

# Obsah

## laudationes

**Prof. MUDr. Peter Galajda, CSc., šesťdesiatročný** | M. Mokáň 142

**Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP, FESC, sedemdesiatročný** | M. Mokáň 143

## prehľadové práce | reviews

**Prevenčia hypoglykémie u pacientov liečených inzulínom** |  
Prevention of hypoglycaemia in patients treated by insulin | M. Mokáň, P. Galajda 145

**Hypoglykémia u diabetických pacientov vo vyššom veku** |  
Hypoglycaemia in elderly diabetics | M. Mokáň, P. Galajda 153

**Moderné technológie v manažmente diabetes mellitus** |  
Modern technologies in treatment of diabetes mellitus | I. Dravecká 158

**Fixná kombinácia inzulínu glargín 100 U/ml a lixisenatidu (IGlarLixi) – výhodný spôsob intenzifikácie liečby bazálnym inzulínom a deintenzifikácia liečby viacerými dennými podaniami inzulínu** |  
A fixed-ratio combination of insulin glargine 100 U/ml and lixisenatide (IGlarLixi) – a favourable way of intensification of basal insulin therapy and de-intensification of therapy by multiple daily administrations of insulin | E. Martinka, M. Rončáková, A. Davani, V. Mikušová, A. Šromová 169

**Na forme záleží: výhody metformínu s postupným uvoľňovaním** |  
The form matters – the benefits of metformin with sustained release |  
D. Prídavková, L. Šutarík, M. Mokáň 177

**Diabetes exokrinného pankreasu** |  
Diabetes of exocrine pancreas | I. Dravecká 184

**Rastlinné hypoglykemiká** |  
Plant hypoglycemics | A. Bukovská 191

## klinické štúdie | clinical trials

**Novšie štúdie a analýzy výsledkov liečby empagliflozínom** |  
Recent studies and analyses of the results of empagliflozin treatment | E. Martinka 198

**Výsledky štúdie EMPEROR-Reduced: efekt empagliflozínu na srdcové zlyhávanie u pacientov so zníženou ejekčnou frakciou** |  
Results of EMPEROR-Reduced study: effect of empagliflozin on heart failure in patients with reduced ejection fraction | I. Tkáč 203

zborník abstraktov | abstract book

**2. predvianočný kongres SDiA, november 2020 – výber z abstraktov**

207

autodidaktický test | autodidactic test (vložený list)

**Autodidaktický test hodnotený kreditmi ARS CME |**

Autodidactic test evaluated by ARS CME | D. Prídavková

Vydanie tohto čísla časopisu Forum diabetologicum láskavo podporili spoločnosti



**Medtronic**

## Prof. MUDr. Peter Galajda, CSc., šesťdesiatročný



V tomto rolu sa dožíva okrúhleho jubilea prof. MUDr. Peter Galajda, CSc., z I. internej kliniky Jesseniovej LF UK a UNM v Martine. Peter Galajda sa narodil 16. 9. 1960 v Košiciach. V roku 1984 absolvoval Lekársku fakultu KU v Prahe. Po skončení štúdia až doteraz pracuje na I. internej klinike v Martine, najprv ako sekundárny lekár, od roku 1989 ako odborný asistent. Po obhajobe kandidátskej dizertačnej práce získal titul CSc. v roku 1994. Habilitoval v roku 2000 a v roku 2003 sa stal mimoriadnym profesorom. V roku 2006 bol inaugurovaný a menovaný za profesora v odbore vnútorné choroby. Úspešne absolvoval špecializačné skúšky z vnútorného lekárstva 1. a 2. stupňa, ako aj z diabetológie, porúch látkovej premeny a výživy. V roku 1998 sa zúčastnil študijného pobytu na Haemostasis Thrombosis Vascular Biology Unit na Univerzite v Birminghame vo Veľkej Británii, kde riešil 2 projekty v rámci medzinárodného grantu CHT Vascular Medical Fund.

Na Jesseniovej lekárskej fakulte UK v Martine vykonával viacero funkcií. V rokoch 2000–2007 pôsobil ako prodekan pre pedagogiku a kontrolu kvality pedagogickej práce a v rokoch 2011–2019 pôsobil ako prodekan pre doktorandské štúdium a ďalšie vzdelávanie pracovníkov v zdravotníctve. Na fakulte je garantom špecializačného štúdia v odbore vnútorné lekárstvo (od roku 2006 doteraz), bol spolugarantom doktorandského študijného programu vnútorné choroby (v rokoch 2006–2009) a je garantom doktorandského študijného programu klinická farmakológia (od roku 2009 doteraz).

Na celoslovenskej úrovni bol členom pracovnej skupiny Akreditačnej komisie vlády SR pre lekárske a farmaceutické vedy (2003–2012) a členom Akreditačnej komisie Ministerstva zdravotníctva SR pre kategóriu lekár – internistické disciplíny (2015–2020; v rokoch 2003–2014 bol členom jej pracovnej skupiny). Je členom výboru Slovenskej internistickej spoločnosti (od roku 2019), Slovenskej diabetologickej asociácie (od roku 2018) a bol členom výboru Slovenskej diabetologickej spoločnosti v rokoch 2006–2018.

Vedecky sa venoval problematike nádorových markerov pri hematologických ochoreniach, neskôr problémom porúch hemostázy a tukovým hormónom pri diabetes mellitus a metabolickom syndróme ako rizikových faktorov kardiovaskulárnych a onkologických chorôb.

Za svoju profesionálnu činnosť získal viaceré ocenenia. Bol ocenený Rázusovou prednáškou na návrh Slovenskej diabetologickej spoločnosti na Diabetologických dňoch v Luhačoviciach (2005), Pamätnou medailou Trnavskej univerzity (2006), Striebornou medailou za rozvoj JLF UK (2009), Bronzovou medailou Slovenskej diabetologickej spoločnosti (2010), Striebornou medailou Slovenskej lekárskej spoločnosti (2015), Korecovou cenou za prínos v oblasti diagnózy a terapie diabetes mellitus (2016), Striebornou pamätnou medailou LF UP v Olomouci (2019), Pamätnou medailou Univerzity Komenského (2020) a Zlatou medailou Slovenskej lekárskej spoločnosti (2020). Za svoju vedeckú prácu získal ceny Slovenskej internistickej spoločnosti a Slovenskej chemoterapeutickej spoločnosti za prednesené práce, viaceré ceny Slovenskej diabetologickej spoločnosti za vedecké monografie a publikované práce v renomovaných zahraničných časopisoch, získal prémie literárneho fondu za najlepšiu monografiu (2009).

Prof. P. Galajda, CSc., patrí k najstarším, najvýznamnejším a najzodpovednejším členom tímu našej kliniky. Okrem toho, že ho roky považujem za moje druhé ja a veľmi oceňujem jeho pomoc, vysoko si vážim jeho múdrosť, hlavne v oblasti histórie. Tá sa v konečnom dôsledku pretavila aj do našej spoločnej štyri roky pripravovanej monografie o histórii našej kliniky. Popri časovo náročnej profesionálnej aktivite si nachádza čas aj na svoje záľuby, ktoré okrem histórie zahŕňajú aj genealogický výskum a štúdium populačnej genetiky. V posledných rokoch sa intenzívne venuje aj svojim dvom vnúčatám – Tamarke a Klárike, ktoré často spomína aj pri rozhovoroch na pracovisku. Hoci pôsobí veľmi nenápadne a skromne, je roky neoddeliteľnou súčasťou nášho (aj vďaka nemu) „stroja a obrovskej továrne“, akou jednoznačne je I. interná klinika JLF UK a UNM v Martine. Veľkými míľnikmi boli určite naše spoločné úspechy na poli vedeckom, edukačnom, pedagogickom a hlavne pri presadzovaní pokroku v špecializačnom štúdiu na jednotlivých lekárske fakultách, kedy pracoval v mojich pracovných skupinách pri Akreditačných komisiách v rámci Ministerstva školstva a neskôr Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, pričom v druhej ma po skončení môjho mandátu neskôr úspešne nahradil. Nepamätám si za celé obdobie, ako spolu pracujeme od roku 1984, aby povýšil svoje osobné veci nad veci kliniky, fakulty, alebo celej akademickej obce Slovenska. Som hrdý na to, že som mohol mať Petra Galajdu celé to obdobie pri sebe ako spolupracovníka, ale aj ako blízkeho priateľa. V mene mojom, ako aj celej našej kliniky, by som mu chcel popriať do budúcnosti ešte veľa takýchto úspešných, plodných a plných energie a entuziazmu rokov, v plnom a dobrom zdraví.

Ad multos annos, vážený priateľ!

prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc., FRCP Edin  
I. interná klinika JLF UK a UN Martin

## Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP, FESC, sedemdesiatročný



V tomto roku sa dožíva okrúhleho životného jubilea významná osobnosť slovenskej internej medicíny – prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP, FESC. Z jeho bohatého profesijného životopisu by som si dovoľil vybrať najdôležitejšie časti.

Prof. Andrej Dukát sa narodil sa 20. 6. 1950 v Bratislave. Lekársku fakultu Univerzity Komenského v Bratislave absolvoval v roku 1974. Po skončení štúdia pracoval ako vedecký pracovník na Výskumnom ústave humánnej bioklimatológie v Bratislave. Od roku 1982 pôsobil na II. internej klinike LF UK v Bratislave, najprv ako odborný asistent. V roku 1987 získal titul CSc. obhájením dizertačnej práce „Klinické použitie ambulantného monitorovania elektrokardiogramu“. V roku 1990 bol menovaný za docenta v odbore vnútorné choroby a následne bol v roku 2005 habilitovaný po obhájení práce „Prínos monitorovania krvného tlaku holterovskou technikou v klinike“. Od roku 2006 je profesorom v odbore vnútorné choroby a svoju

inauguračnú prednášku predniesol 24. 6. 2005 na tému „Ambulantné monitorovanie krvného tlaku, význam pre manažment pacienta s hypertenziou“. V rámci svojho odborného rastu získal atestácie z vnútorného lekárstva I. stupňa (1978) a II. stupňa (1982), kardiológie (1985), ako aj z posudkového a revízneho lekárstva (1989). Na II. internej klinike bol v rokoch 1986–2001 vedúcim lekárom kardiologického laboratória a v rokoch 2001–2011 prednostom kliniky. Po reorganizácii pracovísk fakulty v súčasnosti pôsobí ako profesor na V. internej klinike LF UK v Bratislave. Z jeho viacerých funkcií na Lekárskej fakulte UK by som spomenul garanciu doktorandského študijného programu, habilitačných konaní a vymenúvacích konaní profesorov v odbore vnútorné choroby a doterajšiu garanciu špecializačného študijného programu vnútorné lekárstvo, v ktorom úzko vzájomne spolupracujeme ako examinátori na našich katedrách.

Profesor A. Dukát sa v priebehu svojej profesionálnej kariéry angažoval v mnohých významných funkciách na celoštátnej i medzinárodnej úrovni. Pôsobil ako vedecký sekretár a prezident Slovenskej internistickej spoločnosti, člen výboru a neskôr čestný člen Slovenskej kardiologickej spoločnosti, člen jej pracovných skupín pre preventívnu kardiológiu, arytmiológiu a neinvazívnu kardiológiu, člen výboru Slovenskej hypertenziologickej spoločnosti a viceprezident Ligy proti hypertenzii Slovenska, člen výboru a podpredseda Slovenskej asociácie pre aterosklerózu a čestný člen Slovenskej angiologickej spoločnosti. Dve funkčné obdobia bol členom Akreditačnej komisie vlády Slovenskej republiky a predsedom pracovnej skupiny pre výskum v oblasti lekárskech, farmaceutických a nelekárskych zdravotníckych vied. Bol aj hlavným odborníkom Ministerstva zdravotníctva pre vnútorné lekárstvo. Na medzinárodnej úrovni je členom pracovných skupín európskych spoločností European Society of Cardiology (ESC) a European Federation of Internal Medicine (EFIM), v ktorých bol ocenený aj čestným členstvom s titulom FESC a FEFIM Hon. Okrem toho je čestným členom aj spoločností American College of Physicians s titulom FACP Hon a Royal Society of Physicians v Londýne. K najvýznamnejším celoštátnym oceneniam profesora A. Dukáta patrí Dérerova cena (2007); Hynkova cena (2008) a viaceré ceny slovenských odborných spoločností za najlepšie publikácie.

S profesorom A. Dukátom dlhodobo spolupracujeme aj v redakčnej rade časopisu Forum Diabetologicum, kde pôsobí vo funkcii zástupcu vedúceho redaktora. Okrem toho je členom redakčných rád viacerých lekárskech časopisov, ako sú Kardiológia/Cardiology, Cardiology Letters, Vnitřní lékařství, Neinvazívna kardiológia, Všeobecná angiológia, Interní medicína pro praxi; Current Clinical Practice atď.

