

## Milé kolegyny a kolegovia, milí čitatelia,



39. číslo časopisu Diabetes a obezita vychádza v časoch, kedy odborný, spoločenský a aj súkromný život ovplyvňuje pandémia ochorenia COVID-19. Viaceré diabetologické kongresy a podujatia, ako napr. Diabetologické dni v Luhačoviciach alebo 16. vedecká konferencia v Topoľčiankach boli presunuté alebo zrušené. Jarné vydanie časopisu Diabetes a obezita zvykne vychádzať k Diabetologickým dňom na Štrbskom Plese, ale už teraz, keď píšem tieto slová, viem, že pre súčasnú epidemiologickú situáciu bude aj toto podujatie preložené, a to na 10–12. september 2020. Jeseň bude teda na kongresy veľmi bohatá a už teraz sa teším. Tieto podujatia totiž nepredstavujú len príležitosť pre získavanie nových poznatkov v odbore, ale sú aj miestom osobných stretnutí kolegov a priateľov.

Vo všetkých oblastiach života ale platí, že každá kríza zároveň predstavuje aj príležitosť.

Príkladov určite vieme nájsť veľa. Terajšia kríza dáva príležitosť poukázať na heroické výkony našich kolegov lekárov, ktorí bojujú s pandémiou v prvej línii v rôznych kútoch sveta, a možno povedie k zlepšeniu pracovných podmienok lekárov a k ich väčšiemu spoločenskému doceneniu aj potom, keď COVID-19 porazíme.

Dovoľte mi uviesť ešte jednu, oveľa triviálnejšiu príležitosť. Doba, kedy nemôžeme chodiť na kongresy a aj naše ambulancie sú prázdnejšie ako inokedy, je ideálnou príležitosťou na čítanie odbornej literatúry. V roku 2019 sa toho na poli vedy a výskumu v diabete udialo tradične veľa. Pre rýchle zorientovanie sa v tom najlepšom odporúčam článok od prof. Juleen R. Zierath, bývalej prezidentky EASD, s názvom Major Advances and Discoveries in Diabetes – 2019 in Review, ktorý vyšiel v časopise Current Diabetes Reports 2019; 19(11): 118 a je dostupný na DOI: <<https://doi.org/10.1007/s11892-019-1255-x>>.

Dúfam, že aj toto číslo časopisu Diabetes a obezita prispeje svojim dielom a články v ňom vás zaujmú. Najdete v ňom prehľadové práce týkajúce sa porovnania najnovších guidelines pre manažment hyperglykémie pri diabete 2. typu (V. Uličiansky, Z. Schroner), súvislosti medzi diabetom a ochoreniami pečene (I. Dravecká) a pohľadu diabetológa na nealkoholovú tukovú chorobu pečene (V. Uličiansky). Ďalej sú tu práce zaoberajúce sa koncentráciou trijódtyronínu (fT3) u detských pacientov s obezitou (D. Černochová), prístupu k manažmentu starších a fragilných pacientov s diabetom 2. typu (Z. Schroner) a miestom inzulínu glargín 300U v terapii špecifických skupín pacientov s týmto ochorením (P. Novodvorský). A. Bukovská píše o skúsenostiach z Diabetického edukačného centra (DEC) v Martine s edukáciou ľudí s diabetom a ich rodinných príslušníkov, ako aj zdravotníckych profesionálov. Docent Schroner porovnal klinické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti agonistov receptorov GLP1 a komentuje ich význam pre klinickú prax a docentka Doničová sa venuje téme dňa (a určite aj roka), ktorou je ochorenie COVID-19 a jeho súvislosti s diabetom. Číslo tradične dopĺňajú kazuistiky (skupiny autoriek A. Mokošová, O. Rybárová a A. Philippiová, L. Kizeková, A. Brečková) a správy z odborných podujatí (R. Plášil).

Je mi potešením Vám takisto oznámiť, že od roku 2019, t. j. od čísla 37, je celý obsah časopisu Diabetes a obezita voľne prístupný v elektronickej forme na adrese <<https://www.diabetesaobezita.sk>>. Na záver mi dovoľte Vám popriať veľa zdravia a energie. Teším sa spolu s vami na dobu, kedy budeme môcť odložiť rušká a na osobné stretnutia v septembri na Štrbskom Plese na Diabetologických dňoch.

Trenčín, 30. marca 2020

MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP

Metabolické centrum s.r.o., Trenčín

Department of Oncology & Metabolism, Medical School, University of Sheffield, UK

člen redakčnej rady časopisu Diabetes a obezita

# Obsah

## editoriál

**Editoriál** | P. Novodvorský 3

## odporúčania odborných spoločností

**Porovnanie najnovších odporúčaní pre manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus 2. typu** | Comparison of the most recent guidelines for hyperglycemia management in patients with type 2 diabetes mellitus | Z. Schroner, V. Uličiansky 7

## prehľadové práce

**Koncentrácia fT3 u detských pacientov s obezitou** | Concentrations of fT3 in child patients with obesity | D. Černochová, J. Kohanová, J. Poddaná, E. Mendelová, J. Vojtková, M. Čiljaková 12

**Nealkoholová tuková choroba pečene z pohľadu diabetológa** | Non-alcoholic fatty liver disease from the point of view of diabetologist | V. Uličiansky 16

**Diabetes mellitus a ochorenia pečene** | Diabetes mellitus and liver diseases | I. Dravecká 22

**Prínos inzulínu glargín 300 U/ml pre špecifické skupiny pacientov v kontexte dostupných dát** | The benefit of insulin glargine 300 U/ml for specific groups of patients in the context of available data | P. Novodvorský 28

**Manažment antidiabetickej liečby u staršieho fragilného pacienta s diabetes mellitus** | Management of antidiabetic treatment in an elderly fragile patient with diabetes mellitus | Z. Schroner, V. Uličiansky 35

**Perorálne antidiabetiká a tyreoidálne ochorenia** | Peroral antidiabetics and thyroid diseases | Š. Sotak 42

**COVID-19: téma dňa** | COVID-19: the topic of the day | V. Doničová 47

## klinické štúdie

**Porovnanie kardiovaskulárnych štúdií s receptorovými agonistami GLP1 a ich implikácia do klinickej praxe** | Comparison of cardiovascular studies with GLP-1 receptor agonists and their implication for clinical practice | Z. Schroner 51

## kazuistiky

**Liečba inhibítormi SGLT2: kazuistiky** | Therapy with SGLT2 inhibitors: case reports | A. Mokošová, O. Rybárová, Z. Schroner 57

**Liečba novým modifikovaným inzulínom glargín (Semglee) u pacienta s diabetes mellitus 1. typu: kazuistika** | Treatment with the new modified insulin glargine (Semglee) in a patient with type 1 diabetes mellitus: case report | A. Brečková 61

<b>Pozitívny efekt intenzifikácie liečby biosimilárnym inzulínom glargín na metabolickú kompenzáciu: kazuistika</b>   A positive effect of intensification of the treatment with biosimilar insulin glargine on metabolic compensation: case report   L. Kizeková	63
<b>Liečba biosimilárnym inzulínom glargínom v klinickej praxi: kazuistika</b>   Treatment with biosimilar insulin glargine in clinical practice: case report   A. Philippiová	65
správy SDS	
<b>Edukácia v diabetologickom edukačnom centre v Martine</b>   A. Bukovská	66
správy z odborných podujatí	
<b>Správa z Diabetology EDUCATION FORUM – Martin 7.–8. február 2020</b>   R. Plášil	68

Toto vydanie časopisu podporili spoločnosti



# Porovnanie najnovších odporúčaní pre manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus 2. typu

## Comparison of the most recent guidelines for hyperglycemia management in patients with type 2 diabetes mellitus

Zbynek Schroner<sup>1</sup>, Vladimír Uličiansky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SchronerMED s.r.o., Košice

<sup>2</sup>Via medica s.r.o., Košice

### Súhrn

Najnovšie odporúčania American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) z roku 2018, aj ich update z roku 2019 pre manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus 2. typu, zdôrazňujú ako lieky druhej voľby po metformíne, u pacientov s kardiovaskulárnym (KV) postihnutím, ev. s vysokým rizikom ich rozvoja, chronickou obličkovou chorobou, význam predovšetkým inhibítorov SGLT2 a agonistov receptorov GLP1 (GLP1 RA). Tieto skupiny farmák majú okrem antidiabetického účinku aj kardioprotektívne a renoprotektívne benefity. Odporúčania European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) pre diabetes, prediabetes a KV-ochorenia z roku 2019, u pacientov s už s prítomným KV-ochorením alebo vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom odporúčajú ako prvú farmakologickú voľbu nie metformín, ale inhibítor SGLT2 alebo GLP1 RA. Vždy je však dôležitý individualizovaný prístup.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – nové odporúčania ADA/EASD a ESC/EASD

### Summary

New guidelines ADA/EASD 2018, also update 2019 for the management of hyperglycemia in type 2 diabetes emphasize as a second choice after metformin therapy, in patients with cardiovascular (CV) disease or high CV risk, chronic kidney disease, importance mainly of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. These two classes have not only antidiabetic effects but also cardioprotective and renoprotective benefits. 2019 ESC/EASD guidelines on diabetes, pre-diabetes, and CV diseases in patients with CV disease or high/very high CV risk recommend as first-line therapy not metformin but SGLT2 inhibitor or GLP-1 receptor agonist. Individualised approach is always important.

**Key words:** new guidelines ADA/EASD and ESC/EASD – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

### Úvod

V rokoch 2018 – 2020 došlo k významným zmenám v odporúčaníach a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností pre manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Odporúčania (guidelines) poskytujú relevantné dôkazy na pomoc lekárom pri zvažovaní prospešnosti a rizika určitých diagnostických alebo terapeutických postupov.

### Porovnanie najnovších odporúčaní ADA/EASD 2018, 2019 a ESC/EASD 2019

Na 54. kongrese Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD), ktorý sa konal v nemeckom Berlíne v dňoch 1. – 5. októbra 2018, bola prvýkrát prezentovaná konsenzuálna správa EASD/ADA 2018 týkajúca sa manažmentu hyperglykémie u pacientov s DM2T.

Táto konsenzuálna správa bola aj hneď po ústnej prezentácii publikovaná v oficiálnych časopisoch EASD (Diabetologia) a ADA (Diabetes Care) [1,2].

Autori v úvode zdôraznili, že podobne ako v predchádzajúcich konsenzoch z roku 2012 aj 2015 dôležitý je personalizovaný prístup k liečbe pacienta a jeho aktívne zapojenie do liečby (selfmanagement). Medzi základné opatrenia nepatrí iba snaha o čo najlepšiu kompenzáciu glykémie, rovnaký dôraz sa kladie aj na liečbu sprievodných ochorení, ako sú arteriálna hypertenzia, dyslipidémia alebo obezita. Význam má aj zanechanie fajčenia, ak pacient bol predtým fajčiarom. Optimalizácia životného štýlu (diéta, primeraná fyzická aktivita) je základom liečby. Veľký význam má opakovaná edukácia. Napriek niektorým limitáciám, podľa autorov tejto správy zostáva dlhodobým ukazovateľom glykemickej kompenzácie DM2T hladina glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ). Jeho hodnota je stále považovaná za relevantnú u väčšiny pacientov. Dôležitú výnimku predstavujú hemoglobinopatie a stavy vedúce k zmene počtu červených krviniek.  $HbA_{1c}$  nie je optimálnym ukazovateľom glykemickej kompenzácie ani u pacientov s chronickou obličkovou chorobou (obzvlášť pri liečbe erythropoetínom) a tiež počas tehotenstva. V liečbe DM2T by sme sa mali vyhnúť klinickej inercii. K hlavným cieľom starostlivosti o pacientov s DM2T patrí prevencia chronických diabetických komplikácií a optimalizácia kvality života (schéma 1).

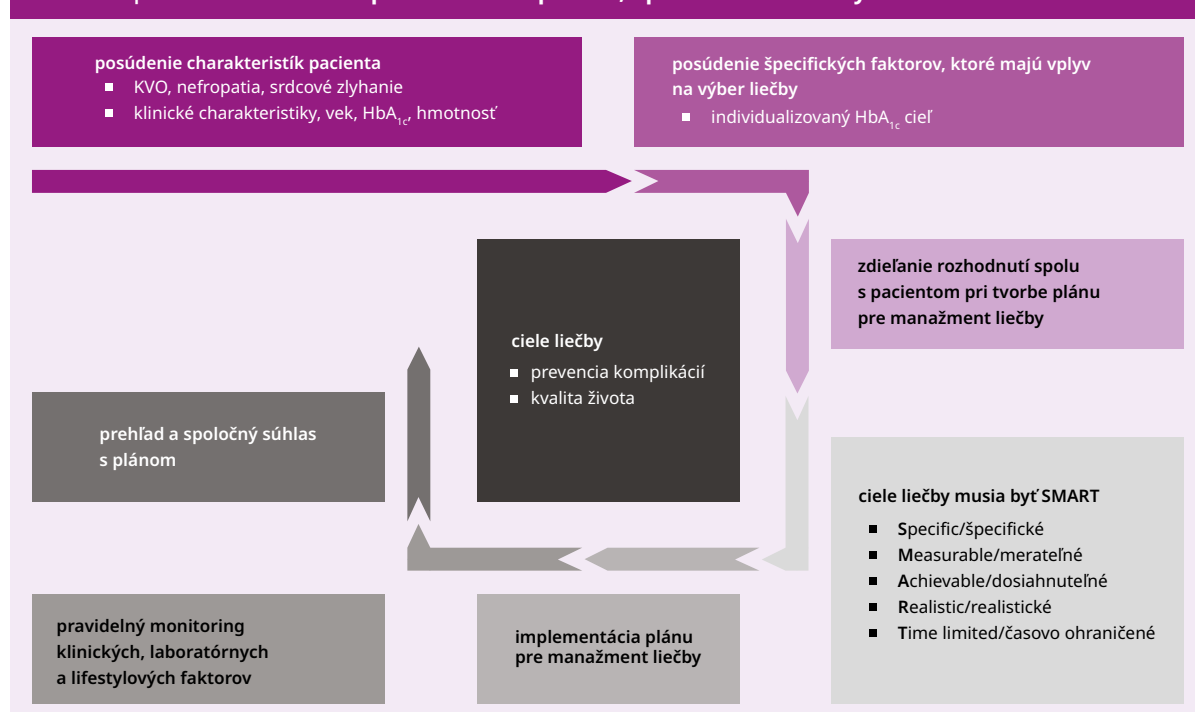
Klinické štúdie ukázali, že čiastočné zníženie KV-riska z dlhodobého hľadiska je možné dosiahnuť intenzívnou glykemickou kompenzáciou čo najskôr po stanovení diagnózy DM2T. Farmakologická liečba má byť od začiatku účinná, s cieľenou titráciou dávky a s postupným dlhodobým dosiahnutím individuálnych cieľových hladín  $HbA_{1c}$ .

Pri výbere antidiabetickej liečby by sme mali zvážiť tieto základné charakteristiky pacienta: životný štýl, prítomné komorbidity, vek, bazálna hladina  $HbA_{1c}$ , telesná hmotnosť, tiež jeho socio-ekonomický kontext.

Štúdia UKPDS dokázala KV-benefit metformínu u obéznych novodiagnostikovaných pacientov s DM2T. Nielen na základe výsledkov tejto štúdie je metformín (ak nie sú prítomné jeho kontraindikácie alebo nežiaduce účinky) stále uvádzaný ako liek prvej voľby pri liečbe DM2T aj v tomto konsenze. Autori správy uvádzajú, že odporúčanie metformínu ako úvodnej farmakologickej liečby pacientov s DM2T je založené na jeho účinnosti, bezpečnosti, znášanlivosti, rozsiahlych klinických skúsenostiach a nízkych finančných nákladoch.

Voľba antidiabetika v druhej línii po metformíne podľa konsenzuálnej správy EASD/ADA 2018 zaznamenala viacero dôležitých zmien. Pri výbere druhého lieku do kombinácie s metformínom je nutné zistiť, či pacient má prítomné KV-postihnutie, chronickú obličkovú chorobu (CHOCH), alebo srdcové zlyhávanie (schéma 2).

**Schéma 1 | Ciele starostlivosti: prevencia komplikácií, optimalizácia kvality života**



Ak pacient už má prítomné KV-ochorenie, vtedy sú odporúčané farmaká s dokázaným KV-benefitom, a to zo skupiny inhibítorov SGLT2 (inhibitors of Sodium Glucose coTransporter 2) a agonistov receptorov GLP1 (Glucagon-Like Peptid Receptors Agonists – GLP1 RA). Liraglutid, predstaviteľ GLP1 RA, v štúdií LEADER znížil riziko KV-úmrtnosti o 22 %. Štúdiá EMPA-REG OUTCOME zistila KV-benefit a tiež priaznivý vplyv na srdcové zlyhávanie empagliflozínom u pacientov už s prítomným KV-ochorením. Empagliflozín v tejto štúdií znížil riziko KV-úmrtnosti o 38 %, bez ohľadu na to, aké mali pacienti prítomné KV-ochorenia a akú mali funkciu obličiek. Integrovaná analýza štúdií CANVAS a CANVAS-R s kanagliflozínom pod názvom CANVAS program preukázala KV-benefit kanagliflozínu u pacientov s vysokým KV-rizikom. Správa uvádza mierne silnejší KV-benefit pre empagliflozín v porovnaní s kanagliflozínom. Vychádza z toho, že empagliflozín na rozdiel od kanagliflozínu preukázal signifikantné zníženie KV aj celkovej mortality. Čo sa týka GLP1 RA podľa tejto správy KV-benefit je v poradí: liraglutid → semaglutid → exenatid XR. Ostatné GLP1 RA sa v tejto indikácii podľa konsenzuálnej správy z roku 2018 neodporúčali buď preto, lebo ešte neboli prítomné dôkazy z vtedy ešte prebiehajúcich klinických štúdií, alebo preto, že v KV-štúdiách nepreukázali KV-benefit.

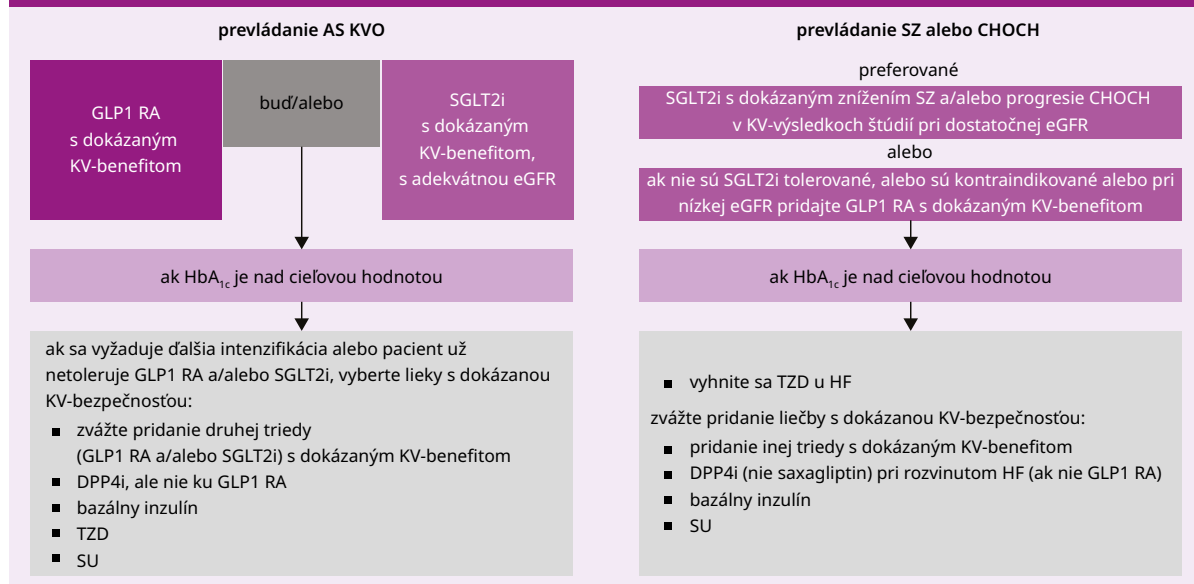
Tieto skupiny farmák (inhibítory SGLT2 a GLP1 RA) sú odporúčané aj v tom prípade, ak má pacient renálne postihnutie. Dôležitá je kontrola renálnych funkcií. Pacientom s DM2T s *CHOCH*, s alebo bez KV-ochorenia sú

preferenčne odporúčané inhibítory SGLT2, alebo ak sú kontraindikované alebo je nedostatočná eGFR (podľa platných SPC eGFR < 1 ml/s), odporúčané sú GLP1 RA. Významný nefroprotektívny účinok bol dokázaný u všetkých dostupných inhibítorov SGLT2, ktoré na rozdiel od GLP1 RA, okrem zníženia makroalbuminúrie, znížili aj riziko zdvojnásobenia kreatinínu v sére, dialýz a oddialili zhoršovanie funkcie obličiek.

V prípade, ak má pacient prítomné srdcové zlyhávanie, alebo je v riziku jeho vzniku, sú preferované inhibítory SGLT2. Empagliflozín v štúdií EMPA-REG OUTCOME redukoval riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 35 %, kanagliflozín v CANVAS programe znížil toto riziko o 33 % a dapagliflozín v štúdií DECLARE-TIMI 58 o 27 %. Pri potrebe ďalšej intenzifikácie liečby u pacientov so srdcovým zlyhávaním, ktorí neužívajú GLP1 RA, môžeme pridať do kombináčnej liečby inhibítory DPP4 (s výnimkou saxagliptínu, ktorý je u pacientov so srdcovým zlyhávaním kontraindikovaný). Pacientom so srdcovým zlyhávaním tiež nepodávame tiazolidíndióny.

Ak pacient nemá KV-ochorenie a prioritou v liečbe je redukcia hmotnosti, máme voliť také lieky, ktoré vedú k redukcii hmotnosti. To sú hlavne inhibítory SGLT2 a GLP1 RA. Obe tieto skupiny farmák redukovávajú nielen viscerálne, ale aj subkutánne tukové tkanivo. Najviac preukázaný efekt na redukcii telesnej hmotnosti majú predstavitelia GLP1 RA v tomto poradí: semaglutid → liraglutid → dulaglutid → exenatid → lixisenatid. DPP4 inhibítory (DPP4i) sú v tomto smere neutrálne, liečba tiazolidíndiónmi (TZD) a derivátmi sulfonyl-

## Schéma 2 | Lieky druhej línie u pacientov s DM2T a potvrdeným KV-postihnutím, chronickým obličkovým ochorením alebo srdcovým zlyhávaním



AS KVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie SU – sulfonylurea TZD – tiazolidíndión

urey (SU) vedie k nárastu telesnej hmotnosti. Bariatrická operácia je metódou voľby u pacientov s DM2T a obezitou 3. stupňa (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>), prípadne obezitou 2. stupňa (BMI 35,0–39,9 kg/m<sup>2</sup>), u ktorých boli všetky konzervatívne možnosti vrátane farmakoterapie vyčerpané a zároveň vzhľadom k progresii sprievodných ochorení sa zhoršuje kvalita života. Po bariatrických operáciách dochádza väčšinou k zníženiu glykémie a následne k redukcii počtu podávaných anti-diabetík a tiež k redukcii ich dávok.

Ak je základným problémom v liečbe riziko hypoglykémie, treba preferovať anti-diabetiká s nízkym rizikom hypoglykémie, medzi ktoré okrem inhibítorov SGLT2 a GLP1 RA patria aj DPP4i a tiazolidíndióny (glitazóny). Výskyt hypoglykémie môže znížiť adhérenciu pacienta k liečbe a tiež jeho motiváciu.

V odporúčaní EASD/ADA 2018 je spomenutá aj otázka ceny liečby. Ak túto musíme primárne zohľadniť pri výbere liečby, v tom prípade sú odporúčané preparáty zo skupiny derivátov sulfonylurey alebo glitazónov.

Novinkou v tejto konsenzuálnej správe je to, že ako prvá injekčná liečba je preferované použitie GLP1 RA pred inzulínom. Ako iniciálny inzulínový režim je odporúčané použitie bazálneho inzulínu. Štúdie ORIGIN a DEVOTE preukázali KV-bezpečnosť bazálnych inzulíno-

vých analógov glargín a degludek. Ak má pacient v liečbe SU-derivát, je vhodné ho vysadiť, alebo znížiť jeho dávku o 50 %, ak iniciujeme liečbu bazálnym inzulínom. Ak začíname liečbu prandiálnym alebo premixovaným inzulínom, tiež je vhodné vysadiť liečbu SU-derivátom. Kombinácia TZD s inzulínom nie je odporúčaná, podobne nie je vhodná kombinácia GLP1 RA s DPP4i [1,2].

V roku 2019 na základe nových výsledkov viacerých štúdií bola publikovaná aktualizácia konsenzuálnej správy EASD/ADA z roku 2018. Podľa tejto aktualizácie u niektorých pacientov s novodiagnostikovaným DM2T by mala byť už iniciálne zvažovaná kombinovaná liečba perorálnymi anti-diabetikami (na základe výsledkov štúdie VERIFY). Čo sa týka GLP1 RA, liečba touto skupinou farmák by mala byť zvažovaná ako druhá línia po metformíne nielen u pacientov s prítomným KV-ochorením, ale aj u pacientov s vysokým rizikom ich rozvoja (pacienti vo veku ≥ 55 rokov alebo starší s > 50% stenózou koronárnej, karotickej tepny alebo artérie dolnej končatiny, hypertrofiou ľavej komory, eGFR < 60 ml/min alebo albuminúriou (na základe výsledkov štúdie REWIND). V štúdií CREDENCE kanagliflozín znížil riziko primárneho renálneho výsledku (zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne zlyhanie obličiek, úmrtie z KV alebo renálnych príčin) o 30 % vs placebo u pa-

**Schéma 3 | Odporúčanie SDS: klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (prítomné KV-ochorenia). Upravené podľa [5]**

prekonaná KV-prihoda s cieľom redukcie mortality	farmakum	MET	SU	PPARya	DPP4i	GLP1 RA	SGLT2i	INZ	poznámky preferovaný výber SGLT2i: empagliflozín GLP1 RA: liraglutid
vhodnosť použitia			väčšina gliklazid MR	rosiglitazón pioglitazón		liraglutid semaglutid exenatid QW	empagliflozín		
srdcové zlyhávanie	farmakum	MET	SU	PPARya	DPP4i	GLP1 RA	SGLT2i	INZ	poznámky preferovaný výber SGLT2i: empagliflozín, kanagliflozín
vhodnosť použitia			väčšina gliklazid MR		saxaglipťín (aloglipťín) sitaglipťín		empagliflozín kanagliflozín		
prekonaná CMP	farmakum	MET	SU	PPARya	DPP4i	GLP1 RA	SGLT2i	INZ	poznámky preferovaný výber GLP1 RA: semaglutid, liraglutid
vhodnosť použitia						semaglutid liraglutid			
ochorenie periférnych artérií	farmakum	MET	SU	PPARya	DPP4i	GLP1 RA	SGLT2i	INZ	poznámky preferovaný výber GLP1 RA: semaglutid, liraglutid
vhodnosť použitia						semaglutid liraglutid	kanagliflozín		

áno, avšak bez dôkazu benefitu alebo rizika

áno, s dôkazom morbiditno/mortalitného benefitu

nie, liečba predstavuje skôr riziko

DPP4i – inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 GLP1 RA – receptorové agonisty GLP1 INZ – inzulín MET – metformín PPARya – Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma agonists SGLT2i – inhibítory SGLT2 SU – sulfonylurea



cientov s DM2T a diabetickou nefropatiou v štádiách CHOCH 2–3b. Kanagliflozín vs placebo v tejto štúdií signifikantne znížil aj viaceré sekundárne výsledky, kompozitný KV-výsledok (úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda o 20 %. Čo sa týka inhibítorov SGLT2, tieto sú podľa tejto aktualizácie odporúčané u pacientov s DM2T s prítomným srdcovým zlyhávaním a obzvlášť u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF) s cieľom redukcie hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, veľkých KV-príhod (MACE) a KV-mortality. U pacientov s DM2T a CHOCH, SGLT2 inhibítory sú odporúčané s cieľom prevencie CHOCH, hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, MACE a KV-mortality. Podobne ako u pacientov, u ktorých prevažujú KV-aterosklerotické komplikácie, tiež u pacientov so srdcovým zlyhávaním a/alebo CHOCH, sa má zväziť pridanie inhibítorov SGLT2 alebo GLP1 RA v aj v prípadoch, ak je uspokojivá hladina HbA<sub>1c</sub> [3].

Veľkú pozornosť a diskusie vyvolali odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti ESC/EASD pre diabetes, prediabetes a KV-ochorenia z roku 2019, predovšetkým tým, že u pacientov s už s prítomným KV-ochorením alebo vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom odporúčajú ako prvú farmakologickú voľbu nie metformín, ale inhibítory SGLT2 alebo GLP1 RA. Podľa týchto odporúčaní sú pre pacientov s DM2T stanovené nasledovné kategórie KV-rizika: **veľmi vysoké riziko** – pacienti s DM a s preukázaným KV-ochorením alebo iným orgánovým postihnutím alebo s  $\geq 3$  rizikovými faktormi alebo so včasným začiatkom DM1T s dĺžkou trvania  $> 20$  rokov; **vysoké riziko** – pacienti s dĺžkou trvania DM  $\geq 10$  rokov bez orgánového postihnutia s iným pridruženým rizikovým faktorom; **stredné riziko** – mladí pacienti (DM1T  $< 35$  rokov alebo DM2T  $< 50$  rokov) s dĺžkou trvania DM  $< 10$  rokov bez ďalších rizikových faktorov. Pod orgánovým postihnutím sa myslí: retinopatia, proteinúria, hypertrofia ľavej komory, nefropatia a rizikovými faktormi sú: obezita,

hypertenzia, dyslipidémia, vek, fajčenie. V prípade pacientov s DM ich ženské pohlavie nechráni pred predčasným KV-ochorením, čo môžeme pozorovať u všeobecnej populácie [4].

Na **schéme 3** je odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS) z roku 2018: Klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (prítomné KV-ochorenia) [5].

## Záver

V súčasnosti v liečbe DM2T zdôrazňujeme personalizovaný prístup zameraný na pacienta. Základom úspechu je individualizácia liečby. Pri **voľbe konkrétneho anti-diabetického preparátu, resp. liekovej skupiny** pre pacienta je dôležité zvažovanie sprievodných ochorení, potrieb, preferencií a jeho tolerancií.

## Literatúra

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>. Erratum in Correction to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). [*Diabetologia* 2019].
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
3. Buse JB, Wexler D, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
5. Martinka M, Uličiansky V, Mokáč M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu. *Forum Diab* 2018; 7(1): 47–68.



# Koncentrácia fT3 u detských pacientov s obezitou

## Concentrations of fT3 in child patients with obesity

Dana Černochová<sup>1</sup>, Jana Kohanová<sup>1</sup>, Jana Poddaná<sup>1</sup>, Eva Mendelová<sup>1</sup>, Jarmila Vojtková<sup>2</sup>, Miriam Čiljaková<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Detské oddelenie, NEDÚ n.o., Ľubochňa

<sup>2</sup>Klinika detí a dorastu, JLF UK a UNM, Martin

### Súhrn

**Úvod:** Deti s nadhmotnosťou a obezitou môžu mať vyššie hodnoty fT3 v sére. Doteraz nie sú známe štúdie, v ktorých by bola opísaná závislosť hodnoty fT3 od aktuálneho hmotnostného prírastku za posledné obdobie. **Cieľ práce:** Práca je zameraná na vyšetrenie parametrov štítnej žľazy, špeciálne fT3 u detských pacientov s obezitou, na jeho koreláciu s BMI, hmotnostným prírastkom a parametrami metabolického syndrómu. **Materiál a metodika:** Do štúdie sme zapojili 88 detí (45 chlapcov) s obezitou vo veku 10–18 rokov. Súbory sme rozdelili na dve časti – na pacientov so stabilizovanou hmotnosťou, ktorí počas posledných 6 mesiacov pribrali  $\leq 5$  kg, v tejto skupine bolo 62 detí. V druhej skupine 26 detí boli pacienti, ktorí za posledných 6 mesiacov pribrali  $> 5$  kg. U detí sme vyšetrovali hormonálne parametre – TSH (tyreotropný hormón), fT3 (voľný T3), fT4 (voľný T4), a biochemické parametre: celkový cholesterol, triacylglycerol (TAG), LDL-cholesterol (LDL-C) a HDL-cholesterol (HDL-C), inzulinémiu nalačno. Zaznamenaný bol index telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index), obvod pásu, tlak krvi (TK) a výška hmotnostného prírastku za posledných 6 mesiacov pred vyšetrením na našom oddelení. U všetkých detí bola vylúčená endokrinná príčina obezity (hyperkortizolizmus, tyreopatia), vylúčili sme deti s Pradera-Williho syndrómom ako aj iné obézne deti s mentálnou retardáciou. **Výsledky:** Priemerná koncentrácia fT3 v sére bola v skupine obéznych detí v hornej tretine referenčnej normy. Celkový priemer sérovej koncentrácie fT3 u všetkých obéznych detí bol 6,28 pmol/l. Normy fT3 v našom laboratóriu sú u dievčat 3,5–7,3 pmol/l, u chlapcov 4,6–7,5 pmol/l. Deti, ktoré pribrali  $> 5$  kg za posledných 6 mesiacov, mali priemernú koncentráciu fT3 signifikantne vyššiu ako deti so stabilizovanejšou telesnou hmotnosťou (6,81 pmol/l vs 6,09 pmol/l;  $p < 0,01$ ). BMI v oboch skupinách bol porovnateľný (34,05 kg/m<sup>2</sup> u detí, ktoré pribrali vs 33,04 kg/m<sup>2</sup> u detí so stabilnou hmotnosťou). **Záver:** Výška parametra fT3 v sére pozitívne koreluje s hmotnostným prírastkom u detských pacientov s obezitou. Napriek porovnateľnému BMI, obézne deti s vyšším hmotnostným prírastkom za posledných 6 mesiacov mali signifikantne vyšší parameter fT3 ako obézne deti so stabilizovanejšou hmotnosťou.

**Kľúčové slová:** detský vek – fT3 – metabolický syndróm – obezita

### Summary

**Introduction:** Overweight and obese children may have higher fT3 serum levels. There are no studies known as yet which would describe the dependence of fT3 value on the actual weight gain over the last period. The aim of the study: The study focuses on examining the thyroid parameters, specifically fT3 in children with obesity, its correlation with BMI, weight gain and metabolic syndrome parameters. **Material and methodology:** We included 88 children (45 boys) with obesity aged 10–18 years. We divided the cohort into two parts – one comprised 62 children with a stabilized weight, who had not gained more than 5 kg over the past 6 months. The other group of 26 children comprised patients who had gained more than 5kg over the past 6 months. We examined hormonal parameters in the children – TSH (thyrotropic hormone), fT3 (free T3), fT4 (free T4), and biochemical parameters, total cholesterol, TAG, LDL and HDL, fasting insulinemia. BMI (body mass index), waist circumference, BP (blood pressure) and the amount of weight gain over the past 6 months before examination in our department were recorded. The endocrine cause of obesity (hypercortisolism, thyroidopathy) was eliminated for all children, children with Prader-Willi syndrome as well as other obese children with mental retardation were eliminated. **Results:** An average serum concentration of fT3 in the cohort of obese children was in the upper third of the reference norm. The total average of serum concentrations of fT3 for all obese chil-

dren equalled 6.28 pmol/l. The norms for fT3 in our laboratory are 3.5–7.3 pmol/l for girls and 4.6–7.5 pmol/l for boys. The children who gained more than 5kg in weight over the past 6 months, had a significantly higher average concentration of fT3 than those with a stabilized body weight (6.81 pmol/l vs 6.09 pmol/l,  $p < 0.01$ ). BMI values in both groups were comparable (34.05 kg/m<sup>2</sup> for children who gained weight vs 33.04 kg/m<sup>2</sup> for children with a stable weight). **Conclusion:** The value of serum fT3 parameter positively correlates with a weight gain in child patients with obesity. Despite the comparable BMI, obese children with a greater weight gain over the past 6 months reached a significantly higher fT3 parameter compared to obese children with a stabilized weight.

