

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

Z pacientů s DM2 starších 75 let, kteří jsou léčeni inzulínem a mají CGM, dosahuje téměř 1/5 příliš nízkých hodnot HbA_{1c} a 2/5 definice nadměrné léčby diabetů.

str. 123

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

Průměrná glykemie ze senzoru neodpovídá opakovaně měřenému laboratornímu HbA_{1c}.

str. 133

Zprávy z kongresů

U pacientů s nově diagnostikovaným DM2 byla zjištěna souvislost mezi zvýšením hladiny IL-6 a rizikem maligních nádorů souvisejících s obezitou.

str. 140



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.

circular
FOR **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.
U Lípy 926
549 01 Nové Město nad Metují

Odmítnutí odpovědnosti

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

Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2024

Foto na titulní straně:
Z archivu čtenáře časopisu.



OBSAH

Editorial	str. 118
Novinky ze světové odborné literatury	str. 119
<ul style="list-style-type: none">• Pacienti léčení antidiabetiky mají lepší renální prognózu, pokud užívají inhibitory DPP-4 – <i>komentář doc. MUDr. Zbynek Schroner, Ph.D.</i>• Souvislost celiakie a diabetu 2. typu – <i>komentář prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.</i>• Častější hospitalizace pro infekci herpes zoster u diabetiků – <i>komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA</i>• Nadměrná léčba a riziko hypoglykemie u starších pacientů s diabetem 2. typu na inzulinoterapii – <i>komentář doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.</i>• Bezpečnost semaglutidu 1x týdně potvrzuje sdružená analýza studií z reálné praxe – <i>komentář MUDr. Eva Horová, Ph.D.</i>• Kardiovaskulární a renální přínos SGLT2 inhibitorů je u pacientů s diabetem nezávislý na současném podávání GLP-1 RA – <i>komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA</i>	
Doporučené postupy v praxi	str. 128
<ul style="list-style-type: none">• Konsenzus k diagnostice a léčbě hyperglykemické krize u diabetu z roku 2024	
Diabetologická ordinace 3. tisíciletí	str. 131
<ul style="list-style-type: none">• Nový přístup k léčbě hyperurikemie v kardiovaskulární prevenci na základě aktivity xantinoxidázy• Interpretace nových indexů (4. díl)	
Letem světem	str. 137
Zprávy z kongresů	str. 140
<ul style="list-style-type: none">• Stručně ze 60. kongresu EASD• Kouření jako rizikový faktor – aktualita	
Léky, které změnilly diabetologii	str. 147
<ul style="list-style-type: none">• Od nenahraditelného metforminu k metforminu XR 3. díl – Metformin XR v datech z reálné praxe České republiky	

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



doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.

Diabetologické centrum, Ústřední vojenská nemocnice, Praha



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

když jsem přemýšlela nad tímto úvodníkem, nabízely se možnosti okomentovat jednotlivá sdělení, navnadit čtenáře na to, co je čeká, nebo si vybrat úplně nezávislé téma. Shodou okolností proběhla v minulých dnech médií kampaň na téma, které je nejen aktuální, ale týká se i velké části našich pacientů, téma obezity (a možnosti její „léčby“). Ráda bych se při této příležitosti s Vámi zamyslela...

Obezita versus body positivita versus zdraví

Nadváha je stále častějším problémem. Současná společnost se často označuje jako „obezitogenní,“ a prostředí, které nás obklopuje, vznik obezity podporuje. Snadná dostupnost nezdravých a vysoce kalorických potravin, sedavý způsob života, málo času na pohyb a nedostatek fyzické aktivity vytvářejí podmínky, které vedou k nadváze a obezitě a přispívají k tomu, že obezita se stává běžnou součástí života. V mnoha zemích roste počet obyvatel, kteří bojují s kilogramy navíc, ČR není výjimkou. Tento trend je velmi znepokojivý. V posledních letech získalo na popularitě téma body positivity a přineslo důležitou debatu o sebezpřijetí a respektu k různým tělesným typům.

Toto hnutí má své místo – pomáhá lidem cítit se lépe ve své kůži a bojuje proti stigmatizaci lidí s nadváhou. Nicméně, je důležité si uvědomit, že body positivita by neměla být zaměňována s oslavou nezdravých návyků. Mít rád své tělo je důležité, ale stejně důležité je starat se o něj, aby bylo zdravé.

Obezita je komplexní problém, který nemůžeme přehlížet. V zájmu udržení dlouhodobého zdraví by se měla společnost zaměřit na prevenci nadváhy prostřednictvím vzdělávání o výživě, podporou pohybu a vytvářením prostředí, které zdravý životní styl usnadňuje. To jsou klíčové kroky k tomu, aby se negativní dopady nadváhy a obezity na zdraví co nejvíce omezily. Balanc mezi sebezpřijetím a péčí o zdraví by měl být cílem nás všech. A my, lékaři, bychom měli být mezi prvními, kteří by měli varovně zvednout prst a hlasitě varovat před důsledky obezity a nadváhy na lidské zdraví.

Přeji Vám příjemné chvíle s dalším vydáním mého oblíbeného časopisu VVD.

Denisa Janíčková Žďárská



Pacienti léčení antidiabetiky mají lepší renální prognózu, pokud užívají inhibitory DPP-4

Retrospektivní analýza dat z japonské databáze zahrnující pacienty léčené v letech 2014–2021 antidiabetiky ukázala pomalejší pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a méně častou progresi do konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD) u jedinců, kteří užívali DPP-4 inhibitory (DPP-4i), než u jedinců bez DPP-4i.

Účel studie

Tři metaanalýzy ukázaly, že DPP-4i snižují riziko vzniku nebo zhoršení albuminurie, převážně u diabetiků s kardiovaskulárním (KV) onemocněním. V reálné praxi se ale DPP-4i podávají spíše u pacientů s nižším KV rizikem. Dvě kohortové studie z reálné praxe ovšem naznačily, že vedou k prevenci poklesu eGFR. Cílem této studie bylo zhodnotit renální prognózu pacientů léčených DPP-4i v porovnání s pacienty bez DPP-4i se zohledněním dalších užívaných antidiabetik a po stratifikaci dle vstupní hodnoty eGFR s využitím dat z japonské reálné praxe.

Metody

Využita byla data z databáze DeSC Healthcare od pacientů starších 30 let, kteří v letech 2014–2021 užívali antidiabetika. Pomocí analýz využívajících propensity skóre byla porovnána renální prognóza jedinců s DPP-4i a bez DPP-4i. Primárním sledovaným parametrem byl pokles eGFR a vznik ESKD, a to u podskupiny se vstupní eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² a se vstupní eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Populace ve studii

Pacienti ve skupině s eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² byli průměrného věku 68 let, v 11 % měli v anamnéze ischemickou chorobu srdeční (ICHS), v 6 % cévní mozkovou příhodu (CMP), jejich průměrný STK byl 132 mmHg, vstupní HbA_{1c} 6,8–6,9 mmol/mol, eGFR 72 ml/min/1,73 m², ve 23 % měli proteinurii a adherence k antidiabetické léčbě u nich činila 80–84 %. Ve 40–41 % užívali biguanidy, ve 24 % sulfonyleureu, ve 22–27 % inhibitory glukosidázy, ve 14–16 % thiazolidindiony, ve 14 % inzulin, ve 12 % SGLT2 inhibitory a téměř žádný pacient neužíval GLP-1 RA.

Průměrný věk pacientů ve skupině se vstupní eGFR < 45 ml/min/1,73 m² byl 76,5 roku, ve 25 % měli ICHS, ve 12–13 % CMP, jejich průměrná vstupní hladina HbA_{1c} činila 6,7–6,8 mmol/mol, STK 134 mmHg, eGFR 37 ml/min/1,73 m² a proteinurii mělo 53 % z nich. Dobrá adherence k antidiabetické léčbě byla zjištěna u 78–84 % těchto pacientů. Biguanidy užívalo 4 % z nich, sulfonyleureu 27 %, inhibitory glukosidázy 26–29 %, thiazolidindiony 13–14 %, inzulin 26 %, SGLT2 inhibitory 10–11 % a téměř žádný pacient neužíval GLP-1 RA.

Výsledky

V databázi bylo identifikováno 16 401 pacientů léčených antidiabetiky, z nichž mělo 65 375 vstupní eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² a 9 866 vstupní eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Ve skupině s vyšší vstupní eGFR bylo vytvořeno 16 002 odpovídajících párů s DPP-4i a bez DPP-4i. Průměrný pokles eGFR byl u jedinců s DPP-4i v porovnání s jedinci bez DPP-4i významně menší, a to po 2 letech (o 2,31 vs. o 2,56 ml/min/1,73 m², průměrný rozdíl 0,25 ml/min/1,73 m², 95% CI 0,006–0,44) i po 3 letech (o 2,75 vs. o 3,41 ml/min/1,73 m², průměrný rozdíl 0,66 ml/min/1,73 m², 95% CI 0,39–0,93). Rozdíl zůstal statisticky významný i po adjustaci na hladinu HbA_{1c}.

Ve skupině s nižší vstupní eGFR bylo vytvořeno 2 086 párů s odpovídajícím propensity skóre. Po průměrné době sledování 2,2 roku došlo k rozvoji ESKD u 1,15 % jedinců, kteří užívali DPP-4i, v porovnání s 2,30 % jedinců, kteří DPP-4i neužívali, což znamená statisticky významný rozdíl ($p = 0,005$).

Závěr

Analýza dat z japonské reálné praxe ukazuje, že u pacientů léčených antidiabetiky je užívání DPP-4i spojeno s lepší renální prognózou než jejich neužívání.

Zdroj: Hashimoto H, Satoh M, Nakayama S, et al. Comparison of renal prognosis between dipeptidyl peptidase-4 inhibitor users and non-users. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Oct; 26(10): 4460-4467.



Komentář

Napriek príchodu nových antidiabetík, DPP-4 inhibítory sú stále často používanou skupinou orálnych antidiabetík (OAD) v bežnej klinickej praxi. DPP-4 inhibítory sú vhodnou a bezpečnou voľbou u pacientov s recentným diabetom mellitem (DM) 2. typu bez kardiovaskulárnych (KV) ochorení alebo iných komplikácií, s kratšie trvajúcim DM 2. typu s prítomným KV ochorením pri intolerancii, indikačných obmedzeniach, odmietaní kardio-renoprotektívnej liečby, a tiež u starších/fragilných pacientov s horšou prognózou, orgánovými komplikáciami a rizikom hypoglykémii. Liečba touto skupinou farmák nie je asociovaná s rizikom hypoglykémie, je dobre tolerovaná s nízkym výskytom nežiaducich účinkov. Výhodou je aj perorálne podávanie, hmotnostná neutralita a tiež možnosť kombinácie so všetkými ostatnými OAD a s inzulínom. Nie je vhodné použitie tejto skupiny farmák u pacientov s prekonanou akútnou pankreatitídou alebo zvýšenom riziku jej vzniku. Veľké, prospektívne, randomizované, placebo kontrolované štúdie s DPP-4 inhibítormi dokázali KV bezpečnosť tejto skupiny farmák. Saxagliptín v štúdií SAVOR-TIMI viedol k významnému zvýšeniu rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, v prípade alogliptínu v štúdií EXAMINE bol zaznamenaný trend smerom k zvýšenému riziku hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhávania. Sitagliptín v štúdií TECOS, ani linagliptín v štúdiách CARMELINA a CAROLINA nevedli



k zvýšenému riziku hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie celkovo, ale ani aj u starších pacientov.

Je dokázané, že mnohí diabetici 2. typu majú zvýšené okrem KV aj renálne riziko. Preto je v súčasnosti hlavný cieľ komplexnej liečby DM 2. typu okrem glykemickej kompenzácie aj zníženie celkového KV a renálneho rizika.

Cieľom štúdie z japonskej reálnej praxe autorov *Hashimoto a kol.* bolo zhodnotiť renálnu prognózu pacientov liečených DPP-4 inhibítormi v porovnaní s pacientmi bez DPP-4 inhibítormi so zohľadnením ďalších užívaných antidiabetík a po stratifikácii dľa vstupných hodnôt odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR) s využitím dát z japonskej reálnej praxe.

Táto retrospektívna analýza dát z japonskej databázy ukázala pomalší pokles eGFR a menej častú progresiu do konečného štádia ochorenia obličiek (ESRD) u pacientov, ktorí užívali DPP-4 inhibítory, než u pacientov bez DPP-4 inhibítormi. Pacienti liečení OAD majú teda lepšiu renálnu prognózu, pokiaľ užívajú DPP-4 inhibítory. Nutné si je však uvedomiť, že výsledky štúdií z reálnej praxe, ako bola táto, treba brať vždy v kontexte výsledkov klinických, randomizovaných štúdií. Výhodou inhibítormi DPP-4 je aj to, že môžu byť použité u pacientov v každom štádiu chronickej obličkovej choroby. Nutné je zníženie dávky od stredne zníženej eGFR po zlyhanie obličiek, s výnimkou linagliptínu.

doc. MUDr. Zbynek Schroner, Ph.D.
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ
a VŠOÚG, Košice

Souvislost celiakie a diabetu 2. typu

Analýza celonárodní švédské kohorty pacientů s celiakií ani mendelovská randomizační studie neprokázaly souvislost mezi tímto autoimunitním onemocněním a diabetem 2. typu (DM2).

Účel studie

Celiakie je imunitně zprostředkované onemocnění charakterizované zánětem tenkého střeva s vilózní atrofií. Léčbou je celoživotní eliminace lepku ze stravy. Celiakie je asociovaná s řadou dalších chorob, jako je diabetes 1. typu, onemocnění štítné žlázy, kožní onemocnění, karcinom tenkého střeva, je spojena také s vyšší celkovou mortalitou. U jedinců s celiakií byla zjištěna mírně, ale významně vyšší KV mortalita. Souvislost celiakie s DM2 dosud nebyla jasná. Ověřit se jí pokusili švédští a američtí autoři.

Metody

Položili si otázku, jaké je dlouhodobé riziko vzniku DM2 u pacientů s celiakií. Analyzovali celonárodní kohortu pacientů s celiakií ze švédské databáze ESPRESSO, která zahrnovala 46 150 jedinců, a kontrolní skupinu 219 763 odpovídajících jedinců z obecné populace. Sledovaným obdobím byly roky 1969–2021. U 9 053 jedinců s celiakií, kteří podstoupili druhou biopsii sliznice tenkého střeva, byla také hodnocena souvislost přetrvávající vilózní atrofie s DM2. Použita byla Coxova regresní analýza. Dále autoři provedli mendelovskou randomizační analýzu, ve které hodnotili riziko vzniku DM2 v závislosti na genetické náchylnosti k celiakii zjištěné podle přítomnosti 37 genetických variant spojených s tímto onemocněním u 12 041 jedinců s klinicky stanovenou celiakií a 12 228 kontrolních



jedinců evropského původu. Genetické údaje pro DM2 byly získány z konsorcia DIAGRAM (DIAbetes Genetics Replication And Metaanalysis) zahrnujícího 180 834 pacientů s DM2 a 1 159 055 kontrolních jedinců, a z probíhající studie FinnGen, která při publikaci dat R10 zahrnovala 42 593 pacientů s DM2 a 337 038 kontrol.

Výsledky

Během mediánu délky sledování 15,7 roku činila incidence DM2 13,3 % u jedinců s celiakií a 13,7 % v kontrolní skupině. Riziko DM2 tedy nebylo u pacientů s celiakií v porovnání s obecnou populací zvýšené (HR = 1,00, 95% CI 0,97–1,03). Zvýšené riziko DM2 nezjistili autoři ani u pacientů s celiakií, u nichž přetrvávala vilózní atrofie, v porovnání s pacienty s celiakií se zho-

jením střevní sliznice (HR = 1,02, 95% CI 0,90–1,16). Se zvýšeným rizikem DM2 nesouvisela ani genetická náchylnost k celiakii, a to ve studii DIAGRAM (poměr šancí [OR] = 1,01, 95% CI 0,99–1,03), ani ve studii FinnGen (OR = 1,01, 95% CI 0,99–1,04).

Závěr

Celiakie není spojena se zvýšeným rizikem DM2. U jedinců s celiakií proto není nutné provádět screening DM2. Tyto výsledky také ukazují, že DM2 není příčinou zvýšené KV mortality u pacientů s celiakií.

Zdroj: Yuan S, Leffler D, Lebwohl B, Green PHR, Sun J, Carlsson S, Larsson SC, Ludvigsson JF. Coeliac disease and type 2 diabetes risk: a nationwide matched cohort and Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2024 Aug; 67(8): 1630-1641.

Komentář

Rozpoznání stavů asociovaných s diabetem všech typů je stále předmětem velkého zájmu vědců i kliniků. Jde o zájem bohužel, protože průkaz zvýšeného výskytu dalšího onemocnění přidruženého k diabetu může kromě formulace hypotéz pátrajících po důvodech přinést také možnosti léčby, či ještě lépe časné prevence tohoto stavu, a pozitivně tak ovlivnit životní prognózu pacientů, či alespoň o něco zlepšit kontrolu jejich diabetu. Přesně z tohoto ranku je nápad, jehož výsledek byl nedávno publikován v prestižním časopise *Diabetologia*.

O celiakii jako o onemocnění doprovázejícím pacienty s diabetem 1. typu (DM1) se ví již dlouhou dobu. Přibližně 10 % pacientů s DM1 musí z důvodu přítomnosti obou těchto autoimunitních onemocnění dodržovat diabetickou a bezlepkovou dietu. Příčinou této asociace je kromě možných imunologických faktorů společný genetický základ v HLA II. třídě, zejména HLA-DQ2 a HLA-DQ8. V případě celiakie je vazba silnější než u diabetu, pokud pacient nenese alespoň jeden z těchto běžných genetických znaků, celiakie se u něj nerozvine.

Diabetes 2. typu (DM2) tuto zjevnou spojující linku nemá. HLA nepatří mezi rizikové geny pro DM2 a přítomnost celiakie tak není v žádném případě samozřejmá. Dat o možné asociaci mezi těmito dvěma chorobami bylo minimum a jejich



výsledky velmi rozdílné. Zatímco některým se podařilo prokázat mírnou asociaci, jiné ukázaly naopak protektivitu nebo (většinou) zcela negativní výsledky. Proto se švédští vědci z Karolinska Institutet ve Stockholmu rozhodli těmto dohadům nejspíše jednou pro vždy učinit přítrž a hledali odpověď na otázku, zda diabetici 2. typu mají vyšší riziko celiakie či nikoli – a to pomocí švédského epidemiologického registru ESPRESSO, který mj. sbírá data o biopsiích z 28 velkých klinik (kž bychom takový měli i u nás). Diagnóza celiakie tedy byla potvrzena histologicky a autorům se podařilo sesbírat data od 50 000 pacientů s celiakií od roku 1969, což je pro našince něco naprosto neuvěřitelného.

Výsledky této studie ukazují, že asociace mezi diabetem 2. typu a celiakií neexistuje, a to celkem jistě (poměr šancí OR byl 1,00; 95% CI 0,97–1,03). Tento jasný výsledek v podstatě ukončuje diskusi na toto téma, přestože se možná ještě najde někdo, kdo bude chtít tato data ověřovat na jiné populaci a jinou metodou, nicméně šance na pozitivní výsledek bude spíše spekulativní. Screenovat celiakii u osob s diabetem 2. typu tedy smysl nemá.

Článek ukazuje, že pokud se použije dobrá metodika, je možné publikovat i negativní výsledky v kvalitních časopisech. Za což patří dík autorskému kolektivu za dobrou práci i editorial boardu *Diabetologia* za odvahu přijmout článek k publikaci.

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



Častější hospitalizace pro infekci herpes zoster u diabetiků

Nová italská studie ukázala nejen častější a delší hospitalizace pro herpes zoster (HZ) a vyšší procento rehospitalizací a závažných komplikací u pacientů s diabetem v porovnání s nediabetiky, ale identifikovala i rizikové faktory hospitalizace diabetiků z důvodu této infekce.