Profesor A. Dukát je významnou osobnosťou slovenskej medicíny so širokými a hlbokými vedomosťami z celej oblasti vnútorného lekárstva, kardiológie a angiológie. Je autorom viacerých prác prioritného charakteru, predovšetkým v oblasti Holterovho monitorovania elektrokardiogramu a ambulantného monitorovania krvného tlaku, nových rizikových faktorov kardiovaskulárnych chorôb a metódach merania oxidu dusného in situ. Podieľal sa na tvorbe viacerých štandardov a odporúčaní pre klinickú prax. Jeho profesionálny životopis v tomto zmysle uvádza: Indikácie na Holterovo monitorovanie EKG; Smernice pre optimálnu diagnostiku a liečbu hyperlipoproteinémie u dospelých; Ergometria – smernice pre klinickú prax; Návrh na homocysteínový konsenzus; Odporúčania pre manažment stabilnej anginy pectoris; Súhrn odporúčaní pre prevenciu srdcovo-cievnych chorôb v klinickej praxi; Predoperačné interné vyšetrenie atď. Profesor A. Dukát je aj žiadaným rečníkom na rôzne odborné sympózia a často auditórium prekvapí úplne čerstvými novinkami.

Okrem širokých vedomostí v lekárskech vedách je Andrej Dukát známy aj ako vynikajúci znalec histórie a umenia a vášnivý zberateľ výtvarných umeleckých diel. Miluje operu a divadlo. Nájde si čas aj na svoju preslávenú záhradu a rád chodí aj na prechádzky do prírody, najmä v období, keď rastú huby. Predovšetkým však obdivujem jeho ľudský a priateľský postoj k pacientom, kolegom a všetkým jeho spolupracovníkom.

Vážený pán profesor, milý Andrej, prajem Ti veľa zdravia, šťastia, spokojnosti, osobných i pracovných úspechov. A najmä, aby Ti čo najdlhšie vydržal Tvoj ľudský prístup ku všetkým z nás.

Ad multos annos!  
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin  
I. interná klinika JLF UK a UN Martin

# Prevenia hypoglykémie u pacientov liečených inzulínom

## Prevention of hypoglycaemia in patients treated by insulin

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin | mokaňmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 1. 10. 2020

Prijaté po recenzii 19. 10. 2020

### Abstrakt

Hypoglykémia je limitujúcim faktorom intenzívnej liečby pacientov s diabetes mellitus. Liečba inzulínom, najmä pri intenzifikovanom režime, sa spája s vyšším rizikom hypoglykémie. V prevencii hypoglykémie počas inzulínovej liečby treba upraviť dávky inzulínu s cieľom vyhnúť sa závažným hypoglykémiami a preferovať liečbu s nižším rizikom hypoglykémie. Podávanie inzulínových analógov sa spája s nižším rizikom hypoglykémie v porovnaní so štandardným inzulínom. V indikovaných prípadoch opakovaných hypoglykémii treba zvážiť liečbu inzulínovou pumpou a využitie moderných technológií upozorňujúcich na vznik hypoglykémie. U rizikových pacientov s vyšším vekom, dlhotrvajúcim ochorením a prítomným kardiovaskulárnym ochorením a/alebo mikrovaskulárnymi komplikáciami treba voliť menej prísne cieľové hodnoty glykemickej kompenzácie.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – hypoglykémia – inzulín – inzulínové analógy – inzulínová pumpa

### Abstract

Hypoglycaemia is limiting factor of intensive treatment of patients with diabetes mellitus. Insulin therapy, mainly during intensified regimen, is associated with higher risk of hypoglycaemia. For prevention of hypoglycaemia during insulin treatment is necessary to modify insulin doses with aim to avoid severe hypoglycaemia and to prefer treatment with lower risk of hypoglycaemia. Therapy with insulin analogs is associated with lower risk of hypoglycaemia compared to standard insulins. In indicated cases with repeated hypoglycaemia is necessary to consider the treatment by insulin pump and to use modern technology for detection of hypoglycaemia. Less strict glycaemic control is recommended in high risk patients with older age, long disease duration and present cardiovascular disease and/or microvascular complications.

**Key words:** diabetes mellitus – hypoglycaemia – insulin – insulin analogs – insulin pump

### Úvod

Hypoglykémia je stále hlavným limitujúcim faktorom intenzifikácie liečby pacientov s diabetes mellitus (DM), ktorá je potrebná na dosiahnutie dobrej glykemickej kontroly, a tým aj na zníženie mikrovaskulárných a makrovaskulárných komplikácií. Inzulínová liečba, najmä v rámci intenzifikovaného terapeutického režimu u pacientov s DM 1. typu (DM1T), alebo pri intenzifikácii liečby pacientov s DM 2. typu (DM2T) sa spája s vyšším rizikom hypoglykémie [1]. Údaje získané z databázy SUPREME-DM (SURveillance, PREvention, and ManagEment of Diabetes Mellitus), zahŕňajúcich najväčšiu skupinu poistených diabetických pacientov v USA, z ktorých 95 % malo DM2T, potvrdili významný podiel inzulínovej liečby na výskyte hypoglykémie. Najvyšší výskyt hypoglykémie bol u pacientov s predpísanou inzulínovou liečbou, ktorý bol 3- až

5-násobne vyšší v porovnaní s podávanými perorálnymi sekretagogami a až 10- až 12-násobne vyšší, ako bol u pacientov liečených inými perorálnymi antidiabetikami – nesekretagogami [2]. Podobné výsledky priniesla aj štúdia ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), v ktorej v porovnaní s probandami bez medikácie bolo riziko hypoglykémie 3-násobne vyššie pri inzulínovej liečbe a 2,2-násobne vyššie pri podávaní perorálnych antidiabetík [3].

### Výskyt hypoglykémie u pacientov s DM1T liečených intenzifikovaným inzulínovým režimom

Na základe výsledkov Štúdie kontroly diabetu a jeho komplikácií (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT) a Epidemiológia diabetických infekcií a komplikácií (Epidemiology of Diabetes Interventions and Compli-

cations – EDIC) sa potvrdilo, že intenzifikovaný inzulínový režim u pacientov s DM1T sa spája so znížením výskytu mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Zároveň sa v porovnaní so štandardným režimom pozoroval zvýšený výskyt hypoglykemických príhod. Konštatovalo sa, že hypoglykémia je skutočnosťou pre celý život u väčšiny jedincov s DM1T. V priemere pacient s DM1T prežíva 2 epizódy symptomatickej hypoglykémie za týždeň, prežije tisíce takýchto epizód počas svojho života s diabetes mellitus a 1 epizódu závažnej hypoglykémie počas roka. Vyhodnotenie štúdií DCCT a EDIC po 30 rokoch sledovania potvrdilo, že intenzívna inzulínová liečba diabetu dosahujúca priemerný glykovaný hemoglobín  $HbA_{1c}$  približne 7 % je asociovaná s 3-násobným zvýšením výskytu ťažkej hypoglykémie, definovanej ako hypoglykémia vyžadujúca pomoc, v porovnaní s konvenčnou inzulínovou liečbou so strednou hodnotou  $HbA_{1c}$  9 %. Predchádzajúca epizóda závažnej hypoglykémie bola zároveň najsilnejším prediktorom následných hypoglykemických príhod [4].

U viac ako 90 % pacientov s DM1T sa objavujú symptomatické hypoglykemické reakcie a iba 7 % z nich nezažilo nikdy hypoglykemickú reakciu, čo poukazuje na to, že nízke hodnoty glykémie sa vyskytujú za rozličných okolností, v rôznych intervaloch v priebehu dňa a počas celého života takmer u všetkých diabetikov liečených inzulínom. Častá hypoglykémia je bežná u pacientov s DM1T vyskytujúca sa až u 33 %, resp. 35 % jedincov pri spätnom hodnotení ich 4- a 6,5-ročného obdobia života s cukrovkou. Zistil sa u nich výskyt približne 2 epizód hypoglykémie rôznej závažnosti za týždeň, pričom sa zdôraznil význam intenzifikácie liečby inzulínom a lepšej glykemickej kontroly ako rizikových faktorov vývoja hypoglykémie. Aj metaanalýza štúdií poukázala na vplyv intenzifikácie inzulínovej liečby na výskyt hypoglykémie, pričom medián incidencie závažnej hypoglykémie bol 4,6, resp. 7,9 epizód na 100 pacientov a rok u konvenčne, resp. intenzifikovane liečených pacientov. Pri sledovaní pôsobenia krátko účinkujúcich analógov sa zistila redukcia frekvencie symptomatickej a biochemickej hypoglykémie, ako aj frekvencia nočnej hypoglykémie.

Nočná hypoglykémia sa vyskytuje u viac ako 50 % pacientov liečených inzulínom a 50 % epizód nie je rozpoznávaných samotným pacientom. Našťastie je veľmi zriedkavý výskyt úmrtia v spojení s nočnou hypoglykémiou. Jedinci majú skôr problémy s normálnou aktivitou počas nasledujúceho dňa, lebo sa cítia horšie, sú menej výkonní, slabí. Nebezpečenstvo je vo vývoji asymptomatickej hypoglykémie na nasledujúci deň.

Prevalencia závažnej hypoglykémie u neselektovanej populácie s DM1T sa teda pohybuje stabilne okolo 30 % za rok, t. j. približne 1 z 3 jedincov s DM1T prežíva  $\geq 1$  epizódu závažnej hypoglykémie každý rok [1,5].

### Výskyt hypoglykémie u pacientov s DM2T liečených inzulínom

Vo všeobecnosti hypoglykémia je menej častá u pacientov s DM2T ako u pacientov s DM1T. Avšak hypoglykémia sa stáva progresívne oveľa limitujúcou vo vzťahu

ku glykemickej kontrole v priebehu ochorenia u pacientov s DM2T. Výskumná skupina UK Hypoglycaemia Study Group publikovala, že u pacientov s DM2T liečených inzulínom počas menej ako 2 rokov a v druhej skupine viac ako 5 rokov prevalencia závažnej hypoglykémie bola 7 a 25 % a incidencia bola 10 a 70 epizód na 100 pacientov a rok. Teda, kým riziko hypoglykémie je relatívne nízke počas prvých niekoľkých rokov liečby inzulínom, toto riziko sa zvyšuje podstatne neskôr v priebehu ochorenia DM2T [6]. V populačnej prospektívnej štúdii sa zistilo, že celkový výskyt hypoglykemických príhod u pacientov s DM2T liečených inzulínom je približne tretinový v porovnaní s tými, ktorí majú DM1T. Hypoglykémia sa celkovo vyskytovala u 42,9 % s DM1T a 16,4 % pacientov s DM2T. Incidencia bola pre akúkoľvek hypoglykémiiu približne 4 300 príhod na 100 pacientov-rokov pri DM1T a približne 1600 príhod na 100 pacientov-rokov u chorých s DM2T. Výskyt závažnej hypoglykémie bol 115 príhod na 100 pacientov-rokov pri DM1T a 35 príhod na 100 pacientov-rokov pri DM2T [7].

V poslednom období sa zdôrazňuje význam včasnej intenzifikácie liečby DM2T pri prevencii chronických cievnych komplikácií a narastá aj podiel inzulínovej liečby v tejto indikácii. Bolo publikovaných viacero štúdií, ktoré porovnávali výskyt hypoglykémie u pacientov s oboma typmi diabetu liečených inzulínom. Všetky tieto štúdie tak potvrdili skutočnosť, že napriek modernej inzulínovej liečbe je výskyt nezávažnej hypoglykémie častý pri oboch typoch diabetes mellitus s prevahou jej incidencie pri DM1T. Priemerná ročná incidencia hypoglykémie podľa týchto štúdií bola v jednotlivých európskych krajinách 83–88 epizód pri DM1T a 15–42 epizód pri DM2T v závislosti od inzulínového režimu. Pacienti s DM1T trpia závažnou hypoglykémiou častejšie v závislosti od trvania ochorenia (1,1 epizódy/rok pri trvaní inzulínovej liečby < 5 rokov vs 3,2 epizód za rok pri trvaní liečby > 15 rokov). Pri výskyte akejkoľvek hypoglykémie sa zvyšuje riziko jej opakovania. U respondentov, ktorí mali v období štúdie  $\geq 1$  hypoglykemickú príhodu, bol ročný výskyt hypoglykémie o 18 % vyšší v prípade DM1T a až o 77 % vyšší v prípade DM2T [8–10].

Zároveň sa potvrdilo, že až 55–65 % pacientov s DM1T a 39–71 % pacientov s DM2T má zhoršenú schopnosť uvedomenia si hypoglykémie pri liečbe inzulínom. Podiel respondentov, ktorí zaznamenali varovné adrenergne hypoglykemické symptómy, bol 48 % u pacientov s DM1T a 43–61 % u respondentov s DM2T. Schopnosť uvedomenia si hypoglykémie súvisela s množstvom asymptomatických hypoglykemických príhod, ktorých počet bol vyšší u respondentov so syndrómom nevedomenia si hypoglykémie [8–10]. To vedie k tomu, že v reálnom živote sú hypoglykemické príhody nedostatočne diagnostikované a zvyšuje sa riziko závažnej hypoglykémie s nutnosťou asistencie inej osoby, alebo až hospitalizáciou pacienta až 17-krát v porovnaní s pacientmi rozpoznávajúcich symptómy hypoglykémie. Závažná hypoglykémia má významný vplyv na morbiditu, ale aj mortalitu pacientov.

