

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

Studie QWINT-2 ukázala, že inzulin
efsitora alfa podávaný jednou týdně
je vhodnou strategií pro zahájení
inzulinové léčby.

str. 14

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

Současná farmakologická terapie
diabetického onemocnění ledvin
se opírá o čtyři pilíře.

str. 31

Exkurze do jiných oborů

Nábor rizikových pacientů
do hodnocení lipidomického testu
pro časný záchyt karcinomu
pankreatu.

str. 47



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**

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

CZ25DI00026


novo nordisk®

Vydavatel

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

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

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

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

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

Tisk

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

Partner on-line verze časopisu



PMI SCIENCE
PHILIP MORRIS INTERNATIONAL



OBSAH

Editorial str. 3

Novinky ze světové odborné literatury str. 5

- Dlouhodobě přetrvávající kardiorenální přínos empagliflozinu u chronického onemocnění ledvin – *komentář prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA*
- Trendy výskytu vybraných komplikací diabetu v USA v letech 2000–2020 – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Semaglutid snižuje renální riziko u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin – *komentář prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN*
- Kombinace SGLT2 inhibitoru a antagonisty glukagonových receptorů v léčbě diabetu 1. typu – *komentář prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.*
- Perorální semaglutid v reálné praxi – výsledky neintervenzních studií a tableta 2. generace – *komentář doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.*
- Inzulín efisitoru v porovnání s inzulínem degludek u pacientů s diabetem 2. typu – *komentář MUDr. Barbora Doležalová*
- Invazivní vs. konzervativní léčba NSTEMI u starších pacientů – *komentář prof. MUDr. Jan Pišha, CSc.*
- Zjednodušené oznamování jídel u diabetiků 1. typu s hybridními uzavřenými okruhy – *komentář prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.*
- Metformin v léčbě gestačního diabetu v reálné praxi – *komentář MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.*
- Vliv konzumace silně průmyslově zpracovaných potravin na tělesnou hmotnost – *komentář prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA*
- Suplementace vitamínem D jako součást léčby diabetu 2. typu – *komentář MUDr. Tomáš Edelsberger*

Gerontodiabetologie str. 25

- Riziko demence v závislosti na věku vzniku diabetu

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí str. 27

- FGM (is-CGM) pro využití GRI (1. díl)
- Diabetické onemocnění ledvin – stručný přehled
- Diabetologické centrum pro dospělé pacienty FN Motol v nových prostorech na Geriatrické interní klinice 2. LF UK a FN Motol

OBSAH

Zprávy z kongresů str. 37

- Doporučené postupy léčby diabetu 2. typu vs. realita v českých ordinacích

Léky, které změnilly diabetologii str. 39

- Od nenahraditelného metforminu k metforminu XR
4. díl – Proč by měl metformin zůstat základem terapie diabetu

Aktuální statistiky str. 43

- Nová data z Diabetologického registru 2025 (1. díl)

Letem světem str. 45

Exkurze do jiných oborů str. 47

- Nábor rizikových pacientů do hodnocení lipidomického testu
pro časný záchyt karcinomu pankreatu

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.

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



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

© AT Mediprint, s.r.o., 2025

Foto na titulní straně:
Zasněná vzpomínka na zimu.



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



Kde jsme v současné diabetologii a kam směřujeme?

Čtvrt století z nového tisíciletí bude za chvíli za námi, více než sto let léčíme pacienty inzulinu a téměř sedmdesát let dalšími antidiabetiky. Poznali jsme podstatu patofyziologie diabetu a přiblížili jsme se k fyziologickým regulacím metabolismu. Nestačil nám lidský inzulin, vydali jsme se cestou jeho analog, které nás přivedly k lepším výsledkům. Původní inzulinová sekretagoga vedla k nežádoucím hypoglykemiím. Ale poznání inkretinů nastartovalo novou éru, a dokonce nejen pro diabetologii, ale i pro další obory. Původní představa o nefyziologickém působení gliflozinů (proč má člověk ztrácet glukózu ledvinami, když si fyziologicky vytvořil její zpětnou reabsorpci, aby si ji zachoval) byla vyvrácena poznatkem, že právě hyperglykemie podmiňuje zvýšenou expresi transporterů pro zpětnou reabsorpci glukózy. A tedy glifloziny mají své opodstatnění. A opět byla překročena diabetologie, protože ovlivnění iontových kanálů je výhodné pro kardiologii i nefrologii. Objevy v jednom oboru tak prospívají i druhým.

Léčba inzulinem provázená velmi dynamickými změnami glykemie je však něco jiného než klasická substituce hormonu v endokrinologii. A tak jsme vděční technologiím, které nás převedly ze sledování nestandardní glykosurie přes glykemické profily až k senzorům. Máme zpětnou vazbu, jak zacházet s dávkováním inzulinu. Shlédlí jsme se v reportech ze senzorů a vedeme diskuzi, zda je třeba glykovaný hemoglobin, když máme „time in range“ a další parametry. Ale právě glykovaný hemoglobin je trochu o něčem jiném než jenom o kompenzaci diabetu, nicméně to potřebuje další poznání. Nová generace inzulinových pump spřažených s analytickou částí evidence glykemií a vstupů daných konzumovanou stravou nás dále přiblížila k fyziologickým regulacím. Povede další vývoj k osamostatnění tohoto analyticko-aplikačního systému? Kam až půjde umělá inteligence, aby se nevymkla jedinci z rukou?

Už nám nestačí inzulinu k jednodennímu použití, ale hledáme nové s tím, že vydrží v jedné dávce i řadu dní. Zatím neznáme

klinické výstupy z jejich dlouhodobé aplikace, jejich využití však směřujeme ke krytí bazální potřeby a nikoli k regulaci dynamické veličiny jakou je glykemie. Mícháme nový elixír v podobě kombinace inzulinu a inkretinů (přesněji GLP-1 receptorových analogů) s velmi dobrými výsledky, které bychom si před dvaceti lety nepředstavili. Máme řadu terapeutických možností a nezmiňuji nyní nové kombinované preparáty k ovlivnění obezity, které se staly šlágrům poslední doby.

Současný pacient má představu, že má již všechno potřebné ke zdraví. Ale přece je ještě něco nezbytné: co udělat s životním stylem moderního pacienta. I tady máme spoustu poznatků a všichni dobře vědí, co je potřeba. Právě diabetes ukazuje, co znamená omezení fyzické aktivity, co znamená jídelní režim či zvyklosti. A to je cesta současného pacienta do jeho budoucnosti. Často chybí jen praktické využití.

Žijeme v době, kdy máme k dispozici data, že se za posledních třicet let zřetelně prodloužil život člověka s řadou nemocí včetně diabetu. Tím se však mění skladba zdravotního stavu, neboť s věkem přicházejí i jiná postižení či nemoci. A diabetik se mění. To, co v mladším věku bylo pro něho samozřejmostí, se stává nejasností. Kolik si má aplikovat inzulinu, jak se zachází se senzorem? Pacient potřebuje mít prostředí, kde není sám k řešení řady situací. Jsme jako společnost na to připraveni? To není situace nových léků, nových technologií, to je sociální stránka člověka, která má a bude mít stále větší váhu.

Diabetes je dobrou modelovou situací, na co se musí společnost připravit, když se zvládnou základní terapeutické možnosti. Právě sociální stránka našeho bytí se bude promítat do léčebného procesu stále intenzivněji. A člověk bude potřebovat ještě něco dalšího vedle léků, pomůcek či technologií. Nebude moci zůstat sám, a na to bude muset pamatovat i lékař při svém rozhodování o směřování léčby.

Jan Škrha

SÍLA TROJÍ OCHRANY



JARDIANCE® chrání
dospělé pacienty snížením rizika:

- CKD** – progresse onemocnění ledvin nebo KV úmrtí^{†1}
- HF** – hospitalizace pro HF nebo KV úmrtí^{‡2,3}
- DM2+KVO** – KV úmrtí^{§4}

POZNÁMKY

† Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie EMPA-KIDNEY s paralelními skupinami s populací 6 609 pacientů s CKD hodnotila účinnost a bezpečnost JARDIANCE 10 mg ve srovnání s placebem. Primárním cílovým parametrem ve studii EMPA-KIDNEY bylo kompozitum KV úmrtí nebo progresse onemocnění ledvin. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 28% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,72; 95% CI = 0,64 – 0,82; p < 0,001).³

‡ Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami EMPEROR-Reduced s populací 3 730 dospělých pacientů s symptomatickým chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (EF LK ≤ 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Reduced bylo kompozitum KV úmrtí nebo HHF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 25% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,75; 95% CI = 0,65 – 0,86; p < 0,001).² Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie EMPEROR-Preserved s paralelními skupinami s populací 5 988 dospělých pacientů s symptomatickým s chronickým srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí (EF LK > 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Preserved bylo kompozitum KV úmrtí nebo HHF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 21% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,79; 95% CI = 0,69 – 0,90; p < 0,001).²

§ Primárním kompozitním cílovým parametrem ve studii EMPA-REG OUTCOME byl 3bodový ukazatel MACE definovaný jako doba do KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody podle analýzy společné skupiny užívající JARDIANCE ve srovnání s placebem. Pacienti byli dospělí s nedostatečnou kompenzací DM2 a s ICHS, ICHDK nebo po IM či cévní mozkové příhodě. 14% RRR pro 3bodový ukazatel MACE (HR = 0,86; 95% CI = 0,74 – 0,99; p = 0,04 pro superiority) byl zejména tvořen snížením rizika KV úmrtí (HR = 0,62; 95% CI = 0,49 – 0,77).⁴

ZKRATKY

ICHS – ischemická choroba srdeční; CI – interval spolehlivosti; CKD – chronické onemocnění ledvin; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; HF – srdeční selhání; HFmEF – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; HHF – hospitalizace pro srdeční selhání; HR – poměr rizik; EF LK – ejekční frakce levé srdeční komory; MACE – velká nežádoucí kardiovaskulární příhoda; IM – infarkt myokardu; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; RRR – snížení relativního rizika; DM2 – diabetes 2. typu.

REFERENCE

1. Herrington WG et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127. 2. Packer M et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. 3. Anker SD et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. 4. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 5. Souhrn údajů o přípravku JARDIANCE. Ingelheim am Rhein, Německo; Boehringer Ingelheim International GmbH; prosinec 2023 (dostupné na www.sukl.cz)

Zkrácená informace o léčivém přípravku Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinu 10mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením; jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. *K léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25mg. U dětí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a u dětí ve věku do 10 let nejsou dostupné žádné údaje. **Srdeční selhání:** doporučená dávka je 10mg empagliflozinu jednou denně. *Chronické onemocnění ledvin: doporučená dávka je 10mg empagliflozinu jednou denně. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem 2. typu se účinek empagliflozinu na snížení glykémie u pacientů s hodnotou eGFR < 45 ml/min/1,73 m² snižuje a u pacientů s hodnotou eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pravděpodobně mizí zcela. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Empagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetes mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie zvážit nižší dávku inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem). *Nejčastějším nežádoucím účinkem léčiva u dětí byla hypoglykemie. Celkový bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých s onemocněním diabetes mellitus II. typu. U dospělých se dále vyskytovala vaginální monilíáza, vulvovaginální, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolemie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolemie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. *Nejčastějším nežádoucím účinkem v klinickém hodnocení u chronického onemocnění ledvin byla dna a akutní selhání ledvin, které byly hlášeny častěji u pacientů, kteří dostávali placebo. Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 28x1, 30x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla:** EU/1/14/930/013 – 28 tbl (10 mg), EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg), EU/1/14/930/018 – 100 tbl (10 mg). **Datum poslední revize textu:** 7. 12. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo.

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

PC-CZ-103369



Dlouhodobě přetrvávající kardiorenální přínos empagliflozinu u chronického onemocnění ledvin

V říjnu 2024 byly v časopise *New England Journal of Medicine* publikovány výsledky, které dokládají, že příznivé kardiorenální účinky empagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a rizikem progresy jsou doložitelné ještě 2 roky po ukončení placebem kontrolované fáze studie.

Kardiorenální přínos empagliflozinu u pacientů s CKD a rizikem progresy tohoto onemocnění prokázala studie EMPA-KIDNEY. Cílem následného sledování bylo zhodnotit, zda se tento přínos projevuje i během následného sledování, když již mohou všichni pacienti užívat jakoukoliv léčbu včetně SGLT2 inhibitorů.

Ve fázi aktivní léčby byli pacienti ve studii randomizováni k užívání empagliflozinu (10 mg 1x denně) nebo placebo. Medián délky randomizované léčby byl 2 roky. Všichni zařazení museli mít odhadovanou glomerulární filtraci (eGF) 20 až < 45 ml/min/1,73 m² nebo eGF 45 až < 90 ml/min/1,73 m² a poměr albumin (mg)/kreatinin (g) v moči (ACR) ≥ 200 (odpovídá ≥ 22,6 mg/mmol). Po skončení studie byli pacienti, kteří udělili souhlas, sledováni další 2 roky. Neužívali empagliflozin ani placebo, ale praktický lékař jim mohl předepsat SGLT2 inhibitor včetně empagliflozinu za otevřených podmínek. Lékař ani pacient během následného sledování stále nevěděli, do jaké skupiny byl pacient původně randomizován. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval progresi CKD a úmrtí z kardiovaskulárních příčin od zahájení aktivní hodnocené léčby do konce následného sledování.

Z 6 609 pacientů zařazených do randomizované části studie z nich pokračovalo v následném sledování 4 891 (74 %). Během následného sledování bylo užívání SGLT2 inhibitorů

v obou skupinách srovnatelné (u 43 % pacientů původně randomizovaných k empagliflozinu a u 40 % původně randomizovaných k placebo). Během celého sledování byl primární sledovaný parametr zaznamenán u 26,2 % pacientů ve skupině s empagliflozinem a u 30,3 % pacientů ve skupině s placebem (HR 0,79, 95% CI 0,72–0,87). Ve fázi po ukončení randomizované léčby byl výskyt primárního sledovaného parametru zjištěn u 19,8 % pacientů ze skupiny s empagliflozinem a u 21,4 % pacientů ze skupiny s placebem (HR 0,87, 95% CI 0,76–0,99). Přetrvávající přínos počáteční 2leté léčby empagliflozinem oproti podávání placeba byl v průběhu celého sledování patrný i z hlediska rizika progresy CKD, k níž došlo u 23,5 % pacientů ze skupiny s empagliflozinem a u 27,1 % pacientů ze skupiny s placebem (HR 0,79, 95% CI 0,72–0,87), rizika složeného parametru zahrnujícího úmrtí a konečné stadium renálního onemocnění (ESRD), které činilo 16,9 % vs. 19,6 % (HR 0,81, 95% CI 0,72–0,90) a kardiovaskulární mortality, která dosáhla 3,8 % vs. 4,9 % (HR 0,74, 95% CI 0,64–0,87). Přínos empagliflozinu během celého sledovaného období byl zjištěn u všech analyzovaných podskupin nezávisle na přítomnosti diabetu, vstupní hodnotě eGF a ACR a příčině CKD.

Tato práce tedy dokládá dlouhodobý pokračující kardiorenální přínos empagliflozinu časné nasazeného v léčbě CKD s rizikem progresy v porovnání s prvními 2 roky podávání placebo, a to u širokého spektra pacientů nezávisle na přítomnosti diabetu.

Zdroj: EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Agrawal N, et al. Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2024 Oct 25; 10.1056/NEJMoa2409183.

Komentář

Dlouhodobé sledování pacientů s CKD po skončení aktivní léčby empagliflozinem ukázalo, že kardiorenální benefit empagliflozinu přetrvává (v poněkud menší intenzitě) ještě cca jeden rok po jeho vysazení, i když časem klesá a nejvýraznější je v prvních šesti měsících po vysazení empagliflozinu.

Mechanismus přetrvávajícího benefitu empagliflozinu není úplně jasný. V aktivní fázi studie (na léčbě empagliflozinem) mohlo být hlavním renoprotektivním mechanismem



snížení glomerulární hyperfiltrace, a tím i glomerulárního tlaku s pozitivním efektem na zachování vyššího počtu nepoškozených nefronů. Hemodynamický efekt (pokles glomerulární hyperfiltrace) inhibitorů SGLT2 ale prokazatelně zcela vymizí do cca 4 týdnů, a těžko tak může vysvětlit přetrvávající benefit na vývoj chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin.¹ Dlouhodobě přetrvávající efekt empagliflozinu by bylo možno vysvětlit inhibicí zánětu a renální fibrózy.²

Ošetřující lékaři indikovali po skončení aktivní fáze studie empagliflozin jen u cca 40 % pacientů. Zdá se tedy, že část lékařů byla přes pozitivní data vycházející ze studie



EMPA-KIDNEY neadekvátně skeptická k podávání empagliflozinu u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí a nízkou albuminurií, pravděpodobně na základě současných KDIGO doporučení, která zdůrazňují vyšší míru dokladů pro renoprotektivitu u pacientů s CKD a albuminurií (KDIGO, 2024). Kardiorenální benefit empagliflozinu (včetně efektu na progresi CKD a vývoj eGF) byl ale na konci doby otevřeného sledování v komentované studii stejný u pacientů s albuminurií i bez albuminurie, u pacientů s různou úrovní renální funkce a přítomností nebo nepřítomností diabetu v souladu s předchozími analýzami potenciálního dlouhodobého účinku empagliflozinu.¹ Sledování přineslo důležitá data o dlouhodobém efektu léčby empagliflozinem na vývoj chronického onemocnění ledvin, včetně přetrvávajícího (ale pomalu odeznívajícího) efektu po jeho vysazení bez ohledu na vstupní parametry (výši albuminurie, úroveň eGF a přítomnost/nepřítomnost diabetu). Zároveň sledování ukázalo na zatím nedostatečnou penetraci léčby, významná část pacientů, která by z léčby mohla benefitovat, nebyla svými ošetřujícími lékaři k empagliflozinu indikována.

I když efekt empagliflozinu do určité míry přetrvává několik měsíců po jeho vysazení, nemělo by být toto dlouhodobé sledování důvodem k neadekvátnímu přerušování léčby empagliflozinem (efekt na léčbě byl zcela určitě lepší než postupně odeznívající efekt po léčbě). Krátkodobé přerušení

léčby (např. pacient s sebou nemá léky na dovolené nebo služební cestě) ale zjevně nemá zásadní nepříznivý vliv na efekt empagliflozinu.

Studie ukázala, že dlouhodobá léčba empagliflozinem je dobře tolerována, je účinná a měla by být zpřístupněna co největšímu počtu pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

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

Zdroje:

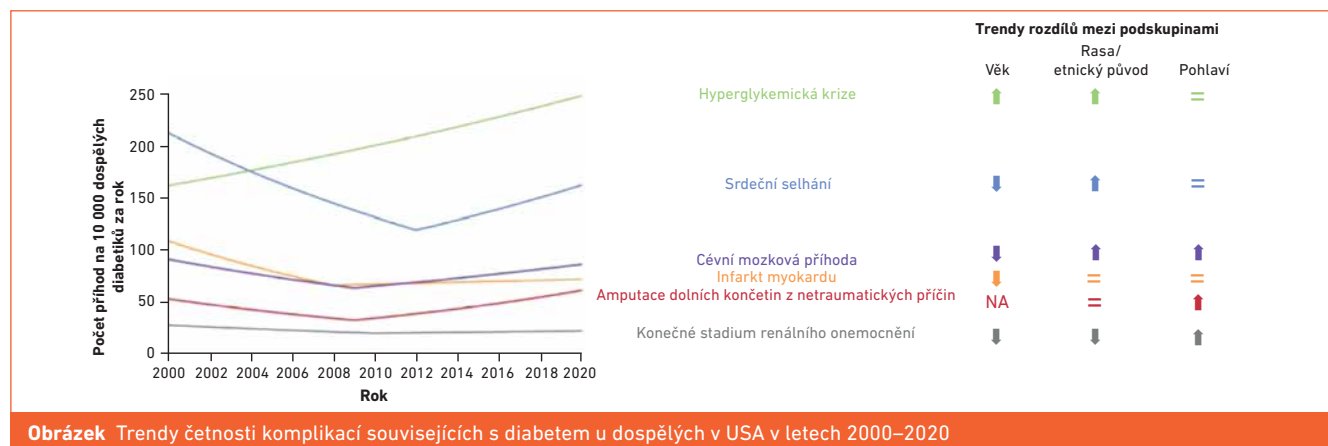
1. EMPA-KIDNEY Collaborative Group: Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024; 12: 39-50.
2. Yaribegi H, Butler AE, Atkin SL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol.* 2018, 234: 223-230.
3. Das NA, Carpenter AJ, Belenchia A, et al. Empagliflozin reduces high glucose-induced oxidative stress and miR-21-dependent TRAF3IP2 induction and RECK suppression, and inhibits human renal proximal tubular epithelial cell migration and epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Signal.* 2020, 68: 109506.
4. Afsar B, Afsar RE. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and kidney fibrosis: review of the current evidence and related mechanisms. *Pharmacol Rep.* 2023, 75: 44-68.

Trendy výskytu vybraných komplikací diabetu v USA v letech 2000–2020

Prodlužující se délka života jedinců s diabetem s sebou nese zvyšující se výskyt komplikací souvisejících s tímto onemocněním. Nedávná práce hodnotila trendy výskytu srdečního selhání (HF), infarktu myokardu (IM), cévních mozkových příhod (CMP), konečného stadia selhání ledvin (ESRD), amputací dolních končetin z netraumatických příčin a hyperglykemické krize u dospělých osob s diagnózou diabetu stanovenou v letech 2000–2020 v USA. Analyzovány byly také trendy u podskupin dle věku, rasy, etnického původu a pohlaví.

Zařazeni byli pouze dospělí. Počet diabetiků v USA byl odhadnut podle průzkumu National Health Interview Survey, hospitalizace související s diabetem podle celonárodního vzorku National Inpatient Sample z let 2000–2020 a kódů ICD-9CN a ICD-10CN, incidence ESRD souvisejícího s diabetem podle databáze United States Renal Data System. Pro posouzení trendů byla použita roční procentuální změna.

Výsledky ukázaly, že po poklesu četnosti hospitalizací souvisejících s diabetem na začátku tisíciletí začal počet opět stoupat. Četnost hospitalizací pro srdeční selhání po meziročním průměrném poklesu o 4,7 % v období 2000–2012 rostla v letech 2012–2020 meziročně o 3,9 % ($p < 0,001$), četnost hospitalizací pro CMP po průměrném meziročním poklesu o 3,9 % v letech 2000–2009 rostla v následujícím období do roku 2020 meziročně o 2,8 % ($p < 0,001$), četnost hospitalizací pro amputace po poklesu v letech 2000–2009 meziročně o 5,2 % rostla v letech 2009–2020 o 5,9 % ($p < 0,001$) a incidence ESRD po klesajícím trendu v letech 2000–2010 meziročně o 3,2 %, stoupala následně do roku 2020 průměrně meziročně o 1 % ($p = 0,044$). Četnost hospitalizací pro IM klesala v letech 2000–2008 meziročně o 26 % ($p < 0,001$), a poté zůstala bez významnější změny. Četnost hospitalizací pro hyperglykemickou krizi během 20letého sledovaného období stále stoupala s průměrným



Obrázek Trendy četnosti komplikací souvisejících s diabetem u dospělých v USA v letech 2000–2020

meziročním nárůstem o 2,2 % ($p < 0,001$), což vedlo k více než zdvojnásobení počtu případů mezi roky 2000 a 2020.

Nerovnosti mezi věkovými skupinami se setřely u hospitalizací pro HF, IM, CMP a hyperglykemickou krizi a u incidence ESRD. Zvýšily se rozdíly mezi pohlavími v četnosti hospitalizací pro CMP a pro amputace a v incidenci ESRD. Rasové etnické rozdíly se zmenšily v letech 2012–2020 z hlediska incidence ESRD, ale zvýšily se z hlediska hospitalizací pro HF, CMP a hyperglykemickou krizi. U některých komplikací se nerovnosti mezi podskupinami vyvinuly nepříznivým směrem. Nejvíce alarmující jsou podle autorů stoupající trendy výskytu sledovaných komplikací ve věkových skupinách 18–44 let a 45–64 let, u mužů a u černošské populace. Stírání rozdílů mezi věkovými skupinami bylo dáno nárůs-

tem četnosti hospitalizací pro HF, IM a CMP v mladších věkových skupinách. Zmenšení rozdílů v incidenci ESRD mezi rasovými a etnickými skupinami bylo dáno spíše zvýšením u bělošské nehispanšské populace než poklesem u nejvíce postižených populací.

Tato práce ukazuje narůstající četnost několika komplikací souvisejících s diabetem ve 2. desetiletí 21. století a zhoršení některých rozdílů mezi podskupinami populace dle věku, pohlaví a rasy/etnického původu (obrázek). Výsledky naznačují, na jakou populaci diabetiků se v sekundární prevenci zaměřit.

Zdroj: Saelee R, Bullard KM, Hora IA, et al. Trends and Inequalities in Diabetes-Related Complications Among U.S. Adults, 2000–2020. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1; 48(1): 18–28.

Komentář

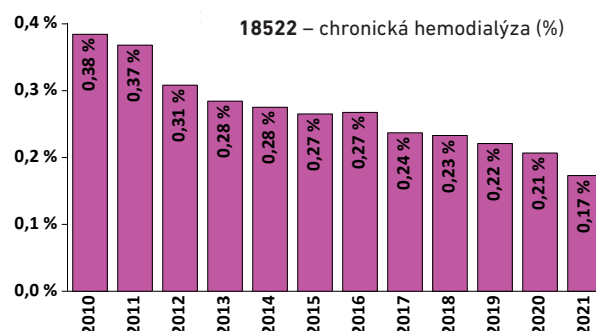
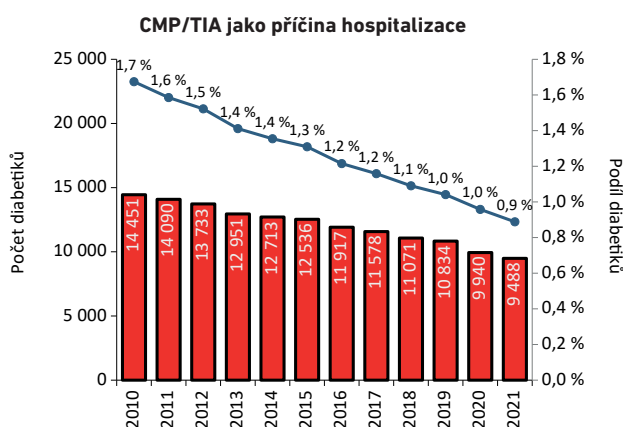
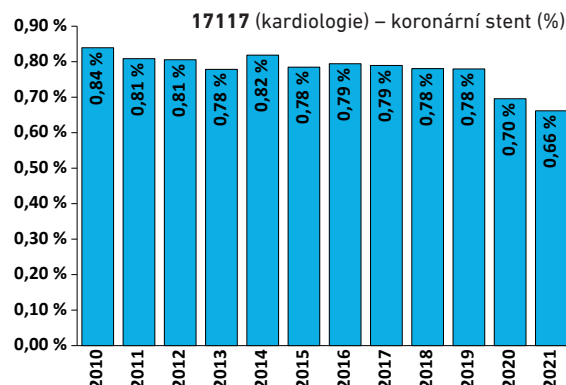
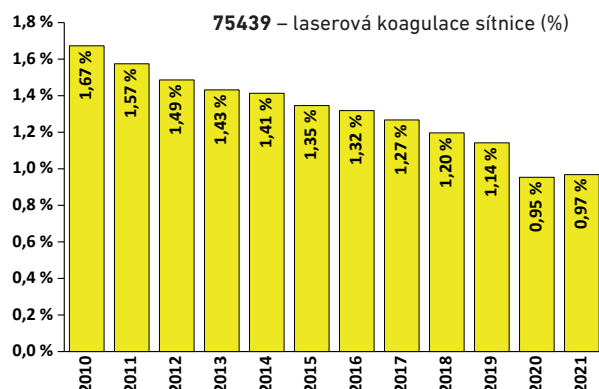
Jsem svým založením vlastenec inklinující k nacionalismu. Tedy pro ty, kteří podléhají současné propagandě a pohoršují se nad pojmem nacionalista, musím nutně udělat před vlastním komentářem malou odbočku k významu pojmu nacionalista. Dle Wikipedie (které věří skoro každý, když se mu to hodí; <https://cs.wikipedia.org/wiki/Nacionalismus>) je nacionalismus toto: „Jsou to myšlenkové tendence, ideologie a politika zdůrazňující význam národa, tedy sounáležitost skupiny lidí, kteří obvykle (dle různé definice národa) sdílejí společný původ, historii, jazyk, kulturu a území.“ Takže jsem hrdý na Čechy, naši zemi a národ. A dost mně vadí, když se neustále dozvídám, jak jsou ve světě tak dobří, že na ně nemáme. Což se při bližším zkoumání ukáže být hluboké nepochopení porovnávaných jevů a jejich souvislostí. I proto jsem si vybral



ke komentování analýzy vývoje komplikací diabetu v USA. Jestliže jste jenom prolétli zrakem abstrakt, a jestliže si vzpomenete na vývoj prevalence komplikací diabetu v České republice, je zřejmé, že USA by se měli učit od nás. Protože z dat Diabetologického registru jasně vyplývá, že s malou odchylkou v covidových letech klesá incidence (u některých diagnóz také prevalence) všech komplikací diabetu, které máme zmapované. Extrémní pokles je zaznamenán u IM a CMP. Nejsyrovější ukazatel, mortalita, klesá také.