Účel studie

Podle dosavadních důkazů mají jedinci s diabetem zvýšené riziko infekce HZ. Cílem této studie bylo zhodnotit souvislost mezi hospitalizací pro infekci HZ a diabetem v italském kraji Piedmont v letech 2010–2019 a identifikovat rizikové faktory s výhledem zlepšení preventivních strategií u diabetiků.

Metody

Jednalo se o studii, která měla 2 fáze. V první fázi byla porovnávána věkově standardizovaná hospitalizace pro HZ u jedinců s diabetem a bez diabetu, a to včetně délky hospitalizace, výskytu komplikací infekce HZ a rehospitalizací. Vzhledem k tomu, že infekce HZ je rizikovým faktorem cévní mozkové příhody (CMP) a infarktu myokardu (IM), byl hodnocen také výskyt těchto příhod během 30 a 90 dní po propuštění z nemocnice pro infekci HZ. Ve druhé fázi byly zjišťovány rizikové faktory spojené s hospitalizací z důvodu HZ (primární nebo sekundární důvod hospitalizace) u diabetiků 1. i 2. typu léčených v 19 centrech kraje Piedmont v letech 2010–2019.

Výsledky

V letech 2010–2019 bylo v tomto regionu zaznamenáno 3 423 hospitalizací pro HZ. V 17,9 % případů se jednalo o diabetiky. Výskyt hospitalizací byl u jedinců s diabetem vyšší než u jedinců bez diabetu: 11,8 vs. 5,9 na 100 000 obyvatel v celém sledovaném období. Délka hospitalizace pro tuto infekci byla u diabetiků průměrně 17,2 dne v porovnání s 13,9 dne u nediabetiků. Z hospitalizovaných pacientů s HZ mělo 20 % systémové neurologické komplikace,

nejčastěji postherpetickou neuralgii, oční komplikace se vyskytly u 11–12 % pacientů a herpetická meningitida u 1,5–4,2 %. Podíl komplikací byl u jedinců s diabetem i bez diabetu podobný. U pacientů s diabetem byla také zjištěna vyšší četnost rehospitalizací během 2 let po infekci v porovnání s jedinci bez diabetu: 10,8 % vs. 6,6 %, a horší výsledky z hlediska incidence CMP a IM během 30, resp. 90 dní po propuštění z nemocnice pro infekci HZ.

Ve druhé fázi studie bylo hodnoceno 161 357 pacientů s diabetem (3 % s DM1), u nichž bylo v letech 2010–2019 zaznamenáno 179 případů infekce HZ po stanovení diagnózy diabetu. Jak ukázala multivariační analýza, se zvýšeným rizikem hospitalizace pro HZ bylo spojeno mužské pohlaví, stoupající věk, obezita a $HbA_{1c} > 64$ mmol/mol. Nižší riziko hospitalizace pro HZ měli naopak pacienti s retinopatií, neuropatií, chronickým onemocněním ledvin, ischemickou chorobou srdeční, CMP a dyslipidemií. Riziko nebylo významně zvýšeno u jedinců s onemocněním jater, diabetickou nouhou a s diabetem 1. typu. U pacientů starších 65 let s BMI > 30 kg/m² a špatnou kompenzací glykemie bylo zjištěno o 40 % vyšší riziko rehospitalizací pro HZ a o 25 % vyšší riziko CMP a IM krátce po infekci HZ.

Závěr

Jak uzavírají autoři této studie, přítomnost diabetu významně zvyšuje riziko hospitalizace pro HZ i riziko rehospitalizací a je spojena s alarmujícím nárůstem incidence IM a CMP během 3 měsíců po této infekci. Toto zjištění společně s identifikovanými rizikovými faktory hospitalizace pro HZ u pacientů s diabetem ukazuje na potřebu preventivních opatření. Měla by zahrnovat lepší kompenzaci glykemie, imunizaci anebo časnou antivirovou léčbu u diabetiků s prvními příznaky infekce HZ.

Zdroj: Giorda CB, Picariello R, Tartaglino B, et al. Hospitalisation for herpes zoster in people with and without diabetes: A 10-year-observational study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Apr; 210: 111603.

Komentář

Herpes zoster se před výsevem kožních eflorescencí obvykle přihlašuje bolestmi, které mají charakter neuralgie. Začasto bývá bolest velmi intenzivní. Toto období bývá diagnostickým oříškem, neboť ošetřující lékař má často na mysli jinou etiologii. Jasno bývá v okamžiku, kdy se objeví kožní léze. Onemocnění je způsobeno přežívajícími DNA viry ze skupiny virů herpetických. Jmenovitě je pachatelem virus



varicella-zoster. Přežívá v gangliových buňkách organismu a čeká na okamžik oslabení. Vlastní příčinou manifestace klinického onemocnění může být jakýkoliv inzult vedoucí ke snížení obranyschopnosti, v některých případech není příčina zřejmá. U pacientů s diabetem se nabízí nedostatečná kompenzace diabetu (hyperglykemie negativně ovlivňuje zejména buněčnou imunitu). S ohledem na skutečnost, že přetrvávající hyperglykemie zvyšuje obecně riziko infekčních onemocnění, není překvapivé zjištění, že incidence herpes zoster je u pacientů s diabetem vyšší v porovnání



s nediabetickou populací. To, co považují za zřetelné zjištění, je zvýšené riziko CMP a IM v krátké době po hospitalizaci pro infekci herpes zoster. Tento nálezný koreluje s námi zjištěnou asociací očkování proti chřipce se snížením rizika kardiovaskulárních komplikací. Je zřejmě také jedním ze střípků, které v poslední době podporují revitalizaci zánětlivé (infekční) etiologie aterosklerózy.

Z práce si do běžné praxe můžeme odnést několik poučení. 1) Úsilí o dobrou kompenzaci diabetu má skutečně opodstatnění, v tomto případě je jedním z preventivních počinů snižující riziko bolestivého onemocnění s možnými závažnými komplikacemi. 2) Při jakékoliv bolesti neuralgického charakteru, a to obzvláště, kopíruje-li dermatomy, je vhodné myslet krom diabetické neuropatie i na herpes zoster. 3) První vlašťovka s cílem seznámit odbornou diabetologickou veřejnost s novými poznatky vztahu zánětu a aterosklerózy zazní na přednášce prof. Linharta letos v Poděbradech, a příští rok bude tomuto tématu věnován

celý blok, neboť je ve výzkumu protizánětlivá terapie aterosklerózy. 4) Jako vždy, platí i pro herpes zoster ověřená pravda: prevence je nejúčinnější a nejlevnější prostředek, jak zabránit škodám; s potěšením lze konstatovat, že máme k dispozici účinné a bezpečné vakcíny k očkování rizikových pacientů (nově vyvinuté rekombinantní a bezpečné). 5) Těším se na větší proočkovanosť vakcínami účinně bránícími vzniku onemocnění v diabetologické populaci, neboť si poznatky Taliánů můžeme ověřit na celé naší populaci diabetiků. 6) Komu nabídnu ve své ambulanci? Pacientovi s již přítomným imunodeficitem (léčba kortikoidy!!), pacientovi se setrvalou velmi špatnou kompenzací diabetu, pacientovi s vysokým rizikem aterosklerotických komplikací (DUS!!), či již v sekundární prevenci a nemocnému s již prožitým obdobím intenzivních bolestí způsobených herpes zoster.

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

Nadměrná léčba a riziko hypoglykemie u starších pacientů s diabetem 2. typu na inzulinoterapii

Jak ukazují data z kohortové studie HYPOAGE, z pacientů s DM2 starších 75 let, kteří jsou léčeni inzulinem a mají kontinuální monitorování glukózy (CGM), dosahuje téměř pětina příliš nízkých hodnot HbA_{1c} dle fixní definice a dvě pětiny dle individualizované definice nadměrné léčby diabetu. Téměř všichni pacienti stráví více než 1 % času pod doporučeným rozmezím koncentrace glukózy (TBR, time below range).

Účel studie

Klinická doporučení pro léčbu diabetu uvádějí, že je třeba se vyhnout nadměrné léčbě u starších osob s DM2, tj. nevhodné glykemii, která zvyšuje riziko vedlejších účinků, např. hypoglykemie. Nedefinují ale nevhodnou glykemii. V různých studiích jsou pro definici nadměrné léčby diabetu používány různé hranice hladiny HbA_{1c}, ovšem neexistuje důkaz o prediktivním významu těchto definic pro výskyt hypoglykemie. Cílem této studie bylo zhodnotit incidenci hypoglykemie a prediktivní význam definic nadměrné léčby diabetu u starších pacientů s DM2 léčených inzulinem.

Metody

Zařazeni byli pacienti s DM2 starší 75 let z kohorty HYPOAGE, kteří byli léčeni inzulinem nejméně 6 měsíců a nejméně 28 dní používali CGM. Nadměrná léčba diabetu byla definována buď fixně jako HbA_{1c} < 7,0 % (< 53 mmol/mol), nebo individuálně podle celkového zdravotního stavu pacienta (dobrý, střední, špatný) jako HbA_{1c} < 7,0 % (< 53 mmol/mol), < 7,5 % (58 mmol/mol) nebo < 8,0 % (64 mmol/mol). Primárním sledovaným parametrem byl podíl pacientů s TBR ≥ 1 %.

Výsledky

Zařazeno bylo 134 pacientů průměrného věku 81,6 ± 5,4 roku, z nichž bylo 59 % mužů. Kritéria křehkosti splňovalo 54,5 %, malnutrici mělo 42,5 % a v domově s pečovatelskou službou žilo 21,6 % zařazených.

Podle fixní definice byla nadměrná léčba diabetu zjištěna u 18,7 % pacientů, podle individualizované definice u 39,6 %. Pacienti s nadměrnou léčbou diabetu měli nižší průměrnou eGFR a méně často užívali metformin.



Dle CGM mělo TBR $\geq 1\%$ 100 % pacientů s nadměrnou léčbou dle fixní definice a 94,3 % pacientů s nadměrnou léčbou dle individualizované definice. Průměrně činil TBR dle fixní definice 5,4 % u pacientů s nadměrnou léčbou a 2,7 % u pacientů bez nadměrné léčby, podle individualizované definice činil TBR 4,3 % u pacientů s nadměrnou léčbou, 2,7 % u pacientů bez nadměrné léčby.

Obě definice nadměrné léčby vykázaly nízkou senzitivitu (20 %, resp. 41 %) i nízkou přesnost (27 %, resp. 44 %) v predikci hypoglykemie.

Komentář



Stanovení správné cílové hodnoty glykemií u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou starší než 75 let a potřebují k léčbě inzulín, je čím dál naléhavější z několika důvodů. Populace stárne, diabetes se ve vyšších deceniích vyskytuje stále častěji, a navíc se do této věkové skupiny dostává čím dál více pacientů s dlouhotrvajícím diabetem. Problémem je také heterogenita této skupiny seniorů (z hlediska kognitivního i fyzického stavu a přítomnosti komorbidit).

Ve studii HYPOAGE byl průměrný věk pacientů skoro 82 let a byli sledováni křehcí pacienti. Glykemie byla měřena kontinuálním senzorem, což toto hodnocení odlišuje od dosud provedených. Kontinuální měření potvrdilo to, co je klinicky známo mnoho let a z čeho vychází rozumný kliník – hypoglykemie (včetně noci) se vyskytují u prakticky každého druhého křehkého pacienta s cílovým HbA_{1c} pod 53 mmol/mol i 64 mmol/mol (tedy i u těch, u kterých byly nároky na kompenzaci glykemií mírnější). Výsledky studie tedy jasně dokládají riziko hypoglykemií zejména u křehkých seniorů s diabetem a je zřejmé, že dnešní nároky na kompenzaci glykemií jsou pro tyto pacienty často příliš agresivní. Kromě pečlivého zhodnocení komplexního stavu (včetně kognice), prognózy a možností samotného pacienta stále nemáme dostatečně objektivní obecné nástroje pro identifikaci rizikových pacientů a stanovení reálného cíle kompenzace glykemií. Stále je nedostatečně akceptován faktor stavu kognice, přitom klinická studie ACCORD MIND¹ již dříve prokázala vzájemnou oboustrannou vazbu mezi poruchou kognice a výskytem hypoglykemií a poukázala na to, že zhodnocení kognitivního stavu významně pomůže při designování nejen adekvátního cíle kompenzace, ale i inzulínového režimu.

Významnou úlohu hraje zodpovědnost a zkušenost lékaře. Stále se setkáváme se snahou plnit u těchto pacientů cílové hodnoty kompenzace diabetu doporučené u obecné

Závěr

Podle autorů této práce je potřebná nová definice pro nadměrnou léčbu diabetu, která by umožnila vhodnější kompenzaci glykemie u starších pacientů s DM2 na inzulínoterapii a pomohla lépe předcházet hypoglykemií.

Zdroj: Christiaens A, Boureau AS, Guyomarch B, et al; HYPOAGE Study Group. Diabetes Overtreatment and Hypoglycemia in Older Patients With Type 2 Diabetes on Insulin Therapy: Insights From the HYPOAGE Cohort Study. *Diabetes Care*. 2024 Aug 22; dc241058

populace bez ohledu na věk a přítomné komorbidity. Riziko hypoglykemií je často podceňováno, přestože je stále připomínáno a doporučené inzulínové režimy jsou nepřiměřeně agresivní. Součástí diabetologických doporučení jsou přitom nejen cílové hodnoty, ale je kladen rovněž důraz na komplexní zhodnocení individuálního prospěchu a rizika léčby diabetu (věk, celkový zdravotní stav, kognice, funkční kapacita a reálné možnosti pacienta).

Větší individualizace inzulínové léčby diabetu 2. typu u seniorů, zejména křehkých, zahrnuje i snížení nároků na jejich těsnou kompenzaci. Širší implementace kontinuálního monitorování glykemií u seniorů, kteří potřebují inzulínoterapii s akcentací jednoduchých inzulínových režimů s dominancí bazálního inzulínu, může významně pomoci nejen ke stabilizaci klinického stavu seniorů, ale i ke zlepšení kvality jejich života. Nestačí však hypoglykemií jen detekovat, zároveň je nutné odhalit její příčiny a upravit léčebný přístup tak, aby její riziko bylo co nejnižší.

V tomto může významně napomoci pečlivá a opakovaná edukace pacientů a pečovatelů o rozpoznávání a řešení hypoglykemie i definice jasných nástrojů k lepší predikci rizika hypoglykemie u seniorů. Důležité je pravidelné přehodnocování, úprava a změkčování cíle léčby a multidisciplinární přístup (spolupráce diabetologa, geriatra, nutričního specialisty a edukační sestry). Žádoucí je přehodnocení a zmírnění požadavků současných doporučení pro cíle a inzulínoterapii u seniorů.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.
Katedra interních oborů, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Zdroj: 1. Murray AM, Hsu FC, Williamson JD, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Memory in Diabetes (ACCORDION MIND) Investigators. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial. *Diabetologia*. 2017 Jan; 60(1): 69-80. doi: 10.1007/s00125-016-4118-x. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27766347; PMCID: PMC5633725.



Bezpečnost semaglutidu 1x týdně potvrzuje sdružená analýza studií z reálné praxe

Post hoc analýza 9 studií z programu Semaglutide Real-world Evidence (SURE) ukázala, že bezpečnost semaglutidu podávaného s.c. 1x týdně je u pacientů s diabetem 2. typu v podmínkách reálné praxe srovnatelná s bezpečnostním profilem tohoto GLP-1 RA, který prokázaly kontrolované studie fáze III v programu SUSTAIN.

Účel studie

Program SURE zahrnoval 9 mezinárodních neintervenciálních, observačních studií, které proběhly v 8 zemích EU, v UK a v Kanadě. Jejich cílem bylo doplnit výsledky dosažené se semaglutidem 1x týdně v randomizovaných, kontrolovaných studiích programu SUSTAIN u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) v různých klinických situacích. Program SURE prokázal významné snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti při léčbě semaglutidem 1x týdně u pacientů s DM2 v běžné klinické praxi. Cílem této post hoc analýzy bylo zhodnotit bezpečnost semaglutidu 1x týdně v rutinní praxi a u podskupin pacientů dle vstupních charakteristik či průvodní medicace.

Metody

Studie programu SURE zařadily dospělé s DM2 léčené semaglutidem 1x týdně. Nasazení této léčby bylo na rozhodnutí lékaře. Medián doby na léčbě semaglutidem 1x týdně byl 33,4 týdne. Po celou dobu studie byly zaznamenávány údaje o bezpečnosti léčby včetně případů hypoglykemie.

Výsledky

Z celkového počtu 3 505 pacientů (průměrný věk 60 let, průměrná délka trvání DM2 11 let) byly nežádoucí přího-

dy hlášeny u 24,3 %. Většinou byly mírné (17,1 %) a převážně postihovaly zažívací trakt (u 16,3 %). Nejčastěji se jednalo o nauzeu, průjem a zvracení, které odezněly průměrně po 6 týdnech. K vysazení léčby vedly nežádoucí příhody u 5,1 % pacientů, u 1,9 % pacientů se jednalo o nauzeu, průjem a zvracení trvající déle než 90 dní. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 0,5 % zařazených. Výskyt závažných nežádoucích příhod stoupal s BMI, byl vyšší u pacientů s retinopatií, s léčbou inzulinem + sulfonylureou a nesouvisel s předchozí léčbou GLP-1 RA. U 0,2 % pacientů měly nežádoucí příhody fatální důsledky, nebyly ale vyhodnoceny jako nežádoucí příhody související s léčbou. Hypoglykemické příhody stupně 2 byly hlášeny u 1,1 % pacientů, stupně 3 u 0,1 %. Častěji byly hypoglykemie stupně 2 pozorovány u pacientů léčených inzulinem a s mikrovaskulárními komplikacemi při vstupu do studie.

Závěr

Výsledky hodnocení bezpečnosti semaglutidu 1x týdně u dospělých pacientů s DM2 ve studiích provedených v reálné praxi v rámci programu SURE odpovídají zjištěným kontrolovaných, randomizovaných studií se semaglutidem 1x týdně. Neobjevily se žádné nové obavy o bezpečnost tohoto léku. Známý profil bezpečnosti byl potvrzen u i podskupin pacientů.

Zdroj: Yale JF, Major-Pedersen A, Catarig AM, et al. Real-world safety profile of once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes: Analysis of pooled data from the Semaglutide Real-world Evidence (SURE) programme. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Oct; 26(10): 4429-4440.

Komentář

GLP-1 RA jsou bezesporu hlavním tématem většiny diabetologických kongresů v posledních několika letech a už si začínáme zvykat, že přibývá indikací i mimo diabetologii. A vypadá to, že doba jejich slávy zdaleka nekončí, naopak, už přicházejí duální agonisté a těšíme se na další, ještě lepší a ještě účinnější. Jistě je to dobře, je to pokrok, a o tom má medicína být. Zatím zůstávají nezodpovězené otázky budoucnosti úhrady a pokud ano, tak komu a jestli je to spravedlivé. Chceme-li jít ve filozofování ještě dál, musíme se ptát na délku léčby, co případná doživotní léčba pro pacienta znamená, a do jaké míry vlastně měníme osobnost



pacienta, když mu na nemalou část života ovlivníme touhu po jídle a radost z jídla.

Bezpečné to pravděpodobně je a možná i dlouhodobě bude po medicínské stránce, jak zatím ukazují výsledky studií. Předkládaná analýza¹ autora J. F. Yale z Kanady, sponzorovaná společností Novo Nordisk, představuje souhrn bezpečnostních údajů z devíti neintervenciálních observačních studií o semaglutidu podávaném jednou týdně pacientům s diabetem 2. typu v reálné praxi. Mám ráda studie z reálné praxe, naši pacienti také žijí v reálném světě a v reálných podmínkách, kdy se do léčby promítá lidský faktor, nejen pacienta, ale i volnější prostor pro zkušenosti ošetřujícího lékaře.