## Najdôležitejšie zásady prevencie hypoglykémie pri liečbe inzulínom

U pacientov s DM vždy kladieme dôraz na prevenciu hypoglykémie, ktorá si vyžaduje prax a poznanie rizikových faktorov hypoglykémie a ich redukovanie, ak nie odstránenie.

- zistenie a diagnostika hypoglykémie: problém hypoglykémie by mal byť nastolený pri každom kontakte s diabetickým pacientom na liečbe liekmi s vyšším rizikom hypoglykémie, vrátane podávania inzulínu; pacient by sa mal poučiť o realite hypoglykémie a o možnosti jej vývoja
- aplikovanie princípov intenzívnej glykemickej liečby DM spojenej s rizikom hypoglykémie:
  - schopnosť samostatnej liečby DM, jej zvládnutie, vrátane podrobnej edukácie
  - častý selfmonitoring glykémie, v indikovaných prípadoch kontinuálne monitorovanie glukózy
  - flexibilné a primerané inzulínové režimy
  - individualizované glykemicke ciele
  - sústavné profesionálne vedenie a podpora
- uvažovanie o konvenčných rizikových faktoroch
- uvažovanie o rizikových faktoroch v spojení s fenoménom nevedomenia si hypoglykémie u pacientov s diabetes mellitus [1,5]

**Medzinárodná skupina pre štúdium hypoglykémie** u pacientov s DM liečených inzulínom, u ktorých je hypoglykémia hlavným limitujúcim faktorom intenzifikácie liečby, odporúča:

- dôslednú edukáciu o hypoglykémii
- liečbu hypoglykémie pacientom už pri poklese glykémie < 3,9 mmol/l na zabránenie progresie do klinicky závažnej hypoglykémie
- aktívne zaznamenávanie hypoglykémie a jej symptómov u liečených pacientov

Ak sa hypoglykémia stáva problémom liečby, ošetrojúci lekár by mal:

- zhodnotiť všetky konvenčné rizikové faktory hypoglykémie a indikátory porušenej hormonálnej kontraregulácie
- v prípade potreby inzulínovej liečby preferovať inzulínové analógy a v indikovaných prípadoch zvažiť liečbu inzulínovou pumpou
- liečbu manažovať k dosiahnutiu takého najnižšieho HbA<sub>1c</sub>, pri ktorom nedochádza k závažnej hypoglykémii, ako aj prejavom nevedomenia si hypoglykémie
- štruktúrovane edukovať pacientov s prejavmi nevedomenia si hypoglykémie

Riziko iatrogénnej hypoglykémie pri inzulínovej liečbe súvisí hlavne s terapeutickou hyperinzulinémiou a porušenou hormonálnou kontrareguláciou. **Konvenčné rizikové faktory hypoglykémie** u liečených diabetikov zahŕňajú nasledujúce situácie:

- excesívne dávky inzulínu, resp. ich nesprávna aplikácia

- nízky príjem exogénnej glukózy jedlom, alebo počas celonočného hladovania
- znížená endogénna produkcia glukózy, napr. po alkoholickom ebriete
- zvýšená utilizácia glukózy počas, resp. po fyzickej aktivite
- zvýšená senzitivita na inzulín počas noci, v neskoršom období po cvičení alebo po výraznejšom schudnutí
- znížený klírens inzulínu pri obličkovom alebo pečňovom zlyhaní, hypotyreoidizme, alebo vzácnejšie pri vysokej hladine protilátok proti inzulínu

**Indikátory porušenej hormonálnej kontraregulácie**, a tým rizika závažnej hypoglykémie zahŕňajú nasledujúce situácie:

- absolútny deficit endogénneho inzulínu: frekvencia hypoglykémie sa zvyšuje s trvaním DM, pravdepodobne dôsledkom progresívneho deficitu inzulínu, ktorý sa rýchlo vyvinie pri DM1T a pomalšie aj pri DM2T; absolútny deficit endogénneho inzulínu predikuje stratu glukagónovej odpovede na hypoglykémii
- anamnéza závažnej hypoglykémie a/alebo poruchy uvedomenia si hypoglykémie, ako aj vzťah hypoglykémie k nedávnej predchádzajúcej hypoglykémii, spánku alebo fyzickej aktivite, čo sú známky autonómneho zlyhania asociovaného s hypoglykémiou (tzv. syndróm HAAF)
- intenzívna glykemická kontrola spojená s prísnyimi glykemickými cieľmi, pričom nízky HbA<sub>1c</sub> je rizikovým faktorom hypoglykémie počas intenzifikovaného režimu
- štruktúrovaná edukácia pacienta ohľadom intenzívnej liečby sa spája s redukciami výskytu závažnej hypoglykémie aj so zlepšením glykemickej kontroly (zníženie hladiny HbA<sub>1c</sub>)

U inzulínom liečených pacientov sa hypoglykémia často objavuje počas, alebo krátko po záťaži. Preto je dôležitá tzv. plánovaná záťaž, ktorej predchádza požitie karbohydrátov, redukovanie inzulínových dávok alebo oboje. Pacienti, ktorí konzumujú alkohol, musia vedieť, že alkohol môže znižovať ich plazmatickú koncentráciu glukózy. Tiež je dôležité vedieť, že zmena v senzitivite na inzulín je rozdielna u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

V prípade prítomnosti nevedomenia si hypoglykémie je nutná aspoň 2- až 3-týždňová perióda striktného sledovania a odstránenia hypoglykémie, čo môže obnoviť uvedomenie si hypoglykémie. Štandardy ADA z tohto dôvodu odporúčajú menej prísne cieľové hodnoty glykemickej kontroly až počas niekoľkých týždňov. Takáto krátkodobá „relaxácia“ v oblasti cieľových glykemických hodnôt, spojená s redukciami hypoglykemickej príhody, sa spája s benefitom zlepšenia kontraregulačnej odpovede a uvedomenia si hypoglykémie a v konečnom dôsledku aj znížením rizika ďalšej hypoglykémie [1,11].

## Preferencia inzulínovej liečby s nižším rizikom hypoglykémie

Najviac prípadov iatrogénne navodenej hypoglykémie u diabetikov súvisí s inzulínovou liečbou. V prípade inzulínovej liečby u oboch typoch DM v prevencii hypoglykémie máme možnosť titrácie dávky, voľby inzulínových analógov s nižším rizikom hypoglykémie a modifikáciou inzulínového režimu u pacientov s DM2T. V prípade vysokého rizika hypoglykémie pri DM1T je prijateľná aj akceptácia vyšších glykemických cieľov, najmenej počas krátkeho času. U rizikových pacientov s DM2T s dlhším trvaním ochorenia, prítomným kardiovaskulárnym ochorením a mikrovaskulárnymi komplikáciami sa odporúča menej prísna glykemická kontrola.

Výsledky klinických štúdií potvrdili, že používanie rýchlo účinkujúcich prandiálnych inzulínových analógov v porovnaní s humánnym inzulínom redukuje výskyt nočnej hypoglykémie u pacientov s DM1T. Podobne používanie bazálnych analógov inzulínu (glargin, detemir) v porovnaní s NPH inzulínom redukuje incidenciu celkového výskytu symptomatickej, ako aj nočnej hypoglykémie u pacientov s DM1T a DM2T. Riziko hypoglykemickej príhody pri liečbe pacientov s DM2T je pri bazálnom NPH inzulíne v porovnaní s bazálnymi analógmi (glargin, detemir) 1,85-násobne vyššie, a to nezávisle od použitého režimu (bazal, bazal-bolus). Ďalší pokrok v redukcii rizika hypoglykémie o viac ako 30 % priniesla nová generácia bazálnych analógov – inzulín degludek a inzulín glargin 300, ktoré majú dlhodobý a bezvrcholový účinok s trvaním pôsobenia > 24 hod. Hoci inzulínové režimy by mali byť ušité na mieru životného štýlu pacienta, je dôležité správne stravovanie, načasovanie jedla a využívanie selfmonitoringu, zvlášť počas uloženia na spánok, a v prípade, že sa objavuje nočná hypoglykémia. V tomto prípade je veľmi nápomocné kontinuálne monitorovanie glukózy [1,12].

## Využívanie moderných technológií v prevencii hypoglykémie

V súvislosti s inzulínovou liečbou pokles výskytu hypoglykémie bol zaznamenaný so zavedením moderných technológií, umožňujúcim priebežné sledovanie glykémii, a tým promptnú úpravu dávky inzulínu podľa aktuálnej glykémie.

Intenzifikovaný inzulínový režim v zmysle viacnásobných denných injekcií (multiple dose injection – MDI) je zlatým štandardom liečby pacientov s DM1T a najúčinnjšou možnosťou intenzifikácie liečby pacientov s DM2T. Inzulínová pumpa, resp. kontinuálna subkutánná infúzia inzulínu (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII) umožňuje kontinuálne podávanie inzulínu v malých opakovaných vopred naprogramovaných dávkach spolu s podávaním prandiálnych bolusov. Liečba inzulínovou pumpou je vo všeobecnosti vhodná u motivovaných a edukovaných pacientov s DM1T a u niektorých inzulínopenických pacientov s DM2T, u ktorých sa nedajú dosiahnuť cieľové hodnoty glykemickej kompenzácie pomocou intenzifikovaného inzulínového režimu. Použitie

inzulínovej pumpy je však regulované indikačnými obmedzeniami. Viaceré klinické štúdie porovnávajúce CSII vs MDI potvrdili trend k zlepšeniu glykemickej kontroly (pokles HbA<sub>1c</sub>) pri nižšom výskyte hypoglykémii, najmä pri DM1T a v špecifických prípadoch, ako je labilný diabetes mellitus so sklonom ku hypoglykémiam a prítomný tzv. dawn fenomén (úsvitu), spojený s významným vzostupom glykémie od 2 hodiny nočnej dôsledkom dysregulácie sekrécie stresových hormónov. Pre podávanie inzulínu v inzulínových pumpách je najvhodnejšie podávať krátko účinkujúce prandiálne inzulínové analógy, ako sú inzulín aspart, lispro a glulizín [13].

Intenzifikovaný inzulínový režim v zmysle MDI si vyžaduje časté samokontroly glykémii pacientom, tzv. self-monitoring of blood glucose (SMBG), aby sa podľa získaných výsledkov vytitrovala optimálna dávka inzulínu z hľadiska účinnosti a bezpečnosti (zníženie rizika hypoglykémie). V prípade inzulínových pump je z hľadiska účinnosti a bezpečnosti inzulínovej liečby systém pravidelného až kontinuálneho monitorovania glykémii nevyhnutný. Aj v tejto oblasti došlo k zavedeniu moderných technológií.

Systém kontinuálneho glukózového monitorovania (Continuous glucose monitoring – CGM) je zariadenie umožňujúce trvalé priebežné monitorovanie hladiny intersticiálnej glukózy v častých 5- až 10-min. intervaloch, čím informuje o jej aktuálnej hladine a súčasne dáta zaznamenáva do pamäte. Dáta z CGM v reálnom čase (real time CGM) môžu byť nezaslepené, dostupné pre pacienta, alebo zaslepené, tzv. profesionálne, dostupné pre vyhodnotenie ošetroujúcim lekárom. Zavedenie CGM viedlo k viacerým výhodám z hľadiska prevencie hypoglykémie. Systém CGM v kombinácii s inzulínovou pumpou prispel k ďalšiemu zlepšeniu glykemickej kontroly s aditívnym poklesom HbA<sub>1c</sub> bez zvýšeného rizika hypoglykémie. CGM zlepšilo aj možnosť odhaľovania hypoglykémii. U pacientov s DM2T liečených inzulínom sa detegovala hypoglykémia pomocou SMBG v 51 %, kým jej záchyt pomocou CGM bol 61 %. Zvýšil sa záchyt skrytých, asymptomatických hypoglykémii, a predovšetkým nočných hypoglykémii počas spánku, ktoré pacient nevnímal. Pridanie CGM u dospelých aj detí celkovo prispelo k nižšiemu výskytu hypoglykémie, redukcii jej závažnosti, skráteniu času strávenému v hypoglykémii a nižšiemu rozsahu glykemickej variability. Systém CGM umožňuje sledovať glykémiiu pri rôznych aktivitách, napr. pri fyzickej aktivite a športe, a v konečnom dôsledku zlepšil kvalitu života diabetikov [14–16].