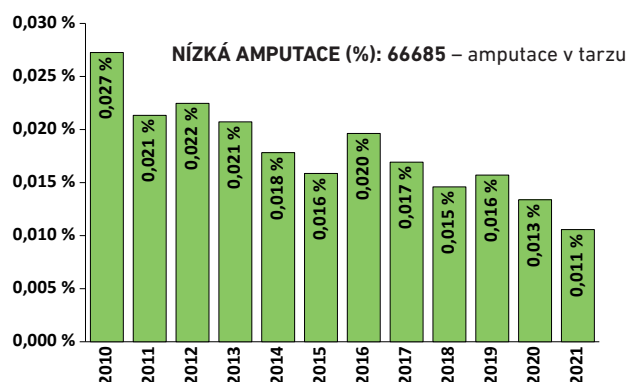
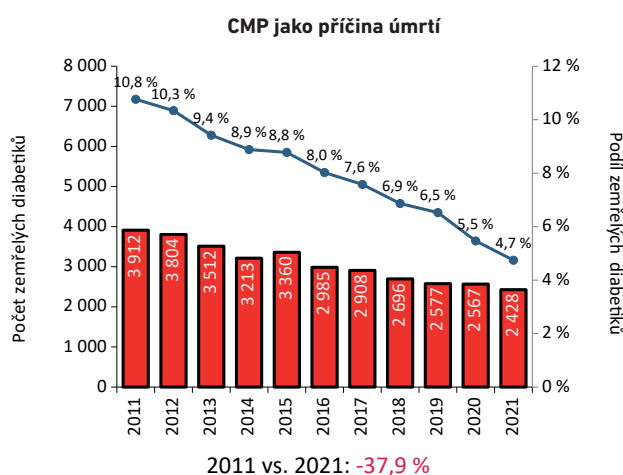
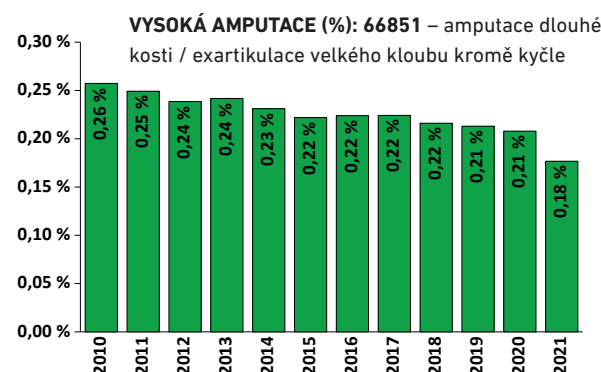
Přesná data jsou v České republice k dispozici za 15 let. Je načase opět doplnit analýzy a porovnat se s Amerikou. Samozřejmě, hodnocení skupin podle rasy/etnického původu je v naší zemi (prozatím) irrelevantní. Jestliže se něco zásadního nezměnilo, není důvodu předpokládat, že trendy se zvrátily. Zřejmě ve světovém kontextu jsou naše výsledky impozantní.

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



2010 vs. 2021: **-34,3 %**

hospitalizační případy (CZ-DRG 3.0) s hlavní diagnózou
G45.0–G45.2, G45.8, G45.9, I60–I67



Zdroj: IS Zemřelí 1994–2021; základní příčina úmrtí I60–I69

Grafy 1–7 Podíl pacientů s antidiabetickou léčbou, u kterých byl proveden sledovaný výkon v daném roce (incidence). Zdroj dat: NRHZS 2010–2021; osoby, které mají v daném roce vykázán sledovaný výkon a zároveň záznam o antidiabetické léčbě (ATC skupiny A10A a/nebo A10B).



Semaglutid snižuje renální riziko u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin

Výsledky studie FLOW doložily, že semaglutid u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) s chronickým onemocněním ledvin (CKD) snižuje riziko renálních příhod nebo kardio-vaskulární (KV) mortalitu. Jde o první hodnocení GLP-1 RA, jehož primárním sledovaným parametrem byly renální funkce. V této randomizované, placebem kontrolované studii snížil semaglutid (1 mg/týden s.c.) relativní riziko složeného parametru zahrnujícího vznik renálního selhání, pokles eGFR o ≥ 50 %, úmrtí z renálních nebo KV příčin o 24 %. Významné snížení rizika při léčbě semaglutidem bylo zjištěno i samostatně u složeného renálního parametru a KV mortality.

Účel studie

DM2 je nejčastější příčinou CKD. Doporučenou léčbou s prokázanou ochranou funkce ledvin a KV přínosem jsou inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS) a SGLT2 inhibitory. U mnoha pacientů ale i přes tuto léčbu dochází k poklesu renálních funkcí a rozvoji renálního selhání, a řada z nich umírá předčasně, zejména z KV příčin. Proto je důležitý potenciální přínos další léčby v prevenci těchto nežádoucích výsledků.

Studie FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly) hodnotila účinnost a bezpečnost s.c. semaglutidu v dávce 1 mg 1x týdně v prevenci renálního selhání, významného poklesu renálních funkcí a úmrtí z renálních nebo KV příčin u pacientů s DM2 a CKD. Probíhala od června 2019 do ledna 2024.

Metody

Zařazení byli dospělí pacienti s DM2 a $HbA_{1c} < 86$ mmol/mol s CKD definovaným dle odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a poměru albumin : kreatinin v moči (UACR) jako eGFR 50–75 ml/min/1,73 m² a UACR > 300 a $< 5\,000$ nebo eGFR 25 až < 50 ml/min/1,73 m² a UACR > 100 a $< 5\,000$, kteří užívali maximální tolerovanou dávku blokátoru RAS. Po randomizaci v poměru 1 : 1 probíhala 8 týdnů eskalace dávky semaglutidu/placeba na 1 mg/týden nebo nejvyšší tolerovanou dávku. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval renální selhání definované jako potřeba dialýzy nebo transplantace ledvin, eGFR < 15 ml/min/1,73 m² přetrvávající více než 28 dní, nebo pokles eGFR oproti vstupu do studie o ≥ 50 % přetrvávající ≥ 28 dní, nebo úmrtí z renálních nebo z KV příčin.

Populace ve studii

Zařazeno bylo 3 533 pacientů. Průměrný věk účastníků byl 66,6 roku, 30 % tvořily ženy, průměrná vstupní hodnota HbA_{1c} byla 62 mmol/mol, vstupní BMI 32 kg/m², vstupní eGFR 47 ml/min/1,73 m² a UACR 568. Ze zařazených mělo 41 % významné KV onemocnění nebo onemocnění srdce (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání), 95,3 % užívalo blokátor RAS, 15 % SGLT2i a 61,5 % inzulin.

Výsledky

Studie byla na doporučení nezávislé komise pro monitorování dat a bezpečnosti předčasně ukončena po předem specifikované předběžné analýze po mediánu sledování 3,4 roku.

Relativní riziko primárního sledovaného parametru bylo o 24 % nižší ve skupině se semaglutidem v porovnání s placebem (331 vs. 410 příhod, poměr rizik [HR] 0,76, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,66–0,88, $p = 0,0003$). Počet pacientů, které je nutné léčit po dobu 3 let, aby se předešlo 1 příhodě primárního sledovaného parametru, byl 20. Podobných výsledků ve prospěch léčby semaglutidem bylo dosaženo i z hlediska složeného sledovaného parametru zahrnujícího pouze renální výsledky (HR 0,79, 95% CI 0,66–0,94) a z hlediska KV mortality (HR 0,71, 95% CI 0,56–0,89). Semaglutid prokázal přínos i ve všech sekundárních sledovaných parametrech: průměrný pokles eGFR byl se semaglutidem o 1,16 ml/min/1,73 m² menší než s placebem ($p < 0,001$), relativní riziko velkých KV příhod bylo se semaglutidem nižší o 18 % (HR 0,82, 95% CI 0,68–0,98, $p = 0,029$), a relativní riziko úmrtí o 20 % nižší (HR 0,80, 95% CI 0,67–0,95, $p = 0,01$). Po dobu 3 let bylo nutné léčit 45 osob, aby se předešlo 1 KV příhodě, a 39 osob, aby se předešlo 1 úmrtí z jakýchkoliv příčin.

Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u nižšího počtu účastníků se semaglutidem než s placebem (49,6 % vs. 53,8 %), zejména z důvodu nižšího výskytu infekcí a závažných KV onemocnění ve skupině se semaglutidem. Nežádoucí příhody vedoucí k vysazení léčby byly častější při podávání semaglutidu než placeba (13,2 % vs. 11,9 %), jednalo se především o gastrointestinální nežádoucí účinky.



Závěr

Semaglutid snižuje riziko klinicky významných renálních parametrů a KV mortalitu v porovnání s placebem u pacientů s DM2 a CKD.

Zdroj: Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, Baeres FMM, Idorn T, Bosch-Traberg H, Lausvig NL, Pratley R; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11; 391(2): 109-121.

Komentář



Problematika nefroprotektce a snahy o zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin (CKD) je v principu spjatá již s počátkem vzniku klinické nefrologie. Brzy bylo zřejmé, že kontrola arteriální hypertenze je jedním z klíčových opatření, posléze byl uplatňován efekt nízkobílkovinné diety.¹ Průlom nastal počátkem 90. let minulého století, kdy byl popsán významný renoprotektivní a antiproteinurický efekt ACE inhibitorů² a později i blokátorů angiotenzinu II (ARB)³, a tyto léky se tak záhy staly základem léčby CKD téměř jakékoli etiologie. Následně nastalo období „půstu“, trvající téměř tři dekády; přestože byla zkoumána řada substancí, např. aliskiren,⁴ bardoxolon,⁵ anti-TGF,⁶ ale i mnoho jiných, ve finále se u žádné z nich nepodařilo prokázat výraznější nefroprotektivní efekt. Až teprve před necelými deseti lety se objevily nové léky, které vykazovaly nefroprotektivní účinky, vlastně jako vedlejší efekt jejich původního použití. Šlo zejména o SGLT2 inhibitory,⁷⁻⁹ které se postupně dostaly na stejně významnou úroveň jako blokátory renin-angiotenzinového systému (RAS). Další, již třetí skupinou léků s renoprotektivním efektem, je blokátor mineralokortikoidního receptoru (MRA) finerenon,¹⁰ který je v současné době indikovaný k renoprotektivní léčbě u diabetického onemocnění ledvin (DKD). Konečně čtvrtým, novým a nadějným pilířem renoprotektivní léčby jsou agonisté receptoru pro glucagon-like peptid 1 (GLP-1 RA) – v květnu minulého roku byly prezentovány prioritní výsledky studie s jejich reprezentantem semaglutidem, s akronymem FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly).¹¹ Nepřekvapí, že výsledky všech výše uvedených studií byly záhy zapracované do aktuálních doporučených léčebných postupů, zejména u pacientů s CKD a diabetem 2. typu (DM2).^{12,13}

Studie FLOW představuje první prospektivní, randomizovanou, klinickou studii s GLP-1 RA zaměřenou na renální výsledné příhody (endpoints) jako primární výsledky studie. Její závěry byly prezentovány na kongresu European Renal Association (ERA) v roce 2024 ve Stockholmu a současně publikovány v časopise *New England Journal of Medicine*.¹¹ Studie hodnotila efekt léčby semaglutidem v prevenci renálního selhání, prevenci progresu CKD a úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních (KV) příčin u pacientů s DM2 a CKD. Byla předčasně zastavena z důvodu prokázané účinnosti po předem specifikované průběžné analýze v říjnu 2023, kdy se naplnily dvě třetiny z celkového plánovaného počtu

primárních endpointů. Střední doba sledování účastníků tak činila 3,4 roku. Výsledky studie jasně doložily, že semaglutid u této definované populace pacientů významně snižuje riziko všech výše zmíněných renálních i KV endpointů. Je dobré zdůraznit, že i sekundární endpointy, které byly testovány hierarchicky, všechny významně favorizovaly semaglutid. Např. průměrné roční snížení hodnoty eGFR bylo výrazně nižší u semaglutidu ve srovnání s placebem (-2,19 oproti -3,36 ml/min/1,73 m²).

Je zajímavé připomenout historický vývoj využití GLP-1 RA ve studiích pacientů s DM2. Jejich použití jako antidiabetika již dříve prokázalo, že zlepšují kontrolu glykemie, ale také snižují tělesnou hmotnost a snižují výskyt KV příhod.^{14,15} Nicméně, protože tyto počáteční studie nezahrnuly dostatečný počet pacientů se signifikantně sníženou funkcí ledvin, neobsahují podrobnější údaje o efektu GLP-1 RA na klinicky důležité renální endpointy, jako je selhání ledvin nebo významný pokles glomerulární filtrace (eGFR). Přitom je zřejmé, že KV přínosy léčby GLP-1 RA jsou u těchto pacientů zvláště důležité, protože patří k populaci pacientů s nejvyšším rizikem KV onemocnění a úmrtí. Tento kardioprotektivní efekt tak jistě opravňuje jejich užití v kombinované terapii s SGLT2 inhibitory, které u pacientů s CKD jasně identifikovaly významné benefity léčby s ohledem na renální výsledky.⁷⁻⁹

Jak fungují renoprotektivní mechanismy semaglutidu stále není jasné a pravděpodobně jsou multifaktoriální. I když k nim může přispět snížení KV rizika *per se*, tak dříve provedené analýzy ukázaly, že tyto faktory mají limitovaný přínos na renální endpointy. Dále je pozoruhodné, že úbytek hmotnosti nebyl tak výrazný jako v jiných studiích s GLP-1 RA. Přesto se významně lišil mezi oběma větvemi studie – do 104. týdne studie měla skupina se semaglutidem úbytek hmotnosti 5,6 kg versus 1,5 kg ve skupině s placebem. Přitom ale účinek semaglutidu (resp. změna eGFR) nebyl závislý na změně tělesné hmotnosti, a to i přesto, že eGFR byla stanovena jak s použitím hodnoty sérového kreatininu, tak cystatinu C, nebo obou¹⁶ – výsledky byly pro všechny výpočty stejné. To je zajímavé, protože svalová hmota může klesat se ztrátou hmotnosti spojenou s užíváním GLP-1 RA, což teoreticky vede k poklesu eGFR počítané na bázi kreatininu ve srovnání s eGFR počítané na bázi cystatinu C. Nebyla také stanovena žádná vstupní kritéria stran zařazení do studie podle hmotnosti, i když pacienti byli obézní: průměrný index tělesné hmotnosti (BMI) činil 32,0 kg/m². Konečně, na základě dat z experimentálních modelů a na základě studia biomarkerů DKD lze vyvozovat, že přímé účinky GLP-1 RA



na ledviny zahrnují též významnou regresi zánětu, oxidačního stresu a fibrózy. Navíc, intrinsické buňky ledvin a imunitní buňky v ledvinách obsahují receptor GLP-1, a proto je zřejmé, že snižují buněčnou expresi prozánětlivých a profibrotických mediátorů.¹⁷⁻¹⁹

I přesto, že studie FLOW byla dostatečně rozsáhlá, vědecky rigorózní a přinesla jasné závěry o přínosech a rizicích léčby semaglutidem u pacientů s CKD a DM2, je potřeba zmínit některé důležité limitace, které byly přítomny. V době zahájení studie SGLT2 inhibitory a MRA nebyly ještě schváleny pro použití v renoprotektivní indikaci, a proto počet pacientů, kteří byli současně léčeni těmito léky, by mohl být statisticky významný – např. přibližně 15 % pacientů ve studii bylo léčeno SGLT2 inhibitory. Tato skutečnost proto limituje posouzení vlastního účinku semaglutidu, který byl součástí kombinované terapie. Z důvodu nízké statistické síly studie nebylo možné též odhalit rozdíly uvnitř nebo mezi důležitými podskupinami pacientů. Např. většina pacientů byla reportována jako bílá rasa, zatímco CKD významně více postihuje marginalizované populace, zejména černou rasu nebo domorodou populaci, a proto renoprotektivní efekt semaglutidu nemůže být generalizovaný na všechny populace. Dále je možné, že i malá ztráta hmotnosti mohla přispět k mírně snížené hodnotě sérového kreatininu, což by vedlo k nadhodnocení renoprotektivního účinku semaglutidu, byť výše diskutované téměř identické výsledky eGFR vypočítané podle hodnoty cystatinu C versus kreatininu naznačují, že to je nepravděpodobné.

Studie FLOW tak představila další kategorii léků, které mohou nefrologové přidat do svého armamentaria léčby CKD a DKD. Splnění renální endpointy vybrané v této studii mají jasný impakt do rutinní klinické medicíny, a také snížení KV úmrtnosti je zvláště důležité vzhledem k tomu, že se jedná o nejčastější příčinu úmrtí u pacientů s CKD.³ Vzhledem k tomu, že přibývá možností kombinační léčby CKD, a především pak u pacientů s DM2, bude žádoucí posoudit, jak tyto léky podávat, resp. kombinovat. Proto bude nutné provedení dalších studií na toto téma. Současně bude také třeba u každého pacienta individuální posouzení zahájení podávání každého z těchto léků, protože každý jednotlivý z nich má své silné stránky a nežádoucí účinky, které je třeba vzít v úvahu. Konečně, i když studie FLOW prokázala důležité renální benefity léčby semaglutidem, renoprotektivní efekty u jiných GLP-1 RA jsou méně prozkoumané, protože dosud s nimi nebyly provedeny velké prospektivní studie primárně zaměřené na renální endpointy. V současné době proto není zcela jasné, zda přínosy GLP-1 RA jsou skupinovým účinkem nebo jsou účinky specifické pro jednotlivé léky. Zatím žádné rozsáhlé studie zkoumající GLP-1 RA nebo novější duální nebo trojitě agonisty neprobíhají, ale jistě bude zajímavé vidět v budoucnu výsledky menších probíhajících studií.

prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN
Interní klinika 3. LF UK a FN KV, Praha

Zdroje:

1. Brenner B, Lawler EW, Mackenzie HS. Strategies For Interrupting Progressive Renal Disease The Hyperfiltration Theory: A Paradigm Shift In Nephrology. *Kidney Int* 1996; 49: 1774-77.
2. Brenner B, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angio tensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
4. Parving HH, Brenner BM, McMurray J, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-2213.
5. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2492-2503.
6. Voelker J, Berg PH, Sheetz M, et al. Anti-TGF-β1 Antibody Therapy in Patients with Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28, 953-962.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295-306.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383:1436-46.
9. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023; 388: 117-27.
10. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2219-29.
11. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024; 391: 109-121.
12. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022; 45: 3075-90.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024; 105(Suppl 4): S117-S314.
14. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. 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: 653-62.
15. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 605-17.
16. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7). *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 1493-7.
17. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17: 227-44.
18. Tuttle KR, Wilson JM, Lin Y, et al. Indicators of kidney fibrosis in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease treated with dulaglutide. *Am J Nephrol*. 2023; 54: 74-82.
19. Alicic RZ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Mechanisms and clinical applications of incretin therapies for diabetes and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023; 32: 377-85.



Kombinace SGLT2 inhibitoru a antagonisty glukagonových receptorů v léčbě diabetu 1. typu

Nová randomizovaná studie ukázala, že kombinovaná léčba inhibitorem SGLT2 (SGLT2i) dapagliflozinem (10 mg/den) a antagonistou receptorů pro glukagon (GRA) volagidemabem (70 mg/týden) u dospělých pacientů s diabetem 1. typu (DM1), kteří používají kontinuální monitorování glukózy a kontinuální s.c. infuzi inzulínu, zlepšuje kompenzaci glykemie, snižuje potřebnou dávku inzulínu a riziko ketoacidózy.

Američtí autoři hodnotili u 12 dospělých s DM1 přidání SGLT2i nebo SGLT2i + GRA k inzulínové léčbě po dobu 4 týdnů v randomizovaném dvojité zaslepeném zkříženém designu. Porovnávali výsledky ve 3 fázích: ve vstupní fázi se samotným inzulínem, ve fázi s inzulínem + SGLT2i a ve fázi s inzulínem + SGLT2i + GRA. Během léčby monitorovali koncentraci glukózy, spotřebu inzulínu a provedli test s vysazením inzulínu, kdy měřili koncentraci glukózy a ketogenezi během inzulinopenie.

Výsledky potvrdily jejich primární hypotézu, že blokáda účinků glukagonu volagidemabem může zesílit efekt SGLT2i. Kombinovaná léčba zlepšila metabolickou kompenzaci, snížila koncentraci glukózy průměrně o 1,1 mmol/l (7,3 mmol/l s inzulínem + SGLT2i + GRA v po-

rovnání s 8,3 mmol/l se samotným inzulínem [$p < 0,001$] a se 7,7 mmol/l s inzulínem + SGLT2i [$p = 0,01$]) a zvýšila procento času stráveného v cílovém rozmezí glykemie (3,9–10,0 mmol/l) o 16 % (86 % s inzulínem + SGLT2i + GRA vs. 70 % se samotným inzulínem [$p < 0,001$] a vs. 78 % s inzulínem + SGLT2i [$p = 0,002$]), aniž by zvýšila výskyt hypoglykemie. Kromě toho kombinace SGLT2i + GRA snížila spotřebu inzulínu o 27 % (0,41 j/kg/den s inzulínem + SGLT2i + GRA vs. 0,56 j/kg/den se samotným inzulínem [$p < 0,001$] a vs. 0,52 j/kg/den s inzulínem + SGLT2i [$p = 0,002$]) a vrcholovou hladinu hydroxybutyrátu v krvi během inzulinopenie (2,0 mmol/l se SGLT2i + GRA vs. 2,4 mmol/l se SGLT2i [$p = 0,0482$]), kdy ve vstupní fázi činila vrcholová hladina 2,1 mmol/l). Pacienti hlásili lepší snášenlivost léčby a spokojenost s kombinovanou terapií.

Tyto výsledky potvrzují rozhodující úlohu glukagonu v metabolismu pacientů s DM1 a ukazují, že blokáda účinků glukagonu pomocí GRA u nich zvyšuje terapeutický efekt SGLT2i a umožňuje jejich bezpečné podávání.

Zdroj: Boeder SC, Thomas RL, Le Roux MJ, et al. Combination SGLT2 Inhibitor and Glucagon Receptor Antagonist Therapy in Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1; 48(1): 52–60.

Komentář

V kvalitně provedené americké překřížené studii u 14 osob s diabetem 1. typu (DM1), léčených hybridními inzulínovými pumpami, autoři zkoumali efekt přidání SGLT2 inhibitoru, dapagliflozinu, ve srovnání s kombinací dapagliflozin + blokátor glukagonového receptoru (GRA) volagidemab.

Kombinaci inzulínové léčby s dapagliflozinem jsme měli možnost krátkou dobu používat. Pozorovali jsme snížení variability glykemie, zlepšení kompenzace, snížení výskytu hypoglykemií a snížení celkové dávky inzulínu. Ale vzhledem ke 3–4x vyššímu riziku vzniku normoglykemické acidózy u osob s diabetem 1. typu ve srovnání s diabetiky 2. typu byla tato kombinace zakázána v USA i v Evropě. Řada osob s DM1 má renální nebo kardiální insuficienci a z léčby gliflozinem by mohla významně profitovat.

Hlavní příčinou vzniku normoglykemické ketoacidózy je až o 37 % vyšší hladina glukagonu spojená se zvýšenou



glukoneogenezí. Proto se autoři článku rozhodli současně s podáním gliflozinu zablokovat receptory pro glukagon. Závěry prezentovaného sdělení jsou impozantní, došlo ke snížení průměrné glykemie, zvýšení TIR, nezvýšil se výskyt hypoglykemií, významně se snížila celková potřeba inzulínu a snížila se ketogeneze při řízeném vynechání inzulínu.

Protože jsem velmi opatrný, mám k článku několik kritických poznámek: u řady osob s diabetem 1. typu dochází po letech trvání choroby k atrofii pankreatu a klesá, nebo zcela mizí sekrece vlastního glukagonu v játrech (glukagon se nevyrábí pouze v játrech, ale pouze jaterní glukagon brání vzniku hypoglykemie). 14 osob s DM1 bylo léčeno uvedenou kombinací pouze 4 týdny, ale všichni používali hybridní pumpy (velmi protektivní stran hypoglykemie). Není jasné, jaké by byly výsledky u osob s DM1 léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem. Navíc, i krátkodobá léčba volagidemabem vede k nárůstu jaterních testů.

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



Perorální semaglutid v reálné praxi – výsledky neintervennčních studií a tableta 2. generace

Výsledky sdružené analýzy 7 studií s perorálním semaglutidem v léčbě diabetu 2. typu (DM2) v reálné praxi, které byly zatím v rámci programu 13 studií PIONEER REAL dokončeny, ukazuje významný pokles hladiny HbA_{1c} a tělesné hmotnosti. Během studie také stoupala spokojenost s léčbou. Výsledky nebyly ovlivněny typem pracoviště, na kterém byl p.o. semaglutid předepsán. Brzy má být k dispozici p.o. semaglutid v tabletě 2. generace, která prokázala bioekvivalenci s 1. generací tohoto přípravku. Uvedené výsledky studií z reálné praxe lze tedy vztáhnout i na nový perorální semaglutid 2. generace.

Účel a metody

Perorální semaglutid je agonista GLP-1 receptorů indikovaný k léčbě dospělých s DM2 na základě velmi příznivých výsledků programu randomizovaných, kontrolovaných studií fáze III PIONEER. V současné době probíhá program studií fáze IV PIONEER REAL, který hodnotí klinické výsledky a spokojenost pacientů při léčbě p.o. semaglutidem v reálné praxi ve 13 zemích Evropy, Severní Ameriky a Středního východu. Na konci roku 2024 byly publikovány sdružené výsledky 7 dokončených studií z tohoto programu, a to z Dánska, Itálie, Nizozemska, Kanady, Spojeného království, Švédska a Švýcarska. Zahrnují 1 615 pacientů s DM2, kterým byl p.o. semaglutid předepsán jako součást běžné péče a kteří dříve neužívali injekční antidiabetika. Jedná se o neintervennční, prospektivní, multicentrické studie s jediným ramenem. Primárním sledovaným parametrem je procentuální změna HbA_{1c} během 34–44 týdnů od vstupu do studie, sekundární sledované parametry zahrnují absolutní i relativní změnu tělesné hmotnosti a výsledky hlášené pacienty dle dotazníku DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire). Výsledky jsou stratifikovány podle věku, délky trvání DM2, dávky p.o. semaglutidu na konci studie, vstupní hodnoty HbA_{1c}, tělesné hmotnosti a BMI. Z hlediska bezpečnosti je hodnocen výskyt všech nežádoucích příhod včetně těhotenství a úmrtí a výskyt těžké hypoglykemie hlášené pacientem.