**Key words:** childhood – fT3 – metabolic syndrome – obesity

✉ MUDr. Dana Černochová | cernochova.dana@gmail.com | www.nedu.sk

Doručené do redakcie | Received 10. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

## Úvod

Obezita je najčastejšie metabolické ochorenie, ktoré trápia nielen dospelých, ale v narastajúcej miere aj deti. Podľa posledných údajov OECD z roku 2017 má výskyt nadhmotnosti až obezity vo veku 15 rokov vo vyspelých krajinách rôzne percentuálne zastúpenie, v Holandsku je údaj o 10 % detí, v USA toto percento oveľa vyššie – 31 % detí má nadhmotnosť až obezitu. V Nemecku uvádza výskum v školskom veku obezitu u 10 % a nadhmotnosť u 22 % detí. Výskyt nadhmotnosti a obezity v strednej Európe predstavuje podľa publikovaných údajov menej ako 20 % detskej populácie. Problematikou obezity je nutné sa zaoberať nielen pre jej trvalý vzostup, ale predovšetkým pre jej početné komplikácie, ktoré spôsobujú častejšiu chorobnosť, invaliditu a zvyšujú úmrtnosť obéznych [1]. Na Slovensku sa udáva prevalencia nadhmotnosti a obezity 12,5 % u chlapcov a 12,1 % u dievčat vo veku 7–18 rokov (z toho 7,8 % chlapcov a 6,9 % dievčat spĺňa kritérium obezity) [2]. V údajoch OECD vo veku 15 rokov má na Slovensku nadhmotnosť až obezitu 13 % detí, v Českej republike je to 15 % detí [3].

K hodnoteniu hmotnosti detí používame percentilový graf indexu telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index) podľa Bláhy a Vígnerové, v ktorom 90.–97. percentil BMI predstavuje nadhmotnosť a BMI > 97. percentil obezitu; z grafu sa dá určiť aj stupeň obezity [4].

Jednými z prvých laboratórnych hormonálnych parametrov, ktoré vyšetrujeme u obézneho dieťaťa, sú parametre štítnej žľazy. Slúžia na diferenciálnu diagnostiku obezity, ich zmenené koncentrácie môžu byť príčinou aj následkom obezity. Je veľké množstvo prác, ktoré pojednávajú o zmene týchto parametrov u obéznych pacientov. Táto práca sa zameriava na koncentráciu parametra fT3.

## Cieľ práce

Práca je zameraná na vyšetrenie parametrov štítnej žľazy, špeciálne fT3 u detských pacientov s obezitou,

na jeho koreláciu s BMI, hmotnostným prírastkom a s parametrami metabolického syndrómu.

## Materiál a metodika

K inklúznym kritériám pri výbere pacientov patrila prítomnosť obezity u dieťaťa a vek. Do štúdie sme zapojili deti s obezitou (BMI > 97. percentil) vo veku 10–18 rokov. Exklúznymi kritériami boli prítomnosť endokrinného ochorenia, niektoré užívané lieky, prekonané akútne ochorenie v posledných 4 týždňoch pred hospitalizáciou a prítomnosť závažného chronického ochorenia. Vylúčili sme deti, ktoré užívali antiepileptiká, topickú alebo bronchodilatornú kortikoidnú liečbu, inhalačné sympatikomimetiká, u dievčat perorálne hormonálne kontraceptíva. Pri prítomnosti alergického ochorenia sme do štúdie zaradili len tie deti, ktoré užívali perorálne antihistaminiká. Pri prítomnosti hypertenzie užívané lieky neboli exklúznym kritériom. Súbor sme rozdelili na dve časti – na pacientov so stabilizovanou hmotnosťou, ktorí počas posledných 6 mesiacov pribrali ≤ 5 kg, v tejto skupine bolo 62 detí. V druhej skupine 26 detí boli pacienti, ktorí za posledných 6 mesiacov pribrali > 5 kg (graf). U detí sme vyšetřovali hormonálne parametre – TSH, fT3, fT4, ATG (autoprotilátky proti tyreoglobulínu), ATPO (autoprotilátky proti peroxidáze), IRI (imunoreaktívny inzulín) a biochemické parametre: celkový cholesterol, triacylglycerol (TAG), LDL-cholesterol (LDL-C) a HDL-cholesterol (HDL-C). Zaznamenaný bol BMI, obvod pása, tlak krvi (TK) a výška hmotnostného prírastku za posledných 6 mesiacov pred vyšetrením na našom oddelení. U všetkých detí bola vylúčená endokrinná príčina obezity (hyperkortizolizmus, tyreopatia). Pri diagnostike autoimunitnej tyreoidity u detí sme prítomnosť pozitívnych autoprotilátok proti tyreoglobulínu a/alebo proti tyreoperoxidáze brali ako jedno z diagnostických kritérií. Hyperkortizolizmus bol vylúčený kompletným vyšetrením kortizolového statusu (diurnálna variácia kortizolémie, kortizol-

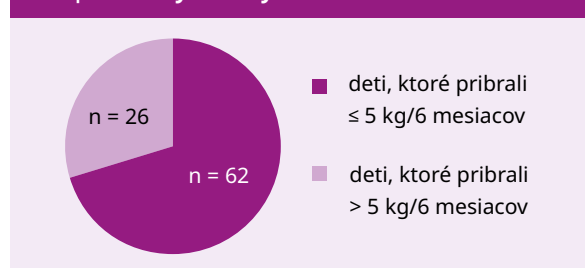
úria, koncentrácia adrenokortikotropného hormónu) a nočným dexametazonovým 1mg testom. Vylúčili sme deti s Pradera-Williho syndrómom ako aj iné obézne deti s mentálnou retardáciou. Takisto sme nezahrnuli deti s inými chronickými ochoreniami ako epilepsia, asthma bronchiale, deti s ochoreniami pohybového aparátu a inými, ktoré by mohli aj nepriamo ovplyvniť hmotnosť pacienta.

## Výsledky

Celkovo sme do štúdie zaradili 88 detí (45 chlapcov). Priemerná koncentrácia fT3 v sére bola v skupine obéznych detí v hornej tretine referenčnej normy. Celkový priemer sérovej koncentrácie fT3 u všetkých obéznych detí bol 6,28 pmol/l. Fyziologické rozmedzie koncentrácie fT3 je u dievčat 3,5–7,3 pmol/l, u chlapcov 4,6–7,5 pmol/l. Deti, ktoré pribrali > 5 kg za posledných 6 mesiacov, mali priemernú koncentráciu fT3 signifikantne vyššiu ako deti so stabilizovanejšou telesnou hmotnosťou (6,81 pmol/l vs 6,09 pmol/l;  $p < 0,01$ ). Pritom BMI v oboch skupinách bol porovnateľný (34,05 kg/m<sup>2</sup> u detí, ktoré pribrali, vs 33,89 kg/m<sup>2</sup> u detí so stabilnou hmotnosťou).

Rozdiely v koncentráciách TSH a fT4 nevykazovali štatistickú signifikanciu ( $p = 0,07$  pre obidva parametre). Mierne vyššie TSH mali deti, ktoré pribrali: 3,1 vs 2,7 mIU/l.

Graf | Súbor vyšetrených detí s obezitou



Naopak, mierne vyššia koncentrácia fT4 bola u detí so stabilizovanejšou hmotnosťou: 16,3 vs 15,6 pmol/l.

Pri hodnotení parametrov lipidogramu sme pri porovnaní obidvoch skupín nezistili štatisticky významné rozdiely v koncentráciách celkového cholesterolu ( $p = 0,47$ ), LDL-C ( $p = 0,47$ ) ani HDL-C ( $p = 0,31$ ). Koncentrácia TAG ukazovala hraničnú štatistickú signifikanciu ( $p = 0,06$ ), v skupine detí, ktoré pribrali, bola vyššia. Inzulínémia nalačno takisto nevykazovala štatistickú signifikanciu ( $p = 0,49$ ); tab.

## Diskusia

Súčasný celosvetový alarmujúci nárast obezity je znepokojivý najmä pre silnú asociáciu obezity s inzulínovou rezistenciou, posunom výskytu metabolického syndrómu, prípadne manifestácie diabetes mellitus 2. typu (DM2T) do detského veku a následným skorým vznikom kardiovaskulárnych komplikácií. Puberta s typickými hormonálnymi zmenami a zmenou správania je kritickým obdobím vzniku obezity a metabolického syndrómu. Štítna žľaza je endokrinný orgán, ktorý je vyšetřovaný v prvej fáze diferenciálnej diagnostiky obezity, jej komplexné vyšetřenie je možné aj ambulantnou cestou pri prvej návšteve detského endokrinológa.

Zamerali sme sa na vekovú skupinu detí, u ktorých už môžeme diagnostikovať metabolický syndróm, teda nad 10 rokov. V snahe vylúčiť tyreopatiu ako príčinu obezity sme vyšetřili aj koncentrácie parametrov TSH, fT4, fT3 a vyšetřili sme autoprotilátky ATPO, ATG, s cieľom vylúčiť autoimunitnú tyreopatiu, ktorá bola jedným z exklúzyvnych kritérií.

Hormóny štítnej žľazy, ich regulácia a dejodázy majú dôležitú úlohu v regulácii príjmu jedla [5]. Fakt, že parameter fT3 je parameter, ktorý odráža aktuálny energetický stav organizmu a predstavuje jeden z adaptačných mechanizmov pri regulácii telesnej hmotnosti, je

Tab | Porovnanie koncentrácie fT3 a ďalších parametrov u detí v jednotlivých skupinách

parameter	deti, ktoré pribrali ≤ 5 kg/6 mes. (n = 62)	deti, ktoré pribrali > 5 kg/6 mes. (n = 26)	p
BMI	33,89	34,05	0,45
fT3	6,09	6,81	0,01
TSH	2,77	3,13	0,07
fT4	16,32	15,63	0,07
T-C	4,33	4,31	0,47
LDL-C	2,76	2,75	0,47
HDL-C	1,11	1,14	0,31
TAG	1,30	1,54	0,06
inzulínémia nalačno	20,09	20,15	0,49

T-C – celkový cholesterol/Total Cholesterol

známy už desaťročia. Množstvo štúdií hovorí o zmenách týchto parametrov u obeznych detí. Ich výsledky nie sú úplne jednotné, je otázne, čomu by sme mohli pripísať tieto diskrepancie. Môže to byť spôsobené nedostatočnou veľkosťou vyšetovaných súborov pacientov oproti štúdiám, ktoré boli realizované v dospeljej populácii. Detský organizmus je oproti dospelému výraznejšie metabolicky aktívny – z dôvodu intenzívneho rastu a vývoja.

Najčastejšou abnormalitou vo funkcii štítnej žľazy u obeznych detí je hypertyreotropinémia [6]. Tento jav často nesúvisí s ochorením štítnej žľazy. U prevažnej väčšiny pacientov nachádzame negativitu autoprotilátok proti ATPO aj proti ATG, stav nemôžeme klasifikovať ani ako subklinickú hypotyreoúzu. Hypertyreotropinémia je teda prechodná a pri poklese telesnej hmotnosti koncentrácia TSH klesá [7].

Vzostup koncentrácie fT3 môže byť určitým adaptačným mechanizmom, ktorého úlohou je zabrániť ďalšiemu vzostupu telesnej hmotnosti [8]. Mechanizmus, ktorý vede k tomuto javu, je zvýšená dejodázová aktivita v dôsledku vyššej produkcie leptínu adipocytmi u obeznych pacientov. V hypotalame je nižší počet T3 receptorov, spätná väzba je preto potencionaná. V bunkách štítnej žľazy sa znižuje vychytávanie jódu. Všetky tieto procesy vedú ku zvýšeniu koncentrácie TSH aj fT3 [9]. Ich spoločným znakom je aj to, že sú reverzibilné, po znížení telesnej hmotnosti sa vytrácajú. Dôkazom reverzibility týchto dejov sú realizované štúdie – okrem zníženia TSH a fT3 sa v organizme znižuje zápalový stav, ktorý je prítomný u obeznych pacientov, znižuje sa produkcia cytokínov, klesá inhibícia sodíkovovo-jodidového transportéra [10,11].

Priemerná koncentrácia fT3 u detí v našom súbore bola v hornej polovici referenčných noriem pre dané pohlavie. Anamnestický údaj o prírastku hmotnosti pred vyšetrením týchto pacientov sa ukázal byť veľmi dôležitý. Po rozdelení pacientov na dve skupiny – na deti, ktoré počas uplynulých 6 mesiacov pribrali  $\leq 5$  kg a menej, a na deti, ktoré počas 6 mesiacov pribrali  $> 5$  kg, sme v koncentráciách fT3 zistili rozdiely. Signifikantný rozdiel v priemeroch koncentrácií fT3 v týchto 2 skupinách poukazuje na to, že nielen samotná obezita, ale práve viac samotný aktuálny prírastok hmotnosti ovplyvňuje túto koncentráciu. Pri zhodnotení BMI sme medzi týmito skupinami nezaznamenali štatisticky významný rozdiel, hodnoty BMI boli porovnateľné.

Koncentrácie TSH a fT4 v našom súbore nevykazovali významný štatistický rozdiel a boli vo fyziologickom rozmedzí, je teda pravdepodobné, že aktuálny hmotnostný prírastok ovplyvňuje len koncentráciu fT3.

U detí sme vyšetrovali aj ďalšie parametre. Celková koncentrácia cholesterolu, koncentrácie LDL-C aj HDL-C

boli v oboch skupinách detí porovnateľné a ich rozdiel nevykazoval štatistickú významnosť. Koncentrácia TAG bola rozdielna, u detí, ktoré mali stabilizovanejšiu telesnú hmotnosť, bola nižšia, v skupine detí, ktoré pribrali, bola vyššia. Štatistický rozdiel medzi týmito dvomi hodnotami vykazoval hraničnú signifikanciu. Koncentrácia TAG je jedným z parametrov metabolického syndrómu. Je však otázne, či prudký nárast hmotnosti môže viesť k rýchlejšej manifestácii metabolického syndrómu oproti pomalému, postupnému nárastu hmotnosti.

Rozdiel koncentrácie inzulínémie nalačno v jednotlivých skupinách nevykazoval štatistickú významnosť, tieto koncentrácie boli takmer identické.

## Záver

Parametre štítnej žľazy sú jednými z prvých, ktoré vyšetrujeme v rámci diferenciálnej diagnostiky obezity u detí pri endokrinologickom vyšetrení. Po vylúčení tyreopatie nám hodnoty tyronínov môžu priblížiť aktuálny metabolický stav organizmu dieťaťa. V našej práci sme potvrdili predpoklady: koncentrácia parametra fT3 u obeznych detí bola v hornej polovici referenčnej normy a u detí, ktoré pribrali  $> 5$  kg za posledných 6 mesiacov, bola signifikantne vyššia.

## Literatúra

- Goldemund K. Obezita a metabolický syndróm. *Pediatr Praxi* 2003; 4(1): 9–13
- Staník J, Barák L, Klimeš I (eds). *Vybrané kapitoly z pediatrie. Diabetes a obezita u detí. Univerzita Komenského v Bratislave: Bratislava* 2015. ISBN 978-80-223-3905-6. Dostupné z WWW: <[https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka\\_kniznica/PDF/Elektronicke\\_knihy\\_LF\\_UK/Diabetes\\_obezita.pdf](https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Diabetes_obezita.pdf)>.
- OECD Health statistics 2014. Dostupné z WWW: <<https://www.oecd.org/els/health-systems/oecd-health-statistics-2014-frequently-requested-data.htm>>.
- Bláha P. Využitie antropometrických metód v obezitológii. *Postgrad Med* 2002; 4(4): 416–421.
- Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid action. *J Clin Invest* 2006; 116(10): 2571–2579. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI29812>>.
- Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(8): 3614–3617. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1245>>.
- Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. man and woman. *PLoS One* 2012; 7(4): e34979. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034979>>.
- Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20(4): 554–557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.183454>>.
- Al-Musa HM. Impact of obesity on serum levels of thyroid hormones among Euthyroid Saudi Adults. *J Thyroid Res* 2017; 2017: 5739806. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2017/5739806>>.
- Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23(4): 415–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e328344c393>>.
- Pacifico L, Anania C, Ferraro F et al. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clin Chim Acta* 2012; 413(3–4): 396–405. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.11.013>>.

# Nealkoholová tuková choroba pečene z pohľadu diabetológa

## Non-alcoholic fatty liver disease from the point of view of diabetologist

Vladimír Uličiansky  
Via medica, s.r.o., Košice

### Súhrn

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) je najčastejšie chronické ochorenie pečene v rozvinutých krajinách. Je charakterizovaná inzulínovou rezistenciou a akumuláciou triglyceridov v pečeni za neprítomnosti koexistujúcich príčin (excesívna konzumácia alkoholu, vírusová hepatitída, lieky alebo iné príčiny stukovatenia pečene). Rizikové faktory pre vývoj NAFLD zahŕňajú obezitu, diabetes mellitus 2. typu, dyslipoproteinémiu. Autor rozoberá klinický obraz, diagnostiku a liečbu NAFLD z pohľadu diabetológa.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – diagnostika – liečba – nealkoholová tuková choroba pečene

### Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in developed countries. It is characterized by insulin resistance and hepatic triglyceride accumulation in the absence of co-existing etiologies (excessive alcohol consumption, viral hepatitis, medications or other etiologies for hepatic steatosis). Risk factors for the development of NAFLD include obesity, diabetes mellitus type 2, dyslipoproteinemia. Author reviews the clinical picture, diagnosis and treatment of NAFLD from the point of view of diabetologist.

**Key words:** diabetes mellitus type 2 – diagnostic – treatment – non-alcoholic fatty liver disease

✉ MUDr. Vladimír Uličiansky | vladouli@centrum.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 17. 4. 2020

### Úvod

Nealkoholová **tuková choroba pečene (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)** sa v súčasnosti považuje za najčastejšiu chronickú chorobu pečene vo vyspelých krajinách. NAFLD je charakterizovaná prítomnosťou steatózy pečene, t.j. excesívnym nahromadením tuku v tkanive pečene asociovaným s inzulínovou rezistenciou (IR).

V širšom zmysle NAFLD predstavuje klinicko-patologický syndróm, do ktorého sa radia klinické jednotky ako **steatóza, steatohepatitída (NASH – Non-Alcoholic SteatoHepatitis) a hepatálna fibróza**. NASH je charakterizovaná okrem kumulácie tukov v pečeni aj histologickým nálezom lobulárnej hepatitídy. NASH je považovaná za progresívnu formu NAFLD, ktorá často

progreduje do vývoja **cirhózy pečene** a zvyšuje **riziko hepatocelulárneho karcinómu** pečene [1–5].

Inzulínová rezistencia (IR) má v patogenéze NAFLD najvýznamnejšiu úlohu a je nezávislým prediktívnym faktorom vzniku steatózy a prediktívnym faktorom prechodu do NASH, resp. do hepatálnej fibrózy. Medzi ďalšie dôležité patogenetické faktory sa považujú oxidačný stres, proinflatórne cytokíny, zvýšené zásoby železa (tzv. iron overload), genetické faktory, ale aj baktériové endotoxíny. Patofyziologický mechanizmus vedúci k vzniku NAFLD a k nasledujúcej progresii do NASH je multifaktoriálny. Zúčastňujú sa na ňom genetické a epigenetické faktory, faktory vonkajšieho prostredia, vysoký kalorický príjem, nevhodné zloženie stravy a nízka fyzická aktivita. Základným mecha-

nizmom spájajúcim metabolický syndróm a NAFLD je nepomer medzi príjmom a výdajom energie vedúci k akumulácii tuku nielen v tukovom tkanive, ale aj v orgánoch, ktoré k tomu nie sú určené (pečeň, svaly, omentum, pankreas).

Choroba NAFLD/NASH je považovaná za **orgánovú/pečeňovú manifestáciu metabolického syndrómu (MS)** a pravdepodobne zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze systémovej aterosklerózy. **NAFLD je asociovaná s abdominálnou obezitou, diabetes mellitus 2. typu (DM2T), dyslipoproteinémiou** (hypertriacylglycerolémia, nízke hladiny HDL-cholesterolu).

Prevalencia NAFLD u pacientov s DM2T je približne 40–70 %, prevalencia DM2T v teréne NASH je približne 30–45 % (podľa iných autorov 20–75 %). Riziko vzniku cukrovky a DM2T je úzko asociované so závažnosťou NAFLD, progresiou do NASH, vývojom fibrózy pečene, ako aj rizikom vzniku hepatocelulárneho karcinómu nezávisle od aktivity pečeňových enzýmov. Prevalencia NAFLD stúpa s vekom, ale vyskytuje sa aj u detí. NAFLD/NASH je častejšia u mužského pohlavia, ale vo vyššom veku sa tento rozdiel oproti ženám stráca. Je asociovaná s chronickými infekciami (infekcia HCV genotyp 3, HIV). Kardiovaskulárne ochorenia majú u chorých s NAFLD vyššiu prevalenciu ako u kontrolných skupín bez NAFLD.

NAFLD je asociovaná s rôznymi chorobnými stavmi, ktoré znázorňuje [schéma 1](#).

## Klinický obraz

NAFLD môže byť asymptomatická, prípadne sa prejavovať únavou, nevykonnosťou, brušným diskomfortom alebo ťažkosťami zo spektra metabolického syndrómu. Pri fyzikálnom vyšetrení má asi 75 % pacientov s NAFLD hepatomegáliu.

Diagnostika NAFLD je založená 3 kritériách:

- potvrdenie prítomnosti steatózy – neinvasívnymi alebo invazívnymi metódami

- vylúčenie alkoholovej choroby pečene
- vylúčenie inej etiológie ochorenia (vírusovej, autoimunitnej, metabolickej, hereditárnej, prípadne inej)

**Diagnóza NAFLD je aj diagnózou per exclusionem:**

Vyššie uvedený prístup si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu – praktický lekár, internista, hepatológ, gastroenterológ, infektológ a diabetológ.

Kritérium „nealkoholová“ je definované nižším príjmom alkoholu ako 20 g/24 h pre ženy a 30 g/24 h pre mužov.

Podозrenie na NAFLD môže byť pri zistení centrálnej obezity, DM2T, dyslipoproteinémiu, metabolického syndrómu, zvýšených hepatálnych testoch a pri ultrasonografickom (USG) náleze steatózy pečene.

Diagnostické kritériá MS sa môžu v rôznych svetových populáciách líšiť.

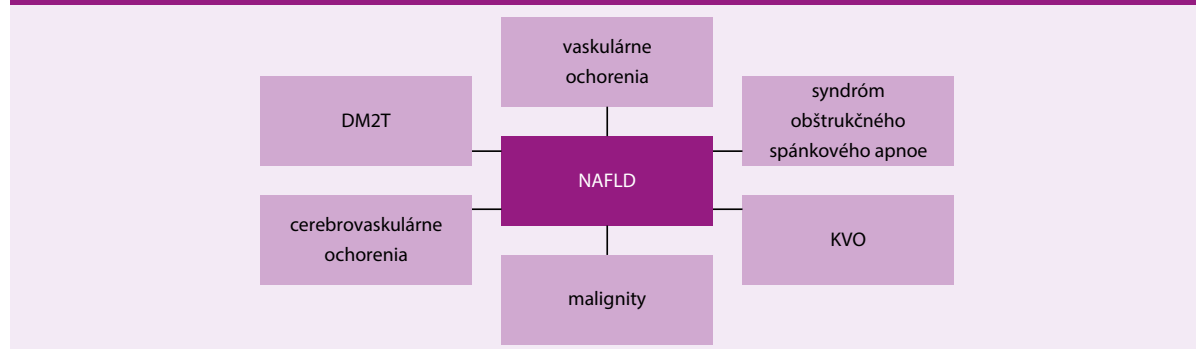
**Diagnostické kritériá metabolického syndrómu používané v SR podľa panelu expertov odborných spoločností:**

- nadhmotnosť/obezita (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> alebo obvod pásu > 102 cm (muži) a > 88 cm (ženy))
- hypertriacylglycerolémia > 1,7 mmol/l
- znížené hladiny HDL-cholesterolu < 1,0 mmol/l (muži), < 1,3 mmol/l (ženy)
- zvýšené hodnoty TK > 130/85 mm Hg
- glykémia nalačno > 5,6 mmol/l (hraničná glykémia nalačno alebo DM2T)
- glykémia po 2-hodinovom orálnom glukózovom tolerančnom teste (oGTT) > 7,8 mmol/l (porucha glukózovej tolerancie alebo DM2T)

Niektoré odborné spoločnosti uprednostňujú obvod pásu ≥ 94 cm u mužov a ≥ 80 cm u žien.

V klinickej praxi je dôležitá **diferenciálna diagnostika zvýšených hodnôt hepatálnych testov (HT)**. Lekár sa môže stretnúť s pacientom s rôznym druhom ochorenia a v jeho rôznom štádiu.

**Schéma 1 | Asociácie NAFLD s rôznymi chorobnými stavmi**



KVO – kardiovaskulárne ochorenia



**Základné rozhodovacie kritériá** pri prístupe k pacientovi so zvýšenými hodnotami HT:

- naliehavosť (ľahké až závažné zvýšenie HT, funkčné parametre – protrombínový čas, albumín, amoniak)
- časovanie (jednorazový vzostup vs chronická elevácia)
- okolnosti (asymptomatický pacient, symptómy/komorbidity)

Podrobná **anamnéza a klinické vyšetrenie** môžu poskytnúť kľúčové údaje a usmerniť diagnostický a terapeutický postup.

Medzi **základné laboratórne vyšetrenia** patria: krvný obraz, bilirubín celkový, bilirubín konjugovaný, AST, ALT, pomer AST/ALT, GMT, ALP, albumín, koagulačné parametre, cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglyceroly, HBsAg, antiHBsAg, antiHCV, antiHAV IgM, antiHAV IgG.

**Z diabetologického hľadiska:** glykémia nalačno, oGTT, glykovaný hemoglobín (HbA<sub>1c</sub>), C-peptid, inzulín, index HOMA IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), ktorý sa dá vypočítať z nameraných hodnôt inzulínu a glykémie pomocou kalkulačtorov dostupných na internete.

K doplnujúcim vyšetreniam je možné zaradiť železo, feritín, transferín, saturáciu železa, imunoglobulíny IgG, IgM, IgA.

Doméne hepatológa sú autoprotilátky (**ANA** – antinukleárne protilátky, **ASMA** – protilátky proti hladkým svalom, **LKM** – protilátky proti mikrozómu pečene a obličiek), alfa-1-antitrypsín, meď, ceruloplazmín, protilátky proti tkanivovej glutamináze, vyšetrenie *HFE*-génu.

**Zo zobrazovacích metódik** je hneď v úvode diagnostického algoritmu **USG**-vyšetrenie **abdomenu**. Nález steatózy pečene sa popisuje vtedy, pokiaľ parenchým pečene je hyperechogénnejší v porovnaní s parenchýmom pravej obličky. Pri nevyúspesnom-náleze do úvahy prichádza **CT-vyšetrenie (Computed Tomography – výpočtová tomografia)**. Presnejšiu informáciu poskytuje vyšetrenie zobrazením magnetickou rezonanciou (Magnetic Resonance Imaging – MRI) a niektoré náročnejšie metódy.

Kvantifikáciu steatózy/fibrózy umožňuje **tranzientná elastografia (Fibroscan)**. Ide o neinvazívnu nebolestivú metódu, ktorá meria tuhosť tkaniva pečene (liver stiffness). Dá sa použiť v rámci monitorovania stavu pacienta ako aj na skrining chronických chorôb pečene. Používa sa pri posudzovaní stupňa fibrózy pečene (podľa klasifikácie Metavir) pri chronickej hepatitíde B a C, chronických cholestatických chorobách, alkoholovej chorobe pečene, nealkoholovej tukovej chorobe pečene. S vysokou presnosťou potvrdí, resp. vylúči cirhózu pečene. Na niektorých pracoviskách je dostupná shear

wave elastografia (pSWE), dvojdimenzionálna shear wave elastografia (2D-SWE), MR-elastografia.

**Diagnóza NASH** je možná iba na základe biopsie. **Biopsiu pečene** je vhodné zvážiť pri diagnostickej neistote, riziku pokročilej fibrózy a v situáciách, v ktorých histologické potvrdenie NASH zmení liečebný postup (agresívna farmakoterapia, bariatrická chirurgia). Biopsia pečene predstavuje invazívne a nákladné vyšetrenie s potenciálnou chybou vzorky či variability interpretácie patológom. Vzhľadom na vysokú prevalenciu choroby nie je biopsia pečene zaradovaná ako nevyhnutná diagnostická metóda pri NAFLD.

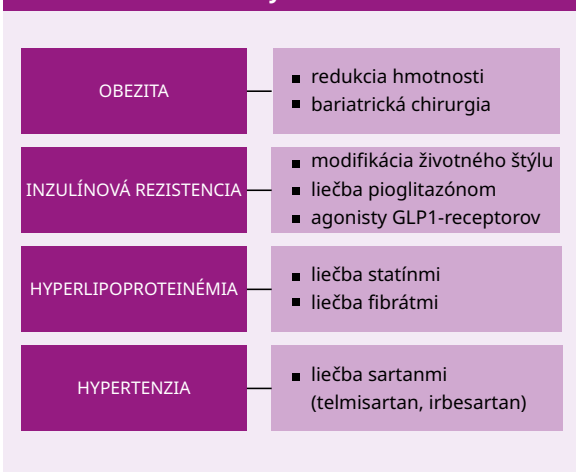
V súčasnosti sa objavujú **neinvazívne sérové markery**, ktoré by mohli biopsiu nahradiť. V rámci **skriningu NAFLD** v rizikových skupinách alternatívnou USG v detekcii steatózy sú rôzne indexy či sérové markery, napr. **FLI – Fatty Liver Index**, ktorý sa vypočítava z týchto hodnôt: váha, výška, obvod pásu pacienta, sérové hodnoty GMT a triacylglycerolov.

V prípade zistenia steatózy mala by byť vykonaná niektorá z metódik hodnotiacich fibrózu – tranzientná elastografia, prípadne **NAFLD Fibrosis Score**, najmä u obezých pacientov s DM2T. Výpočet tohto skóre je z údajov: vek, BMI, prítomnosť alebo neprítomnosť diabetu, resp. poruchy glukózovej tolerancie, počet trombocytov, albumín, pomer AST : ALT. Ďalšou možnosťou je použitie kalkulačtoru FIB4 (FIBrosis 4 calculator) [5–12].

## Liečba

Liečba NAFLD spočíva z **liečby ochorenia pečene a pridružených metabolických komorbidít, ako sú obezita, hyperlipidémia, hypertenzia, IR a DM2T**. Vybrané modifikovateľné rizikové faktory NAFLD v kon-

### Schéma 2 | Vybrané modifikovateľné rizikové faktory pre NAFLD v kontexte metabolického syndrómu a ich manažment





texte metabolického syndrómu a liečebné možnosti sú znázornené na **schéme 2**.

Terapeutický prístup zahŕňa zmenu životného štýlu s redukciou hmotnosti, zvýšenie fyzickej aktivity a farmakoterapiu. Cieľom režimových a diétnych opatrení a farmakoterapie je ovplyvniť predovšetkým zápalové zmeny poškodzujúce hepatocyty a zabrániť vzniku a progresii pečenej fibrózy.

#### Komplexné režimové opatrenia:

- **obmedzenie celkového kalorického príjmu**
- **zmena zloženia stravy**
  - snaha o stredomorskú diétu, dostatok vlákniny, zeleniny a ovocia, minimalizovať príjem priemyslovo spracovaných potravín (tukov, cukrov)
  - obmedzenie príjmu cukrov – predovšetkým fruktózy (sladené nápoje, džúsy, sladkosti)
  - káva bez obmedzenia
  - alkohol minimalizovať (v pokročilých štádiách NAFLD celkovo vynechať)
- **cieľená a systematicky vykonávaná fyzická aktivita**
  - 200–300 minút týždenne aktívneho pohybu (3- až 5-krát do týždňa), priaznivý vplyv má aeróbný pohyb (plávanie, cyklistika), aj anaeróbný pohyb (posilňovanie)
  - obmedzenie sedavého spôsobu života – dostatok prestávok v sedení, pravidelný pohyb behom dňa
- **cieľom je redukcia telesnej hmotnosti o 7–10 %** – v každom prípade má zmysel akákoľvek redukcia hmotnosti (už 5% pokles telesnej hmotnosti je asociovaný so zlepšením hodnôt hepatálnej steatózy a ≥ 7% pokles sa premieta do zlepšenia histopatologických nálezov vrátane fibrózy)

### Farmakoterapia

V klinických štúdiách bolo testovaných viacero liekov s cieľom ovplyvnenia steatózy a fibrózy pečene v rámci NAFLD. Štúdie však narážajú na viacero problémov, akými sú počty pacientov a predovšetkým overenie efektu liečby opakovanou biopsiou. Pri indikácii farmakoterapie je dôležité zvážiť prospešnosť a riziko liečby. Liečba by mala byť iniciovaná v skorom štádiu NASH pri zvýšenom riziku progresie pečenej fibrózy.

V liečbe boli sledované alebo prebiehajú štúdie s týmito liekmi: inzulínové senzitizery (pioglitazón, metformín), inovatívny inzulínový senzitizer elafibranol (duálny agonista PPARalfa/delta-receptorov), liečba založená na inkretínovom účinku (receptorové agonisty GLP1 a inhibítory DPP4), antioxidanty, cytoprotektíva, látky znižujúce lipidy, hepatiká, vitamín E, kyselina ursodeoxycholová, agonisty farnesoid X receptora (kyselina obeticholová), PUFA, pentoxyfilín, orlistat, statíny, silymarín, vita-

mín D, znižovanie železa, inhibítory lipogenézy, imuno-modulačné lieky, chemokíny a cenicrivirok, konjugáty mastných a žlčových kyselín (aramchol), modulátory črevného mikrobiómu a farmaká pôsobiace antifibroticky, simtuzumab (humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4 s dlhým biologickým polčasom), inhibítory galektínu.