Systémy s aktuálnym zobrazením hypoglykémii varujú pacienta, a tak umožňujú zahájiť jej okamžitú liečbu. Dáta so zobrazením výskytu hypoglykémii v zaznamenaných súvislostiach sú dôležité aj pre edukáciu pacienta a stratégiu antidiabetickej liečby. Zaznamenané dáta o výskyte hypoglykémii je možné kvantifikovať a udávať ako frekvenciu hypoglykémii (počet za zvolenú časovú jednotku), jej trvanie v min. na 1 epizódu, celkový čas alebo % času stráveného v hypoglykémii. Systém umožňuje vypočítať AUC (Area Under Curve) – plochu pod kriv-



kou glykémie < ako 3,9 mmol/l a rôzne koeficienty variability glykémie.

**Inzulínové pumpy spolupracujúce so senzorom (kombinované s technológiou CGM)**, tzv. Senzor Augmented Pump (SAP) môžu priamo komunikovať s CGM a sú schopné reagovať na hypoglykémiu zastavením podávania inzulínu pri nízkych hodnotách glykémie (**system LGS** – low glucose suspend), alebo pri nebezpečnom trende k poklesu glykémie (**system PLGM** – predictive low glucose management). Následne po vymiznutí rizika hypoglykémie podávanie inzulínu znovu obnovia, aby sa predišlo následnej hyperglykémii. Existujú už aj **inzulínové pumpy s uzavretým hybridným okruhom** (hybrid loop close system), ktorý automaticky upravuje dávku inzulínu v definovanom rozpätí podľa dát z CGM, ako aj pumpy, ktoré v prípade závažnej hypoglykémie podávajú glukagón spolu so zastavením podávania inzulínu. Viaceré klinické štúdie potvrdili, že zavedenie týchto moderných technológií sa spája so znížením rizika hypoglykémie pri intenzifikovanom inzulínovom režime. Znížila sa frekvencia výskytu hypoglykémie, zamedzilo sa v progresii poklesu glykémie do ťažkého stupňa a významne sa skrátilo trvanie hypoglykémie. Najnovšie systémy s funkciou PLGM dokážu dokonca rozvoju hypoglykémie predchádzať [13,17–19].

**Okamžité monitorovanie glukózy** (flash glukose monitoring – FGM) umožňuje zistiť aktuálnu hladinu intersticiálnej glukózy neinvazívnym spôsobom po priložení špeciálnej čítačky alebo smartfónu s príslušnou aplikáciou k zavedenému senzoru, a tak rýchlo reagovať na pokles glykémie. V štúdiu **IMPACT** sa u pacientov s DM1T potvrdilo, že využívanie FGM sa spája s významným znížením počtu hypoglykémii, ako aj času stráveného v hypoglykémii bez zvýšenia HbA<sub>1c</sub>. Systém je výhodnejší ako štandardné samosledovanie glykémie a má potenciál perspektívne nahradiť SMBG u pacientov s DM1T. V štúdiu **REPLACE** u pacientov s DM2T využitie FGM sa tiež spájalo s významným poklesom počtu hypoglykémii vo všetkých vekových skupinách a znížením glykemickej variability [20–21].

Nové technológie v oblasti telemedicíny, umožňujúce prenos dát zo senzoru do mobilného telefónu (iPhon), upozorňujúce na výkyvy glykémii, sa takisto spájajú so zlepšením glykemickej kontroly a nižším výskytom hypoglykémie.

## Edukácia pacienta o hypoglykémii

Z hľadiska prevencie hypoglykémie je nevyhnutná dobrá edukácia pacienta. Dobre poučený a motivovaný diabetik je základným predpokladom účinnej prevencie hypoglykémie. Viaceré štúdie poukázali na skutočnosť, že správna edukácia pacienta sa spája s nižším rizikom hypoglykémie. Pacient pri liečbe inzulínom musí byť upozornený na riziko hypoglykémie, musí mať vedomosti o prejavoch hypoglykémie s upozornením na varovné adrenergné príznaky a musí ovládať dostupné možnosti na zvládanie hypoglykémie samotným pacientom.

Dôležité je rozpoznanie varovných symptómov hypoglykémie pacientom, ktoré môžu byť z časti aj individuálne rozdielne. Zapisovanie symptómov podľa štruktúrovaného dotazníka kontrolovaného pomocou CGM, potvrdilo, že pri správnom hodnotení 1–3 príznakov sa správne odhalilo 50 % a pri ≥ 4 príznakoch až 70 % hypoglykemických príhod.

Napriek dôležitosti správnej edukácie pacienta v prevencii hypoglykémie, prieskumy ukazujú, že veľa pacientov s DM2T, ako aj ich príbuzní, nemajú dostatočné vedomosti o hypoglykémii. Závažnou skutočnosťou je aj fakt, že pacienti neinformujú svojho ošetrojúceho lekára o prekonaných hypoglykémiami v dostatočnej miere.

Veľkým problémom sú aj obavy z hypoglykémie, ktoré sú mnohokrát väčšie ako pri hyperglykémii. Obavy, najmä zo závažnej alebo opakujúcej sa z hypoglykémie, vplývajú na správanie pacienta, vedú k obmedzeniu fyzickej aktivity, prejedaniu sa a zhoršujú jeho adhérenciu k liečbe s redukcii dávky inzulínu, a tým majú negatívny účinok na metabolickú kontrolu. Nedostatočná glykemická kontrola spojená s obavami z hypoglykémie zhoršuje psychickú kondíciu pacienta, ktorý býva anxiózný a depresívny. Narušajú sa aj jeho rodinné vzťahy a sociálne väzby. Aj v tomto smere by mala pacientovi pomôcť správna edukácia a v prípade potreby aj psychologická intervencia [1].

## Záver

Hypoglykémia je stále hlavným limitujúcim faktorom intenzifikácie liečby pacientov s DM. Častejšie sa vyskytuje u pacientov liečených inzulínom, zvlášť pri použití intenzifikovaného inzulínového režimu. Pri predchádzaní vzniku hypoglykémie je dôležité využiť všetky možnosti prevencie. Ak sa hypoglykémia stáva problémom liečby, ošetrojúci lekár by mal zhodnotiť všetky konvenčné rizikové faktory hypoglykémie a indikátory porušenej hormonálnej kontraregulácie. V prípade podávania inzulínovej liečby treba vytitrovať dávku s cieľom vyhnúť sa hypoglykémii, preferovať inzulínové analógy s nižším rizikom hypoglykémie a v indikovaných prípadoch zvážiť liečbu inzulínovou pumpou. U rizikových pacientov s DM2T s dlhým trvaním ochorenia, vyšším vekom, ako aj prítomnými makrovaskulárnymi a mikrovaskulárnymi komplikáciami sa odporúčajú menej prísne cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub>.

## Literatúra

1. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia u pacientov s diabetes mellitus. Quick-Print: Martin 2019. ISBN 978–80–972594–5–7.
2. Pathak RD, Schroeder EB, Seaquist ER et al. Severe hypoglycemia requiring medical intervention in a large cohort of adults with diabetes receiving care in U.S. Integrated Health Care Delivery Systems: 2005–2011. *Diabetes Care* 2016; 39(3): 363–370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0858>>.
3. Lee AK, Lee CJ, Huang ES et al. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1661–1667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0819>>.
4. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH et al. [Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology of diabetes interven-

- tions and complications (EDIC) research group]. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 2017; 40(8): 1010–1016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2723>>.
5. Mokáň M. Hypoglykémia. Vydavateľstvo P+M: Turany 2005. ISBN 8096874268.
  6. [UK Hypoglycaemia Study Group]. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50(6): 1140–1147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0599-y>>.
  7. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22(6): 749–755. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01501.x>>.
  8. Weitgasser R, Lopes S. Self-reported frequency and impact of hypoglycaemic events in insulin-treated diabetic patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127(1–2): 36–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00508-014-0626-1>>.
  9. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122(3): 167–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1363688>>.
  10. Orozco-Beltran D, Mezquita-Rava P, Ramirez de Arellano A, Galan M. Self-reported frequency and impact of hypoglycemic events in Spain. *Diabetes Ther* 2014; 5(1): 155–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-014-0057-z>>.
  11. [American Diabetes Association]. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from American Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245–1249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.5.1245>>.
  12. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7( 2-S1): S75–S79.
  13. Martinka E, Mokáň M, Uličiansky V et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre liečbu pomocou inzulínovej pumpy a kontinuálne meranie glykémie: v súlade s aktuálnym znením indikačných obmedzení. *Forum Diab* 2016; 5(2): 111–120.
  14. Battelino T, Conget I, Olsen B et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(12): 3155–3162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2708-9>>.
  15. Pazos-Couselo M, García-López JM, González-Rodríguez M et al. High incidence of hypoglycemia in stable insulin-treated type 2 diabetes mellitus: continuous glucose monitoring vs. self-monitored blood glucose. Observational prospective study. *Can J Diabetes* 2015; 39(5): 428–433. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.05.007>>.
  16. Levy JC, Davies MJ, Holman RR et al. Continuous glucose monitoring detected hypoglycaemia in the Treating-to Target in type 2 diabetes trial (4-T). *Diab Res Clin Pract* 2017; 131: 161–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.01.022>>.
  17. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Dujvestijn P et al. Novel glucose sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes. A multicentre non-masked, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10057): 2254–2263. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5)>.
  18. De Valk HW, Lablanche S, Bosi E et al. Study of MiniMed 640G insulin pump with SmartGuard in prevention of low glucose events in adults with type 1 diabetes (SMILE): Design of a hypoglycemia prevention trial with continuous glucose monitoring data as outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(11):758–766. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0222>>.
  19. Bosi E, Choudhary P, de Valk HW et al. Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(6): 462–472. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30150-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30150-0)>.
  20. Haak T, Hanaire H, Ajjan R et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017; 8(1): 55–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6>>.
  21. Carter S, Clifton PM, Keogh JP. Flash glucose monitoring for the safe use of a 2-day intermittent energy restriction in patients with type 2 diabetes at risk of hypoglycaemia: an exploratory study. *Diab Res Clin Pract* 2019; 151: 138–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.013>>.

# Hypoglykémia u diabetických pacientov vo vyššom veku

## Hypoglycaemia in elderly diabetics

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin | mokaňmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 19. 10. 2020

Prijaté po recenzii 1. 11. 2020

### Abstrakt

Hypoglykémia je limitujúcim faktorom liečby pacientov s diabetes mellitus. Vyšší vek je významným rizikovým faktorom hypoglykémie a incidencia hypoglykémie sa významne zvyšuje po 75. roku života. Vo vyššom veku sú častejšie prítomné neurologické symptómy hypoglykémie bez prítomnosti varovných autonómnych príznakov. Hypoglykémia u týchto pacientov má aj vážnejšie následky a môže ohroziť pacienta na živote. Rizikové faktory hypoglykémie u starších pacientov zahŕňajú kognitívnu dysfunkciu, demenciu, kardiovaskulárne ochorenia, chronickú obličkovú chorobu a ďalšie komorbidity. U starších pacientov s vyšším rizikom hypoglykémie pri antidiabetickej liečbe volíme menej striktné glykemické ciele a preferujeme liečbu s nízkym rizikom hypoglykémie.

**Kľúčové slová:** chronická obličková choroba – demencia – diabetes mellitus – hypoglykémia – kognitívna dysfunkcia – kardiovaskulárne ochorenia – vyšší vek

### Abstract

Hypoglycaemia is limiting factor of treatment of patients with diabetes mellitus. Older age is significant risk factor for hypoglycaemia and incidence of hypoglycaemia is significantly increased after age of 75 years. Neurological symptoms without warning autonomic signs occur more often in older age. Hypoglycaemia in these patients have severe consequences and can worsen their survival. Risk factors of hypoglycaemia in older patients include cognitive dysfunction, dementia, cardiovascular diseases, chronic kidney disease and other comorbidities. In older patients with higher risk of hypoglycaemia we prefer less strict glycaemic control and treatment with low risk of hypoglycaemia.

**Key words:** cardiovascular diseases – chronic kidney disease – cognitive dysfunction – dementia – diabetes mellitus – hypoglycaemia – older age

### Úvod

V prevencii chronických mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií diabetes mellitus (DM) je najdôležitejšia čo najlepšia glykemická kontrola diabetikov, ktorá si často vyžaduje intenzifikáciu terapeutického režimu. Intenzifikácia liečby sa však spája so zvýšeným rizikom výskytu hypoglykémie, ktorý zároveň túto liečbu limituje. Týka sa to najmä pacientov liečených inzulínom a perorálnymi prípravkami sulfonylurey (SU). Hoci väčšinou ide o krátkodobý stav, mnohokrát je však veľmi intenzívny. Postupne sa môže stať rekurentným, opakujúcim sa javom, významne sa podieľajúcim na psychickej traumatizácii pacienta a na vzrastajúcej morbidite a mortalite. Hypoglykémia zvyšuje celkovú a kardiovaskulárnu (KV) morbiditu a mortalitu pacientov s DM a môže byť aj priamou príčinou smrti pacientov dô-

sledkom fatálnych srdcových arytmií. V čase a priebehu opakovaných hypoglykémii môže dôjsť k výskytu zlyhania vnímania hypoglykemických, hlavne adrenergických (varovných) symptómov, s vývojom fenoménu nevedomenia si hypoglykémie a objavení sa závažného stavu kvantitatívnej a kvalitatívnej poruchy vedomia, až s možným následkom úmrtia. Na fatálne dôsledky hypoglykémie sú zvlášť náchylní pacienti s DM vo vyššom veku [1,2].