Pokles hladiny HbA_{1c}

Studii PIONEER REAL dokončilo 1 483 (92 %) zařazených v 7 analyzovaných státech. Jak ukázaly sdružené výsledky, na konci studie užívalo p.o. semaglutid stále 74 % z těchto pacientů. Medián délky léčby byl 38 týdnů, během nichž klesl HbA_{1c} průměrně o 1 %, což odpovídá 11 mmol/mol ($p < 0,0001$). Významný pokles byl zaznamenán ve všech

podskupinách, byl ale tím větší, čím vyšší byla vstupní hladina HbA_{1c}. Pokles nebyl ovlivněn věkem léčených (< 50 let / ≥ 50 let, < 65 let / ≥ 65 let a < 75 let / ≥ 75 let). Největší byl u pacientů, u nichž byla léčba zahájena do 1 roku po stanovení diagnózy DM2. Efekt mírně rostl se stoupající dávkou p.o. semaglutidu, nebyl ale ovlivněn tím, zda byl předepisujícím lékařem specialista nebo praktický lékař.

Pokles tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost klesla průměrně o 5 % a o 4,9 kg (obě $p < 0,0001$). Největší přínos byl opět pozorován u pacientů s diagnózou DM2 kratší než 1 rok. Poklesu HbA_{1c} o ≥ 1 % a současně tělesné hmotnosti o ≥ 5 % dosáhlo 25,5 % pacientů. Snížení HbA_{1c} přitom korelovalo s poklesem tělesné hmotnosti.

Spokojenost s léčbou

Spokojenost pacientů s léčbou byla hodnocena pomocí absolutního skóre DTSQs na škále 0–36 bodů a podle relativní změny DTSQc s rozsahem -18 až +18 bodů. Na konci hodnocené léčby p.o. semaglutidem se skóre DTSQs zvýšilo průměrně o 3,5 bodu a DTSQc o 12,2 bodu (obě $p < 0,0001$).

Bezpečnost léčby

Nežádoucí příhody byly hlášeny u 34 % pacientů, většinou mírné až středně těžké. U 3,5 % pacientů se objevily závažné nežádoucí příhody, žádná ale podle posouzení nesouvisela s hodnocenou léčbou. K těžké hypoglykémii došlo u 14 léčených. Vysazení p.o. semaglutidu z důvodu nežádoucích příhod bylo zaznamenáno u 11,2 % pacientů.

Bioekvivalence p.o. semaglutidu v tabletě 2. generace

Perorální semaglutid bude brzy k dispozici v tabletě 2. generace. Aby bylo možné popsat výsledky z reálné praxe extrapolovat i na novou generaci přípravku, je potřebné doložit bioekvivalenci obou tablet.

Tableta 2. generace má jiné složení pomocných látek, nižší obsah účinné látky (1,5 namísto 3 mg, 4 namísto 7 mg a 9 namísto 14 mg) a menší velikost. Podle definice jsou dva léčivé přípravky bioekvivalentní, pokud jsou farmaceuticky rovnocenné a jejich biologická dostupnost po podání v odpovídající dávce je podobná do té míry, že lze očekávat, že jejich parametry účinnosti i bezpečnosti budou v podstatě stejné.²



Bioekvivalenční studie obou forem perorálního semaglutidu (NN9924: 4799) proběhla u zdravých účastníků. U všech tří sil p.o. semaglutidu 2. a 1. generace byla kritéria bioekvivalence dosažena. Celkový bezpečnostní profil p.o. semaglutidu 2. generace byl konzistentní s bezpečnostním profilem p.o. semaglutidu 1. generace. Nebyla zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika.³

To umožňuje zaměnitelnost mezi odpovídajícími silami p.o. semaglutidu 2. a 1. generace. Očekává se, že bezpečnost a účinnost p.o. semaglutidu 2. generace bude stejná, jako u p.o. semaglutidu 1. generace, která byla prokázána v programu klinických studií fáze III PIONEER. Odpovídající by tedy měly být i výsledky studií z reálné praxe, a proto lze popsaná zjištění sdružené analýzy 7 studií programu PIONEER REAL extrapolovat i na p.o. semaglutid v nové tabletě 2. generace.

Závěr

Sdružená analýza 7 studií z programu PIONEER REAL potvrzuje závěry kontrolovaných klinických studií s p.o. semaglutidem v léčbě DM2. Během 38 týdnů vedla tato léčba k významnému průměrnému snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti ve všech podskupinách a nezávisle na specializaci předepisujícího lékaře. Byla provázena stoupající spokojeností pacientů s léčbou a nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály. Vzhledem k doložené bioekvivalenci p.o. semaglutidu v tabletě 1. a 2. generace lze tyto závěry považovat za platné i pro novou generaci přípravku, která bude brzy k dispozici.¹⁻³

Zdroje:

1. Rudofsky G, Amadid H, Braae UC, et al. Oral Semaglutide Use in Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of Clinical and Patient-Reported Outcomes from Seven PIONEER REAL Prospective Real-World Studies. *Diabetes Ther.* 2025 Jan; 16(1): 73-87.
2. Chow SC. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat.* 2014; 6(4): 304-312.
3. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04097600>.

Komentář

Už jsme si zvykli, že RWE (Real World Evidence) studie doplňují klasické randomizované studie a přinášejí cenné informace. Nejinak tomu bylo i ve výše prezentované analýze PIONEER REAL zahrnující data ze 7 zemí (plánováno 13), která ukončila sledování terapie perorálním semaglutidem u DM2. Souhrnné analýzy pochopitelně navýší číslo nemocných a umožní tím získat statisticky zajímavou kohortu. Efekt semaglutidu byl srovnatelný v předem definovaných věkových skupinách (< 50 let až > 75 let), a také nebyl rozdíl v účinnosti, zda předepisujícími lékaři byli praktičtí lékaři či specialisté. Je to velice pravděpodobně zapříčiněno jednoduchostí tabletového podání semaglutidu ve srovnání s injekčními formami, které by pravděpodobně nebyly tak snadno přijímány praktickými lékaři.



Nemocní, kteří měli nejkratší trvání diabetu, profitovali z léčby nejvíce (pokles HbA_{1c} byl téměř dvojnásobný), pokles hmotnosti jevil podobný trend. Tento fakt znovu poukazuje na důležitost včasného zahájení. Vstupní medián HbA_{1c} byl 68 mmol/mol (určité rozdíly v kultuře nasazování jsou v daných zemích patrné). Pokud byl průměrný pokles HbA_{1c} o 11 mmol/mol, můžeme spekulovat, že kdyby byl semaglutid nasazen ještě dříve, dosáhlo by více nemocných cílových hodnot metabolické kompenzace.

Přicházející tablety 2. generace jsou bioekvivalentní s 1. generací. Technologicky bylo dosaženo lepšího využití menších dávek semaglutidu, tableta se zmenšila, což může být pro řadu pacientů příjemnější v každodenním užívání.

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

Inzulin efsitora v porovnání s inzulinem degludek u pacientů s diabetem 2. typu

Inzulin efsitora alfa je nový bazální inzulin s aplikací 1x týdně. Na jeho hodnocení ve studiích fáze I a II v léčbě diabetu 1. i 2. typu navázala otevřená 52týdenní studie fáze III QWINT-2, která porovnávala jeho účinnost a bezpečnost s inzulinem degludek u dospělých pacientů s diabetem 2. typu, kteří dosud žádný inzulin neužívali. Prokázala non-inferioritu inzulinu efsitora z hlediska kompenzace HbA_{1c}.

Do studie QWINT-2 bylo zařazeno 928 dospělých pacientů s diabetem 2. typu (DM2) léčených 1–3 neinzulinovými anti-diabetiky, kteří měli hladinu HbA_{1c} 53–91 mmol/mol. Byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání inzulinu efsitora s.c. (první dávka 300 U/týden, poté startovací dávka 100 U/týden) nebo inzulinu degludek s.c. (startovací dávka 10 U/den). Primárním sledovaným parametrem byla změna hladiny HbA_{1c}.



od vstupu do studie do 52. týdne. Cílem bylo prokázat non-inferioritu inzulínu efsitora s hranicí non-inferiority 0,4 procentního bodu. Dále byly hodnoceny změna HbA_{1c} u podskupin s GLP-1 RA (50 % zařazených) a bez této léčby, procento času v cílovém rozmezí glykémie 3,88–9,99 mmol/l (TIR) od 48. do 52. týdne léčby a výskyt hypoglykemií.

Průměrná vstupní hladina HbA_{1c} 66 mmol/mol klesla v 52. týdnu na 53 mmol/mol s inzulínem efsitora (–1,26 procentního bodu) a z 67 mmol/mol na 54 mmol/mol s inzulínem degludek (–1,17 procentního bodu). Vzhledem k odhadovanému rozdílu –0,09 procentního bodu (95% CI –0,22 až 0,04) byla prokázána non-inferiorita. Inzulín efsitora prokázal non-inferioritu také z hlediska změny HbA_{1c} v podskupině pacientů léčených současně GLP-1 RA (pokles z 66 na 53 mmol/mol vs. z 67 na 53 mmol/mol, rozdíl v poklesu 0,07 procentního bodu) i v podskupině bez této léčby (z 67 na 53 mmol/mol vs. z 66 na 54 mmol/mol, rozdíl v poklesu 0,09 procentního bodu).

TIR činil s inzulínem efsitora 64,3 % a s inzulínem degludek 61,2 %, což znamená odhadovaný rozdíl 3,1 procentního

bodu ve prospěch inzulínu efsitora (95% CI 0,1–6,1). Celková týdenní dávka inzulínu v 52. týdnu léčby byla 314,7 U (45,0 U/den) u inzulínu efsitora a 334,4 U (47,8 U/den) u inzulínu degludek.

Výskyt klinicky významné nebo těžké hypoglykémie byl 0,58 příhody na pacienta a rok léčby inzulínem efsitora a 0,45 na pacienta a rok léčby inzulínem degludek (poměr výskytu 1,30, 95% CI 0,94–1,78). Ve skupině s inzulínem efsitora nebyl zaznamenán žádný případ těžké hypoglykémie, ve skupině s inzulínem degludek bylo těchto příhod 6. Incidence dalších nežádoucích příhod se mezi terapeutickými skupinami nelišila.

Inzulín efsitora podávaný 1x týdně prokázal ve studii QWINT-2 non-inferioritu oproti inzulínu degludek podávanému 1x denně u dospělých pacientů s DM2 dosud neléčených inzulínem.

Zdroj: Wysham C, Bajaj HS, Del Prato S, et al; QWINT-2 Investigators. Insulin Efsitora versus Degludec in Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med*. 2024 Dec 12; 391(23): 2201–2211.

Komentář

Studie QWINT-2 ukázala, že inzulín efsitora alfa podávaný jednou týdně je vhodnou strategií pro zahájení inzulínové léčby. Léčba vyžaduje titraci podle logických pravidel, je účinná srovnatelně s léčbou inzulínem degludek z pohledu HbA_{1c} i dosažení času v cílovém rozmezí a bezpečná z pohledu hypoglykemií. Inzulín efsitora alfa funguje s agonisty GLP-1 receptoru i bez nich. Během roční studie se skupiny pacientů na inzulínu efsitora a na inzulínu degludek signifikantně nelišily v hypoglykemiích ani jiných nežádoucích příhodách. V obou skupinách bylo zlepšení HbA_{1c} vykoupeno hmotnostním přírůstkem (3,6 kg s inzulínem efsitora a 3,5 kg s inzulínem degludek).

Ráda bych využila možnosti komentovat studii QWINT-2 z pohledu investigátora. Byla to první inzulínová studie, kterou jsme s naším týmem prováděli. Zařadili jsme 6 pacientů, kteří byli neuspokojivě kompenzováni non-inzulínovými antidiabetiky. Randomizace byla stratifikována tak, aby byli rovnoměrně zařazeni pacienti užívající sulfonyleureu a GLP-1 RA.

V našem souboru byly tři ženy a tři muži. Další pacient byl vyřazen, protože měl ve screeningových odběrech HbA_{1c} pod 53 mmol/mol. Po randomizaci byly všechny ženy na inzulínu efsitora alfa jednou týdně a všichni muži na inzulínu degludek jednou denně. Studie nebyla zaslepená, každý pacient



tedy aplikoval jen inzulín, nikoli placebo a kdo byl zařazen do větve s inzulínem efsitora, mohl ocenit jednoduchost léčby aplikované jednou týdně.

Ráda bych přiblížila technické procedury studie. Na druhé návštěvě byli pacienti vybaveni glukometrem a mobilním telefonem. Telefon jsme spárovali se studijním tabletem. Naučili jsme pacienty měřit glykémii a hodnoty přenášet do telefonu, odkud se nahrávaly do cloudového úložiště. Na této vizitě byl také každému pacientovi aplikován zaslepený senzor Dexcom a pacient nosil s sebou Dexcom přijímač, na kterém se místo hodnot zobrazovalo pouze propojení mezi senzorem a přijímačem. Nošení odslepených senzorů během studie nebylo povoleno.

Během studie byla celkem 4 období, v nichž probíhala zaslepená kontinuální monitorace. Nejdelší období bylo na konci studie, trvalo 8 týdnů.

Na studijním tabletu pacienti vyplňovali na začátku a na konci studie baterii dotazníků na kvalitu života a spokojenost s terapií diabetu.

Úvod studie byl tedy technicky poměrně náročný pro pacienty i pro studijní koordinátory. Díky studijnímu vybavení ale bylo možné naměřené glykémie sledovat v reálném čase a připravit si titraci před studijní vizitou.

Titrovaly se oba studijní inzulíny. Inzulín degludek měl stanovenou výchozí dávku 10 jednotek s.c. jednou denně. Pacienti si inzulín aplikovali ráno, aby si v den vizity mohli již



aplikovat upravenou dávku. Titrace se prováděla jednou týdně, při mediánu ranní glykemie nad 7,7 mmol/l se přidávalo + 6 jednotek, při hodnotách od 6,6 do 7,7 mmol/l pak + 3 jednotky. Při hypoglykemii se dávka snižovala. Odchytky od titračního schématu byly možné, ale bylo nutné je zdůvodnit a zdokumentovat.

Inzulin efsitora alfa měl iniciační dávku 300 jednotek s.c., po týdně byla druhá dávka 100 jednotek s.c. a dále se zvyšovalo po 20 nebo 40 jednotkách podle mediánu ranní glykemie v předchozím týdnu.

V celé studii byla nakonec celková průměrná dávka pro degludek 47,8 U/den a pro inzulin efsitora 314,7 U/týden, což odpovídá 45 jednotkám denně. Pro klinické použití je dávkování v sedminásobcích běžných dávek zpočátku trochu šokující, ale i ze studie QWINT-2 je zřejmé, že dávkování inzulinu má stále stejnou logiku a přechod na inzulin jednou týdně je spíše věcí zvyku.

Bohužel ani studie QWINT-2 se neobešla bez nárůstu hmotnosti, a to i přesto, že jsme při něm neodkladně pacienty referovali k nutričnímu terapeutce.

Po ukončení léčebné fáze museli pacienti z inzulinu efsitora alfa přejít na inzulin degludek jednou denně. Většina pochopitelně vyjadřovala zklamání, že inzulin efsitora není již dostupný komerčně. Ze studie si však všichni odnesli důležitý návyk na pravidelné sledování lačné glykemie a zkušenost s dosažením optimální glykemie díky titraci. I další rok po ukončení studie dosahovali všichni pacienti výborné nebo uspokojivé kompenzace bez hypoglykemií a bez dalšího navyšování tělesné hmotnosti.

Studijnímu týmu přinesla studie QWINT-2 velmi cenné komplexní zkušenosti s plánováním a nábořem pacientů, s dokumentací a informačními portály a rovněž s technickým vybavením, které je možné používat pro sledování kompenzace diabetu. Studie nám rovněž poskytla důležitou zpětnou vazbu na úroveň naší zdravotnické dokumentace a na schopnost dodržovat titraci podle protokolu.

MUDr. Barbora Doležalová
INTENDIA klinika, Chrudim

Invazivní vs. konzervativní léčba NSTEMI u starších pacientů

Studie SENIOR-RITA hodnotila účinnost rutinní invazivní léčby v podobě angiografie a případné koronární revaskularizace plus nejlepší dostupné farmakoterapie v porovnání s konzervativním přístupem zahrnujícím pouze farmakoterapii u populace neselektovaných pacientů starších 75 let s infarktem myokardu bez elevace úseku ST (NSTEMI). Výsledky ukázaly, že invazivní přístup nesnížil riziko složitého primárního sledovaného parametru zahrnujícího úmrtí z kardiovaskulárních příčin a nefatální infarkt myokardu během mediánu délky sledování 4,1 roku.

Do této prospektivní, multicentrické, randomizované studie bylo zařazeno 1 518 pacientů na 48 pracovištích ve Spojeném království. Jejich průměrný věk byl 82 let, 45 % tvořily ženy, ve 32 % se jednalo o křehké pacienty a v 62,5 % o pacienty s kognitivním deficitem. Randomizace proběhla v poměru 1 : 1. Angiografie byla provedena u 90,3 % pacientů randomizovaných k invazivní léčbě a koronární revaskularizaci (většinou perkutánní koronární intervenci) podstoupilo 49,9 % nemocných z této skupiny. Primární sledovaný parametr se během sledování objevil u 25,6 % pacientů s invazivní léčbou a u 26,3 % s konzervativní léčbou (HR 0,94, 95% CI 0,77–1,14, $p = 0,53$). Při porovnání výskytu jednotlivých složek tohoto sledovaného parametru byla zjištěna srovnatelná

KV mortalita, která činila 15,8 % ve skupině s invazivní léčbou a 14,2 % s konzervativní léčbou (HR 1,11, 95% CI 0,86–1,44). Výskyt dalšího nefatálního IM činil 11,7 % s invazivní léčbou vs. 15,0 % s konzervativní léčbou, což je těsně za hranicí statistické významnosti (HR 0,75, 95% CI 0,57–0,99). Ze sekundárních sledovaných parametrů byly v obou skupinách srovnatelné také celková mortalita, nekardiovaskulární mortalita, výskyt infarktu myokardu (celkem), výskyt cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky i hospitalizace pro srdeční selhání. Ve skupině s invazivní léčbou byla méně častá angiografie a revaskularizace při další srdeční příhodě, i když prevalence těchto zákroků byla nízká: 5,6 % vs. 24,2 %, resp. 3,9 % vs. 13,7 %. Komplikace v souvislosti s koronární revaskularizací se vyskytly u < 1 % pacientů.

Autoři studii uzavřeli tvrzením, že u pacientů s NSTEMI starších 75 let nevede invazivní terapeutický přístup k významnému snížení rizika úmrtí z KV příčin nebo výskytu dalšího nefatálního infarktu myokardu v porovnání se samotnou farmakoterapií.

Zdroj: Kunadian V, Mossop H, Shields C, et al. British Heart Foundation SENIOR-RITA Trial Team and Investigators. Invasive Treatment Strategy for Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2024 Nov 7; 391(18): 1673–1684.



Komentář

Úvod do studie

Prezentovaná studie navázala na předchozí metaanalýzu, která zahrnovala 1 479 pacientů a ukázala, že ve srovnání s konzervativní léčbou nebyla rutinní invazivní léčba u starších pacientů s infarktem myokardu bez ST elevací (NSTEMI) spojena s nižším rizikem kombinovaného úmrtí z jakékoli příčiny nebo infarktu myokardu do 1 roku po léčbě.¹ Současný projekt měl za cíl získat spolehlivější data z randomizované klinické studie. Hlavním cílem randomizované studie British Heart Foundation SENIOR-RITA bylo porovnat koronární revaskularizaci s konzervativním přístupem založeným pouze na optimální medikamentózní léčbě u osob starších 75 let. Zahrnuta měla být reprezentativní populace starších pacientů s NSTEMI, včetně pacientů tak zvaně křehkých po fyzické i mentální stránce (tvořili 1/3 a 2/3 souboru). Z téměř 7 000 vhodných osob bylo randomizováno více než 1 500, z toho bylo přibližně 40 % žen. Podrobnější výsledky jsou uvedeny v abstraktu. Závěr studie zněl: u starších osob s NSTEMI nevedla invazivní strategie k nižšímu riziku kombinace úmrtí nebo nefatálního infarktu než konzervativní strategie.

Obecnější poznatky

Hlavní léčebnou metodou infarktu myokardu je rychlá revaskularizace instrumentálními metodami, která přináší nejlepší výsledky. Poslední doporučení pro akutní koronární syndrom Evropské kardiologické společnosti (ESC) spojují všechny formy akutních koronárních syndromů do jediné skupiny v rámci koronárního onemocnění od nestabilní anginy pectoris přes infarkt myokardu bez ST elevací po infarkt myokardu se ST elevacemi.² Rozhodnutí o intervenci na koronárních tepnách u těchto akutních stavů je v případě nejistoty založeno na opakovaných odběrech troponinu a echokardiografickém vyšetření. Časná revaskularizace instrumentálními metodami je nejefektivnější, je-li provedena do 24 hodin po vzniku příznaků u pacientů s alespoň jedním z následujících vysoce rizikových kritérií: potvrzená diagnóza NSTEMI (včetně vysoce senzitivních troponinů), dynamické změny ST segmentu nebo T vlny, přechodná elevace ST segmentu nebo rizikové skóre GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events – globální registr akutních koronárních příhod) větší než 140. Toto doporučení je nyní zařazeno do třídy IIa (úroveň důkazů A), mělo by tedy být zváženo. Otázkou je, jak agresivně postupovat u starších pacientů. V další metaanalýze z roku 2024 nebyla intervence NSTEMI spojena s nižším rizikem infarktu myokardu a nižší potřebou urgentní revaskularizace.³ Nicméně, již zmíněný materiál ESC doporučuje, aby se u starších pacientů s NSTEMI používaly stejné diagnostické a intervenční strategie, jaké se používají u mladších pacientů.² Konzervativní strategie je však stále často preferována, protože u této starší populace



je při invazivní léčebné strategii považováno za příliš vysoké riziko komplikací i na základě dvou uvedených metaanalýz. Zmíněná opatrnost je založena také na předpokladu, že se stárnutím populace bude prevalence křehkosti a tím i rizika některých intervenčních výkonů stoupat. Křehkost u pacientů s NSTEMI je spojena s vyšším rizikem komplikací jak při medikamentózní terapii, tak při srdečních intervencích, je často spojena s horší prognózou, a jistě by měla být vzata do úvahy při zvažování agresivity terapie i když tato otázka zůstává stále otevřená.⁴

I zmíněná doporučení ESC uvádí, že chybí data o starších křehkých pacientech s NSTEMI, a doporučují důslednější stratifikaci rizika u těchto pacientů a zvážení invazivní strategie pouze u pacientů s vysokým rizikem budoucích kardiovaskulárních příhod a nízkým rizikem komplikací.² Například výsledky randomizované klinické studie MOSCA-FRIL, která zkoumala invazivní versus konzervativní strategii u starších křehkých pacientů s NSTEMI, ukázaly, že invazivní strategie není přínosná, pokud jde o přežití starších křehkých pacientů s NSTEMI a autoři doporučují preferovat medikamentózní terapii a podrobné sledování.⁵ Naproti tomu, ze studie z Nizozemí toto jednoznačně nevyplývá.⁶ V této kohortě 75 % starších pacientů s NSTEMI podstoupilo koronarografii, ale pouze 51 % podstoupilo revaskularizaci (40 % perkutánní koronární intervence a 11 % bypass koronární tepny), ačkoli 88 % těchto pacientů mělo významnou koronární lézi. Autoři zdůrazňují, že konzervativní strategie je často preferována pro obavy z příliš vysokého rizika komplikací, ale právě v jejich studii byla významně vyšší četnost příhod u pouze medikamentózně léčených pacientů ve srovnání s pacienty, kteří revaskularizační zákrok podstoupili.

Ne vždy se bere v potaz i názor samotných pacientů, přestože jejich vnímání kvality života po různých léčebných zákrocích je jistě velmi důležité. Starší pacienti mohou mít a zřejmě i mají jiné cíle a očekávání ohledně péče a léčby než mladší pacienti a kvalita života po specifické léčebné strategii může být pro ně důležitějším problémem než přežití. Například v dotazníkovém šetření pacientů v kardiologických ambulancích bylo zjištěno, že starší pacienti, na rozdíl od mladších, preferují vyhnout se kardiovaskulárním příhodám a hospitalizaci; to je znepokojuje více než úmrtí;⁷ revaskularizace u nich z tohoto hlediska může být přínosem. Navíc, vzhledem k nárůstu šetrnosti současných revaskularizačních zákroků (přístup z radiální tepny – u většiny pacientů i v naší diskutované studii se jednalo o téměř 90 % pacientů) se nabízí otázka většího přínosu revaskularizace i u spornějších případů, tedy u non-STEMI pacientů vyššího věku často s kognitivním deficitem a dalšími riziky.

Limitace studie

Podle názoru autora tohoto komentáře tyto diskuze uvedené studie zásadně neposunula. Autoři nabídli jistě zajímavá data, která upozorňují na určité odlišnosti u starších osob



s NSTEMI ve smyslu menšího efektu revaskularizačního zákroku, především jedná-li se o křehké osoby, včetně kognitivního deficitu. Kromě limitací uvedených autory (menší počet osob než bylo původně plánováno s rizikem nižší statistické síly, menší než očekávaný nábor především křehkých pacientů pro pandemii Covid-19), je třeba poukázat na další limitace studie. Jednou z těchto limitací byla střední doba (medián) trvání od přijetí do nemocnice do koronarografie 5 dnů a střední doba od randomizace do koronarografie 3 dny. Jak bylo výše uvedeno, ideální řešení NSTEMI invazivními metodami je do 24 hodin. Není navíc jasné, jaké mohlo být zpoždění u pacientů s kognitivním deficitem v prehospitalizační fázi. Toto mohlo výsledky revaskularizačních zákroků výrazně nepříznivě ovlivnit. Také není uvedeno, jak významnou roli hrálo u těchto starších pacientů echokardiografické vyšetření případně hodnoty a vývoj troponinů, tedy, jak pečlivě byli stratifikováni.

Proto by přesnější závěr měl být tento. U starších osob s NSTEMI nevedla revaskularizace s delším odstupem (3–5 dnů) po příhodě k nižšímu riziku kombinace úmrtí nebo nefatálního infarktu než konzervativní strategie založená na medikamentózní terapii bez přesnější stratifikace z hlediska vývoje troponinů a echokardiografických parametrů. Také generalizace výsledků je nejistá, ze 7 000 vhodných pacientů byla ve studii randomizována čtvrtina.

Tedy diskuze, jak důrazně postupovat u starších osob s pokročilou koronární nemocí z hlediska revaskularizace při NSTEMI trvá,⁸ ale jistě lze již nyní poměrně spolehlivě rozhodovat o tomto postupu na základě kvalitního vyšetření zahrnujícího echokardiografické vyšetření a dynamiku troponinů.

Poděkování: Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001)

a projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104). Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

prof. MUDr. Jan Pištha, CSc.