**Z diabetologického hľadiska** sú zaujímavé výsledky štúdií s anti-diabetikami.

Pri liečbe NASH **pioglitazón** v porovnaní s placebom viedol k zníženiu steatózy a zápalových zmien v pečenej biopsii (34 % vs 19 %) a ku zníženiu inzulínovej rezistencie, tento efekt bol dokázaný aj u diabetikov. Pioglitazón zlepšuje histologický nálež heparu u pacientov s aj bez DM2T a môže byť použitý v liečbe pri histologicky potvrdennej NASH.

Vplyv liečby **metformínom** na fibrózu heparu sledovali metaanalýzy štúdií, ktoré nepreukázali pozitívny efekt tejto liečby na fibrózu v histologických nálezoch, hoci došlo k zlepšeniu IR. Ani iné štúdie s metformínom nepreukázali zlepšenie histologického nálezu v pečeni, aj keď došlo k zníženiu sérových lipidov a glykémie. Metformín môže zlepšiť hodnoty transamináz a IR, nezlepšuje však významne histologický nálež.

U pacientov s DM2T a obezitou **exenatid** preukázal významné zlepšenie hodnôt transamináz, redukcii depozít tuku v pečeni a aj v epikarde. Na malej vzorke pacientov s NASH bolo popísané aj zlepšenie histologických nálezov v pečeni. Zlepšenie parametrov NASH dosiahlo 39 % pacientov liečených **liraglutidom** oproti 9 % pacientov v placebovej skupine, aj keď neboli pozorované žiadne významné odlišnosti v progresii fibrózy. Post-hoc analýza klinických štúdií s **dulaglutidom** preukázala významné zníženie hladín transamináz u pacientov s NAFLD/NASH súvisiace s redukcii intrahepatálneho tuku v porovnaní s placebom. Liečba pomocou **receptorových agonistov GLP1** vedie k zlepšeniu parametrov hepatálnej steatózy a k menšej progresii fibrózy.

V rámci klinických štúdií sú aj **inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4i)** ako sitagliptín, linagliptín.

Prvé pozitívne výsledky ohľadom liečby NASH sú pri liečbe inhibítormi sodíkovno-glukózových transportérov (empagliflozín, dapagliflozín) v monoterapii, prípadne v kombinácii s DPP4i (empagliflozín + linagliptín).

### Ďalšie sledované lieky

**Vitamín E** v dávke 800 UI/deň zlepšil histologické náleže heparu u pacientov s NASH bez DM, a môže byť použitý u týchto pacientov. Neodporúča sa však v liečbe NASH u pacientov s DM.

**Ursodeoxycholová kyselina (UDCA)** zlepšuje biochemické parametre u pacientov s nealkoholovou ste-

atohepatídou (NASH), v širšom kontexte aj u pacientov s nealkoholovou steatózou pečene (NAFLD), zvlášť vo vyšších dávkach. UDCA je účinná pri NASH, ak je podávaná v kombinácii s inými liekmi. V niektorých štúdiách zlepšovala biochemické parametre u pacientov s NAFLD a NASH a došlo k zlepšeniu histologického nálezu. V jednej multicentrickej randomizovanej štúdií však histologický benefit v porovnaní s placebo pri NASH nebol preukázaný.

**Silymarín** je tradičné hepatikum, pri ktorom viaceré štúdie potvrdili priaznivý hepatoprotektívny efekt pri rešpektovaní racionálnej dávky (700–2 100 mg/d).

Ostatné výskumy potvrdili významnú úlohu **vitamínu D** v patogenéze NAFLD/NASH. Odporúča sa diéta a zmena životného štýlu, prípadne substitúcia týmto vitamínom [10–22].

## Bariatrická chirurgia

Redukcia hmotnosti po bariatrickom zákroku vedie k zlepšeniu parametrov NAFLD, včítane známok NASH a fibrózy.

## Transplantácia pečene

Starostlivosť o pacientov s komplikáciami pečeneovej cirhózy, ktorá vzniká na základe NAFLD sa podstatne nelíši od starostlivosti o pacientov s cirhózou inej etiológie. Týka sa to aj transplantácie pečene a liečby hepatocelulárneho karcinómu.

## Záver

Nealkoholová tuková choroba pečene predstavuje závažný a narastajúci medicínsky problém, ktorý si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu diabetológa, hepatológa, infektológa, gastroenterológa, internistu, praktického lekára a ďalších odborníkov, pričom je nevyhnutná aktívna spolupráca pacienta.

## Literatúra

- Holomáň J, Szántová M, Zima M et al. Manažment nealkoholovej tukovej choroby pečene. *Via Pract* 2016; 13(5): 179–186.
- Lazúrová I, Fraenkel E, Drapecká I. Nealkoholová steatóza pečene (NAFLD) a inzulínová senzitivita. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(4): 229–232.
- Zima M. Nealkoholová tuková choroba pečene. *Via Pract* 2008; 5(4/5): 166–169.
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69(6): 2672–2682. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.30251>>.
- Rác M. Diabezita a nealkoholová tuková choroba pečene. In: Fábryová L, Holčecy P et al. Diabezita. Diabetes a obezita nerozlučné dvojčiky. *Facta Medica*: Brno 2019: 246–259. ISBN 978–80–88056–09–6.
- Szántová M. Aktuálny diagnostický prístup k cirhóze a portálnej hypertenzii. Rizikové faktory cirhózy – dá a má sa u jedinca

cirhóza predpokladať a cielene hľadať? *Gastroenterol Prax* 2015; 14(1): 10–17.

7. Janíčko M, Veselíny E, Jarčuška P. Chronicky zvýšená aktivita pečeneových testov. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(2): 110–117.

8. Belovičová M, Mašterová V. Nealkoholová tuková choroba pečene – závažná komorbidita diabetizy. *Forum Diab* 2016; 5(1): 45–48.

9. Matthews DR. HOMA-IR calculator. Dostupné z WWW: <<https://www.mdcalc.com/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance>>.

10. Akshintala D, Chugh R, Amer F et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Overlooked Complication of Type 2 Diabetes. Dostupné z WWW: <https://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK544043>. Last Update: July 9, 2019.

11. Brůha R, Dvořák K, Fejfar T et al. Doporučený postup České hepatologické spoločnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD). Dostupné z WWW: <<https://www.ces-hep.cz/file/601/nafl-dop-postup-chs.pdf>>.

12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67(1): 328–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>>.

13. EASL-EAS-EASO Clinical Practice Guidelines: for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6):1388–1402. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>>.

14. Dostupné z WWW: <<https://naflscore.com/>>.

15. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F et al. [Review Team]. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Review. *Clin Gastroenterol* 2014; 48(6): 467–473. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCG.000000000000116>>.

16. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387(10019): 679–690. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)>.

17. Shimizu M, Suzuki K, Kato K et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(2): 285–292. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13520>>.

18. Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>>.

19. Holomáň J, Borecký P, Lietava J. Účinnosť a bezpečnosť silymarínu u pacientov s chronickými chorobami pečene – multicentrická, prospektívna, otvorená klinická štúdia IMHOTEP. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(4): 346–355. Dostupné z WWW: <<http://www.csgh.info/en/article/efficiency-and-safety-of-silymarin-in-patients-with-chronic-liver-diseases-multicenter-prospective-open-clinical-trial-imhotep-892>>.

20. Leoni S, Tovoli F, Napoli L et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24(30): 3361–3373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>>.

21. Chopra S, Lai M, Lindor KD et al. [Review Team]. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. Dostupné z WWW: <<https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adultsLast>>. [24–06–2019].

22. Prídavková D, Sváková V, Galajda P et al. Moderné trendy v liečbe diabetes mellitus u pacientov s hepatopatiami. *Forum Diab* 2019; 8(2): 133–137.

# Diabetes mellitus a ochorenia pečene

## Diabetes mellitus and liver diseases

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

### Súhrn

Pečeň, ako centrálny metabolický orgán, hrá kľúčovú úlohu v metabolizme sacharidov a je zodpovedná za rovnováhu glykémie. Pri pečeňových ochoreniach je metabolická homeostáza glukózy často porušená. Na druhej strane diabetes mellitus je nezávisle je asociovaný s rizikom dekompenzovanej cirhózy, hepatocelulárneho karcinómu a zvýšenej mortality u pacientov s aj bez cirhózy a po transplantácii pečene. Nakoniec, aj samotný metabolický syndróm, ktorého súčasťou diabetes 2. typu je, zvyšuje riziko vzniku nealkoholovej steatózy pečene a steatohepatitídy, čo môže viesť k hepatocelulárnemu karcinómu. Podľa klinických štúdií 40–100 % pacientov s nealkoholovou steatózou pečene je obéznych a 20–75 % z nich má diabetes mellitus 2. typu. Navyše, závažnosť fibrózy u pacientov so steatohepatitídou je pozitívne asociovaná s obezitou a diabetes mellitus.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – nealkoholová steatóza pečene – obezita – steatohepatitída

### Summary

As the central metabolic organ, the liver plays a key role in the metabolism of carbohydrates and is responsible for balance of blood glucose. In the presence of liver diseases, the metabolic homeostasis of glucose is often impaired. Diabetes mellitus is independently associated with increased risk of decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplant/death in patients both with and without liver cirrhosis. Finally, metabolic syndrome, of which diabetes mellitus type 2 is component, increases the risk of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis, which can lead to hepatocellular carcinoma. Clinical studies have shown that 40–100 % patients with non-alcoholic steatohepatitis are obese and that 20–75 % of them have diabetes mellitus type 2. Furthermore, the severity of fibrosis among non-alcoholic steatohepatitis patients is positively associated with obesity and diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus – non-alcoholic fatty liver disease – obesity – steatohepatitis

✉ doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD. | ingrid.dravecka@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

### Úvod

Prevalencia diabetes mellitus (DM) celosvetovo rastie.

**Diabetici** majú väčšiu predispozíciu pre rozvoj pečeňových ochorení ako tuková choroba pečene, steatohepatitída, fibróza, cirhóza a hepatocelulárny karcinóm (HCC). Diabetes je rizikovým faktorom pre akútne zlyhanie pečene [1]. Na druhej strane, pokročilé **ochorenia pečene** sú často asociované s DM. Pečeň zohráva kľúčovú úlohu pri homeostáze glukózy a hepatálnom metabolizme inzulínu [2]. Preto neprekvapuje, že u pacientov s chronickým pečeňovým ochorením sú abnormality v glukózovom metabolizme bežné [3].

### Diabetes mellitus a nealkoholová tuková choroba pečene – steatóza

Samotná steatóza pečene sa nepovažuje za rizikový faktor DM 2. typu (DM2T). Je však dôležité odlíšiť vplyv vírusom indukovanej nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) na rozvoj poruchy glukózovej tolerancie. Je známa asociácia medzi hepatitídou C (HCV) a steatózou pečene. Steatóza sa vyskytuje asi u 40 % pacientov s chronickou hepatitídou C (CHC). **Genotyp 3** predisponuje pacientov s HCV k rozvoju steatózy prostredníctvom viacerých mechanizmov vrátane inhibície výdaja triacylglycerolov pečeňou. Na rozdiel od toho, u väčšiny pacientov s **ge-**

**notypom non3** steatóza koreluje s metabolickými parametrami ako index telesnej hmotnosti (BMI – Body Mass Index), pričom táto tendencia pretrváva aj v prípade trvalej virologickej odpovede (SVR – Sustained Virological Response). Pacienti s CHC s najvyšším stupňom vírusovej steatózy (napr. s genotypom 3) nemusia mať nevyhnutne najvyšší stupeň inzulinovej rezistencie (IR) a vice versa. Pacienti s **genotypom 1 a 4** majú vyšší index inzulinovej rezistencie (HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance), kým pacienti s genotypom 3, ktorí majú vyšší stupeň steatózy, majú nižšie hodnoty HOMA-IR. Na druhej strane pacienti s nealkoholovou steatohepatitídou (NASH – Non-Alcoholic Steatohepatitis) majú vyššie riziko DM2T než pacienti s jednoduchou steatózou [4].

### Diabetes mellitus a cirhóza pečene

Asociácia medzi cirhózou pečene a DM je dobre známa. Takmer jedna tretina pacientov s cirhózou má DM. Hlavným mechanizmom zodpovedným za abnormality glukózovej homeostázy u cirhotikov je porucha využitia glukózy, ktorá spôsobuje výraznú a pretrvávajúcu hyperglykémiu. U takýchto pacientov anamnéza DM zvyšuje riziko rozvoja HCC. Vplyv závažnosti alebo etiológie cirhózy pečene na výskyt DM je však relatívne neznámy [5]. U pacientov s cirhózou pečene s etiológiou inou než NAFLD je progresia dysfunkcie pečene sprevádzaná inzulinovou rezistenciou a vyššou prevalenciou DM [3]. V štúdiu pacientov s cirhózou pečene bol DM potvrdený v 39,7 % pacientov. Cirhóza v dôsledku hepatitídy bola menej asociovaná s DM než NASH alebo alkoholová cirhóza pečene. Medzi faktory, ktoré boli asociované s DM, patrili vek, BMI, rodinná anamnéza DM a užívanie statínov [5].

### Diabetes mellitus a hepatocelulárny karcinóm

Incidenca HCC v USA stúpla v posledných 3 dekádach 3-násobne [6]. Medzi hlavné príčiny HCC patria vírusová hepatitída B (HBV), HCV a nadmerná konzumácia alkoholu [7]. V súčasnosti sa NAFLD pokladá za 3. príčinu HCC. Okrem známych rizikových faktorov HCC má v USA diabetes najväčší vplyv [6]. Väčšina epidemiologických štúdií udáva 2- až 3-násobný nárast rizika HCC u pacientov s DM bez ohľadu na dizajn štúdie [6,7,8,9]. Riziko HCC signifikantne klesá s neskorším vekom nástupu DM [7]. Na rozdiel od toho existujú štúdie, v ktorých sa nezistila žiadna súvislosť medzi cukrovkou a HCC. Yang et al skúmali, do akej miery je diabetes nezávislým rizikovým faktorom HCC u pacientov s cirhózou a možnú interakciu medzi etiológiou ochorenia pečene a diabetom ako rizikovým faktorom HCC. U pacientov bez infekcie HCV bol diabetes signifikantne asociovaný s rizikom

rozvoja HCC, hoci u pacientov s HCV sa nepotvrdila žiadna asociácia. Po adjustácii na kovariáty ostala interakcia medzi HCV a diabetes signifikantná [6]. Chronická infekcia HBV alebo HCV sa považuje za najdôležitejší etiologický rizikový faktor rozvoja HCC [3,9].

### Diabetes mellitus a cholangiokarcinóm

V štúdiu pacientov so súčasne diagnostikovaným ochorením biliárneho traktu a DM v porovnaní s jedincami s ochorením žľazových ciest bez DM bola u diabetikov incidencia intrahepatálneho a extrahepatálneho cholangiokarcinómu (CC) o 21 % **nižšia**. Okrem toho bol DM asociovaný s nižším rizikom CC u pacientov s/bez anamnézy ochorenia biliárneho traktu [10]. V kohorte pacientov európskej štúdie nezávisle od BMI bol diabetes asociovaný s **vyšším** rizikom karcinómu biliárneho traktu (najmä karcinóm žľazníka) a HCC. Možným mechanizmom, ktorý by vysvetľoval vzťah medzi DM a rizikom karcinómu žľazových ciest a HCC, je hyperinzulinémia, IR, chronický zápal a exogénna liečba inzulinom. Okrem toho je DM asociovaný s cholecystolitázou, jedným z rizikových faktorov karcinómu žľazníka [11].

### Diabetes mellitus a hepatitída

Ochorenie pečene asociované s **infekciou HCV** ale nie s HBV je asociované nielen s poškodením pečene, ale tiež s IR. Niektoré štúdie uvádzajú kontroverzné dáta o HCV ako prediktovi novovzniknutého DM (NODM – New Onset Diabetes Mellitus) u pacientov po transplantácii pečene [2,13]. V japonskej štúdiu autorov Kishi et al sa NODM vyskytoval častejšie u recipientov s HCV než u pacientov nonHCV. Avšak multivariantná analýza nepotvrdila infekciu HCV ako nezávislý prediktor NODM [14]. Vzťah medzi HCV, DM2T a IR je komplexný. Infekcia HCV zvyšuje incidenciu DM2T u predisponovaných jedincov prostredníctvom IR ovplyvňujúcej intrahepatálnu inzulinovú signalizáciu v dôsledku priamej interferencie vírusu s vnútrobunkovou inzulinovou kaskádou [4,15]. HCV poškodzuje inzulinovú signálnu cestu v hepatocytoch niekoľkými mechanizmami vrátane stimulu k tvorbe TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor Alpha/tumor nekrotizujúci faktor alfa), ovplyvnenia serínovej fosforylácie inzulinového receptora, zvýšenej expresie supresora cytokínov (SOC-3) a indukcie SOC-7 [4]. Eradikácia HCV antivírusovou liečbou upravila HOMA index a intrahepatálnu expresiu substrátu inzulinového receptora 1 (IRS1) a 2 a následne viedla k zníženiu IR a úprave glukózových abnormalít počas follow-up sledovania [15].

Niekoľko štúdií sledovalo vzťah medzi **infekciou HBV** a rizikom rozvoja DM2T, avšak ich výsledky neboli konzistentné. Prevalencia DM2T sa líšila podľa statusu

infekcie HBV. Nezistila sa žiadna signifikantná korelácia medzi asymptomatickými nosičmi HBV alebo nie chronickými pacientmi s infekciou HBV v porovnaní s non-HBV-kontrolami. Kým samotná infekcia HBV nemusí byť pro-diabetogénna, cirhóza v dôsledku infekcie HBV je nezávislým rizikovým faktorom DM2T [3]. Nedávne štúdie uvádzajú, že chronická infekcia HBV je asociovaná s DM, pričom táto pozitívna asociácia môže prispievať k rozvoju fibrózy alebo cirhózy pečene [16]. V štúdií Spradlinga et al boli v porovnaní s infikovanými jedincami bez DM pacienti s DM signifikantne starší a mali vyššie BMI. Genotyp, imunologická aktivita ochorenia a prítomnosť cirhózy neboli asociované s DM [17]. V USA sa potvrdilo o 60 % vyššia prevalencia infekcie HBV medzi pacientmi s (vs bez) diagnostikovaným DM [18]. **HBV-asociovaná nefropatia** nie je raritnou manifestáciou infekcie HBV. To môže viesť k diagnostickým rozpakom u diabetikov s makroalbuminúriou. Zou et al publikovali prvú kazuistiku HBV-asociovej nefropatie v rámci diferenciálnej diagnostiky klinickej proteinúrie u pacienta s novozisteným DM1T. Až biopsia obličky potvrdila kompletnú hyalinizáciu glomerulov, mierne zmnoženie matrixu mezangia s difúznym zhrubnutím kapilárnej steny. Po antivírusovej liečbe bol pozorovaný pokles proteinúrie [19].

## Diabetes mellitus a trvalá virologická odpoveď

Niekoľko štúdií popísalo zníženie IR u pacientov liečených interferónom (IFN) a ribavirínom (RBV) po dosiahnutí SVR. Mechanizmus, ktorým antivírusová terapia upravuje IR, nie je úplne objasnený, ale pravdepodobne je sprostredkovaný skôr klírensom vírusu než priamym efektom IFN/RBV. Dôležitým koncovým ukazovateľom je redukcia incidencie DM2T a jeho chronických komplikácií [4]. V štúdií Hsu et al bola redukcia výskytu komplikácií DM2T prekvapivá. U pacientov užívajúcich antivírusovú liečbu došlo k redukcii rizika terminálneho štádia obličkového ochorenia o 84 %, ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP) o 47 % a akútneho koronárneho syndrómu o 36 % v porovnaní s neliečenou kohortou [20]. Výskyt kardiovaskulárnych udalostí sa signifikantne znížil u liečených pacientov v porovnaní s neinfekčnými alebo neliečenými, ale len u tých, ktorí nemali periférne artériové ochorenie [4]. V literatúre je veľa údajov o DM1T indukovanom IFN. IFN v kombinácii s RBV vedie k rozvoju DM1T v oveľa kratšom čase v porovnaní so samotným IFN. Okrem iných mechanizmov je imunomodulácia PEG-IFN $\alpha$  (pegylovaný IFN $\alpha$ ) dosiahnutá aj zvýšenou expresiou MHC I a MHC II (Major Histocompatibility Complex) molekúl na povrchu bunky. Zvýšená expresia MHC II a potencovanie autoimunity sprostredkované protilátkami môžu u jedincov s rizi-

kovým genotypom HLA (Human Lymphocyte Antigen) spustiť rozvoj DM1T [21].

## Diabetes mellitus and transplantácia pečene

Transplantácia pečene je jedinou cestou pri liečbe terminálneho pečeneňového ochorenia. U pacientov s preexistujúcim DM v porovnaní s pacientmi bez DM je vyššia morbidita a mortalita po transplantácii, preto niektorí investigátori považujú DM za relatívnu kontraindikáciu transplantácie pečene. Ling et al sledovali vplyv preexistujúceho DM na posttransplantačné výsledky v kohorte čínskych pacientov s pečeneňovým ochorením asociovaným HBV v porovnaní s kontrolnou skupinou nediabetických pacientov. Skupina diabetikov bola ešte rozdelená na pacientov s a bez hyperglykémie. Incidencia posttransplantačných komplikácií a prežitie pacientov sa signifikantne nelíšili medzi pacientmi s DM a kontrolnou skupinou. U hyperglykemických diabetikov bol vyšší výskyt posttransplantačnej sepsy a biliárnych komplikácií než v skupine diabetikov bez hyperglykémie [13].

## Novovzniknutý diabetes mellitus a pečeneňové ochorenia

Novovzniknutý diabetes mellitus (NODM) je bežnou metabolickou komplikáciou po orgánovej transplantácii a má negatívny vplyv ako na pacienta, tak aj na prežívanie štepu. Prevalencia NODM po transplantácii pečene bola popísaná v 17–36 %. Tento diabetes je asociovaný s kardiovaskulárnym, obličkovým zlyhaním, infekciami a stratou štepu, čo následne vedie k zníženej kvalite života a vysokej mortalite pacientov [13,22]. Prediktormi NODM u recipientov HCV boli vek, BMI, takrolimus a užívanie kortikoidov v čase prepustenia, epizódy akútnej rejeckie a donor s DM. U recipientov nonHCV boli rizikovými faktormi mužský recipient, BMI a recipienti s diagnózou NASH [13]. V retrospektívnej longitudinálnej štúdií mali pacienti s preexistujúcim diabetes (70 %) a NODM (59 %) vyššiu pravdepodobnosť výskytu recidívy hepatitídy C v porovnaní s nediabetikmi. Diabetes je významne asociovaný s vyšším rizikom rozvoja fibrózy spojenej s vírusovou hepatitídou C, pričom glykemická kontrola môže redukovať riziko závažnosti a rekurencie [22].

Všeobecne platí, že pacienti s DM majú závažnejšie zdravotné dôsledky ako nediabetickí pacienti. Približne 10–30 % pacientov s cirhózou má zjavný DM a až 80 % cirhotikov má IR a porušenú glukózovú toleranciu v dôsledku dysfunkcie pečene. Užívanie posttransplantačných imunopresívnych liekov (napr. kortikosteroidy, cyklosporín a takrolimus) môžu zhoršovať IR a poškodzovať funkciu pankreatických betabuniek. Samuelson



et al porovnávali mortalitu diabetických a nediabetických pacientov po transplantácii pečene. Počas priemerného sledovania 4,5 roka prežilo 81 % pacientov v diabetickej skupine a 94 % v kontrolnej skupine. Diabetes mellitus bol významným prediktorom mortality [15].

## Hepatogénny diabetes vs diabetes mellitus asociovaný s HCV

Diabetes mellitus, ktorý sa vyvíja ako komplikácia **pokročilého ochorenia pečene**, je známy stav definovaný ako hepatogénny diabetes (HD) [4,23]. Patogenéza HD nie je úplne objasnená. Hlavnou metabolickou poruchou je IR v periférnom tkanive v dôsledku svalovej deplécie a produkcia cytokínov poškodenými hepatocytmi. Ďalším dôležitým faktorom je hyperinzulinémia indukovaná zníženou extrakciou inzulínu cirhotickou pečeňou v dôsledku zmenenej funkcie alebo portosystémových šantov, spolu so zvýšenými hladinami kontraregulačných hormónov a voľných mastných kyselín. Navyše, **HCV** má priamu úlohu v indukcii IR a DM2T interferenciou s metabolizmom glukózy nezávisle od veku a štádia ochorenia pečene, kým iné etiológie ochorenia pečene ako alkohol a HBV vyžadujú prítomnosť cirhózy pečene. DM2T je asociovaný s eleváciou pečeňových enzýmov skôr než infekcia HCV per se. HCV pravdepodobne poškodzuje inzulínovú senzitivitu nezávisle od chronickej hepatitídy [4].

Rozdiel medzi HD a „klasickým“ DM2T nie je triviálny. HD sa z klinického hľadiska považuje za odlišný od „klasického“ DM2, pretože je menej často asociovaný s mikro- a makroangiopatiou [15,23]. Na druhej strane, v štúdiu autorov Coppo et al sa incidencia mikroangiopatie významne nelíšila u diabetikov s alebo bez CHC [12].

## Metformín u pacientov s diabetes mellitus a chronickou hepatitídou C

Metformín je liekom prvej voľby pri liečbe DM2T. Opatrnosť treba venovať u pacientov s ochorením pečene kvôli zvýšenému riziku laktátovej acidózy. Chronická HCV je metabolické ochorenie, ktoré zvyšuje IR u pacientov s DM2T a približne u 35 % pacientov bez DM2T. Jedným zo spôsobov zníženia HCV-indukovanej IR je liečba PEG-IFN $\alpha$  a RBV, ktoré znižujú zápal v pečeni. Metformín môže zlepšiť účinnosť chronickej liečby HCV a viesť k prevencii HCC úpravou HCV-indukovanej IR. Napriek schopnosti úpravy DM2T a HCV-indukovanej IR, informácie o lieku upozorňujú, že metformín by mal byť vysadený u pacientov s poškodenou funkciou pečene. Predpokladanou teóriou je, že dysfunkcia pečene je hypoxický stav, ktorý zvyšuje riziko laktátovej acidózy. Ak metformín upravuje HCV-indu-

kovanú IR, spomaľuje progresiu dysfunkcie pečene, potenciálne zvyšuje úspešnosť SVR chronickej HCV a znižuje riziko HCC a rekurencie HCC, bola by to vhodná terapeutická voľba pre pacientov s DM2T a chronickou HCV s cirhózou a HCC. Harris et al zhodnotili účinnosť a bezpečnosť metformínu u pacientov s DM2T a chronickou HCV. Benefitom bol priaznivý vplyv metformínu na virologickú odpoveď u pacientov s IR, ktorí dostávali liečbu HCV a významné zníženie výskytu HCC a úmrtia súvisiaceho s pečeňou a transplantáciou pečene. Liečba metformínom u pacientov s DM2T a chronickým pečeňovým ochorením viedla k zníženiu rizika HCC. Neboli popísané žiadne nežiaduce vedľajšie účinky vrátane laktátovej acidózy [24].

## Diskusia

Zvýšená prevalencia DM (20–40 %) u ľudí s **cirhózou pečene** je asociovaná s horšou prognózou s 2- až 3-násobne vyšším rizikom HCC. U pacientov s nonHCV-cirhózou bol diabetes asociovaný s približne 2-násobným nárastom HCC [5]. DM spôsobuje takmer 2- až 3-násobné zvýšenie rizika vzniku **HCC** u pacientov s CHC bez predchádzajúcej liečby bez ohľadu na ďalšie hlavné rizikové faktory HCC. U pacientov s DM je incidencia HCC v horizonte 10 rokov vyššia než u pacientov bez DM. Biologická asociácia medzi DM a HCV-asociovaným HCC môže byť spôsobená zvýšenými hladinami inzulínu v dôsledku IR v tukovom, pečeňovom a svalovom tkanive u diabetických pacientov. Hyperinzulinémia zvyšuje rastový faktor 1 podobný inzulínu (IGF1 – Insulin-like Growth Factor 1), ktorý môže prispievať ku karcinogéneze v pečeni a ostatných tkanivách. V experimentálnych štúdiách IGF1 potencoval rast tumoróznych buniek v pečeni [5,7,8,9]. DM môže ovplyvňovať riziko HCC aj niekoľkými ďalšími mechanizmami ako zápal, bunková proliferácia, inhibícia apoptózy a generovanie mutácií vedúcich k vzniku HCC. Chronická hyperglykémia vedie k oxidačnému stresu a poškodeniu buniek [7,8]. Li et al v univariantnej analýze zistili, že skorý začiatok DM významne zvyšoval riziko rozvoja HCC, avšak tento vzťah nebol významný v multivariantnej analýze [7]. DM bol asociovaný s rizikom **karcinómu žlčníka** a HCC nezávisle od celkovej alebo abdominálnej obezity. Participanti s kratším trvaním ochorenia a bez liečby inzulínom mali vyššie riziko karcinómu biliárneho traktu, kým participanti liečení inzulínom mali vyššie riziko HCC v porovnaní s kontrolnou skupinou bez DM [11]. Dlhodobé riziko cholangiocarcinómu (CC) bolo v kohorte pacientov s DM významne nižšie. Asociácia medzi DM a CC ostáva kontroverzná. Preto DM môže byť asociovaný ako so zníženým, tak aj so zvýšeným rizikom CC, v závislosti od toho či pacient mal ochorenie biliárneho traktu alebo nie. Uvádza sa,

že pacienti s DM majú „supersaturovanú“ žlč, ktorá obsahuje vysoké koncentrácie lipidov, ale nízke koncentrácie žlčových kyselín. Pri cholestáze zohrávajú žlčové kyseliny esenciálnu úlohu v patogenéze CC [10].

**HCV**, ale nie samotná HBV, viac než len poškodenie pečene, indukuje IR a zvyšuje riziko DM ovplyvnením viacerých krokov v inzulínovej signalizácii [2,3,13]. Infekcia HCV vedie k defektom v inzulínovej signalizácii v hepatálnej IRS1 tyrozínovej fosforylácii, ktorá prispieva k IR, ktorá následne vedie k rozvoju DM u pacientov s infekciou HCV. Tieto dáta naznačujú, že DM môže byť častejší u pacientov s cirhózou v dôsledku HCV než u iných cirhotikov. Na druhej strane štúdia autorov Petit et al nepotvrdila vyššie riziko DM u pacientov s hepatitídou. Bolo to pravdepodobne preto, že vplyv abúzu alkoholu a NASH na riziko DM je silnejší než infekčná hepatitída [5]. Chronický abúzus alkoholu môže viesť k chronickej alkoholom indukovanej pankreatitíde a následne k DM [2]. Cirhotickí pacienti, dokonca aj s manifestným DM, majú nízke riziko kardiovaskulárnych ochorení. Môže to byť dané kratším trvaním DM a protektívnymi faktormi (znížený krvný tlak a nízke hladiny cholesterolu) [5]. Chronická infekcia HBV nie je diabetogénna, aj keď matky, nosičky HBsAg, mali signifikantne vyššiu incidenciu gestačného DM než matky v kontrolnej skupine [16]. Anti-HCV-pozitivita sa viac vyskytuje u jedincov s DM2T a bez hyperlipidémie. Avšak, status antiHCV-pozitivity nebol asociovaný s DM2T, keď do analýzy neboli zahrnuté hladiny lipidov. Niekoľko štúdií potvrdilo, že pacienti s DM asociovaným s infekciou HCV mali odlišný fenotyp v porovnaní s pacientmi s „klasickým“ DM2T. IR alebo DM2T u diabetikov s infekciou HCV nie sú asociované s typickými charakteristikami metabolického syndrómu [13]. V populačnej štúdii s 20-ročným sledovaním Spradling et al nezistili signifikantný rozdiel v incidencii DM medzi osobami s chronickou hepatitídou B v porovnaní s bežnou populáciou [17].

Po **transplantácii pečene** sa potvrdila asociácia HCV s vyššou IR, čo prispelo k rozvoju novovzniknutého posttransplantačného DM, ktorý je jednou z hlavných príčin morbidita a mortality [2]. Avšak štúdie uvádzajú konfliktné dáta ohľadom HCV ako prediktora NODM u pacientov s transplantáciou pečene. Donor je tiež dôležitý faktor asociovaný s posttransplantačným NODM [13]. Hyperglykémia a diabetes majú vplyv na pacientov transplantovaných kvôli HCV viacerými spôsobmi. Pacienti s preexistujúcim DM a pacienti, u ktorých sa rozvinul posttransplantačný NODM, majú signifikantne vyššie riziko rozvoja HCV-indukovanej fibrózy s v porovnaní s pacientmi bez DM [22]. Li et al potvrdili, že obezita je signifikantným prediktorom NODM u HCV aj nonHCV-recipientov [13]. **Hepatogénny diabetes**,

na rozdiel od DM2T, má menej častú pozitívnu rodinnú anamnézu a menšie riziko kardiovaskulárneho ochorenia a retinopatie. Prognóza pacientov s hepatitídou D je častejšie asociovaná so základným pečeno-vým ochorením než s DM [3].

U pacientov s DM2T a HCV je dôležité sa rozhodnúť pre najvhodnejšiu liečbu s prihliadnutím na kontraindikácie. Metformín sa odporúča ako prvotná terapia u pacientov s DM2T, pretože upravuje IR. U pacientov s koexistujúcou infekciou HCV môže mať táto liečba ďalšie benefity vrátane zlepšenej virologickej odpovede u pacientov podstupujúcich liečbu HCV, zníženeho rizika HCC u pacientov s DM2T a chronickým pečeno-vým ochorením vrátane infekcie HCV a zníženej mortality u pacientov s DM a HCC. Iné antihyperglykemické lieky, vrátane inzulínu a derivátov sulfonylurey, nemajú tieto benefity [24].

### Zoznam skratiek

**BMI** – index telesnej hmotnosti **CC** – cholangiokarcinóm **CHC** – chronická hepatitída C **DM** – diabetes mellitus **HBV** – vírusová hepatitída B **HCC** – hepatocelulárny karcinóm **HCV** – vírusová hepatitída C **HD** – hepatogénny diabetes **HLA** – humánný lymfocytový antigén **HOMA IR** – index inzulínovej rezistencie **IFN** – interferón **IGF1** – rastový faktor 1 podobný inzulínu **IR** – inzulínová rezistencia **IRS1** – substrát 1 inzulínového receptora **MHC** – hlavný histokompatibilný komplex **NAFLD** – nealkoholová tuková choroba pečene **NASH** – nealkoholová steatohepatitída **NODM** – novovzniknutý diabetes mellitus **PEG-IFN $\alpha$**  – pegylovaný interferón  $\alpha$  **RBV** – ribavirín **SOC** – supresor cytokínov **SVR** – trvalá virologická odpoveď **TNF $\alpha$**  – tumor nekrotizujúci faktor alfa

### Literatúra

1. Singh KK, Panda SP, Shalimar et al. Patients with Diabetes Mellitus are Prone to Develop Severe Hepatitis and Liver Failure due to Hepatitis Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3(4): 275–280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2013.11.003>>.
2. Ling Q, Xu X, Wei Q et al. Impact of Preexisting Diabetes Mellitus on Outcome After Liver Transplantation in Patients with Hepatitis B Virus-Related Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56(3): 889–893. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-010-1358-3>>.
3. Zhang J, Shen Y, Cai H et al. Hepatitis B virus infection status and risk of type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis. *Hepatol Res* 2015; 45(11): 1100–1109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12481>>.
4. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? *Dig Liver Dis* 2016; 48(2): 105–111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jld.2015.10.016>>.
5. Petit JM, Hamza S, Rollot F et al. Impact of liver disease severity and etiology on the occurrence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Acta Diabetol* 2014; 51(3): 455–460. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-013-0538-y>>.
6. Yang JD, Mohamed HA, Cvinar JL et al. Diabetes Mellitus Heightens the Risk of Hepatocellular Carcinoma Except in Patients With Hepatitis C Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(11): 1573–1580. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.330>>.



