s eGFR ≥ 106 ml/min/1,73 m² a intenzivní kompenzace STK pouze u pacientů s normální hladinou HDL cholesterolu (> 1,42 mmol/l u žen a > 1,16 mmol/l u mužů). U ostatních podskupin nebyl, stejně jako u celé populace, ve studii ACCORD přínos intenzivní kompenzace statisticky významný.

Zdroj: Jiao T, Kianmehr H, Lin Y, et al. Some patients with type 2 diabe-



tes may benefit from intensive glycaemic and blood pressure control: A post-hoc machine learning analysis of ACCORD trial data. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Apr; 26(4): 1502-1509. <https://doi.org/10.1111/dom.15453>

7

Snížení rizika makrovaskulárních komplikací u pacientů s DM2 při léčbě GLP-1 RA a SGLT2i je podle nedávné meta-analýzy srovnatelné. Tato metaanalýza zahrnovala 20 placebem kontrolovaných studií zaměřených na kardiovaskulární (KV) výsledky se SGLT2i (6), GLP-1 RA (9) a DPP-4i (5). V porovnání s placebem byl poměr rizik velkých KV nežádoucích příhod u SGLT2i 0,88 (95% CI 0,82–0,94), u GLP-1 RA 0,85 (95% CI 0,79–0,92) a u DPP-4i nebyl statisticky významný přínos zaznamenán (HR = 1,0, 95% CI 0,9–1,06).

Zdroj: Kunutsor SK, Zaccardi F, Balasubramanian VG, et al. Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials of novel glucose-lowering agents. *Diabetes Obes Metab.* 2024 May; 26(5): 1837-1849.

<https://doi.org/10.1111/dom.15500>

8

Inclisiran (cílicí na PCSK9 mRNA) vedl k významnému a přetrvávajícímu poklesu hladiny LDL cholesterolu ve všech skupinách stratifikovaných podle glykemického stavu (normoglykemie, prediabetes nebo diabetes) a BMI (< 25, ≥ 25 až < 30, ≥ 30 až < 35 a ≥ 35 kg/m²). Ve sdružené post-hoc analýze studií ORION-9, ORION-10 a ORION-11 se průměrný procentuální pokles hladiny LDL cholesterolu po přidání inclisiranu ke stávající hypolipidemické medikaci po úpravě na efekt placebo pohyboval po 510 dnech od 47,6 do 54,4 %.

Zdroj: Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, et al. Inclisiran in individuals with diabetes or obesity: Post hoc pooled analyses of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomized trials. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Aug; 26(8): 3223-3237.

<https://doi.org/10.1111/dom.15650>

9

Příznivý vliv léčby SGLT2i na renální funkce pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) bez diabetu potvrzují data z reálné praxe. U dospělých nediabetiků s CKD, u nichž byla zahájena léčba SGLT2i v letech 2020–2022 na jednom izraelském pracovišti, se průměrný roční pokles eGFR, který během 2 let před nasazením této léčby činil 5,6 ml/min/1,73 m², snížil v průběhu 90–900 dnů po jejich nasazení na 1,7 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$). Tento efekt SGLT2i byl nezávislý na vstupní hodnotě UACR (poměr albumin : kreatinin v moči). Do studie bylo zařazeno 354 pacientů průměrného věku 72 let (23 % žen) s průměrnou vstupní eGFR 45,4 ml/min/1,73 m², z nichž mělo 23 % vstupní UACR 30–300 mg/g a 21 % > 300 mg/g.

Zdroj: Nakhleh A, Abdul-Ghani M, Gazit S, et al. Real-world effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the progression

of chronic kidney disease in patients without diabetes, with and without albuminuria. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Aug; 26(8): 3058-3067. <https://doi.org/10.1111/dom.15623>

10

Kombinace empagliflozinu a semaglutidu, ani monoterapie každým z těchto přípravků, nevedla u pacientů s DM2 k významnému snížení arteriální tuhosti (měřené podle karotido-femorální rychlosti šíření pulsní vlny). V této 32týdenní randomizované studii se 120 pacienty bylo ale zjištěno, že kombinovaná léčba vede v porovnání s placebem a s monoterapií každým z přípravků k významně většímu snížení průměrného 24hodinového systolického krevního tlaku (pokles o 11 mmHg). Kombinace SGLT2i a GLP-1 RA vedla v porovnání s placebem také k významnému prodloužení doby v cílovém rozmezí glykemie ze 72 % na 91 % bez zvýšení rizika hypoglykemie a k 36% poklesu UACR.