Uvedená studie, souhrnná analýza SURE (Semaglutide Real-world Evidence) má doplnit výsledky třetí fáze ran-



domizovaných, kontrolovaných studií programu SUSTAIN. Jako bezpečnostní výstupy byly hodnoceny nežádoucí příhody včetně hypoglykemií u různých subpopulací pacientů s diabetem 2. typu, rozdělených podle vstupních charakteristik a medikace. Délka léčby semaglutidem a období sledování bezpečnosti bylo přibližně 30 týdnů na 3 505 pacientech.

Nežádoucí příhody se vyskytly u necelé čtvrtiny účastníků (24,3 %), většinou jako mírné projevy na gastrointestinálním traktu, jež následně samy odezněly. Tyto mírné projevy nevolnosti a dyspepsie při zahájení léčby GLP-1 RA jistě nepřekvapí, jsme za ně možná i tak trochu rádi, protože díky tomu naši pacienti hubnou. Z celého souboru účastníků pouze 5,1 % přerušilo léčbu z důvodu nežádoucích účinků, a ty závažné se vyskytly pouze u 0,5 % pacientů. Při zohlednění komorbidit stoupal počet nežádoucích účinků s BMI a s přítomností retinopatie.

Je skvělé, že při tak vysokém antidiabetickém účinku zůstávají GLP-1 RA bezpečné po stránce výskytu hypoglykemií², jak ukázala i tato studie. Vyšší výskyt hypoglykemií byl pozorován nepřekvapivě u terapie bazálním inzulínem, u derivátů sulfonylurey, nebo jejich kombinace, a u pacientů s již rozvinutými mikrovaskulárními komplikacemi. Hypoglykemie stupně 2 (pod 3,0 mmol/l) se vyskytly pouze u 1,1 % a stupně 3 (závažná hypoglykemie s nutností pomoci druhé osoby) u 0,1 % účastníků.

Na počátku éry GLP-1 RA jsme měli obavy, jak to bude s výskytem akutních pankreatitid. Studie SURE tuto komplikaci blíže nerozebírá, pouze uvádí hlášený výskyt 0,1 %. Většina studií, nejen se semaglutidem (např. SUSTAIN 6, PIONEER 6), neprokázala zvýšené riziko výskytu této obávané komplikace ani rakoviny slinivky³. Otázkou je však délka sledování v těchto studiích, vezmeme-li v úvahu již výše zmiňovanou předpokládanou dlouhodobou či celoživotní léčbu. Také varování týkající se nádorů C-buněk štítné žlázy v souvislosti s léčbou GLP-1 RA byla znepokojivá. Data však pocházela pouze z experimentálních studií na hlodavcích a u lidí se

zvýšené riziko neprokázalo, léčba GLP-1 RA je však stále nedoporučena u lidí s anamnézou medulárního karcinomu štítné žlázy⁴.

Dobrá zpráva pro nás je, že jednotlivé studie programu SURE byly prováděny především v zemích EU, tedy u pacientů nám blízkých, stravujících se po evropském způsobu a s podobným přístupem ke zdravotní péči a sociálním jistotám. Dalším pozitivem předkládaného článku a důkazem odlišnosti reality od RCT je ponechání titrace semaglutidu na ošetřujícím lékaři, což byla pravděpodobně hlavní příčina nižšího výskytu GIT nežádoucích účinků v SURE oproti SUSTAIN.

Naopak limitaci shledávám v tom, že téměř pětina pacientů přešla na semaglutid 1x týdně z jiného GLP-1 RA, tedy si účastníci mohli odbýt své GIT nesnášenlivosti už u prvního preparátu a výskyt nežádoucích účinků tím vyšel lépe.

Celkovým poselstvím předkládaného článku je, že podle souhrnné analýzy SURE pacienti s diabetem 2. typu semaglutid 1x týdně dobře tolerují a bezpečnost užívání tohoto preparátu v reálné praxi je srovnatelná, ne-li lepší než v kontrolovaných, randomizovaných studiích, a to je dobře.

MUDr. Eva Horová, Ph.D.

III. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Zdroje:

1. Yale JF, Major-Pedersen A, Catarig AM, Jain R, Menzen M, Holmes P. Real-world safety profile of once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes: Analysis of pooled data from the Semaglutide Real-world Evidence (SURE) programme. *Diabetes Obes Metab.* 2024; 26(10): 4429-4440.
2. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021; 46: 101102.
3. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, Lam CSP, Lopes RD, McMurray JJV, Pratley RE, Rosenstock J, Gerstein HC. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(10): 653-662.
4. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 645563.

Kardiovaskulární a renální přínos SGLT2 inhibitorů je u pacientů s diabetem nezávislý na současném podávání GLP-1 RA

Metaanalýza 12 randomizovaných, dvojitě zaslepených studií ukázala, že snížení rizika velkých nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE), hospitalizace pro srdeční selhání, úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin, progresse chronického one-

mocnění ledvin (CKD) a rychlost poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) je u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) při podávání SGLT2 inhibitorů (SGLT2i) v porovnání s placebem významné jak při současném užívání GLP-1 RA, tak bez GLP-1 RA.



Účel studie

Velké randomizované studie prokázaly, že SGLT2i a GLP-1 RA snižují u pacientů s DM2 riziko KV příhod a zlepšují výsledky CKD. Vzhledem k odlišnému mechanismu účinku těchto dvou tříd léků i k jejich odlišnému efektu na řadu parametrů, je významnou otázkou přínos kombinované léčby DM2 zástupci obou tříd z hlediska kardiorenálních výsledků.

Metody

Konsorcium SMARTC (The SGLT2 Inhibitor MetaAnalysis CardioRenal Trialists' Consortium) zařadilo dokončené randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrované studie zahrnující nejméně 500 účastníků a s délkou trvání nejméně 6 měsíců, které hodnotily účinnost SGLT2i u dospělých pacientů s DM2 s aterosklerotickým KV onemocněním nebo s vysokým KV rizikem, se srdečním selháním nebo s CKD. Jednalo se o studie publikované do 1. 1. 2024. Dva hlavní sledované KV parametry byly: 1) MACE (nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda nebo úmrtí z KV příčin) a 2) hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z KV příčin. Hlavními renálními sledovanými parametry byly: 1) progresse CKD ($\geq 40\%$ pokles eGFR, selhání ledvin [definované jako eGFR < 15 ml/min/1,73 m², chronická dialýza nebo transplantace ledvin] nebo úmrtí z renálních příčin) a 2) rychlost poklesu eGFR. Hodnocena byla také bezpečnost léčby.

Komentář

Záslužná studie s krátkým komentářem. Potvrdila to, co všichni klinici tuší. V indikovaných případech bude vhodná kombinace terapie SGLT2i a GLP-1 RA, a to bez zásadního vlivu ve smyslu snížení účinku terapie či zvýšení rizika nežádoucích účinků. Studii jsem vybral k publikaci v našem časopisu proto, že indikace podání gliflozinů se rozšířily, a tak řada pacientů i v naší zemi má hrazenou terapii



Výsledky

Zařazeno bylo 12 studií zahrnujících 73 238 pacientů s DM2. Z nich 3 065 (4,2 %) užívalo při vstupu do studie GLP-1 RA. Pokles rizika MACE při léčbě SLT2i v porovnání s placebem byl zjištěn jak u pacientů s GLP-1 RA, tak bez GLP-1 RA (poměr rizik [HR] = 0,81, 95% CI 0,63–1,03 vs. HR = 0,90, 0,86–0,94; $p_{\text{pro heterogenitu}} = 0,31$). Srovnatelný byl u pacientů s GLP-1 RA a bez GLP-1 RA také přínos SGLT2i z hlediska snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z KV příčin (HR = 0,76, 95% CI 0,57–1,01 vs. HR = 0,78, 95% CI 0,74–0,82; $p_{\text{pro heterogenitu}} = 0,90$), snížení rizika progresse CKD (HR = 0,65, 95% CI 0,46–0,94 vs. HR = 0,67, 95% CI 0,62–0,72, $p_{\text{pro heterogenitu}} = 0,81$) i zpomalení poklesu eGFR (heterogenita = 0,92). U pacientů se SGLT2i bylo zjištěno méně nežádoucích příhod v porovnání s placebem, a to nezávisle na současném užívání GLP-1 RA (relativní riziko [RR] = 0,87, 95% CI 0,79–0,96 vs. RR = 0,91, 95% CI 0,89–0,93, $p_{\text{pro heterogenitu}} = 0,41$).

Závěr

Tyto výsledky naznačují nezávislé účinky SGLT2i a GLP-1 RA u pacientů s DM2 a podporují doporučení podávat tyto třídy léků v kombinaci pro dosažení lepších KV a renálních výsledků.

Zdroj: Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Aug; 12(8): 545-557.

vedené kombinace. Neobávejme se tedy ničeho a využijeme různých indikací ku prospěchu pacientů.

Pozn.: při podrobnějším rozboru předkládané studie a holistickém pohledu na grafické znázornění výsledků bychom mohli analýzu vnímat jako potvrzení skutečnosti, že GLP-1 RA mají také natriuretický efekt, který tak trochu oslabuje přímý efekt osmotické diurézy navozené glifloziny na snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a všech souvisejících důsledků.

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



Konsenzus k diagnostice a léčbě hyperglykemické krize u diabetu z roku 2024

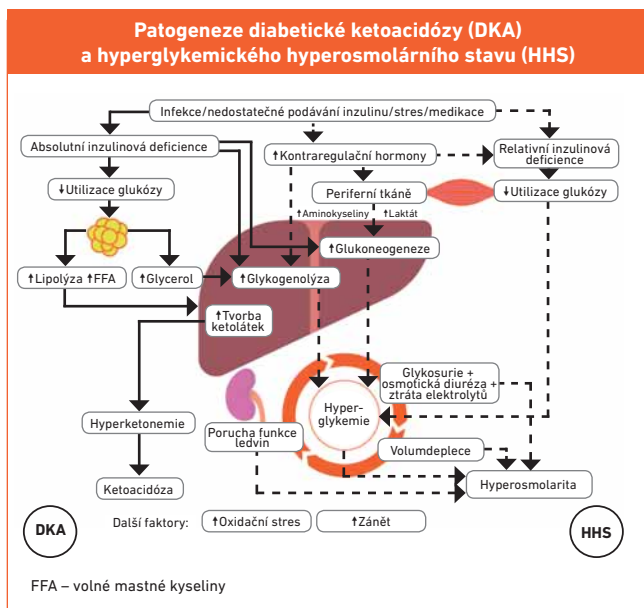
V letošním roce připravil panel expertů sestavený odbornými společnostmi aktualizaci konsenzuálního stanoviska k diagnostice a léčbě hyperglykemické krize u dospělých s diabetem 1. a 2. typu. Aktualizaci zaštiťují ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes), JBDS (Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care), AACE (American Association of Clinical Endocrinology) a DTS (Diabetes Technology Society). Cílem letošní aktualizace doporučení z roku 2001, která byla na-

posledy aktualizována v roce 2009, je zohlednit poslední poznatky o patofyziologii a klinických projevech diabetické ketoacidózy (DKA) a hyperglykemického hyperosmolárního stavu (HHS) a přinést doporučení pro jejich diagnostiku, léčbu a prevenci vycházející z průzkumu relevantních publikací od roku 2009. Konsenzuální aktualizace je určena pro diabetology a všechny lékaře zabývající se léčbou dospělých pacientů s diabetem. Přinášíme obsah formou stručné infografiky.

(red)

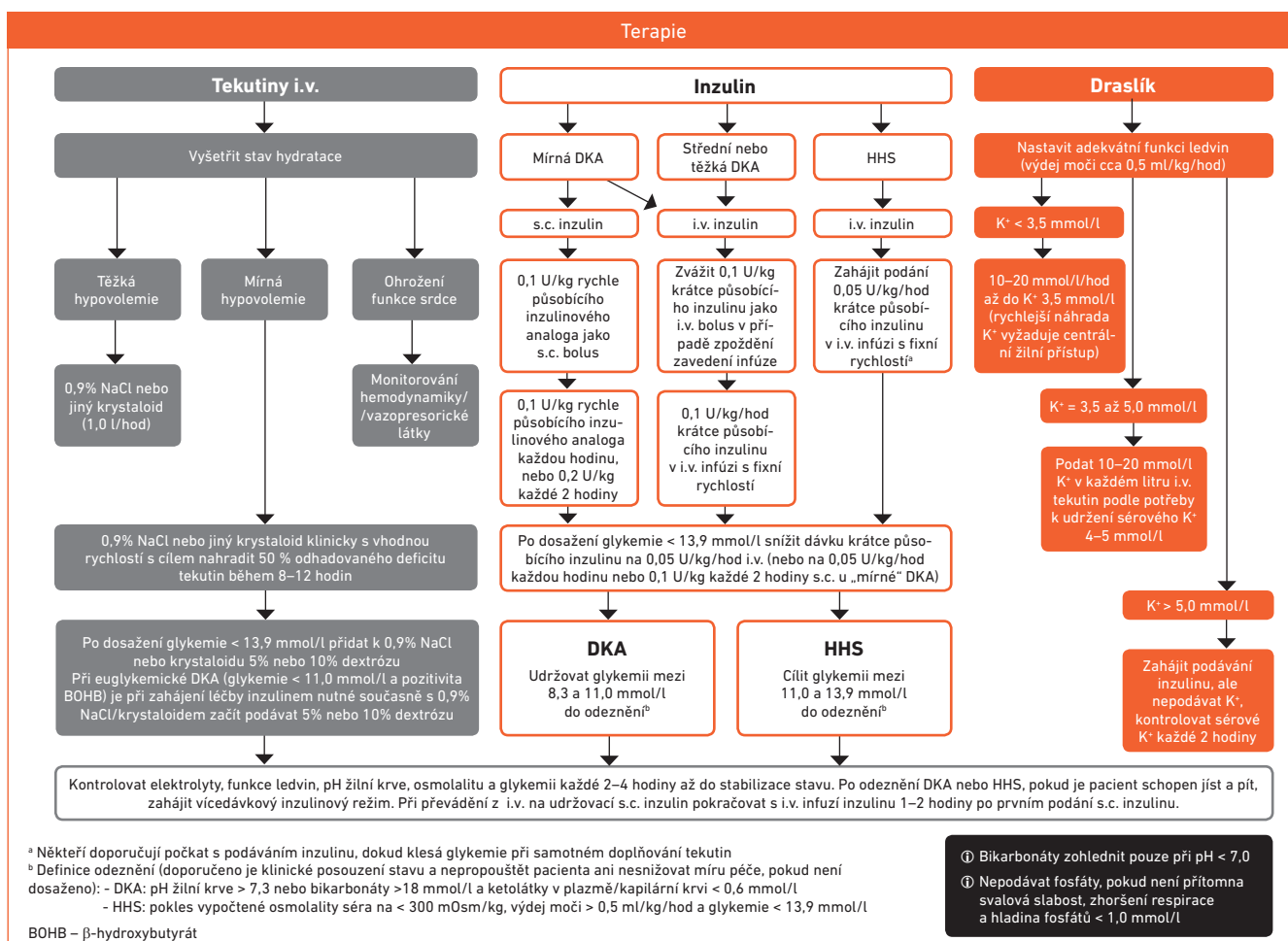
Zdroje:

1. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2024 Aug 1; 47(8): 1257-1275.
2. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*. 2024 Aug; 67(8): 1455-1479.



Klinické projevy	
DKA	HHS
Rozvíjí se během hodin až dní	Rozvíjí se během dní až týdnů
Obvykle pacient rozpozná	Běžná je změna kognitivního stavu
Polyurie, polydipsie, snížení tělesné hmotnosti a dehydratace	
Nauzea, zvracení a bolest břicha	Často současně s dalším akutním onemocněním
Kussmaulovo dýchání	
Ve třetině urgentních hyperglykemických případů je zjištěn současný výskyt DKA/HHS	

Diagnostická kritéria		
DKA	Diagnostická kritéria DKA	
	Diabetes/hyperglykemie	glykemie $\geq 11,1$ mmol/l NEBO diabetes v anamnéze
	Ketóza	koncentrace β -hydroxybutyrátu $\geq 3,0$ mmol/l NEBO ketolátky v moči dle diagnostického proužku $\geq +2$
	Metabolická Acidóza	pH $< 7,3$ anebo koncentrace bikarbonátů < 18 mmol/l
HHS	Diagnostická kritéria HHS	
	Hyperglykemie	plazmatická glykemie $\geq 33,3$ mmol/l
	Hyperosmolarita	vypočtená efektivní osmolalita séra > 300 mOsm/kg
	AbSence významné ketonemie	koncentrace β -hydroxybutyrátu $< 3,0$ mmol/l NEBO ketolátky v moči dle diagnostického proužku $< +2$
Absence acidózy	pH $\geq 7,3$ a koncentrace bikarbonátu ≥ 15 mmol/l	



Převedení na udržovací léčbu inzulínem u DKA			
Obecné	<ul style="list-style-type: none"> • Je přítomno zvýšené riziko hypoglykemie, které vyžaduje snížení dávky inzulínu (např. snížené renální funkce, křehkost, vyšší věk)? • Jaký je aktuální a očekávaný nutriční příjem? • Jaké množství dextrózy je podáváno v i.v. infúzi? • Je kromě i.v. infúze inzulínu podáván s.c. bazální inzulín? 		
Možnosti výpočtu celkové denní dávky (TDD) inzulínu	Při převedení z i.v. na s.c. inzulín může pomoci některá z následujících metod:		
	Odhad dle hmotnosti: <ul style="list-style-type: none"> • TDD 0,5–0,6 U/kg/den • V případě rizikových faktorů hypoglykemie (např. křehkost, chronické onemocnění ledvin) 0,3 U/kg/den 	Potřeba inzulínu před přijetím: <ul style="list-style-type: none"> • Zvážit TDD inzulínového režimu předepsaného pro ambulantní léčbu před přijetím • Zvážit potenciální dopad ambulantní kompenzace glykemie, užívání léků a stravovacích zvyklostí 	Hodinová potřeba i.v. inzulínu: <ul style="list-style-type: none"> • Výpočet stabilní hodinové potřeby i.v. inzulínu (např. v posledních 6 hodinách) může pomoci odhadnout TDD • Je třeba věnovat pozornost tomu, že TDD může být nadhodnocena z důvodu glukotoxicity
Obecné principy	<ul style="list-style-type: none"> • Zahájit s.c. inzulín 1–2 hodiny před ukončením i.v. infúze inzulínu • Zajistit, aby měl inzulínový režim 24hodinové pokrytí <ul style="list-style-type: none"> – Preferována jsou bazální a rychle působící inzulínová analoga (1–2x denně bazální inzulín + rychle působící inzulín v době jídla) – Lze použít humánní NPH a krátkodobé působící formy inzulínu – Zahájit 40–60 % TDD ve formě bazálního inzulínu + zbytek TDD rozdělit do 3 dávek v době jídla ve formě rychle působícího inzulínu – V případě použití NPH inzulínu + korekční dávku rychle působícího inzulínu každých 4–6 hodin 		
Neinzulinové léky	<ul style="list-style-type: none"> • Během hospitalizace nezahajovat ani nepokračovat v podávání SGLT2i • U DM1 nejsou neinzulinové léky doporučeny • Během hospitalizace a při propuštění lze zvážit podávání jiných neinzulinových léků společně s inzulínem u DM2 a DM2 s náchylností ke ketóze 		
Plány při propuštění	<ul style="list-style-type: none"> • Doporučen je režim bazál-bolus, je třeba zajistit 24hodinové pokrytí inzulínem • Doporučená dávka při propuštění se může lišit od dávky při převádění z i.v. na s.c. inzulín z důvodu předpokládaných změn ve stravě nebo rizika hypoglykemie • Plány při propuštění by měly zahrnovat naplánování včasné kontroly potřeby inzulínu a potenciálního přidání neinzulinových léků 		

- ➔ **Léčba hyperurikémie a dny***
- ➔ **Léčba ledvinových kamenů***
- ➔ **Snížení tvorby kyseliny močové***

Zkrácená informace o přípravku: Milurit[®] 150 mg tablety; Milurit[®] 200 mg tablety

Složení: Jedna tableta obsahuje allopurinolum 150 mg; 200 mg. **Indikace:** *Dospělí:* Všechny formy hyperurikémie, které nelze kontrolovat dietou, včetně sekundární hyperurikémie různého původu a klinických komplikací hyperurikemických stavů, zejména manifestní dny, urátové nefropatie a k rozpouštění a prevenci krystalů kyseliny močové. Léčba rekurentních smíšených krystalů z kalcium-oxalátu při současné hyperurikémii. *Děti a dospívající:* Sekundární hyperurikémie různého původu. Urátová nefropatie při léčbě leukemie. Dědičné poruchy způsobené enzymovým deficitem, Lesch-Nyhanův syndrom a deficiencie adenin-fosforibosyltransferázy. **Dávkování:** *Dospělí:* Podávání allopurinolu má být zahájeno nízkou dávkou, např. 100 mg/den, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávka se má zvýšit pouze v případě, že hladina urátů v séru zůstává neuspokojivá. Při zhoršené funkci ledvin je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Maximální dávka je 900 mg denně. *Pediatrická populace:* Doporučená dávka je 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti za den, maximálně 400 mg denně podávaných ve 3 dílčích dávkách. *Starší pacienti:* Má být použita nejnižší dávka, která způsobí uspokojivé snížení hladiny urátů. Přípravek Milurit se má užívat perorálně jednou denně po jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hypersenzitivní syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), alela HLA-B*5801, chronická porucha funkce ledvin, porucha funkce jater nebo ledvin, asymptomatická hyperurikémie, akutní záchvat dny, azathioprin nebo 6-merkaptopurin, xantinová depozita, zaklínění ledvinových kamenů tvořených kyselinou močovou, hemochromatóza, onemocnění štítné žlázy. **Interakce:** 6-merkaptopurin a azathioprin, vidarabin (adeninarabinosid), salicyláty a urikosurika, chlorpropamid, kumarinová antikoagulancia, fenytoin, theofylin, ampicilin/amoxicilin, cytostatika (cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, mechlorethamin), hydroxid hlinitý, cyklosporin, didanosin, ACE inhibitory, diuretika. **Těhotenství:** Používejte v těhotenství pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě představuje riziko pro matku nebo nenarozené dítě. **Kojení:** Allopurinol se při kojení nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: vyrážka, zvýšení TSH v krvi. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Egis Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Registrační čísla:** Milurit[®] 150 mg tablety: 29/337/17-C, Milurit[®] 200 mg tablety: 29/338/17-C. **Datum první registrace:** 26. 9. 2018.

Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte se Souhrnem údajů o přípravku.

*SPC přípravku Milurit



Nový přístup k léčbě hyperurikemie v kardiovaskulární prevenci na základě aktivity xantinoxidázy

Nový expertní konsenzus pro diagnostiku a léčbu elevace hladiny kyseliny močové (UA) u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním (KV) rizikem rozděluje pacienty s hyperurikemií (HU) do 3 fenotypů, ze kterých vycházejí intervence v KV prevenci. Pro odhalení fenotypu HU v důsledku zvýšení aktivity xantinoxidázy (XO) navrhuje nový index poměru sérové hladiny UA a kreatininu (sUA/sCr), který prokázal korelaci s výskytem KV příhod. Jeho stanovení je doporučeno u všech pacientů se zvýšeným KV rizikem, kam spadá většina diabetiků. U pacientů se sUA/sCr > 3,6 je v KV prevenci doporučena léčba inhibitory XO.

Hyperurikemie je kardiovaskulární rizikový faktor

Zvýšená hladina UA významně modifikuje KV riziko. Podle mezinárodních doporučení patří mezi KV rizikové faktory: zvyšuje celkovou i KV mortalitu, riziko IM, CMP, srdečního selhání, hypertenze, inzulinové rezistence a chronického onemocnění ledvin. Zánět cévní stěny, který podporuje rozvoj aterosklerózy, navozuje zřejmě již nižší hladina UA, než při které dochází k ukládání krystalů, a která byla doposud uváděna jako hranice hyperurikemie (> 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a > 360 $\mu\text{mol/l}$ u žen). Hranice sérové hladiny UA, od které je zvýšená celková i KV mortalita, leží podle posledních zjištění mezi 280 a 330 $\mu\text{mol/l}$. Je tedy vhodné identifikovat pacienty se zvýšeným KV rizikem, u nichž může terapeutické snížení HU zlepšit KV výsledky. Absence selekce vhodných pacientů je zřejmě důvodem dosavadních nejednotných závěrů studií, které hodnotily klinický přínos antihyperurikemické léčby.

Kardiovaskulární riziko je spojeno se zvýšenou aktivitou xantinoxidázy

Kolektiv českých, slovenských a italských odborníků připravil na společném zasedání v lednu 2024 klinický postup pro vyšetřování a léčbu HU u pacientů se zvýšeným KV rizikem na základě fenotypu HU. UA vzniká odbouráváním purinů působením XO a vylučuje se ledvinami. Zvýšená hladina UA může být tedy důsledkem nadměrné aktivity XO (dané zevními vlivy nebo geneticky) nebo sníženého renálního vylučování. Samotná XO má vlastnosti podporující rozvoj KV a metabolických chorob. Její aktivita navozuje tvorbu kyslíkových radikálů a prozánětlivou a protrombotickou odpověď endotelu. Mezi účinky XO patří modulace vrozené imunity, aktivace endotelu, vliv na tonus cév, krevní tlak, ukládání tělesného tuku a vyplavování NO. Zvýšená aktivita cirkulující XO je spojena s hypertenzí, nadváhou a obezitou, CKD, KV chorobami, dyslipidemií a diabetem. To může vysvětlovat zvýšené KV riziko spojené s HU v důsledku nadměrné aktivity XO.

Fenotypy hyperurikemie

Expertní konsenzus navrhuje 3 fenotypy HU:

- **Pacienti se dnou**, u nichž je zvýšené KV riziko dáno depozicí krystalů UA v cévách, ledvinách a kloubech. Cílem

KV prevence je u nich rozpuštění krystalů UA a prevence depozice krystalů nových.

- **Pacienti se zvýšenou aktivitou xantinoxidázy**, u nichž je rozvoj aterosklerózy a KV onemocnění dán hyperaktivitou XO (v menší míře ukládáním krystalů UA v cévní stěně). Jejich KV prevence by měla zahrnovat potlačení aktivity XO.
- **Pacienti bez zvýšení aktivity xantinoxidázy**, jejichž HU je dána sníženou renální exkrecí UA. KV riziko u nich není zřejmě tak zvýšené. U tohoto fenotypu by se mohla uplatnit urikosurická léčba.

Nový index pro identifikaci pacientů s HU se zvýšenou aktivitou xantinoxidázy

Pro identifikaci osob s hyperurikemií se zvýšenou aktivitou XO navrhuje expertní konsenzus nový index poměru sérové hladiny UA a kreatininu (sUA/sCr). Relevantnost indexu sUA/sCr prokázala studie URRAH, ve které bylo zjištěno stoupající riziko KV příhod se zvyšujícím se kvintilem sUA/sCr (po úpravě na věk, pohlaví, BMI, konzumaci alkoholu, krevní tlak, hladinu LDL cholesterolu a přítomnost diabetu) a významně vyšší mortalita mužů i žen při hodnotách $sUA_{\mu\text{mol/l}}/sCr_{\mu\text{mol/l}} \geq 3,6$.


Vyšetřit hladinu UA a stanovit index sUA/sCr za účelem KV prevence navrhuje expertní konsenzus u pacientů se zvýšeným KV rizikem: s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, chronickým onemocněním ledvin, akumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním. Při hodnotě sUA/sCr > 3,6 doporučuje zahájit intervenci k cílovým hodnotám UA v séru, a to < 360 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a < 300 $\mu\text{mol/l}$ u žen. Intervence by měla spočívat v edukaci pacienta a úpravě životního stylu, optimalizaci léčby dalších KV rizikových faktorů a komorbidity a podávání inhibitoru XO (v 1. linii alopurinolu) s titrací dávky k cílové hladině UA a pokračující léčbou pro udržení této hladiny za pravidelného monitorování 1x za 6 měsíců.

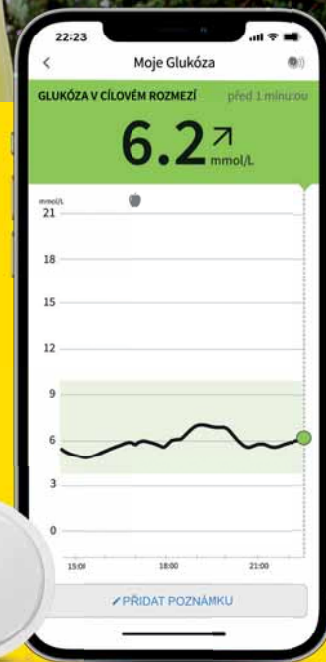
(red)

Zdroj: Vrablík M, Borghi C, Rosolová H, Stibůrková B, Šoóšová I, Čaprná M, Števlík J, Ilavská A, Jackuliak P, Zafarová Z. Diagnostika a léčba hyperurikemie v kardiovaskulární prevenci na základě patofyziologického mechanismu jejího vzniku: expertní konsenzus českých a slovenských odborníků 2024. *AtheroRev* 2024; 9(2):59–69.



FreeStyle Libre 2

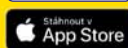
6,2  mmol/L



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

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

Výrobce: Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Senzor systému pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre 2 při použití s kompatibilním zařízením je indikován pro měření koncentrace glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Senzor a kompatibilní zařízení jsou určeny jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku min. 18 let. Pečovatel zodpovídá za práci se čtečkou a senzorem nebo pomoc dítěti při práci se čtečkou a senzorem a také za interpretaci nebo pomoc dítěti při interpretaci zjištěných hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. **Popis:** Senzor se dodává ve dvou částech: balení senzoru a aplikátoru senzoru. Senzor se připravuje a aplikuje na zadní stranu horní části paže. Senzor má malý ohebný hrot, který se zavade těsně pod kůži. Senzor lze nosit až 14 dní. Použití systému u dialyzovaných osob nebo osob mladších 4 let nebylo vyhodnoceno. **Kontraindikace:** Senzor musí být před snímkováním magnetického rezonance 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 z prstu, aby koncentraci glukózy potvrdil. V případě přetrvávajících problémů, nebo pokud se senzor uvolnil, by měl stávající senzor sejmut a aplikovat nový. 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 alarmy. **Bezpečnost uživatele:** Soupravu je třeba uchovávat při teplotě mezi 4° až 25°C. Nezmrazovat. Senzor je odolný proti ponoření do 1 metru vody po dobu max. 30 min. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**

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

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



Interpretace nových indexů

4. díl

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

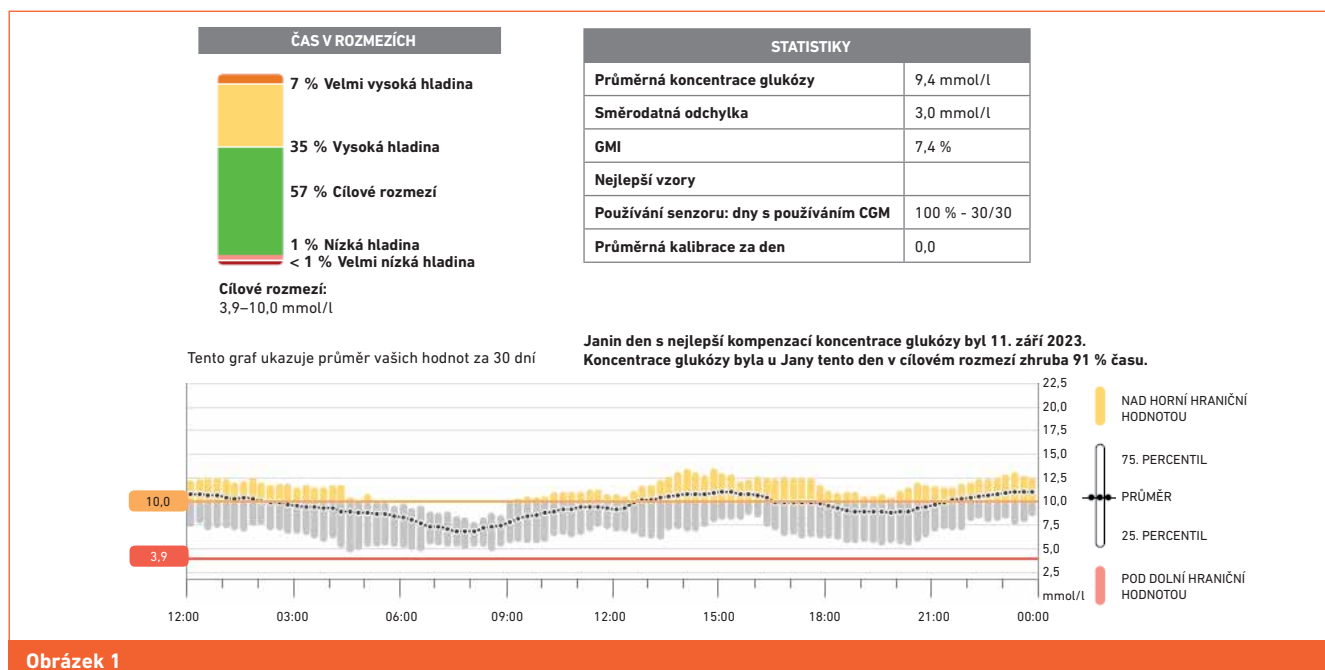
I. interní klinika, LF UK a FN, Plzeň

Když jsem začínal s diabetologií, k hodnocení kompenzace našich pacientů jsme v lepším případě používali glukometry, v tom horším jednu hladinu glykovaného hemoglobinu jednou za 3–4 měsíce. Už tehdy se objevovali lidé, jejichž glykemie byly docela přijatelné, zatímco glykovaný hemoglobin je situoval někam do horšího pásma kompenzace. Jako nejpohodlnější vysvětlení se nabízelo (a často to byla pravda), že ve dnech, kdy si pacient glykemii měřil, žil více podle diabetologických příkázání než v ostatních dnech v měsících předcházejících odběru glykovaného hemoglobinu. Opačná situace byla méně obvyklá. Později přišly kontinuální senzory a nyní stojíme někdy před situací, která není tak snadno vysvětlitelná. Průměrná glykemie ze senzoru (ať už použijeme jakoukoli metriku) neodpovídá opakovaně měřenému laboratornímu glykovanému hemoglobinu. Občas se setkávám u pacientů s dotazem, zda by se nedalo obejít se bez laboratoře, jen s parametry času v cílovém rozmezí a odhadovaným glykovaným hemoglobinem.

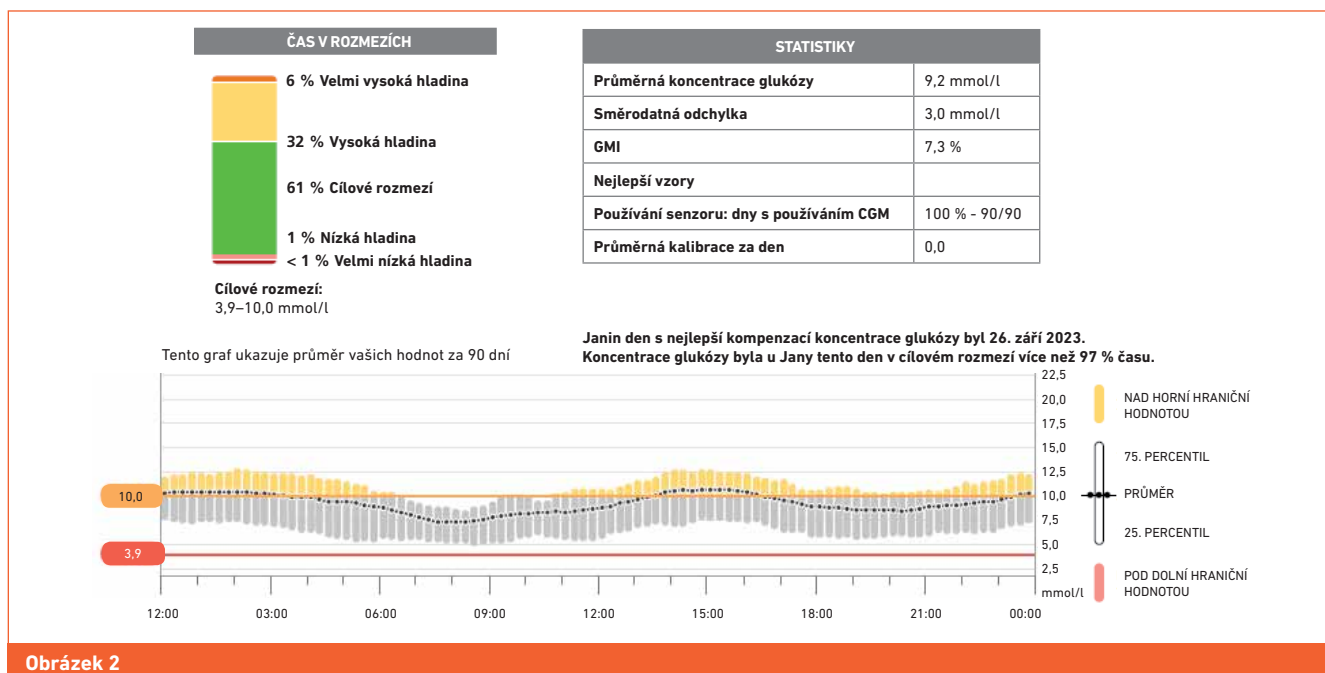
Každý parametr ukazuje něco trochu jiného. Odhadovaný glykovaný hemoglobin, zejména ve své variantě GMI (Glucose management indicator) je pokus převést průměrnou glykemii lineárním vztahem do čísla, které se bude rozměrově po-

dobat glykovanému hemoglobinu. Může to být praktické pro ten typ pacientů, kteří potřebují ke své motivaci jedno číslo na způsob školní známky, osobně raději používám instruktivnější semafor časů strávených v jednotlivých cílových rozmezích, obzvláště zelené (TIR = time in range) a červené (TBR = time below range). Je dobré si uvědomit, že hladina glykovaného hemoglobinu může být ovlivněna dvěma faktory. Jednak faktory na straně hemoglobinu samotného, zejména dobou přežití erytrocytů – čím déle bude krvinka vystavena glukóze, tím více bude hemoglobin glykován. Proto je u anemií s nižším přežíváním erytrocytů glykovaný Hb falešně nižší a naopak. Druhým aspektem je samotná individuální rychlost glykace a zejména aktivita enzymů, které glykaci reparují – glyoxaláza nebo fruktosamin-3-kináza.