7. Li X, Xu H, Gao Y et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma in treatment-naive chronic hepatitis C patients in China. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(13): e6508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000006508>>.
8. Koh WP, Wang R, Jin A et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* 2013; 108(5): 1182–1188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.25>>.
9. Wang Ch, Wang X, Gong G et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130(7): 1639–1648. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26165>>.
10. Tsai MS, Lee PH, Lin CHL et al. Type II diabetes mellitus is associated with a reduced risk of cholangiocarcinoma in patients with biliary tract disease. *Int J Cancer* 2015; 136(10): 2409–2417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29292>>.
11. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2449–2455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt204>>.
12. Coppo C, Bonfanti D, Bo S et al. Risk of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus patients with or without chronic hepatitis C: results of a retrospective long-term controlled cohort study. *Dig Liver Dis* 2015; 47(5): 405–410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.01.157>>.
13. Li Z, Sun F, Xiang J et al. New-Onset Diabetes Mellitus in Liver Transplant Recipients With Hepatitis C: Analysis of the National Database. *Transplant Proc* 2016; 48(1): 138–144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.11.010>>.
14. Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S et al. New-onset diabetes mellitus after living donor liver transplantation: possible association with hepatitis C. *Transplant Proc* 2006; 38(9): 2989–2992. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.08.112>>.
15. Samuelson AL, Lee M, Kamal A et al. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Mortality Following Liver Transplantation Independent of MELD Score. *Dig Dis Sci* 2010; 55(7): 2089–2094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-010-1267-5>>.
16. Huang ZS, Huang TS, Wu TH et al. Asymptomatic chronic hepatitis B virus infection does not increase the risk of diabetes mellitus: A ten-years observation. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(8): 1420–1425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06268.x>>.
17. Spradling PR, Simons B, Narayanan M et al. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of persons with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2013; 19(7): 510–513. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12071>>.
18. Schillie SF, Xing J, Murphy TV et al. Prevalence of hepatitis B virus infection among persons with diagnosed diabetes mellitus in the United States, 1999–2010. *J Viral Hepat* 2012; 19(9): 674–676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01616.x>>.
19. Zou QL, Wei GN, Chen JX et al. Hepatitis B virus-associated nephropathy in a patient with diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2014; 5(1): 87–89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12125>>.
20. Hsu YCh, Lin JT, Ho HJ et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014; 59(4): 1293–1302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26892>>.
21. Ranganathan R, Janarthanan K, Rajasekaran S et al. Onset of Type 1 Diabetes Mellitus During Pegylated-interferon Alfa and Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2(1): 86–87. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883\(12\)60089-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883(12)60089-9)>.
22. Morbitzer KA, Kaber DJ, Pilch NA et al. The impact of diabetes mellitus and glycemic control on clinical outcomes following liver transplant for hepatitis C. *Clin Transplant* 2014; 28(8): 862–868. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12391>>.
23. El-Karakasy HM, Anwar G, Esmat G et al. Prevalence of hepatic abnormalities in a cohort of Egyptian children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(7): 462–470. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00627.x>>.
24. Harris K, Smith L. Safety and Efficacy of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C. *Ann Pharmacother* 2013; 47(10): 1348–1352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1060028013503108>>.

# Prínos inzulínu glargín 300 U/ml pre špecifické skupiny pacientov v kontexte dostupných dát

## The benefit of insulin glargine 300 U/ml for specific groups of patients in the context of available data

Peter Novodvorský<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Metabolické centrum s.r.o., Trenčín

<sup>2</sup>Department of Oncology & Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom

### Súhrn

Potreba iniciácie terapie inzulínom v určitej fáze diabetu 2. typu (DM2T) vyplýva z patofyziológie tohoto ochorenia. Otázka správnej indikácie a načasovania inzulínoterapie pri DM2T však zostáva pomerne kontroverznou témou. Táto práca predstavuje hlavné výsledky štúdie BRIGTH a následných subanalýz BRIGTH Renal a BRIGTH Elderly a analyzuje ich význam pre správnu voľbu inzulínového preparátu pri iniciácii inzulínoterapie u pacientov s DM2T s ohľadom na ich vek a pridružené komorbidity, akými sú napr. chronická obličková choroba.

**Kľúčové slová:** bazálny inzulín – diabetická nefropatia – diabetes 2. typu (DM2T) – glargín 300 U/ml – hypoglykémia – chronická obličková choroba – inzulín degludec – nočná hypoglykémia – starší ľudia s diabetom

### Summary

The need for initiation of insulin therapy in people with type 2 diabetes (DM2T) comes from the natural progression of the disease. Yet, the appropriate indication and timing of this step has remained a matter of controversy. This work presents main results of the BRIGTH trial and subsequent BRIGTH Renal a BRIGTH Elderly subanalyses. It then analyses their clinical relevance in the decision making process of choosing the most appropriate insulin type for initiation of insulin therapy in people with DM2T taking into account patients' age and presence of important comorbidities such as chronic kidney disease.

**Key words:** basal insulin – chronic kidney disease – diabetic nephropathy – elderly people with diabetes – glargine 300 U/ml – hypoglycaemia – insulin degludec – nocturnal hypoglycaemia – type 2 diabetes (DM2T)

✉ MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk

Doručené do redakcie | Received 20. 2. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 26. 3. 2020

### Úvod

Potreba iniciácie terapie inzulínom v určitej fáze diabetu 2. typu (DM2T) vyplýva z patofyziológie tohoto ochorenia. Vplyvom inzulínovej rezistencie a s tým súvisiacej hyperinzulinémie dochádza postupom času k vyčerpaniu B-buniek pankreasu a k nutnosti substitúcie inzulínu za účelom zachovania dobrej metabolickej kompenzácie. Výsledky z klinických štúdií síce potvrdzujú možnosť remisie DM2T pri významnej redukcii telesnej hmotnosti [1], ale doterajšie klinické skúsenosti nazna-

čujú, že takáto výrazná redukcia hmotnosti je dosiahnuteľná a dlhodobou udržateľná len u malej časti ľudí s DM2T. Epidemiologické dáta International Diabetes Federation (IDF) uvádzajú, že v roku 2019 bolo na svete 463 miliónov ľudí s diabetom, z čoho DM2T je zodpovedný za približne 90 % prípadov [2]. Aj keď presné údaje o podiele pacientov s DM2T s indikovaným inzulínom nemáme k dispozícii, je evidentné, že problematika správnej a včasnej indikácie terapie inzulínom pri DM2T sa týka veľkého množstva pacientov a zostáva pomerne kontrover-

nou témou [3]. K tomu je potrebné vziať do úvahy, že pacienti s DM2T predstavujú značne heterogénnu skupinu, ktorá sa odlišuje nielen vekom, ale aj pridruženými komorbiditami. Prítomnosť kardiovaskulárnej morbidity a mikrovaskulárnych komplikácií (napr. chronická choroba obličiek/diabetická nefropatia) do značnej miery predurčujú a častokrát aj obmedzujú terapeutické možnosti manažmentu DM2T. Tieto skutočnosti sú akcentované aj v najnovších terapeutických odporúčaniach pre manažment DM2T od European Association for the Study of Diabetes (EASD) a American Diabetes Association (ADA), ktoré viac ako predtým dávajú dôraz na individualizáciu terapeutických stratégií pri DM2T [4].

Terapia inzulínom je spájaná s viacerými nežiaducimi efektami, ktorých sa obávajú nielen samotní pacienti, ale aj zdravotnícki profesionáli. Medzi najznámejšie patrí nárast telesnej hmotnosti a riziko hypoglykémii, ale aj nevyhnutnosť injekčnej subkutánnej aplikácie a nutnosť častejšieho selfmonitoringu glykémii. Termín bazálny inzulín označuje dlhodobejšie účinkujúci inzulín, ktorý má za úlohu pokryť potreby inzulínu spojené s bazálnym metabolizmom, tj. hlavne s reguláciou hepatálneho metabolizmu glukózy, na rozdiel od prandiálneho inzulínu, ktorý reguluje nárast glykémie po príjme potravy. Bazálny inzulín predstavuje preferovaný typ inzulínu pri iniciácii inzulínovej terapie u pacientov s DM2T [4]. Z uvedeného je zrejmé, že pre správny manažment DM2T je potrebné mať k dispozícii vhodné bazálne inzulínové preparáty, ktoré spĺňajú hore uvedené požiadavky v čo najväčšej možnej miere. K dosiahnutiu hlavného cieľa, ktorým je spokojný pacient s dobre kompenzovaným DM2T, je takisto potrebný správny prístup zdravotníckeho profesionála a kooperácia primerane edukovaného pacienta. Tieto aspekty inzulínovej terapie sú kriticky dôležité pre jej úspech, nie sú však témou tejto práce. V nasledujúcom texte sú diskutované klinické štúdie a dáta, ktoré si kladú za cieľ usmerniť voľbu správneho inzulínového preparátu pri iniciácii inzulínovej terapie u pacienta s DM2T s ohľadom na jeho individuálne charakteristiky, ako sú vek a pridružené komorbidity.

## Štúdia BRIGHT

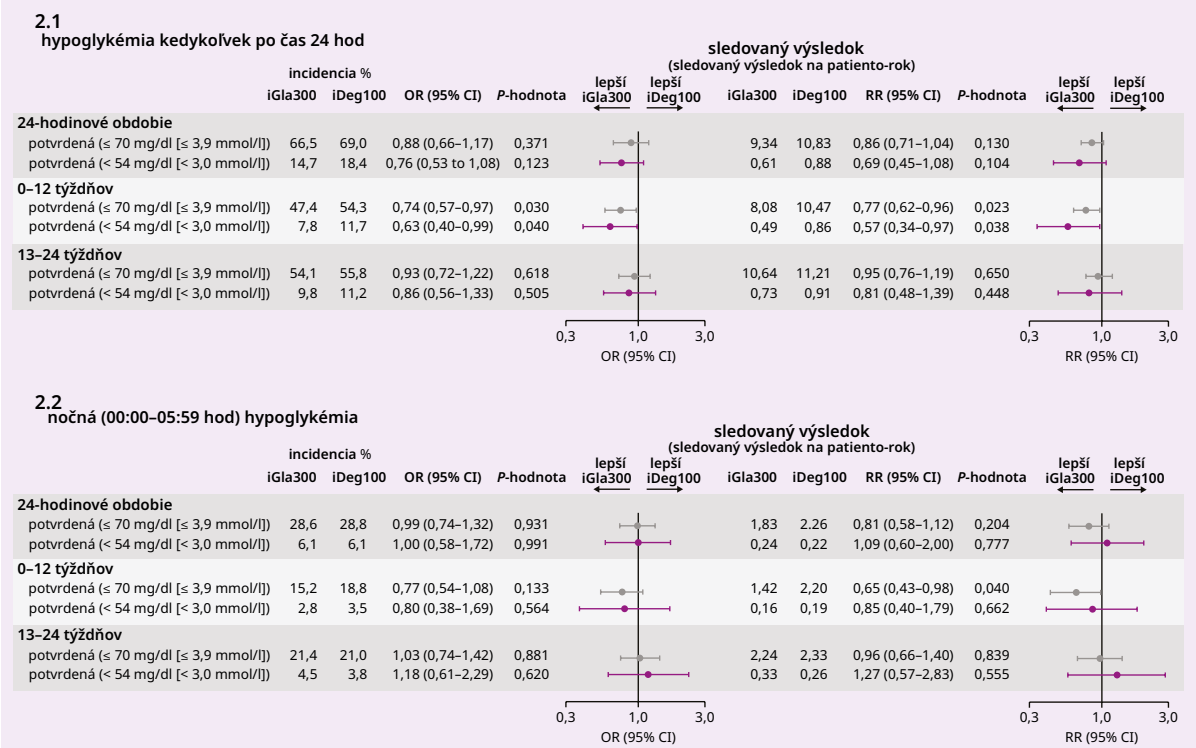
Intermediárne (Neutral Protamine Hagedorn – NPH) inzulíny vykazujú pomerne značnú variabilitu účinku a maximum účinku 4–8 hodín od podania, čo vedie pri častej nutnosti podávania 2-krát denne k pomerne významnému riziku denných, ale najmä nočných hypoglykémii [5]. Vývoj 1. generácie bazálnych inzulínových analógov viedol k dosiahnutiu dlhšej doby ich účinku, plochejšiemu časovému priebehu účinku a k zníženiu dennej (day-to-day) variability účinku, čo viedlo k zníženiu rizika hypoglykémii v porovnaní s NPH inzulínmi [6].

Ďalšie farmakokinetické a farmakodynamické modifikácie týchto molekúl viedli k vývoju 2. generácie bazálnych inzulínových analógov, ktoré sú dnes reprezentované 2 preparátmi – inzulín degludek a inzulín glargín 300 U/ml. Tieto inzulíny sa v porovnaní s inzulínovými analógmi 1. generácie vyznačujú ešte dlhšou dobou účinku presahujúcou 24 hodín a časovým priebehom účinku bez detekovateľného maxima (tzv. peakless action profile). Viaceré štúdie následne potvrdili ich efektívnosť, bezpečnosť a superioritu ohľadom výskytu hypoglykémii v porovnaní s bazálnym analógmi 1. generácie: klinické programy BEGIN (degludek vs glargín 100 U/ml) [7] a EDITION (glargín 300 U/ml vs glargín 100 U/ml) [8], ako aj štúdie s crossover dizajnom pri DM1T (SWITCH 1) a DM2T (SWITCH 2) – pri oboch degludek vs glargín 100 U/ml [9,10]. Priame „head-to-head“ porovnanie oboch bazálnych inzulínových analógov 2. generácie v kontexte randomizovanej klinickej štúdie chýbalo až do publikácie štúdie BRIGHT [11]. Jednalo sa o multicentrickú, randomizovanú, otvorenú a aktívne kontrolovanú štúdiu 2 paralelných skupín testujúcu noninferioritu inzulínu glargín 300 U/ml v porovnaní s inzulínom degludek u inzulín naivných pacientov s DM2T a neadekvátnou metabolickou kompenzáciou na perorálnych antidiabetikách (PAD) alebo agonistoch receptorov pre GLP1 (GLP1 RA). Štúdia zahŕňala 466 pacientov v ramene inzulínu glargín 300 U/ml a 463 pacientov v ramene inzulínu degludek. Inklúzne kritéria boli vek  $\geq 18$  rokov, dĺžka trvania DM2T  $\geq 1$  rok,  $HbA_{1c} \geq 7,5$  a  $\leq 10,5$  % v čase skríningu, BMI  $\geq 25$  a  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup>, stabilná dávka PAD alebo GLP1 RA po dobu minimálne 3 mesiacov a bez anamnézy predchádzajúcej terapie inzulínom. Po skríningu nasledovala 24-týždňová terapeutická fáza štúdie, ktorá bola rozdelená do titračnej fázy (1. až 12. týždeň) a udržiavacej fázy (12. až 24. týždeň). Ako už aj názov hlavnej publikácie napovedá **More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludek 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial** [11], štúdia zistila porovnateľné výsledky pre tieto inzulíny vo viacerých predom definovaných endpointoch. Inzulín glargín 300 U/ml vykázal noninferioritu v primárnom endpointe, ktorým bola zmena  $HbA_{1c}$  od začiatku sledovacieho obdobia do konca 24. týždňa (redukcia  $HbA_{1c}$  z východzej hodnoty 8,7 % v skupine inzulínu glargín 300 U/ml a 8,6 % v skupine inzulínu degludek na koncovú hodnotu 7,0 % v oboch skupinách) [11]. Obe inzulíny takisto vykázali porovnateľný výskyt potvrdených symptomatických hypoglykémii ( $\leq 3,9$  mmol/l uvádzaných ako incidencia a výskyt prepočítaný na pacientoroky) počas 24 týždňov trvania terapeutickú fázy štúdie a porovnateľný priemerný  $\pm$  SD nárast telesnej

hmotnosti ( $2,0 \pm 3,8$  kg pre inzulín glargín 300 U/ml a  $2,3 \pm 3,6$  kg pre inzulín degludek). Zaujímavým však bolo zistenie, že skupina na inzulíne glargín 300 U/ml vykázala signifikantne nižší výskyt hypoglykémii počas prvých 12 týždňov, t. j. v titračnej fáze štúdie, kedy sa dávky inzulínov upravovali podľa predom stanovených pravidiel za účelom dosiahnutia cieľových hodnôt glykémie nalačno ( $4,4\text{--}5,6$  mmol/l), graf 1. Začiatkové dávky inzulínov boli také, ako je uvedené v súhrne informácií o produkte (Summary of Product Characteristics – SPC) pre daný preparát, tj. 10 jednotiek pre inzulín degludek a 0,2 jednotky/kg pre inzulín glargín 300 U/ml. Počiatkové, ako aj konečné dávky inzulínu tak boli vyššie pri inzulíne glargín 300 U/ml v porovnaní s inzulínom degludek. Tento rozdiel v dávkach inzulínov však nevyplýva z nižšej potencie inzulínu glargín 300 U/ml. Je spôsobený potrebou vyššej dávky subkutánne aplikovaného glargínu 300 U/ml, ktorá musí kompenzovať jeho nižšiu biologickú dostupnosť spôsobenú dlhším časom, ktorý jeho mikroprecipitáty vydržia v subkutánnom tkanive a sú tak vystavené dlhšiemu pôsobeniu degradačných tkanivových proteáz [11]. Jedným z možných mechanizmov, ktorý by vysvetľoval rozdiely vo výskyte hypoglykémii, súvisí s rozdielnou farma-

koinetikou oboch preparátov. Inzulín degludek po injekcii do podkožia vytvára multihexaméry, ktoré sa postupne uvoľňujú do cirkulácie, v ktorej sa, podobne ako inzulín detemir, viažu na albumín ( $> 99\%$  degludeku je viazaných na sérový albumín) [12]. Inzulín glargín 300 U/ml sa na albumín neviaže. Nízka hodnota albumínu v krvi (hypoalbuminémia) vedie k zvýšeniu množstva voľného inzulínu v cirkulácii, ktorý sa potom môže vo zvýšenej miere viazať na svoje receptory a viesť k hypoglykémii. Malá štúdia s crossover dizajnom (inzulín glargín 300 U/ml vs inzulín degludek) od Kawaguchi et al túto hypotézu do určitej miery potvrdila, keď zistila hraničnú hodnotu albuminémie 38 g/l, pod ktorou sa riziko hypoglykémie u pacientov na inzulíne degludek výrazne zvýšilo [13]. Je však treba povedať, že všetky mechanizmy, ktoré vedú u inzulínu glargín 300 U/ml k zníženiu výskytu hypoglykémii v titračnej fáze u inzulín-naivných pacientov s DM2T v porovnaní s degludekom, nepoznáme. Dôležitejšia je ale samotná otázka klinického významu tohoto javu. Titračná fáza predstavuje prvé obdobie, kedy sa pacient stretáva s daným inzulínovým preparátom, (väčšinou chápané ako obdobie približne 8–12 týždňov od začiatku podávania inzulínu) a kedy sa dávka inzulínu

**Graf 1 | Výskyt hypoglykémii v štúdiu BRIGHT vyjadrený ako incidencia a výskyt prepočítaný na pacient-roky pre inzulín glargín 300 U/ml a degludek. Upravené podľa [11]**



iGla300 – inzulín glargín 300 U/ml iDeg100 – inzulín degludek OR – pomer šanci/Odds Ratio RR – relatívne riziko/Relative Risk 95%CI – 95% interval spoľahlivosti/Confidence Interval

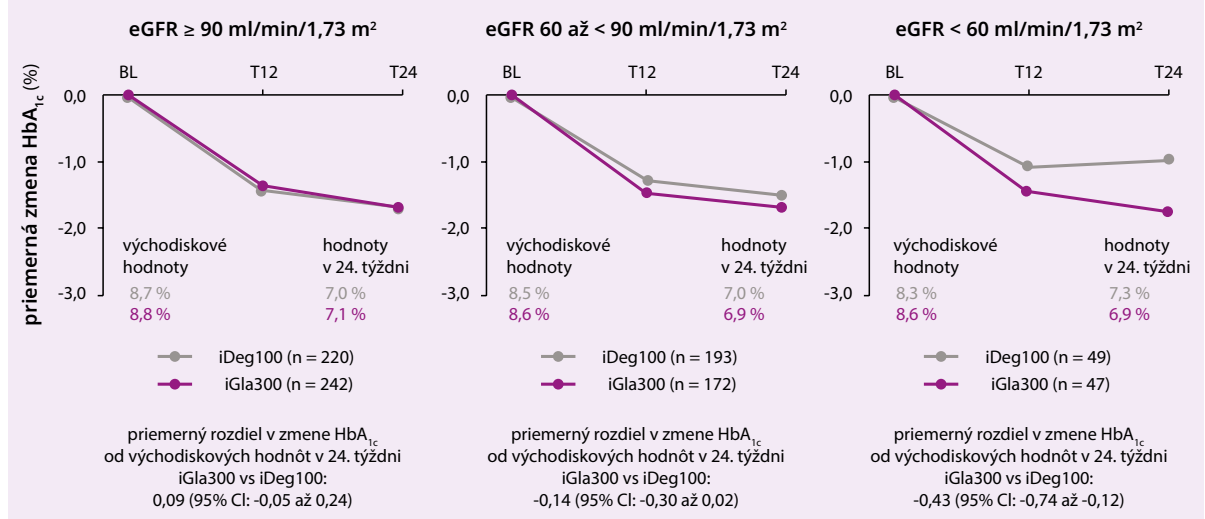
mení oveľa častejšie, ako je to v „udržiavacej“ fáze, t. j. vo fáze, v ktorej je už pacient nastavený na pomerne stabilnú dávku inzulínu. Toto platí nielen v kontrolovaných podmienkach klinickej štúdie, ale aj v klinickej praxi. Asociácia medzi výskytom hypoglykémie v prvých 3 mesiacoch od začiatku podávania inzulínu (nezavisle od typu inzulínu, ktorý ju vyvolal) a jej následným zvýšeným rizikom v ďalšom období bola známa už pred publikáciou výsledkov štúdie BRIGHT [14,15]. Takáto preukázaná asociácia samozrejme nedokazuje aj kauzálnu súvislosť. Je však logické predpokladať, že negatívna skúsenosť, akou je symptomatická hypoglykémia, a to u niekoho kto sa s ňou predtým nestretol, môže mať vplyv na ďalší priebeh diabetu. Po publikácii výsledkov štúdie BRIGHT uskutočnili Harris et al subanalýzu tejto štúdie a porovnali charakteristiky a klinické výsledky tých pacientov, u ktorých sa v titračnej fáze hypoglykémia vyskytla (z oboch ramien štúdie, t.j. pacienti na inzulíne glargín 300 U/ml aj inzulíne degludek) v porovnaní s tými, u ktorých sa hypoglykémia nevyskytla [16]. Takýmto spôsobom porovnali celkovo 924 pacientov, 462 v každom ramene štúdie. Pacienti, u ktorých sa v titračnej fáze vyskytla hypoglykémia (470 pacientov, t. j. 50,9 %), mali v porovnaní s tými, u ktorých sa hypoglykémia nevyskytla, vyšší vek, nižší body mass index (BMI), horšiu renálnu funkciu a bolo u nich vyššie percento pacientov užívajúcich deriváty sulfonylurey alebo glinidy (t.j. PAD s hypoglykemizujúcim efektom). Takisto platilo, že u týchto pacientov bol vyšší výskyt hypoglykémie aj v udržiavacej fáze štúdie (12. až 24. týždeň) [16]. Výsledky tejto subanalýzy tak potvrdili súvis medzi vý-

skytom hypoglykémii v titračnej fáze a jej neskorším zvýšeným rizikom výskytu pri iniciácii inzulínuterapie u DM2T, nezávisle od inzulínu, ktorý bol použitý.

## Subanalýza BRIGHT Renal

Diabetes je celosvetovo najčastejšou príčinou chronickej obličkovej choroby (Chronic Kidney Disease – CKD) a jej prevalencia sa v populácii ľudí s DM2T odhaduje na 35–42 % [17,18]. Väčšina prípadov predstavuje ľahké formy (štádia CKD 1 a 2 podľa KDOQI a KDIGO klasifikácie), avšak u približne 20 % pacientov s DM2T je už prítomná mierna až stredne ťažká forma ochorenia, (štádia CKD 3 a 4, t. j. odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie – eGFR 30–59 ml/min, resp. 15–29 ml/min) [17,18]. Prítomnosť CKD je asociovaná so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a zvýšenou mortalitou [19]. CKD predstavuje nezávislý rizikový faktor pre vznik hypoglykémie a takisto potencuje už prítomné riziko hypoglykémie u pacienta s diabetom [20]. K tomu je potrebné vziať do úvahy, že prítomná CKD, najmä od štádia 4 (eGFR 15–29 ml/min) značne obmedzuje terapeutické možnosti manažmentu DM2T, keďže od tejto miery eGFR sú viaceré PAD, ako napr. metformín alebo deriváty sulfonylurey, kontraindikované [20]. Význam bezpečného bazálneho inzulínu (inzulín nie je kontraindikovaný pri žiadnej hladine eGFR) je preto v tejto populácii veľmi dôležitý. Dáta z viacerých zdrojov potvrdzujú, že bazálne inzulínové analógy 2. generácie majú v tomto ohľade najlepšie charakteristiky. V programe EDITION bolo u pacientov s prítomnou CKD pri inzulíne glargín 300 U/ml v porovnaní s inzulínom glargín 100 U/ml

**Graf 2 | Redukcia HbA<sub>1c</sub> pre inzulíny glargín 300 U/ml a degludek v subanalýze BRIGHT Renal, 3 podskupiny definované podľa odhadovanej miery glomerulárnej filtrácie (eGFR). Upravené podľa [22].**

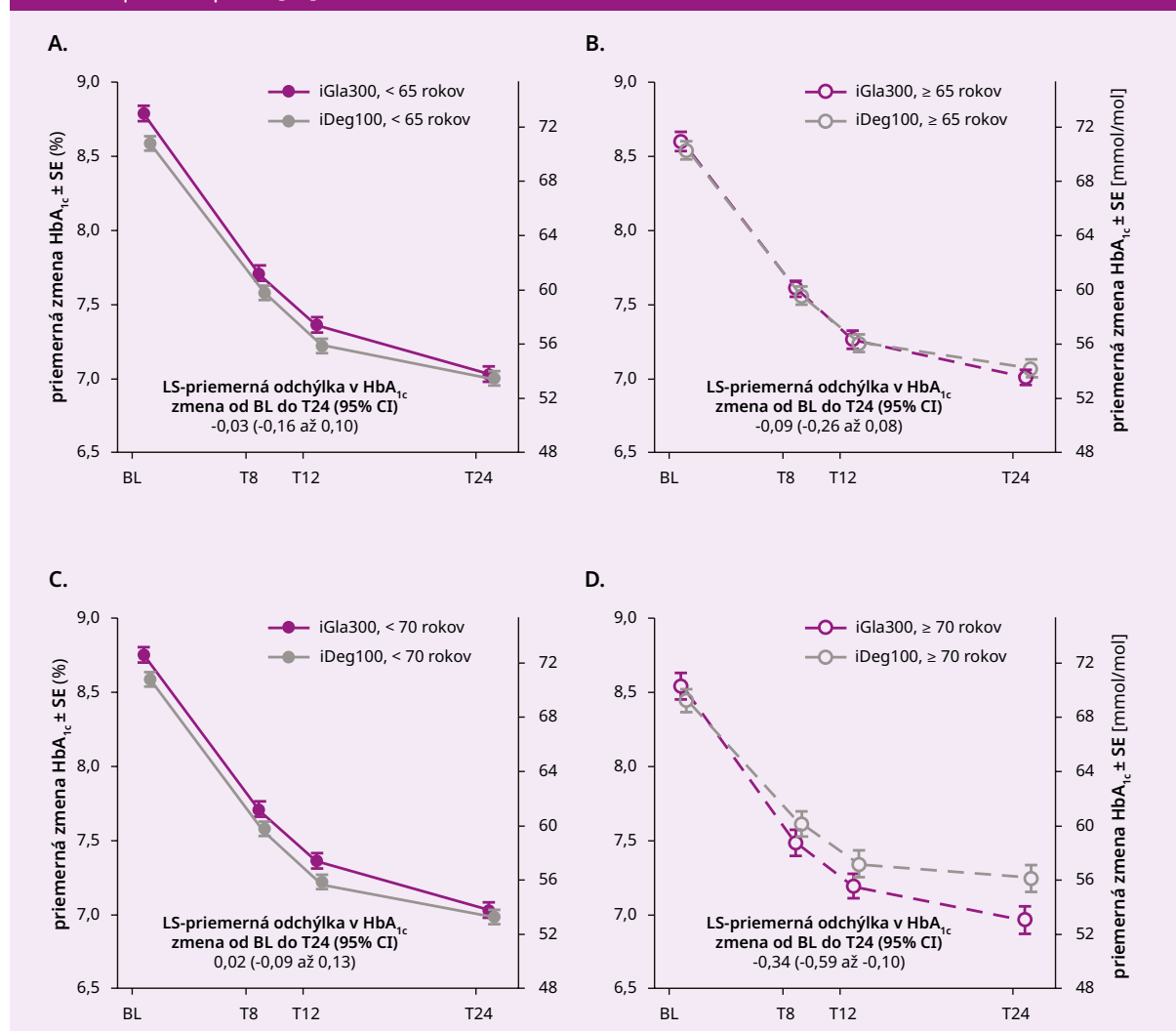


iGla300 – inzulín glargín 300 U/ml iDeg100 – inzulín degludek mean – priemer 95% CI – 95% interval spoľahlivosti/Confidence Interval

zistené porovnateľné zlepšenie glykemickej kontroly, avšak pri nižšom výskyte (aj závažných) hypoglykémii [8]. Tzv. Real World Evidence (RWE) dáta z amerických databáz ukazujú, že zmena terapie z bazálnych inzulínových analógov 1. generácie (detemir a glargín 100 U/ml) na bazálne inzulínové analógy 2. generácie (degludek a glargín 300 U/ml) viedla u oboch inzulínov pri porovnateľnom zlepšení metabolickej kompenzácie k zníženiu výskytu hypoglykémii (miera zníženia hypoglykémii pri oboch pároch inzulínov bola približne rovnaká) [21]. Po publikácii hlavných výsledkov štúdie BRIGHT si následná subanalýza BRIGHT Renal dala za cieľ porovnanie tých istých endpointov štúdie, vrátane zmeny

HbA<sub>1c</sub> a výskytu hypoglykémii pre každý z inzulínov, avšak u 3 predom určených skupín definovaných hodnotou eGFR: 1. skupina s normálnou alebo zvýšenou eGFR (CKD štádium 1, eGFR ≥ 90 ml/min, 221 pacientov pri degludeku a 246 pacientov pri glargíne 300 U/ml), 2. skupina s ľahko zníženou eGFR (CKD štádium 2, eGFR 60–90 ml/min, 193 pacientov pri degludeku a 172 pacientov pri glargíne 300 U/ml) a 3. skupina s minimálne miernou formou CKD (eGFR < 60 ml/min, 49 pacientov pri degludeku a 47 pacientov pri glargíne 300 U/ml) [22]. Najvýznamnejším zistením bola prítomnosť štatisticky významnej heterogenity efektu na zníženie HbA<sub>1c</sub> medzi oboma inzulínmi v 3. skupine pacientov s eGFR

**Graf 3 | Redukcia HbA<sub>1c</sub> pre inzulíny glargín 300 U/ml a degludek v subanalýze BRIGHT Elderly, podskupiny definované vekom pacientov: A < 65 rokov B ≥ 65 rokov C < 70 rokov D ≥ 70 rokov. Upravené podľa [23]**



BL – východzia hodnota/BaseLine iGla300 – inzulín glargín 300 U/ml iDeg100 – inzulín degludek 100 U/ml LS – metóda najmenších štvorcov/Least Squares. SE – štandardná chyba priemeru/Standard Error of the mean T12, T24 – 12. a 24. týždeň 95%CI – 95% interval spoľahlivosti/Confidence Interval



< 60 ml/min. V 1. skupine (eGFR  $\geq$  90 ml/min) bol priemerný (95% CI) rozdiel v znížení HbA<sub>1c</sub> medzi glargínom 300 U/ml a degludekom +0,09 % (0,050–0,235) v prospech inzulínu degludek, v 2. skupine (eGFR 60–90 ml/min) bolo už zníženie HbA<sub>1c</sub> výraznejšie pri inzulíne glargín 300 U/ml, a to o 0,14 % (0,300–0,0020) a v 3. skupine pacientov so závažnejšími štádiami CKD (eGFR < 60 ml/min) bol tento rozdiel v znížení HbA<sub>1c</sub> ešte výraznejší v prospech glargínu 300 U/ml: zníženie o 0,43 % (0,741–0,116), **graf 2** [22]. Tieto hodnoty boli dosiahnuté pri porovnatelnom výskyte hypoglykémii medzi pacientami na oboch inzulínoch, a to vo všetkých 3 skupinách podľa hodnôt eGFR. Z uvedených výsledkov teda vyplýva, že čím je hodnota eGFR nižšia, tým výraznejšie boli redukcie HbA<sub>1c</sub> u pacientov na inzulíne glargín 300 U/ml. Vysvetlenie tohoto efektu zrejme súvisí s rozdielmi vo farmakokinetike oboch inzulínových analógov, nie je doteraz úplne presne objasnené a tieto výsledky bude treba takisto ešte potvrdiť na väčšej skupine pacientov. Už teraz dostupné dáta však naznačujú, že pri voľbe optimálneho inzulínového analógu u pacientov s DM2T bude treba brať do úvahy aj prítomnosť CKD a mieru eGFR [22]. Publikácia subanalýzy BRIGHT Renal sa pripravuje.