### Špecifiká hypoglykémie u diabetikov vo vyššom veku

S väčším rizikom hypoglykémie sa spája vyšší vek spojený aj s dlhším trvaním DM. Výskyt hypoglykémie sa významne zvyšuje u pacientov s DM po 75. roku života. Hypoglykémia je nebezpečnejšia u starších ľudí a ob-

javuje sa častejšie pri snahe o dosiahnutie prísnejších glykemických cieľov [3].

U starších pacientov sa pri hypoglykémii preferenčne vyskytujú viac neurologické ako autonómne symptómy. U starších pacientov v porovnaní s mladšími diabetikmi dochádza k poklesu prahu pre vnímanie autonómnych symptómov a objavujú sa neurologické príznaky a poruchy kognitívnych funkcií bez náležitého varovania. Hypoglykémia sa môže prezentovať vo forme závratov, alebo porúch videnia. Nočná hypoglykémia sa môže manifestovať ako prechodný stav zmätenosti, ale aj ako tranzitórny ischemický atak, prípadne cievna mozgová príhoda. Prejavy ako agitovanosť, dezorientovanosť, alebo zmeny správania sa často mýlia s príznakmi demencie [4,5]. Podľa sekundárnej analýzy štúdie ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) sa u starších pacientov častejšie vyskytovali nešpecifické známky hypoglykémie, ako náhla slabosť, alebo nevykonnosť [6].

Starší ľudia sú aj viac zraniteľní následkami hypoglykémie. Dôsledkom zníženého príjmu potravy, stareckej anorexie, úbytku svalov (sarkopénie) a pridružených chorôb, vrátane, DM, srdcového zlyhávania, chronickej obštrukčnej choroby pľúc a iných chronických zápalových ochorení vzniká u nich krehkosť (frailty) organizmu. Hypoglykémia u starších pacientov zvyšujú ich krehkosť a zraniteľnosť, ktorá naopak zvyšuje riziko vzniku hypoglykémie, a vzniká tak začarovaný bludný kruh. Hypoglykémia u starších ľudí môžu viesť nielen k život ohrožujúcim dysrytmiami, ale aj k závratom s následnými pádmi a úrazmi. Nočná hypoglykémia je rizikom aspirácie počas spánku, ktorá môže viesť k pneumónii s fatálnymi dôsledkami pre geriatrického pacienta [3].

### Rizikové faktory hypoglykémie vo vyššom veku

Vek je významným rizikovým faktorom vzniku hypoglykémie, ktorá sa u starších diabetikov s dlhším trvaním DM, hlavne 2. typu (DM2T) vyskytuje častejšie. Podľa americkej retrospektívnej štúdie zahŕňajúcej takmer 20 tisíc diabetikov starších ako 65 rokov bola incidencia hypoglykémie 1,23 epizód na 100 paciento-rokov pri liečbe derivátmi SU a 2,76 epizód na 100 paciento-rokov pri liečbe inzulínom [7]. Riziko hypoglykémie zvyšuje liečba inzulínom a derivátmi SU, najmä v dávkach usilujúcich sa o dosiahnutie čo najtesnejšej glykemikkej kontroly. Údaje získané z databázy SUPREME-DM (SURveillance, PREvention, and ManagEment of Diabetes Mellitus), zahŕňajúcej najväčšiu skupinu poistených diabetických pacientov v USA, z ktorých 95 % malo DM2T, potvrdili významný podiel inzulínovej liečby na výskyte hypoglykémie. Najvyšší výskyt hypoglykémie bol u pacientov s predpísanou inzulínovou liečbou, ktorý bol 3- až 5-násobne vyšší v porovnaní s podávanými perorálnymi sekretagogami a až 10- až 12-násobne vyšší, ako bol u pacientov liečených inými perorálnymi antidiabetikami – neseekretagogami [8].

Významným rizikovým faktorom hypoglykémie je vyšší vstupný glykovaný hemoglobín HbA<sub>1c</sub> (najskôr

dôsledkom voľby intenzívnejšej liečby) a nižší body mass index (BMI), ktorý môže súvisieť s krehkosťou staršieho organizmu, malnutríciou a prítomnými komorbiditami. Naopak obezita dôsledkom inzulínovej rezistencie sa spája s nižším účinkom podávaného inzulínu [9,10].

Veľmi dôležitým faktorom ovplyvňujúcim výskyt hypoglykémie sú ďalšie choroby, tzv. komorbidity. V spomínanej štúdií SUPREME-DM sa riziko závažnej hypoglykémie zvyšovalo s počtom prítomných komorbidít, z ktorých najrizikovejšie boli chronická obličková choroba, KVO, srdcové zlyhanie a depresia. U starších ľudí sa ako rizikové faktory hypoglykémie vo vzťahu k DM zdôrazňuje prítomnosť kognitívnej dysfunkcie, autonómnej neuropatie, chronickej obličkovej choroby, znížená funkcia pečene a endokrinná insuficiencia, z hľadiska liečby podávanie inzulínu a derivátov SU so snahou dosiahnuť tesnú glykemickú kontrolu, užívanie betablokátorov, sedatív, ako aj polyfarmakoterapia a vo vzťahu k životnému štýlu nedostatočná výživa, diétne chyby a príjem alkoholu [3,8,11].

Aktuálne štandardy Americkej diabetologickej asociácie (ADA) z roku 2019 uvádzajú rizikové faktory, ktoré sa spájajú so zvýšeným rizikom hypoglykémie asociovanej s liečbou DM: Medzi nich patrí liečba inzulínom alebo inzulínovými sekeratagogami (deriváty SU, glinidy), zhoršená funkcia obličiek alebo pečene, dlhšie trvanie DM, vyšší vek, krehkosť (frailty), zhoršenie kognitívnych funkcií, zhoršená kontraregulačná odpoveď, syndróm neuvedomenia si hypoglykémie, fyzická alebo intelektová disabilita, ktorá zhoršuje behaviorálnu reakciu na hypoglykémiu, abúzus alkoholu a polyfarmácia (hlavne neselektívne betablokátory, inhibítory angiotenzínkonvertujúceho enzýmu, blokátor angiotenzínového receptora) [12].

### Hypoglykémia a centrálny nervový systém vo vyššom veku

Glukóza je nevyhnutný energetický substrát pre činnosť centrálného nervového systému (CNS), a preto niet pochybností, že ťažká hypoglykémia poškodzuje CNS. Takisto relatívne mierna, ale opakovaná hypoglykémia môže zapríčiniť výrazný pokles funkcie CNS v zmysle poruchy kognitívnych funkcií. Ide o poruchy pozornosti, psychomotorickej rýchlosti, alebo vysoko kvalitného procesu spracúvania a ukladania informácií do pamäti. Pre tieto poruchy sa používa aj termín posthypoglykemická encefalopatia, na ktorú sú zvlášť náchylní starší pacienti [1,2].

**Kognitívna dysfunkcia** Kognitívne funkcie zahŕňajú procesy vnímania, pozornosti, učenia, pamäte a myslenia. Na základe prijímania a spracovávania informácií z vonkajšieho aj vnútorného prostredia umožňujú človeku vytvárať si obraz sveta, orientovať sa v ňom a vysvetľovať si ho. Medzi základné kognitívne funkcie radíme percepciu, pozornosť, pamäť, koncentráciu, reakčný čas, koordináciu pohybov, schopnosť učiť sa, spracovávanie informácií, riešenie problémov a plánovanie. Na zhoršenie kognitívnych funkcií u starších diabetikov

vplyva niekoľko faktorov, medzi ktoré patria aj opakované hypoglykémie [13]. Kognitívna dysfunkcia vzniká aj ako prejav poškodenia mikrocirkulácie mozgu s následnými zmenami nervového tkaniva v dôsledku dlhodoobej hyperglykémie. Považuje sa za špecifickú mikrovaskulárnu komplikáciu DM a označuje sa ako **pokles kognitívnych funkcií asociovaný s diabetes mellitus**. Charakterizovaná je ako mierne až stredne ťažká kognitívna porucha reprezentovaná zníženou mentálnou flexibilitou a psychomotorickým spomalením, za neprítomnosti iných chorobných jednotiek kauzálne spojených s poškodením poznávania. Kognitívny deficit je chronický, bez vzťahu ku akútnej hypoglykémii alebo hyperglykémii a neprítomné sú kritériá pre demenciu, alebo iné príčiny kognitívnej poruchy, ako je napr. Parkinsonova choroba. U starších diabetikov však dochádza k prekryvaniu týchto nozologických jednotiek a ťažšie sa odlišujú [14].

Ďalšou významnou skutočnosťou je obojstranný vzťah medzi hypoglykémiou a kognitívnu dysfunkciou. Čiže nielen opakované hypoglykémie sa spájajú so zhoršením kognitívnych funkcií, ale aj naopak horšie kognitívne funkcie, overené príslušnými testmi, 1,4- až 1,8-násobne zvyšujú riziko hypoglykémie. Túto skutočnosť treba zobrať do úvahy najmä u starších pacientov s DM a pri antidiabetickej liečbe voliť menej prísne cieľové hodnoty [15,16].

**Demencia a hypoglykémia** Ďalším dôležitým faktorom, ktorý treba zobrať do úvahy pri liečbe starších diabetikov, je demencia. S narastajúcim vekom sa zvyšuje prevalencia demencie aj hypoglykémie, pričom viaceré klinické štúdie potvrdili ich obojstranný a vzájomne sa ovplyvňujúci vzťah. Metaanalýza štúdií potvrdila, že u starších pacientov s DM2T s hypoglykemickými epizódami sa zvyšuje riziko demencie 1,7-násobne a naopak prítomnosť demencie v porovnaní s pacientmi bez demencie 1,6-násobne zvyšuje riziko hypoglykémie. U diabetikov s demenciou sa v porovnaní s chorými bez demencie pri liečbe inzulínom potvrdil aj vyšší výskyt závažnej hypoglykémie (14,8 vs 10,4 príhod na 100 paciento-rokov) a hypoglykemickú kómu (7,6 vs 3,9 príhod na 100 paciento-rokov), pričom u nich bol aj vyšší výskyt depresie a náhlych cievnych mozgových príhod. U starších diabetikov postihnutých demenciou je takisto dôležité voliť menej striktné glykemické ciele, aby sme sa vyhli hypoglykémiám so závažnými dôsledkami [17,18].

### Hypoglykémia a kardiovaskulárny systém vo vyššom veku

S vyšším vekom stúpa aj prevalencia kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Závažná hypoglykémia môže prispievať k vzniku veľkých makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod, resp. je prinajmenšom indikátorom nepriaznivého klinického stavu pacienta s predispozíciou k vzniku týchto príhod. Spája sa s nepriaznivým ovplyvnením mortality u chorých s DM [19].

Tomuto problému treba venovať veľkú pozornosť v súvislosti s odporúčaním intenzívnej antidiabetickej liečby na zníženie mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií aj u chorých s DM2T. Metaanalýza

4 klinických štúdií (ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS) potvrdila, že intenzívny režim sa spája s 2,5-krát vyšším rizikom závažnej hypoglykémie. Hypoglykémia je zvlášť riziková u chorých s DM2T s vyšším vekom, dlhším priebehom ochorenia a prítomným KVO na podklade aterosklerózy, u ktorých sa potvrdila zvýšená KV-mortalita pri viac intenzifikovanom režime liečby [20–25].

Riziko náhlej smrti pri závažnej hypoglykémii vzniká najmä dôsledkom kontraregulačnej aktivácie sympato-adrenálneho systému, výskytu malígnych arytmií, ischemie myokardu a indukcie protrombotického stavu. Počas hypoglykémie dochádza k zvýšeniu frekvencie srdca a systolického tlaku krvi, kým diastolický krvný tlak klesá. V priebehu hypoglykémie sa môžu objaviť predsieňové a komorové extrasystoly, ako aj závažné poruchy rytmu typu komorovej tachykardie a fibrilácie komôr. Hypoglykémia sa môže stať proarytmogénnou prostredníctvom aktivácie sympatikového systému, poklesu plazmatickej koncentrácie draslíka a rozšírenia intervalu QT. Môže dôjsť k akútnej ischemii myokardu dôsledkom nepriaznivého vplyvu katecholamínov na myokard, defektného energetického metabolizmu srdca a indukcie protrombotického stavu. Pri hypoglykémii dochádza ku akútnej stresovej aktivácii hemostatického systému, pričom sa aktivujú krvné doštičky, zvyšuje sa adhezi-vita cievneho endotelu a indukuje koagulačná kaskáda. Zvyšuje sa aj viskozita krvi [26].