Pro příklad se podívejme na hodnocení 42leté pacientky s diabetem mellitem 1. typu, trvajícím 21 let, dosud bez orgánových komplikací. Sensorová data na obr. 1 a obr. 2 pocházejí z období 30 resp. 90 dnů před odběrem glykovaného Hb, jehož hodnota byla 69 mmol/l. Přepočteme-li průměrné hodnoty GMI (7,3 resp. 7,4 %) na u nás používanou normu IFCC, jde o 53, resp. 54 mmol/mol. Pacientka netrpí anemií, má dobře léčenou hypotyreózu, normální hladiny sérového železa



Obrázek 1

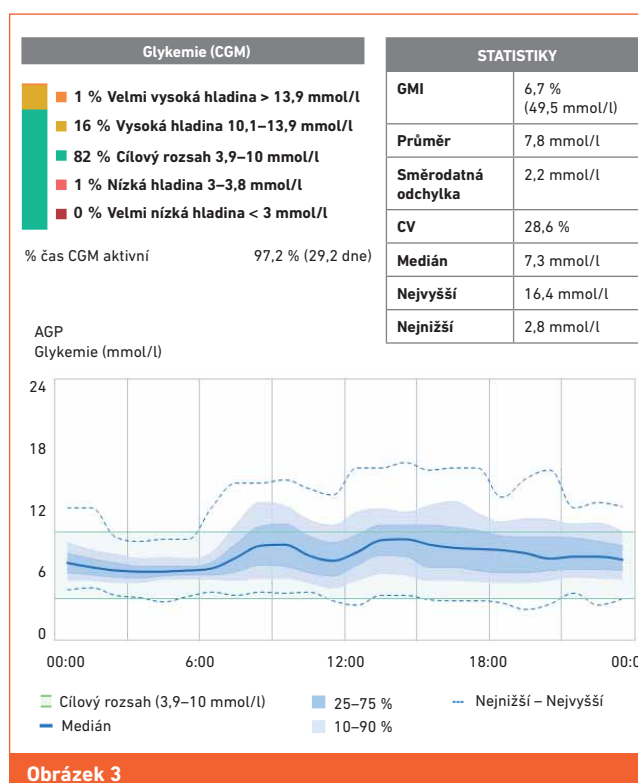


Obrázek 2

a kofaktorů krvetvorby, v užívané medikaci nejsou léky ovlivňující aktivitu enzymů přítomných v kontinuálních senzorech či glukometrech (pouze inzulin, rosuvastatin a levothyroxin). Obdobná diskrepance mezi GMI a HbA_{1c} byla pozorována i v minulosti, vždy s rozdílem kolem 10–13 mmol/mol, tedy klinicky nepochybně významným, i při měření různými typy senzoru. V letošním roce jsme u pacientky zahájili léčbu hybridní smyčkou; laboratorní glykovaný hemoglobin poklesl na 64 mmol/mol, odhadovaný parametr GMI na 50 mmol/mol (obr. 3). Rozdíl zůstává stále stejný.

Klinické studie ukazují, že lidé s vysokým HGI (High glycation index, vyšší laboratorní HbA_{1c} než odhadovaný HbA_{1c}) mají vyšší riziko chronického kardiovaskulárního onemocnění, a to u diabetiků 1. typu i u diabetiků 2. typu. Pacienti s vysokým HGI mají také vyšší riziko hypoglykemie způsobené nadměrnou antidiabetickou léčbou. Byla prokázána souvislost mezi HGI a rizikem komplikací (nefropatie a neuropatie). U nediabetiků je vyšší HGI spojené s vyšším BMI a vyšším věkem, u diabetiků se tento efekt neprokázal. Zajímavé je, že ani záporné HGI (nižší laboratorní HbA_{1c} než odhadovaný HbA_{1c}) nemusí být protektivní – analýza studie NHANES našla typický charakter U křivky s nadiřem zhruba v nulovém rozdílu mezi oběma veličinami. Tato studie nicméně počítala glykovaný Hb pouze z epizodických měření glykemie glukometrem.

Jedním ze zdrojů rozdílů může být rozdílná aktivita enzymu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (G6PDH). Tento enzym



Obrázek 3

umožňuje glukóze se účastnit pentózového cyklu, kde vzniká NADPH. Deficit je spojen s nižšími hladinami HbA_{1c} u pacientů s diabetem a s nižší recyklační kapacitou glutathionu a větším oxidačním stresem. Gen pro G6PDH je vysoce poly-



morfní. Dalším studovaným mechanismem jsou interindividuální rozdíly v aktivitě přenašeče GLUT-1, který je hlavním kanálem, kudy získává erytrocyt glukózu. Z interferujících léků se *in vitro* prokázalo snížení měřeného glykovaného Hb vlivem acetylsalicylové kyseliny, do jaké míry se uplatňuje *in vivo*, není zatím jasné. I léčba statinem bývá podezírána z možnosti mírně ovlivnit HGI, data ze studií s průměrnou glykemií měřenou CGM však chybí.

Druhým pacientem je pan Milan, s diabetem mellitem 1. typu, 28 let trvání, s diabetickou nefropatií s CKD 3a stadia, s malou albuminurií, normálními kofaktory krvevotvorby a hraniční anemií 129–135 g/l. Glykované Hb opakovaně v pásmu přijatelné kompenzace, 49–52 mmol/mol, také bez interferující medikace. Obr. 4 a obr. 5 ukazují AGP report z posledního měsíce, resp. 3 měsíců před odběrem laboratorního glykovaného Hb 50 mmol/mol. Konstantní rozdíl 7–8 mmol/mol lze vystopovat i v předchozích letech, dokonce i před použitím kontinuálního senzoru. I přes pěkné používání technologických vymožeností, jako je kontinuální monitoring s alarmy a chytré pero synchronizované s aplikací (obr. 6), není dosaženo cílových hladin glykemie.

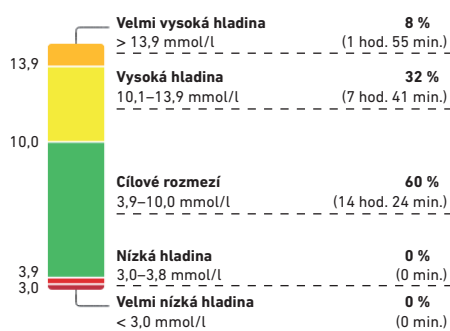
STATISTIKY A CÍLOVÉ HODNOTY HLADIN GLUKÓZY

3. listopad 2023 – 30. listopad 2023 28 dní
Doba aktivního senzoru: 100 %

Rozmezí a cílové hodnoty pro	Diabetes 1. nebo 2. typu
Rozmezí koncentrací glukózy	Cílové hodnoty % výsledků (čas/den)
Cílové rozmezí 3,9–10,0 mmol/l	Větší než 70 % (16 hod. 48 min.)
Pod 3,9 mmol/l	Menší než 4 % (58 min.)
Pod 3,0 mmol/l	Menší než 1 % (14 min.)
Nad 10,0 mmol/l	Menší než 25 % (6 hod.)
Nad 13,9 mmol/l	Menší než 5 % (1 hod. 12 min.)

Každé 5% zvýšení v čase v rozmezí (3,9–10,0 mmol/l) má klinický přínos.
Průměrná hodnota koncentrace glukózy 9,5 mmol/l
Indikátor managementu glukózy (GMI) 7,4 % nebo 57 mmol/mol
Variabilita hladin glukózy 30,5 %
Definováno jako procentuální variační koeficient (% VK); cíl ≤ 36 %

ČAS V ROZMEZÍCH



Obrázek 4

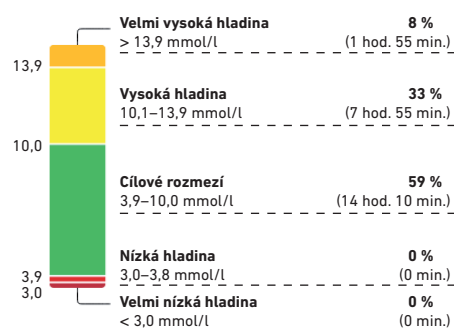
STATISTIKY A CÍLOVÉ HODNOTY HLADIN GLUKÓZY

2. září 2023 – 30. listopad 2023 90 dní
Doba aktivního senzoru: 100 %

Rozmezí a cílové hodnoty pro	Diabetes 1. nebo 2. typu
Rozmezí koncentrací glukózy	Cílové hodnoty % výsledků (čas/den)
Cílové rozmezí 3,9–10,0 mmol/l	Větší než 70 % (16 hod. 48 min.)
Pod 3,9 mmol/l	Menší než 4 % (58 min.)
Pod 3,0 mmol/l	Menší než 1 % (14 min.)
Nad 10,0 mmol/l	Menší než 25 % (6 hod.)
Nad 13,9 mmol/l	Menší než 5 % (1 hod. 12 min.)

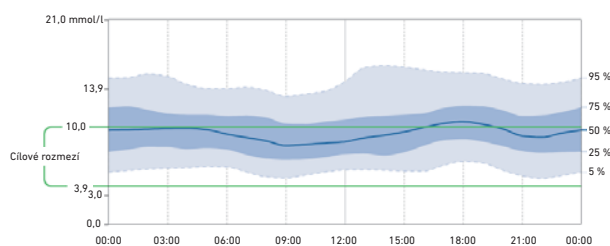
Každé 5% zvýšení v čase v rozmezí (3,9–10,0 mmol/l) má klinický přínos.
Průměrná hodnota koncentrace glukózy 9,6 mmol/l
Indikátor managementu glukózy (GMI) 7,4 % nebo 58 mmol/mol
Variabilita hladin glukózy 30,4 %
Definováno jako procentuální variační koeficient (% VK); cíl ≤ 36 %

ČAS V ROZMEZÍCH



AMBULANTNÍ PROFIL HLADIN GLUKÓZY (AGP)

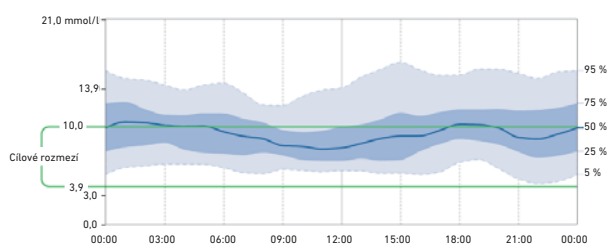
AGP je souhrn hodnot koncentrací glukózy z periody hlášení, s mediánem (50 %) a dalšími percentily zobrazenými tak, jako by se hodnoty vyskytly v jednom dnu.

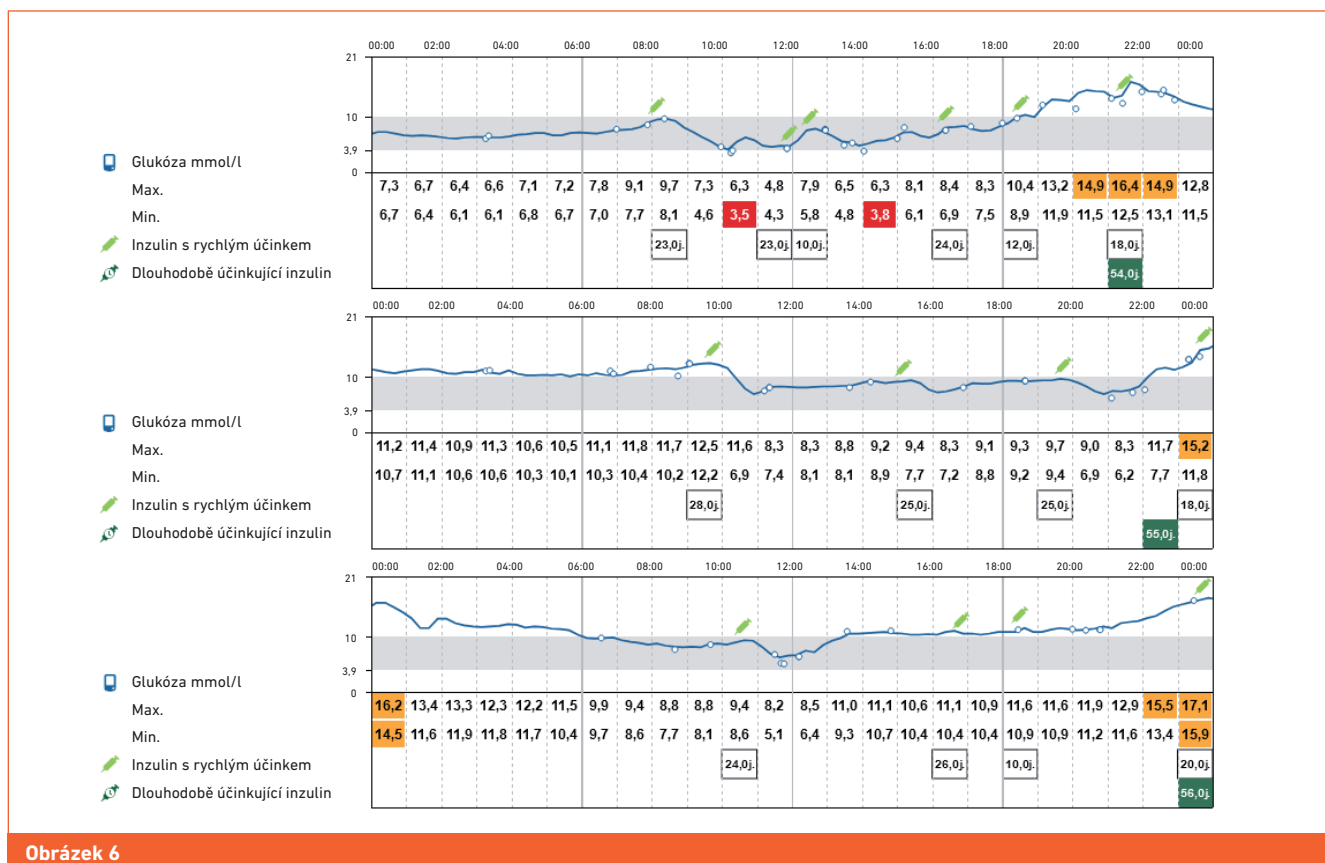


Obrázek 5

AMBULANTNÍ PROFIL HLADIN GLUKÓZY (AGP)

AGP je souhrn hodnot koncentrací glukózy z periody hlášení, s mediánem (50 %) a dalšími percentily zobrazenými tak, jako by se hodnoty vyskytly v jednom dnu.





Pokud bychom hodnotili jen glykovaný Hb sám o sobě, mohli bychom tento rozměr opomenout. V další léčbě se proto soustředíme zejména na senzorem změřené glykemie a je potřeba tuto diskrepanci i vysvětlit pacientovi. Můžeme spekulovat, že je důvodem mírná anemie při CKD (nebyly zjištěny jiné příčiny). V podobných případech je vhodné ověřit, zda se nejedná o systematickou chybu konkrétního senzoru měřením glukometrem, případně souběžnou monitorací jiným typem senzoru.

Pacienti s klinicky významným HGI, ať už ve smyslu vyšší glykace nebo falešně nižšího glykovaného hemoglobinu, by neměli zůstat nepoznání. U druhé skupiny máme úkol jednodušší; je vhodné zapátrat po příčině (životnost erytrocytů) a nenajdeme-li žádnou, můžeme léčbu s klidem řídit podle glykemických profilů. Jestli i s určitou benevolencí, nevíme. Rychlost glykace hemoglobinu v erytrocytu a glykace ostatních bílkovin v organismu může být různá. Pracuje se na laboratorních markerech pozdních produktů glykace (AGE), existují už i přístroje, které dokážou pomocí fluorescence změřit koncentraci AGE v podkoží, ale zatím bez rutinního použití. Zatím máme ve výpočtu HGI další užitečný parametr, podle něhož můžeme přizpůsobovat léčbu diabetika.

Odhadovaný a změřený glykovaný hemoglobin se vzájemně doplňují – spíše, než aby byly „konkurenční“.

I proto je velmi vhodné mít k dispozici sensorová data od pacientů s diabetem 2. typu, kde zatím není kontinuální monitorace standardem léčby. Pokud si pacient sám epizodický monitoring nehradí, je vhodné 3x ročně využít profesionální monitorace, pro niž je právě diskrepance glykemií a glykovaného hemoglobinu jednou z indikací.

Zdroje:

1. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1259–1264.
2. Ahn CH, Min SH, Lee DW, et al. Hemoglobin glycation index is associated with cardiovascular diseases in people with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 2905–2913.
3. Hempe JM, Liu S, Myers L, et al. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2015; 38: 1067–1074.
4. Hempe JM, Hsia DS. Variation in the hemoglobin glycation index. *J Diabetes Complications*. 2022 Jul; 36(7): 108223.
5. Huang Y, Huang X, Zhong L, Yang J. Glycated haemoglobin index is a new predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in the adults. *Sci Rep*. 2024 Aug 23; 14(1): 19629.
6. Ibarra-Salce R, Pozos-Varela FJ, Martinez-Zavala N, et al. Correlation Between Hemoglobin Glycation Index Measured by Continuous Glucose Monitoring With Complications in Type 1 Diabetes. *Endocr Pract*. 2023 Mar; 29(3): 162–167.



Letem světem

1

Nový model predikce progresu prediabetu do diabetu využívající strojové učení dokáže na základě běžně dostupných laboratorních dat předpovědět vznik diabetu 2. typu v následujících 5 letech s přesností 87 %. Nejvýznamnějšími prediktory progresu jsou podle tohoto modelu vstupní hodnota, rychlost změny hladiny HbA_{1c}, glykemie a hladiny HDL cholesterolu, věk a pohlaví.

Zdroj: Aoki J, Khalid O, Kaya C, et al. Progression from Prediabetes to Diabetes in a Diverse U.S. Population: A Machine Learning Model. *Diabetes Technol Ther.* 2024 Oct; 26(10): 748-753. <https://doi.org/10.1089/dia.2024.0052>

2

Studie Hypo-METRICS s 276 pacienty s diabetem 1. typu (DM1) a 321 s diabetem 2. typu (DM2) léčenými inzulínem, kteří po dobu 10 týdnů používali zaslepené kontinuální monitorování glukózy (CGM) a zaznamenávali subjektivní hypoglykemie do aplikace Hypo-METRICS, ukázala, že téměř 70 % hypoglykemií zachycených CGM pacienti subjektivně nezaznamenají a 40 % subjektivních epizod hypoglykemie neodpovídá hypoglykemii dle CGM.

Zdroj: Divilly P, Martine-Edith G, Zaremba N, et al; Hypo-RESOLVE Consortium. Relationship Between Sensor-Detected Hypoglycemia and Patient-Reported Hypoglycemia in People With Type 1 and Insulin-Treated Type 2 Diabetes: The Hypo-METRICS Study. *Diabetes Care.* 2024 Oct 1; 47(10): 1769-1777. <https://doi.org/10.2337/dc23-2332>

3

Jak ukázal další model predikce hypoglykemie v projektu Hypo-RESOLVE, i přes vysokou variabilitu danou sociodemografickými a klinickými charakteristikami a podávanou léčbou, lze riziko hypoglykemie u pacientů s DM1 i DM2 dobře odhadnout podle hodnot glykemie v posledních 6 týdnech. Sdružená data z 90 studií se 46 254 pacienty ukázala, že pro oba typy diabetu je s vyšším rizikem hypoglykemie spojeno ženské pohlaví, bílá rasa, delší trvání diabetu, léčba humánními inzulíny v porovnání s inzulínovými analogy, vyšší variabilita glykemie, vyšší skóre hypoglykemie, nižší krevní tlak, nižší hladina lipidů a užívání psychoaktivních látek.

Zdroj: Mellor J, Kuznetsov D, Heller S, et al. Risk factors and prediction of hypoglycaemia using the Hypo-RESOLVE cohort: a secondary analysis of pooled data from insulin clinical trials. *Diabetologia.* 2024 Aug; 67(8): 1588-1601. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-024-06177-6>

4

Používání CGM v reálné praxi u 74 679 pacientů s DM2 s různými inzulínovými režimy i bez inzulínu vedlo po 6–12

měsících v nedávné studii ke snížení frekvence všech hospitalizací (o 10–23 %) a hospitalizací a návštěv pohotovosti z důvodu diabetu (o 28–53 %). Analýza podskupiny 6 030 pacientů ukázala významný průměrný pokles HbA_{1c} (cca o 1 %) zhruba 3 měsíce po zahájení CGM, který přetrval po celých 12 měsících.

Zdroj: Garg SK, Hirsch IB, Repetto E, et al. Impact of continuous glucose monitoring on hospitalizations and glucose control in people with type 2 diabetes: real-world analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Nov; 26(11): 5202-5210. <https://doi.org/10.1111/dom.15866>

5

Roční spotřeba neinzulinových antidiabetik v Austrálii se podle retrospektivní analýzy mezi roky 2013 a 2023 zdvojnásobila. Nejvíce vzrostla spotřeba SGLT2 inhibitorů a GLP-1 RA. Klesla spotřeba sulfonylurey, glitazonů a akarbozy. Roční finanční výdaje za tuto léčbu se ve stejném období ztrojnásobily. Bylo to dáno především zvýšenou preskripcí GLP-1 RA a SGLT2 inhibitorů.