### Subanalýza BRIGHT Elderly

Ďalšou skupinou pacientov s DM2T, ktorá si zasluhuje osobitnú pozornosť, sú ľudia s vyšším vekom. Prevalencia DM2T u ľudí s vekom nad 65 rokov výrazne stúpa a súvisí s celkovým nárastom výskytu diabetu vo svete a s predlžujúcou sa priemernou dĺžkou života [2]. Táto populácia je charakteristická zvýšenou vulnerabilitou, zvýšenou prítomnosťou mikro- a makrovaskulárnych diabetických komplikácií (priamo súvisia s dĺžkou trvania diabetu) ako aj zvýšenou prítomnosťou ostatných komorbidít. Subanalýza BRIGHT Elderly si preto dala za cieľ porovnať endpointy štúdie BRIGHT, vrátane zmeny HbA<sub>1c</sub> a výskytu hypoglykémii pre skupiny účastníkov štúdie rozdelených podľa veku: vo veku < 65 a  $\geq$  65 rokov (predom definované) a takisto vo veku < 70 a  $\geq$  70 rokov (ad hoc analýza) [23]. Do tejto subanalýzy bolo zaradených všetkých 929 účastníkov štúdie BRIGHT, 333 bolo vo veku  $\geq$  65 rokov a 161 vo veku  $\geq$  70 rokov. Ako sa dalo očakávať, v skupinách starších pacientov bola dĺžka trvania diabetu dlhšia a naopak miera eGFR nižšia ako v skupinách mladších pacientov, a to pri oboch porovnaníach (tj. hraničný vek 65 alebo 70 rokov). Zníženie HbA<sub>1c</sub> od východnej hodnoty do konca 24. týždňa a výskyt hypoglykémii boli v skupinách < 65 a  $\geq$  65 rokov porovnateľné pre oba inzulíny (**graf 3a** a **graf 3b**). V skupinách vo veku < 70 a  $\geq$  70 rokov už ale bola zistená štatisticky významná miera heterogenity účinku ( $p = 0,0087$ ) – zníženia HbA<sub>1c</sub> boli v skupine < 70 rokov po-

rovnateľné pre oba inzulíny (**graf 3c**), ale vo vekovej skupine  $\geq$  70 rokov vykázal inzulín glargín 300 U/ml väčšiu redukciu HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s degludekom: priemerný 95% CI, rozdiel v znížení HbA<sub>1c</sub> o 0,34 % (0,59–0,10) v prospech glargínu 300 U/ml (**graf 3d**). Tieto hodnoty boli dosiahnuté pri porovnatelnom výskyte hypoglykémii medzi pacientami v porovnávaných skupinách. Tieto výsledky, podobne ako už bolo spomenuté pri subanalýze BRIGHT Renal, zrejme súvisia s odlišnou farmakokinetikou glargínu 300 U/ml a degludeku a bude ich treba potvrdiť na väčších skupinách pacientov. Nateraz dostupné dáta však naznačujú, že inzulín glargín 300 U/ml predstavuje vhodný typ bazálneho inzulínu pre iniciáciu inzulínoterapie u seniorov s DM2T [23].

### Zhrnutie

Výsledky štúdie BRIGHT potvrdili noninferioritu glargínu 300 U/ml v porovnaní s inzulínom degludek ohľadom zmeny HbA<sub>1c</sub> pri súčasne detekovanom nižšom výskyte hypoglykémii v titračnej fáze štúdie u inzulín-naivných pacientov s DM2T a nedostatočnou metabolickou kompenzáciou [11]. Následné subanalýzy BRIGHT Renal [22] a BRIGHT Elderly [23] poukázali pri týchto inzulínoch na štatisticky významnú mieru heterogenity terapeutického efektu na redukciu HbA<sub>1c</sub> v predom definovaných podskupinách a dokázali pri glargíne 300 U/ml vyššiu redukciu HbA<sub>1c</sub> u pacientov s eGFR < 60 ml/min (tj. štádium CKD 3 a viac) a u seniorov s vekom  $\geq$  70 rokov v porovnaní s inzulínom degludek. Tieto analýzy tak poskytujú ďalšie dáta, ktoré ktoré môžu usmerniť výber optimálneho inzulínového preparátu pre iniciáciu inzulínoterapie u ľudí s DM2T berúc do úvahy ich vek a pridružené komorbidity.

### Literatúra

1. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10120): 541–551. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)>.
2. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium 2019. Dostupné z WWW: <<http://www.diabetesatlas.org>>.
3. Home P, Riddle M, Cefalu WT et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1499–1508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2743>>.
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
5. Iqbal A, Novodvorsky P, Heller SR. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. *Diabetes Metab J* 2018; 42(1): 3–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2018.42.1.3>> Erratum in Corrigendum: Table and Text Correction. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. [*Diabetes Metab J* 2018].
6. Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic



- properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(1): 3–12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12782>>.
7. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 175–184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12032>>.
  8. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 859–867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12485>>.
  9. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1): 33–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7115>>.
  10. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1): 45–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7117>>.
  11. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(10): 2147–2154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0559>>.
  12. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(7): 385–399. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.39>>.
  13. Kawaguchi Y, Sawa J, Hamai C et al. Differential Effect of Hypoalbuminemia on Hypoglycemia on Type 2 Diabetes Patients Treated with Insulin Glargine 300 U/ml and Insulin Degludec. *Diabetes Ther* 2019; 10(4): 1535–1541. Dostupné z DOI: <<http://dx.10.1007/s13300-019-0654-y>>.
  14. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(8): 1155–1164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12927>>.
  15. Frier BM, Landgraf W, Zhang M et al. Hypoglycaemia risk in the first 8 weeks of titration with insulin glargine 100 U/mL in previously insulin-naive individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(12): 2894–2898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13450>>.
  16. Harris S, Berard L, Westerbacka J et al. Early hypoglycemia after initiation of second-generation basal insulin (BI) analogs: patient characteristics and clinical outcomes. ADA 79th Scientific Sessions; 7–11th June 2019; San Francisco, USA. *Diabetes* 2019; 68(Suppl 1): 1095-P. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db19-1095-P>>.
  17. Bailey RA, Wang Y, Zhu V et al. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes* 2014; 7: 415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-415>>.
  18. Wu B, Bell K, Stanford A et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007–2012. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; 4(1): e000154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000154>>.
  19. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1285–1295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041365>>.
  20. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(11): 1564–1571. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.013>>.
  21. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(9): 2148–2158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13345>>.
  22. Haluzík M, Phillis-Tsimikas A, Bosnyak Z et al. Differences in HbA1c lowering effect and hypoglycemia risk between Gla 300 and IDeg according to renal function in the BRIGHT Trial. ADA 79th Scientific Sessions; 7–11th June 2019; San Francisco, USA. *Diabetes* 2019; 68(Suppl 1): 146-OR. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db19-146-OR>>.
  23. Charbonnel B, Vanita RA, Westerbacka J et al. Differences in HbA1c reduction between insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) and insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in adults ≥70 years of age with T2DM in the BRIGHT trial. ADA 79th Scientific Sessions; 7–11th June 2019; San Francisco, USA. *Diabetes* 2019; 68(Suppl 1): 131-LB. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db19-131-LB>>.

# Manažment antidiabetickej liečby u staršieho fragilného pacienta s diabetes mellitus

## Management of antidiabetic treatment in an elderly fragile patient with diabetes mellitus

Zbynek Schroner<sup>1</sup>, Vladimír Uličiansky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SchronerMED s.r.o., Košice, <sup>2</sup>Via Medica, s.r.o., Košice

### Súhrn

Na Slovensku bolo v roku 2018 evidovaných 355 895 diabetikov, z toho takmer 200 000 starších ako 60 rokov. Vhodné antidiabetikum pre staršieho fragilného pacienta by malo byť kardiovaskulárne bezpečné, asociované s nízkym rizikom hypoglykémie, renálne a onkologicky bezpečné, malo by mať jednoduché podávanie a predvídateľný celkový bezpečnostný profil. Základom úspechu aj u starších fragilných pacientov je individualizácia liečby. Nutný je správny výber pacienta na akúkoľvek antidiabetickú liečbu. Inhibítory DPP4 predstavujú vhodnú voľbu pre liečbu staršieho fragilného pacienta s diabetom 2. typu.

**Kľúčové slová:** antidiabetická liečba – diabetes mellitus 2. typu – starší fragilný pacient

### Summary

In 2018 in Slovakia 355 895 patients with diabetes mellitus were registered, almost 200 000 were older than 60 years. Suitable antidiabetic drug for older, fragile patients should be: cardiovascular safe, associated with low risk of hypoglycaemia, renal and oncologic safe, should have simple method of administration and anticipating general safety profile. Key for success also in older, fragile patient is individualisation of therapy. Proper selection of patient for every antidiabetic treatment is necessary. DPP-4 inhibitors are good option for the therapy of older, fragile patient with type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** antidiabetic therapy – older fragile patient – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 13. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 17. 4. 2020

### Úvod

V súčasnosti veľkým problémom pre chronické ochorenia, medzi ktoré diabetes mellitus (DM) patrí, je starnutie populácie. Aj vekové zloženie diabetikov 2. typu na Slovensku tomu jednoznačne zodpovedá. Na Slovensku bolo v roku 2018 evidovaných 355 895 diabetikov, z toho takmer 200 000 starších ako 60 rokov [1]. Fragilný (krehký, zraniteľný) je pojem často používaný v geriatrickej medicíne. Môžeme ho definovať ako fyziologický syndróm charakteristický zníženou rezervou a zníženou rezistenciou proti stresom, čo je spôsobené kumuláciou oslabenia funkcie viacerých fyziologických systémov. K hlavným príčinám fragility patrí znížený príjem potravy, sociálne faktory, anorexia (starobné zmeny, chorobné zmeny, lieky), úbytok svalov (sarkopénia), zhoršo-

vane exekutívnych funkcií a bolestí. Z chorôb k tomuto syndrómu môžu viesť srdcové zlyhávajúce, chronická obštrukčná choroba pľúc, anémia, zápalové choroby, choroby endokrinného systému a aj DM [2].

Vhodné antidiabetikum pre staršieho fragilného pacienta by malo byť: kardiovaskulárne bezpečné, asociované s nízkym rizikom hypoglykémie, renálne a onkologicky bezpečné, malo by mať jednoduché podávanie a predvídateľný celkový bezpečnostný profil.

### Dôležitosť antidiabetickej liečby asociovej s nízkym rizikom hypoglykémie

Starší pacienti majú zvýšené riziko hypoglykémie a tiež znížené vnímanie hypoglykémie. Okrem veku k zvýše-

nému riziku hypoglykémie u starších pacientov patrí aj dlhodobé trvanie DM, často prítomné rôzne kardiovaskulárne (KV) ochorenia, vynechávanie jedla, užívanie vyšších dávok antidiabetík, ako majú predpísané, polypragmázia, prítomnosť malígneho nádoru, závažné renálne a hepatálne poškodenie. Hypoglykémia aj staršieho fragilného pacienta ohrozuje poškodením centrálného nervového systému (CNS) a rôznymi KV-dôsledkami (dysrytmie, zvýšené riziko trombózy, KV-zmeny vyvolané katecholamínmi a iné). Ťažká hypoglykémia je spojená tiež vyšším rizikom demencie. Závažná hypoglykémia môže prispievať k vzniku veľkých makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod. Je indikátorom nepriaznivého klinického stavu pacienta s predispozíciou k vzniku týchto príhod. Je spojená tiež s nepriaznivým ovplyvnením mortality aj u starších pacientov s DM 2. typu (DM2T). Hypoglykémia je aj u starších pacientov často príčinou nízkej adherencie a motivácie k liečbe (vzhľadom k obave z ďalšej hypoglykémie). Relatívne častý fenomén je iatrogénna hypoglykémia súvisiaca s liečbou pacienta s DM2T. Intenzifikácia glykemickej kontroly zvyšuje riziko hypoglykémie. Každá epizóda predchádzajúcej hypoglykémie zvyšuje riziko následnej hypoglykémie. Polovica hypoglykemických príhod sa objavuje počas noci, čo riziko a dôsledky znásobuje.

Často sa hypoglykémie objavujú pri liečbe derivátmi sulfonylurey (SU). Môžu sa objaviť kedykoľvek v priebehu liečby SU-derivátmi. Sú často dlhšie trvajúce a v svojich dôsledkoch nebezpečnejšie ako hypoglykémie po inzulíne. Najväčšie riziko je pri liečbe glibenklamidom.

Mnoho starších fragilných pacientov s DM2T vyžaduje liečbu inzulínom. Snažíme sa voliť čo najjednoduchší inzulínový režim. Dôležité je tiež zvážiť aj možné riziko hypoglykémie pri jednotlivých inzulínových režimoch, ktorá u starších polymorbídnych pacientov môže mať závažné následky. Treba si uvedomiť aj to, že mnohí starší pacienti žijú sami, čiže poskytnutie pomoci v prípade hypoglykémie je výrazne sťažené. Ak sa napr. vyskytnú hypoglykémie pri intenzifikovanom inzulínovom režime (IIR) predovšetkým u starších polymorbídnych pacientov, prechod z IIR na režim pomocou pre-mixovaných analógov môže znížiť ich frekvenciu.

Väčšinou sme menej prísni ohľadom glykemických cieľov (uspokojíme sa aj s vyššími hodnotami HbA<sub>1c</sub>). U vysoko na okolí závislého a fragilného pacienta je dôležité sa vyvarovať hypoglykémiami a excesívnemu monitoringu, dôležitá je tu kontrola symptómov.

Snažíme sa preferovať antidiabetiká s nízkym rizikom hypoglykémie, ku ktorým patria inhibítory SGLT2, agonisty GLP1-receptorov (GLP1 RA), inhibítory DPP4 (DPP4i) a tiazolidíndióny (glitazóny) [2-4].

## Dôležitosť kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti antidiabetickej liečby

DM 1. typu a predovšetkým DM2T sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou na KV-ochorenia. Celkovo približne dve tretiny pacientov s DM2T zomierajú práve na KV-ochorenia (KVO). V súčasnosti hlavným cieľom komplexnej liečby pacientov s DM2T je znížiť ich celkové KV-riziko. Očakávaná dĺžka života u 60-ročného diabetika s KVO je oproti nediabetikovi bez KVO znížená až o 12 rokov. Hlavným cieľom komplexnej liečby DM2T aj u staršieho fragilného pacienta je okrem glykemickej kompenzácie aj zníženie celkového KV-rizika.

K implikáciám veľkých klinických štúdií ohľadom KV-ochorení pre klinickú prax u starších, fragilných pacientov s DM2T patrí že, nesignifikantné zníženie makrovaskulárnych komplikácií v intenzívne liečených skupinách štúdií ADVANCE, ACCORD a VADT odráža multifaktoriálnu etiológiu týchto komplikácií. K prevencii KV-komplikácií je potrebný multifaktoriálny prístup (okrem optimalizácie glykemickej kompenzácie, nutná aj liečba najmä artériovej hypertenzie a dyslipoproteinémií).

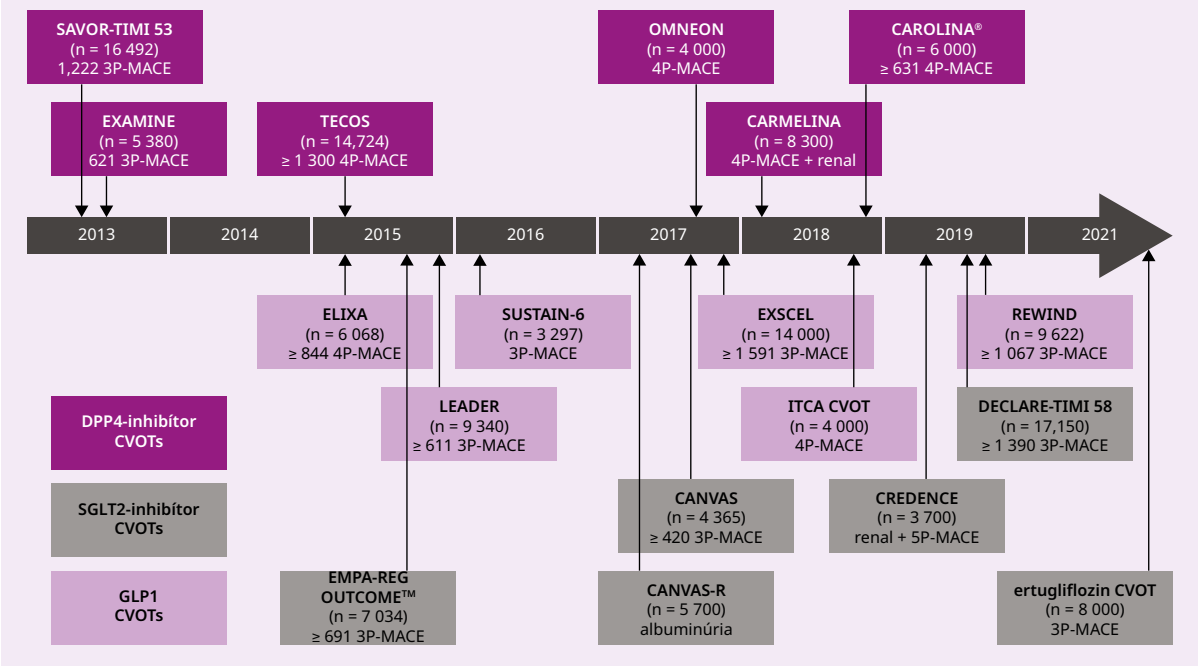
Štúdia UKPDS dokázala KV-benefit metformínu u obéznych diabetikov s novozisteným DM. Metformín je stále liekom voľby aj u starších pacientov za predpokladu, že nie sú kontraindikácie jeho použitia.

V štúdií ADVANCE derivát sulfonylurey – gliklazid MR bol prínosný ako súčasť intenzívnej liečby DM2T v prevencii všetkých diabetických komplikácií pri dosiahnutí HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % DCCT.

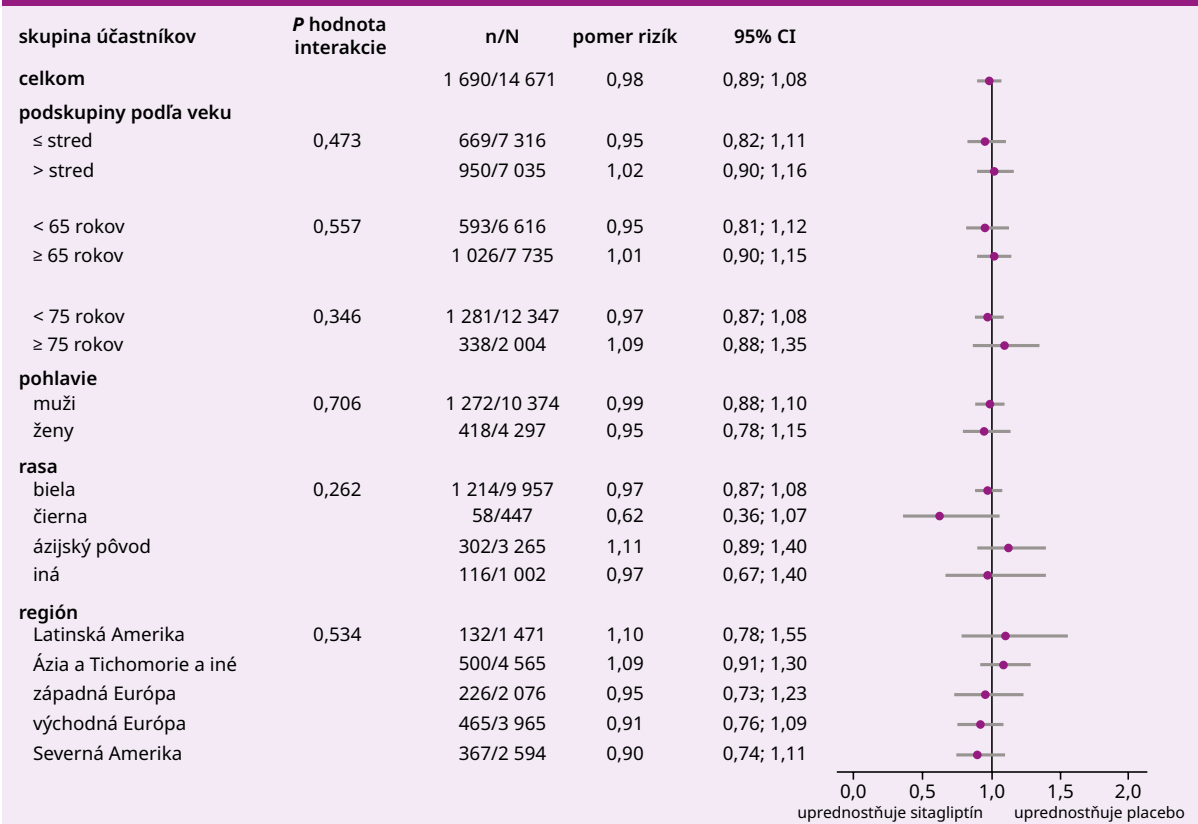
Štúdia PROactive dokázala, že u vysokorizikových pacientoch s DM2T tiazolidíndión pioglitazón bol superiority voči placebo v hlavnom sekundárnom KV-výsledku: nefatálny infarkt myokardu (IM), nefatálna cievna mozgová príhoda (CMP), celková mortalita, ale nie v primárnom koncovom ukazovateli: nefatálny IM, CMP, celková mortalita, akútny koronárny syndróm, intervencie na koronárnych alebo končatinových tepnách a amputácie nad členkom). Štúdia RECORD s rosiglitazónom nezistila efekt rosiglitazónu s metformínom alebo s SU-derivátom na primárny výsledný ukazovateľ (hospitalizácia alebo úmrtie z KV-príčin) v porovnaní s kombináciou metformínu a derivátu sulfonylurey. V štúdiách PROactive aj RECORD bolo zaznamenané zvýšené riziko rozvoja srdcového zlyhávania pri liečbe pioglitazónom aj rosiglitazónom. Metaanalýza štúdií s rosiglitazónom ukázala signifikantné zvýšenie rizika rozvoja IM, na základe čoho bol tento preparát stiahnutý z používania v Európskej únii. Tiazolidíndióny, pre ich možné zvýšené riziko srdcového zlyhávania, sú menej vhodnou skupinou perorálnych antidiabetík (PAD) u starších fragilných pacientov.

Čo sa týka KV-bezpečnosti inzulínu, štúdia UKPDS nepreukázala efekt inzulínu na KV-morbiditu a mor-

**Schéma 1 | Prehľad dlhodobých KV-štúdií nových antidiabetík. Upravené podľa [20]**



**Graf | TECOS: KV-bezpečnosť sitagliptínu aj u starších pacientov. Upravené podľa [8]**



CI – interval spoľahlivosti/Confidence Interval

talitu. Štúdia ORIGIN dokázala KV-bezpečnosť bazálneho inzulínového analógu – inzulínu glargín a štúdia DEVOTE dokázala KV-bezpečnosť iného bazálneho inzulínového analógu – inzulínu degludek [5].

Z pohľadu vplyvu na KV-riziko sú preto v poslednom období hodnotené aj všetky typy antidiabetickej liečby. V minulosti hlavným cieľom intervenčných štúdií u pacientov s DM2T bolo dokázať, že daný liek znižuje KV-riziko v porovnaní s placebom. Avšak došlo k viacerým neočakávaným výsledkom (zvýšený výskyt KV-mortality pri tolbutamide a fenformíne v štúdiu UGDP, vý-

sledky metaanalýzy štúdií s rosiglitazónom, podľa ktorých tento preparát signifikantne zvýšil riziko rozvoja IM, zvýšená KV aj celková mortalita v intenzívnom ramene štúdie ACCORD). Tieto nežiaduce KV-udalosti viedli regulačné agentúry (Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv/FDA a Európska lieková agentúra/EMA) k tomu, že si vyžiadali preukázanie KV-bezpečnosti pre všetky nové antidiabetiká. Vyžadovaná je nutnosť vykonania metaanalýz predregistračných štúdií II. a III. fázy vo vzťahu ku KV-bezpečnosti. Okrem metaanalýz predregistračných štúdií vo vzťahu ku KV-sys-

**Schéma 2 | Použitie antidiabetík pri chronickej obličkovej chorobe**

skupina	preparát	ľahká RI CKD G2	stredne ťažká RI CKD G3	ťažká RI CKD G4	zlyhanie obličiek/dialýza CKD G5
		klírens kreatinínu ml/min			
		60–90	30–60	15–30	0–15
		klírens kreatinínu ml/s			
		1,0–1,5	0,5–1,0	0,25–0,4	0–0,25
bigvanidy	metformín				
sulfonylurea	gliklazid MR	za starostlivého sledovania			
	glimepirid				
	gliquidón			starostlivá kontrola	
	glipizid	dávkovanie konzervatívne, zvyšovanie dávky len opatrne			
glinidy	repaglinid	postupovať opatrne pri titrácii			
glitazón	pioglitazón	do GF < 40 ml/min nie je nutná úprava dávky			
gliptíny	sitagliptín		znižiť na 50 mg/1-krát D	znižiť na 25 mg/2-krát D	
	vildagliptín		znižiť na 50 mg/1-krát D		
	saxagliptín		znižiť na 2,5 mg/1-krát D		
	linagliptín				
GLP1 RA	exenatid		dávka 5 µg/2-krát D		
	liraglutid				
	dulaglutid				
gliflozíny	dapagliflozín				
	empagliflozín		max 10 mg/1-krát D ukončiť pri GF < 45 ml/m		
	kanagliflozín		max 100 mg/1-krát D ukončiť pri GF < 45 ml/m		
inzulíny	inzulínové analógy		riziko hypoglykémie – úprava dávkovania		
	humánne inzulíny		riziko hypoglykémie – úprava dávkovania		
			plná dávka bez úprav	nutná úprava dávky	kontraindikovaná

CKD – chronické ochorenie obličiek/Chronic Kidney Disease D – denne/deň eGFR – odhadnutá glomerulárna filtrácia/estimated Glomerular Filtration Rate RI – renálna insuficiencia

tému regulačné agentúry vyžadujú aj vykonanie postregistračných štúdií KV-výsledkov, lebo je potrebné, aby nový liek bol noninferiórny voči komparátorovi, najčastejšie voči placebo, alebo inému porovnávajúcemu lieku. V súčasnosti prebiehajú alebo už aj boli ukončené veľké, klinické, dlhodobé, randomizované štúdie zamerané na vplyv nových antidiabetík na KV-morbiditu a mortalitu. Zaradených je tu aj veľa starších pacientov (schéma 1).

Veľké prospektívne randomizované, placeboom kontrolované štúdie s DPP4i (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS, CARMELINA, CAROLINA) dokázali KV-bezpečnosť saxagliptínu, alogliptínu, sitagliptínu aj linagliptínu. Na dokázanie event KV-protektivitu by bolo nutné dlhšie trvanie štúdií. Saxagliptín v štúdiu SAVOR-TIMI viedol k významnému zvýšeniu rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, v prípade alogliptínu v štúdiu EXAMINE bol zaznamenaný trend smerom k zvýšenému riziku hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhávania. Sitagliptín v štúdiu TECOS, ani linagliptín v štúdiách CARMELINA a CAROLINA nevedli k zvýšenému riziku hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie celkovo, ale ani aj u starších pacientov. Štúdia TECOS dokázala KV-bezpečnosť sitagliptínu aj u starších pacientov (graf). Výhodou DPP4i je aj to, že môžu byť použité u pacientov v každom štádiu chronickej choroby obličiek (u starších pacientov veľmi časté). Nutné je zníženie dávky od stredne zníženej eGFR po zlyhanie obličiek, s výnimkou linagliptínu. K ďalším výhodám tejto skupiny farmák u starších pacientov patrí nízke riziko hypoglykémii a tiež dobrý bezpečnostný profil [6–9].

Štúdie s GLP1 RA (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND) preukázali KV-benefit liraglutidu, semaglutidu aj dulaglutidu u pacientov s DM2T buď už s prítomným KV-ochorením, alebo s vysokým KV-rizikom so súčasne veľmi dobrou antihypertenzívnou, hypolipidemickou a antiagregačnou liečbou. Dokázany v nich bol neutrálny vplyv oboch týchto preparátov na srdcové zlyhávanie. KV-benefit týchto preparátov bol dokázaný aj u starších pacientov [10–12]. Štúdia ELIXA preukázala KV-bezpečnosť GLP1 RA lixisenatidu [13].

Štúdia EMPA-REG OUTCOME zistila KV-benefit a tiež priaznivý vplyv na srdcové zlyhávanie inhibítorom SGLT2 empagliflozínom aj u starších u pacientov už s prítomným KV-ochorením [12]. Integrovaná analýza štúdií CANVAS a CANVAS-R s kanagliflozínom pod názvom CANVAS program preukázala KV-benefit kanagliflozínu aj u starších pacientov s vysokým KV-rizikom [15]. Podobný efekt, aj keď nie štatisticky významný, potvrdila štúdia DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom v skupine diabetikov 2. typu s najnižším KV-rizikom v porovnaní s ostatnými dvoma štúdiami [16]. Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií s inhibítormi SGLT2, do

štúdie CREDENCE boli zaradení pacienti nielen s vysokým KV, ale aj s renálnym rizikom. Kanagliflozín v tejto štúdiu v porovnaní s placeboom znížil nielen KV-morbiditu, ale na rozdiel od inej štúdie, v ktorej bol sledovaný tento preparát (štúdie CANVAS), aj KV-mortalitu. Je dôležité zdôrazniť, že prídavný renálny a KV-účinok kanagliflozínu bol preukázaný u pacientov užívajúcich maximálne tolerovanú dávku inhibítora ACE alebo sartanu [15]. Všetky najnovšie svetové, ale aj slovenské odporúčania zdôrazňujú, že pacientom s DM2T s chronickou obličkovou chorobou (CHOC), s alebo bez KV-ochorenia (obzvlášť, ak je prítomné srdcové zlyhávanie), sú preferenčne odporúčané inhibítory SGLT2, alebo ak sú kontraindikované alebo je nedostatočná eGFR (v súčasnosti podľa SPC platné eGFR < 1 ml/s), odporúčané sú GLP1 RA [18,19].

Približne 40 % pacientov s DM2T má CHOC v rôznom štádiu. Treba si uvedomiť, že príčinou zníženej renálnej funkcie u starších pacientov s DM2T nemusí byť len diabetické ochorenie obličiek, ale aj nediabetické postihnutie obličiek (napr. vaskulárna nefroskleróza, glomerulonefritída, chronická pyelonefritída, polycystické ochorenie obličiek, refluxná nefropatia), častá je kombinovaná genéza.

Schéma 2 ukazuje použitie antidiabetík pri chronickej obličkovej chorobe.

## Záver

Základom úspechu aj u starších fragilných pacientov je individualizácia liečby. Dôležité je zvažovanie potrieb, preferencií a tolerancií každého pacienta. Nutný je správny výber pacienta na akúkoľvek antidiabetickú liečbu.

## Literatúra

1. Činnosť diabetologických ambulancií v SR 2016. NCZI Bratislava 2017; ZŠ 11–2017. ISBN 978–80–89292–30–1. Dostupné z WWW: <<http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/2016/zs1711.pdf>>.
2. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): S152–S162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S012>>.
3. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society. Clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(5): 1520–1574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00198>>.
4. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. Diabetes v zrelom veku. QuickPrint: Martin 2013: 149–169. ISBN 978–80–971417–1–4.
5. Schroner Z, Haluzík M, Mráz M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. SchronerMED: Košice 2017. ISBN 978–80–8129–073–2.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndromes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369(4): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
7. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.



8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
9. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>>.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide a cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
12. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutid and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double blind, randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
13. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247–2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>>.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca P et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
19. Martinka M, Uličiansky BV, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Forum Diab* 2018; 7(1): 47–68.
20. Johansen OE. Interpretation of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes needs a multiaxial approach. *World J Diabetes* 2015; 6(9): 1092–1096. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.4239/wjdv6.i9.1092>>.

# Perorálne antidiabetiká a tyreoidálne ochorenia

## Peroral antidiabetics and thyroid diseases

Štefan Sotak

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

### Súhrn

Tyreopatie a diabetes mellitus 2. typu patria medzi celosvetovo najčastejšie endokrinologické ochorenia. Vzťah medzi diabetes mellitus 1. typu a ochoreniami štítnej žľazy je známy a popísaný, ale vzťah tyreopatií k diabetu 2. typu nie je doteraz dostatočne objasnený, aj keď súvis medzi nimi odhaľuje stále viac štúdií. Diabetes môže ovplyvňovať funkciu štítnej žľazy aj nepriamo prostredníctvom niektorých perorálnych antidiabetík.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus typu 2 – metformín – perorálne antidiabetiká – tyreoidálne ochorenia

### Summary

Thyroid diseases and type 2 diabetes mellitus are the two most common endocrinological diseases worldwide. The relationship between type 1 diabetes mellitus and thyroid diseases is known and described, but the relationship between thyreopathies and type 2 diabetes is not clarified sufficiently through that studies manifest increasingly the connection between them. Diabetes also can affect thyroid gland function indirectly by some peroral antidiabetics.

**Key words:** metformin – peroral antidiabetics – type 2 diabetes mellitus – thyroid diseases

✉ MUDr. Štefan Sotak, PhD., MBA, LL.M. | stefan.sotak@unlp.sk | www.unlp.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 9. 4. 2020

### Úvod

Ochorenia štítnej žľazy (ŠŽ) a diabetes mellitus (DM) sú dve najčastejšie endokrinné ochorenia v ambulantnej praxi. Odhaduje sa, že diabetes mellitus 2. typu (DM2T) v roku 2010 postihol celosvetovo približne 285 miliónov ľudí (4,75 % celosvetovej populácie) a v roku 2030 to bude až 510, 8 miliónov [1]. Tyreopatiami trpí asi 200 miliónov ľudí (3,3 % celosvetovej populácie) [2]. Obe ochorenia majú vzrastajúcu tendenciu. Kým DM2T je vo všeobecnosti dávaný do súvisu s vyšším vekom a obezitou ako následkom nesprávneho životného štýlu, tyreoidálne ochorenia majú súvis so ženským pohlavím. Pomer výskytu u mužov a žien je 1 : 5–8.

Vzťah DM2T a tyreopatií je charakterizovaný komplexom vzájomne závislých reakcií. Tyreoidálne hormóny trijódtyronín (T3) a tyroxín (T4) sú inzulínové antagonisty. Diabetes pôsobí na tyreoidálnu os na dvoch úrovniach: centrálne v hypotalame – prostredníctvom tyreoliberínu (TRH) ovplyvňuje tyreostimulačný hormón (TSH)

a periférne v tkanivách – prostredníctvom dejodínázy (D) ovplyvňuje premenu T4 na T3. Syntéza TRH pri diabete klesá. Fyziologická sekrecia TSH prebieha cez deň v pulzných vlnách, ktorých vrchol je medzi polnocou a štvrtou hodinou ráno. U diabetikov je nočný peak hladín TSH neostrý a odpoveď TSH na stimuláciu TRH je oslabená [3]. Hyperglykémia vo všeobecnosti (v klinickej praxi sa s ňou najčastejšie stretávame u nedostatočne kompenzovaného diabetu) znižuje aktivitu a koncentráciu D II, čo vedie k nízkym hladinám T3, elevovaným hladinám reverzného T3 (rT3) a nízkym, normálnym alebo zvýšeným hladinám T4. Badať teda typický laboratórny obraz tzv. syndrómu nízkeho T3. Po úprave glykémie sa následne upraví i tyreoidálne hormóny. Patogenetické mechanizmy vyššie uvedených vzťahov je treba pravdepodobne hľadať u adenozínmonofosfát-proteínkinázy (AMPK). Je dokázané, že tyreoidálne dysfunkcie sú častejšie u diabetikov než u zdravých. Boli popisované obzvlášť u diabetikov s dlhodobou

zlymi glykemickými profilmi. Nediagnostikovaná tyreopatia môže negatívne ovplyvniť diabetes, jeho liečbu i jeho následné komplikácie. Tyreopatie sa podľa niektorých názorov vyskytujú štatisticky častejšie u pacientov s DM1T ako s DM2T, no iní autori tvrdia, že častotť výskytu tyreoidálnych ochorení je u oboch typov diabetu rovnaká (asi 11 %), ale výskyt u žien je približne dvojnásobne vyšší ako u mužov pri DM2T [4].