V prípade hypoglykémie a KVO existuje obojstranný vzťah, v ktorom prítomnosť KVO zvyšuje riziko hypoglykémie, a naopak závažná hypoglykémia sa považuje za významný rizikový faktor KV-príhod a KV-mortality u chorých s diabetes mellitus, najmä vo vyššom veku.

Vyššie riziko hypoglykémie sa vyskytuje u diabetikov s KVO v anamnéze, u ktorých je až 2-násobne vyšší výskyt závažnej hypoglykémie, nezávisle od veku, hladiny HbA<sub>1c</sub>, trvania diabetu, podávanej inzulínovej liečby a prítomnej kardiovaskulárnej autonómnej neuropatie (KAN). KAN sa takisto spája až s 2-násobne vyšším rizikom závažnej hypoglykémie. V analýze pacientov s DM2T, registrovaných v elektronickom zdravotníckom systéme v USA v skupine so závažnou hypoglykémiou, bola aj vyššia prevalencia ischemickej choroby srdca, kongestívneho zlyhania srdca, fibrilácie predsiení a cerebrovaskulárnych ochorení [9,27].

Intenzívna antidiabetická liečba je jednoznačne potrebná na ovplyvnenie hyperglykémie, ktorá je rizikovým faktorom vzniku chronických mikro- a makrovaskulárnych komplikácií a nepriaznivo ovplyvňuje mortalitu pacienta z dlhodobého hľadiska. Zároveň by sme však mali zobrať do úvahy vyšší výskyt hypoglykémie, ktorá môže byť rizikovým faktorom náhlej smrti pacienta. Preto sa treba vyhnúť závažným a opakovaným hypoglykémiám bezpečnou liečbou v zmysle jemnejšej titrácie dávky liekov s rizikom hypoglykémie, alebo preferenciou liekov s jej nízkym rizikom. Táto zásada je obzvlášť dôležitá u diabetikov vyššieho veku.

Pre zníženie KV-rizika pri DM2T bude potrebné aplikovať viac špecifický a komplexný prístup s ovplyvnením ďalších rizikových faktorov, ako sú artériová hyper-

tenzia, aterogénna dyslipidémia a protrombotický stav. Z hľadiska ovplyvnenia hyperglykémie sa musí dodržať taktika liečby s pomalým, ale progresívnym znižovaním HbA<sub>1c</sub> všeobecne < 7,0 % (DCCT) so zvážením benefitu a rizika tesnej glykemickej kontroly. U pacientov vo vyššom veku sa môžeme uspokojiť s menej prísnyimi cieľovými hodnotami glykemickej kompenzácie. Z hľadiska rizika indikovanej antidiabetickej liečby a výberu najvhodnejších liekov treba zväžiť nežiaduci prírastok telesnej hmotnosti a najmä výskyt závažných hypoglykémii, ktoré sa z tohto aspektu považujú za najrizikovejšie.

## Hypoglykémia a komorbidity vo vyššom veku

Na výskyt hypoglykémie významne vplyvajú aj ďalšie komorbidity, ako diabetická obličková choroba, cirhóza pečene, najmä spojená s hepatálnou insuficienciou, a onkologické ochorenia, ktoré zvyšujú riziko hypoglykémie 2- až 3-násobne a vyskytujú sa často ako ochorenie podieľajúce sa na vzniku hypoglykémie. U pacientov s DM2T a hypoglykémiami hospitalizovaných na našej klinike bola nefropatia, vrátane diabetickej obličkovej choroby, prítomná u 54,8 % prípadov, ochorenia pečene boli u 22,6 % prípadov a nádory u 18,2 % prípadov [28]. Tieto komorbidity treba zobrať do úvahy aj vo vyššom veku, pretože v tomto období života sa vyskytujú významne častejšie. S vekom sa znižuje funkcia obličiek a pečene, čím sa znižuje aj klírens inzulínu a perorálnych antidiabetík, ktoré sú v závislosti od jednotlivých preparátov metabolizované v obličkách, alebo v pečeni [3,9,29].

## Záver

Krehký diabetik vo vyššom veku je vysokorizikový z hľadiska vzniku hypoglykémie, ako aj z jej nepriaznivých dôsledkov na CNS a KV-systém. Tieto skutočnosti treba zobrať do úvahy pri zvažovaní intenzifikácie antidiabetickej liečby, a aby sme sa vyhli hypoglykémiami, treba voliť menej prísne cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub> (obyčajne stačí do hranice 8 % podľa DCCT). Mali by sme preferovať lieky s nižším rizikom hypoglykémie a v prípade inzulínovej liečby vytitrovať takú dávku, aby sa minimalizoval vznik závažnej hypoglykémie.

*Tento článok je podporený spoločnosťou Merck Sharp & Dohme s.r.o., Slovakia.*

## Literatúra

1. Mokáň M. Hypoglykémia. Vydavateľstvo P+M: Turany 2005. ISBN 978-80-9687-426-8.
2. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia u pacientov s diabetes mellitus. Quick-Print: Martin 2019. ISBN 978-80972594-5-7. 2.
3. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al (eds). Diabetes mellitus v zrelom veku. Quick Print: Martin 2013. ISBN 978-80-971417-1-4.
4. Abdelhafiz AH, Rodriguez-Mains L, Morley JE et al. Hypoglycemia in older people – A less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis* 2015; 6(2): 156–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0330>>.
5. Matyka K, Evans M, Lomas J et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in heal-

thy men. *Diabetes Care* 1997; 20(2): 135–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.2.135>>.

6. Bonds DE, Miller ME, Dudl J et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-12-5>>.

7. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157(15): 1681–1686.

8. Pathak RD, Schroeder EB, Seaquist ER et al. Severe hypoglycemia requiring medical intervention in a large cohort of adults with diabetes receiving care in U.S. Integrated Health Care Delivery Systems: 2005–2011. *Diabetes Care* 2016; 39(3): 363–370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0858>>.

9. Yanai H, Adachi H, Katsuyama H et al. Causative anti-diabetic drugs and the underlying clinical factors for hypoglycemia in patients with diabetes. *World J Diabetes* 2015; 6(1): 30–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v6.i1.30>>.

10. Leese GP, Wang J, Broomhall J et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1176–1180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.4.1176>>.

11. Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly. Go easy, individualize. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(1): 70–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.75.1.70>>.

12. [American Diabetes Association]. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. *Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S34-S45. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S004>>.

13. Aung PP, Strachan MW, Frier BM et al. Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabet Med* 2012; 29(3): 328–336. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03505.x>>.

14. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M et al. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition. *Diabetologia* 2006; 49(6): 1447–1448. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0221-8>>.

15. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012; 35(4): 787–793. Dostupné z DOI: <<http://10.2337/dc11-1855>>.

16. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose agents: review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(2): 135–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12587>>.

17. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(14): 1300–1306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6176>>.

18. Sheen YJ, Sheu WHH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2016; 116: 279–287. Dostupné z DOI: <<http://10.1016/j.diabres.2016.04.004>>.

19. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia pri vybraných vnútorných chorobách. Quickprint: Martin 2011. ISBN 978-80-970660-6-2.

20. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group]. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>>.

21. 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>>.

22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*

2009; 360(2): 129–139. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>>.

23. Holman RR, Paul SK, Bethel A et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Eng J Med 2008; 359(15): 1577–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>>.

24. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52(1): 2288–2298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>>.

25. Tkáč I. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and meta-analysis of five trials. Diab Res Clin Pract 2009; 86(Suppl 1): S57-S62. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227\(09\)70011-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227(09)70011-7)>.

26. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia ako rizikový kardiovaskulárny faktor. Forum Diab 2014; 3(1): 20–27.

27. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. Diabetes Care 2013; 36(4): 894–900. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0916>>.

28. Samoš M, Galajda P, Mokáň M et al. Hypoglykémia u pacientov hospitalizovaných na internom oddelení: prevalencia a najčastejšie príčiny jej vzniku. Forum Diab 2014; 3(1): 34–39.

29. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D. Riziko hypoglykémie u pacientov s diabetes mellitus a komorbiditami. Forum Diab 2020; 9(1): 7–12.

## On-line webinár

# Nové technológie v liečbe diabetu: Od stručnej teórie ke klinickej praxi

Webinár naleznete na: <http://novetechnologie.gsymposion.cz/>

<b>Pořádá:</b>	1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze	
<b>Sponzor:</b>	A.IMPORT.CZ spol. s r. o.	
<b>Organizátor:</b>	GALÉN - SYMPOSION s.r.o.	
<b>Odborný garant:</b>	MUDr. Jan Šoupal Ph.D. III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze	
<b>Přednášející:</b>	MUDr. Jan Šoupal Ph.D. MUDr. Lenka Petruželková prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.	
<b>Trvání:</b>	od 16:00 do 18:00 hod	
<b>Účastnický polatek</b>	bezplatné	

## Program

- 1. Glukózové senzory: výhody i limitace**
- 2. Individualizace léčby diabetu 1. typu: CGM nebo FGM**
- 3. Funkce CONTROL IQ: První praktické zkušenosti s hybridním uzavřeným okruhem**
- 4. Workshop – praktické aspekty používání CGM u dětských a dospělých pacientů s diabetem 1. typu**

# Moderné technológie v manažmente diabetes mellitus

## Modern technologies in treatment of diabetes mellitus

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

✉ **doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.** | [ingrid.dravecka@upjs.sk](mailto:ingrid.dravecka@upjs.sk) | [www.upjs.sk](http://www.upjs.sk)

Doručené do redakcie 13. 10. 2020

Prijaté po recenzii 20. 11. 2020

### Abstrakt

Príchod snímačov kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM) spôsobil progres v monitorovaní glukózy u diabetikov 1. typu. Schválenie terapeutického použitia CGM prispelo k zvýšeniu počtu používateľov CGM na celom svete, ktoré by sa malo v nasledujúcich rokoch ďalej zvyšovať, keď budú k dispozícii presnejšie a lacnejšie senzory. Hlavné spoločnosti vyvíjajúce CGM, ako napríklad Dexcom a Medtronic, ohlásili vývoj nových zariadení navrhnutých tak, aby boli menšie a lacnejšie ako súčasné najmodernejšie systémy, ktoré by sa mohli zameriavať nielen na pacientov s diabetes mellitus 1. typu, ale aj na oveľa väčší trh ľudí s diabetom 2. typu. FDA nedávno definovala novú triedu CGM zariadení, t. j. integrované systémy kontinuálneho monitorovania glukózy (iCGM), vrátane zariadení, ktoré sa majú používať ako súčasť integrovaného systému s inými kompatibilnými zariadeniami. Prvým snímačom CGM, ktorý získal schválenie FDA so značkou iCGM, je zariadenie Dexcom G6, uvedené na trh v roku 2018. CGM s údajmi o inzulínovej pumpke umožnia vylepšiť algoritmy na predikciu glukózy a automatickú moduláciu bazálneho inzulínu.

**Kľúčové slová:** modulácia bazálneho inzulínu – inzulínová pumpa – kontinuálne monitorovanie glukózy

### Abstract

Continuous glucose monitoring (CGM) sensors have made progress in glucose monitoring in type 1 diabetics. The approval of the therapeutic use of CGM has contributed to increased number of CGM users worldwide, which should increase further in the next years as more accurate and cheaper sensors become available. Major CGM companies, such as Dexcom and Medtronic, have announced the development of new devices designed to be smaller and less expensive than current sophisticated systems, which could target not only patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) but also people with DM2. The FDA recently defined a new class of CGM devices, i. e. integrated continuous glucose monitoring systems (iCGM), including devices to be used as an integrated system with other compatible devices. The first CGM sensor with FDA approval is the Dexcom G6, launched in 2018. CGM with insulin pump data can improve glucose prediction and automatic basal insulin rate algorithms.

**Key words:** automatic basal insulin rate – continuous glucose monitoring systems – insulin pump

### Úvod

Diabetes mellitus (DM) je ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku neprimeranej sekrécie alebo účinku inzulínu. Nedostatočná kompenzácia ochorenia s osciláciou glykémii vedie k rozvoju akútnych a chronických komplikácií DM [1]. Glykemická kontrola s minimálnym výskytom hypoglykémii je hlavným cieľom manažmentu DM, pretože ako hyperglykémia tak aj hypoglykémia sú nezávislými rizikovými faktormi mortality diabetikov [2]. Glykémia sa môže vyšetřovať v celej krvi, plazme alebo v sére. Glykémia v celej krvi je približne o 15 % nižšia. Súčasná techniky sú založené na enzymatických a hexokinázov-

vých metódach. Obe techniky sú vysoko presné a špecifické. Meranie glukómerom je založené na enzymatickej metóde. **Selfmonitoring glykémii** nie je pre väčšinu pacientov príjemný. Konvenčné zariadenia pre monitorovanie glykémie využívajú elektrochemickú metódu, ktorá si vyžaduje malé množstvo krvi získanej pichnutím do prsta pri meraní glukómerom (Self-Monitoring Blood Glucose – SMBG) alebo senzorom zavedeným do podkožného priestoru (Continuous Glucose Monitoring – CGM). Oba spôsoby môžu viesť k určitému diskomfortu a bolesti pri opakovanom užívaní. Preto je trend vyvíjať minimálne invazívne metódy s potrebou



extrakcie biotekutiny (napr. intersticiálna tekutina, slzy) s meraním glukózy enzymaticky a neinvazívne zariadenia bez potreby extrakcie tekutiny, napr. na princípe rádiácie [1]. Najväčším technologickým pokrokom pri liečbe DM je využitie inzulínových púmp a stúpajúca dostupnosť CGM pri manažmente pacienta s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) aj diabetes mellitus 2. typu (DM2T) [2].