Klinika kardiologie, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha

Zdroje:

1. Khalil M, Maqsood MH, Basir MB, et al. Meta-analysis on invasive versus conservative strategy in patients older than seventy years with non-ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2023; 186: 66–70.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021; 42(14): 1289–1367.
3. Kotanidis CP, Mills GB, Bendz B, et al. Invasive vs. conservative management of older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2024; 45: 2052–62.
4. Walker DM, Gale CP, Lip G, et al. Editor's Choice: Frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: a position paper from the Acute Cardiovascular Care Association. *EHJ Acute Cardiovascular Care.* 2018; 7: 176–93.
5. Sanchis J, Bueno H, Miñana G, et al. Effect of routine invasive vs conservative strategy in older adults with frailty and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2023; 183: 407–15.
6. Gimbel ME, Yin CPDRPP, van den Broek WWA, et al. Treatment of elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction: the nationwide POPular AGE registry. *Neth Heart J.* 2023; <https://doi.org/10.1007/s12471-023-01812-0>.
7. Stolker JM, Spertus JA, Cohen DJ, et al. Rethinking composite end points in clinical trials: insights from patients and trialists. *Circulation.* 2014; 130(15): 1254–61.
8. Boerlage-van Dijk, K. Older patients with non-ST-elevation myocardial infarction: which treatment strategies do we currently use? *Neth Heart J.* 2024; 32: 74–75.

Zjednodušené oznamování jídel u diabetiků 1. typu s hybridními uzavřenými okruhy

Podle pilotní studie může být strategie zjednodušeného oznamování jídel u dospělých pacientů s diabetem 1. typu (DM1), kteří používají hybridní uzavřený okruh pro aplikaci inzulínu, novou cestou vedoucí současně ke zlepšení glykemické kompenzace a snížení zátěže pro pacienty. Spočívá v jednoduchém nastavení fixního množství karbohydrátů v jídle nebo v zadávání násobku tohoto fixního množství karbohydrátů před každým jídlem.

Hybridní uzavřené okruhy používané v léčbě DM1 se skládají ze senzoru pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy, inzulínové pumpy a chytrého algoritmu vydávající-

cího inzulínu částečně samostatně s úpravou podle aktuální koncentrace glukózy. Vyžadují spolupráci pacienta v podobě oznamování jídel pro aplikaci prandiálního bolusu, což může být pro některé pacienty obtížné nebo zatěžující. Izraelští autoři porovnávali glykemickou kompenzaci u dospělých s DM1, kteří používají systém MiniMed™ 780G AHCL, při zjednodušeném oznamování jídel a při přesném výpočtu obsahu karbohydrátů v jídle.

Do studie bylo zařazeno 14 pacientů, u nichž byla hodnocena glykemická kompenzace během 13týdenní fáze s přesnou kalkulací množství karbohydrátů, během 3–4týdenní fáze se



zadáním pouze jednoho fixního obsahu karbohydrátů v každém jídle (jednokrokové nastavení) a během 3–4týdenní fáze se zadáváním násobků (1x/2x/3x) předem nastaveného fixního obsahu karbohydrátů v jídle (vícekrokové nastavení).

Průměrný věk zařazených pacientů byl 46 let, 71 % tvořili muži. Vstupní průměrná hladina HbA_{1c} byla 51 mmol/mol a čas v cílovém rozmezí glykemie (TIR) 67,5 %. Při jednokrokovém nastavení bylo v porovnání s přesným výpočtem obsahu karbohydrátů dosaženo podobného TIR (75,4 vs. 77,7 %, $p = 0,12$), vypočtený HbA_{1c} (GMI, glucose management indicator) byl ale mírně vyšší (51 vs. 49 mmol/mol, $p = 0,01$). Toto porovnání také ukázalo mírně nižší procento času stráveného v hypoglykemii 1. a 2. stupně (1,6 vs. 2,8 %, $p = 0,03$, resp. 0,3 vs. 0,65 %, $p = 0,08$) a mírně vyšší procento času stráveného v hyperglykemii 1. a 2. stupně (17,1 vs. 15,0 %, $p = 0,05$, resp. 5,5 vs. 3,6 %, $p = 0,04$) při použití jednokrokového zjednodušeného zadávání jídla.

Porovnání víceukrokového zjednodušeného zadávání jídel s přesným výpočtem obsahu karbohydrátů ukázalo stejný GMI (49 mmol/mol) a delší TIR (80,5 vs. 77,7 %, $p = 0,02$). Vícekrokové zjednodušené oznamování jídel bylo také spojeno s nižším procentem času stráveným v hypoglykemii 1. stupně (1,9 vs. 2,8 %, $p = 0,01$) a trendem k nižšímu procentu času strávenému v hypoglykemii 2. stupně (0,4 vs. 0,65 %, $p = 0,08$).

Podle autorů může víceukrokové zjednodušené zadávání jídel u pacientů s DM1 s hybridním uzavřeným okruhem zlepšit glykemickou kompenzaci oproti přesnému výpočtu obsahu karbohydrátů v jídle a jednokrokové zjednodušené zadávání jídel může být bezpečnou alternativou přesného výpočtu obsahu karbohydrátů.

Zdroj: Minsky N, Shalit R, Benedetti A, et al. Simplified Meal Management in Adults Using an Advanced Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Technol Ther.* 2025 Jan; 27(1): 27-33.

Komentář

Implementace kontinuální monitorace koncentrace glukózy (CGM – Continuous Glucose Monitoring) a následně vyvíjených inzulinových pump s funkcí pokročilé hybridní uzavřené smyčky (AHCL – Advanced Hybrid Closed Loop, též AID – Automated Insulin Delivery) do léčby zejména diabetu mellitu 1. typu (DM1 nebo T1D) posunula diabetologii výrazně vpřed. Nicméně, pokud se podíváme na zcela aktuální data publikovaná v lednu 2025 v *Diabetes Care*, tak ani s nejmodernějšími technologiemi řada pacientů nedosahuje potřebných výsledků. Výzkumníci v této retrospektivní analýze porovnali data od 926 dospělých pacientů s DM1 (průměrný věk byl 41,9 roku), z nichž polovina byla léčena pomocí AID. Tito pacienti dosáhli nepřekvapivě lepších výsledků než ti, kteří měli režim CGM + vícečetné injekce inzulínu nebo CGM + inzulinová pumpa (ale bez používání algoritmu), ale i tak jejich výsledky měly k dokonalosti daleko. Konkrétně téměř třetina (27,9 %) nedosáhla doporučeného času v cílovém rozmezí (TIR – Time in Range) a problémem byly i hypoglykemie, kdy 15,5 % pacientů udávalo výskyt těžké hypoglykemie a 16 % pacientů mělo na CGM zachycené těžší hypoglykemie (úroveň 2). Průměr TIR byl u uživatelů AID 76,1 % a průměrná hodnota dosaženého T1TR (Time in Tight Range – tj. čas v „těsném“ cílovém rozmezí, kdy jsou hodnoty mezi 70–140 mg/dl, resp. 3,9–7,8 mmol/l) byla 52,2 %. Pro doplnění: uživatelé AID dosáhli cílové hodnoty HbA_{1c} pod 53 mmol/mol v 76,5 %. Takže – kde může být příčina a kde hledat prostor pro zlepšení?



Bylo identifikováno několik oblastí, které mohou být příčinou toho, že stále část pacientů s DM1 (a ne úplně nevýznamná) ani přes nejmodernější technologie nedosáhne kýžené metabolické kompenzace. Jedná se o chyby v počítání sacharidů, nerozpoznávání hypoglykemií, komplikace s místem vpichu kanyly inzulinové pumpy a o diabolimii. Komentovaná studie se týká první oblasti, tj. chyb v počítání sacharidů a navrhuje způsob, jak zlepšit situaci a zejména, jak ulehčit pacientovi jeho každodenní rozhodování.

Bohužel, i sebelepší algoritmus, aby pracoval optimálně, potřebuje správná vstupní data. A pacient léčený inzulinovou pumpou s funkcí AHCL k tomu, aby pumpa vydala prandiální inzulin, zadává do bolusového kalkulátoru počet sacharidů. Mírnou chybu algoritmus obvykle sám „dorovná“, ale pokud je prostě chyba ve výpočtu sacharidů v jídle větší, bolusový kalkulátor nestanoví optimální množství inzulínu. Existující studie dokládají, že chybovost ve stanovení obsahu sacharidů v jídle je v reálné praxi i u pacientů, kteří byli řádně a opakovaně edukováni, dost velká a že typičtější je podhodnocení než nadhodnocení obsahu sacharidů. Například Brazeau a kol. dokládá chybovost stanovení obsahu sacharidů v jídle u dospělých pacientů s DM1, kteří byli v průměru léčeni více než 20 let, přesahující 20 %, s tím, že 63 % jídel bylo v jejich studii sacharidově podhodnoceno.

Dlužno ale podotknout, že odhad obsahu sacharidů, zvláště v komplexnějším jídle, je opravdu složitá záležitost a že nezdědka chybují i nutriční specialisté. Dalším problémem je i to, že je potřeba vzít v úvahu i ostatní makronutrienty v jídle, které jednak ovlivňují vstřebávání sacharidů, ale i samy posléze glykemií zvyšují (tj. tuky a bílkoviny). A to samozřejmě



ani neuvažují o speciálních situacích, které ale nejsou v běžné praxi výjimečné, že má například pacient v důsledku autonomní neuropatie alterovanou motilitu a funkci zažívacího traktu.

Znalost počítání sacharidů (CC – Carbohydrate Counting) se obvykle dělí na dvě úrovně, a tu první by měl ovládnout každý pacient s diabetem, bez ohledu na typ diabetu a jeho léčbu. Bylo totiž prokázáno, že zvládnutí CC zlepšuje kompenzaci diabetu. Základní úroveň CC spočívá v tom, že by pacient měl umět identifikovat stravu obsahující sacharidy, má chápat rozdíl mezi jednoduchými cukry a složenými (polysacharidy), má se naučit „číst“ nutriční složení na obalech potravin a má být schopen optimalizovat velikost porce daného jídla. Je přitom praktické používat systém výměnných sacharidových jednotek a různých vizuálních edukačních pomůcek, protože v reálné praxi nelze předpokládat, že bude pacient schopen/ochoten neustále používat váhu k odvažování stravy.

Pacient léčený inzulínovou pumpou (a samozřejmě tedy i pumpou s funkcí AHCL) by měl ale zvládat pokročilejší úroveň CC a měl by například chápat, že potraviny se stejným obsahem sacharidů (stejným množstvím výměnných sacharidových jednotek) budou mít odlišný efekt na glykemii, protože mají odlišný glykemický index. Také by měl ale pacient vědět, že stejná potravina se stejným obsahem sacharidů, ale odlišnou kuchyňskou úpravou bude mít různý glykemický index, a tudíž jinak ovlivní glykemii. A určitě je dobré takovému pacientovi vysvětlit proteinotukové jednotky (FPU – Fat Protein Unit), tj. že na každých 100 kcal (resp. 200 kcal v případě novější tzv. modifikované FPU), které zkonzumuje v podobě tuků a/nebo bílkovin, je potřeba stejné množství inzulínu jako na 10 g sacharidů, ale že toto množství inzulínu bude zapotřebí v delším (a individuálně odlišném) časovém horizontu. V tomto bodě mají uživatelé pump s funkcí AHCL výhodu, protože pokud je vzestup glykemie po tukoproteinově bohatším jídle ne až tak výrazný, algoritmus si s ním poradí samostatně. Celou pizzu (prodloužený vzestup glykemie po její konzumaci) ale samostatně nezvládne ani ten nejlepší současný algoritmus a je potřeba zvolit určitou další strategii (která se navíc liší dle typu IP a algoritmu) k udržení normoglykemie po takovém jídle.

Z toho vyplývá, že situace není jednoduchá, a není divu, pokud pacient poněkud (nebo úplně) rezignuje na detailní nutriční analýzu každého jídla. Existuje sice velké množství různých aplikací apod., které mají usnadnit pacientovi nutriční analýzu stravy, ale upřímně řečeno, neustále přemýšlet o tom, co budu jíst, co budu dělat a jaké to vše bude mít efekt na glykemii, je zatěžující. Jak říká jeden můj pacient – „já chci žít,

a ne řešit stále diabetes“. A toto je přesně účel komentované studie, kde autoři hledají způsob, jak zjednodušit pacientovi jeho každodenní život. Studie se nese v duchu myšlenky, že jsou lepší nějaké zadané sacharidy než žádné. Osobně se domnívám, že ještě lepším řešením by bylo, aby měl pacient možnost volit z individualizovaných možností například „moje typická víkendová snídaně“ nebo „můj oběd v závodní jídelně“ a aby data pro tyto situace byla odvozena z předchozí analýzy reálných situací pacienta. Ke studii bych měla i některé další připomínky – malý počet účastníků, nerovnoměrné zastoupení mužů a žen, pacienti byli na IP s funkcí AHCL převedeni až se začátkem studie, a především, není zřejmé, jak „přesné“ bylo jejich přesné zadávání sacharidů v první fázi. V každém případě je ale nutné pozitivně hodnotit samotné téma studie, které je velmi důležité, a snahu výzkumníků ulehčit pacientům život. Minimálně do doby, než bude k dispozici inzulín s tak operativním působením jako je tomu za fyziologických podmínek, bude co nejspřávnější odhad obsahu sacharidů v jídle základem dosažení dobré kompenzace diabetu.

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.
Interní oddělení, Nemocnice Na Františku, Praha

Zdroje:

1. Laffel LM, Sherr JL, Liu J, et al. Limitations in Achieving Glycemic Targets From CGM Data and Persistence of Severe Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes Regardless of Insulin Delivery Method. *Diabetes Care*. 2025; 48(2): 273-278. doi:10.2337/dc24-1474.
2. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 99(1): 19-23. doi:10.1016/j.diabres.2012.10.024.
3. Mazzotta FA, Lucaccini Paoli L, Rizzi A, et al. Unmet needs in the treatment of type 1 diabetes: why is it so difficult to achieve an improvement in metabolic control? *Nutr Diabetes*. 2024; 14(1): 58. Published 2024 Aug 2. doi:10.1038/s41387-024-00319-w.
4. Wiyono L, Ghitha N, Clarisa D, Larasati A. Carbohydrate counting implementation on pediatric type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023; 28(3): 206-214. doi:10.6065/apem.2244242.121.
5. Amorim D, Miranda F, Santos A, et al. Assessing Carbohydrate Counting Accuracy: Current Limitations and Future Directions. *Nutrients*. 2024; 16(14): 2183. Published 2024 Jul 9. doi:10.3390/nu16142183.
6. Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, et al. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(5): 298-303. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00471.x.
7. Cai Y, Li M, Zhang L, Zhang J, Su H. The effect of the modified fat-protein unit algorithm compared with that of carbohydrate counting on postprandial glucose in adults with type-1 diabetes when consuming meals with differing macronutrient compositions: a randomized crossover trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2023; 20(1): 43. Published 2023 Oct 16. doi:10.1186/s12986-023-00757-w.



Metformin v léčbě gestačního diabetu v reálné praxi

Data z populační studie provedené ve Spojeném království ukazují, že nasazení metforminu u žen s gestačním diabetem je spojeno s nižším rizikem nepříznivých výsledků těhotenství než nasazení inzulinu.

Pro provedení retrospektivní kohortové studie byly použity údaje z databáze Clinical Practice Research Datalink, registru těhotenství této databáze a elektronických záznamů o hospitalizaci z Hospital Episode Statistics z let 1998 až 2018. Zařazeny byly ženy, u nichž byl nasazen metformin nebo inzulin mezi 20. týdnem gestace koncem těhotenství. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval narození novorozence velkého vzhledem ke gestačnímu věku (LGA) a makrosomii. Jako sekundární parametry byly sledovány narození novorozence malého vzhledem ke gestačnímu věku (SGA), předčasný porod, porod císařským řezem a hypertenzní onemocnění v těhotenství (HDP). Porovnány byly výsledky u žen s nasazeným metforminem a s nasazeným inzulinem.

Z 1 297 zařazených byla u 895 zahájena léčba inzulinem a u 402 metforminem. Ve skupině s metforminem bylo zjištěno nižší riziko LGA nebo makrosomie (HR 0,64, 95%

CI 0,49–0,78), porodu císařským řezem (HR 0,83, 95% CI 0,69–0,98) a předčasného porodu (HR 0,83, 95% CI 0,58–1,08). Riziko HDP a SGA bylo v obou skupinách srovnatelné: (HR 0,92, 95% CI 0,57–1,27), resp. (HR 1,33, 95% CI 0,67–2,00). Z žen, u nichž byl nasazen metformin, bylo 16 % během sledování převedeno na inzulin jako záchrannou terapii. Zohlednění dopadu této změny terapie ale výsledky významněji neovlivnilo. Jejich robustnost potvrdilo i několik analýz senzitivity.

V této studii bylo nasazení metforminu u těhotných žen s gestačním diabetem spojeno se 40% snížením rizika makrosomie/narození velkého novorozence vzhledem ke gestačnímu věku v porovnání s nasazením inzulinu. Volba metforminu vedla také v porovnání s inzulinem k 17% poklesu rizika porodu císařským řezem a předčasného porodu. Tyto výsledky z reálné praxe ukazují, že léčba gestačního diabetu metforminem může být spojena s lepšími těhotenskými výsledky než nasazení inzulinu.

Zdroj: Yu YH, Platt RW, Reynier P, et al. Metformin and risk of adverse pregnancy outcomes among pregnant women with gestational diabetes in the United Kingdom: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Feb; 27(2): 976–986.

Komentář

Těsná metabolická kompenzace pregestačního a gestačního diabetu je základním předpokladem požadovaného průběhu gravidity u těchto pacientek. Podle řady studií se další možností kromě inzulinu nabízí terapie metforminem, což je pro pacientky jednoznačně jednodušší léčba.

V předložené studii byly použity záznamy z registrů těhotenství a elektronických záznamů z hospitalizací ve Velké Británii z poměrně dlouhého období dvaceti let 1998–2018.

Do studie bylo zařazeno 1 297 pacientek, kterým byl nasazen metformin nebo inzulin mezi 20. týdnem a koncem těhotenství, a z toho bylo 895 (69 %) indikováno k terapii inzulinem a 402 (31 %) k terapii metforminem. Terapie metforminem byla spojena se 40% snížením rizika makrosomie plodu a 17% poklesem rizika porodu císařským řezem a předčasného porodu. Rozdíl výskytu hypotrofoických plodů (SGA) byl neprůkazný: 116 s metforminem, 57 s inzulinem (HR 1,33, 95% CI 0,67–2,00). Metformin z hlediska hlavních účinků inhibuje glukoneogenezi a lipogenezi v játrech, ve střevech zvyšuje využití glukózy, stimuluje produkci inkretinů, hlavně GLP-1, a zřejmě i ovlivňuje mikrobiom.



V randomizované studii z roku 2008, kdy se podával metformin při gestačním diabetu, nebyl prokázán rozdíl oproti inzulinu ani ve výskytu předčasného porodu, ani makrosomie plodu. I další ukazatele, např. syndrom respirační tísně novorozence či hypoglykemie plodu, byly srovnatelné.¹

V další studii, která sledovala ženy s diabetem 2. typu léčené v graviditě inzulinem a byl jim přidán metformin, byla výrazně nižší porodní hmotnost novorozenců a více jich spadalo do kategorie hypotrofoických (SGA).² Potenciální mechanismus, kterým metformin snižuje tok nutričních látek placentou k plodu, je vliv na serin/threoninovou kinázu mTOR (mammalian target of rapamycin).³

V randomizované studii MOMPOT, kde byl metformin přidán k inzulinoterapii u gravidních pacientek s preexistujícím diabetem nebo diabetem gestačním, ukončené v květnu 2022, byl výskyt hypertrofoického novorozence nižší ve skupině s metforminem, prevalence plodů menších pro gestační věk (SGA) byla nízká a nebyl prokázán rozdíl mezi skupinami.⁴ Předložená studie se zabývá srovnáním terapie mezi metforminem a inzulinem, ne přidáním metforminu ke stávající terapii inzulinem. Terapie jen metforminem může být spojena s potřebou přidání inzulinu pro nedostatečnou kontrolu glykémie.⁵ V této studii potřebovalo inzulinoterapii



až 16 % pacientek, ale mezi skupinami nebyly prokázány rozdíly ve výsledcích. Je otázkou, zda by počet pacientek s inzulinem nebyl vyšší, pokud by bylo využito ke sledování kompenzace kontinuální monitorování glykemie senzory (CGMS).

Některé studie^{6,7} naznačily, že děti matek léčených v graviditě metforminem vykazují zvýšené riziko nadváhy a obezity v pozdějším věku a zvýšené riziko poruchy metabolismu glukózy, s předpokladem opět souvislosti s ovlivněním dráhy mTOR a nastavením dítěte k pozdějšímu rozvoji metabolického syndromu. Pozdějšími vlivy na dítě se předložená studie nezabývala a určitě by to bylo přínosné. Jinak studie z reálné praxe dokumentuje, že terapie metforminem v průběhu gestačního diabetu má lepší vliv na některé výsledky (makrosomie, počet císařských řezů a předčasných porodů) než terapie inzulinem. I dle jiných prací⁸ je možné ho využít s individuálním posouzením rizika a benefitu.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

Diabetologické centrum, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Zdroj:

1. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *New Engl J Med.* 2008; 358(19): 2003-15.
2. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MITy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diab Endocrinol.* 2020; 8(10): 834-44.
3. Feig DS. Epidemiology and therapeutic strategies for women with pre-existing diabetes in pregnancy: How far have we come? The 2021 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care.* 2022; 45(11): 2484-91.
4. Boggess KA, Valint A, Refuerzo JS, et al. Metformin plus insulin for preexisting diabetes or gestational diabetes in early pregnancy. The MOMPOD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023; 330(22): 2182-2190.
5. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia.* 2017; 60(9): 1612-9.
6. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 1612-21.
7. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MIG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018; 6(1). e000456.
8. Krystyník O. Metformin a jeho role v léčbě diabetu během těhotenství. *Farmacie pro praxi.* 2023; 19(4): 211-215.

Vliv konzumace silně průmyslově zpracovaných potravin na tělesnou hmotnost

Japonští autoři ve své randomizované, otevřené studii s překříženým designem prokázali, že konzumace silně průmyslově zpracovaných potravin vede u mužů s nadváhou/obezitou k nárůstu tělesné hmotnosti, zvýšení energetického příjmu a snížení žvýkání potravy.

Konzumace silně průmyslově zpracovaných potravin (UPF) celosvětově stoupá. Tyto potraviny nahrazují minimálně zpracované potraviny a jídla připravená z čerstvých surovin. Systém NOVA rozděluje potraviny podle míry průmyslového zpracování na průmyslově nezpracované/minimálně zpracované, průmyslově zpracované ingredience přidávané do pokrmů, průmyslově zpracované potraviny a UPF.

UPF typicky obsahují řadu přísad, jako jsou barviva, chuťová aditiva, konzervační látky či syntetické látky. Jsou obvykle bohaté na chuť, jednoduché na přípravu nebo připravené k okamžité konzumaci, značkové, s dlouhou trvanlivostí. Nutričně jsou ale velmi nevyvážené, obsahují obvykle hodně rafinovaných cukrů, nasycených tuků a soli, nedostatek vlákniny a potřebných vitaminů a minerálů. Patří mezi ně především šumivé nápoje, sladkosti, zmrzlina, sušenky, balené koláče a pizzy, klobásy, hamburgery, kuřecí nugety,

rybí prsty, ale také balený chléb, snídaňové cereálie, cereální tyčinky, ochucené jogurty, energetické nápoje, ochucené mléčné nápoje, chipsy aj.

Do studie bylo zařazeno 9 mužů ve věku 18–39 let s nadváhou/obezitou ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) bez diabetu, hypertenze, poruchy příjmu potravy a psychiatrického onemocnění. Byli randomizováni ke konzumaci UPF nebo non-UPF po dobu 1 týdne, s následnou 2týdenní vymývací fází, po které konzumovali 1 týden opačný typ stravy. Účastníkům byla nabídnuta 3 jídla denně v dvojnásobném množství, než je doporučeno, a bylo jim uloženo během 1 hodiny zkonsumovat množství podle libosti. Dále měli k dispozici svačinky a vodu. Strava byla vybrána tak, aby měla stejný celkový energetický obsah a složení makroživin. Primárním sledovaným parametrem byl rozdíl ve změně tělesné hmotnosti během fáze s konzumací UPF a během fáze s konzumací non-UPF. Ze sekundárních parametrů byl sledován průměrný denní příjem energie a frekvence žvýkání.

Po týdenní konzumaci UPF byl v porovnání s týdenní konzumací non-UPF zjištěn větší nárůst tělesné hmotnosti (+2,1 kg vs. +1 kg, $p = 0,021$), větší zmnožení tělesného tuku



(+0,8 kg vs. -0,3 kg, $p = 0,52$) a vyšší denní kalorický příjem (o 813 kcal/den, $p = 0,0041$). Ve fázi konzumace UPF účastníci snědli více soli (o 10,9 g/den [!], $p < 0,0001$), jedli rychleji (zkonzumovali o 18,9 kcal/min a o 8,2 g/min více, $p = 0,039$, resp. $p = 0,019$) a méně žvýkali (o 0,6 méně žvýknutí na přijatou kcal, $p = 0,016$). Byl u nich zjištěn nižší příjem vlákniny (o 16,2 g/den, $p = 0,0014$) a vyšší příjem nasycených tuků (o 16,1 g/den, $p = 0,003$).

Komentář

Autoři se věnují velmi zajímavému ale známému tématu, vzestupu hmotnosti při konzumaci průmyslově zpracovaných potravin. Tento efekt je znám od počátku 20. století, kdy postupně začala stoupat průmyslová výroba potravin. Z epidemiologických studií je známo, že tato skutečnost je jedním z důležitých faktorů prudkého nárůstu obezity a diabetu 2. typu ve 20. a 21. století. Dalším důležitým faktorem je i absolutní zvýšení kvanta přijímaných kalorií a úbytek pohybu v téměř všech populacích.

Význam této studie je ale v tom, že je to studie intervenční. Byla provedena na malém počtu pacientů a sami autoři připouštějí, že omezující je i to, že byla provedena pouze u mužů.

I když jsou autoři z diabetologického pracoviště, byli diabetici ze studie vyloučeni. Není uvedeno, zda byli zahrnuti prediabetici, kteří obvykle tloustnou nejvíce. Ani v diskuzi se autoři nezmiňují o problematice prevence diabetu 2. typu a podílu zpracovaných masitých výrobků na vzniku cukrovky 2. typu. Je prokázanou skutečností, že hlavním výživovým faktorem vyvolávajícím diabetes 2. typu je živočišný tuk a příjem zpracovaných masitých výrobků, což je opakovaně uvedeno i v českých publikacích o prevenci diabetu 2. typu. Populace je o této skutečnosti ale málo informována. Typickým fenoménem je, že lékař řekne pacientovi: „Dostal jste diabetes



Z důvodu značného nárůstu tělesné hmotnosti v důsledku konzumace UPF autoři doporučují zaměřit se v prevenci a léčbě obezity na eliminaci těchto potravin z jídelníčku pacientů.

Zdroj: Hamano S, Sawada M, Aihara M, et al. Ultra-processed foods cause weight gain and increased energy intake associated with reduced chewing frequency: A randomized, open-label, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Nov; 26(11): 5431-5443.

2. typu“ a on odpoví: „Jak jsem mohl dostat cukrovku, když vůbec nejím sladké“. To se vznikem cukrovky nesouvisí. Na prevenci diabetu a obezity snížením příjmu zpracovaných potravin by měla být naše populace co nejvíce informována. Snad k tomu přispěje i tento článek.

Nutričně jsou zpracované výrobky velmi nevyvážené, obsahují obvykle hodně rafinovaných cukrů, nasycených tuků a soli, málo vlákniny a vitaminů. Zde je pojem pojat velmi široce a nejde jen o zpracovaná masa, ale jde o zpracované výrobky v širším měřítku. Autoři zahrnuli také šumivé nápoje, sladkosti, zmrzlinu, sušenky, balené koláče a pizzy a dále klobásy, hamburgery, kuřecí nugety, rybí prsty, ale i balený chléb, sніdaňové cereálie, cereální tyčinky, ochucené jogurty, energetické nápoje, ochucené mléčné nápoje a chipsy.