V súčasnosti už existujú komplexné štúdie, ktoré jednoznačne preukazujú vyšší výskyt tyreopatií u pacientov s DM2T, pri čom táto prevalencia kolíše od 10 do 24 %, zatiaľ čo v bežnej populácii je to len 6,6–13,4 % [5–12].

DM2T môže vplývať na vznik, resp. zhoršovanie už existujúcej tyreopatie rôznymi spôsobmi. Jedným z nich je aj dlhodobé užívanie niektorých perorálnych antidiabetík.

## Metformín a tyreopatie

Metformín inhibuje glukoneogénu cestou aktivácie AMPK (teda má kontraregulačný účinok ako T3) a navyše sú dôležité jeho anorektizujúce vlastnosti. Známy je aj jeho opačný efekt na AMPK v hypotalame. Tam je AMPK inhibovaná [13]. Pri experimentoch s potkanmi metformín prestupoval hemato-encefalickú bariéru a jeho koncentrácie v hypotalame dosahovali tie sérové. Čo je zaujímavé, pri dlhodobej terapii metformínom nájdeme jeho zvýšené množstvo v hypofýze [14].

Viaceré literárne údaje zhodne potvrdzujú, že metformín pri dlhodobom podávaní (minimálne 3 mesiace) ovplyvňuje hladiny TSH.

U diabetikov a prediabetikov s primárnou hypotyreózou suprimoval TSH bez ohľadu na to, či títo jedinci už boli na substitučnej liečbe hypotyreózy [15–18] alebo nie [16,18–26]. U diabetikov bez tyreopatie pozorujeme buď pokles [27] alebo neznemené TSH [16,19,28]. Pokles sérových hladín TSH bol rovnako zaznamenaný aj po podávaní metformínu u hypotyreózných žien so syndrómom polycystických ovárií, u ktorých sa DM2T vyskytuje často [29,30].

Vzťah medzi metformínom a TSH sa pokúša vysvetliť viacero hypotéz, zatiaľ bez jednoznačného záveru. Tou najpravdepodobnejšou sa zdá byť už spomínaná inhibícia AMPK v hypotalame, čo by malo viesť ku kontraregulačným mechanizmom – zvýšená produkcia tyreoidálnych hormónov, a tým následný pokles TSH. V nijakej štúdií však doteraz významný vzostup tyreoidálnych hormónov nebol potvrdený [13,31,32].

Ďalšia štúdia so 66 pacientmi diabetikmi s benignými uzlami v ŠŽ poukázala na zaujímavý fakt, že minimálne 6-mesačným pôsobením metformínu sa veľkosť uzlov znižuje, a to až o 30 %, a po pridaní levotyroxínu do dlhodobej liečby až o 55 %. I tu bolo pozorované znížené TSH a normálne T3 a T4. Po následnom

3-mesačnom vynechaní metformínu sa TSH vrátilo do normálu bez ohľadu na ďalšie podávanie levotyroxínu alebo jeho vynechanie [33]. Ani príčina tejto skutočnosti nebola zatiaľ uspokojivo vysvetlená. Sú nevyhnutné ďalšie pozorovania.

Obdobne aj struma, difúzna i uzlová, regreduje po podávaní metformínu, no potvrdilo sa to zatiaľ iba u diabetikov ženského pohlavia [34]. Vysvetlením môže byť častejší výskyt nikotinizmu u mužov [35]. Ten sa spolupodieľa na vzniku strumy [36]. Efekt metformínu na znižovanie objemu ŠŽ teda môže byť narušovaný fajčením [34].

Ako už bolo spomínané, predpokladá sa, že zvýšená hladina inzulínu a s ňou spojená inzulínová rezistencia sa môžu podieľať na vzniku karcinómu ŠŽ u diabetikov [37]. Čínska štúdia Tsenga z roku 2013, ktorá rozdelila pacientov diabetikov podľa dĺžky trvania ich základného ochorenia na dve skupiny (< 5 rokov a > 5 rokov), potvrdila znížené riziko vzniku malignity u pacientov s DM2T v trvaní < 5 rokov, u druhej skupiny sa prevalencia karcinómu nelíšila od nediabetickej populácie. Autor sa domnieva, že i keď diabetici 2. typu majú v prvých rokoch trvania choroby zvýšenú produkciu inzulínu a výraznú inzulínovú rezistenciu, môžu mať redukované riziko vzniku tyreopatie, a to z dôvodu užívania metformínu, ktorý znižuje inzulínovú rezistenciu a sérové koncentrácie inzulínu. Metformín navyše redukuje hladinu TSH, podieľa sa na regresii nodulov (ktoré môžu potenciálne malignizovať), brzdí rast karcinómových buniek, takže je potenciálnym liečivom nielen diabetu [38].

Chen et al sa zaoberali aj diabetikmi liečenými metformínom a zistili, že títo pacienti majú pomalšiu progresiu ochorenia. Záver o ochrannom účinku metformínu pred karcinómom však v tomto prípade nebolo možné vyvodit', pretože výsledky tejto časti štúdie neboli významné [39].

Prehľad všetkých štúdií, ktoré skúmali vplyv metformínu na ŠŽ, uvádza tab.

## Deriváty sulfonylurey a tyreopatie

Tseng (2013) sa domnieva, že deriváty sulfonylurey môžu byť pre ŠŽ v protiklade s metformínom potenciálne karcinogénne [38].

Dnes už nepoužívaná 1. generácia derivátov sulfonylurey (acetoamid, karbutamid, chlórpropamid, glycyklamid, metahexamid, tolazamid, tolbutamid) mala antityreoidálny efekt a bola u ľudí strumigénna [40,41]. Viedla k subklinickej alebo klinickej hypotyreóze s elevovaným TSH. Preukázalo sa, že zvýšené TSH, i keď je to zvýšenie ešte vo fyziologickom rozmedzí, zvyšuje riziko karcinómu ŠŽ [42]. Teda tyreoidálna malignita mohla byť indukovaná dlhodobým užívaním prvej generácie derivátov sulfonylurey cestou trvale zvýšeného TSH.

U 2. generácie tohto perorálneho antidiabetika (glibenklamid, gliklazid, gliquidon) bol zatiaľ popísaný len zriedkavo sa vyskytujúci strumigénny efekt na podklade tvorby eufunkčných uzlov [43], porucha funkcie ŠŽ pozorovaná nebola [44].

U 3. generácie (glimepirid) tyreopatie neboli pozorované vôbec.

Nakoľko je sulfonylurea inzulínové sekretagogum, zvyšuje u diabetika hladinu inzulínu. Hladina inzulínu je pochopiteľne zvýšená aj u takého diabetika, ktorému

**Tab | Vplyv metformínu na štítnu žľazu. Upravené podľa [9,15–19,21–30,33,50]**

charakteristika súboru	N	výsledok	štúdia
diabetici 2. typu s hypotyreózou na stabilných dávkach levotyroxínu	4	iniciálna liečba metformínom spôsobila supresiu TSH na podnormálne hodnoty	[15]
obézne postmenopauzálna diabetičky 2. typu s neliečenou primárnou hypotyreózou	8	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH	[19]
diabetici 2. typu s hypotyreózou na substitučnej liečbe levotyroxínom, neliečenou subklinickou hypotyreózou liečby a bez tyreopatie	101	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH u hypotyreózných diabetikov s aj bez substitučnej liečby, nie však u diabetikov bez tyreopatie	[16]
eutyreózní diabetici 2. typu s uzlami v ŠŽ	66	liečba metformínom spôsobila regresiu uzlov	[33]
nadhmotnostné alebo obézne ženy so syndrómom polycystických ovárií a neliečenou subklinickou hypotyreózou	27	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH	[29]
ženy so syndrómom polycystických ovárií s hypotyreózou na substitučnej liečbe levotyroxínom, subklinickou hypotyreózou bez substitučnej liečby a bez tyreopatie	33	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH u všetkých žien	[30]
diabetici 2. typu s hypotyreózou na substitučnej liečbe a bez tyreopatie	393	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH u všetkých diabetikov	[17]
diabetičky 2. typu bez tyreopatie	828	liečba metformínom nespôsobila žiadne zmeny TSH ani nijako neovplyvnila funkciu ŠŽ	[28]
nadhmotnostní alebo obézni jedinci s alebo bez DM2T	108	liečba metformínom spôsobila u diabetikov supresiu TSH na podnormálne hodnoty	[9]
diabetici 2. typu s neliečenou subklinickou hypotyreózou a nediabetici so subklinickou hypotyreózou	54	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH	[22]
diabetici 2. typu s neliečenou hypotyreózou a bez tyreopatie	65 626	liečba metformínom spôsobila u diabetikov s hypotyreózou supresiu TSH, nie však u diabetikov bez tyreopatie	[21]
diabetici 2. typu s neliečenou hypotyreózou a bez tyreopatie	922	liečba metformínom spôsobila nižšiu prevalenciu novozistenej hypotyreózy	[20]
pacienti s prediabetom	89	metformín spôsobil supresiu TSH u tých prediabetikov, ktorí mali iniciálnu hladinu TSH $\geq 2,5 \mu\text{U/ml}$	[50]
diabetici 2. typu bez tyreopatie	278	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH	[27]
diabetici 2. typu s neliečenou subklinickou hypertyreózou	42	liečba metformínom mala len zanedbateľný vplyv na tyroidálny status	[23]
prediabetičky so syndrómom polycystických ovárií a neliečenou subklinickou hypotyreózou	24	metformín parciálne upravoval hypotyreózu	[24]
diabetici 2. typu liečení amidaronom s liečenou a neliečenou subklinickou hypotyreózou	48	metformín parciálne upravoval hypotyreózu	[18]
diabetičky 2. typu s interferénom indukovanou neliečenou subklinickou hypotyreózou a Hashimotovou tyreoiditídou v štádiu neliečenej subklinickej hypotyreózy	20	efekt metformínu na hladinu TSH bol silnejší u diabetičiek s interferénom indukovanou tyreoiditídou ako u diabetičiek s Hashimotovou tyreoiditídou	[25]
diabetici 2. typu s neliečenou subklinickou hypotyreózou	35	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH u žien, u mužov nie	[26]

N – počet pacientov

je inzulín aplikovaný exogénne. Je zaujímavé, že priame podávanie humánneho inzulínu či jeho analóga nevedie k zvýšenému riziku vzniku tumoru. To môže byť vysvetlené rozdielnymi účinkami inzulínu na ŠŽ. Inzulín môže augmentovať priebeh transkripcie TSH [45] a súčasne redukovať sérové koncentrácie TSH pravdepodobne efektom hypoglykémie, ktorá spôsobuje útlm sekrečnej aktivity hypofýzy [46]. Sulfonylurea teda činnosť ŠŽ tlmí aj povzbudzuje. Prečo je teda rozdielne riziko malignity u diabetikov na derivátoch sulfonylurey 1. generácie a inzulíne, je otázne. Zrejme samotný inzulín a z neho vyplývajúca inzulínová rezistencia nie sú jedinými faktormi proliferácie tyreoidálnych buniek [39].

## Glitazóny a tyreopatie

Vplyv dnes už málo používaných glitazónov na ŠŽ je viac menej zanedbateľný.

Menaka et al popísali 4 prípady indických pacientov s autoimunitným postihnutím ŠŽ a endokrinnou orbitopatiou, ktorí v terapii DM užívali glitazóny. Všetci 4 boli muži, 3 z nich mali Graves-Basedowovu chorobu a 1 Hashimotovu tyreoiditídu v štádiu hypertyreózy. Tyreopatia sa u nich objavila po 3–4 mesiacoch užívania glitazónov. 2 z nich boli potom liečení medikamentózne, ďalší 2 podstúpili chirurgickú dekompresiu [47].

Aký vplyv majú glitazóny na karcinóm ŠŽ, bolo zatiaľ skúmané iba v jednej štúdií. Tseng na vzorke vyše 100 000 diabetikov typu 2 užívajúcich rosiglitazón dokázal, že títo jedinci majú štatisticky nižšiu pravdepodobnosť vzniku karcinómu, a to o 0,2 % oproti diabetikom, ktorí glitazóny nikdy neužívali [38].

## Injektabilné analógy receptorov GLP1 a tyreopatie

Bolo realizovaných celkovo 25 štúdií s liraglutidom a exenatidom skúmajúcich ich prípadný vzťah k štítnej žľaze. Ani jedna štúdia nepotvrdila žiadne riziko tyreopatie.

Určité znepokojenie ale vyvolávajú animálne štúdie. Liraglutid a exenatid dlhodobo podávané hľadavcom vo veľmi vysokých dávkach spôsobovali karcinóm z C-buniek. Naopak, štúdie realizované na makakoch jávskych nezistili žiadne riziko tyreopatie, hoci pokusným zvieratám boli analógy peptidu podobnému glukagónu 1 (glukagon-like peptid 1 – GLP1) podávané denne až 87 týždňov v dávkach 60-násobne vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre človeka. Ďalšia štúdia, kedy boli opiciam podávané až 500-násobne prekročené maximálne odporúčané denné dávky dulaglutidu počas 52 týždňov, taktiež nepriniesla žiadny dôkaz o možnom malígnom bujnení [48].

O vplyve iných perorálnych antidiabetík na ŠŽ zatiaľ nie sú nijaké údaje.

## Záver

Existuje mnoho hypotéz, prečo DM2T spôsobuje rôzne tyreopatie. Príčinou vzniku tyreopatie nemusí byť len dlhodobé pôsobenie samotnej hyperglykémie, vzťah môže byť aj nepriamy, cez vedľajšie účinky niektorých antidiabetík.

Z toho dôvodu by každý diabetik 2. typu starší ako 35 rokov mal mať aspoň 1-krát za 5 rokov vyšetrenú hladinu TSH [49].

## Literatúra

1. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al. Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier: Philadelphia 2010: 1329–1358. ISBN 978-14-3770-324-5.
2. Vondra K, Vrbíková J, Zamrazil V. Diabetes mellitus a onemocnení štítnej žľazy. In: Stárka L et al. Pokroky v endokrinológii. Maxdorf: Praha 2007: 656–668. ISBN 978-80-7345-129-5.
3. Pelikánová T. Endokrinný pankreas a diabetes mellitus. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I et al. Všeobecná a klinická endokrinológia. Academic Electronic Press: Bratislava 2004: 567–750. ISBN 80-88880-58-0.
4. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. J Thyroid Res 2011; 2011: 439463. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/439463>.
5. Chen TM, Lin CC, Huang PT et al. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26(5): 858–865. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06664.x>.
6. Díez JJ, Sánchez P, Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011; 119(4): 201–207. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271691>.
7. Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Alkharfy KM et al. Urinary iodine is associated with insulin resistance in subjects with diabetes mellitus type 2. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012; 120(10): 618–622. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323816>.
8. Díez JJ, Iglesias P. Subclinical hyperthyroidism in patients with type 2 diabetes. Endocrine 2012; 42(1): 157–163. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271691>.
9. Kouidhi S, Berhouma R, Ammar M et al. Relationship of thyroid function with obesity and type 2 diabetes in euthyroid Tunisian subjects. Endocr Res 2013; 38(1): 15–23. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/07435800.2012.699987>.
10. Sousa Vergara Palma CC, Pavesi M, Guedes Nogueira V et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2013; 5: 58. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-5-58>.
11. Balkan F, Onal ED, Usluogullari A et al. Is there any association between insulin resistance and thyroid cancer? A case control study. Endocrine 2014; 45(1): 55–60. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-013-9942-x>.
12. Sotak Š, Lazúrová I, Felšöci M. Výskyt diabetes mellitus 2. typu u pacientov s autoimunitnou tyreoiditídou v štádiu hypothyreózy. Vnit Lek 2018; 64(3): 232–235.
13. Lim CT, Kola B, Corbonits M. AMPK as a mediator of hormonal signalling. J Mol Endocrinol 2010; 44(2): 87–97. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1677/JME-09-0063>.
14. Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. Pharmacol Rep 2010; 62(5): 956–965. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70357-1>.

15. Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. Thyrotropin suppression by metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 225–227. <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1210>>.
16. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I et al. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients. Differences between euthyroid, untreated hypothyroid and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1589–1590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0273>>.
17. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I. Thyrotropin levels in diabetic patients on metformin treatment. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(2): 261–265. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0225>>.
18. Krysiak R, Gilowska M, Szkróbka W et al. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with type 2 diabetes and amiodarone-induced hypothyroidism. *Pharmacol Rep* 2016; 68(2): 490–494. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2015.11.010>>.
19. Isidro ML, Penín M, Nemiña R et al. Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *Endocrine* 2007; 32(1): 79–82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-007-9012-3>>.
20. Distiller LA, Polakow ES, Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabet Med* 2014; 31(2): 172–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12342>>.
21. Fournier JP, Yin H, Yu OH et al. Metformin and low levels of thyroid-stimulating hormone in patients with type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2014; 186(15): 1138–1145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.140688>>.
22. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I et al. Metformin-induced thyrotropin suppression is not associated with cardiac effects. *Hormones (Athens)* 2014; 13(2): 252–258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF03401339>>.
23. Krysiak R, Okopień B. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in women with polycystic ovary syndrome and subclinical hypothyroidism. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(1): 45–49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcph.373>>.
24. Krysiak R, Skróbka W, Okopień B. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with type 2 diabetes and subclinical hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123(4): 205–208. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1398621>>.
25. Krysiak R, Skróbka W, Okopień B. The effect of metformin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in women with interferon-induced hypothyroidism: A pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124(2): 71–76. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1565207>>.
26. Krysiak R, Skróbka W, Okopień B. Sex-dependent effect of metformin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in patients with subclinical hypothyroidism. *Pharmacol Rep* 2016; 68(6): 1115–1119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2016.07.002>>.
27. Santos-Palacios S, Brugos-Larumbe A, Guillen-Grima F et al. Does metformin have a “buffer effect” on serum TSH levels in euthyroid diabetic patients? *Hormones (Athens)* 2015; 14(2): 280–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1559>>.
28. Díez JJ, Iglesias P. 2013 Relationship between serum thyrotropin concentrations and metformin therapy in euthyroid patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol* 2013; 78(4): 505–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04468.x>>.
29. Morteza Taghavi S, Rokni H, Fatemi S. Metformin decreases thyrotropin in overweight women with polycystic ovarian syndrome and hypothyroidism. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8(1): 47–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1479164110391917>>.
30. Rotondi M, Cappelli M, Magri F et al. Thyroid effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(3): 378–381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04042.x>>.
31. López M, Varela L, Vázquez MJ et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med* 2010; 16(9): 1001–1008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm.2207>>.
32. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(1): 1–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x>>.
33. Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E et al. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 9(1): 69–75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/met.2010.0026>>.
34. Ittermann T, Markus MRP, Schipf S et al. Metformin inhibits goitrogenous effect of type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(1): 9–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0101>>.
35. Schipf S, Schmidt CO, Alte D et al. Smoking prevalence in type 2 diabetes: results of the Study of Health in Pomerania and The German National Health Interview and Examination Survey. *Diabet Med* 2009; 26(8): 791–797. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02784.x>>.
36. Völzke H, Schwahn C, Kohlmann T et al. Risk factors for goiter in a previously iodine-deficient region. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2005; 113(9): 507–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-865741>>.
37. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1674–1685. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0666>>.
38. Tseng CH. Rosiglitazone may reduce thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Ann Med* 2013; 45(8): 539–544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2013.851865>>.
39. Chen TM, Lin CC, Huang PT et al. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 26(5): 858–865. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06664.x>>.
40. Nikkilä EA, Jakobson T, Jokipii SJ et al. Thyroid function in diabetic patients under long-term sulfonylurea treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1960; 33: 623–629. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/acta.0.XXXIII0623>>.
41. Sugrue DD, McEvoy M, Drury MI. Thyroid disease in diabetics. *Postgrad Med J* 1982; 58(685): 680–684. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.58.685.680>>.
42. Kim HK, Yoon JH, Kim SJ et al. Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(3): 472–477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12027>>.
43. Güney E, Efe B, Akalin A et al. Thyroid Disease in Diabetes Mellitus. *Turk J Endocrinol Metab* 1999; 3(3): 119–122.
44. Merkhani MM. The effects of glibenclamide on thyroid function tests in type 2 diabetic patients. *Iraq J Pharm* 2013; 13(2): 56–61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33899/iph.2013.86556>>.
45. Hu N, Gutschmann A, Herbert DC et al. Heterozygous Rb-1 delta 20/+ mice are predisposed to tumors of the pituitary gland with a nearly complete penetrance. *Oncogene* 1994; 9(4): 1021–1027.
46. Schultes B, Oltmanns KM, Kern W et al. Acute and prolonged effects of insulin-induced hypoglycemia on the pituitary-thyroid axis in humans. *Metabolism* 2002; 51(10): 1370–1374. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/meta.2002.35193>>.
47. Menaka R, Sehgal M, Lakshmi M et al. Thiazolidinedione precipitated thyroid associated ophthalmopathy. *J Assoc Physicians India* 2010; 58: 255–257.
48. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists. *Rev Diabet Stud* 2014; 11(3–4): 202–230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2014.11.202>>.
49. Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *J Diabetes Res* 2013; 390534. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/390534>>.
50. Karimifar M, Aminorroaya A, Amini M et al. Effect of metformin on thyroid stimulating hormone and thyroid volume in patients with prediabetes: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci* 2014; 19(11): 1019–1026.



# COVID-19: téma dňa

## COVID-19: the topic of the day

Viera Doničová  
HUMAN-CARE, s.r.o., Košice

### Súhrn

COVID-19 je vírusové ochorenie, ktoré sa môže manifestovať vo forme pneumónie, ale môže postihovať celé orgánové systémy. Medzi najčastejšie komplikácie patrí tromboembolická choroba a až 20% pacientov má postihnutie srdca. Po prekonaní ochorenia vzniká imunita, ale sú známe aj prípady relapsu ochorenia. Komorbidity ako diabetes, chronické ochorenia pľúc a vyšší vek zvyšujú riziko závažnejšieho priebehu ochorenia a potrebu nemocničnej liečby. Na Slovensku vláda zaviedla prísne opatrenia s cieľom znížiť a spomaliť priebeh COVID-19. Práca na diabetologickej ambulancii sa má riadiť Metodickým usmernením hlavného odborníka pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti v diabetologickej ambulancii počas pandémie COVID-19. Diabetickí pacienti ako riziková skupina obyvateľov potrebujú v tomto období starostlivosť a vedenie liečby špecialistom s cieľom dosahovať uspokojivú metabolickú kompenzáciu.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – komorbitita – korona vírus – SARS-CoV-2 – vakcinácia

### Summary

COVID-19 is a viral disease, which can manifest as atypical pneumonia but may affect different organ systems. The most often complication is a thromboembolic disease and myocardial damage. After recovery a specific protective antibodies are present to protect the person from reinfection, but the cases of relapse of COVID-19 are published in South Korea. Comorbidities as diabetes, chronic pulmonary disease and higher age are in correlation with a more serious picture requiring treatment in hospital setting. In Slovakia the government introduced strict measures to decrease and slow the COVID-19 spreading. In the diabetology practice is applied the Methodic guide of the main specialist for diabetology and metabolic disorders during COVID-19 pandemic. Diabetic patients as the group with a higher risk need in this period management and care by specialists to achieve acceptable metabolic control.

**Key words:** corona virus – diabetes comorbidity – SARS-CoV-2 – vaccination

✉ doc. MUDr. Viera Doničová, PhD., MBA | diabetolog@gmail.com | www.diabetolog.com

Doručené do redakcie | Received 1. 4. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 15. 4. 2020

### Úvod

Nový koronavírus koronavírus-2 (SARS-CoV-2) z roku 2019 zapríčiňuje závažný akútny respiračný syndróm, pričom choroba s ním spojená sa nazýva COVID-19. Patrí do známej skupiny, v ktorej sú vírusy ako SARS a MERS. Predstavuje nový kmeň koronavírusu, ktorý bol identifikovaný v Číne na konci minulého roka. Investigátorský novinár „Epoch Time“ Joshua Filip zdokumentoval priebeh udalostí od prvého objavenia korona vírusu vo Wu-chane, kde prvý pacient, u ktorého bola diagnostikovaná pneumónia „neznámeho pôvodu“ 30. 12. 2019, nemal preukázaný styk so zdrojom na trhu vo Wu-

chane. Pôvod vírusu COVID-19 sa totiž dával do súvislosti s kontaktom s netopiermi, na ktorých boli diagnostikované v minulosti vírusy SARS aj HIV. Ale z prvých 41 prípadov hospitalizovaných vo Wu-chane 14 nemalo vzťah k trhu s predajom zvierat vo Wu-chane, na ktorom netopiere nie sú predajnými artiklom. Nie je nateraz dokázané, či sa vírus skutočne preniesol na človeka zo zvierat ako zoonóza. V čínskom virologickom laboratóriu vo Wu-chane bol dňa 11. 1. 2020 prvýkrát odkrytý genóm nového vírusu. 26. 1. 2020 bol zo vzoriek postihnutých pacientov prvýkrát izolovaný a presne zmapovaný nový vírus, ktorý má 89,1% analógiu vírusu SARS a zostáva-

júcu s vírusom HIV. Hlavnou časťou vírusu – nástrojom invázie, ktorá umožňuje jeho šírenie a vstup do ľudských buniek, je Spike proteín, ktorý sa viaže na ACE2-receptory a umožňuje vstup vírusu do ľudských buniek.

Vo Wu-chane je situované špičkové virologické laboratórium, ktoré sa niekoľko rokov venuje výskumu koronavírusov. Shi Zhengli, ako jeden z hlavných expertov daného pracoviska, už v roku 2015 publikovala výsledky výskumu syntetického vírusu, ktorý realizovala aj na primátoch. Pôvod vírusu COVID-19 sa intenzívne skúma a vlády USA, Indie a Anglicka podali právnu žalobu na Čínsku komunistickú stranu za zanedbanie a vedomé neinformovanie celého sveta o COVID-19 a požadujú ekonomickú kompenzáciu.

## Príznaky a priebeh ochorenia, liečba

Ochorenie je vysoko infekčnou nákazou, ktorá sa prenáša vzduchom z človeka na človeka, alebo kontaktom rukami s prenosom do oblasti očí, úst. Spôsobuje akútne respiračné ochorenie – vírusovú pneumóniu. U nakazeného sa môžu prejaviť príznaky virózy, resp. klasických respiračných ochorení, napr. chrípky – teplota > 38 °C, kašeľ, nádcha, bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť hlavy, sťažené dýchanie a únava. V niektorých prípadoch sa objaví aj zápal pľúc. Diskutuje sa, že existujú dva rôzne fenotypy pneumónie, pričom by sa mal zvoliť pre každú z nich iný liečebný postup. Liečebný algoritmus ako napr. kombinácia antivirov, antibiotík, či kortikoidov alebo aj dĺžka riadenej ventilácie sa v jednotlivých krajinách líšia (Taliansko, Nemecko, Španielsko).

Inkubačná doba pri tomto type koronavírusu je zvyčajne 2–21 dní. Infekcia má vysokú kontagiozitu a vírus dokáže pretrvať vo vzduchu aj 4 a viac hodín, na povrchu kovu, dreva až 3 dni. Nakazený človek bez akýchkoľvek príznakov je infekčný a aj po vyliečení sú popísané prípady pozitIVITY s možnosťou šírenia nákazy v trvaní aj 3 týždňov. Za neinfekčného a vyliečeného sa považuje pacient, ktorý ma negatívne aspoň dva testy na COVID-19 počas 24 hodín.

Ochorenie dokáže postihnúť celé orgánové systémy: vyvoláva u 20 % komplikácie na srdci v podobe nekróz, môže napadnúť obličky. Zasahuje do koagulačnej kaskády a tromboembolická choroba je prvou najčastejšou komplikáciou. Môže viesť k vzniku disseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Ochorenie COVID-19 nie je obyčajnou chrípkou a nie je len pneumóniou, alebo akútnym respiračným distress syndrómom, ale ide o systémové ochorenie.

V poslednej publikácii sa objavila informácia z Južnej Kórei, že u 92 už pacientov vyliečených z COVID-19 došlo k relapsu ochorenia. Predpokladalo sa totiž, že vyliečených jedincov po prekonanej COVID-19 infekcii

chránia vzniknuté špecifické protilátky, ktoré sa môžu použiť aj na liečbu chorých pacientov. Teória relapsu by znamenala, že vírus pretrváva v bunkách a dokáže sa za určitých podmienok reaktivovať. Znamenalo by to, že oslobodenie od COVID-19 by donieslo iba cieľené špecifické očkovanie. V celosvetovom merítku 56 (72 %) developerov očkovacej látky sú privátne/farmaceutické vývojové tímy (medzi nimi Janssen, Sanofi, Pfizer and GlaxoSmithKline) a 22 (28 %) projektov je vedených akademickými precoviskami a neziskovými organizáciami. Klinické skúšania je potrebné urobiť vo všetkých fázach 1–3 na odkrytie možných nežiadúcich účinkov, čo vyžaduje čas a peniaze. Teoretický odhad na získanie použiteľnej vakcíny je 18 mesiacov.

## Komorbidity a rizikové faktory

Na porovnanie vplyvu veku a komorbidít u populácie pacientov z USA s COVID-19 bola realizovaná analýza 7 162 (5,8 %) k 28. marcu 2020. Medzi nimi 37,6 % pacientov malo jeden alebo viac z nasledovných rizikových faktorov/komorbidít. Tieto komorbidity boli bežné u pacientov, ktorí vyžadovali hospitalizáciu (71 %), liečbu na intenzívnych jednotkách (78 %) v porovnaní s tými, ktorí hospitalizáciu nevyžadovali (27 %). Najčastejšie sa vyskytujúce komorbidity boli diabetes mellitus, chronické ochorenia pľúc a ochorenia srdca [1]. Pacienti vo veku ≥ 65 rokov vyžadovali hospitalizáciu a pobyt na jednotkách intenzívnej starostlivosti 2- až 3-krát častejšie ako mladší pacienti vo veku 19–64 rokov.

Fajčenie výrazne zvyšuje šancu prepuknutia choroby. Dôvodom je nadmerná produkcia enzýmov, ktoré umožňujú koronavírusu dostať sa do pľúcnych buniek. Fajčiari a ľudia s chronickými pľúcnymi chorobami majú zvýšené hladiny enzýmu ACE 2, ktorý pomáha prenosu vírusu do buniek, v ktorých sa replikuje. Štatistiky dokumentujú, že mortalita a COVID-19 je väčšia u mužov ako u žien. V prípade USA tvoria muži až 60 % úmrtí na túto chorobu. Môže to súvisieť s faktom, že muži fajčia častejšie ako ženy. Podľa WHO fajčí 40 % mužov a 9 % žien. Diskutuje sa aj častejší kontakt ruka – ústa pri fajčení.

### COVID-19 a obezita

Britská vláda upozorňuje, že obézni ľudia vyžadujú častejšie hospitalizáciu súvisiacu s COVID-19 a obezita by mohla byť rizikovým faktorom závažnejšieho priebehu COVID-19.

### Diabetes jako rizikový faktor pre COVID-19

Nedostatočne kontrolovaná glykémia vytvára podmienky pre lepšie rozmnožovanie a šírenie vírusov všeobecne. Pri hyperglykémii dochádza k zníženiu humorálnej odpovede aj celulárnej imunity. Odporúča sa preto, aby dia-

betickí pacienti v čase pandémie dôsledne dodržiavali liečbu a monitoring glykémii, zabezpečili si dostatok liekov a boli v kontakte so svojím lekárom v prípade zhoršenia glykemických hodnôt alebo klinického stavu.

IDF, ADA, EASD vydalo odporúčania pre pacientov s diabetes ako predchádzať nakazeniu COVID-19, ako postupovať pri monitorovaní a selfmanažmente diabetes mellitus, aké otázky si pripraviť na lekára.

## Slovensko a COVID-19

Slovensko podobne ako Česká republika pristúpilo k prevencii šírenia COVID-19 opatreniami regulujúcimi pohyb obyvateľov, ochranou hraníc s povinnou karanténou všetkých pricestovaných ako aj ľudí, ktorí mali kontakt s pacientom s pozitívitou COVID-19. Povinné je používanie ochranných rúšok pri vstupe do obchodov s potravinami, do zdravotníckych zariadení, dopravných prostriedkov. Uzavreté sú obchody a veľká časť činností až na povolené výnimky. Všeobecne sa považuje, že včasné a dostatočné testovanie na prítomnosť COVID-19 je jedným z dôležitých faktorov, ktoré by mali pomôcť zníženiu a spomaleniu šírenia infekcie (aktuálne platné rozhodnutia, režimové opatrenia, usmernenia: <[http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=250](http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=250)>). Nedostatok ochranných prostriedkov, s ktorým bojujú všetky štáty, pomáha riešiť iniciatíva <<https://ktpomozeslovensku.sk>>. Viacero firiem a výrobcov mení svoje zameranie a začína vyrábať dezinfekčné prostriedky a ochranné rúška.

Podľa Klinického protokolu indikácií testovania SARS-CoV-2, ktoré vydalo MZ SR (<<https://korona.gov.sk/pdf/Klinicky-protokol-indikacie-testovania-SARS-CoV-2-2020-4-1.pdf>>), sú určené indikácie, za akých laboratória vykonávajú vyšetrenia hradené z verejného zdravotného poistenia. Sem patria napríklad pacienti s respiračnou infekciou, ak je priebeh infekcie dlhší ako 4 dni, ľudia s priamym kontaktom s človekom s potvrdenou infekciou COVID-19 či exponovaní zdravotníckimi pracovníkmi.

Ak pacient nespĺňa indikačné kritériá uvedené v mevanom protokole, môže byť vyšetrený v samoplatcovskom režime.