Zdroj: Hamblin PS, Earnest A, Russell AW, et al. Utilization and cost of non-insulin glucose-lowering drugs in Australia from 2013 to 2023. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Nov; 26(11): 4924-4932. <https://doi.org/10.1111/dom.15893>

6

Dánská studie zahrnující 260 393 jedinců, u nichž byla nově zahájena antidiabetická léčba v letech 2016–2023, ukázala šestnásobný nárůst počtu pacientů se zahájením léčby GLP-1 RA a trojnásobný nárůst se zahájením léčby SGLT2i. V roce 2020 mělo známé kardiorenální onemocnění v době nasazení antidiabetické léčby 38 % pacientů. Během 2,5 roku byly SGLT2i nasazeny u 22 % z nich a GLP-1 RA u 18 % z nich v porovnání se 17 %, resp. 21 % pacientů bez kardiorenálního onemocnění.

Zdroj: Pottgård A, Andersen JH, Søndergaard J, et al. Treatment trajectories for Danish individuals with type 2 diabetes in the era of emerging glucose-lowering therapies. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Nov; 26(11): 4996-5004. <https://doi.org/10.1111/dom.15912>

7

Porovnání účinnosti a bezpečnosti SGLT2i s DPP-4i u pacientů starších a mladších 70 let ukázalo, že ve vyšší věkové skupině je podávání SGLT2i spojeno s vyšším rizikem diabetické ketoacidózy (i když s nízkou incidencí 29,6 : 10 000 pacientoroků). Riziko genitálních infekcí bylo při léčbě SGLT2i zvýšené v obou věkových skupinách, pokles HbA_{1c} u pacientů starších 70 let byl srovnatelný s DPP-4i (u mladších pacientů byl se SGLT2i větší). SGLT2i nevedly



v žádné věkové skupině ke zvýšení rizika volemdeplece, špatné kontroly nebo zvýšené frekvence močení, pádů či amputací. Tato studie využila data z primární zdravotní péče ve Spojeném království z let 2013–2020 od 185 000 pacientů s DM2.

Zdroj: Güdemann LM, Young KG, Thomas NJM, et al; MASTERMIND consortium. Safety and effectiveness of SGLT2 inhibitors in a UK population with type 2 diabetes and aged over 70 years: an instrumental variable approach. *Diabetologia*. 2024 Sep; 67(9): 1817–1827. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06190-9>

8

Zahájení léčby GLP-1 současně se systémem FreeStyle Libre u dospělých s nedostatečně kompenzovaným DM2 ($HbA_{1c} \geq 64$ mmol/mol) v reálné praxi vedlo k lepší kompenzaci HbA_{1c} než samotné nasazení GLP-1 RA. Rozdíl byl významný i při analýze vzájemně si odpovídajících kohort pacientů (průměrný pokles HbA_{1c} s GLP-1 RA + FreeStyle Libre o 2,43 mmol/l a s GLP-1 RA o 2,06 %, $p < 0,001$). Jedná se o výsledky analýzy dat z americké elektronické databáze zdravotních záznamů téměř 25 000 pacientů, u nichž byly GLP-1 RA nasazeny v letech 2018–2022.

Zdroj: Wright EE, Roberts GJ, Chuang JS, et al. Initiating GLP-1 Therapy in Combination with FreeStyle Libre Provides Greater Benefit Compared with GLP-1 Therapy Alone. *Diabetes Technol Ther*. 2024 Oct; 26(10): 754–762. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2024.0015>

9

Studie fáze II RESET1 bude hodnotit, zda semaglutid může zlepšit kardiometabolické zdraví pacientů s DM1. Zařazeno má být 60 jedinců ve věku 25–70 let s DM1 a nejméně 1 rizikovým kardiovaskulárním faktorem (mikroalbuminurie, hypertenze, dyslipidemie nebo kouření). Účastníci budou randomizováni k užívání semaglutidu 1 mg/týden nebo placebo za zaslepených podmínek po dobu 26 týdnů. Primárním sledovaným parametrem bude karotido-femorální rychlost šíření pulzové vlny jako ukazatel arteriální tuhosti, která je markerem kardiovaskulárního rizika.

Zdroj: Frampton R, Snaith JR, Hocking S, et al. Reducing cardiometabolic risk with semaglutide in type 1 diabetes (RESET1): Study protocol of a phase 2 double-blinded randomised placebo-controlled trial. *Diabet Med*. 2024 Jun 9; e15377. <https://doi.org/10.1111/dme.15377>

10

Studie INNODIA našla souvislost mezi složením střevního mikrobiomu a progresí onemocnění u osob s nově diagnostikovaným DM1 ($n = 98$). Během 2 let bylo pozorováno longitudinální zvýšení zastoupení 21 druhů bakterií, které nebylo zaznamenáno u jejich rodinných příslušníků. U pacientů s nejrychlejším poklesem hladiny C-peptidu byla zjištěna

nejmenší diverzita mikrobiomu. S hladinou HbA_{1c} negativně korelovala hojnost zastoupení kmenů *Faecalibacterium prausnitzii*.

Zdroj: Vatanen T, de Beaufort C, Marcovecchio ML, et al; INNODIA consortium. Gut microbiome shifts in people with type 1 diabetes are associated with glycaemic control: an INNODIA study. *Diabetologia*. 2024 Sep; 67(9): 1930–1942. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06192-7>

11

Pionýrská práce u *ex vivo* modelu naznačila, že farmakologické cílení na kanabinoidní receptor 1. typu (CBR1) by mohlo zmírnit inzulitidu (zánět Langerhansových ostrůvků) u jedinců s nově diagnostikovaným DM1. CBR1 je přítomen na imunitních buňkách a β -buňkách pankreatu a reguluje zánět a funkci β -buněk. V této studii s izolovanými CD4+ T lymfocyty a β -buňkami pacientů s nově zjištěným DM1 zabránilo podání inverzního agonisty CBR1 (JD-5037) vzniku inzulitidy a vedlo k zachování viability a funkce β -buněk.

Zdroj: Wreven E, Ruiz de Adana MS, et al. Pharmaceutical targeting of the cannabinoid type 1 receptor impacts the crosstalk between immune cells and islets to reduce insulinitis in humans. *Diabetologia*. 2024 Sep; 67(9): 1877–1896. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06193-6>

12

K zachování funkce β -buněk u pacientů s DM1 zřejmě přispívají genetické faktory. Průřezová studie GUTDM1 zahrnující 479 pacientů s DM1 s průměrnou délkou trvání 16 let a průměrnou hladinou HbA_{1c} 55,6 mmol/mol ukázala významnou souvislost mezi vyšším skóre genetického rizika DM1 (GRS-1 a GRS-2) a nedetekovatelnou hodnotou poměru C-peptid/kreatinin v moči (UCPCR).

Zdroj: Fuhri S, Snethlage CM, Balvers M, Ferwerda B, et al. Associations between diabetes-related genetic risk scores and residual beta cell function in type 1 diabetes: the GUTDM1 study. *Diabetologia*. 2024 Sep; 67(9): 1865–1876. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06204-6>

13

Celogenomová asociační studie hledala genetické rizikové faktory, které by mohly alespoň částečně vysvětlit zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění (KVO) u osob s diabetem 2. typu (DM2). Identifikovala 3 nové varianty genů, které významně korelují s výskytem KVO u pacientů s DM2: rs147138607, rs11444867 a rs335407. Z 204 známých lokusů spojených s KVO bylo s výskytem KVO u pacientů s DM2 spojeno 32.

Zdroj: Kwak SH, Hernandez-Cancela RB, DiCorpo DA, et al. Time-to-Event Genome-Wide Association Study for Incident Cardiovascular Disease in People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2024 Jun 1; 47(6): 1042–1047. <https://doi.org/10.1101/2023.07.25.23293180>



14

Explorační analýza studie ORIGIN ukázala soubor běžně měřených klinických parametrů a 7 proteinových biomarkerů, které jsou u osob starších 50 let s prediabetem nebo časným DM2 spojeny s nejnižší pravděpodobností výskytu závažné zdravotní příhody (velká KV příhoda, postižení ledvin, retinopatie, ICHDK, demence, maligní nádor, hospitalizace nebo úmrtí) během následujících 6 let. Zahrnují mladší věk, ženské pohlaví, nebělošskou rasu, kratší trvání DM2, absenci KVO, celoživotní nekuřáctví, větší sílu stisku ruky, dobré kognitivní funkce, vyšší index kotníkových tlaků, nižší BMI, nižší index renálního onemocnění a absenci preskripce blokátorů systému renin-angiotenzin a β -blokátorů, z proteinů pak růstový diferenciační faktor 15, KIM1 (kidney injury molecule-1), NT-proBNP, uromodulin, CRP, faktor VII a feritin.

Zdroj: Mohammedi K, Hess S, McQueen M, et al. Determinants of serious health outcome-free status in middle-aged and older people with

dysglycaemia: Exploratory analysis of the ORIGIN trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Aug; 26(8): 3272-3280.

<https://doi.org/10.1111/dom.15654>

15

Nedávná studie hodnotila souvislost mezi adhezencí k aplikaci injekcí inzulínu, používáním chytrých inzulínových per a kompenzací glykemie na základě dat z reálné praxe ze 16 zemí u dospělých, kteří si sami aplikují bazální inzulín degludec a bolusový inzulín pomocí chytrých inzulínových per NovoPen 6 nebo NovoPen Echo Plus, a současně používají kontinuální monitorování koncentrace glukózy. Ukázala, že s klinicky významným zhoršením TIR je spojeno vynechání 2 dávek bazálního nebo 4 dávek bolusového inzulínu během 14 dní.

Zdroj: Danne TPA, Joubert M, Hartvig NV, et al. Association Between Treatment Adherence and Continuous Glucose Monitoring Outcomes in People With Diabetes Using Smart Insulin Pens in a Real-World Setting. *Diabetes Care.* 2024 Jun 1; 47(6): 995-1003.

<https://doi.org/10.2337/dc23-2176>

Máte zájem dostávat ZDARMA do Vaší schránky tento časopis?



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



Stručně ze 60. kongresu EASD

9.–13. září 2024 proběhl v Madridu 60. výroční kongres EASD. Přinášíme stručný souhrn populárních novinek z tohoto odborného setkání, které probíhalo prezenční i virtuální formou.

Zvýšená hladina interleukinu 6 jako prediktor rizika maligních nádorů u diabetiků

U pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 2. typu (DM2) byla zjištěna významná souvislost mezi zvýšením hladiny interleukinu 6 (IL-6) a rizikem maligních nádorů souvisejících s obezitou (karcinom prsu, ledviny, dělohy, štítné žlázy, ovaria, gastrointestinální karcinomy a mnohočetný myelom). Toto zjištění dává možnost identifikovat jedince se zvýšeným rizikem pomocí jednoduchého krevního testu. Dánští autoři v této studii hodnotili IL-6, tumor nekrotizující faktor α (TNF- α) a C-reaktivní protein (CRP) jako potenciální prediktivní biomarkery maligních nádorů spojených s obezitou u jedinců s nově diagnostikovaným DM2 s negativní onkologickou anamnézou. Zařazeno bylo 6 466 pacientů (medián věku 60,9 roku, 40,5 % žen). Během mediánu sledování 8,8 roku se maligní nádor související s obezitou objevil u 327 z nich. S rizikem takového nádoru souvisela jen vstupní hladina IL-6. Na každé zvýšení hladiny IL-6 o 1 směrodatnou odchylku vzrostlo (dle 3 adjustovaných modelů) riziko maligního nádoru spojeného s obezitou o 19 %. Vysvětlením může být mírný chronický zánět, na jehož přítomnost zvýšení IL-6 ukazuje. Použití hladiny IL-6 po přidání ke známým rizikovým faktorům lehce zpřesňuje predikci rizika maligních nádorů spojených s obezitou.

Zdroj: Bennetsen M, Thomsen R, Laurberg T, et al. Circulating levels of interleukin-6 predict risk of obesity-related cancers in patients with recently diagnosed type 2 diabetes. Abstracts from the 2024 Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine. *J Gen Intern Med* 2024; 39(Suppl 2): 137–1008. Abstrakt 1026.

Čas strávený v hyperglykemii, nikoliv v hypoglykemii, je prediktorem mortality u starších diabetiků

Prospektivní studie HYPOAGE zahrnující pacienty s DM2 starší 75 let, kteří alespoň 28 dní používali kontinuální monitorování glukózy (CGM), ukázala, že 30,5 % těchto nemocných tráví v hyperglykemii (glykemie > 13,9 mmol/l) větší procento času (TAR, time above range) než je doporučeno. Pacienti s > 10 % TAR měli významně nižší 2leté přežití než pacienti s < 10 % TAR (poměr rizik 0,59, $p = 0,05$). Naopak, podíl času stráveného v hypoglykemii (glykemie < 3,9 mmol/l TBR, time below range) přesahující 1 % se zvýšenou mortalitou nesovisel ($p = 0,41$). V této studii bylo sledováno 141 pa-

cientů od září 2017 do července 2023. Jejich průměrný věk byl 81,5 roku, 57 % bylo mužů, 55 % pacientů splňovalo kritéria křehkosti, jejich průměrná hladina HbA_{1c} byla 63 mmol/mol, průměrný BMI 30,3 kg/m² a 21 % z nich žilo v domě s pečovatelskou službou. Multivariační analýza ale významnou souvislost TAR > 10 % se zvýšenou mortalitou neprokázala. V této analýze byla nezávislým prediktorem mortality variabilita glykemie. Pacienti s koeficientem variability > 36 % měli o 43 % nižší pravděpodobnost 2letého přežití než pacienti s variabilitou ≤ 36 % ($p = 0,03$). Tyto výsledky doplňují data ze studie HYPOAGE o nadměrné léčbě diabetu u starších nemocných, která uvádíme na str. 123–124.

Zdroj: Bergenstal RM, Hirsch IB, Repetto E, et al. Time above range and not time below range is associated with mortality in older patients with type 2 diabetes: results from the HYPOAGE study. Abstracts from the 2024 Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine. *J Gen Intern Med* 2024; 39(Suppl 2): 137–1008. Abstrakt 191.

Při startu a přistání letadla se mění výdej inzulinu inzulinovou pumpou

Pokud jedinec, který používá inzulinovou pumpu, cestuje letadlem, dochází při startu (cca 20 min.) ke zvýšení dávky podaného inzulinu o 0,6 jednotky, během přistání se dávka inzulinu naopak o 0,5 jednotky sníží. Jak ukázal nový výzkum, je to dáno změnami tlaku v kabině letadla. Tento fenomén (který byl poprvé popsán v roce 2011) není ovlivněn typem pumpy, objevuje se u všech inzulinových pump včetně uzavřených smyček. Někteří odborníci navrhuji určitá opatření k potlačení tohoto jevu, např. dočasné odpojení přívodu inzulinu nebo malou svačinu během startu, popř. svačinu a bolusovou dávku po přistání. Jiní považují tyto změny za tak málo významné, že není nutné vyvíjet snahy na jejich nápravu. Při cestě letadlem se podle nich mění tolik faktorů ovlivňujících dávku a potřebu inzulinu, že tento fenomén má minimální význam. Každopádně se odborníci shodují, že používání inzulinových pump během letu je bezpečné, a že by pacienti měli být o popsaném fenoménu změny dávky inzulinu při startu a přistání letadla informováni. Výrobci pump navrhuji častější kontrolu koncentrace glukózy během letu.

Zdroje: 1. Fan K, Paterson M, Manoli A, et al. Simulated commercial flights and the effects of atmospheric pressure changes on insulin pump delivery. Abstracts from the 2024 Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine. *J Gen Intern Med* 2024; 39(Suppl 2): 137–1008. Abstrakt 836. 2. Air Travel Alters Insulin Pump Delivery on Takeoff, Landing - Medscape - September 27, 2024.



Používání kontinuálního monitorování glukózy snižuje u pacientů s DM2 riziko hospitalizace bez ohledu na inzulinoterapii

U pacientů s diabetem 2. typu (DM2) zlepšuje kontinuální monitorování glukózy (CGM) nejen kompenzaci glykemie, ale snižuje i riziko hospitalizací, a to nezávisle na tom, zda užívají inzulín a v jakém režimu. Do této studie bylo zařazeno 74 679 pacientů s DM2, u nichž bylo zahájeno CGM. Byli rozděleni do tří přibližně stejně velkých skupin: 1) bez užívání inzulínu, 2) s užíváním pouze bazálního inzulínu a 3) s užíváním bazálního i bolusového inzulínu. Data o hospitalizacích u nich byla analyzována za období posledních 6 měsíců před zahájením CGM a během prvních 12 měsíců s CGM. Počet hospitalizací před CGM (14 147) klesl o 23,1 % během prvních 6 měsíců CGM a o 18,8 % během prvních 12 měsíců CGM. Podíl akutních hospitalizací souvisejících s diabetem (hypoglykemie, diabetická ketoacidóza aj.) klesl po 6 i 12 měsících zhruba o polovinu, podíl akutních příhod souvisejících s diabetem vyžadujících návštěvu pohotovosti klesl o třetinu. Pokles byl podobný ve všech skupinách. Během 12 měsíců se snížil podíl všech hospitalizací o 10,1 % u pacientů bez inzulínu ($p < 0,0001$), o 13,9 % u pacientů s bazálním inzulínem ($p < 0,0001$) a o 22,6 % u pacientů s režimem bazál-bolus ($p = 0,0025$). Ve všech skupinách významně klesl i podíl akutních hospitalizací souvisejících s diabetem (o 31 %, o 47 %, resp. o 52 %) i podíl akutních příhod souvisejících s diabetem vyžadujících návštěvu pohotovosti (o 31 %, o 28 %, resp. o 37 %). Práce byla kromě prezentace na EASD publikována v září 2024 v časopise *Diabetes, Obesity and Metabolism*.

Zdroj: Garg SK, Hirsch IB, Repetto E, et al. Impact of continuous glucose monitoring on hospitalizations and glucose control in people with type 2 diabetes: real-world analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Sep 12.

Léčba diabetu 2. typu SGLT2 inhibitory snižuje riziko neurodegenerativních onemocnění

Velká korejská populační kohortová studie ukázala, že pacienti s diabetem 2. typu (DM2), kteří užívají SGLT2 inhibitory, mají nižší riziko Alzheimerovy choroby (AD), vaskulární demence a Parkinsonovy choroby (PD), než pacienti, kteří užívají jiná antidiabetika. Tato retrospektivní studie hodnotila data více než 1,3 milionu pojištěnců s DM2 starších 40 let, u nichž byla v letech 2014 až 2019 nasazena antidiabetická léčba. Do analýzy bylo zařazeno 179 431 párů pacientů s odpovídajícím propensity skóre po vyloučení jedinců s neurodegenerativním onemocněním, maligním onemocněním a užíváním GLP-1 RA. Průměrný věk zařazených byl 58 let a 58 % tvořili muži. Během mediánu sledování 2,88 roku činila incidence demence nebo PD 6 837 případů. Po úpravě na hlavní potenciálně zavádějící parametry bylo uží-

vání SGLT2 inhibitorů v porovnání s užíváním jiných antidiabetik (mimo GLP-1 RA) spojeno s poklesem rizika vzniku AD o 19 %, rizika vaskulární demence o 31 % a rizika PD o 20 %. Se SGLT2 inhibitory bylo riziko jakékoliv demence nižší o 21 % a riziko jakékoliv z těchto tří neurodegenerativních nemocí o 22 % v porovnání s jinými antidiabetiky. Tento přínos nebyl ovlivněn věkem, pohlavím, BMI, hodnotou krevního tlaku, glykemií, lipidovým profilem, funkcí ledvin, přítomností diabetických komplikací, komorbiditami ani průvodní léčbou.

Zdroj: Kim H, Biessels G, Yu M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and risk of dementia and parkinson's disease among patients with type 2 diabetes. Abstracts from the 2024 Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine. *J Gen Intern Med* 2024; 39(Suppl 2): 137–1008. Abstrakt 51.

Doložen přínos kombinace semaglutidu s inzulinem icodec v léčbě diabetu 2. typu

Zatím zkoušená kombinace semaglutidu s inzulinem icodec (IcoSema) podávaná 1x týdně prokázala přínos u pacientů s DM2, kteří nedosahovali cílů glykemické kompenzace s jednou z obou uvedených látek. Jedná se o výsledky tří 52týdenních, multicentrických, randomizovaných, otevřených studií z programu COMBINE.