Zajímavý je také zkřížený design studie. Prokázána byla při konzumaci zpracovaných potravin větší rychlost jedení a méně žvýkání. Analýzou nutričního příjmu pacientů bylo také prokázáno, jak nutričně nevhodná tato zpracovaná strava je. Paradoxní je, že je pravděpodobně levnější, na přípravu nenáročná a snadno dosažitelná. Změna chování je proto v moderních populacích obtížné dosažitelná.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu,
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Suplementace vitaminem D jako součást léčby diabetu 2. typu

Aktualizovaný přehled randomizovaných kontrolovaných studií a jejich metaanalýza ukázaly přínos suplementace vitaminem D pro kompenzaci diabetu 2. typu (DM2).

Autoři této práce provedli průzkum databází PubMed, EMBASE, Web of Science a Cochrane Library, a vyhledali relevantní studie, které posuzovaly vliv suplementace vitaminem D na kompenzaci glykémie u pacientů s DM2.

Analyzovali sérovou hladinu 25(OH)D, glykemii nalačno, hladinu HbA_{1c}, inzulinemii nalačno, inzulinovou rezistenci dle HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) a řadu dalších parametrů.

Do analýzy zařadili 39 studií zahrnujících celkem 2 982 pacientů. Suplementace vitaminem D byla spojena se zvýšením hladiny 25(OH)D u všech podskupin mimo jedinců s dostateč-



nou vstupní hladinou, dále s poklesem glykemie nalačno (vážený průměrný rozdíl [WMD] 0,49, 95% interval spolehlivosti [CI] -0,69 až -0,28] mmol/l, $p < 0,001$), se snížením hladiny HbA_{1c} (WMD 0,30 %, 95% CI 0,43-0,18, $p < 0,00$), se zmírněním inzulinové rezistence dle HOMA-IR (WMD 0,39, 95% CI 0,64-0,14, $p = 0,002$) a s poklesem inzulinemie nalačno (WMD 1,31, 95% CI 2,06-0,56 μU/ml, $p < 0,001$). Suplementace vitamínem D také významně snížila hladinu CRP (WMD 0,35, 95% CI 0,57-0,12 mg/l, $p = 0,003$) a hladinu triglyceridů (WMD 0,14, 95% CI 0,22-0,15 mmol/l, $p = 0,002$). Neměla ale významný vliv na hladinu TNF- α , systolický tlak krve, diastolický tlak krve, hladinu HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, ani celkového cholesterolu.

Analýza podskupin ukázala, že účinky suplementace vitamínem D na kompenzaci glykemie u pacientů s DM2 závisí na dávce a délce trvání suplementace, vstupní hladině 25(OH)D a BMI. Efekt suplementace byl patrný zejména po krátkodobém podávání (3 měsíce), při podávání vysoké dávky u pacientů s deficiencí vitamínu D a u jedinců s nadváhou nebo s HbA_{1c} ≥ 64 mmol/mol při zahájení suplementace.

Autoři doporučují suplementaci vitamínem D jako doplňkovou léčbu diabetu 2. typu.

Zdroj: Chen W, Liu L, Hu F. Efficacy of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Dec; 26(12): 5713-5726.

Komentář

Milí čtenáři, je to přesně 10 let, kdy jsem nerozvážně, ale s dobrým úmyslem „proskřinoval“ pacienty ve své ordinaci a nechal každému v rámci pravidelných ročních odběrů udělat i vitamin D. Výstupem byla reálná data, která dle mého očekávání potvrdila výraznou míru hypovitaminózy v této otestované skupině. Následky této nerozvážnosti na sebe ovšem nenechaly dlouho čekat. Na rozdíl od ceny roční léčby cholekalciferolem v kapkách, jejíž cena je přibližně 200 Kč, stojí vyšetření hladiny vitamínu D kolem 600 Kč.



Zdravotní pojišťovny jsem tudíž zatížil sumou dosahující téměř 1 milion korun, na druhé straně jsem ale mohl zejména pacientům s těžkým deficitem na podkladě laboratorního výsledku, nikoliv pouze empiricky, doporučit či předepsat vhodnou medikaci. Jelikož screeningové vyšetření hladiny vitamínu D není v doporučených postupech naší odborné společnosti, tak mi zdravotní pojišťovny (tedy jedna z nich) následně dala z velké části tento „experiment“ uhradit. Takže jsem kapky dostal také. Od té doby vitamin D nevyšetřuji. Vzhledem ke klimatickým změnám naopak očekávám, že míra slunečního záření bude narůstat, a tak se naši pacienti substituují vitamínem D přirozeným způsobem.

Ale abych se věnoval výše uvedené práci, kterou chci komentovat. Je skvělé, že se našlo téměř 40 randomizovaných studií, které zkoumaly účinek podávání vitamínu D na parametry kompenzace diabetu, takže celková populace hodnocených osob je z hlediska statistického reprezentativní. Výsledky opětovně potvrdily teorii, že s diabetem souvisí všechno a diabetes se vším. Suplementace vitamínem D měla největší efekt na snížení parametrů inzulinové rezistence u obéznějších a hůře kompenzovaných diabetiků. Bylo by tudíž vhodné, abychom to vzali v potaz v ambulantní praxi. Oříškem ale je, komu a kdy a na základě čeho? Jak jsem popsal výše, stanovit vitamin D všem hůře kompenzovaným pacientům s nadváhou není pravděpodobně nákladově efektivní, ačkoli na to by se musela provést farmakoekonomická analýza. Nasazovat léčbu cholekalciferolem „naslepo“ není z mého pohledu medicínsky správné. Takže zůstává varianta doporučovat všem volně prodejné vitaminy, např. kombinaci C, D a zinek, která má komplexní efekt na metabolismus i imunitní systém.

Zcela ideální by k dosažení normálních hladin vitamínu D u osob s diabetem z mého pohledu byla dvojitá suplementace, tedy užívání vitamínu D3 perorálně a pravidelné vystavování se slunečnímu záření při aktivním pohybu v přírodě. To by samozřejmě zasloumalo s inzulinovou rezistencí a glykovaným hemoglobinem ještě razantněji.

MUDr. Tomáš Edlsberger
Diabetologická ambulance, Krnov



Riziko demence v závislosti na věku vzniku diabetu

Diabetes, který se rozvine ve středním věku, je jednoznačným rizikovým faktorem vzniku demence. U diabetu diagnostikovaného ve vyšším věku je tato souvislost méně vyjádřena. Data se ovšem týkají jen relativního rizika. Nová práce využívající data ze studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) přinesla výsledky ohledně celoživotního absolutního rizika rozvoje demence v závislosti na věku stanovení diagnózy diabetu.

Do analýzy bylo zařazeno 13 087 jedinců ze studie ARIC, kteří byli ve věku 60 let bez demence. Byli rozděleni do skupiny s diabetem se začátkem ve středním věku (diagnóza před 60. narozeninami), s diabetem se začátkem ve starším věku (diagnóza ve věku 60–69 let) a bez diabetu. Výskyt demence byl sledován pomocí aktivní surveillace, pro odhad celoživotního rizika vzniku demence podle věku vzniku diabetu byla použita kumulativní incidence a byla provedena úprava na další rizikové faktory mortality.

Během mediánu sledování 24,1 roku se demence objevila u 2 982 účastníků a 4 622 jedinců zemřelo bez demence.

Riziko vzniku demence bylo významně vyšší u osob se vznikem diabetu ve středním věku (36 %) než ve vyšším věku (31 %). Pacienti s diabetem zjištěným ve středním věku měli v porovnání s jedinci bez diabetu významně vyšší riziko přítomnosti demence ve věku 80 let (16,1 % vs. 9,4 %), i když celoživotní riziko demence u nich bylo nižší, z důvodu kratší průměrné délky života (36,0 % vs. 45,6 %). Demence se u pacientů s diabetem se vznikem ve středním věku objevila průměrně o 1 rok dříve než u pacientů se vznikem diabetu ve vyšším věku a o 4 roky dříve než u osob bez diabetu. Počet let po 70. narozeninách prožitých bez demence činil průměrně 13,4 u jedinců bez diabetu, 10,7 u pacientů s diabetem se začátkem ve vyšším věku a 9,3 u pacientů s diabetem se začátkem ve středním věku.

Prevence nebo oddálení rozvoje diabetu tedy může být podle této studie postupem snižujícím riziko vzniku demence během života.

Zdroj: Hu J, Pike JR, Lutsey PL, et al. Age of Diabetes Diagnosis and Lifetime Risk of Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 2024 Sep 1; 47(9): 1576–1583.

Komentář

Komentář k tomuto článku píše z pohledu klinika – internisty, geriatra a diabetologa. V rámci těchto odborností jsem se po dobu více než 40 let v rámci klinické praxe a klinických studií nemohl nezabývat a nevnímat problematiku demence, která je u starší populace fakticky všudypřítomná a její význam nelze nevnímat. Z těchto důvodů si v úvodu svého komentáře dovoluji jen několik poznámek v podstatě obecného rázu k demenci.



Demence (DEM) je *de facto* klinický syndrom charakterizovaný poklesem intelektu a dalších kognitivních funkcí, které ve svém důsledku vedou k tomu, že pacient není schopen zvládat běžné každodenní aktivity. Dochází postupně ke zhoršování všech vyšších korových funkcí jako je paměť, myšlení, orientace, vnímání, řeč, chování, integrita osobnosti a mnoha dalších. DEM jako taková tvoří heterogenní skupinu, která patří ve stáří k nejčastějším psychiatrickým poruchám. Svoji podstatou jsou demence převážně organická onemocnění, u kterých dochází k atrofii (dysfunkci) mozku na podkladě degenerativním, cévním, traumatickým, neoplastickým, infekčním, toxickým, metabolickým, hydrocefalu, deprese. Přitom je vždy třeba věnovat pozornost této diferenciální diagnostice, neboť od ní se odvíjí v některých případech zásadní další postup. Obecně je spojena se zvýšeným

rizikem mortality, morbidity, prohloubením nesoběstačnosti a zvýšením potřeby dopomoci. Řada neurofyzikologů a neurovědců upozorňuje na jejich souvislosti a jejich blízkost k neurodegenerativním onemocněním jako je Alzheimerova demence (AD). Některé studie naznačují, že existují konvergující propojení mezi metabolickým syndromem a stárnutím, upozorňují na změny probíhající v hippocampu, který je jednou z nejzranitelnějších a primárně postižených struktur vykazujících atrofii a změny v mechanismech neuroplasticity. Ve skutečnosti, i když je to kontroverzní, předpokládají, že by AD mohla představovat tzv. „diabetes typu 3“. Tolik tedy úvodem k tématu DEM a diabetu (DM), aby byla úvodem naznačena problematika její obrovské mnohorozměrnosti a různorodosti.

Přitom problematika demencí zasahuje do tak citlivých oblastí, jakými jsou vnímání sebe sama, kontrola volných aktivit. Svými důsledky na biologické, psychologické a sociální úrovni vede v konečné fázi k osamělosti, společenské izolaci, poruše dřívějších rodinných i společenských vazeb a potřebě dopomoci (příp. institucionální péče). Jinak řečeno, demence kteréhokoliv typu zásadně ovlivňuje bio-psycho-sociální integritu jedince. Vede tedy k poruše jeho vědomé existence.

Další, co při komentování tohoto článku nemohu nezmínit, jsou tři základní proměnné, které v současnosti zásadně ovlivňují zdravotní stav populace celosvětově. Jsou to dvě



pandemie: 1. pandemie DM, jehož prevalence se v posledních 30 letech celosvětově více než zdvojnásobila (v průmyslově vyspělých zemích osciluje okolo 10 %); 2. masivní epidemie obezity, kdy se počet obézních za stejné období dostal do trojnásobku; 3. významné prodlužování střední délky života (SDŽ), které je pochopitelně spojeno s problematikou polymorbidity a polyfarmakoterapie. I zde lze konstatovat masivní nárůst SDŽ, kdy v ČR tato činí aktuálně u mužů 77 roků a u žen 83 let. V rámci Evropské unie se SDŽ aktuálně pohybuje u starších členských zemí u žen okolo 85 a u mužů 80 roků.

V posledních desetiletích vzbudil globální nárůst prevalence diabetu 2. typu (DM2) a obezity otázku, jak by mohly tyto změny metabolických funkcí vést ke zvýšení rizika předčasného stárnutí mozku a rozvoji neurodegenerativních poruch, jakou je i Alzheimerova demence (AD). Kognitivní poškození a snížená neurogenní aktivita mohou být důsledkem metabolických poruch. V těchto scénářích by interakce mezi chronickým zánětem a inzulínovou rezistencí mohla představovat potenciální terapeutický cíl k prevenci nebo zlepšení ovlivněné neurodegenerace a progresu kognitivního poškození.

Ve výše uvedeném článku jde o jedno z ramen výsledků prospektivní kohortní studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), která si kladla za cíl na souboru téměř 13 087 jedinců analyzovat během 25 let vztahy mezi aterosklerózou (AS) a následnými rizikovými faktory v 5 amerických centrech. Zde byla cílová otázka, zda věk rozvoje DM2 má vliv na dřívější a častější výskyt demence. Jednotlivá data jsou obsažena v abstraktu a nebudu je samostatně komentovat.

THM je fakt, že jedinci se vznikem DM2 ve středním věku (49–60 roků) měli celoživotní riziko vzniku demence významně vyšší oproti těm kde vznikl až po 60. roce – 36 % vs. 31 %. Ve srovnání s pacienty bez DM měli nemocní s DM středního věku také vyšší kumulativní riziko výskytu demence ve věku 80 roků vůči ostatním (16,1 % vs. 9,4 %), ale nižší celoživotní riziko: 36 % vs. 45,6 % v důsledku kratšího

přežití. U jedinců s DM středního věku se rozvinula demence o 4 roky dříve než u jedinců bez DM a o 1 rok oproti jedincům s DM vzniku ve vyšším věku. Kaplan-Meierův přístup ukázal kumulativní odhady incidence demence u jedinců bez DM; s DM středního věku a DM ve vyšším věku byly 11,5 %, 25,2 % a 14,3 % ve věku 80 let a 53,9 %, 74,2 % a 60,7 % ve věku 90 let. I autoři kriticky v závěru konstatují, že nemohli provést hlubší diferenciaci subtypů demence, což je nepochybně škoda. Mohlo by to ukázat na těsnější vztah časného DM2 k vaskulární či Alzheimerově demenci. Autoři v ARIC studii přitom provedli genotypizaci ApoE.

Závěrem jen konstatování, že na rizika vzestupu demence u diabetiků již v minulosti upozornila Framinghamská studie (FHS) a Rotterdamská studie a Whitehall II study (až dvojnásobné riziko demence při DM před 60. rokem) nedošetřovaly vztah věku vzniku DM k demenci. Vzestup rizika demence se zvyšoval o 24 % každých 5 let. K podobným závěrům dospěla i Swedish Twin Registry study. Obecně lze tedy skončit závěrem, že DM se vznikem ve středním věku je spojen s vyšším rizikem demence ve stáří.

prof. MUDr. Pavel Weber, CSc.

Všeobecná interní klinika, LF MU a FN, Brno;
DIASTOP, diabetologická a interní ambulance, Brno

Zdroje:

1. Hu J, Pike JR, Lutsey PL, et al. Age of Diabetes Diagnosis and Lifetime Risk of Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 2024; 47(9): 1576–1583.
2. Yihong Ding, Tian Ge, Jie Shen, et al. Associations of metabolic heterogeneity of obesity with the risk of dementia in middle-aged adults: three prospective studies. *Alzheimers Res Ther*. 2024; 16(1): 220.
3. Vinuesa A, Pomilio C, Gregosa A, et al. Inflammation and Insulin Resistance as Risk Factors and Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021; 15: 653651. eCollection 2021.
4. Rawlings AM, Sharrett AR, Albert MS, et al. The Association of Late-Life Diabetes Status and Hyperglycemia With Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia: The ARIC Study. *Diabetes Care*. 2019; 42(7): 1248–1254.



FGM (is-CGM) pro využití GRI

1. díl

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

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

Glukóza je toxická. Její jedovatost je v příkrém kontrastu s životně důležitou rolí coby nosiče energie. Řízení glykemie je tedy pokus organismu proplout mezi Skyllou a Charybdou. Nedostatek glukózy vysaje z mozku život, jak to třikrát denně zvládla s mořskou vodou **Charybda** (Χάρυβδις), přičemž s vodou zhltila i loď s námořníky. Přebytek glukózy zničí zdravé tkáně stejně, jako **Skylla** (Σκύλλα) rozkousala svými zuby chudinky nevinné námořníky. Mnohoúrovňové řízení směřující k udržení glykemie ve správných hranicích je tedy stejně důležité pro přežití organismu, jako byl Odysseus důležitý pro přežití svých druhů.

V minulých dílech našeho seriálu jsem se snažil přiblížit význam a možnosti využití indexů, které kvantifikují data získaná intermitentním skenováním pomocí FGM. Jejich hlavní význam tkví ve vyhodnocení parametrů léčby a případně ukazují směr, kudy se s terapií vydat. Nenabízejí však primárně souhrnný ukazatel rizika glykemií vyšších, nebo nižších, než je optimální hodnota. Ponechám stranou, že námi přijatá optimální hodnota je arbitrárně stanovená pro léčené pacienty (kdybychom se zeptali tkání, asi by nesouhlasily, a poznamenaly by, že přece optimální hodnota je ta úplně nejnormálnější 4,5 mmol/l). Individuálně sice zvažujeme poměr rizik mezi hrozící hypoglykemií, nebo naopak, mezi přetrvávající hyperglykemií, ale současně cítíme, že nám něco chybí. A to, jak sami jistě v podvědomí cítíte, je jedno magické číslo, které by nám zjevilo, jakým rizikem je pro pacienta jeho glykemie, která se neustále dere mimo námi vytyčené hranice TIR.

Nejsme sami. Kolektiv autorů vedených Davidem Klonoffem se však pokusil takové číslo vypočítat a postuloval cestu, po které se k němu dostaneme. A tak vznikl GRI (Glycemia Risk Index)¹. Nejprve vybral 225 typických záznamů CGM pacientů léčených inzulínem. Pak je předložil 330 klinikům, kteří přisoudili váhu nebezpečnosti jednotlivým časům stráveným mimo TIR (glykemie velmi vysoká, vysoká, nízká glykemie a velmi nízká). Pak výsledky prohnali počítačem vybaveným složitým statistickým programem a dostali následující rovnici:

$$\text{GRI} = (3,0 \times \text{VLow}) + (2,4 \times \text{Low}) + (1,6 \times \text{VHigh}) + (0,8 \times \text{High})$$

Vysvětlivky: **GRI:** Glycemia Risk Index (neudává se v jednotkách, ani v %, jenom číselná hodnota); **VLow:** very low–glucose hypoglycemia ($< 3,0$ mmol/l), (level 2 hypoglycemia); **Low:** low–glucose, hypoglycemia ($3,0 \leq 3,9$ mmol/l), (level 1

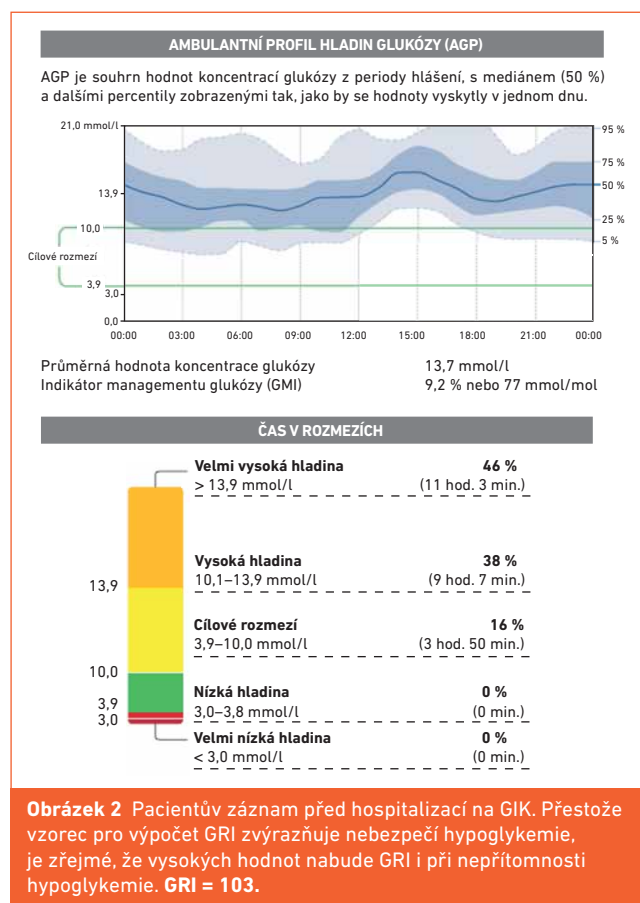
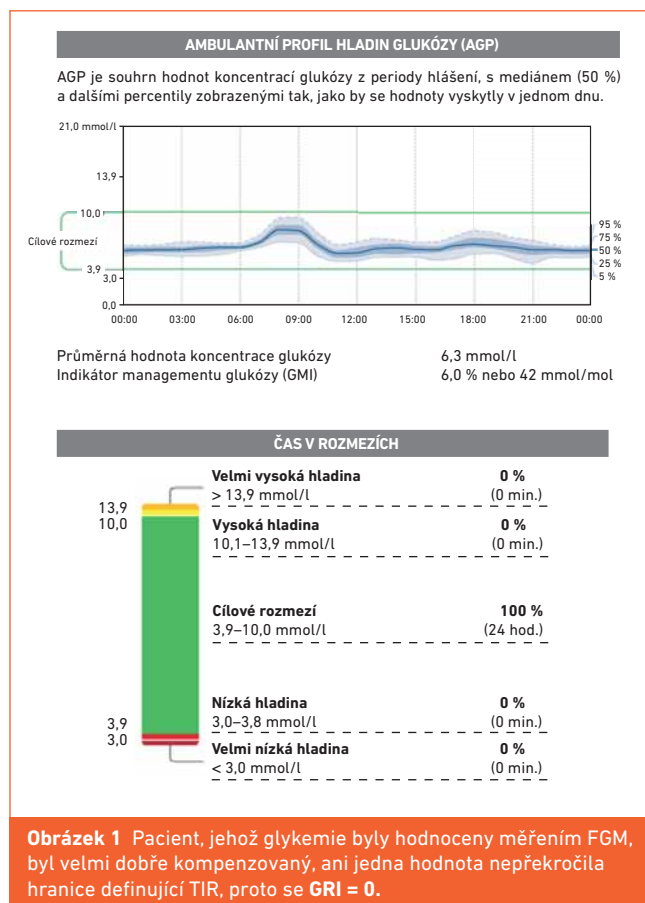
hypoglycemia); **TIR:** time in target range ($3,9\text{--}10,0$ mmol/l); **High:** high–glucose hyperglycemia ($>10,0\text{--}13,9$ mmol/l), (level 1 hyperglycemia); **VHigh:** very high–glucose hyperglycemia ($> 13,9$ mmol/l), (level 2 hyperglycemia). Hodnoty vkládáme v % jak nám je nabízí výstup z CGM.

Výpočet kompozitního ukazatele GRI je založen na přikládání různé váhy (významu) času, po který je pacient v hypoglykémii a hyperglykémii (mimo TIR). GRI popisuje aktuální stav. Jeho význam je ale větší v okamžiku, kdy tento parametr využijeme pro strategii léčby. Porozumění procesu, jak vznikl a jak se vypočítá GRI, je důležité pro pochopení změny GRI – které indexy se změnily, když se proměnil GRI? Pokud bychom chtěli stanovit snížení GRI jako terapeutický cíl, návrh změny léčby by měl být odvozen od analýzy vlivu očekávaných změn na hodnotu GRI.

GRI je bezrozměrné číslo. Jak z rovnice vyplývá, pokud je TIR 100 %, pak je GRI roven nule. Typický příklad neuvěřitelného úspěchu u pacienta hospitalizovaného na Geriatrické interní klinice 2. LF UK a FN Motol (GIK) je demonstrován na obr. 1.

Naprosto odlišnou situaci vidíme na obr. 2 u hospitalizovaného pacienta, který byl přijat na Geriatrickou interní kliniku pro celkové zhoršení stavu s dlouhodobě trvající dekompenzací diabetu a plně rozvinutými terminálními komplikacemi (retinopatie s částečnou amaurózou, neuropatie, nefropatie G5A3). GRI je velmi vysoký, prima vista potvrzuje průběžně vysokou glykémii, která odpovídá GMI 77 mmol/mol. Laboratorně stanovený HbA_{1c} byl 80 mmol/mol.

První práce přinášejí výsledky využití GRI v praxi. GRI významně koreluje se všemi analyzovanými glykemickými metrikami, zejména s TIR (negativně, tj. čím vyšší % TIR, tím nižší GRI). Variabilita glukózy významně ovlivňuje korelaci GRI s dalšími parametry a měla by být proto vzata v úvahu.² Vyšší GRI souvisí s horší kvalitou života, stresem souvisejícím s diabetem a spokojeností s léčbou, obdobně jako u výsledků TIR.³ GRI je „ukazatel“ toxicity glykemie, což nepřímo potvrdily studie hodnotící korelaci GRI s komplikacemi diabetu. GRI je asociován se zvýšenou tloušťkou arteriální stěny.⁴ GRI je těsně asociován s mikro- i makroalbuminurií.⁵ Vyšší GRI je u pacientů s DM2T asociován se zvýšenou pravděpodobností diabetické periferní neuropatie.⁶ Stejně tak je prokázána asociace s diabetickou



kardiální autonomní neuropatií.⁷ Při převodu nedostatečně kompenzovaných pacientů na uzavřený okruh se GRI výrazně zlepšuje.⁸ Korelace s glykohemoglobinem byla prokázána na statisticky významné hladině u dětí i dospělých.^{9,10}

GRI nenahrazuje vyšetření glykovaného hemoglobinu. Korelační koeficient GRI s glykohemoglobinem se pohybuje okolo 0,6. Velmi zjednodušeně můžeme říci, že ze 100 měřených hodnot se ve 40 případech dosti rozcházejí GRI a HbA_{1c}, což vylučuje záměnu jednoho ukazatele za druhý.

GRI nachází své místo na slunci. Jistě je možné ho využít jako další ukazatel pro komplexnější hodnocení výstupů terapie. Praktický přínos nabídneme v minikazuistikách popisujících využití FGM a GRI u hospitalizovaných pacientů v příštích dílech našeho seriálu.

Zdroje:

- Klonoff DC, et al. A Glycemia Risk Index (GRI) of Hypoglycemia and Hyperglycemia for Continuous Glucose Monitoring Validated by Clinician Ratings. *J Diabetes Sci Technol*. 2023 Sep; 17(5): 1226-1242.
- Pérez-López P, Fernández-Velasco P, Bahillo-Curieses P, de Luis D, Díaz-Soto G. Impact of glucose variability on the assessment of the glycemia risk index (GRI) and classic glycemic metrics. *Endocrine*. 2023 Dec; 82(3): 560-568.

- Díaz-Soto G, Pérez-López P, Fernández-Velasco P, Bahillo-Curieses P, de la O Nieto de la Marca M, Jimenez R, de Luis D. Quality of life, diabetes-related stress and treatment satisfaction are correlated with glycemia risk index (GRI), time in range and hypoglycemia/hyperglycemia components in type 1 diabetes. *Endocrine*. 2024 Oct; 86(1): 186-193.
- Cai L, Shen W, Li J, Wang B, Sun Y, Chen Y, Gao L, Xu F, Xiao X, Wang N, Lu Y. Association between glycemia risk index and arterial stiffness in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2024 May; 15(5): 614-622.
- Yoo JH, Kim JY, Kim JH. Association Between Continuous Glucose Monitoring-Derived Glycemia Risk Index and Albuminuria in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Oct; 25(10): 726-735.
- Tang Y, Zhang P, Li L, Li J. Diabetic Peripheral Neuropathy and Glycemia Risk Index in Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Nov 6; 17: 4191-4198.
- Jun JE, Lee YB, Kim JH. Association of Continuous Glucose Monitoring-Derived Glycemia Risk Index With Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2024 Oct 14: 19322968241288579.
- Resmini E, Zarra E, Dotti S, Rotondi G, Cornaghi AV, Madaschi S, Cimino E, Massari G, Pezzaioli LC, Buoso C, Sandri M, Girelli A. Impact on Glycemia Risk Index and other metrics in type 1 adult patients switching to Advanced Hybrid Closed-Loop systems: a one-year real-life experience. *Eur J Med Res*. 2024 Jul 15; 29(1): 365.
- Bukara-Radujkovic G, Miljkovic V. Glycemic variability through the perspective of the glycemia risk index and time in range and their association with glycated hemoglobin A1c in pediatric patients on sensor-augmented pump therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jun 18; 15: 1388245.
- Panfil K, Redel JM, Vandervelden CA, Lockee B, Kahkoska AR, Tallon EM, Williams DD, Clements MA. Correlation Between the Glycemia Risk Index and Longitudinal Hemoglobin A1c in Children and Young Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2024 Jul; 18(4): 771-778.