### Indikácie na testovanie COVID-19 [2]

- osoby s respiračnou infekciou, ak je priebeh infekcie dlhší ako 4 dni a ak nie je známa etiológia, resp. zdroj infekcie [1]
- skupiny občanov, ktoré majú nízku úroveň dodržiavania epidemiologických štandardov (vrátane seniorov nad 65 rokov) [1]
- pozitívna cestovateľská anamnéza pri skupinách, ktoré majú výnimku prechodu cez štátne hranice (napr. ná-

kladná, lodná doprava) a v prítomnosti respiračných príznakov s pretrvávaním miernych príznakov  $\geq 4$  dní (s/bez horúčky po dobu  $\geq 4$  dní) alebo pri známom úzkom kontakte [1]

- pacienti nad 65 rokov s respiračnou infekciou v zariadeniach sociálnych služieb alebo z krízovej linky [1]
- exponovaní zdravotníckimi pracovníkmi [3]
- bežný alebo úzky kontakt u zdravotníckeho pracovníka [2]
- bežný alebo úzky kontakt u člena psycho-sociálno-spirituálneho tímu pracujúceho v zdravotníckych zariadeniach alebo v ambulanciách alebo sociálnych službách alebo poskytujúceho terénnu službu podpory [3]
- deti s pozitívnou rodinnou anamnézou alebo cestovateľskou anamnézou alebo respiračnými príznakmi [2]
- tehotná žena, ak nemá skrining na SARS-CoV-2 pri dôvodnom podozrení alebo kontakte s členom, ktorý s ňou žije v spoločnej domácnosti [2]
- pacienti s COVID-19 v domácom prostredí s miernymi príznakmi [3]
- členovia ozbrojených zložiek MV SR a MO SR podľa špeciálne vypracovaného postupu
- pacient pred prepustením z hospitalizácie z nariadenia lekára [1]
- pacient po ukončení nariadenej karantény pre pozitívny záchyt COVID-19
- tehotné pacientky so susp. na COVID-19, ktoré prišli na pôrod akútne a majú respiračnú infekciu alebo kontakt [1]
- pacienti pred akútnym operačným výkonom v celkovej anestézii s respiračnou infekciou alebo známym úzkym kontaktom alebo z karantény [1]
- psychiatrickí pacienti s nejasným sociálnym statusom (nemožnosť zobrať objektívnu anamnézu), s akútnymi bludmi alebo schizofréniou [1]
- onkologickí pacienti pre HD-CHT, vysokodávkovanou RAT [2]
- pacienti pred transplantáciou kostnej drene alebo iných orgánov [3]
- test pred odberom z darcu pri autonehode [1]
- pacienti na OAIM a JIS, ktorí majú ARI + respiračnú infekciu (alebo známu anamnézu kontaktu, ev. karanténovaná osoba bez vyšetrenia PCR pri náhlom vývoji ARI), resp. s ARI s nejasnou etiológiou [2]
- zdravotníckimi pracovníkmi exponovaní (asymptomatickí) na exponovaných klinikách, napr. infektológia, OAIM, pľúcne oddelenie, centrálny príjem, ďalej pracujúcich na drive-in, urgentnom príjme, patológ/súdny lekár, ZZS, DZS; odobrať výter sa odporúča v 5. deň a 14. deň, ak sa jednalo o úzky kontakt, avšak na rizi-

kovom pracovisku, resp. v prvej línii zväžiť aj bežný kontakt (po dohovore s hygienikom), a rovnako aj úzky kontakt na nerizikovom pracovisku pri potvrdenom COVID-19 pacientovi [3]

- iní nezdravotnícki pracovníci vrátane sociálnych pracovníkov, psychológov, laborantov, členov upratovacích, prácich a ďalších technických služieb v zdravotníckych a sociálnych zariadeniach, ak je nameraná TT > 38 °C a sú prítomné príznaky respiračného ochorenia pri príchode na pracovisko [2]
- traumatické stavy so zmenou vedomia a neurčité stavy na základe rozhodnutia lekára [1]
- priame kontakty s potvrdenou koronavírusovou infekciou [2]
- pacienti indikovaní z krízovej linky [2]
- pacienti s COVID-19 v domácom prostredí, ak sa majú dobre a ich odber indikuje hygienik, pneumológ, všeobecný lekár alebo infektológ [3]

### Indikačné skupiny

- bezodkladné testovanie: odber vykonať ihneď, najneskôr do 6 hod a vyšetrenie do 12 hod [1]
- akútne testovanie: odber vykonať do 12 hod a vyšetrenie do 24 hod [2]
- odkladné testovanie: odber vykonať do 72 hod a vyšetrenie do 48 hod [3]

Z údajov k 13. 4. 2020 na Slovensku bolo realizovaných 27 981 negatívnych testov. Pozitívne výsledky boli u 742 ľudí a 107 ľudí bolo vyliečených (<[http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=250](http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=250)>) [3].

Slovensko sa snaží aktivovať svoje sily a zdroje v boji proti COVID-19. Aj na Slovensku sa vyvíja očkovacia látka.

Unikátnym je aj systém neinvazívnej trojhladinovej ventilácie, ktorá vznikla na Slovensku a pri použití ktorej bola úmrtnosť na SARS 4-krát nižšia v porovnaní s klasicky používanou ventiláciou [5].

Pre prácu na diabetologických ambulanciách bolo vydané Metodické usmernenie hlavného odborníka pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti v diabetologickej ambulancii počas pandémie COVID-19 – základné postupy <<https://korona.gov.sk/pdf/MU-DM-20-3.pdf>> [4].

### Záver

COVID-19 mení životy nás aj našich pacientov. Mení prevádzku a postupy na našich ambulanciách. Každý deň prichádzajú nové informácie od odborných a iných organizácií, usmernenia, webináre, príspevky na blogoch z rôznych krajín s dokumentovanými klinickými prípadmi. Vírus odhaľuje svoje účinky na ľudský organizmus a na celú spoločnosť. Ovplyvňuje a ohrozuje životy a vyvracia ekonomiku na celom svete. Globálna vírusová vojna sa šíri na celý svet oveľa rýchlejšie ako sme predpokladali. Všetci si želáme, aby sme zomknutím a spoločnými silami dokázali všetky ťažkosti prekonať a pomôcť našim pacientom aj v týchto náročných časoch.

### Literatúra

1. BaumSG, reviewing Chow N et al. How Comorbidities Affect COVID-19SeverityintheU.S.MMWRMorbMortalWklyRep2020Apr3. Dostupné z WWW: <<https://www.jwatch.org/na51296/2020/04/03/how-comorbidities-affect-covid-19-severity-us>>.
2. Indikácie testovania na Covid-19. Dostupné z WWW: <<https://www.korona.gov.sk/pdf/Klinicky-protokol-indikacie-testovania-SARS-CoV-2-2020-4-1.pdf>>.
3. Aktuálny výskyt COVID-19 na Slovensku. Dostupné z WWW: <[http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=250](http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=250)>.
4. Metodické usmernenie pre diabetológiu. Dostupné z WWW: <<https://www.korona.gov.sk/pdf/MU-DM-20-3.pdf>>.
5. Candík P, Depta F, Imreze S et al. Minute Ventilation Stabilization During All Pressure-Control / Support Mechanical Ventilation Modes. *Physiol Res* 2020. Dostupné z WWW: <<https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/prepress/934122.pdf>>.

# Porovnanie kardiovaskulárnych štúdií s receptorovými agonistami GLP1 a ich implikácia do klinickej praxe

## Comparison of cardiovascular studies with GLP-1 receptor agonists and their implication for clinical practice

Zbynek Schroner  
SchronerMED s.r.o., Košice

### Súhrn

Väčšina diabetikov 2. typu je v pásme vysokého alebo veľmi vysokého kardiovaskulárneho (KV) rizika, aj keď ešte nemajú manifestné KV-ochorenie. V súčasnosti ešte prebiehajú, ale väčšinou už boli ukončené veľké klinické dlhodobé randomizované štúdie zamerané na vplyv agonistov GLP1 receptorových agonistov (GLP1 RA) na KV-morbiditu a mortalitu. Liečba GLP1 RA vykazuje viaceré multiorgánové benefity. V rámci individualizovaného prístupu liečba GLP1 RA by mala byť preferovaná už vo včasných štádiách diabetes mellitus 2. typu, so subklinickými prejavmi aterosklerózy, zatiaľ bez manifestného KV-ochorenia.

**Kľúčové slová:** agonisty GLP1-receptorov – diabetes mellitus 2. typu – implikácie štúdií – kardiovaskulárne štúdie

### Summary

Majority of patients with type 2 diabetes mellitus are in range of high or very high cardiovascular (CV) risk also in absence of manifest CV disease. At present are ongoing or mainly finished large clinical, long-term, randomised studies with the aim to assess influence of GLP-1 receptors agonists on CV morbidity and mortality. In context of individual approach, therapy with GLP-1 receptors agonists should be preferably used in early stages of type 2 diabetes mellitus, with subclinical manifestations of atherosclerosis, but without manifest CV disease.

**Key words:** cardiovascular studies – GLP-1 receptors agonists – implications of studies – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 15. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

### Úvod

Väčšina diabetikov 2. typu je v pásme vysokého alebo veľmi vysokého kardiovaskulárneho (KV) rizika, aj keď ešte nemajú manifestné KV-ochorenie (KVO). V súčasnosti hlavným cieľom komplexnej liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je znížiť ich celkové KV-riziko. Z pohľadu vplyvu na KV-riziko sú preto v poslednom období hodnotené aj všetky typy novej anti-diabetickej liečby, aj terapia agonistami GLP1-receptorov (GLP1 RA). GLP1 RA nie sú degradované enzýmom dipeptidyl peptidáza 4 (DPP4), viažu sa na receptory GLP1 a spôsobujú ich aktiváciu. Po ich podaní dochádza až k 5-násobnému zvýšeniu cirkulujúcich hladín aktív-

neho GLP1. V súčasnosti ešte prebiehajú, ale väčšinou už boli ukončené veľké klinické dlhodobé randomizované štúdie zamerané na vplyv GLP1 RA na KV-morbiditu a mortalitu [1].

### Stručný prehľad ukončených štúdií s GLP1 RA

#### Štúdia ELIXA

Cieľom štúdie ELIXA bolo zistiť účinky lixisenatidu na KV-výsledky u pacientov s DM2T, ktorí prekonalí v nedávnej minulosti akútny koronárny syndróm (AKS). Do štúdie bolo zaradených viac než 6 000 pacientov

s DM2T, ktorí maximálne 6 mesiacov pred zaradením do štúdie prekonalí AKS. Medián sledovania pacientov bol 2 roky. Pacienti boli randomizovaní do vetvy liečenej lixisenatidom v dávke 20 µg denne alebo do vetvy placebovej. Primárnym kombinovaným cieľom bol čas do výskytu nefatálneho infarktu, cievnej mozgovej príhody, hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Výsledky tejto štúdie boli prvýkrát prezentované na 75. kongrese ADA v Bostone v roku 2015. V štúdií bolo preukázané, že lixisenatid má v porovnaní s placebom na primárny cieľ neutrálny vplyv. Horná hranica pre primárny KV-výsledok bola 1,17;  $p < 0,001$  pre noninferioritu. Liečba lixisenatidom viedla k mierne významnejšiemu zlepšeniu kompenzácie DM a zníženiu hmotnosti (o 0,7 kg). Zaujímavým zistením bolo spomalenie progresie mikroalbuminúrie u pacientov liečených lixisenatidom. Z hľadiska bezpečnosti nedošlo pri liečbe lixisenatidom k zvýšeniu výskytu akútnej pankreatitídy, nádorov alebo srdcového zlyhania a tepová frekvencia sa zvýšila iba o 0,4 tepu/min [2].

### Štúdia LEADER

Štúdia LEADER bola randomizovaná medzinárodná multicentrická dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia. Jej cieľom bolo zistiť efekt GLP1 RA – liraglutidu v porovnaní s placebom na incidencia KV-príhody u 9 340 pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom po pridaní k predchádzajúcej štandardnej antidiabetickej, antihypertenzívnej, hypolipidemickej a antitrombotickej liečbe. V štúdií LEADER bola štandardná liečba výrazne vyťažaná. Štúdia bola primárne dizajnovaná podľa požiadaviek regulačných úradov (Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv/Food and Drug Administration – FDA) ako štúdia noninferiority, aby bola dokázaná noninferiorita liraglutidu vs placebo vo vzťahu k primárnemu KV-výsledku. Po dokázaní noninferiority vs placebo na hladine štatistickej významnosti  $p < 0,001$  bola vykonaná štatistická analýza na zistenie superiority voči placebovej skupine. Primárny kompozitný KV-výsledok v štúdií LEADER zahŕňal úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálnu cievnu mozgovú príhodu (CMP). V štúdií sa jednalo o pacientov s vysokým KV-rizikom (približne 20 % z celkového počtu), resp. už s prekonanou KV-príhodou (približne 80 % z celkového počtu). K hlavným inklúznym kritériám v štúdií LEADER patrilo, že pacienti starší ako 50 rokov museli mať buď preukázané KVO alebo chronické renálne zlyhanie a pacienti starší ako 60 rokov museli mať prítomný aspoň jeden KV-rizikový faktor. V štúdií došlo k významnému zníženiu rizika primárneho KV-výsledku o 13 %. Čo sa týka ovplyvnenia jednotlivých komponentov primárneho KV-výsledku, v štúdií LEADER nebol významný rozdiel vo výskyte

IM alebo CMP medzi liraglutidovou a placebovou skupinou. V štúdií liraglutid viedol k významnému poklesu KV-mortality o 22 % a celkovej mortality o 15 %. Vplyv na srdcové zlyhávanie nebol zistený. Veľmi zaujímavé sú aj renálne výsledky v uvedenej štúdií. Čo sa týka bezpečnostných parametrov, celkový výskyt nežiaducich účinkov v štúdií LEADER medzi skupinou liečenou liraglutidom a placebom sa nelíšil, v skupine liečenej liraglutidom bol nižší výskyt hypoglykémii vrátane ťažkých. Naopak výskyt cholecystolitiázy bol v skupine liečenej liraglutidom mierne vyšší. Výskyt opakovane diskutovaných možných nežiaducich účinkov inkretinovej liečby – pankreatitídy, karcinómu pankreasu a medulárneho karcinómu štítnej žľazy bol v oboch skupinách porovnateľný [3].

### Štúdia SUSTAIN 6

Cieľom štúdie SUSTAIN 6 bolo zistiť účinok GLP1 RA – semaglutidu v porovnaní s placebom na incidencia KV-príhody u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom po pridaní k predchádzajúcej štandardnej antidiabetickej, antihypertenzívnej, hypolipidemickej a antitrombotickej liečbe. Aj v štúdií SUSTAIN 6 bola štandardná liečba výrazne vyťažaná. Semaglutid sa podával s.c. 1-krát týždenne. Štúdia trvala 104 týždňov, zúčastnilo sa jej 3 300 pacientov s vysokým KV-rizikom (približne 17 %), resp. už s prekonanou KV-príhodou (približne 83 %). V štúdií SUSTAIN 6 semaglutid významne znížil riziko primárneho KV-výsledku (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a nefatálna CMP o 26 %). Semaglutid viedol k významnej redukcii nefatálnej CMP o 39 %, avšak nebol zistený vplyv pridaní semaglutidu na KV-mortalitu a nefatálny IM. Riziko koronárnej a periférnej revaskularizácie znížil o 35 %. Novú a zhoršujúcu sa nefropatiu redukoval o 36 %. Došlo však k 76% zvýšeniu komplikácií retinopatie v tejto štúdií. Rozdiel v HbA<sub>1c</sub> medzi placebom a semaglutidom na konci štúdie bol 0,7 %, resp. 1 % pri dávke 0,5 mg, resp. 1,0 mg. (vstupný HbA<sub>1c</sub> bol 8,7 %). Rozdiel v hmotnosti medzi placebom a semaglutidom bol 2,9, resp. 4,3 kg pri dávke 0,5 mg, resp. 1,0 mg. V štúdií SUSTAIN 6 boli častejšie gastrointestinálne nežiaduce účinky pri liečbe semaglutidom vs placebo [4].

### Štúdie HARMONY a EXCEL

Štúdia HARMONY bola randomizovaná medzinárodná multicentrická dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia. Cieľom bolo zistiť účinnosť a bezpečnosť albiglutidu podávaného s.c. 1-krát týždenne (30–50 mg) v prevencii IM, CMP, KV-mortality u 9 463 pacientov s DM2T už s prítomným KV-ochorením. Štúdia bola primárne dizajnovaná podľa požiadaviek regulačných úradov (FDA) ako štúdia noninferiority, aby bola doká-



zaná noninferiorita albiglutidu vs placebo vo vzťahu k primárnemu KV-výsledku (nefatálny IM, CMP, KV-mortalita). Albiglutid signifikantne znížil riziko primárneho KV-výsledku o 22 % (HR 0,78; 95% CI 0,68–0,90). Incidencia akútnej pankreatitídy, karcinómu pankreasu, medulárneho karcinómu štítnej žľazy a ostatných závažných nežiaducich účinkov sa nelíšila medzi skupinou s albiglutidom vs placebo. Albiglutid však v súčasnosti nie je dostupný na klinickom trhu [5].

V podobne dizajnovanej štúdií EXSCEL, v ktorej bol testovaný efekt exenatidu QW v dávke 2 mg podávanej 1-krát týždenne ako prídavnej liečby k predchádzajúcej antidiabetickej liečbe v porovnaní s placebo) u 14 752 pacientov DM2T (73,1 % pacientov malo prítomné KVO) bolo pozorované zníženie primárneho kompozitného výsledku (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM, nefatálna CMP o 9 %, čo bolo na hranici štatistickej významnosti ( $p = 0,06$ ) [6].

### Štúdia REWIND

Štúdia REWIND bola navrhnutá s cieľom posúdiť, či dulaglutid pridaný k existujúcej štandardnej antidiabetickej liečbe znížil výskyt KV-príhod u 9 901 pacientov s DM2T (preukázanie superiority). Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií s GLP1 RA v tejto štúdií iba 31 % pacientov malo existujúce KV-ochorenie (69 % malo prítomné len rizikové faktory KV-ochorenia). Priemerný vek pacientov bol 66 rokov, 46,6 % tvorili ženy. Priemerná doba sledovania bola 5,4 roka, vstupný HbA<sub>1c</sub> bol 7,2 % DCCT. Dulaglutid vs placebo signifikantne znížil riziko primárneho KV-výsledku (KV-mortalita, nefatálny IM, nefatálna CMP) o 12 %. Toto zníženie bolo konzistentné aj v rámci podskupín (s aj bez KVO). Všetky 3 zložky primárneho KV-výsledku preukázali zníženie pri liečbe dulaglutidom: zníženie KV-mortality o 9 % a nefatálneho IM o 4 %. Najväčší účinok bol pozorovaný pri nefatálnej CMP o 24 %, čo bolo štatisticky významné. Celková mortalita sa znížila o 10 % pri liečbe dulaglutidom. Došlo tiež k 15% signifikantnému zníženiu kompozitného renálneho výsledku (novovzniknutá makroalbuminúria, redukcia eGFR  $\geq 30$  %, potreba renálnej substitučnej liečby). Podobne ako v iných štúdiách s GLP1 RA nebol rozdiel vo výskyte hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie v dulaglutidovej skupine vs placebo. Efekt liečby zameraný na KV-benefit bol podobný u pacientov s HbA<sub>1c</sub> > 7,2 % aj < 7,2 % DCCT. Na účinok liečby dulaglutidom nemala vplyv ani dĺžka trvania DM2T. Dulaglutid znížil hmotnosť približne o 1,5 kg a systolický krvný tlak o 1,7 mm Hg vs placebo. Z nežiaducich účinkov sa pri liečbe dulaglutidom najčastejšie vyskytli očakávané gastrointestinálne nežiaduce efekty (11 % dulaglutid vs 7,5 % placebo, štatisticky nevýznamný rozdiel) [7].

### Implikácia štúdií s GLP1 RA do klinickej praxe

V rokoch 2018–2020 došlo predovšetkým na základe výsledkov KV-štúdií s novými antidiabetikami k významným zmenám v odporúčaní a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností pre manažment hyperglykémie pri DM2T.

Voľba antidiabetika v druhej línii po metformíne podľa konsenzuálnej správy EASD/ADA z roku 2018 zaznamenala viaceré dôležité zmeny. Pri výbere druhého lieku do kombinácie s metformínom je nutné zistiť, či pacient má prítomné KV-postihnutie, chronické ochorenie obličiek, alebo srdcové zlyhávanie. Ak pacient už má prítomné nejaké KVO, vtedy sú podľa tejto správy odporúčané farmaká s dokázaným KV-benefitom, a to zo skupiny inhibítorov SGLT2 (SGLT2i) a GLP1 RA. Tieto skupiny farmák (SGLT2i a GLP1 RA) sú odporúčané aj v tom prípade, ak má pacient renálne postihnutie. Dôležitá je kontrola renálnych funkcií.

Ak pacient nemá KVO a prioritou v liečbe je redukcia hmotnosti, máme voliť podľa tejto správy z roku 2018 také lieky, ktoré vedú k redukcii hmotnosti. To sú hlavne SGLT2i a GLP1 RA. Ak je základným problémom v liečbe riziko hypoglykémie, treba podľa odporúčania EASD/ADA 2018 preferovať antidiabetiká s nízkym rizikom hypoglykémie, medzi ktoré okrem SGLT2i a GLP1 RA aj DPP4-inhibítory a tiazolidíndióny (glitazóny). Novinkou v tejto konsenzuálnej správe je to, že ako prvá injekčná liečba je preferované použitie GLP1 RA pred inzulínom [8,9].

V roku 2019 na základe nových výsledkov viacerých štúdií bola publikovaná aktualizácia konsenzuálnej správy EASD/ADA z roku 2018. Čo sa týka GLP1 RA, liečba touto skupinou farmák by mala byť zvažovaná ako druhá línia po metformíne nielen u pacientov s prítomným KVO, ale aj u pacientov s vysokým rizikom ich rozvoja (pacienti vo veku 55 rokov alebo starší s > 50% stenózou koronárnej alebo karotickej tepny, alebo artérie dolnej končatiny, hypertrofiou ľavej komory, eGFR < 60 ml/min alebo albuminúriou (na základe výsledkov štúdie REWIND). Podľa tejto aktualizácie z roku 2019 dulaglutid má na základe výsledkov štúdie REWIND najsilnejšie dôkazy pre použitie u pacientov v primárnej KV-prevencii vs iné GLP1 RA. V tejto štúdií takmer 70 % pacientov nemalo KVO, čo zodpovedá štruktúre pacientov v bežnej diabetologickej praxi. REWIND štúdia v porovnaní s inými KV-štúdiami s GLP1 RA mala aj najdlhšiu dobu sledovania (5,4 roka).

Podľa tejto aktualizácie z roku 2019 u pacientov, u ktorých prevažujú KV-aterosklerotické komplikácie, tiež u pacientov so srdcovým zlyhávaním a/alebo chronickým ochorením obličiek, sa má zväziť prídanie SGLT2i alebo GLP1 RA aj v prípadoch, ak je uspokojivá hladina HbA<sub>1c</sub> [10].

Veľkú pozornosť a diskusie vyvolali odporúčania ESC/EASD pre diabetes, prediabetes a KV-ochorenia z roku 2019, predovšetkým tým, že u pacientov s už s prítomným KV-ochorením alebo vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom odporúčajú ako prvú farmakologickú voľbu nie metformín, ale SGLT2i alebo GLP1 RA [11].

Mechanizmus KV-protektivity GLP1 RA nie je známy, ale dáva sa do súvislosti hlavne s ovplyvnením patogenetických mechanizmov aterosklerózy. Vplyv na klasické KV-rizikové faktory (zníženie glykémie, hmotnosti, krvného tlaku, lipidov) tu má pravdepodobne tiež svoj význam [1].

## Záver

Liečba GLP1 RA vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), KV-protektivitú, spomalenie progresie nefropatie, ochranu funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov), zníženie krvného tlaku, lipidov, biomarkerov KV-rizika a markerov chronického subklinického zápalu. V rámci individualizovaného prístupu liečba GLP1 RA by mala byť preferovaná **už vo včasných štádiách DM2T** so subklinickými prejavmi aterosklerózy, zatiaľ bez manifestného KV-ochorenia [12].

## Literatúra

- Haluzík M, Schroner Z. Liečba založená na účinku inkretínov a kardiovaskulárne riziko. In: Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. SchronerMed: Košice 2017. ISBN 978-80-8129-073-2
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2247-2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>>.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide a cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
- Marso SP, Bain SC, Conzoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 39(10157): 1519-1529. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. [EXSCEL Study Group]. Effect of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228-1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121-130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>. Erratum in Correction to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). [Diabetologia. 2019].
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
- Buse JB, Wexler D, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487-493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
- Schroner Z, Uličiansky V. Miesto agonistov GLP-1 receptorov a ich fixná kombinácia s inzulínom v liečbe diabetes mellitus 2. typu. *Vnitr Lek* 2019; 65(4): 284-288.

# Liečba inhibítormi SGLT2: kazuistiky

## Therapy with SGLT2 inhibitors: case reports

Andrea Mokošová<sup>1</sup>, Oľga Rybárová<sup>2</sup>, Zbynek Schroner<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MOMED, s.r.o., Kráľovský Chlmec

<sup>2</sup>OLMED s.r.o., Revúca

<sup>3</sup>SchronerMED, s.r.o., Košice

✉ MUDr. Andrea Mokošová, MBA. | mokos@stonline.sk

Doručené do redakcie | Received 18. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 20. 4. 2020

### Úvod

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) predstavujú novú cestu v liečbe diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Táto skupina farmák ovplyvňuje jeden z etiopatogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja DM2T, a to zvýšenú reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule obličky. Do klinickej praxe na Slovensku, ako prvý predstaviteľ tejto skupiny, v júni 2014 prišiel dapagliflozín. Od januára 2015 môžeme používať aj kanagliflozín a od mája toho roku aj empagliflozín. Vo vývoji sú aj ďalšie preparáty z tejto skupiny. Vzhľadom k tomu, že efekt tejto skupiny farmák je nezávislý na sekrécii inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín, sú tieto preparáty účinné v skorších, ale aj v neskorších fazách DM2T. SGLT2i majú okrem antidiabetického účinku aj významné kardioprotektívne a renoprotektívne efekty. Na základe medicíny dôkazov (Evidence-Based Medicine – EBM), najnovšie guidelines medzinárodných odborných spoločností odporúčajú použitie tejto liekovej skupiny nielen u pacientov už s prítomným kardiovaskulárnym (KV) ochorením, ale aj u pacientov s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom, ku ktorým patrí väčšina našich pacientov s DM2T. Podľa spoločných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej spoločnosti pre výskum diabetu (European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes – ESC/EASD) pre diabetes, prediabetes a KV-ochorenia z roku 2019 sú pre pacientov s DM stanovené nasledovné kategórie KV-rizika: **veľmi vysoké riziko** – pacienti s DM a s preukázaným KV-ochorením alebo iným orgánovým postihnutím alebo s  $\geq 3$  rizikovými faktormi alebo so včasným začiatkom DM1T s dĺžkou trvania  $> 20$  rokov; **vysoké riziko** – pacienti s dĺžkou trvania DM  $\geq 10$  rokov bez orgánového postihnutia s iným pridruženým rizikovým faktorom; **stredné riziko** – mladí pacienti (DM1T  $< 35$  rokov alebo DM2T  $< 50$  rokov) s dĺžkou trvania DM  $< 10$  rokov bez ďalších

rizikových faktorov. Pod orgánovým postihnutím sa myslí retinopatia, proteinúria, hypertrofia LK, nefropatia a rizikovými faktormi sú obezita, hypertenzia, dyslipidémia, vek, fajčenie.

Dve kazuistiky z bežnej klinickej praxe v Slovenskej republike od dvoch skúsených diabetologičiek sa venujú efektu jedného z SGLT2i empagliflozínu u pacienta už s prítomným KV-ochorením vs pacienta ešte bez prítomného KV-ochorenia, ale už s prítomnými KV-rizikovými faktormi.

### Kazuistika pacienta s DM2T a prítomným KV-ochorením

#### Demografické údaje pacienta

Vek: 67 rokov, pohlavie: muž

#### Sociálny a pracovný status

Dôchodca, predtým rušňovodič, obľúbené aktivity: práca v záhradke, domáce kutilstvo; stravovacie návyky: vrelo pozitívny vzťah k jedlu, aj nezdravému.

#### Rodinná anamnéza

Viacerí príbuzní v rodine sú diabetici.

#### Osobná anamnéza ochorenia pacienta

Dilatačná kardiomyopatia v teréne chronickej ischemickej choroby srdca (ICHS) NYHA II-III, ejekčná frakcia (EF) 45–50 %, permanentná fibrilácia predsiení, asthma bronchiale kortikodependentná – kontrolovaná, chronická obštrukčná pľúcna choroba (COPD) NYHA II-III, overlap syndróm, syndróm spánkového apnoe, vred gastroduodena v anamnéze, chronický vertebroalgický syndróm, polyarthrosis generalisata.

### Priebeh diabetu a liečby pred začatím terapie SGLT2i

DM2T bol pacientovi diagnostikovaný v r. 1998, tlak krvi (TK) 150/90 mm Hg, hmotnosť 104 kg, výška 175 cm, BMI 33,96 kg/m<sup>2</sup>, obvod pásu 127 cm, hneď iniciovaná liečba metformínom 2-krát 850 mg, 2/2006 pridaný do liečby rosiglitazón. V roku 2010 pribudla z chronických komplikácií diabetická polyneuropatia senzitívne motorická. V roku 2012 bola echokardiograficky zistená dilatačná kardiomyopatia (KMP) v teréne ICHS s EF 40 %, SKG bola negatívna, ale pre edémy dolných končatín (DK) bol rosiglitazón vynechaný a liečba bola zmenená na metformín 2-krát 1 000 mg + vildagliptín 2-krát 100 mg. V roku 2015 bola u pacienta potvrdená diabetická nefropatia (chronic kidney disease – CKD G1A3 s MAU 595 mmol/l), preto bola zmena liečby na metformín 2-krát 1 000 mg + linagliptín 5mg R. Od roku 2016 trpí aj na COPD, s kortikodependentnou asthma bronchiale, syndrómom spánkového apnoe, preto bol metformín vynechaný, nasadený gliklazid 2-krát 60 mg a linagliptín 5mg R. Na tejto liečbe je pacient metabolicky stabilizovaný vyše 1 roka. V roku 2017 pri nedostatočnej kompenzácii DM2T metformín opäť nasadený, ale v nižšej dávke 2-krát 500 mg, gliklazid 2-krát 60 mg a nasadený SGLT2i empagliflozín 10mg R.

### Ostatná doterajšia liečba

Aklidínium/dihydrát formoterol fumarátu, salbutamol, perindopril, amlodipín, apixaban, karvedilol, furosemid, atorvastatín.

### Stratifikácia KV-rizika u daného pacienta

Uvedený pacient patrí do skupiny s veľmi vysokým KV-rizikom, pretože sú prítomné okrem DM2T: dilatačná kardiomyopatia NYHA II-III f. sk, obezita, arteriálna hypertenzia, hyperlipoproteinémia kombinovaný typ typ, fajčenie 30 rokov 40 cigariet denne, aktuálne 2 roky nefajčiar.

### Laboratórne testy/hodnoty a iné markery/parametre relevantné s prípadom pred a po pridaní SGLT2i empagliflozínu

Glykémia nalačno a postprandiálna glykémia (PPG) 9,2 vs 12,1 mmol/l vs 8,1 vs 9,4 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 9,88 % DCCT vs 7,80 % DCCT.

Sérové lipidy: cholesterol 4,37 mmol/l vs 3,76 mmol/l, HDL-C 1,18 vs 1,28 mmol/l, LDL-C 2,18 vs 1,98 mmol/l, triglyceridy 1,18 vs 1,28 mmol/l, mikroalbuminúria 595 vs 91, AST, ALT, GMT v norme

Po nastavení pacienta na liečbu empagliflozínom dochádza k poklesu telesnej hmotnosti zo 102 kg na 97 kg, BMI z 33,31 na 31,67, TK zo 180/120 mm Hg na

105/65 mm Hg, HbA<sub>1c</sub> z 9,8 % na 7,8 % DCCT, lipidov, došlo tiež k zlepšeniu EF zo 45–50 % na 40 %, k zníženiu diuretickej liečby (furosemid 40 mg denne na 20 mg každý druhý deň), zníženiu antihypertenzívnej liečby: amlodipín 20 mg denne na 5 mg denne, vynechaniu kortikoterapie podávanú pre dg asthma bronchiale.

Kazuistika predstavuje komplexné zlepšenie nielen metabolického a subjektívneho statusu po pridaní empagliflozínu do liečby u predstaveného pacienta vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku, ale aj zlepšenie jeho kardiálneho a pľúcneho nálezu, potvrdených zlepšením EF srdca a možnosťou vynechania kortikoidov z liečby bronchiálnej astmy a COPD.

### Kazuistika pacienta s DM2T bez prítomného KV-ochorenia, ale s prítomnými KV-rizikovými faktormi

#### Demografické údaje pacienta

Vek: 63 rokov, pohlavie: muž

#### Sociálny a pracovný status

Dôchodca, obľúbené aktivity: záhrada. Šport nepesuje, snaží sa stravovať racionálne.

#### Rodinná anamnéza

V rodine sa vyskytol DM2T aj vysoký TK.

#### Osobná anamnéza ochorenia pacienta

Liečený na artériovú hypertenziu a hypercholesterolémiu.

### Priebeh diabetu a liečby pred začatím terapie SGLT2i

DM2T od r. 2012, spočiatku liečený metformínom, od r. 2016 pridaný gliklazid, od r. 2018 prejavy diabetickej neuropatie.

Výška 178 cm, hmotnosť 98 kg, BMI 31 kg/m<sup>2</sup>, obvod pásu 112 cm, TK 150/90 mm Hg.

### Ostatná doterajšia liečba

Ramipril 10mg R, amlodipín 10mg R

### Stratifikácia KV-rizika u daného pacienta

Ide o pacienta s veľmi vysokým KV-rizikom, pretože má už 3 kardiovaskulárne rizikové faktory, a to hypertenziu, dyslipidémiu a obezitu (BMI > 30).

### Laboratórne testy/hodnoty a iné markery/parametre relevantné s prípadom pred a po pridaní SGLT2i empagliflozínu

Glykémia nalačno 9,1 mmol/l vs 7,2 mmol/l, PPG 12,4 mmol/l vs 9,6 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 8,9 % vs 7,4 % podľa

DCCT, celkový cholesterol 5,9 mmol/l vs 5,2 mmol/l, HDL-C 1,11 mmol/l vs 1,2 mmol/l, LDL-C 2,8 mmol/l vs 2,1 mmol/l, triacylglyceridy 3,1 mmol/l vs 2,2 mmol/l, mikroalbuminúria 50,1 vs 19,1, AST 0,42,  $\mu\text{mol/l}$ , ALT 0,36  $\mu\text{mol/l}$ , GMT 0,90  $\mu\text{mol/l}$  bez zmeny.

Po nasadení empagliflozínu k doterajšej liečbe došlo k zlepšeniu metabolickej kompenzácie diabetu, k miernemu poklesu hmotnosti o 3 kg, poklesu TK, ktoré si vyžiadalo redukciu antihypertenzívnej liečby a tiež k poklesu MAU, čo potvrdzuje, že zaradenie empagliflozínu do liečby bolo veľkým prínosom pre pacienta.

## Záver

V prvej kazuistike, v ktorej bol použitý SGLT2i empagliflozín u pacienta už s prítomným KV-ochorením (dilatálnou kardiomyopatiou) došlo po pridaní tohto pre-

parátu nielen k zlepšeniu jeho metabolického statusu, ale aj k zlepšeniu kardiálneho a pľúcneho nálezu pacienta, čo bolo potvrdené zlepšením ejekčnej frakcie srdca a možnosťou vynechania kortikoidov z liečby bronchiálnej astmy.

V druhej kazuistike u pacienta ešte bez prítomného KV-ochorenia, ale s prítomnými 3 KV-rizikovými faktormi, a teda už veľmi vysokým KV-rizikom viedol SGLT2i empagliflozín nielen k zlepšeniu metabolickej kompenzácie DM2T, ale aj k miernemu poklesu telesnej hmotnosti, krvného tlaku a mikroalbuminúrie.

Pri správnom výbere vhodného pacienta SGLT2i (empagliflozín) predstavujú veľmi účinnú a bezpečnú modalitu pacientov nielen už s prítomným KV-ochorením, ale aj u pacientov s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom ešte bez manifestného KV-ochorenia.