Studie COMBINE 1 ($n = 646$) porovnávala IcoSema se samotným inzulinem icodec 1x týdně. Ukázala významně větší pokles HbA_{1c} a tělesné hmotnosti, nižší výskyt klinicky významných/závažných hypoglykemií, vyšší podíl času v cílovém rozmezí glykemie (TIR) a nižší podíl času nad cílovým rozmezím glykemie (TAR) ve skupině s IcoSema. Neobjevily se žádné nové bezpečnostní signály.

Studie COMBINE 2 ($n = 342$) porovnávala IcoSema se semaglutidem 1x týdně. Léčba IcoSema byla spojena s větším poklesem HbA_{1c} , ovšem pokles tělesné hmotnosti byl větší při léčbě samotným semaglutidem. Mezi terapeutickými skupinami nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu klinicky významné/závažné hypoglykemie, ani ve výskytu nežádoucích příhod včetně gastrointestinálních.

Studie COMBINE 3 ($n = 679$) porovnávala IcoSema s inzulínem glargin a aspart v režimu bazál-bolus a ukázala srovnatelný pokles HbA_{1c} a srovnatelný TIR, přičemž s IcoSema byl zjištěn významně nižší podíl času pod cílovým rozmezím glykemie (TBR) a výskyt klinicky významných/závažných hypoglykemií, významně větší pokles tělesné hmotnosti a častější gastrointestinální nežádoucí účinky.

Zdroj: Icodec + Semaglutide Combo Shows Benefit in Type 2 Diabetes. *Medscape*. 2024 September 12.

(red)



Kouření jako rizikový faktor – aktuality

Přednášel prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha

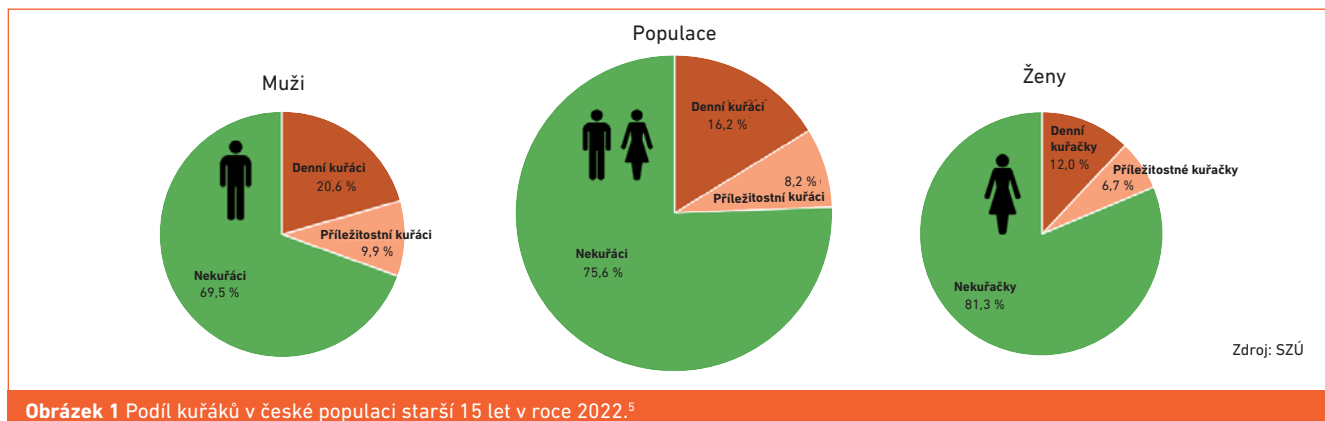
Na vzdělávacím semináři „Léčba diabetika v praxi“, který proběhl v Praze 30. 10. 2024, zazněla přednáška věnovaná konceptu snižování škodlivosti tabáku. Prof. Štěpán Svačina předeslal, že v ČR stále kouří čtvrtina populace starší 15 let a tento podíl v posledních letech neklesá. Je dobře známo, že kouření je významnou preventabilní příčinou morbidity a mortality a je spojeno především se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (KVO), maligních nádorů a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Hlavní příčinou těchto zdravotních rizik není nikotin, který má na svědomí vznik závislosti na kouření, ale toxické látky a karcinogeny vznikající při spalování tabáku. Ponechání nikotinu závislým kuřákům při maximálním snížení expozice škodlivinám z tabákového kouře je podstatou konceptu snižování škodlivosti tabáku a vývoje bezdýmných tabákových výrobků, jako jsou e-cigarety nebo produkty s nahříváním tabákem. Preklinické studie ukázaly, že v porovnání s referenční cigaretou je užívání těchto výrobků spojeno se snížením obsahu škodlivých nebo potenciálně škodlivých látek o 92–97 %. Dosavadní klinické studie dokládají příznivý akutní i chronický vliv přechodu z kouření na užívání nahřívání tabáku na biomarkery klinického rizika oproti pokračujícímu kouření cigaret. Příklad Švédska naznačuje, že při důsledném uplatňování kontroly užívání tabáku, dostupnosti alternativních nikotinových produktů a odstupňovaném zdanění, lze dosáhnout < 5% prevalence kouření, která je ve Švédsku provázena nejnižší incidencí karcinomu plic u mužů v EU27. Koncept snižování škodlivosti tabáku se stává tématem na významných mezinárodních kongresech a prezentovaná sdělení z různých zemí světa ukazují, že bezdýmné tabákové a nikotinové výrobky mohou kuřákům pomoci omezit nebo zcela zanechat kouření. Vedle dostupnosti bezdýmných alternativ pro kuřáky, kteří nemohou nebo nechtějí přestat kouřit, je ale třeba také zajistit, aby nekuřáci s užíváním těchto výrobků nezačínali. Stále platí, že největším zdravotním přínosem je nikotin a tabák vůbec neužívat.

Prevalence kouření ve světě a v ČR

Prevalence kouření cigaret dosáhla celosvětově svého plató v roce 1990 a od té doby výrazně neroste, ale ani neklesá. V roce 2019 kouřilo podle odhadů 1,1 miliardy obyvatel planety, a to 33 % mužů a 7 % žen. Kouření cigaret je jednou z předních preventabilních příčin morbidity a mortality. Nejvíce úmrtí v důsledku kouření je spojeno s KVO, onkologickými diagnózami a CHOPN. Podle publikovaných studií vede

zanechání kouření u osob bez KVO v anamnéze ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod o 7–47 %.¹⁻⁴

Jak ukázal národní výzkum užívání tabáku a alkoholu, v roce 2022 kouřilo 24,4 % obyvatel ČR starších 15 let, což zahrnovalo 16,2 % denních kuřáků a 8,2 % příležitostných kuřáků. Více kuřáků bylo mezi muži, 30,5 %, žen kouřilo 18,7 % (obr. 1). Jedná se o kuřáky cigaret, dýmek, doutníků, doutníčků a vodních dýmek.⁵



Obrázek 1 Podíl kuřáků v české populaci starší 15 let v roce 2022.⁵



Z denních kuřáků vykouřili muži průměrně 13,2 cigaret/ /den, ženy 9,7. Kromě toho je tabákovému kouři v podobě pasivního kouření vystaveno 14,7 respondentů tohoto průzkumu v domácím prostředí, z nichž je 23,9 % ve věku 15–24 let. Na pracovišti je navzdory zákonem stanovené ochraně vystaveno pasivnímu kouření 21,1 % respondentů, z nichž je 16,8 % nekuřáků.

Doporučení přestat kouřit dostalo v roce 2022 od svého lékaře 30,6 % kuřáků (v porovnání s 37,7 % v roce 2021), ale jen 5,2 % byla nabídnuta léčba. Přestat kouřit se pokusilo 27,1 % kuřáků (v porovnání s 30,4 % v roce 2021).⁵

Pokud se týká formy konzumace tabáku a nikotinu, většina kuřáků používala klasické cigarety, 10,2 % elektronické cigarety (24,9 % v kategorii 15–24 let), 6,6 % nahřívání tabák (9,0 % v kategorii 15–24 let), 5,0 % orální, šňupací a další formy tabáku, které se vkládají do úst, ale nekouří se a 2,8 % používala nikotinové sáčky bez obsahu tabáku (9,0 % v kategorii 15–24 let). Jako nejčastější důvody k používání elektronických cigaret uváděli respondenti vnímání menší škodlivosti pro zdraví (36,2 %), experimentování (27,7 %) a větší toleranci okolí k elektronickým cigaretám (26,8 %).⁵

Nikotin je návyková látka, nikoliv hlavní škodlivina při kouření

Látkou, která je příčinou nemocí způsobených kouřením, není navzdory přesvědčení mnohých nikotin. Nikotin je návyková látka a teratogen představující riziko pro vyvíjející se plod. Není ale primární příčinou nemocí souvisejících s kouřením. Příčinou morbidity a mortality spojené s kouřením jsou především toxiny a karcinogeny v tabákovém kouři.⁶

Nikotin je tedy jako návyková látka způsobující závislost na kouření jádrem problému, ale také středobodem řešení.⁷

Bezdýmné produkty s nikotinem

Toho využívají inhalační bezdýmné výrobky s nikotinem. V e-cigaretách není obsažen tabák, ale pouze nikotin. Zařízení pro nahřívání tabáku tabák používají, ale vycházejí z faktu, že produkce škodlivých sloučenin je závislá na teplotě. Při spalování tabáku hořením (> 500 °C), ke kterému dochází při kouření cigaret, vzniká přes 6 000 látek, z nichž bylo asi 100 klasifikováno jako škodlivé nebo potenciálně škodlivé. Tyto látky se začínají tvořit při teplotách nad 400 °C.^{8,9} Pokud se tabák nahřívá na nižší teploty, produkce většiny těchto škodlivin se eliminuje (obr. 2).

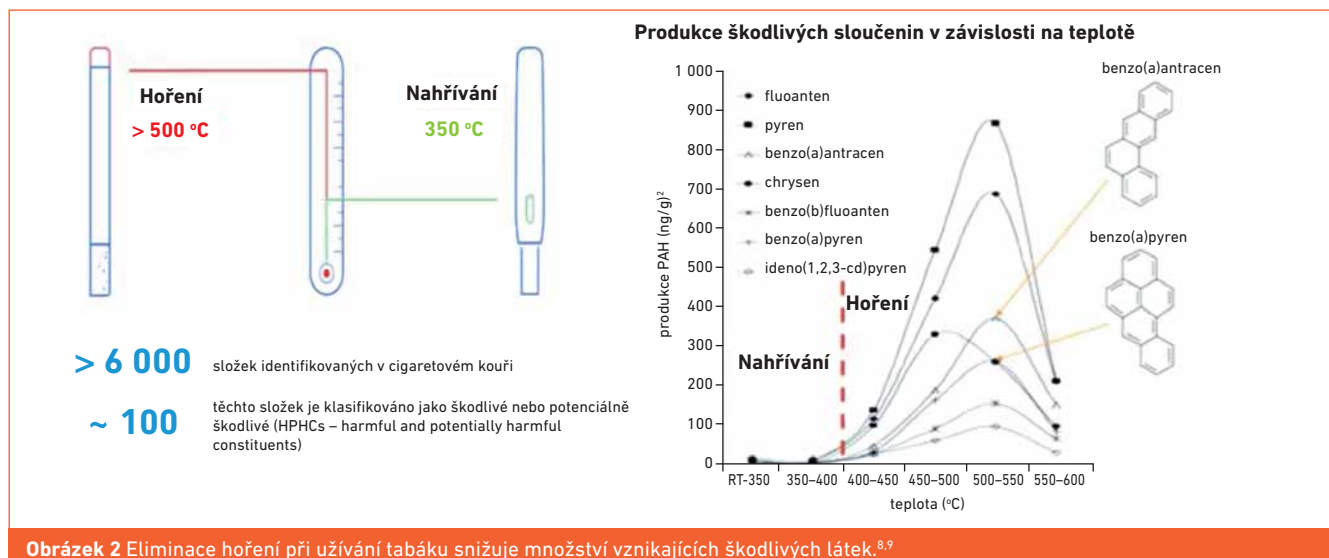
Snížení množství škodlivých látek při nahřívání namísto spalování tabáku

Množství škodlivin vznikajících při nahřívání tabáku bylo hodnoceno v preklinických studiích.

Analýza FDA-93 sledovala více než 93 sloučenin v aerosolu nahřívání tabáku (THS). Ukázala průměrné snížení obsahu škodlivých nebo potenciálně škodlivých složek v porovnání s referenční cigaretou 3R4F o 92–97 % podle skupin onemocnění.¹⁰

Klinické studie vlivu přechodu z kouření cigaret na nahřívání tabák na biomarkery zdravotního rizika

Přehled klinických studií s nahříváním tabákem publikovaný v roce 2022 shrnul informace ukazující příznivý vliv na



Obrázek 2 Eliminace hoření při užívání tabáku snižuje množství vznikajících škodlivých látek.^{8,9}



biomarkery klinického rizika při užívání nahříváného tabáku oproti kouření cigaret.⁴

Italská studie hodnotila KV riziko u 20 aktivních kuřáků podle oxidačního stresu, aktivace trombocytů, dilatace tepny zprostředkovaná průtokem (FMD) a krevního tlaku. Účastníci studie postupně užíli 1 konvenční cigaretu, 1 náplň s nahříváním tabákem a 1 jednorázovou e-cigaretu, vždy s týdenní vymývací periodou. Jak ukázaly výsledky, při užití alternativních produktů (nahříváného tabáku i e-cigaret) došlo ke snížení akutních účinků na všechny sledované biomarkery spojené s rozvojem KVO oproti konvenční cigaretě.^{4,11}

Řecká studie porovnávala vliv nahříváného tabáku s kouřením cigaret na biomarkery KV rizika v akutní a v chronické fázi. Zařadila 50 kuřáků bez známého KVO. V akutní fázi byl měřen vydechaný CO_2 , rychlost šíření pulsní vlny (PWV) a koncentrace malondialdehydu a tromboxanu B2 za hodinu po vykouření 1 cigarety a po užití 1 náplně s nahříváním tabákem v překříženém designu. Výsledky ukázaly, že užívání nahříváného tabáku v porovnání s kouřením cigaret méně ovlivnilo PWV a nemělo nepříznivý vliv na koncentraci vydechaného CO_2 , ani na ostatní biomarkery.^{4,12} V chronické fázi bylo sledováno 50 bývalých kuřáků, kteří přešli na užívání nahříváného tabáku, v porovnání s kontrolní skupinou 25 aktivních kuřáků cigaret. Po 1 měsíci u nich byly hodnoceny stejné parametry jako v akutní fázi, a navíc index práce myokardu, rezerva koronárního průtoku, celková arteriální tuhost a FMD. Přechod na nahřívání tabák oproti pokračujícímu kouření cigaret zlepšil všechny sledované biomarkery. Autoři došli k závěru, že užívání nahříváného tabáku má na vaskulární a srdeční funkce méně nepříznivý vliv než kouření cigaret.^{4,12}

Studie provedená ve Švýcarsku randomizovala kuřáky cigaret k pokračujícímu kouření jejich oblíbené značky (n = 496) nebo k užívání nahříváného tabáku (n = 488) po dobu 6 měsíců. Teplota nahříváného tabáku byla maximálně 350 °C a z jedné náplně bylo využitelných 1,21 mg nikotinu. Hodnocenými parametry byly usilovně vydechovaný objem vzduchu za první sekundu (FEV_1) po podání bronchodilatancia jako % predikované FEV_1 (jako ukazatel poškození plicních funkcí), celkový 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL, pro posouzení genotoxicity a potenciálu vzniku malignit), 8-epi-prostaglandin $F_2\alpha$ (8-epi-PGF, k posouzení oxidačního stresu s možným dopadem na KVO, CHOPN, malignity), počet leukocytů (jako markeru zánětu), karboxyhemoglobin (COHb, pro posouzení akutních účinků), solubilní intercelulární adhezivní molekula 1 (sICAM-1, pro zhodnocení dysfunkce endotelu), 11-dehydrotromboxan B2 (11 DT X-B2, pro zhodnocení vlivu na srážlivost krve) a HDL cholesterol (pro zhodnocení

metabolismu lipidů). Po 6 měsících došlo u jedinců, kteří přešli na THS, ke zlepšení 5 z 8 sledovaných parametrů (HDL cholesterolu, počtu leukocytů, FEV_1 , COHb, celkového NNAL), po 1 roce bylo zjištěno významné zlepšení všech parametrů oproti vstupu do studie v porovnání s pokračujícím kouřením. Hladina nikotinu byla u obou skupin podobná.^{4,13,14}

Koncept snižování škodlivosti tabáku

V roce 2020 americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) vydal rozhodnutí o tabákovém výrobku s modifikovaným rizikem pro výrobky s nahříváním tabákem, které uvádí, že tabákový výrobek s modifikovaným rizikem se sníženou mírou expozice je vhodný k podpoře ochrany veřejného zdraví a má potenciál prospět zdraví populace jako celku. Tyto výrobky jsou k dispozici pouze pro dosavadní kuřáky v rámci přístupu snižování škodlivosti tabáku (THR, tobacco harm reduction).