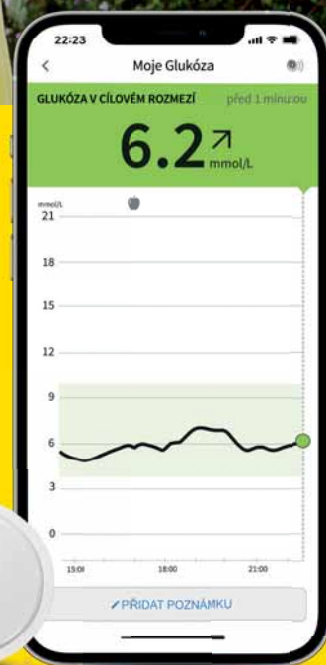
FreeStyle Libre 2

6,2  mmol/L

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

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

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



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

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

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

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

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

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

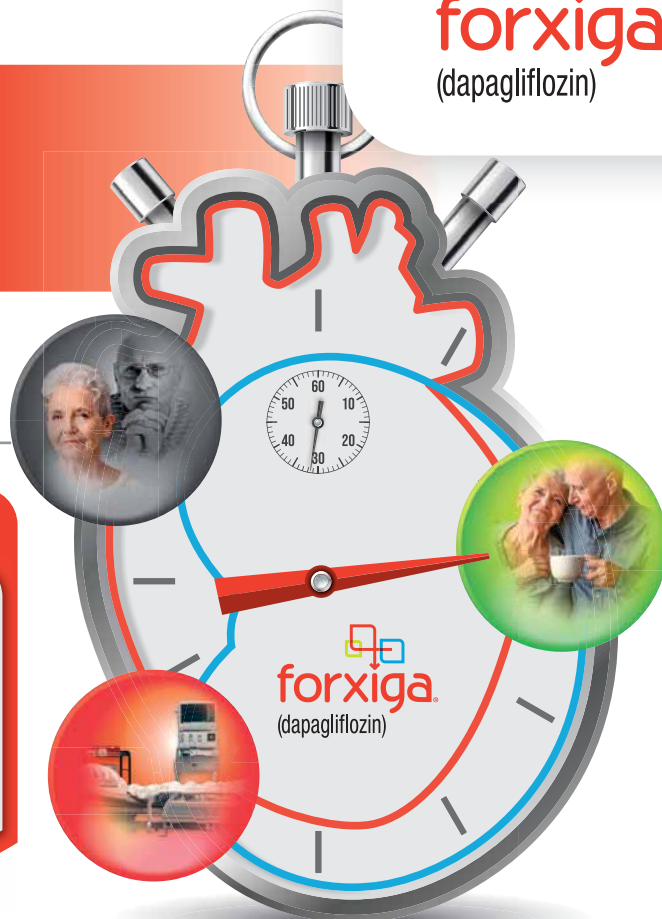
Výrobce: Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Aplikace FreeStyle LibreLink se používá společně s kompatibilním senzorem FreeStyle Libre 2 pro okamžité monitorování 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 min. 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 aplikace je možné vidět hodnoty koncentrace glukózy, kdykoliv je aplikace otevřena, 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 nejprve poradit se svým lékařem, než provedou jakoukoliv zdravotní interpretaci a úpravu léčby na základě informací z měření. Používejte-li Aplikaci FreeStyle LibreLink, musíte mít také přístup k systému monitorování glukózy v krvi, protože aplikace jej neposkytuje. Pokud byl senzor FreeStyle Libre 2 spuštěn před použitím aplikace čtečkou FreeStyle Libre 2, nebude možné dostávat alerty z aplikace FreeStyle LibreLink. **Upozornění:** Aplikace FreeStyle LibreLink nainstalovaná v chytrém telefonu je určena pro použití jednou osobou. Kvůli riziku nesprávné interpretace informací o glukóze ji nesmí používat více než jedna osoba. FreeStyle LibreLink nesdílí data se čtečkami. **Kontraindikace:** Senzor musí být před snímáním magnetickou rezonancí (MR) odstraněn. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**

Na čase záleží!

forxiga
(dapagliflozin)

DARUJTE svým pacientům čas

Za každým procentem stojí skutečné zachráněné životy



DM2

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ¹

**45%
RRR**

Subanalýza studie
DECLARE u pacientů s HFrEF*

HR 0,55
(95% CI: 0,34-0,90)
p = 0,02

CKD

SNÍŽENÍ CELKOVÉ
MORTALITY vs placebo²

**31%
RRR**

Sekundární cíl
studie DAPA-CKD*

HR 0,69
(95% CI: 0,53-0,88)
p = 0,004

HF

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ³

**14%
RRR**

Metaanalýza studií
DAPA-HF a DELIVER*

HR 0,86
(95% CI: 0,76-0,97)
p < 0,01

+ Studie DECLARE: multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie fáze 3, hodnotící bezpečnost a účinnost dapagliflozinu 10 mg/1x denně oproti placebu u 17 160 pacientů s DM2 optimálně léčených farmakologickou léčbou. Medián sledování 4,2 roku. 40 % pacientů mělo při vstupu do studie KV onemocnění (sekundární prevence), 60 % pacientů mělo pouze KV rizikové faktory (primární prevence). Primárním bezpečnostním ukazatelem byl MACE (KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda). Primárním účinnostním cílem byly MACE a složený výsledek KV úmrtí nebo hospitalizace pro HF. Studie DECLARE splnila primární bezpečnostní cíl - noninferiorita MACE [HR 0,93 (95% CI: 0,84 - 1,03), p < 0,001]. Kompozitní cíl snížení KV mortality a hospitalizace pro srdeční selhání byl snížen o 17 % (95% CI: 0,73 - 0,95; p = 0,005). Diabetická ketoacidóza byla častější u dapagliflozinu (0,3 % vs 0,1 %, p = 0,02), stejně jako výskyt genitálních infekcí (0,9 % vs 0,1 %, p < 0,001). Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu amputací, fraktur či Fournierovy gangrény mezi sledovanými skupinami.

* Studie DAPA-CKD: multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie, která hodnotila efekt léčby dapagliflozinem v dávce 1x 10 mg/den oproti placebu na snížení rizika renálních a KV příhod u 4 304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s nebo bez DM2), se eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73m² a poměrem albumin/ kreatininu v moči (UACR) ≥ 200 až ≤ 5000 mg/g, kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB). Primární složený cíl studie: $\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, ESKD nebo renální úmrtí, složený cíl pro KV onemocnění (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) a úmrtí z jakékoliv příčiny. Dapagliflozin snížil riziko primárního složeného cíle o 39 % [HR 0,61 (95% CI: 0,51 - 0,72, p < 0,000000028)]. Četnost výskytu nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků se mezi léčebnými skupinami nelišila.

Metaanalýza studií DAPA-HF a DELIVER: ve společném předem specifikované metaanalýze na úrovni pacienta (n=11007) pokrývající celý rozsah ejekčních frakcí u pacientů se srdečním selháním, která vycházela ze studií DAPA-HF a DELIVER, dapagliflozin významně snížil riziko úmrtí z KV příčin o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,76-0,97; p = 0,01), riziko celkové mortality o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,82-0,99; p = 0,03), riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 29 % (rate ratio 0,71; 95% CI 0,65-0,78; P < 0,001) a MACE (složený cíl z KV úmrtí, infarktu myokardu nebo mozkové příhody) o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,81-1,00; p = 0,045). Dapagliflozin byl účinný napříč ejekčními frakcemi.

CI - konfidenční interval; CKD - chronické onemocnění ledvin; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání; HFrEF - srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; HR - Hazard Ratio; KV - kardiovaskulární; RRR - relativní redukce rizika.

Reference: 1. KATO, Eri T., Michael G. SILVERMAN, Ofri MOSENON, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation [online]. 2019; 139(22), 2528-2536 [cit. 2019-09-30]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>. 2. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. 3. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956-1964.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

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

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

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

CZ-7111 | Datum přípravy: 1/2025

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

AstraZeneca



Diabetické onemocnění ledvin – stručný přehled

MUDr. Jan Vachek^{1,2}, MUDr. Kateřina Oulehle, MBA²

¹ Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

² Interní oddělení Klatovské nemocnice a.s., Klatovy

Souhrn

Diabetické onemocnění ledvin je dnes nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají významně zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity a mortality, ale i další komplikace, jako např. hypoglykemie. Dále diabetické onemocnění ledvin omezuje použití některých antidiabetik. Pravidelné sledování renální funkce a albuminurie je nesmírně důležité, jen tak lze chronické onemocnění ledvin rozpoznat včas, takže je pak možné bez odkladu zavést opatření k oddálení progresu chronického onemocnění ledvin.

Úvod

Termín „diabetické onemocnění ledvin“ (DKD, Diabetic Kidney Disease) se užívá v posledních letech jako souhrnné pojmenování všech forem poškození ledvin, které se mohou vyskytnout v souvislosti s diabetem mellitem. Kromě přímého sekundárního onemocnění, které je způsobeno samotnou metabolickou poruchou, sem patří také všechna ostatní onemocnění ledvin, která se mohou vyskytnout v důsledku jiných poruch spojených s diabetem. I když se tato onemocnění liší etiologií a patogenezí, všechna mohou vést k renální insuficienci, pokud nejsou správně léčena.

Jak nepřehlédnout diagnózu DKD

Hodnotu eGFR lze stanovit na základě sérového kreatininu, který se v dnešní době stejně obvykle stanovuje v rámci standardní diagnostiky. Hodnotu eGFR lze vypočítat na základě hodnoty sérového kreatininu pomocí dvou odhadových vzorců: vzorce CKD-EPI (CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) a vzorce MDRD (MDRD, Modification of Diet in Renal Disease). Je důležité, že vzorec CKD-EPI odhaduje eGFR přesněji než vzorec MDRD, zejména při vyšších hodnotách eGFR v hraniční oblasti počínající renální insuficiencí. Z tohoto důvodu se vzorec CKD-EPI v posledních letech stále více prosazuje jako standard. Druhým důležitým parametrem je stanovení proteinurie pomocí diagnostiky moči – stanovení UACR je nyní zlatým standardem. Pozitivní výsledek má být potvrzen opakovaným testováním a přetrvávající albuminurie by měla být dokumentována po dobu tří měsíců. Je třeba dbát na to, aby

výsledky testu nebyly ovlivněny patologickými nálezy, jako je významná leukocyturie nebo erytrocyturie.

Vždy je třeba zvažovat i možnost, že může jít i o onemocnění ledvin, které s diabetem nesouvisí. Zejména následující nálezy mohou u pacientů s diabetem mellitem ukazovat na nediabetické onemocnění ledvin: přítomnost erytrocyturie není součástí typického obrazu diabetického onemocnění ledvin, může se však vyskytnout v pozdějších stádiích v důsledku mezangiální proliferace. Nejde-li o tuto situaci, je třeba erytrocyturii objasnit nefrologickým nebo urologickým vyšetřením. Velmi rychlý nárůst proteinurie a extrémně vysoký marker UACR ($> 3\,000$ mg/g) rovněž není typický pro diabetickou nefropatii a měl by být objasněn pomocí další diagnostiky (např. vyšetření imunologických parametrů, případně biopsie ledviny). Především pak v případě rychlého a závažného poklesu eGFR je třeba zvážit i jiná onemocnění ledvin. I některé abnormality při sonografickém vyšetření, jako například různě velké ledviny, ukazují na nediabetickou nefropatii.

Možnosti terapie DKD

Zatímco do roku 2015 byly ke zpomalení progresu nefropatie k dispozici pouze inhibitory ACE a blokátory AT1, nyní jsou k dispozici tři nové skupiny léků, které mohou progresi nefropatie významně snížit. Několik studií prokázalo ochranu ledvin u různých léků ze skupiny inhibitorů SGLT2, jako jsou empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin. Výsledky studie CREDENCE (první studie se SGLT2 inhibitory) prokázaly, že canagliflozin je účinnější ve srovnání s placebem ve zlepšení kontroly glykemie a snížení nežádoucích renálních příhod u pacientů s DM 2. typu a CKD. Canagliflozin rovněž snížil výskyt KV příhod u této populace pacientů. Tyto přínosy byly nezávislé na výchozím HbA_{1c} . Z nefrologického pohledu představovala skutečný průlom a novou éru nefrologie studie DAPA-CKD: šlo o první klinickou studii, která zkoumala potenciální přínosy a rizika inhibitorů SGLT2 u pacientů v různých stádiích CKD s diabetem i bez něj, kteří již dostávali renoprotektivní léčbu založenou na důkazech.

Třetím pilířem léčby diabetického onemocnění ledvin je finerenon, který je prvním nesteroidním a selektivním antagonistou mineralokortikoidního receptoru (ns-MRA), jenž



prokázal přínos z hlediska kardiovaskulárních a renálních výsledků u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu. Po schválení je nyní finerenon další dostupnou substancí, která zpomaluje progresi chronického onemocnění ledvin u diabetu 2. typu prostřednictvím dalších mechanismů, čímž dále snižuje reziduální riziko progresse onemocnění. I nesteroidní MRA zvyšují riziko hyperkalemie, byť podstatně méně než spironolakton (jako prototyp steroidních antagonistů aldosteronu), zatímco SGLT2i vykazují opačný účinek a mohou dokonce zvrátit zvýšení sérového draslíku způsobené MRA.

Agonisté receptorů GLP-1 rovněž vykazují nefroprotektivní efekt. Ve studii FLOW se ukázalo, že agonista GLP-1 semaglutid dokáže zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu, přičemž pacienti léčení semaglutidem profitovali z terapie i z kardiovaskulárního hlediska. Tyto a další výsledky podporují použití semaglutidu jako 4. pilíře terapie diabetického onemocnění ledvin vedle inhibitorů RASi, SGLT2i a ns-MRA. Data ze studií z reálné praxe a metaanalýzy nasvědčují synergickému efektu GLP-1 RA se SGLT2i a prospěšnosti časně kombinované terapie.

Podobně jako u SGLT2i má dieta s nízkým obsahem bílkovin nefroprotektivní efekt, protože snižuje hyperfiltraci a proteinurii, a to nad rámec glomerulární hyperfiltrace („renálního barotraumatu“). Současně je spojována s dalšími (nejen renálními) benefity jako redukce metabolické acidózy, snížení markerů zánětu či omezení zátěže fosfáty. Z tohoto pohledu je pravděpodobné, že renální dieta může potencovat účinek SGLT2i u pacientů s CKD. Bohužel, nejsou zatím k dispozici žádné údaje o výsledcích spojení SGLT2i a nízkobílkovinné a/nebo veganské stravy. Je zapotřebí dalších studií k objasnění otázky, zda pacienti s CKD užívající SGLT2i mohou dále profitovat ze zavedení nízkobílkovinné diety s preferencí rostlinných bílkovin, nebo zda toto spojení nepřináší další aditivní efekt. V každém případě je třeba u pacientů s diabetem, kteří zvažují dietu s omezením bílkovin, kvalifikovaného nutričního poradenství.

Co konkrétního přinese pacientovi a celé společnosti s DKD léčba dle doporučených postupů?

Dialyzační léčba je spojena s dramatickým zhoršením kvality života a dalšího přežití, které je srovnatelné s maligními onemocněními. Zároveň představuje velkou celospolečenskou zátěž. Nejvíce farmakoeconomických dat, která zkoumají vliv léčby DKD na oddálení konečného stadia selhání ledvin, je z výše uvedených pilířů k dispozici u SGLT2 inhibitorů. Např. v populaci ze studie DAPA-CKD a v souhrnné populaci CKD

(tedy s využitím subpopulací ze studie DECLARE-TIMI 58) léčba dapagliflozinem signifikantně zkrátila dobu do první příhody selhání ledvin, úmrtí ze všech příčin, trvalého poklesu funkce ledvin a hospitalizace pro srdeční selhání. V populaci DAPA-CKD se předpokládalo, že potlačení progresse CKD zpomalí dobu do selhání ledvin o 6,6 roku (dapagliflozin: 25,2, 95% interval spolehlivosti [CI] 19,0–31,5; standardní léčba: 18,5, 95% CI 14,7–23,4). Podobný výsledek byl pozorován u souhrnné populace CKD s odhadovaným zpomalením této doby o 6,3 roku (dapagliflozin: 36,0, 95% CI 31,9–38,3; standardní léčba: 29,6, 95% CI 25,5–34,7).

Optimalizace léčby CKD tedy má podle léčebných doporučení pomocí inhibitorů SGLT2, navíc k historickému standardu péče, potenciál zpomalit progresi onemocnění, a tím oddálit nástup konečného selhání ledvin s nutností dialýzy či transplantace. Takto lze snížit náklady na zdravotní péči a extrémní celospolečenskou zátěž spojenou s náhradou funkce ledvin – jak pro pacienty, tak pro jejich pečující osoby. To však předpokládá zlepšení péče o pacienty s CKD ve stadiích 3–4, tedy i dostatek lékařů primární a sekundární péče. Výsledky klinických studií pozorované u inhibitorů SGLT2, pokud jde o jejich snížení progresse CKD, se tak mohou promítnout do reálných a konkrétních výsledků s jednoznačným benefitem pro pacienty, systémy zdravotní péče a plátce.

Závěr

Přítomnost diabetického onemocnění ledvin je spojena s vysokou – zejména kardiovaskulární – morbiditou a mortalitou. Relativně nízké riziko dosažení konečného stadia renální dysfunkce (ESKD, End Stage Kidney Disease) ve srovnání s jinými nefropatiemi je dáno tím, že mnoho pacientů zemře na kardiovaskulární komplikace.

eGFR a UACR jsou nezávislými rizikovými faktory kardiovaskulární a celkové mortality a mají být pravidelně kontrolovány, aby bylo možné včas rozpoznat progresi onemocnění ledvin. V případě netypického vývoje renální funkce či albuminurie je třeba zvažovat alternativní diagnózu.

Diabetické onemocnění ledvin lze úspěšně léčit, v současnosti se farmakologická terapie opírá o čtyři pilíře. Dosaďované údaje ze studií z reálné klinické praxe nasvědčují prospěšnosti kombinované farmakoterapie jak z hlediska účinnosti, tak bezpečnosti.

Oddálení potřeby dialýzy či transplantace je spojeno jednak s velkými ekonomickými úsporami, jednak s dramatickým zlepšením kvality života, která je při dialyzační léčbě extrémně nízká.



Zdroje:

1. Okada T, Nagao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Wada T, Nakao T. Clinical significance of microscopic haematuria in diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients with overt proteinuria. *Nephrology*. (Carlton). 2013 Aug; 18(8): 563-8. doi: 10.1111/nep.12104. PMID: 23714217.
2. Luo X, Xu J, Zhou S, Xue C, Chen Z, Mao Z. Influence of SGLT2i and RAASi and Their Combination on Risk of Hyperkalemia in DKD: A Network Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Aug 1; 18(8): 1019-1030. doi: 10.2215/CJN.0000000000000205. Epub 2023 May 31. PMID: 37256921; PMCID: PMC10564376.
3. Correa-Rotter R, Wheeler DC, McEwan P. The Broader Effects of Delayed Progression to End-Stage Kidney Disease: Delaying the Inevitable or a Meaningful Change? *Adv Ther*. 2024 Oct; 41(10): 3739-3748. doi: 10.1007/s12325-024-02950-6. Epub 2024 Aug 14. PMID: 39141281; PMCID: PMC11399217.
4. Viggiano D, Joshi R, Borriello G, Cacciola G, Gonnella A, Gigliotti A, Nigro M, Gigliotti G. SGLT2 Inhibitors: The First Endothelial-Protector for Diabetic Nephropathy. *J Clin Med*. 2025 Feb 13; 14(4): 1241. doi: 10.3390/jcm14041241. PMID: 40004772; PMCID: PMC11856817.
5. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Feb 1; 35(2): 274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290. PMID: 32030417; PMCID: PMC7005525.
6. Brown EA, Zhao J, McCullough K, Fuller DS, Figueiredo AE, Bieber B, Finkelstein FO, Shen J, Kanjanabuch T, Kawanishi H, Pisoni RL, Perl J; PDOPPS Patient Support Working Group. Burden of Kidney Disease, Health-Related Quality of Life, and Employment Among Patients Receiving Peritoneal Dialysis and In-Center Hemodialysis: Findings From the DOPPS Program. *Am J Kidney Dis*. 2021 Oct; 78(4): 489-500.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.327. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872688.
7. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3; 383(23): 2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825.
8. Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Nangaku M, Rossing P, Scott C, Gay A, Agarwal R. Design of the COmbination effect of FInerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR End-point study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Mar 31; 38(4): 894-903. doi: 10.1093/ndt/gfac198. PMID: 35700142; PMCID: PMC10064838.



Diabetologické centrum pro dospělé pacienty FN Motol v nových prostorech na Geriatrické interní klinice 2. LF UK a FN Motol

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

koordinátor a vedoucí lékař Diabetologického centra FN Motol pro dospělé pacienty

emeritní předseda České diabetologické společnosti ČLS JEP

člen výboru České diabetologické společnosti ČLS JEP

přednosta Geriatrické interní kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha

emeritní přednosta Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha

prezident Diabetické asociace České republiky

Diabetologické centrum FN Motol pro dospělé pacienty, jehož jsem koordinátorem (vedoucím) bylo dlouhou dobu integrální součástí motolské Interní kliniky, kterou jsem vedl coby přednosta. Poté, co jsem přenechal vedení Interní kliniky mému nástupci, jsem se soustředil s přáteli na vybudování druhé motolské interní kliniky, která pod názvem Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol (GIK) oslaví v letošním roce čtvrté výročí založení a třetí rok provozu. Dárkem k výročí je dokončení kompletní rekonstrukce budov, ve kterých se nachází naše pracoviště. Naplňuje se cíl 70 lůžek akutní interně-geriatrické péče (z toho 8 lůžek jednotky intenzivní péče), rozsáhlé prostory pro ambulantní komplex, kompletní přístrojové vybavení pro běžná vyšetření (ultrazvuky, RTG, CT), provázanost s Oddělením urgentního příjmu pro dospělé, podmínky pro individualizovanou péči o hospitalizované seniory postavenou na základech intenzivní fyzioterapie a komplexní interní péče, úzká provázanost a flexibilní spolupráce s Centrem následné péče FN Motol, které je lokalizované ve stejných budovách. FN Motol přijala koncepci zaměření GIK (druhá motolská interní klinika poskytující vedle standardní akutní interní péče specializované programy péče o seniory) jako jeden ze základních pilířů dalšího rozvoje FN Motol.

Diabetologie hraje a nepochybně bude hrát významnou roli v zaměření GIK. Vždyť 65 % pacientů s diabetem jsou senioři a každý třetí v populaci seniorů je diabetikem. Základní složení našeho diabetologického týmu GIK je zárukou poskytování komplexní diabetologické péče (čtyři renomovaní diabetologové s dlouholetou praxí, další dva v jednání jako posily našeho kolektivu), a to nejen o seniory, ale napříč věkovými skupinami. As. MUDr. Piňhová, Ph.D., je jedním z nejzkušenějších podiatriů v naší zemi. MUDr. Martina Salátová je navíc zkušeným endokrinologem, aktuálně připravuje přístrojové a personální zabezpečení osteologického centra. Naše ambulance jsme plně vybavili přístrojovou

technikou, která umožňuje screening všech myslitelných (i nemyslitelných) komplikací diabetu. Samozřejmě, v současné době tak aktuální nonmydriatickou funduskamerou. Podiatrická ambulance má zavedenou komplexní metodiku pro screening periferní diabetické neuropatie, nově je k vyšetření autonomní neuropatie používán i Sudoscan. Samozřejmostí je fotopletysmografie, měření TBI/ABI, pedální akcelerační časy, DUS. Dále spirometrie, Holterovské monitorování EKG (až jednotýdenní), bioimpedance, ambulantní 24hodinové měření TK, audiometrie. Dovedeme vyšetřit i nemocné s podezřením na spánkovou apnoe. Implementovali jsme metodiku na odhalení a kvantifikaci sarkopenické



Obrázek Prostory ambulančí Diabetologického centra Geriatrické interní kliniky 2. LF UK a FN Motol



obezity. Je objednána nepřímá kalorimetrie, denzitometrie. Zvažujeme vybavení ambulance EMG. Připravuje se denní stacionář pro ambulantní aplikaci infuzní terapie pro diabetiky. Sám osobně se nejvíce těším na ustanovení centra telemedicíny, které nabídne skutečně komplexní sledování zdravotního stavu pacientů (mimo monitorace glykemií i sledování parametrů popisujících oběhový systém, metabolismus, fyzickou zátěž a životosprávu) nejen po propuštění z hospitalizace, ale v brzké budoucnosti i těm, kteří jsou v ambulantní péči. Již máme projekt, prostory i personál.

GIK splňuje předpoklady pro akreditaci v oborech interna, geriatric, endokrinologie a diabetologie. Participuje na novém pojetí výuky mediků, přičemž se nyní připravuje převedení části výuky interny na 2. LF UK. Pracoviště je zapojeno

do celé řady výzkumných projektů, z nichž řadu iniciuje samo. A samozřejmě se těší na nové spolupracovníky, kterým může nabídnout vskutku jedinečnou příležitost: ve spolupráci se zkušenými lékaři se účastnit budování nové kliniky, která usiluje o naplnění přívěska „GIK XXI. století“.

Jak to tak bývá, prostředí ovlivňuje celý provoz zdravotnického zařízení. V nových prostorech, které jsou na současnou dobu prostorově přepychové (budovy byly stavěny v době, kdy bylo možné postavit „velkoprostorové“ ambulance), se jistě bude pracovat lépe. Ale to nejdůležitější, kolektiv skvělých spolupracovníků je nejen potěšen z nového, příjemného, dobře vybaveného a účelného prostředí, ale zejména se těší na nový způsob péče o pacienty s diabetem, bez ohledu na věk, jež bude jistě modelem pro jiná diabetologická centra v naší republice.