### Porovnanie SMBG a CGM

Pri meraní glukózy CGM v 5-minútových intervaloch je každý deň generovaných 288 meraní. Pacienti na SMBG kontrolujú glykémiu 4- až 7-krát denne [3,4]. CGM taktiež poskytuje informácie o trende a rýchlosti zmeny koncentrácie glukózy. Väčšina CGM produktov má alarmy pre nízku a vysokú glykémiu, klesajúci a stúpajúci vývoj glukózy. Nevýhodou CGM v porovnaní so SMBG je, že CGM senzory občas zlyhajú alebo generujú nesprávne údaje. Preto v minulosti boli CGM schválené ako pomocná metóda, na základe ktorej neboli realizované terapeutické rozhodnutia. Pacienti si museli overiť glykémiu glukomerom a podľa nej upraviť liečbu. To sa zmenilo v roku 2016, kedy FDA (Food and Drug Administration – Úrad pre kontrolu potravín a liečiv) schválila Dexcom G5 Mobile ako prvý CGM, pri ktorom mohli byť terapeutické rozhodnutia robené bez overenia glykémie glukomerom [3]. CGM zariadenia merajú glukózu v intersticiálnej tekutine (IST) s časovým oneskorením 6–12 minút, čo znamená, že hodnota z CGM nereflektuje aktuálnu glykémiu. SMBG je jednoduchšia metodika a odráža aktuálnu presnú glykémiu [1].

Publikované **randomizované kontrolované štúdie** (Randomized Controlled Trial – RCT) potvrdili pri užívaní CGM zlepšenie kontroly glykémie, zmiernenie hypoglykemických epizód a zníženie glykemickej variability [4,5]. Nie všetky výsledky boli spojené so štatisticky významným poklesom  $HbA_{1c}$ , čo sa dá vysvetliť nízkym východiskovým  $HbA_{1c}$  pri vstupe do štúdie, znížením výskytu hypoglykémii a znížením variability glukózy [5]. Randomizovaná cross-over štúdia GOLD sledovala 161 pacientov s DM1T s východiskovým  $HbA_{1c}$  8,6 % používajúcich SMBG vs CGM počas 26 týždňov. Použitie CGM bolo spojené so štatisticky významným poklesom  $HbA_{1c}$  o 0,4 %. Použitie CGM bolo tiež spojené so signifikantným skrátením času strávenom v hypoglykémii < 3,8 mmol/l počas dňa o 40 %, večer o 48 % [6]. Štúdia IN CONTROL sledovala 52 participantov s DM1T (44 % v liečbe intenzifikovaným inzulínovým režimom – Intensive Insulin Therapy/IIT, 56 % v liečbe kontinuálnou subkutánnou infúziou inzulínu – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion/CSII), ktorí boli randomizovaní na monitorovanie SMBG alebo CGM. Medzi inklúzne kritériá patrilo fenomén nevedomenia si hypoglykémie. Nepozoroval sa rozdiel v hladine  $HbA_{1c}$ . CGM bol asociovaný so signifikantným poklesom času strávenom v hypoglykémii < 3,8 mmol/l o 75 % [7]. Štúdia COMISAIR zhrňala 65 pacientov s východiskovou hodnotou  $HbA_{1c}$  8,3 % randomizovaných do 4 skupín: IIT +

SMBG (n = 18), CSII + SMBG (n = 20), IIT + CGM (n = 12) alebo pumpy podporované senzormi (sensor augmented pump – SAP), n = 15. Účastníci boli sledovaní 1 rok v 3-mesačných intervaloch. Skupiny SAP a IIT + CGM preukázali porovnateľné výsledky so štatisticky významným znížením  $HbA_{1c}$  (7,1 % na konci štúdie), ako aj glykemickej variability. Skupina CSII + SMBG tiež preukázala zlepšený  $HbA_{1c}$  7,9 % a glykemicкую variabilitu. Autori štúdie však poznamenali, že IIT + CGM boli „jednoznačne lepšie“ ako CSII + SMBG. Skupina IIT + SMBG nezaznamenala významné zlepšenie v žiadnom z koncových ukazovateľov štúdie [8]. Prieskum 1 040 adolescentov a ich rodičov potvrdil, že užívanie CGM znížilo výskyt emočného stresu vo vzťahu k cukrovke v porovnaní s IIT, CGM + CSII a samotnou CSII [9].

### Kontinuálne monitorovanie glukózy (CGM)

#### Indikácie CGM

Pacienti s **DM1T**: opakované merania SMBG, časté hypoglykémie s fenoménom nevedomenia si hypoglykémie, nočné hypoglykémie [3,10], glykemicкая variabilita,  $HbA_{1c}$  nad optimálnou hodnotou, diskrepancia medzi SMBG a  $HbA_{1c}$ , športovci, zamestnania, pri ktorých je nutné sa vyhnúť hypoglykémiam [3,4], inzulínové pumpy podporované senzormi (SAP), tehotenstvo [4,10], liečba IIT alebo CSII [4]. Technológie pre CSII a CGM boli pôvodne určené pre pacientov s DM1T, ale teoreticky môžu byť využité aj u **DM2T**, hlavne u pacientov na IIT režime [11].

#### Glukózové senzory

CGM je sprostredkovaný nositeľným senzorom, ktorý automaticky a opakovane meria glukózu v pravidelných intervaloch najčastejšie v IST. Väčšinou pozostáva z 3 častí: senzor, transmitter, ktorý bezdrôtovo prenáša informáciu, a prijímač, ktorý zobrazuje hodnoty [3]. CGM zariadenia môžu byť **invazívne** (intravaskulárne – venózne a arteriálne), **minimálne invazívne** (subkutánne) a **neinvazívne** (slzy, sliny, IST a pot) (obr. 1) [2]. Glukóza je meraná v IST na princípe glukózovej oxidácie alebo intravenózne na elektrochemickom princípe, fluorescenčne, optickou polarimetriou, optickou koherenčnou tomografiou, spektroskopicky alebo termálnou emisnou spektroskopiou a elektrochemickou spektroskopickou impedanciou. Z ďalších možných technológií je meranie glukózy ultrasonograficky, sonoforézou a ionoforézou [1]. Medzi limitácie technológií, ktoré znižujú presnosť subkutánnych senzorov, patrí potreba pravidelnej kalibrácie, oneskorenie merania a interferencia substancí (maltóza, kyselina askorbová, dopamín, manitol, kyselina močová, kyselina salicylová). Taktiež nie je dostatok informácií o presnosti senzora počas hypotenzie, hypotermie a hypoxie [2].

#### História senzorov CGM

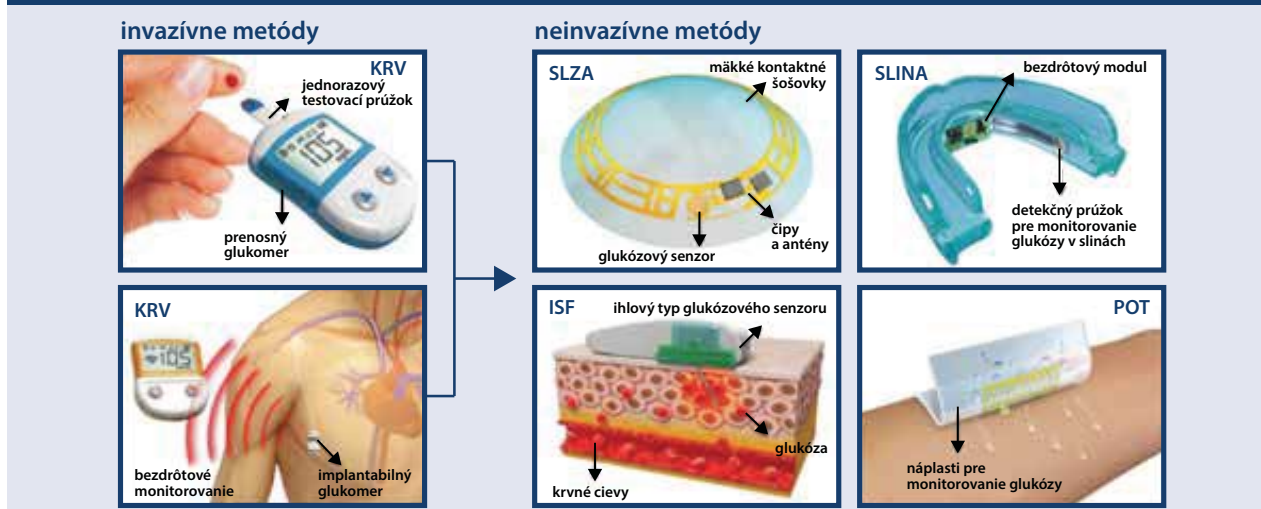
**Prvé prototypy CGM** na princípe glukózo-oxidázy (GOx) sa objavili na trhu v roku 1999 na analýzu retro-

spektívnych údajov [4]. Medzi obmedzenia patrila nedostatočná presnosť, ktorá sa zvyčajne hodnotí porovnaním krivky CGM s veľmi presnými laboratórnymi hodnotami glykémie. Na základe týchto rozdielov je možné vypočítať priemerný absolútny relatívny rozdiel (Mean Absolute Relative Difference – **MARD**), ktorý sa v súčasnosti považuje za najviac akceptované hodnotenie presnosti CGM, SMBG, minimálne invazívnych a neinvazívnych zariadení. Hodnota pozostáva z priemeru všetkých absolútnych chýb medzi meranými hodnotami zariadenia a referenčnými hodnotami. Vyjadruje sa v percentách a reprezentuje blízkosť nameraných údajov k skutočnej hodnote. Čím je hodnota nižšia, tým je meranie presnejšie [1,4]. V roku 2004 spoločnosť Medtronic predstavila prvý systém CGM v reálnom čase (Medtronic Real-Time Guardian). Tento systém poskytoval pacientom hodnoty glukózy každých 5 minút, po dobu 3 dní s alarmom, pokiaľ hladina glukózy bola buď príliš

vysoká alebo príliš nízka. MARD bol odhadnutý na 15 %. Následne bol vyvinutý Dexcom SEVEN Plus so životnosťou 7 dní a MARD 16,7 %. V tom istom roku bol uvedený na trh produkt Abbott Freestyle Navigator s glukózovým senzorom, ktorý sa mohol nosiť 5 dní a dosiahol MARD 12,8 %. V porovnaní s SMBG, ktorého MARD je medzi 5–10 %, predstavovala nízka presnosť (t. j. zvýšený MARD) týchto CGM systémov „prvej generácie“ jednu z hlavných prekážok ich užívania [4].