Zdroj: Vernstrøm L, Gullaksen S, Sørensen SS, et al. Separate and combined effects of empagliflozin and semaglutide on vascular function: A 32-week randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024 May; 26(5): 1624-1635.

<https://DOI.org/10.1111/dom.15464>

11

Survodutid, duální agonista glukagonových receptorů a GLP-1 receptorů podávaný v s.c. injekcích, prokázal superioritu v porovnání s placebem z hlediska zmírnění steatohepatitidy asociované s metabolickou dysfunkcí (MASH) bez zhoršení jaterní fibrózy. Ukázala to randomizovaná 48týdenní studie fáze II s 293 pacienty. Uvedeného cíle bylo v závislosti na dávce survodutidu dosaženo u 43–62 % léčebných. Nežádoucí příhody zahrnovaly nauzeu, průjem a zvracení. Survodutid bude hodnocen u pacientů s MASH a jaterní fibrózou ve studii fáze III.

Zdroj: Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al; 1404-0043 Trial Investigators. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutid in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024 Jul 25; 391(4): 311-319.

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2401945>

12

U pacientů s MASH a střední až těžkou jaterní fibrózou prokázal přínos také tirzepatid. V multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze II se 190 pacienty činil podíl pacientů s dosažením zmírnění MASH bez zhoršení jaterní fibrózy 44–62 % při léčbě tirzepatidem (v závislosti na dávce 5–15 mg) v porovnání s 10 % pacientů s placebem. Zhruba u poloviny pacientů s tirzepatidem došlo také ke zmírnění fibrózy alespoň o 1 stadium bez zhoršení MASH. I tyto výsledky si zaslouží další klinické hodnocení.

Zdroj: Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024 Jul 25; 391(4): 299-310.

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2401943>

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Xultophy® 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok

Složení: 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulín-degludeku a 3,6 mg liraglutidu (vyráběné rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*). Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotkám inzulín-degludeku a 10,8 mg liraglutidu. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulín-degludeku a 0,036 mg liraglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie ve spojení s dietou a cvičením jako doplněk k dalším perorálním antidiabetikům. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a studované populace viz SPC body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** jednou denně subkutánním podáním do stehna, horní části paže nebo břicha, kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu. Mezi injekcemi musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodleva. Přípravek Xultophy® se podává v dávkovacích jednotkách. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulín-degludeku a 0,036 mg liraglutidu. Předplněné pero umožňuje podat přípravek v dávce o velikosti 1 až 50 dávkovacích jednotek v jedné injekci v přírůstcích po jedné dávkovací jednotce. Maximální denní dávka přípravku Xultophy® je 50 dávkovacích jednotek (50 jednotek inzulín-degludeku a 1,8 mg liraglutidu). Počítadlo dávky na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek. Dávkování v případě přidatné léčby k perorálním léčivým přípravkům snižujícím hladinu glukózy v krvi, převedení z agonistů receptoru GLP-1 či z inzulínového režimu: viz SPC. Xultophy® se aplikuje subkutánní injekcí do stehna, horní části paže nebo břicha. Místa aplikace mají být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Xultophy® se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky. Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Opakované používání jehel v inzulínovém peru zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit poddávkování nebo předávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. **Zvláštní skupiny pacientů:** starší pacienti: přípravek může být podáván starším pacientům. Porucha funkce ledvin: u pacientů s mírnou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin má být sledování hladiny glukózy intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. Přípravek není doporučen pro použití u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění. Přípravek Xultophy® může být používán u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. S ohledem na přítomnost liraglutidu ve složení přípravku se nedoporučuje podávat Xultophy® pacientům se závažnou poruchou funkce jater. Pediatrická populace: neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xultophy® u pediatrické populace. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** přípravek se nesmí podávat pacientům s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Pokud je dávka přípravku Xultophy® větší, než je potřeba, může dojít k hypoglykémii. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby antidiabetiky může vést k hyperglykémii a potenciálně k hyperosmolárnímu kómatu. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik. Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Xultophy®. Pokud je tato kombinace použita, měli by být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Podávání přípravku Xultophy® může vést k tvorbě protilátek proti inzulín-degludeku a/nebo liraglutidu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy®, aby se usměrnila tendence k hyperglykémii či hypoglykémii. Při použití agonistů receptoru GLP-1, včetně liraglutidu, byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba podávání přípravku Xultophy® přerušit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí se léčba přípravkem Xultophy® již obnovit. Nežádoucí účinky na štítnou žlázu: přípravek Xultophy® musí být používán u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy s opatrností. Použití přípravku Xultophy® se u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním a diabetickou gastroparézou nedoporučuje. Pacienti léčení přípravkem Xultophy® musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace. Pacienti musí vizuálně na počítadle dávky pera ověřit navolené jednotky. Z tohoto důvodu je nutné, aby pacienti, kteří si sami injekci aplikují, byli schopni přečíst údaje na počítadle dávky pera. Nevidomí či slabozrací pacienti musí být poučeni, aby vždy požádali o pomoc/asistenci jinou osobu s dobrým zrakem, která je proškolená v používání inzulínového aplikátoru. Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. **Významné interakce:** řada látek ovlivňuje metabolismus glukózy a může vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy®. Více viz SPC. **Nežádoucí účinky:** hypoglykemie, *závrť, dysgeuzie, gastrointestinální nežádoucí účinky (nevolnost, průjem, zvracení, zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, gastroezofageální refluxní choroba, břišní distenze, říhání, flatulence, *opožděné vyprazdňování žaludku a snížená chuť k jídlu), zvýšené hladiny lipázy a amylázy, cholelitiáza a cholecystitida, kopřivka, vyrážka, svědění a/nebo otoky obličeje, anafylaktické reakce s příznaky jako hypotenze, palpácemi, dušností a edémem, reakce v místě vpichu, kožní amyloidóza, lipodystrofie, viz SPC. Poruchy kůže a podkožní tkáně: v místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipotrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předéjít. Zvýšená tepová frekvence (Ve studii LEADER nebyl pro liraglutid (složku přípravku Xultophy®) pozorován žádný dlouhodobý klinický vliv zvýšené tepové frekvence na riziko kardiovaskulárních příhod). **Balení:** zásobní vložka o obsahu 3 ml v předplněném peru. Velikost balení 3 předplněná pera. **Uchovávání:** před prvním otevřením v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po prvním otevření při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Po prvním otevření 21 dnů při maximální teplotě 30 °C. Přípravek je nutně 21 dnů po prvním otevření zlikvidovat. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 18. září 2014. **Datum revize textu:** 12/2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/14/947/002. **Další informaci získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. Polonsky W et al. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1171–6. 2. Celano C et al. *Curr Diab Rep*. 2013;13(6):917–929. 3. Moore Beckerle C and Lavin MA. *Diabetes Spectrum*. 2013;26(3):172–178. 4. Billings L et al. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1009–1016.

Určeno lékařům. Xultophy® je registrovaná ochranná známka společnosti Novo Nordisk A/S.

Přípravek Xultophy® je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

CZ24XUM00001



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

Xultophy®
insulin degludek/liraglutid injekce



MŮŽE ZPŮSOBIT:¹⁻⁴

JISTOTU

Jistota v léčbě diabetu souvisí u dospělých pacientů s diabetem 2. typu s dosažením dobré kompenzace.¹⁻³ Xultophy® může pomoci dospělým pacientům s DM 2. typu dosáhnout cílových hodnot.⁴

**6x více pacientů dosáhlo $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol
bez nárůstu hmotnosti nebo hypoglykémie
vs. režim bazál-bolus⁴**

Xultophy®
insulin degludek/liraglutid injekce