Novapio

pioglitazon



PIOGLITAZON

LÉK VOLBY¹⁻⁴

ÚČINNOST

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

BEZPEČNOST

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

DOSTUPNOST

15 mg 30 mg 45 mg
malá/velká balení

NOVÁ
BALENÍ

Léčivý přípravek Novapio® (pioglitazon) je lék volby pro pacienty s DM 2. typu s inzulínovou rezistencí.¹⁻⁴

Zkrácená informace o přípravku: Novapio 15/30/45 mg tablety. Složení: Jedna tableta obsahuje 15 mg nebo 30 mg nebo 45 mg pioglitazonu (jako pioglitazon-hydrochlorid). Tablety obsahují laktózu. **Indikace:** Léčivý přípravek druhé nebo třetí volby k léčbě dospělých s diabetes mellitus II. typu v monoterapii (u pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou kompenzací diety a fyzickou aktivitou, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci) nebo v perorální terapii v dvojkombinaci (s metforminem u pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku metforminu v perorální monoterapii, s derivátem sulfonylurey u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku derivátu sulfonylurey v perorální monoterapii a to pouze u pacientů, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci) či trojkombinaci (u pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou při perorální terapii v dvojkombinaci, v kombinaci s inzulínem u dospělých pacientů s diabetes mellitus II. typu s nedostatečnou kontrolou glykémie inzulínem, u kterých není možné použít metformin z důvodu kontraindikace nebo intolerance). **Dávkování:** Úvodní denní dávka 15 mg nebo 30 mg může být postupně zvýšena až na 45 mg denně. **Způsob podání:** Perorální podání jednou denně nezávisle na jídle. Tablety mají být polknuty a zapity sklenicí vody. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku; srdeční selhání nebo srdeční selhání v anamnéze; porucha funkce jater; diabetická ketoacidóza, probíhající nebo prodělaná rakovina močového měchýře, nevyšetřená makroskopická hematurie. **Zvláštní upozornění:** Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exacerbací nebo prohloubení srdečního selhání, nutno zohlednit u pacientů s rizikem rozvoje srdečního selhávání, opatrnost je nutná při podávání přípravku starším pacientům. Před léčbou by měly být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře, vyšetřena by měla být případná makroskopická hematurie. Doporučuje se kontrola jaterních testů před léčbou i v průběhu léčby. Bylo prokázáno zvýšení tělesné hmotnosti. Bylo pozorováno ovlivnění hemoglobinu a hematokritu. Hlášen byl zvýšený výskyt zlomenin i výskyt makulárního edému. Riziko hypoglykémie může být zvýšené. Pioglitazon by měl být používán se zvýšenou opatrností v případě současného podávání inhibitorů nebo induktorů cytochromu P450 2C8. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Významné interakce:** Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu, pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Pokud je podáván pioglitazon společně s rifampicinem, může být zapotřebí zvýšení dávky pioglitazonu. **Fertilita, těhotenství, kojení:** Přípravek se nesmí podávat ani v těhotenství ani během kojení. **Hlavní nežádoucí účinky:** Jako velmi časté byly hlášeny hypoglykémie a edém při kombinované terapii, jako časté pak v monoterapii či v kombinované terapii infekce horních cest dýchacích, bronchitida, anémie, hypoglykémie, hypotenze, bolest hlavy, závrať, poruchy zraku, srdeční selhání, dyspnoe, flatulence, zlomeniny kostí, bolesti kloubů, bolesti v zádech, hematurie, poruchy erekce, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininofosfokinázy v krvi. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** Al/Al blister, balení po 14, 28, 30, 45, 50, 56, 84, 90, 98, 112 a 196 tabletách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novatin Limited, 230, Second Floor, Eucharistic Congress Road, Mosta, MST 9039, Malta. **Registrační čísla:** 18/134/17-C, 18/135/17-C, 18/136/17-C. **Datum revize textu:** 1. 7. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou plně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: **1.** SPC Tan MH *et al.* GLAL Study Group: Comparison of pioglitazone and glimepiride in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 3:544-550. **2.** Kahn SE *et al.* ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4. **3.** Phung OJ *et al.* Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010 Apr 14;303(14):1410-8. **4.** SPC léčivých přípravků Novapio 15 mg, Novapio 30 mg, Novapio 45 mg, datum revize textu 1.7.2024. **5.** Dormandy JA *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study. *Lancet.* 2005;366:1279-1289. **6.** Erdmann E *et al.* The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 1;49(17):1772-80. **7.** Wilcox R *et al.* Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke. *Stroke.* 2007;38:865-873. **8.** Betteridge DJ. CV risk modification in diabetes with pioglitazone. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2009;23:675-679. **9.** Mazzone T *et al.* Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006;296:2572-2258. **10.**issen SE *et al.* Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2008;299:1561-1573. **11.** Genovese S *et al.* Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in Type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:606-616. **12.** Kernan WN *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2014; 45: 2160-236. Určeno pro odbornou veřejnost.

NOVAPI09/13/2023C



Doporučené postupy léčby diabetu 2. typu vs. realita v českých ordinacích

1. díl

Díky registru diabetologické péče v ČR jsou dostupná data o léčbě diabetu v klinické praxi. Ukazují, jak vypadá reálná péče o české diabetiky a umožňují porovnat ji s doporučenými postupy. Tomuto porovnání bylo věnováno sympozium společnosti Novatin, které proběhlo v rámci Kongresu ambulantní diabetologie v listopadu 2024 v Poděbradech. O problematice diskutovali prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. a MUDr. Eva Horová, Ph.D. V první části uvádíme prezentovaná data o celkových preskripčních jednotlivých tříd antidiabetik v ambulancích diabetologů a praktických lékařů.

Doporučená komplexní léčba diabetu podložená daty

Cíle léčby diabetu 2. typu jsou jasně stanovené. Zahrnují snížení mortality a morbidit nemocných, prevenci komplikací diabetu a zlepšení kvality života léčených. Dobře definované a podložené důkazy jsou i doporučené kroky k dosažení těchto cílů. Patří mezi ně kompenzace glykemie, intervence inzulinové rezistence, prevence progresu diabetu, normalizace krevního tlaku, snížení hladiny LDL cholesterolu k cílovým hodnotám, a také řádná a pravidelná edukace pacientů, která má sama o sobě prokázaný efekt na snížení mortality.

Základem léčby diabetu 2. typu (DM2) je díky řadě důkazů metformin. Jeho podávání vede ke zlepšení kompenzace diabetu, komplexně ovlivňuje rizikové faktory kardiovaskulárních (KV) komplikací, zmírňuje inzulinovou rezistenci (IR) v hepatocytech, snižuje postprandiální glykemii, zlepšuje denní profil glykemie a příznivě ovlivňuje lipidemii. Již studie UKPDS ukázala, že intenzivní kompenzace glykemie s metforminem vede v porovnání s konvenčními cíli terapie v průběhu 10 let k významnému snížení relativního rizika infarktu myokardu (IM) o 33 % ($p = 0,005$) a relativního rizika složeného parametru zahrnujícího fatální i nefatální IM a náhlou smrt o 39 % ($p = 0,010$).¹ Systematický přehled databáze Cochrane z roku 2005 uvádí, že „metformin může být terapií první volby u pacientů s diabetem 2. typu a s nadváhou či obezitou“, „je prevencí cévních komplikací a úmrtí“ a „vede ke zlepšení glykemie, středně významnému zlepšení tělesné hmotnosti, lipidů, inzulinemie a diastolického krevního tlaku“.²

Významný průlom v léčbě DM2 přinesly jako první inhibitory DPP-4 (gliptiny). Prokázaly zlepšení kompenzace diabetu, snížení postprandiální glykemie, minimální riziko hypoglykemie, neutrální vliv na KV riziko a dobrou adherenci pacientů k léčbě. I když neprokázaly snížení KV rizika, důležitá je doložená absence zvýšení KV rizika při jejich podávání. Sitagliptin ve 4leté, placebem kontrolované studii prokázal absenci zvýšení rizika složeného KV parametru (úmrtí

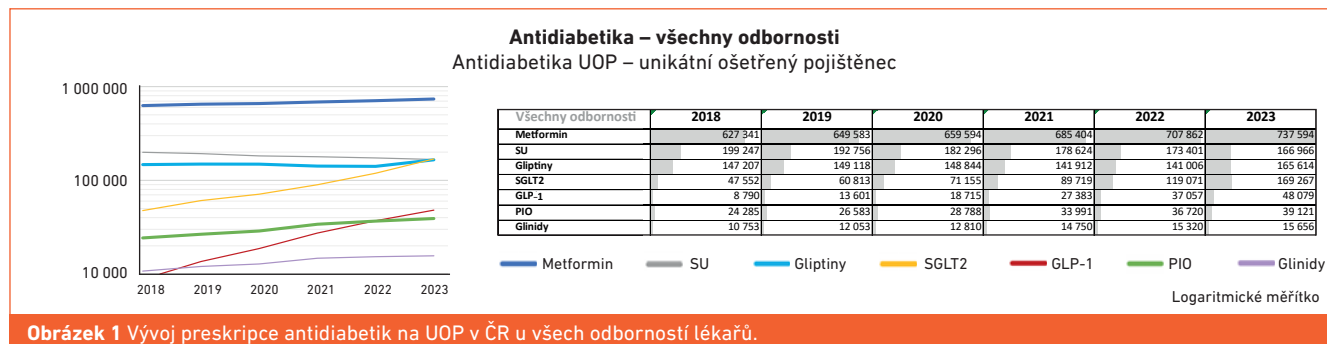
z KV příčin, IM, cévní mozková příhoda [CMP] a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris).³ V porovnání s glipezidem snížil sitagliptin riziko hypoglykemie z 33 % na 5 %.⁴

Zásadním přípravkem pro boj proti inzulinové rezistenci je pioglitazon. V klinických studiích prokázal zlepšení kompenzace diabetu a díky ochraně β -buněk zpomalení jeho progresu, dále zlepšení inzulinové senzitivity, příznivý vliv na lipidové spektrum, snížení krevního tlaku, minimální riziko hypoglykemie a snížení rizika KV komplikací. Podávání pioglitazonu je spojeno také s dobrou adherencí k léčbě. V placebem kontrolované studii PROactive⁵ u pacientů s DM2 a makrovaskulárním onemocněním snížilo přidání pioglitazonu k dosavadní léčbě riziko nefatálního IM, nefatální CMP nebo smrti jako složeného parametru o 16 % ($HR = 0,84$, 95% CI 0,72–0,98, $p = 0,027$). Ve stejné studii snížil pioglitazon relativní riziko potřeby trvalého nasazení inzulinoterapie během 3 let sledování o 53 % (11 % vs. 21 %, $HR = 0,47$, 95% CI 0,39–0,56, $p < 0,0001$), což dokládá jeho účinky na zpomalení progresu diabetu.⁵

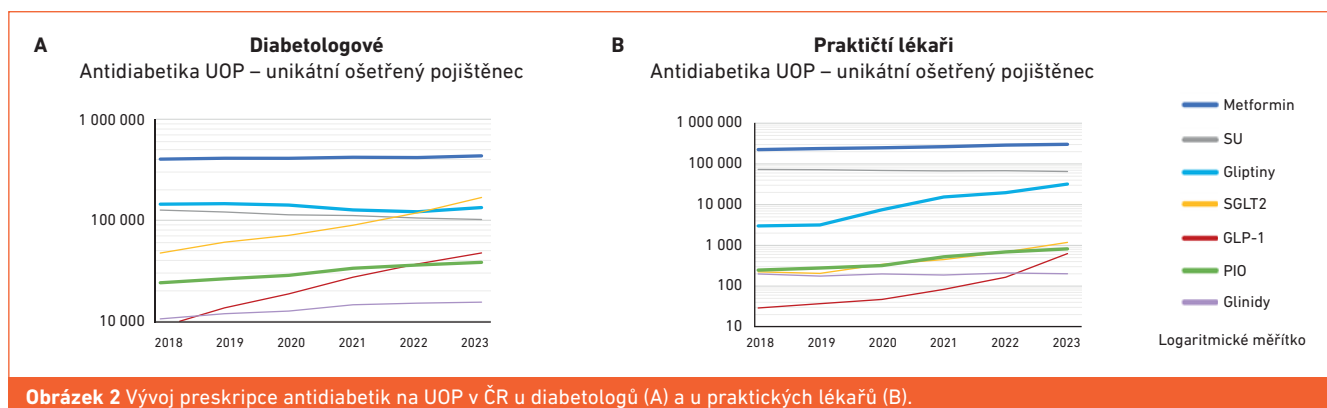
Reálná preskripce antidiabetik v ČR v letech 2018 až 2023

Následující údaje jsou agregovaná data o uhrazených léčivých přípravcích předepsaných na recept vztažená na unikátního ošetřeného pojištěnce (UOP), případně přepočtená na doporučenou denní dávku léčiva (DDD). Údaje jsou uváděny celkově i po rozdělení péče o pacienty mezi segment diabetologie a segment praktických lékařů.

Z grafu předepisovaných antidiabetik (obr. 1) vyplývá, že nejčastěji předepisovaným lékem je metformin. Užívá ho kolem 80 % pacientů s DM2, což je uspokojivý stav. Patrný je stoupající trend předepisování pioglitazonu, nárůst využívání moderních antidiabetik – SGLT2 inhibitorů a agonistů GLP-1 receptorů. Zarážející je ale stále velmi vysoký a příliš neklesající podíl pacientů léčených sulfonylureou.



Obrázek 1 Vývoj preskripce antidiabetik na UOP v ČR u všech odborností lékařů.



Obrázek 2 Vývoj preskripce antidiabetik na UOP v ČR u diabetologů (A) a u praktických lékařů (B).

Téměř všechny křivky stoupají, což odpovídá snaze o dosažení kompenzace diabetu u stále většího počtu pacientů při přibývajícím počtu jedinců s DM2.

Obrázek 2 ukazuje grafy preskripce antidiabetik u diabetologů a u praktických lékařů. V primární péči je patrná bohužel stále vysoká a příliš neklesající preskripce sulfonylurey. Nápadný je nárůst podávání GLP-1 RA, které si hradí částečně sám pacient, což ukazuje, že praktickým lékařům se daří přesvědčovat diabetiky, aby investovali do své léčby. V primární péči také stoupá preskripce gliptinů a pioglitazonu. Pioglitazon je lék kontraindikovaný pouze u srdečního selhání, který lze podávat téměř u všech pacientů s diabetem, navíc v kombinaci se všemi antidiabetiky. Jeho stále nedostatečné využívání lze vysvětlit tím, že příliš snižuje HbA_{1c} a lékaři se obávají, že pacienti již poté nesplní kritéria pro úhradu GLP-1 RA a SGLT2 inhibitorů, až bude potřebná další eskalace antidiabetické léčby. Samozřejmě je při podávání pioglitazonu třeba hlídat rozvoj srdečního selhání a případně snížit dávku nebo lék vysadit. Vhodné je řídit se spíše podle klinických známek, např. otoků dolních končetin, nikoliv podle hladiny NT-proBNP. Výborné zkušenosti z hlediska účinnosti a snášenlivosti jsou také s kombinací pioglitazonu s moderními antidiabetiky. Jejich nasazení je třeba správně načasovat z důvodu výše uvedeného možného poklesu HbA_{1c} pod hraniční hodnoty úhrady.

Ve druhé části, kterou přineseme v dalším čísle, se budeme věnovat diskutovaným důvodům příliš vysoké preskripce sulfonylurey v léčbě DM2, nedostatečnému využívání metforminu XR a thiazolidindionů, a také preskripcím hypolipidemik v ambulancích diabetologů. Přineseme rovněž data z jednotlivých diabetologických ambulančí.

(red)

Zdroje:

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9; 359(15): 1577-1589.
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20; (3): CD002966.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373(3): 232-242.
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Mar; 9(2): 194-205.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8; 366(9493): 1279-1289.

Grafy připravené dle dat, která zajistila a zpracovala poradenská společnost OAKS Consulting.



Od nenahraditelného metforminu k metforminu XR

4. díl – Proč by měl metformin zůstat základem terapie diabetu

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

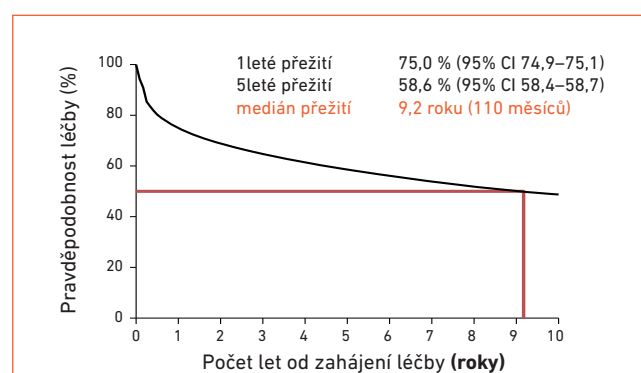
Geriatrická interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Medicína, na rozdíl od jiných oblastí lidských činností, je v současnosti postavena na základech EBM (medicíny založené na důkazech). V tomto smyslu je náš obor nejryzejším výdobytkem racionálního vědeckého myšlení. Dovolím si připomenout, že úhelným kamenem je metoda testování hypotéz. Postavíte hypotézu, naplánujete metodicky bezchybný pokus, výsledky vyhodnotíte statisticky relevantními metodami, a pak se můžete dozvědět, že s určitou pravděpodobností metoda A (postup, léčba) život prodlužuje proti metodě B (placebu). Kriticky důležitou skutečností, kterou je podmíněno obecné přijetí, je krom relevantní metody a statistických metod také možnost opakování. Ověřitelnost je velmi důležitá, neboť odděluje zrno dobré vědy od plev podvodů (ať již úmyslných či neúmyslných). Pohyb vpřed je, při respektování základů EBM, zdánlivě pomalý. Nicméně, medicína má vliv na lidské zdraví a životy. Historie oplývá případy, kdy unáhlené zavádění novinek do léčby pacientů mělo někdy až hrůzné důsledky (thalidomid). Je tedy v nejryzejší podobě tato opatrnost naplněním principu „primum non nocere“.

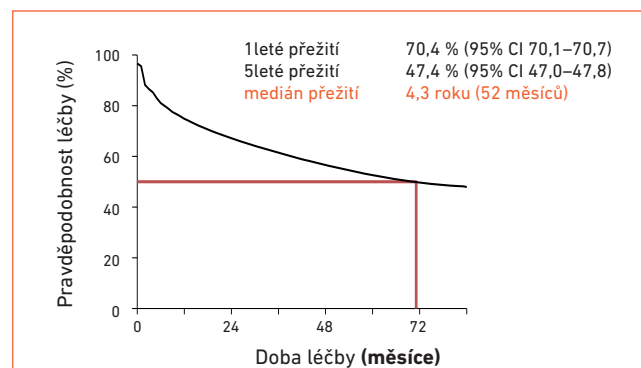
Jak jsem se pokusil doložit v minulých dílech volného seriálu, metformin je dobře prozkoumanou molekulou s dobře prozkoumanými účinky pozitivními, i riziky, které léčba metforminem přináší. Protože byly a jsou snahy, a to z různých důvodů, metformin jako antidiabetikum první volby nahradit, a protože se jistě tyto snahy budou opakovat, považuji za vhodné uzavřít seriál zdůvodněním, proč by tomu tak v dohledné době být nemělo.

Pokud přijmeme myšlenku, že metformin je, při respektování kontraindikací, bezpečnou léčbou, pak pro jeho náhradu látkou X potřebujeme důkaz, který by potvrdil, že u pacientů s diabetem 2. typu je léčba látkou X účinnější a bezpečnější než léčba látkou X v kombinaci s metforminem. Tuto tezi považuji za logický požadavek. Jistě takovýto medikament můžeme najít, ale zatím takový důkaz nemáme. Podle dat, která jsou k dispozici, by mohly o tuto pozici usilovat nové generace agonistů receptoru pro GLP-1 u pacientů s vyšším stupněm obezity a glifloziny u nemocných v sekundární prevenci. Nicméně, u pacientů s časným záchytem diabetu 2. typu bez manifestních komplikací, s dobře zaléčenou dyslipidemií a kontrolovaným krevním tlakem to nebude jednoduché. Analýzy dat z diabetologického registru však upozorňují ještě na jeden důležitý aspekt: léčba jinými antidiabetiky, než

metforminem, je ukončována časněji a častěji (z řady důvodů), což může mít konsekvence pro jejich použití v sekundární prevenci (obr. 1 a 2). Vyčerpá-li se potenciál nových antidiabetik v monoterapii nekomplikovaného pacienta s diabetem 2. typu, reálně hrozí jejich nepoužitelnost v okamžiku, kdy mohou skutečně zásadním způsobem životní prognózu ovlivnit.



Obrázek 1 Pravděpodobnost setrvání na léčbě metforminem. Pro analýzu byl využit soubor pacientů s diabetem mellitem (DM), kteří byli identifikováni jako diabetici v datech NRHZS v letech 2010–2021. Hodnocení byli pacienti zahajující léčbu v letech 2011–2020. Celkem bylo zařazeno 633 757 pacientů léčených metforminem.



Obrázek 2 Pravděpodobnost setrvání na léčbě glifloziny (SGLT2i). Pro analýzu byl využit soubor pacientů s diabetem mellitem (DM), kteří byli identifikováni jako diabetici v datech NRHZS v letech 2010–2021. Hodnocení byli pacienti zahajující léčbu v letech 2011–2020. Celkem bylo zařazeno 100 825 pacientů léčených glifloziny.



Dohledal jsem jedinou klinicky relevantní analýzu, která porovnávala iniciální terapii metforminem a glifloziny¹ v souboru téměř 20 000 osob. Závěr stojí za to ocitovat: „Pozorovali jsme **numericky** (moje poznámka: kdysi byl takovýto závěr nepřipustný, buď je či není statisticky významný rozdíl) nižší míru krátkodobých/střednědobých kardiovaskulárních onemocnění, příhod u pacientů s nově předepsaným inhibítor SGLT2 ve srovnání s metforminem, i když s širokými intervaly spolehlivosti, které zahrnují možnost nulového účinku (moje poznámka: to je co, postmoderní doba). Inhibitory SGLT2 byly spojeny s vyšším výskytem genitálních infekcí a diabetickou ketoacidózou. Rozsáhlejší kohortové studie a dlouhodobé klinické studie zaměřené na hodnocení kardiovaskulárních příhod jsou nezbytné k pochopení profilu rizika a přínosu inhibitorů SGLT2 jako léčby první volby u dospělých s diabetem mellitem 2. typu.“ V práci je hodnocen efekt standardně prostřednictvím sdruženého ukazatele, kam je ale zahrnuta i hospitalizace pro srdeční selhání. Ani v práci ani v appendixu autoři neuvádějí, jaký byl výskyt jednotlivých sledovaných komplikací (asi z cudnosti). Je tedy s podivem,

že v takovémto souboru se neprojevil diuretický efekt SGLT2i. Celý závěr je dokladem, jak je to těžké pro autory, když analýza dat neposkytuje přesně to, co si přáli, nebo co očekávali (neuvažují o verzi... nebo jaké bylo zadání).

Zdá se mi tedy, že v souboru pacientů s recentním záchytem diabetu, kteří nemají klinicky manifestované pozdní komplikace, nebude lehké prokázat, že je přínosné nahradit metformin jako lék první volby. A to nezahrnuje do úvah náklady na terapii. V tomto kontextu je zřejmé, že s využitím galenických forem s prodlouženým uvolňováním, které zatěžují nemocné nižším rizikem nežádoucích dyspeptických potíží, bude ještě po dlouhou dobu metformin „nenahraditelný“.

Zdroj:

1. Fralick M, Schneeweiss S, Redelmeier DA, Razak F, Gomes T, Paterno E. Comparative effectiveness and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus metformin in patients with type 2 diabetes: An observational study using data from routine care. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Oct; 23(10): 2320-2328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34169619/>.

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 inzulinem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávny 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 inzulinu. 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





PROJEKT GENERACE: DIABETOLOGIE 2025

www.projektGENERACE.cz



20. 5. 2025 • PRAHA

HOTEL NOVOTEL PRAHA, KATEŘINSKÁ 38

21. 5. 2025 • BRNO

HOTEL INTERNATIONAL, HUSOVA 200/16

Pořádá **GALÉN - SYMPOSION s.r.o.**

v odborné spolupráci s **Geriatrickou interní klinikou 2. LF UK a FN Motol**

a **Diabetickou asociací ČR, z.s.**



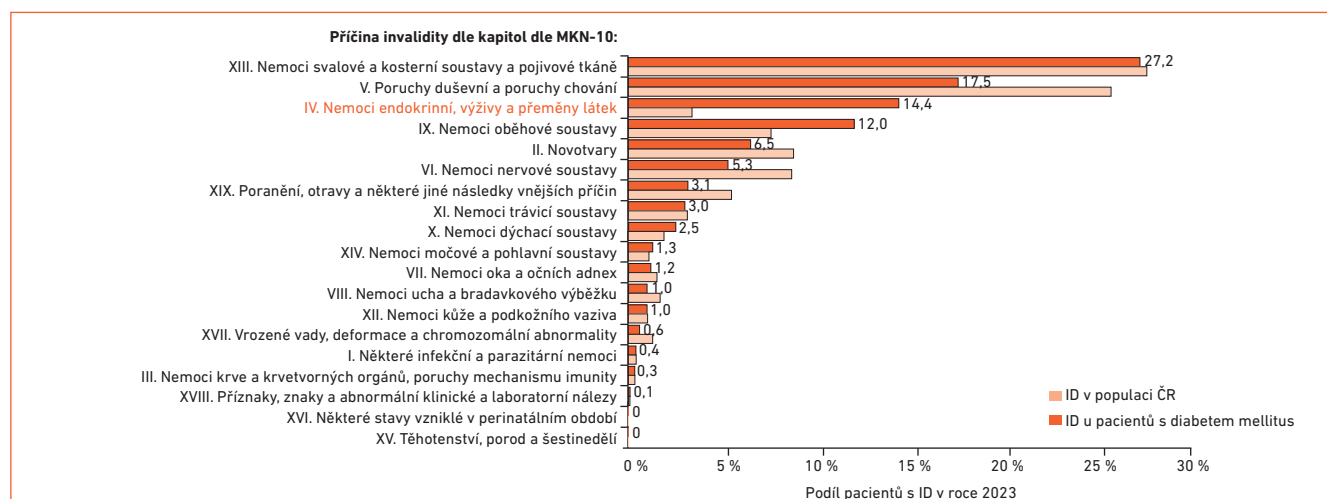
Nová data z Diabetologického registru 2025

1. díl

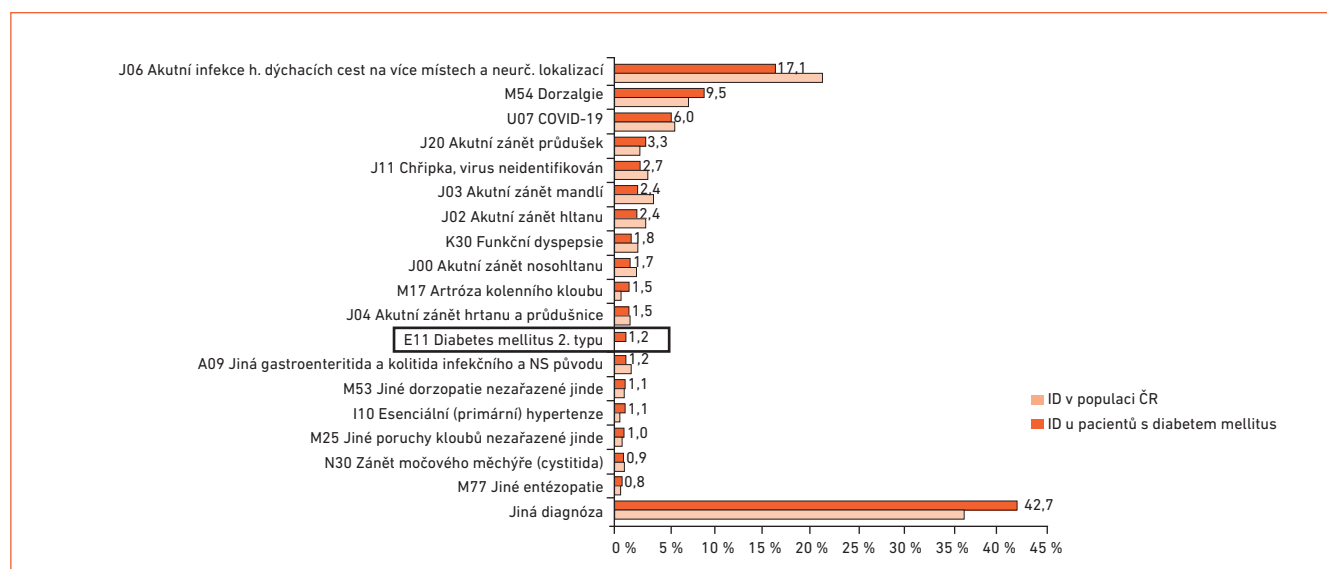
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

V roce 2025 bude možno, na základě přijatého zákona, získat informace o dávkách sociálního zabezpečení, které užívají pacienti s diabetem. Bude možno propojit objem dávek přímo s úrovní poskytované péče. Tedy konečně budeme moci zís-

kat přesný přehled o tom, jak jsou pacienti s diabetem skutečně nemocní, a jaký ekonomický dopad do systému mají komplikace. Dnes přinášíme první informace, které zazněly v přednášce dr. Jiřího Jarkovského v Poděbradech 2024.