# Liečba novým modifikovaným inzulínom glargín (Semglee) u pacienta s diabetes mellitus 1. typu: kazuistika

## Treatment with the new modified insulin glargine (Semglee) in a patient with type 1 diabetes mellitus: case report

Alexandra Brečková  
MEDIKARD, s.r.o., Prešov

✉ MUDr. Alexandra Brečková | medikard@gmail.com | www.medikard.sk

Doručené do redakcie | Received 5. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

### Úvod

K najnovším terapeutickým trendom na Slovensku patrí používanie modifikovaného inzulínu glargín (Semglee), ktorý je veľmi podobný ľudskému inzulínu. Používa sa na liečbu diabetes mellitus u dospelých, dospelých a detí od 2 rokov veku. Má dlhodobý a stabilný účinok na zníženie glykémie. Inzulín sa aplikuje 1-krát denne subkutánne, stále v tom istom čase. U diabetikov 2. typu sa môže používať aj s perorálnymi antidiabetikami. Pacienti, ktorí menia režim bazálneho inzulínu z NPH 2-krát denne na režim inzulínom glargín 1-krát denne, musia v prvých týždňoch liečby znížiť dávku bazálneho inzulínu o 20–30 %, aby sa znížilo riziko nočnej a skoršej ranej hypoglykémie. Pri prechode z inzulínu glargín 300 U/ml na 100 U/ml je potrebné znížiť dávku o 20 %. Toto zníženie dávky počas prvých týždňov sa má aspoň čiastočne kompenzovať zvýšením prandiálneho inzulínu, po uplynutí tohto času sa má režim upraviť individuálne. Medzi nežiaduce účinky patrí výskyt hypoglykémie a príznakov s ňou súvisiacich, kožné a alergické reakcie v mieste podania inzulínu (menej časté) a gastrointestinálne ťažkosti (výnimočne).

### Kazuistika

#### Demografické údaje pacienta

Vek: 43, pohlavie: muž

#### Anamnéza pacienta a terajšie ochorenie

**Rodinná anamnéza:** matka sa liečila na srdce – ICHS, artériová hypertenzia, zomrela na IM ako 63-ročná, otec sa lieči na artériovú hypertenziu, bez výskytu DM v rodine. **Osobná anamnéza:** pacientovi diagnos-

tikovaný DM1T v 08/2010, pozitívne AGAD protilátky, HbA<sub>1c</sub> 8,6 %, nastavený na intenzifikovaný inzulínový režim (IIR) – prirodzené ľudské inzulíny. **Komplikácie:** ne-proliferatívna diabetická retinopatia o.u., diabetická polyneuropatia senzomotorického typu. Iné ochorenia neudáva. **Sociálna anamnéza:** pracuje ako robotník, ženatý, 2 deti – zdravé. **Lieková anamnéza:** Apidra 8–8–8 j. s.c., Semglee 14 j. s.c. o 21.00 hod, Thioctacid 600 mg 1–0–0, vitamíny. AA: PNC TO: Pacient s 9-ročným trvaním DM 1. typu na IIR – spočiatku liečby prirodzenými ľudskými inzulínmi s následným prechodom na analógové formy inzulínu. HbA<sub>1c</sub> pri prijatí 8,6 %, aktuálne pri liečbe inzulínom glargín (Semglee) 6,73 %. Glykémia nalačno 6,4 mmol/l, po jedle 7,4 mmol/l, bez výskytu hypoglykémii. Stravuje sa 3- až 4-krát denne, hmotnosť +3 kg, navštevuje fitness centrum, diétny režim dodržiava.

#### Objektívny nález a výsledky vyšetrení

**Objektívny nález:** pacient pri vedomí, orientovaný v čase a priestore, turgor kože + hlava orientačne neurologicky v norme, krk bez patologického nálezu, KP komp., dýchanie čisté, bez VDF, AS prav, tepová frekvencia 78 /min, brucho priehmatné, nebolestivé, tapott. bilaterálne negatívny, dolné končatiny bez edémov, pulzácie bilaterálne hmatné, výška 176 cm, hmotnosť 90 kg, BMI 29,05 kg/m<sup>2</sup>, TK 130/80 mm Hg. **Laboratórne parametre:** cholesterol 4,7 mmol/l, HDL-C 0,77 mmol/l, LDL-C 2,5 mmol/l, TAG 1,09 mmol/l, eGFR (MDRD) > 1,5 ml/s, urea 3,4 mmol/l, kreatinín 68 μmol/l, kyselina močová 362 μmol/l, bielkoviny celkové 70 g/l, albumín 34 g/l, bilirubín celkový 10,5 μmol/l, bilirubín konjugovaný 2 μmol/l, AST 0,3 μkat/l, ALT 0,36 μkat/l, GMT 0,62 μkat/l, ALP 1,37 μkat/l. **USG abdomenu:** steatóza pečene. **ABI vy-**



**Šetrenie:** pravá dolná končatina 1,02; ľavá dolná končatina 0,99. **Očné vyšetrenie** – neproliferatívna diabetická retinopatia o.u. – stredne ťažká forma. **Neurologické vyšetrenie** – diabetická polyneuropatia senzomotorického typu.

### Priebeh ochorenia

Pacientovi bol diagnostikovaný DM 1. typu LADA (08/2010) – nastavený na liečbu prirodzenými ľudskými inzulínmi (vstupná glykémia nalačno 11,2 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 8,6 %, hmotnosť 80 kg). Po 3 mesiacoch liečby došlo k zníženiu HbA<sub>1c</sub> na 8,02 %, glykémia nalačno 9,2 mmol/l. Pre nedostatočnú kompenzáciu bola pacientovi v 01/2011 zmenená liečba z prirodzených inzulínov na inzulínové analógy (glulizín 6–7 j. s.c. a detemir o 21.00 hod 8 j. s.c.) Na kontrole po 3 mesiacoch došlo k zníženiu HbA<sub>1c</sub> z 8,02 % na 7,81 %, po polročnej kontrole došlo k opätovnému zníženiu HbA<sub>1c</sub> na 7,43 %, glykémia nalačno 7,4 mmol/l, cholesterol 4,2 mmol/l, HDL-C 0,84 mmol/l, LDL-C 2,4 mmol/l, TAG 0,96 mmol/l. Pacient na tejto liečbe pretrvával až do 03/2015, kedy bol zmenený prandiálny inzulín glulizín na inzulín lispro pre postprandiálne hyperglykémie, bazálny inzulín ostáva nezmenený. Po tejto liečbe dochádza k zmene z postprandiálnej glykémie z hodnoty 8,2 mmol/l na 7,4 mmol/l. HbA<sub>1c</sub> u pacienta 7,36 %, glykémia nalačno 7,2 mmol/l, hmotnosť 85 kg. Pacientovi boli ešte v 05/2017 upravované dávky prandiálneho inzulínu lispro (8–8–8 j. s.c.) aj bazálneho inzulínu detemir 12 j. s.c. s následným poklesom HbA<sub>1c</sub> na 7,18 %, glykémia nalačno 6,9 mmol/l. V 04/2019 u pacienta za účelom zlepšenia metabolickej kompenzácie, meníme bazálny inzulín detemir na nový modifikovaný inzulín glargín v dávke 14 j. s.c. o 21.00 hod., prandiálny inzulín ostáva nezmenených dávkach lispro 8–8–8 j. s.c. U pacienta po 3 mesiacoch liečby dochádza k poklesu HbA<sub>1c</sub> z 7,18 % na 6,73 %, glykémia nalačno 6,42 mmol/l.

### Diskusia

**Posledná kontrola** u nás: hmotnosť: 90 kg, BMI 29,05, aktuálny HbA<sub>1c</sub> je 6,45 %, glykémia nalačno 6,2 mmol/l,

cholesterol 4,7 mmol/l, HDL-C 0,77 mmol/l, LD-C 2,5 mmol/l, TAG 1,09 mmol/l, eGF (MDRD) > 1,5 ml/s, urea 3,4 mmol/l, kreatinín 68 µmol/l, kyselina močová 362 µmol/l, bielkoviny celkové 70 g/l, albumín 34 g/l, bilirubín celkový 10,5 µmol/l, bilirubín konjugovaný 2 µmol/l, AST 0,3 µkat/l, ALT 0,36 µkat/l, GMT 0,62 µkat/l, ALP 1,37 µkat/l. Aktuálna liečba u pacienta: lispro 100/8–8–8 j. s.c., glargín 14 j. s.c. o 21.00 hod. S liečbou nemá pacient žiadne ťažkosti a je spokojný.

### Záver

Konštatujeme, že po pridaní nového modifikovaného inzulínu glargín dochádza u pacienta k výraznému zlepšeniu glykovaného hemoglobínu z 7,18 % na 6,73 % a po pol roku užívania až na 6,45 %. Pacient pribral 3 kg do poslednej kontroly (avšak udával že mal kvôli úrazu nohy zníženú fyzickú aktivitu, na ktorú bol denne zvyknutý), znížil sa mu krvný TK na 120/80 mm Hg. Dochádza k zlepšeniu nielen laboratórnych parametrov, ale tiež k spokojnosti pacienta.

### Literatúra

1. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L et al [AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan]. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011; 17(Suppl 2): S1-S53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/ep.17.s2.1>>.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.
3. Mokáň M, Martinka E, Galajda P. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. P+M: Martin 2008. ISBN 9788096971398.
4. Dravecká I. Liečba prandiálnymi premixovanými analógmi. *Diabetes a obezita* 2012; 12(24): 9–14.
5. Galajda P, Šutarík L, Mokáň M et al. Liečba inzulínovou pumpou a kontinuálne glukózové monitorovanie pri diabetes mellitus 1. typu z pohľadu medicíny založenej na dôkazoch. *Diabetes a obezita* 2013; 13(25): 69–79.
6. Kvapil M (eds). *Diabetologie* 2013. Triton: Praha 2013. ISBN 978–80–7387–656–2.
7. Bartoš V, Pelikánová T et al. *Praktická diabetologie*. 5 ed. Maxdorf: Praha 2011. ISBN 978–80–7345–244–5.

# Pozitívny efekt intenzifikácie liečby biosimilárnym inzulínom glargín na metabolickú kompenzáciu: kazuistika

## A positive effect of intensification of the treatment with biosimilar insulin glargine on metabolic compensation: case report

Lucia Kizeková  
IV. interná klinika UNLP a LF UPJS Košice

✉ MUDr. Lucia Kizeková, MHA, MPH | kizekovalucia@gmail.com | www.upjs.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

### Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je progresívne ochorenie, ktoré je v úvodných štádiách obvyčajne zvládnuteľné orálnymi antidiabetikami. Liečba inzulínom, ak je na začiatku ochorenia potrebná, je obvyčajne prechodná a slúži na potlačenie glukotoxicity. Progresívny úbytok B-buniek pankreasu však časom vyžaduje potenciáciu liečby, najskôr kombináciou perorálnych antidiabetík (PAD), prípadne aj s analógmi GLP1, avšak po vyčerpaní možností tejto liečby, pri znižujúcich sa hladinách C-peptidu a súčasne zhoršujúcej sa metabolickej kompenzácii, je na mieste inzulínoterapia. Veľmi účinná a pre pacientov zároveň aj najpriateľnejšie je k perorálnej liečbe pridanie bazálneho inzulínu, aplikovaného 1-krát za 24 hodín.

### Kazuistika

#### Demografické údaje pacienta

Vek: 73, pohlavie: žena

#### Anamnéza pacienta a terajšie ochorenie

73-ročná pacientka mala zistený DM2T ako 63-ročná, už v čase stanovenia diagnózy bola neurológom potvrdená diabetická polyneuropatia dolných končatín motorického typu. Pacientka sa liečila na artériovú hypertenziu a ischemickú chorobu srdca 15 rokov, bola po strumektómii pred 10 rokmi, v substitučnej liečbe pooperačnej hypotyreózy, mala zistenú nealkoholovú steatózu pečene a hypercholesterolémiu. Pacientka negovala užívanie alkoholu i fajčenie, bola už na dôchodku.

Podľa rodinnej anamnézy sa matka liečila DM2T, ako 70-ročná prekonala mozgovú porážku, otec zomrel 64-ročný, tiež po mozgovej porážke. Deti mala zdravé.

#### Objektívny nález a výsledky vyšetrení

V priebehu rokov pri kontrolách bola pacientka kardiopulmonálne kompenzovaná, artériová hypertenzia bola dobre kontrolovaná, v chronickej liečbe dlhodobo užíva sartan (valsartan 160 mg/deň), Ca-blokátor (lacidipin 4 mg/deň), betablokátor (bisoprolol 5 mg/deň) a centrálné antihypertenzívum (urapidil 60 mg v jednej dávke/deň) – liečba je kontrolovaná aj kardiológom. Dyslipidémia je liečená statínom – atorvastatín 10 mg dlhodobo, s dosiahnutými cieľovými hodnotami LDL-cholesterolu. Pre hyperurikémiu užíva alopurinol a v chronickej liečbe je tiež antiagregans.

#### Priebeh ochorenia

Pacientka narodená (1946) bola vo februári roku 2010 pre novozistený DM2T, s hyperglykémiami bez ketoacidózy hospitalizovaná na internej klinike. Po prechodnej aplikácii intenzifikovaného inzulínového režimu (IIT) za účelom potlačenia glukotoxicity bola nastavená na perorálne antidiabetiká (PAD) metformin XR 1 000 mg 2-krát denne (pre gastrointestinálnu intoleranciu klasickej formy metforminu) a glimepirid 3 mg 2-krát denne. Výsledky z r. 2010 pri zistení diabetu: glykémia 23,3 mmol/l, AGAD a IA2 negatívne, C-peptid 2,66 µg/l (N 0,8–3,85 µg/l), HbA<sub>1c</sub> 12,9 % DCCT (N < 6 %). Pacientka je od marca 2010 vedená v našej diabetologickej ambulancii, o 3 mesiace, t. j. 06/2010 po zahájení liečby sa meta-

bolická kompenzácia zlepšuje – HbA<sub>1c</sub> 7,18 % DCCT, glykémia nalačno v rozmedzí 5–7 mmol/l, postprandiálne 6–10 mmol/l, pokračuje v nastavenej liečbe. Metabolická kompenzácia bola udržaná do apríla r. 2014, kedy sme registrovali HbA<sub>1c</sub> 7,7 % DCCT, k liečbe bol pridaný vildagliptín v dávke 2-krát 50 mg, následná kontrola v septembri 2014: HbA<sub>1c</sub> 6,6 % DCCT. V liečbe pokračovala do r. 2016, kedy sa kompenzácia začala opäť zhoršovať: HbA<sub>1c</sub> v októbri 2016 bol 8,5 % DCCT, vo februári 2017 to bolo 7,3 % DCCT, v auguste 2017 to bolo 8,7 % DCCT, v máji 2018 to bolo 7,6 % DCCT, v júni 2019 to bolo 8,6 % DCCT a v októbri 2019 už 9,3 % DCCT. V selfmonitoringu zaznamenávala hyperglykémie, sporadicky až 20 mmol/l. Hladina C-peptidu klesala, v auguste 2017 bola 1,0 µg/l. Od r. 2017 bola pacientke opakovane navrhovaná inzulínoterapia – konkrétne pridanie bazálneho inzulínu do liečby, s čím sa vytrvalo nestotožňovala. Až pri zhoršovaní príznakov diabetickej neuropatie a pri intenzívnejšom pocitovaní polyúrie a polydipsie súhlasila s inzulínoterapiou v októbri 2019. Nasadili sme biosimilárny inzulín glargin (Semglee) v dávke 20 j. s.c. o 20,00 hod. večer (t. j. 0,2 j. inzulínu/kg telesnej hmotnosti), túto dávku sme podľa selfmonitoringu vytitrovali na 24 j. s.c./24 hod. Antropometrické parametre pri nasadení biosimilárneho inzulínu glargin boli: výška 163 cm, hmotnosť 100 kg, BMI 37,59 kg/m<sup>2</sup>. Pacientka inzulínoterariu zvládla bez ťažkostí, podľa edukácie dodržiavala diétne a režimové opatrenia, intenzívnejšie realizovala selfmonitoring, vrátane nočných glykémii. Pri kontrolnom vyšetrení 3 mesiace po zahájení inzulínoterapie, teda v januári 2020 bol HbA<sub>1c</sub> 7,4 % DCCT, pacientka bola bez výskytu hypoglykémii, bez zaznamenatej variability glykémii v celodenných glykemických profiloch. Metabolická kompenzácia sa teda za 3 mesiace zlepšila o 2 % DCCT. Pacientka sa mala výborne, nemala zaznamenané žiadne hypoglykémie, ustúpili subjektívne príznaky dekompenzácie diabetu – polyúria a polydipsia, navyše sa významne zmiernili príznaky polyneuropatie. Nezaregistrovali sme ani ďalší hmotnostný prírastok.

## Diskusia

Pri vyčerpaní možnosti liečby perorálnymi antidiabetikami a pri zhoršujúcej sa metabolickej kompenzácii je v liečbe DM2T na mieste inzulínoterapia. Pridanie bazálneho inzulínu, aplikovaného 1-krát denne sa javí ako veľmi účinné, bezpečné a zároveň zo strany pacientov aj ako najakceptovateľnejšie. Vyžaduje však zo strany lekára najmä intenzívnejšiu edukáciu a zo strany pacienta predovšetkým ochotu dodržiavať diétne a režimové opatrenia a realizovať intenzívnejší selfmonitoring glykémii. Táto liečba dokáže významne zlepšiť metabolickú kompenzáciu, čo potvrdzuje aj prípad našej pacientky, ktorá napriek dlhodobým obavám z inzulínoterapie, aj vďaka ľahkej aplikácii inzulínu inzulínovými perami, bezproblémovo zvládla aplikáciu inzulínu, dodržiavala diétne a režimové opatrenia a spoľahlivo realizovala selfmonitoring. Výsledkom bolo nielen významné zlepšenie metabolickej kompenzácie bez výskytu hypoglykémii (pokles HbA<sub>1c</sub> za 3 mesiace liečby o 2 % DCCT), ale aj zmiernenie príznakov bolestivej formy diabetickej neuropatie DK.

## Záver

Intenzifikácia liečby DM2T v zmysle pridania bazálneho inzulínu v konvenčnom inzulínovom režime k liečbe perorálnymi antidiabetikami pri vyčerpaní iných možností liečby sa javí ako priaznivá voľba na zlepšenie metabolickej kompenzácie tak pre lekára, ako aj samotného pacienta. Táto liečba je účinná a zároveň bezpečná a zo strany pacientov aj dlhodobo prijateľná.

## Literatúra

1. [American Diabetes Association]. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S73-S85. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc18-S008&gt;>>.
2. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Forum Diab* 2018; 7(1): 47–68.
3. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced Hypoglycemia Risk with Insulin Glargine. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 950–955. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.4.950>>.
4. Semglee. Dostupné z DOI: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/semglee-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/semglee-epar-product-information_sk.pdf)>.

# Liečba biosimilárnym inzulínom glargín v klinickej praxi: kazuistika

## Treatment with biosimilar insulin glargine in clinical practice: case report

Adriana Philippiová  
DIADA, s.r.o., Bardejov

✉ MUDr. Adriana Philippiová, MBA | aphilippiova@orangemail.sk

Doručené do redakcie | Received 17. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

### Kazuistika

#### Demografické údaje pacienta

Vek: 61 rokov, pohlavie: žena

#### Anamnéza pacienta a terajšie ochorenie

Rodinná anamnéza: otec mal DM1T – zomrel 72-ročný po nefatálnej cievnej mozgovej príhode (NCMP), matka zomrela 77-ročná na morbus Alzheimer. Osobná anamnéza: v 1963 infekčná hepatitída, v 4/2002 bronchopneumonický syndróm I. dx. S hemoptýzou, od r. 2000 autoimunitná tyreoiditída – hypotyreóza na substitučnej liečbe, st. p. CHE (2004), od r. 2006 hyperlipoproteinémia (HLP) v liečbe, od 10/2009 arteriálna hypertenzia v liečbe, v 11/2010 operácia ca rekta, po CHT LA: aspirín 100 mg/deň, naftidrofuryl 100 mg 2-krát denne 1 tbl., kandesartan 8 mg/deň, tyroxín 100 µg/deň, atorvastatín 20 mg/deň. Sociálna a pracovná anamnéza: invalidná dôchodkyňa, predtým pracovala na družstve; býva na dedine, práca v záhrade; diétu dodržiava; žije s manželom, je podpora zo strany rodiny.

#### Objektívny nález a výsledky vyšetrení

Priebeh diabetu, stav ochorenia a klinický obraz tesne pred zmenou liečby: história DM: DM2T od 04/2004, metformín v liečbe, následne hnačky po metformíne, aj XR, kombinácia maximálnej dávky sulfonylurey (SU) + vildagliptín, po operácii rekta v 02/2011 prechod na intenzívnu inzulínovú terapiu (IIT) – zlá metabolická kompenzácia, HR 20 j. s.c./deň až 52 j. s.c./deň, HN 8 j. s.c./deň až 18 j. s.c./deň do 08/2015, následne glargín (iGla) 20 j. s.c./deň, v 08/2019 zmena za biosimilárny iGla 20 j. s.c./deň. Diabetické komplikácie: od 08/2011 neproliferatívna diabetická retinopatia (NPDR) I. dx. Od 06/2011 periférne artériové ochorenie DK f.s. IIb (Fontaine), od 05/2011 diabetická polyneuropatia (EMG). Od 08/2011 diabetická nefropatia 2. št. (MAU pozitívny –

kompliancia pacienta k liečbe dobrá (strava, práca, SJ pozná). Pred zmenou 08/2019: hmotnosť 82 kg, výška 160 cm, BMI 32,03 kg/m<sup>2</sup>, TK 130/80 mm Hg, sérová glykémia 8,05 mmol/l, urea 5,30 mmol/l, kreatinín 69,00 µmol/l, bilirubín celkový 24,40 µmol/l, AST 0,34 µkat/l, ALT 0,42 µkat/l, GMT 0,38 µkat/l, ALP 0,81 µkat/l, cholesterol celkový 3,49 mmol/l, triacylglyceroly: 1,46 mmol/l, HDL-C 1,35 mmol/l, LDL-C 1,90 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 7,70 % DCCT, MAU 28 mg/24 hod, hypoglykémie sporadicky po fyzickej aktivite Dôvody na zmenu liečby – cena doplatku za inzulín zo strany pacientky, zistenie efektu liečby zo strany lekára.

#### Priebeh ochorenia

**Hodnotenie po 3 mesiacoch od zmeny liečby:** Pohľad pacienta na zmenu liečby: pozitívne hodnotenie pacientky (nemala žiadne nežiadúce účinky, spokojná aj s aplikačným perom). Pohľad lekára na zmenu liečby: ak je pacient spokojný a má dobrú kompenzáciu DM, tak aj lekár je spokojný. Výsledky kontrolných vyšetrení: 11/2019 Hmotnosť 82,00 kg, výška 160 cm, BMI 32,03 kg/m<sup>2</sup>, TK 125/85 mm Hg, sérová glykémia 8,7 mmol/l, sérový kreatinín 67 µmol/l, sérové ALT 0,36 µkat/l, sérová kreatín kináza 1,05 µkat/l, sérový cholesterol 3,38 mmol/l, sérové triacylglyceridy 1,48 mmol/l, sérový HDL-C 1,24 mmol/l, sérový LDL-C 1,9 mmol/l, dU-ALB 3,0 mg/24 hodín, HbA<sub>1c</sub> DCCT 7,7 % počet hypoglykémii rovnaký ako pri predchádzajúcom glargíne.

#### Záver

Zmena inzulínovej liečby nepreukázala zhoršenie metabolickej kompenzácie u pacientky, nebol zaznamenaný nežiadúci účinok liečby. Bola hmotnostne neutrálna. Kazuistika poukazuje na to, že zmenou inzulínu sa nezhoršila metabolická kompenzácia diabetu. Tým sa pre lekárov rozširuje portfólio inzulínov v praxi.

# Edukácia v diabetologickom edukačnom centre v Martine

Andrea Bukovská<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Diabetologické edukačné centrum I. internej kliniky Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

<sup>2</sup>Nemocničná lekáreň UNM, Martin

✉ **PhDr. Andrea Bukovská, MHA, MPH** | bukovska@unm.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 4. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

Diabetologické edukačné centrum (DEC) pri 1. internej klinike Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského (JLF UK) v Martine a Univerzitnej nemocnice Martin (UNM) od roku 2004 ako ojedinelé nadregionálne pracovisko pod odbornou garanciou prednostu 1. internej kliniky JLF UK a UNM prof. MUDr. Mariána Mokáňa, DrSc., FRCP Edin, metodicky, odborne a prakticky realizuje edukáciu, poradenstvo a výchovu k zdraviu v špecializačnom odbore diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy. DEC vzniklo v súlade s historicky prvým Národným diabetologickým programom Slovenskej republiky, Konceptiou odboru diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy, závermi Saint Vincentskej deklarácie a následnými medzinárodnými dokumentmi. Po celkovej rekonštrukcii od roku 2013 spíňa všetky odborné, priestorové, materiálno-technické a právne požiadavky kladené na profesionálnu edukáciu, poradenstvo a výchovu k zdraviu. Plní tým úlohy komplexného centra. Jeho súčasťou je historická výstavka liekov a zdravotníckych pomôcok a edukačné materiály. Edukáciu, poradenstvo a výchovu k zdraviu vykonáva ako dobrovoľník PhDr. Andrea Bukovská, MHA, MPH.

DEC zabezpečuje základnú, komplexnú, špecializovanú, reedukačnú, cielenú a špeciálnu edukáciu pre diabetikov, rodinných príslušníkov, rizikové skupiny, edukátorov a zdravotníckych pracovníkov. Prvý kontakt s diabetikom prebieha individuálnou formou zvyčajne už počas hospitalizácie. Skúsenosti dokazujú, že ide o najefektívnejší spôsob na získanie teoretických vedomostí, praktických zručností a schopností zmeniť svoj prístup k životu a chronickej chorobe. Diabetik má totiž priestor a čas ujasniť si jednotlivé kroky na zvládnutie každodenných problémov. Individuálne je prístupované k detským, chirurgickým, nevidiacim a transplantovaným diabetikom a ich rodinným príslušníkom. V roku 2019 bolo prostredníctvom DEC zrealizovaných 1 298 individuálnych a skupinových edukácií a poradenstva pre diabetikov a zdravotníckych pracovníkov,

čo predstavuje 3,56 edukácie na každý deň v roku. Z tohto počtu bolo počas hospitalizácie v UNM komplexne v 1–10 sedeniach odedukovaných 32 diabetikov hospitalizovaných na jednotlivých oddeleniach 1. internej kliniky včítane Metabolickej jednotky, na Gynekologicko-pôrodníckej klinike, Chirurgickej klinike a transplantáčnom centre včítane JIS a ambulancií, Infekčnej klinike, Internej klinike gastroenterologickej včítane JIS, Kardiologickom oddelení, Klinike anesteziológie a intenzívnej medicíny, Klinike detí a dorastu, Klinike hematológie a transfuziológie, Klinike otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku, Klinike stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Klinike tuberkulózy a pľúcnych chorôb, Kožnej klinike, Neonatologickej klinike, Neurologickej klinike, Oddelení rádioterapie a onkológie, Ortopedickej klinike a Urologickej klinike na základe ordinácie diabetológa alebo konkrétnej požiadavky od diabetika. Edukáciu sťažovala skutočnosť, že mohla byť realizovaná až v popoludňajších hodinách po pracovnom čase edukátora, hoci jej priebeh by si vyžadoval skôr dopoludňajšie hodiny. Každý diabetik bol po edukácii vybavený kompletným edukačným materiálom a hot-line kontaktom v prípade potreby pomoci. V roku 2019 bolo vydaných 406 súborov edukačných materiálov zostavených podľa konkrétnych potrieb diabetika alebo pracoviska. Po hospitalizácii alebo v prípade akútneho problému bolo individuálne alebo hot-line telefonicky odedukovaných 807 diabetikov z 22 miest zo Slovenska a 4 miest z Česka. Individuálnu edukáciu dopĺňala skupinová edukácia, ktorá umožňuje efektívnu výmenu skúseností medzi viacerými diabetikmi nielen z nemocnice, ale aj z ambulancií. Táto kontinuálne prechádza do kolektívnej edukácie realizovanej združením DIAMART v spolupráci s mestom Martin a 1. internou klinikou v pravidelných intervaloch. Pre všetkých záujemcov nielen z radov pacientov, ale aj odbornej verejnosti bola prostredníctvom DEC doplnená literatúra s diabetickou a diabetologickou tematikou v Turčianskej knižnici a Akademickej knižnici a audiovizuálnom

stredisku JLF UK. V roku 2019 bola poskytnutá odborná informácia v súvislosti s ochorením diabetes mellitus 459 zdravotníckym pracovníkom včítane účastníkov dvoch praktických seminárov školiaceho kurzu pred špecializačnou skúškou v odbore diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy. Neoddeliteľnou súčasťou práce edukačného tímu je hromadná edukácia na diabetologických kongresoch doma a v zahraničí. Prostredníctvom DEC bolo v rokoch 2004–2019 na kolektívnej a hromadnej edukácii odedukovaných viac ako 7 000 diabetikov, rodinných príslušníkov, odborníkov a širokej verejnosti. DEC poskytuje aj zdravotné, sociálne, právne a metodické poradenstvo diabetikom a edukátorom. Aktívne sa podieľa na pedagogickej činnosti pri vzdelávaní lekárov, sestier a edukátorov. Neoddeliteľnou súčasťou aktivít DEC je aj primárna, sekundárna a terciárna výchova k zdraviu, ktorej cieľom je poskytovať a rozširovať teoretické vedomosti, upevňovať postoje a návyky zamerané na ochranu a podporu zdravia jedincov a populačných skupín, podporovať pozitívne a odstraňovať negatívne prvky, ktoré sa týkajú zdravia.

V spolupráci s Nemocničnou lekárnou UNM Lekáreň v nemocnici DEC zabezpečuje edukáciu a kompletný servis glukometrov. V rámci realizácie úloh bolo prostredníctvom DEC v roku 2019 v súlade s ISO normou 15197:2013 diabetikom vydaných 39 a akútne servisovaných 31 zo 104 spravovaných glukometrov Free-

Style Optium Neo, ktoré aj vzhľadom k individuálne zabaleným testovacím prúžkom spĺňajú všetky kritériá na používanie v zdravotníckych zariadeniach. DEC akútne poskytlo ďalších 459 zdravotníckych pomôcok, najmä ihiel k jednorazovým inzulínovým perám, ktoré nie sú v UNM dostupné, čím výrazne uľahčilo každodennú prácu lekárov, sestier a sanitárov pri starostlivosti o diabetikov počas hospitalizácie. Prostredníctvom DEC sú kliniky a oddelenia UNM zásobované aktuálnym edukačným materiálom na osvetu pacientov a zdravotníckych pracovníkov.

Pôsobnosť DEC dokazuje, že diabetikov, rizikovú verejnosť, ale aj zdravotníckych pracovníkov je potrebné neustále edukovať. Boli zistené a operatívne vyriešené nedostatky a chyby zdravotníckych pracovníkov nielen pri odberoch glykémii, ale aj pri aplikácii inzulínu jednorazovými inzulínovými perami. Mnohí pacienti dokazujú rezervy v edukácii, nakoľko podľa tvrdení v minulosti neabsolvovali edukáciu alebo majú obsolentné a nesprávne názory, ktoré nezachytávajú aktuálnu personalizovanú diabetológiu založenú na dôkazoch alebo sú veľmi nesprávne edukovaní prostredníctvom známych, internetu alebo sociálnych sietí. DEC má preto mimoriadny význam v systéme komplexnej zdravotnej starostlivosti o diabetikov zlepšením kvality ich života a poklesom počtu hospitalizácií z dôvodu akútnej dekompenzácie diabetes mellitus.



# Diabetology EDUCATION FORUM

7.-8. február 2020, Martin

Radovan Plášil  
Diabetologická ambulancia IRIDIA s.r.o., Vrútky

✉ **MUDr. Radovan Plášil** | plasil.r@gmail.com  
Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2020

Diabetology EDUCATION FORUM sa tohto roku konalo v Martine, v hoteli Viktória v dňoch 7.-8. februára. Generálnym partnerom podujatia bola spoločnosť MERCK, organizáciu zabezpečovala spoločnosť A-mendi management s.r.o.

Úvod podujatia patril **doc. Zbynkovi Schronerovi**, ktorý sa venoval posledným smerniciam ESC/EASD z rokov 2018 a 2019. Cieľom liečby by mala byť prevencia komplikácií a optimalizácia kvality života pacienta. Podľa aktuálnych odporúčaných postupov je základom farmakoterapie vždy metformín. Ďalšie liekové skupiny sú indikované na základe posúdenia prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia, srdcového zlyhávania a chronickej obličkovej choroby, dôležitým faktorom je cena liečby.

Z pohľadu kardiológa **dr. Katarína Hatalová** zdôraznila významný prínos metformínu v rámci zníženia rizika kardiovaskulárnych endpointov a celkovej mortality u diabetikov. Taktiež vyzdvihla prínos správne indikovaného včasného kardiologického vyšetrenia u diabetika s cieľom záchytu fibrilácie predsiení, srdcového zlyhávania a včasnej diagnózy závažného koronárneho postihnutia.

V nasledujúcej prezentácii **doc. Katarína Rašlová** poukázala na protektívny efekt metformínu v zmysle zníženia rizika prechodu z prediabetu do diabetu 2. typu, priblížila metformín ako komplexné liečivo s viacerými

miestami pôsobenia a celosvetovo najpredpisovanejšie perorálne antidiabetikum. **Dr. Radovan Plášil** sa zamerával na postupný prínos metformínu v terapii diabetu od 70. rokov minulého storočia, neustále sa rozširujúce indikácie a taktiež perspektívu využitia v onkológii.

**Dr. Daša Skripová** priblížila v kazuistike veľmi dobrý efekt fixnej kombinácie empagliflozínu a metformínu u dlhoročne nedostatočne kompenzovaného inzulín-dependentného pacienta. **Dr. Lubomíra Tomusová** sa z pohľadu nefrológa zamerala na liečbu metformínom u diabetikov so zníženými renálnymi funkciami. **Doc. Ingrid Dravecká** v zaujímavej kazuistike popísala vývoj klinického stavu pacientky z fázy ťažkých hypoglykémii do rozvoja diabetu v teréne kortikoterapie, pričom v rámci širokej diferencijálnej diagnostiky bola zvažovaná taktiež autoimunitná IgG4-asociovaná pankreatitída a diabetes 3c. **Dr. Linda Buková** v kazuistike priblížila dlhodobý stabilný efekt kombinácie metformínu s exenatidom na redukciu hmotnosti a súbežne veľmi dobrú metabolickú kompenzáciu diabetu. Záverom **doc. Viera Doničová** v prehľadovej prednáške spolu s kazuistikou s podtitulom „traja bratia, štyri infarkty“ ukázala optimálny efekt liečby alirokumabom u pacienta s familiárnou hypercholesterolémiou.

Záverom možno skonštatovať, že podujatie malo veľmi dobrú odbornú úroveň a bolo výborne zorganizované.