Na 6. vědeckém zasedání věnovaném THR v roce 2023 vysvětlil prof. Ignatios Ikonomidis, že cílem konceptu THR je umožnit dospělým kuřákům, kteří nedokážou, nemohou nebo nechtějí přestat kouřit, užívání nikotinu ve výrobcích s nižším rizikem škodlivého dopadu na zdraví.¹⁵ Koncept je podobný programům, které se snaží snižovat následky užívání návykových látek u závislých lidí, jako je např. zpřístupnění výměny použitých jehel u závislých uživatelů injekčních drog v prevenci HBV, HCV a HIV/AIDS.¹⁵

Z 27 evropských zemí je nejnižší prevalence kouření ve Švédsku. V roce 2022 tam kouřilo 5,6 % populace, což je cíl, kterého chce EU27 dosáhnout do roku 2040. Jak vysvětlil na 6. vědeckém zasedání věnovaném THR v roce 2023 prof. Andrzej Fal, bylo toho dosaženo: 1) důsledným uplatňováním tradičních nástrojů kontroly tabáku spolu se zdravotní osvětou populace, 2) zajištěním dostupnosti všech alternativních nikotinových produktů v široké nabídce různých příchutí a koncentrací nikotinu, které jsou pro kuřáky dostatečně přijatelné, aby k nim přešli od klasických cigaret, a 3) odstupňováním zdanění tabákových výrobků podle míry jejich zdravotního rizika, kdy „nižší riziko = nižší daň“.¹⁶ Výsledkem toho je, že v porovnání s průměrem zbytku EU27 má Švédsko o 44 % méně úmrtí v souvislosti s kouřením, o 41 % nižší výskyt karcinomu plic a o 38 % nižší mortalitu na maligní nádory.¹⁶

Odvykání kouření s využitím bezdýmných tabákových výrobků – téma velkých lékařských kongresů

Na 6. vědeckém zasedání věnovaném THR v roce 2023 prezentoval prof. Pasquale Caponnetto výsledky klinické stu-



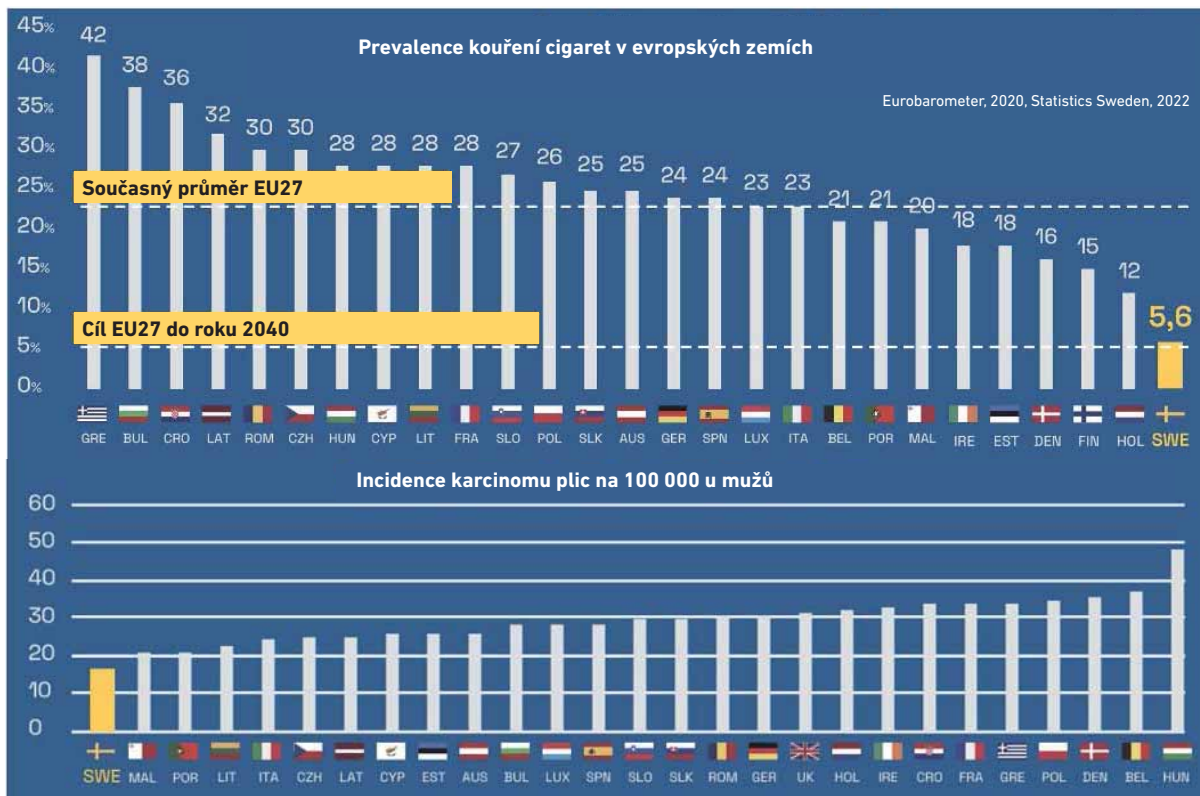
die CAESEFIRE, která jako první přinesla důkaz o účinnosti nahřívání tabáku při odvykání kouření. V této studii bylo 211 aktivních kuřáků, kteří neměli v úmyslu přestat kouřit, randomizováno k užívání nahřívání tabáku nebo e-cigaret. Současně všichni podstoupili poradenství k odvykání kouření. Primárním cílem bylo dosáhnout nepřetržité abstinence od kouření (CAR, z angl. continuous abstinence rate) potvrzené koncentrací oxidu uhelnatého ve vydechaném vzduchu, od 4. do 12. týdne. Výsledky ukázaly non-inferioritu užívání nahřívání tabáku v porovnání s e-cigaretami, které se jako doporučená pomůcka pro odvykání kouření využívají např. ve Velké Británii. S nahříváním tabákem bylo dosaženo CAR u 39,1 % uživatelů, s e-cigaretou u 30,8 % ($p = 0,20$). Autoři došli k závěru, že výrobky s nahříváním tabákem mohou být vedle e-cigaret rovnocenným doplňkem arzenálu nástrojů k odvykání kouření.¹⁷

Problematice bezdýmných tabákových výrobků a jejich významu při odvykání kouření bylo věnováno celé sympozium na kongresu **Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) 2024**. Z jednotlivých přednášek vyplynulo, že:¹⁸

- existují důkazy o významně nižším obsahu škodlivých látek v e-cigaretách oproti klasickým cigaretám,

- e-cigarety jsou určeny výlučně pro dospělé kuřáky, přičemž regulace jejich dostupnosti se v jednotlivých zemích liší od liberálního přístupu po absolutní zákaz,
- země s vyšší dostupností e-cigaret jsou zpravidla blíže cíli stát se „zemí bez kouře“ definovanou jako < 5 % kuřáků cigaret v populaci,
- úspěšnost e-cigaret při odvykání kouření je vyšší než u nikotinové substituční terapie,
- některé lékařské společnosti a národní vlády využití e-cigaret zařazují do odborných doporučení léčby závislosti na tabáku,
- existuje potřeba správného vyvážení prospěchu e-cigaret pro dospělé kuřáky oproti riziku jejich užívání u dětí a mladistvých.

Na tomto sympoziu mimo jiné zaznělo, že „Existují důkazy s vysokou mírou jistoty, že e-cigarety s nikotinem zvyšují míru odvykání kouření ve srovnání s nikotinovou substituční terapií, a důkazy se střední mírou jistoty, že zvyšují míru odvykání kouření ve srovnání s elektronickými cigaretami bez nikotinu“,¹⁹ a že „Změny v prevalenci užívání e-cigaret v Anglii byly pozitivně spojeny s úspěšností pokusů o odvykání. Pokud je tato souvislost kauzální, pak se zdá, že pou-



Obrázek 3 Nejnížší prevalence kouření a nejnižší incidence karcinomu plic u švédských mužů v rámci EU27.¹⁶



žívání e-cigaret při pokusech o odvykání pomohlo od roku 2013 v Anglii každoročně úspěšně přestat kouřit 30 000 až 50 000 dalším kuřákům.²⁰

Téma snižování škodlivosti tabáku nezůstalo bez povšimnutí ani na kongresu **Evropské kardiologické společnosti (ESC)** na přelomu srpna a září **2024** v Londýně. Prof. Ignatios Ikonomidis zde prezentoval klinickou studii, která proovnávala účinek různých forem užívání nikotinu na endoteliální glykokalyx. Zařadila 50 aktivních dospělých kuřáků, kteří byli randomizováni k užívání nahřívání tabáku ($n = 25$), nebo e-cigaret ($n = 25$). Další 25 dospělých kuřáků pokračovalo v kouření cigaret a tvořilo kontrolní skupinu. Měřena byla hraniční perfundovaná zóna (PBR) sublingvální arteriální mikrocirkulace, koncentrace CO_2 ve vydechaném vzduchu a hladina kotininu (metabolit nikotinu) v krvi. Přechod na nahřívání tabák vedl po 1 měsíci k významnému zlepšení vaskulární integrity arteriol o průměru 20–25 μm v porovnání s výchozí hodnotou (PBR_{20-25} 2,55 vs. 2,34 μm , $p = 0,002$). Při přechodu na e-cigarety byl stav beze změny, při pokračujícím kouření cigaret bylo pozorováno další významné zhoršování ($p > 0,05$). Hladiny kotininu byly ve všech skupinách podobné. Poškození vaskulární integrity u kuřáků cigaret tedy bylo nezávislé na spotřebě nikotinu a pravděpodobně souviselo s vyšší expozicí toxickým emisím v cigaretovém kouři v porovnání s aerosolem z bezdýmých alternativ.²¹

Závěr

Jako závěr lze použít souhrn sdělení MUDr. Dimitri Richtera, který na stejném kongresu uvedl, že inovativní tabákové a nikotinové výrobky (elektronické cigarety, nahřívání tabák, nikotinové sáčky) představují nové a náročné téma pro lékaře. Přibývá důkazů, že tyto výrobky mohou kuřákům pomoci omezit nebo zcela zanechat kouření. Nezávislé studie, hodnocení regulačních orgánů (v USA, v Řecku) a epidemiologické údaje ze Švédska ukazují, že tyto výrobky mohou při přechodu z kouření cigaret snížit expozici toxickým látkám a pravděpodobně snížit zdravotní rizika. Trh s bezdýmými tabákovými a nikotinovými výrobky musí být ovšem striktně regulován, aby nekuřáci, především mladiství, nezačínali s užíváním tabáku/nikotinu, a zároveň aby byly nikotinové/tabákové výrobky dostupné dospělým kuřákům, kteří nemohou nebo nechtějí přestat kouřit, s cílem snížení zdravotních rizik.

Stále platí, že kouření zabíjí a že nejlepší volbou je zcela zanechat užívání tabáku a nikotinu.

(red)

Zdroje:

1. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 1982 Sep 24; 248(12): 1465-77.
2. Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet*. 1981 Dec 12; 2(8259): 1303-1310.
3. Hurt RD, Weston SA, Ebbert JO, et al. Myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, before and after smoke-free workplace laws. *Arch Intern Med*. 2012 Nov 26; 172(21): 1635-1641.
4. Zimlichman R, Scotti E, Plebani G. Heated Tobacco Products and Cardiovascular Disease: A Narrative Review of Peer-Reviewed Publications. *EMJ Cardiol*. 2022; 10[Suppl 6]: 2-10.
5. Národní výzkum užívání tabáku a alkoholu v České republice 2022 (NAUTA). Státní zdravotní ústav, 1. vydání, Praha 2023, ISBN 978-80-7071-433-1.
6. NICE Public Health Guidance: Tobacco: Harm Reduction Approaches to Smoking (2013). Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph45>.
7. Mitch Zeller, director of US FDA's Center for Tobacco Products; Presentation at Food and Drug law Institute Conference (Washington 26 October 2017).
8. Baker RR. Temperature variation within a cigarette combustion coal during the smoking cycle. *High Temp. Sci*. 1975; 7: 236-247.
9. McGrath TE, Wooten JB, Chan WG, Hajaligol M. Formation of polycyclic aromatic hydrocarbons from tobacco: The link between low temperature residual solid (char) and PAH formation. *Food and Chemical Toxicology*. 2007 June; 45(6): 1039-1050.
10. FDA. Scientific Review of Modified Risk Tobacco Product Application. Dostupné na: <https://www.fda.gov/media/139796/download?attachment>.
11. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, et al. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR - VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019 Mar 19; 8(6): e010455.
12. Ikonomidis I, Vlastos D, Kosteli G, et al. Differential effects of heat-not-burn and conventional cigarettes on coronary flow, myocardial and vascular function. *Sci Rep*. 2021 Jun 3; 11(1): 11808.
13. Lüdicke F, Ansari SM, Lama N, et al. Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically Relevant Biomarkers to Assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Nov; 28(11): 1934-1943.
14. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Donelli A, et al. Reduction in Exposure to Selected Harmful and Potentially Harmful Constituents Approaching Those Observed Upon Smoking Abstinence in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 1). *Nicotine Tob Res*. 2020 Apr 17; 22(4): 539-548.
15. Ikonomidis I. Goals of the 6th Scientific Summit on THR. Předneseno na 6th Scientific Summit on THR v Aténách 2023.
16. Fal A. On our way to a smoke free world – a common point of view of public health and economy. Předneseno na 6th Scientific Summit on THR v Aténách 2023.
17. Caponnetto P. Comparing the effectiveness, tolerability, and acceptability of heated tobacco products and refillable electronic cigarettes for cigarette substitution. Předneseno na 6th Scientific Summit on THR v Aténách 2023.
18. McNeill A, Youdan B, Warner KE. The Place of E-Cigarettes in Smoking Cessation Treatment and Policy: Approaches From Around the World (Education Session). Prezentováno na kongresu ASCO 2024.
19. Lindson N, Butler AR, McRobbie H, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jan 8; 1(1): CD010216.
20. McNeill A. The Role of Vaping in England's Smokefree 2030 Strategy: Evidence on Vaping Health Risks & as a Tool to Stop Smoking. Prezentováno na kongresu ASCO 2024.
21. Ikonomidis I, Katogiannis K, Kourea K, et al. Differential effects of heat-not-burn, electronic, and conventional cigarettes on endothelial glyco-calyx. *Eur Heart J Imaging Methods Pract*. 2023 Jul 7; 1(1): qyad008.
22. Richter D. Is vaping better than smoking? Differences between the UK and European countries. Prezentováno na výročním kongresu ESC 2024.



Od nenahraditelného metforminu k metforminu XR

3. díl – Metformin XR v datech z reálné praxe České republiky

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

Jsou dva světy, jeden ideální (správněji asi idealizovaný), který míváme ve své mysli, ve svých snech a představách. Druhým světem je syrová realita bez příkras a přídomek. Ten první je pro nás nadějí, bez které by nemělo smysl žít. Ten druhý nám stále připomíná, že pořád jenom a jenom kloužeme po povrchu skutečností, a čím více se noříme do hloubky poznání, tím více je nám připomínáno, že cesta k pochopení všeho je skutečně velmi a velmi dlouhá, cíl je v nedohlednu. A abychom to nevzdali, tvoříme si ty idealistické ideální světy.

Nechám stranou vše, co mi hnedle tane na mysli ve vztahu k dnešním narativům, které jsou zapleveleny idealizovanými představami o přírodě a člověku (stejně nevím, jestli je to řízeno ku prospěchu těch skrývajících se ve tmě, nebo je to jen sukus lidské blbosti), a přiznám se k mému střetu mnou idealizovaného světa logiky, pochopení souvislostí a maximalizace optimálního využití originálního metforminu XR (MET XR) s krutou, nekompromisní a drsnou realitou. Základní informace o přínosu molekuly metforminu a výhodných důsledcích příznivé farmakodynamiky originální formy MET XR pojednaly dva první díly našeho seriálu. To byl ten ideální, barevný, pozitivní a racionální svět. V tomto díle realistický pohled a běžná praxe prostřednictvím analýzy 752 617 receptů, které poskytl jeden z velkých lékárenských řetězců.

MET XR je připraven pro podávání jednou denně (optimálně u osob spících v noci) večer. 62 % originálního přípravku MET XR (a 58,1 % generik) je takto ordinováno. Reálná data říkají, že na více než třetině receptů je předepsáno dávkování, které dle vědeckých dat snižuje počet reálně užitých tablet skrze zvýšení počtu denních dávek. Jsa optimistou předpokládám, že většina z této třetiny jsou pacienti ukáznění, kteří polykají MET XR společně s dávkou jiných, povinně na ráno předepisovaných tablet. Ale přesto, prodloužení účinku při večerním podání může snižovat ranní glykemii u inzulínorezistentních, prakticky neřešitelnou zejména u začínajících pacientů.

MET XT není jiná molekula, než MET IR (= okamžitě vstřebatelná forma), rozdíl ve farmakodynamice je důsledkem

nově vyvinuté tablety s řízeným uvolňováním. Její rozlomení tak trochu tento efekt anuluje. Což je zřejmě cílem při předepisování půlených tablet na více než 22 tisících receptů. Anebo ne? Vědí předepisující lékaři něco, co já nevím? Asi bych se mohl pro jistotu dovzdělat. Člověk nikdy neví, jestli ví vše, že?

Oblíbené rčení poslední doby: („Mysleli jsme to dobře, a dopadlo to jako vždy.“ Viktor Černomyrdin) mně vyvanulo na mysli, když jsem zjistil, že IR forma vede nad XR formou ve vítězném poměru 2 : 1. Tzv. srážka s realitou: nabídneme MET v podobě s příznivější farmakodynamikou, jejímž přímým důsledkem je výrazně lepší tolerance ze strany pacientů, tudíž velmi pravděpodobně větší efekt terapie, ale nepředpokládali jsme, že optimalizovaný ideální lékař není zase tak častým zjevem. Anebo? Že by byla IR forma obdařena něčím, co je zatím utajeno vědecké literatuře?

Nezaujaté pozorování průníků vědy a reálného světa ve mně zanechalo hluboké stopy. Poznámeno mě zejména tím, že jsem přesvědčen, že praxe (a data z praxe) potvrzují to, co věda tak nějak opomíjí. Data popisující praktické zvyklosti v předepisování MET v sobě skrývají více informací, než by se mohlo zdát. Originální MET XT v tabletách 1 000 mg je předepisován s generiky *ana partes aequales*. Generika však výrazně vedou v dávce 500 mg. Proč tomu tak je, jsem pochopil v okamžiku publikace kolektivu J. Zemanova¹. Dovolím si citovat z abstraktu: „Metformin se řadí mezi léčiva s úzkým absorpčním oknem (duodenum a jejunum) a případná gastroretence lékové formy umožňuje vytvoření žaludečního rezervoáru, který postupně prepouští léčivo do cílové oblasti... Z naměřených výsledků je zřejmé, že i přes provedené bioekvivalenční zkoušky nemusí mít tyto generické přípravky stejné *in vivo* vlastnosti, neboť ne všechny používají u tablet podobnou technologii, a některé proto nemusí mít potřebné gastroretenční vlastnosti... Kromě toho byl u jednoho generika zaznamenán značný rozdíl v disolučním profilu při vyšších hodnotách pH, což by mohlo mít případný dopad při současném užívání antacid... Při generické záměně je tedy nutné vzít tyto skutečnosti v úvahu a dbát zvýšené opatrnosti.“



Tahle práce mi připomněla, že bioekvivalenční zkoušky pracují s jistou mírou povolené tolerance pro schválení generika. Ta není zanedbatelná. Jinými slovy, generika nemusí mít v reálném světě horší vlastnosti v porovnání s originálem, ale také mohou. A že jsem si toho všiml u několika v minulosti. A jestli je tomu tak, jak práce říká, tak si zřejmě lékaři ve většině případů povšimli, že přece jenom 1 000 mg originálního MET XT je lépe tolerováno. V pětistovce to tak nevyunikne, že.

Bez našich idealizovaných představ by byl život smutný, šedý a leckoho by napadlo, že nestojí za to žít. Emocemi naše ideály a naděje jiskří. Emoce jsou to, co nám dává vždy naději. Emoce definují, jak svůj život žijeme. Racio nás vede k tomu, aby život byl lepší. I v práci lékaře by se měly emoce postavit vždy na racionální základ. Ideály jsou prodchnuty emocemi. Reálná data z praxe nám opakovaně

potvrzují, že není na škodu trochu racionálního pohledu. Není zřejmě lhostejno, jakou volí lékař galenickou formu v případě předepisování metforminu. Optimální účinek léčby znamená, krom jiného, preferenci výběru té formy, která minimalizuje nežádoucí účinky (v případě MET XT je to dostatečná gastroretence a lepší disoluce) a současně zvyšuje pravděpodobnost dobré adherence pacienta (tedy minimalizace nežádoucích účinků). Zdá se mi, že přijmout originální MET XR jako referenční je právě tím přístupem, který je projevem pojetí racionálního (volíme tu nejlepší možnou variantu) i veskrze emocionálního (není nám lhostejný pacient, neboť mu nabízíme to nejlepší, co je k dispozici).

Zdroj: 1. Zeman J, Vysloužil J, Elbl J, Pavloková S. Komparativní analýza gastroretentivních vlastností a disolučních profilů originálních a generických tablet s prodlouženým uvolňováním metforminu. *DMEV*. 2024; 27(3): 145-153.

Není XR jako XR Glucophage XR

s prokázanou gastroretencí¹
a spolehlivým dávkováním 1x denně.

Zkrácená informace o přípravku

Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Složení: Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním.
Indikace: Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii. Přípravek Glucophage XR může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti. **Zvláštní upozornění:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Těhotenství a kojení:** Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulínu. Metformin je vylučován do mateřského mléka, kojení není během léčby metforminem doporučováno. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. Datum poslední revize textu: 18. 9. 2022. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.

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

Reference: 1. https://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2024/03/epub/DMEV_3_2024.html.

CZ-GLUX-00069

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





Ted', tady, kdekoliv. Spolehlivý záznam aplikace inzulínu.

Nová chytrá inzulínová pera NovoPen® 6 a NovoPen Echo® Plus automaticky zaznamenávají informace o každé aplikované dávce inzulínu

- Pacienti s chytrým inzulínovým perem dosáhli až o 2 hodiny déle v Time In Range*¹
- Počet vynechaných nebo špatně aplikovaných bolusových dávek inzulínu se průměrně snížil až o 43%¹

Dočtěte se více na www.chytrapera.cz

* Time In Range (čas strávený v cílovém rozmezí glykémie)

1. Adolfsson P, Væver Hartvig N, Kaas A, Bech Møller J, Hellman J. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections After Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2020 Oct;22(10):709-718

NovoPen® 6 a NovoPen Echo® Plus jsou ochranné registrované známky společnosti Novo Nordisk A/S.

CZ22NP600019



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

NovoPen® 6)
NovoPen Echo® Plus)