Obrázek 1 Příčiny přiznání invalidního důchodu (ID) u pacientů s DM v porovnání s ČR (2023). Zdroj: Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS), Národní sociální informační systém (NISIS). U necelé třetiny pacientů s diabetem mellitem, kteří pobírali v roce 2023 invalidní důchod, byly příčinou invalidity nemoci svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (nejčastěji dg. M51, M54, M16 a M17). V nejčastějších příčinách invalidity následují duševní poruchy a poruchy chování (nejčastěji dg. F20, F41, F32) a nemoci oběhové soustavy (nejčastěji dg. I25, I69).



Obrázek 2 Pracovní neschopnost: přehled nejčastějších příčin v roce 2023. Nejčastější příčiny pracovních neschopností u pacientů s DM v roce 2023, dle MKN-10 a porovnání zastoupení diagnóz s populací České republiky.



Ve vztahu ke komplikacím diabetu jsou relevantní informace o dvou pilířích **sociálního zabezpečení**. Prvním je systém **sociálního pojištění**, kam řadíme pojištění důchodové a zdravotní. Z **důchodového pojištění** (kam spadají nejen starobní důchody, ale i důchody invalidní, sirotčí a vdovské) jsou pro zhodnocení dopadů komplikací diabetu asi nejvýznamnější náklady spojené s vyplácením invalidních důchodů (obr. 1). V roce 2023 bylo vyplaceno na invalidních důchodech u pacientů s diabetem 11,97 miliard Kč, přičemž naprostá většina prostředků směřovala k osobám mladším 65 let. **Zdravotní pojištění** zahrnuje vyplácení dávek (nemocenské, ošetrovné, dlouhodobé ošetrovné, peněžitá pomoc

v mateřství, otcovské a vyrovnávací příspěvek v těhotenství a v mateřství). Z těchto údajů jsou pro naši potřebu patrně nejdůležitější informace týkající se dlouhodobé pracovní neschopnosti. V roce 2023 bylo vyplaceno na nemocenské 4,13 mld. Kč (pro připomenutí, prvních 15 dní proplácí zaměstnavatel). Druhým pilířem je **státní sociální podpora** (dávky, příspěvek na dítě, sociální příplatek, příspěvek na bydlení, porodné, rodičovský příspěvek, pohřebné, dávky péčovské péče). Důležitou informaci poskytuje vyplácení příspěvku na péči, který je určen pro hrazení potřebné péče v domácích podmínkách (obr. 2). V roce 2023 byly náklady ve výši 10,19 ml. Kč.



Letem světem

1

Dánská data z let 2000 až 2020 ukazují zvyšující se počet předepsaných léků a častější polypragmazi u pacientů s diabetem 2. typu. Medikace se u této populace během sledovaného období téměř zdvojnásobila, 90 % pacientů užívá nejméně 5 léků a polovina užívá nejméně 10 léčivých přípravků. To s sebou nese zvýšené nároky na lékaře z hlediska kontroly lékových interakcí, nežádoucích účinků a včasné preskripce.

Zdroj: Johansson KS, Jimenez-Solem E, Petersen TS, Christensen MB. Increasing Medication Use and Polypharmacy in Type 2 Diabetes: The Danish Experience From 2000 to 2020. *Diabetes Care*. 2024 Dec 1; 47(12): 2120-2127.

<https://doi.org/10.2337/dc24-0011>

2

Systematický přehled a metaanalýza 8 observačních studií zahrnujících téměř 22 tisíc pacientů s diabetem 1. typu ukázala, že inzulinová rezistence (IR) může být u této populace dalším rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a celkové mortality. IR byla stanovena podle odhadovaného podílu dostupné glukózy (eGDR). Na každé zvýšení eGDR o 1 jednotku byl zjištěn pokles rizika KVO o 17 % a snížení mortality o 16 %.

Zdroj: Sun R, Wang J, Li M, et al. Association of Insulin Resistance With Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2024 Dec 1; 47(12): 2266-2274.

<https://doi.org/10.2337/dc24-0475>

3

Analýza pacientů s DM2 starších 75 let z kohorty HYPOAGE, kteří byli léčeni inzulinem a používali kontinuální monitorování koncentrace glukózy, ukázala, že současná definice nadměrné kompenzace diabetu (< 53 mmol/mol, resp. < 53 / < 58 / < 64 mmol/mol podle zdravotního stavu pacienta) vykazuje nízkou senzitivitu (20 %, resp. 41 %) a přesnost (27 %, resp. 44 %) v predikci hypoglykemie. Autoři navrhuji vytvořit novou definici nadměrné léčby diabetu u starších pacientů.

Zdroj: Christiaens A, Boureau AS, Guyomarch B, et al. Diabetes Over-treatment and Hypoglycemia in Older Patients With Type 2 Diabetes on Insulin Therapy: Insights From the HYPOAGE Cohort Study. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1; 48(1): 61-66.

<https://doi.org/10.2337/dc24-1058>

4

Podle 52týdenní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie NewLira, provedené u dospělých

pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 1. typu, zlepšuje liraglutid (1,8 mg 1x denně) funkci β -buněk, snižuje potřebu exogenního inzulinu a prodlužuje dobu do potřeby zahájení podávání inzulinu.

Zdroj: Dejgaard TF, Frandsen CS, Kielgast U, et al. Liraglutide enhances insulin secretion and prolongs the remission period in adults with newly diagnosed type 1 diabetes (the NewLira study): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Nov; 26(11): 4905-4915.

<https://doi.org/10.1111/dom.15889>

5

Cofroglipin, nový dlouhodobě působící inhibitor DPP-4, prokázal účinnost u pacientů s dosud neléčeným DM2. V čínské studii snížil při dávkování 10 mg nebo 25 mg každé 2 týdny HbA_{1c} během 24 týdnů významně více než placebo a rovněž vedl k poklesu glykemie nalačno, postprandiální glykemie a ke zvýšení podílu pacientů s dosažením HbA_{1c} < 53 mmol/mol. Významně přitom nezvýšil výskyt hypoglykemie.

Zdroj: Gao L, Bian F, Pan T, et al. Efficacy and safety of cofroglipin once every 2 weeks in Chinese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Jan; 27(1): 280-290.

<https://doi.org/10.1111/dom.16014>

6

Pacienti s LADA (latentní autoimunitní diabetes u dospělých) mají vyšší prevalenci kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze a dyslipidemie) a četnější výskyt periferní neuropatie než pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu, a častěji diabetické onemocnění ledvin než pacienti s diabetem 1. typu. Ukázala to analýza dat téměř 40 tisíc diabetiků ve věku 30–70 let z německého a rakouského registru.

Zdroj: Golomb RC, Tittel SR, Welters A, et al. Increased cardiovascular risk in people with LADA in comparison to type 1 diabetes and type 2 diabetes: Findings from the DPV registry in Germany and Austria. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Feb; 27(2): 563-573.

<https://doi.org/10.1111/dom.16048>

7

Inzulin glargin 300 U/ml prokázal podle sdružené analýzy dat ze 14 prospektivních studií z 20 evropských zemí (včetně ČR) v programu REALI účinnost a bezpečnost u pacientů s DM2 dosud neléčených inzulinem bez ohledu na délku trvání diabetu (< 4 roky, 4–8 let, 8–12 let a > 12 let). Pokles HbA_{1c} během 24 týdnů byl největší u pacientů s délkou trvání diabetu < 4 roky, i když rozdíly nebyly moc velké.

Zdroj: Gourdy P, Bonadonna RC, Mauricio D, et al. Effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve individuals according



to diabetes duration: Results from the REAL1 European pooled data analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Jan; 27(1): 228-237.

<https://doi.org/10.1111/dom.16008>

8

Semaglutid (1 mg/týden) významně zlepšil počet, morfologii a koncentraci spermií u obézních mužů s DM2 a funkčním hypogonadismem v porovnání s i.m. testosteronem (1 000 mg/10–12 týdnů). Oba přípravky zvýšily celkový testosteron a zmírnily příznaky stárnutí mužů. Pouze testosteron zlepšil skóre mezinárodního indexu erektilní funkce.

Zdroj: Gregorič N, Šikonja J, Janež A, Jensterle M. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Feb; 27(2): 519-528.

<https://doi.org/10.1111/dom.16042>

9

Preklinické hodnocení a první studie u lidí s perorálním GLP-1 RA s malou molekulou, označené zatím jako ECC5004/AZD5004, ukázalo profil bezpečnosti a účinnosti srovnatelný s ostatními GLP-1 RA a farmakokinetický profil vhodný pro podávání 1x denně. Vývoj tohoto léku jako potenciální terapie DM2 a nadváhy/obezity bude nadále pokračovat.

Zdroj: Haggag AZ, Xu J, Butcher L, et al. Non-clinical and first-in-human characterization of ECC5004/AZD5004, a novel once-daily, oral small-molecule GLP-1 receptor agonist. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Feb; 27(2): 551-562.

<https://doi.org/10.1111/dom.16047>

10

Fibroblastový růstový faktor 21 (FGF21) je primárně secernován játry, je ale exprimován také v pankreatu. Nedávná experimentální studie zjistila, že jde o klíčový mediátor vzájemné komunikace mezi játry a pankreatem, který příznivě ovlivňuje metabolismus glukózy a lipidů, zlepšuje sekreci inzulínu stimulovanou glukózou a potencuje terapeutický efekt SGLT2 inhibitorů. Výsledky naznačují, že by mohl být cílovou strukturou při léčbě prediabetu.

Zdroj: Moreno-Lopez M, Louvet I, Delalleau N, et al. The role of the glucagon-FGF21 axis in improving beta cell function during glucose intolerance and SGLT2 inhibition. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Feb; 27(2): 885-898.

<https://doi.org/10.1111/dom.16089>

11

Velké výkyvy tělesné hmotnosti (oběma směry) u pacientů s DM1 jsou podle nové studie nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění a celkové mortality. Tento efekt není závislý na pohlaví ani kompenzaci glykémie, ale je silnější ve vyšším věku. Ukázala to práce, ve které bylo nejvyšší uvedené riziko zjištěno u pacientů v nej-

vyšším kvartilu změn tělesné hmotnosti během 12,7 roku (průměrně o 5,6 kg).

Zdroj: Prattichizzo F, Veronesi V, Rigoni M, et al. Body weight variability as a predictor of cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Feb; 27(2): 490-500.

<https://doi.org/10.1111/dom.16038>

12

U pacientů s dobře kompenzovaným DM2 ($HbA_{1c} \leq 58$ mmol/mol) při intenzifikované inzulínoterapii (< 120 jednotek inzulínu za den) vede deintenzifikace režimu bazál-bolus v podobě náhrady několika každodenních injekcí prandiálního inzulínu za semaglutid (1x týdně s.c.) k udržení nebo zlepšení glykemické kompenzace, snížení tělesné hmotnosti a zátěže dané léčbou. Jde o výsledky otevřené, randomizované studie TRANSITION-T2D.

Zdroj: Rodriguez P, Breslaw N, Xiao H, et al; TRANSITION-T2D Investigators. De-intensification of basal-bolus therapy by replacing prandial insulin with once-weekly subcutaneous semaglutide in individuals with well-controlled type 2 diabetes: A single-centre, open-label randomised trial (TRANSITION-T2D). *Diabetes Obes Metab.* 2025 Feb; 27(2): 642-651.

<https://doi.org/10.1111/dom.16057>

13

U pacientů s DM2 léčených metforminem a s jaterní steatózou spojenou s metabolickou dysfunkcí (MASLD) nesnižuje léčba SGLT2 inhibitory v porovnání a DPP-4 inhibitory riziko nepříznivých jaterních výsledků zahrnujících vznik cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. Tato americká studie zahrnovala 44 651 pacientů s mediánem délky sledování 3,2/3,4 roku.

Zdroj: Shen TH, Aby ES, Vock D, Farley JF. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on major liver outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Nov; 26(11): 5116-5125.

<https://doi.org/10.1111/dom.15853>

14

Imeglimin je nové perorální antidiabetikum podobné struktuře jako metformin. Podle dosavadních poznatků dosahuje antihyperglykemické účinnosti především zvýšením sekrece inzulínu. Otevřená, randomizovaná, 24týdenní studie u pacientů s DM2 léčených nejvýše jedním p.o. antidiabetikem ukázala, že imeglimin i metformin vedou k podobnému snížení HbA_{1c} , ovšem pouze imeglimin kromě svého přímého inzulínotropního mechanismu účinku zvyšuje sekreci inzulínotropního peptidu závislého na glukóze (GIT) a GLP-1.

Zdroj: Usui R, Hamamoto Y, Imura M, et al. Differential effects of imeglimin and metformin on insulin and incretin secretion-An exploratory randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Feb; 27(2): 856-865.

<https://doi.org/10.1111/dom.16086>



Nábor rizikových pacientů do hodnocení lipidomického testu pro časný záchyt karcinomu pankreatu

Převažující pozdní záchyt karcinomu pankreatu (PaC) v neresekovatelných stádiích a nedostatek účinných terapeutických možností pokročilého onemocnění je důvodem snah o časnější záchyt tohoto maligního nádoru, jehož subklinický rozvoj probíhá řadu let. Vzhledem k nízké incidenci PaC není vhodný populační screening a snahy se zaměřují na rizikovou populaci. Česká společnost Lipidica vyvíjí lipidomický test pro časný záchyt PaC ze vzorku krve. Studie publikovaná v roce 2022 prokázala vysokou specifitu a citlivost tohoto testu. V současné době realizuje Lipidica v ČR studii, jejímž cílem je ověřit funkčnost testu pro rozlišení pacientů s PaC a jedinců se zvýšeným rizikem PaC. Právě probíhá nábor pacientů. Zvýšené riziko PaC lze očekávat u jedinců s hereditární pankreatitidou, PaC v rodině či známými genovými mutacemi. Takového pacienta můžete do studie doporučit i vy. Stačí, aby vyplnil dotazník o 10 otázkách na www.lipidica.cz. Díky účasti ve studii může být v případě potvrzení zvýšeného rizika pravidelně sledován, což značně zvyšuje šanci na časný záchyt případného PaC v léčitelném stadiu.

Pozdní diagnostika a omezené možnosti léčby karcinomu pankreatu

Karcinom pankreatu je stále obtížně léčitelný zhoubný nádor s vysokou mortalitou. Průměrné přežití činí 8 měsíců od stanovení diagnózy. Důvodem je především záchyt 80–85 % případů PaC v již neoperovatelném stadiu daný dlouhodobým bezpříznakovým vývojem onemocnění.¹ Terapeutické možnosti pozdních stadií jsou velmi omezené, šanci na vyléčení přináší pouze radikální chirurgický výkon. Za posledních 20 let se pětileté přežití pacientů s PaC zvýšilo z 3,5 % pouze na 5,4 %, což svědčí o chybějících účinných terapeutických postupech.² Řešením by tedy mohla být včasná diagnostika, která by umožnila větší podíl kurativních resekcí, a tím by prodloužila přežití pacientů.

Incidence PaC trvale narůstá, za posledních 20 let se počet případů diagnostikovaných za rok v ČR více než zdvojnásobil a činí asi 22,5 na 100 000 obyvatel. Věkové složení pacientů je charakterizováno převahou osob starších 60 let. V období 2017–2021 byl v ČR střední věk nově diagnostikovaných pacientů 71 let, 50 % z nich bylo ve věku 64–78 let.¹

Možnosti záchytu karcinomu pankreatu jsou omezené

V diagnostice PaC se používají zobrazovací metody – endoskopická ultrasonografie (EUS), MR cholangiopankreatikografie (MRCP) nebo CT, které jsou nákladné a spojené s vysokou mírou invazivity, působením záření anebo podáním kontrastních látek.³

Prvním projevem PaC může být diabetes. Jde o T3c diabetes (podmíněný jinou chorobou), kdy se PaC přímo podílí na jeho patogenezi. Na tento stav může upozornit současný vznik diabetu a nechtěného poklesu tělesné hmotnosti, který může být provázen bolestí břicha a průjemem s mastnými stolicemi. PaC je obvykle diagnostikován do 2 let od vzniku T3c diabetu.⁴

Možnosti časného záchytu jsou omezené. Celoživotní riziko PaC činí 1,6 %, proto není vhodný populační screening. Snaha je zaměřit se na rizikové jedince s pozitivní rodinnou anamnézou, predisponující dědičnou mutací k PaC anebo s chronickým onemocněním slinivky.

Cílem je časná detekce neinvazivních forem (T1–2 N0 M0 bez angioinvaze) v resekovatelném či hraničně resekovatelném stadiu a prekursorových lézí s těžkou dysplazií.

V ČR v současné době probíhají 2 akademické screeningové programy PaC – SCREPAN a HEPACAS u osob s uvedenými riziky cestou pravidelných krevních testů a zobrazovacích vyšetření (EUS a MRCP). Využití těchto metod pro včasný záchyt PaC v širší populaci je však cenově nákladné a jejich dostupnost je omezená.³

Analýza lipidového profilu jako biomarkeru PaC

Nový přístup nabízí lipidomická analýza. Jde o test založený na detekci specifických změn lipidových profilů, které jsou spojené s rozvojem PaC. Princip LDPC testu (Lipidomická diagnostika nádorů slinivky břišní) spočívá v přesném stanovení více než 150 lipidů, z nichž jsou nejvýznamnější ce-



ramidy, sfingomyeliny a (lyso)fosfatidylcholinu, které jsou u PaC nejvíce dysregulované. LDPC test využívá klasický odběr žilní krve. Lipidový profil je poté vyhodnocen softwarem Lipidica. Výsledek $\leq 0,5$ znamená lipidomický profil obvyklý u zdravých jedinců, výsledek $> 0,5$ profil obvyklý u pacientů s PaC.³

V roce 2022 byly v časopise *Nature Communications* publikovány výsledky studie, která prokázala vysokou specifitu a citlivost lipidomického testu pro odhalení ranných stadií PaC.⁵ LDPC test a jeho vyhodnocení pomocí softwaru Lipidica dnes odborná komunita vnímá jako slibný biomarker pro záchyt resekabilních stadií PaC, které nemohou být identifikovány zobrazovacími metodami.³

Probíhající nábor pacientů do studie způsobilosti lipidomického testu pro časný záchyt PaC

Společnost Lipidica, a.s., v současné době realizuje v ČR studii funkční způsobilosti lipidomického testu. Jedná se o multicentrickou, nerandomizovanou studii, kterou na národní úrovni koordinuje Masarykův onkologický ústav. Jejím hlavním cílem je ověření funkčnosti lipidomického testu a softwarových nástrojů pro rozlišení vzorků pacientů s PaC a jedinců se zvýšeným rizikem PaC. Studie probíhá v souladu s nařízením IVDR, povolením SÚKL a etických komisí v 15 centrech a v synergii se studii SCREPAN a HEPACAS. Je registrována na clinicaltrials.gov NCT06549725.³ Do studie bude zahrnuto celkem 419 osob ve dvou ramenech. V současné době probíhá nábor pacientů.

Do prvního ramene jsou zařazováni dospělí s nově diagnostikovaným histologicky potvrzeným resekabilním PaC. Tito nemocní se účastní studie pouze 1 den (odběr krve).

Do druhého ramene se mohou zapojit jedinci se zvýšeným rizikem rozvoje PaC z důvodu:

- rodinné zátěže (PaC u ≥ 2 příbuzných 1. stupně, nebo 2. stupně ve stejné linii),
- vybraných genetických mutací:
 - zárodečná mutace *STK11* nebo *CDKN2A*,
 - zárodečná mutace *APC*, *ATM*, *BRCA 1*, *BRCA 2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *PALB2* nebo *TP53* + ≥ 1 příbuzný 1./2. stupně s PaC,
- hereditární pankreatitida (recidivující akutní/chronická pankreatitida + zárodečná mutace *PRSS1*).

Vylučující kritéria zahrnují onkologické onemocnění v anamnéze, dodržování veganské nebo vegetariánské diety, nemožnost podstoupit zobrazovací vyšetření a těhotenství. Jedinci musejí souhlasit s odběrem krve a provedením zobrazovacích vyšetření (EUS, MR, popř. CT).³ Účast těchto pacientů ve studii bude trvat 12 měsíců. Pacienty čeká za tuto dobu 2–3x odběr krve a zobrazovací vyšetření. Pokud u nich bude zjištěno zvýšené riziko PaC, budou nadále pravidelně sledováni, což výrazně zvýší šanci na včasný záchyt případného tumoru ještě ve fázi léčitelného onemocnění.

Jak vybrat pacienty do náboru do studie způsobilosti lipidomického testu pro časný záchyt PaC

Pokud máte mezi svými pacienty jedince v riziku PaC (hereditární pankreatitida, chronická pankreatitida, známá genetická zátěž, úmrtí na PaC v rodině), informujte ho o možnosti účasti ve studii a šanci na včasný záchyt případného nádoru ve fázi léčitelného onemocnění. Pokud bude mít zájem, doporučte mu vyplnit dotazník o 10 otázkách na www.lipidica.cz. Pokud zájemce projde vyhodnocením dotazníku a zanechá kontaktní údaje, ozve se mu koordinátor, odešle jeho kontakt nejbližšímu centru studie a pacient bude pozván na vstupní pohovor do centra, které posoudí, zda splňuje kritéria vstupu do studie.

Pacienty, kteří nesplňují kritéria vstupu do studie a mají zájem o specializované vyšetření, je možné doporučit ke specializovanému vyšetření nebo do jiného probíhajícího screeningového programu PaC.

Tato studie je součástí snahy o vytvoření a zavedení neinvazivní, přesné, snadno proveditelné a nákladově efektivní metody časného zachytu PaC, která v klinické praxi stále chybí.

(red)

Zdroje:

1. Novotvary 2019–2021 ČR. ÚZIS ČR.
2. Zavoral M. Aktuální trendy a novinky v diagnostice karcinomu pankreatu a praktické konsekvence včetně časných diagnostik. Prezentováno na 18. vzdělávacích a diskusních gastroenterologických dnech v Karlových Varech, 2024.
3. Dosoudilová M, Kašparová K, Dolečková Z, Grodová K. Možnosti včasného zachytu nádorových onemocnění slinivky břišní. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2024; 32(3): 66–69.
4. Škrha J, Škrha P, Frič P. Diabetes mellitus a karcinom pankreatu. *Vnitř Lék*. 2016; 62(3): 202–209.
5. Wolrab D, Jirásko R, Cífková E, et al. Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nat. Commun*. 2022; 13: 124.

Klinická studie Lipidomický test LDPC pro časně odhalení rakoviny slinivky břišní

klinické funkce zdravotnického prostředku-software
„Lipidica 1.0“ zpracovávajícího data z lipidomické analýzy
(LDPC) pro screening nádorových onemocnění slinivky

Nabízíme možnost zapojení se do studie klinické funkce **nového lipidomického testu** pro časně odhalení rakoviny slinivky břišní pro osoby starší 18 let:

- z rizikových skupin,
- s nově diagnostikovaným nádorem slinivky břišní v raném stadiu.

Splnění podmínek pro přijetí do studie si můžete ověřit v DOTAŽNÍKU na webových stránkách www.lipidica.cz nebo prostřednictvím QR kódu.



Účastníci studie podstoupí:

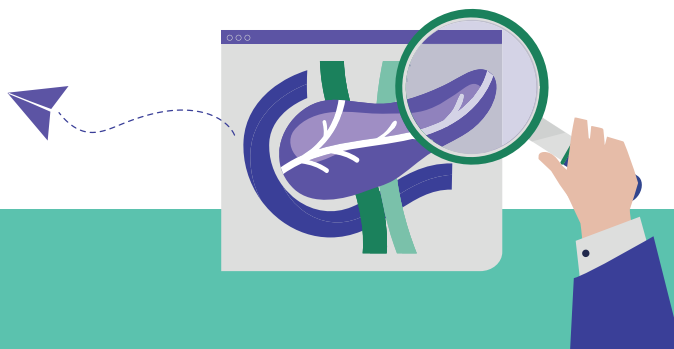
- odběr vzorku krve (standardní odběr),
- kontrolní vyšetření metodou EUS (Endoskopická Ultrazvuková Sonografie) / MR (Magnetická Resonance) / CT (počítačová tomografie).

Vyšetření se bude opakovat po dobu účasti ve studii (cca 1 rok).

KDO PATŘÍ DO RIZIKOVÉ SKUPINY?

Osoby, které splňují minimálně jedno z následujících kritérií:

- **Výskyt karcinomu slinivky břišní u příbuzného (minimálně dva příbuzní 1. nebo 2. stupně)**
- **Prokázaná jedna nebo více mutací:**
 - Peutz-Jeghersův syndrom (mutace v genu STK11)
 - Syndrom familiárního melanomu (mutace v genu CDKN2A)
 - Hereditární pankreatitida (mutace v genu PRSS1)
 - s podmínkou **alespoň** jednoho příbuzného I. nebo II. stupně s diagnózou rakoviny slinivky v rodinné anamnéze:
 - Lynchův syndrom (mutace v genech MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 nebo EPCAM)
 - Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií (mutace v genech BRCA1, BRCA2, PALB2 nebo ATM)
 - Familiární adenomatózní polypóza (mutace v genu APC)
 - Li-Fraumeniho syndrom (mutace v genu TP53)



Po úspěšném dokončení studie bude možné Lipidomický test LDPC využívat v klinické praxi pro sledování osob s rizikem vzniku rakoviny slinivky břišní.

JEDINÝ PERORÁLNÍ GLP-1 RA PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU¹

RYBELSUS[®] semaglutid tablety



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



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



Snížení kardiometabolických rizikových faktorů¹

POMOCTE SVÝM PACIENTŮM
OBJEVIT
NOVÉ MOŽNOSTI



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

^{*} Superiorní snížení hmotnosti oproti přípravku Januvia[®], srovnatelné snížení hmotnosti oproti přípravku Jardiance^{®1}

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

Složení: Rybelsus[®] 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 14 mg: jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. V případě potřeby lze přechod na další udržovací dávku provést minimálně po jednom měsíci užívání současné dávky. Doporučené jednorázové denní udržovací dávky jsou 7 mg, 14 mg, 25 mg nebo 50 mg. Maximální doporučená jednorázová dávka semaglutidu je 50 mg. Rybelsus[®] má být vždy užíván jako jedna tableta jednou denně. Nemá se užívat více než jedna tableta jednou denně za účelem dosažení účinku vyšší dávky. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulínem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus[®] je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek po doporučené době nalačno alespoň 8 hodin. Tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dopsána stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **U pacientů, kterým byli podáváni agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestezii nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku.* **Významné interakce:** Semaglutid zpochybňuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. **Při současném užívání acenokumaruolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR.* Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženy ve fertilním věku musí během léčby semaglutidem používat účinnou antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. **V mateřském mléce kojících žen nebyly zjištěny žádné měřitelné koncentrace semaglutidu. Natrium-salkaprazát byl přítomen v mateřském mléce a některé jeho metabolity byly vylučovány do mateřského mléka v nízkých koncentracích. Jelikož riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, nemá se Rybelsus[®] během kojení podávat.* **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykémie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, hypersenzitivita (zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, závrat, dyssestázie, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, opožděné vyprazdňování žaludku, dysgezie, akutní pankreatitida, **intestinální obstrukce.* Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistery. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 11/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus[®] 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus[®] 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus[®] 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

^aVšimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

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

CZ25RYB00097



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

Zákaznická podpora:
podpora@novonordisk.com
tel.: 724 333 333

RYBELSUS[®]
semaglutid tablety