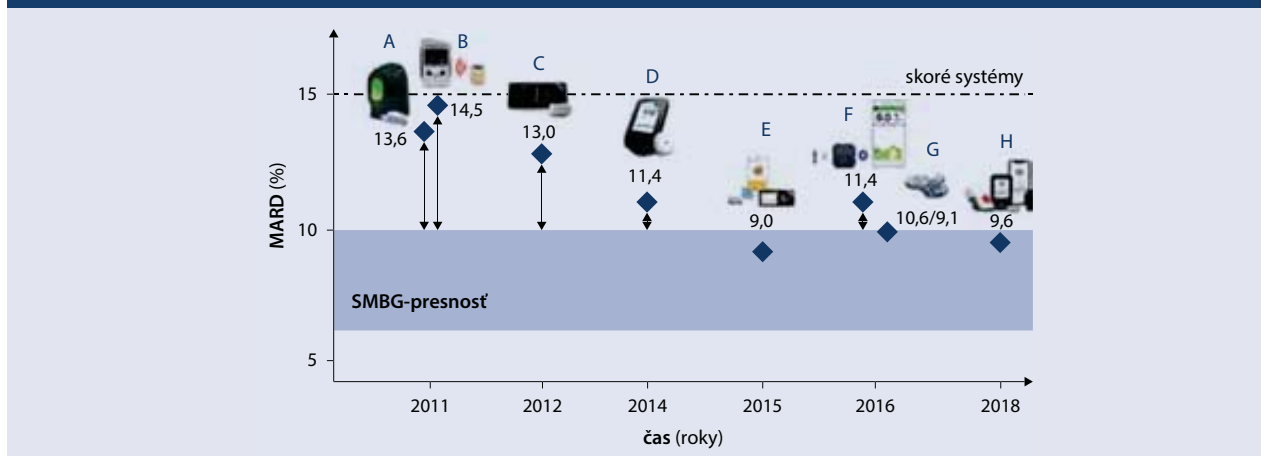
Prvým produktom **novej generácie** bol systém Medtronic Enlite CGM, ktorý okrem dosiahnutia MARD 13,6 % mal predĺženú dobu nosenia až na 6 dní a bol menší a vodotesný, so zapamätaním koncentrácie glukózy až do 10 hodín v prípade, ak bolo pripojenie prijímača a vysielača z akýchkoľvek dôvodov prerušené. V tom istom roku spoločnosť Abbott uviedla na trh nový produkt Freestyle Navigator II, ktorý poskytoval údaje každú minútu s 12,3 % MARD. V roku 2012 spoločnosť

Obr. 1 | Vývoj elektrochemických senzorov na monitorovanie glukózy [12]



ISF – interstrial fluid/intersticiálna tekutina

Obr. 2 | Vývoj presnosti CGM systémov v priebehu rokov [4]



Zľava: A Medtronic Enlite B Abbott Free-style Navigator C Dexcom G4 Platinum D Abbott Free-style Libre E Dexcom G4 Platinum so softvérom 505 F Senseonics Eversense G Dexcom G5 H Dexcom G6

MARD – Mean Absolute Relative Difference/priemerný absolútny relatívny rozdiel SMBG – Self-Monitoring of Blood Glucose/self-monitoring glykémie

Dexcom predstavila menší senzor G4 so 7-dňovým meraním a znížením MARD na 13 %, neskôr sa zlepšil na 9 % vďaka novým algoritmom integrovaným priamo do senzora. V roku 2015 spoločnosť Dexcom uviedla na trh G5 Mobile CGM systém s MARD 9 % a dobou nosenia 7 dní, ktorý umožňuje priamy prenos údajov o koncentrácii glukózy do mobilného telefónu používateľa bez potreby špecializovaného prijímača. Neskôr, v roku 2016, Abbott komercializoval Freestyle Libre s MARD 11,4 %. Tento systém CGM je prvý, ktorý počas nosenia nevyžaduje testovanie glykémie glukomerom. Okrem toho sa predĺžila doba nosenia až na 14 dní. Spoločnosť Dexcom v roku 2017 uviedla na trh G6 systém CGM, ktorý je možné používať bez kalibrácií in vivo počas 10 po sebe nasledujúcich dní, čím sa zabezpečuje rovnaká presnosť ako pri modeli G5 Mobile. V tom istom roku spoločnosť Medtronic uviedla Guardian Sensor 3, ktorého presnosť bola kvantifikovaná ako 9,1 % MARD. Tento senzor je o 80 % menší ako Enlite a zaručuje až 7 dní životnosti, ako aj kratšiu dobu uvedenia do prevádzky. Na obr. 2 je uvedený vývoj presnosti systémov CGM v priebehu rokov [4].

Na rozdiel od zariadení CGM od spoločnosti Dexcom alebo Medtronic, zariadenie Freestyle Libre nemá žiadne alarmy, ak glykémia klesne. Z tohto dôvodu je zariadenie Freestyle Libre označené ako zariadenie na **rýchle monitorovanie glukózy** (Flash Glucose Monitoring – FGM), t. j. zariadenie, ktoré meria glukózu v nepretržitom čase bez potreby kalibrácie, ale zobrazuje namerané hodnoty iba pri skenovaní senzora pomocou prijímača. FGM je niekedy považovaný za separátnu súčasť CGM. Hodnoty glukózy sa zobrazia, len keď užívateľ skenuje senzor priložením čítačky alebo mobilného telefónu. FGM nezobrazuje kontinuálny real-time graf glukózy. Generuje retrospektívne grafy glukózy. Zariadenia sú presné, od výrobcu kalibrované, obsahujú 2-týždňový senzor, sú malé a ľahké s vylepšenou metódou na inzerciu senzora [4,10]. Prehľad v súčasnosti používaných CGM senzorov ukazuje tab [4].

Elektrochemické senzory na báze GOx majú niektoré nedostatky – napríklad možnú interferenciu s aktívnymi látkami, ich závislosť od dostupnosti enzýmu na povrchu elektródy a časové oneskorenie medzi koncentráciou glukózy v IST a glykémiou (5–10 min). V tejto

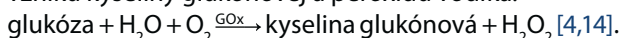
Tab | Hlavné charakteristiky presnosti, funkcií a limitácií dostupných CGM senzorov [4]

zariadenie	CGM systém	presnosť MARD (%)	kalibrácia	životnosť (dni)	inteligentné funkcie	hlavné limitácie
Medtronic	Enlite Sensor	13,6	à 12 od.	6	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, integrácia s pumpami Medtronic	schválený len ako pomocné zariadenie interakcia s acetaminofénom
	Guardian Sensor 3	10,6 (brucha) 9,1 (rameno)	à 12 hod	7	trendové šípky, varovanie pri zmene hypo/hyperalarmy, integrácia s pumpami Medtronic	schválený len ako pomocné zariadenie interakcia s acetaminofénom
Abbott	Freestyle Navigator II	14,5	2, 10, 24 hod a 72 hod po inzercii	5	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy	schválený len v niektorých európskych krajinách ako pomocné zariadenie
	Freestyle Libre	11,4	nie	14	trendové šípky	potreba skenovania na odčítanie glukózy, nevhodný pri fenoméne nevedomenia si hypoglykémie, overenie SMBG pri špecifických epizódach
	Freestyle Libre 2	nedostupné	nie	14	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, vzdialené monitorovanie	potreba skenovania na odčítanie glukózy, nevhodný pri fenoméne nevedomenia si hypoglykémie, overenie SMBG pri špecifických epizódach
Dexcom	G4 Platinum	9	à 12 hod	7	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, vzdialené monitorovanie	schválený len ako pomocné zariadenie
	G5 Mobile	9	à 12 hod	7	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, vzdialené monitorovanie, bezdrôtová komunikácia s 5 zariadeniami	overenie SMBG pri špecifických epizódach interakcia s acetaminofénom
	G6	10	nie	10	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, vzdialené monitorovanie, bezdrôtová komunikácia s 5 zariadeniami	overenie SMBG pri špecifických epizódach
Senseonics	Eversense	11,4	nie	90	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy	senzor musí byť zavedený a odstránený lekárom schválený ako pomocné zariadenie len v Európe

súvislosti boli navrhnuté glukóзовé senzory založené na optickom snímaní, infračervenej detekcii, Ramanovej spektroskopii a fluorescencii. V roku 2016 spoločnosť Senseonics uviedla na trh značku Eversense, prvý implantovateľný systém CGM založený na snímaní fluorescencie, má životnosť 90 dní a presnosť 11,4 % MARD. Tento senzor je vhodný pre pacienta, ktorý je ochotný podstúpiť jednoduchý chirurgický zákrok (obr. 3) [1,4].

### Senzory na báze glukózo-oxidázy

Senzory na monitorovanie koncentrácie glukózy sú založené na zlúčeninách reagujúcich s glukózou (glukózo-oxidáza, konkanavalin A, kyselina fenyl-borová). Glukózo-oxidáza (GOx) je najviac preštudovaný enzým pri monitoringu hladiny glukózy [14]. Účinkuje ako špecifický biokatalyzátor pri oxidácii glukózy za vzniku kyseliny glukónovej a peroxidu vodíka:



**Prvá generácia GOx senzorov** monitoruje spotrebu  $\text{O}_2$  alebo produkciu  $\text{H}_2\text{O}_2$ , ktorý reaguje s elektródami, ktoré indukujú množstvo spotrebovanej glukózy [12]. Kofaktory GOx súťažia s tkanivovým kyslíkom, a preto pri hypoxii môže byť koncentrácia glukózy nadhodnotená [3]. **Senzory druhej generácie** nevyžadujú kyslík, preto glukóza nie je ovplyvnená hypoxiou, ale ich kofaktory sú toxické a nemôžu byť implantované [3]. GOx senzory druhej generácie sú vybavené redoxnými mediátormi, ktoré interagujú priamo s enzýmami. Napríklad ferocén je inkorporovaný ako difúzny elektrónový mediátor, ktorý reaguje s GOx v procese výmeny elektrónov. Pri reakcii s glukózou v elektródach obsahujúcich ferocén a GOx sa zvýši prúd. Bežné mediátory fe-

rocénu alebo derivátov ferikyjanidu sa však neodporúčajú pre zariadenia in vivo z dôvodu ich možného vylúhovania a z toho vyplývajúcich problémov s toxicitou [12]. **GOx senzory 3. generácie** nevyžadujú žiadny kofaktor na prijatie uvoľnených elektrónov [3]. Tieto senzory používajú enzýmy upravené pomocou genetického inžinierstva, ktorých štruktúry sú upravené tak, aby uľahčovali priamu výmenu elektrónov medzi elektródami a zabudovanými enzýmami (obr. 4) [12].

### Senzory na báze glukózo-dehydrogenázy

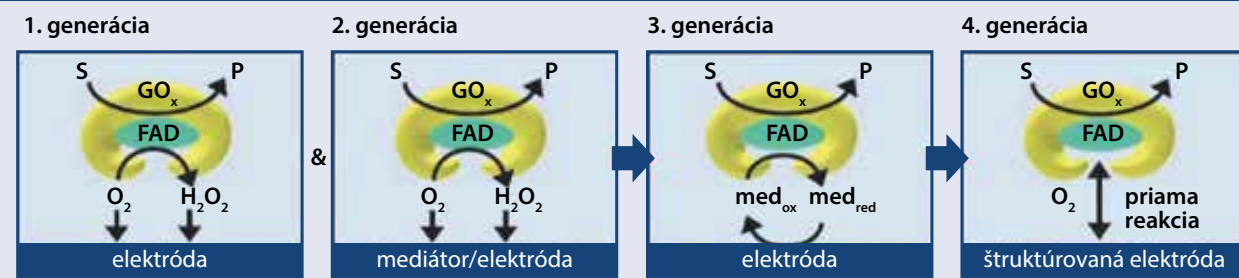
Okrem GOx sa ako kľúčový materiál elektrochemickej reakcie pre glukóзовé senzory používa ďalšia enzýmová skupina **glukózo-dehydrogenáza** (GDH). Senzory na báze GDH môžu byť klasifikované podľa rôznych kofaktorov, od pevne viazaných FAD (flavin adenin dinukleotid – podjednotka enzýmu GOx) alebo pyrochinolín chinónu (pyrroloquinoline quinone – PQQ) po neviazaný nikotínamid adenín dinukleotid fosfát (NADP). Zatiaľ čo GOx využíva  $\text{O}_2$  ako externý akceptor elektrónov, GDH nie je schopná využívať  $\text{O}_2$ , čím sa vyhýba problému s jeho dodávkou. Amperometrická detekcia založená na GDH je preto nezávislá od koncentrácie  $\text{O}_2$ . Avšak FAD/PQQ-GDH má širokú substrátovú špecifitu a katalyzuje ďalšie analyty v krvi, ako je napríklad maltóza. Preto je potrebné eliminovať aktivitu enzýmov voči iným druhom a zlepšiť tak špecifickosť substrátu [12].

Koncentrácia glukózy v IST môže zaostávať za glykémiou 5–15 minút, hlavne keď sa glykémia mení rapídne. Oneskorenie má 3 zložky: 1. fyziologický čas oneskorenia s gradientom 0,3–0,8, ktorý je spôsobený

Obr. 3 | Implantovateľný glukóзовý senzor Eversense [13]



Obr. 4 | Glukóзовé senzory na báze glukózo-oxidázy [12]



prietokom krvi v koži; 2. reakčný čas senzora na difúziu glukózy do senzora; 3 čas spracovania signálu senzorom. Väčšina CGM vyžaduje kalibráciu kapilárnou glykémiou 2-krát denne, ktorá by sa nemala realizovať pri výraznej zmene glykémie (po jedle, po cvičení). Aj príliš častá kalibrácia môže spôsobiť chyby v meraní [3].

### Invazívne (implantovateľné) senzory na princípe mikrodialýzy

Medzi nevýhody týchto senzorov patrí krátky čas účinnosti a nízka biokompatibilita. Intravenózna mikrodialýza je metóda, pri ktorej sa do žily zavedie mikrodialyzačná sonda s polopriepustnou membránou, pričom glukóza obsiahnutá v dialyzáte sa zisťuje pripojeným glukózovým senzorom (obr. 5). Keďže senzor je od sondy vzdialený, vzniká 5-minútové oneskorenie. Keď je toto oneskorenie korigované, koncentrácia dialyzátovej glukózy sa dobre zhoduje s referenčnou koncentráciou glukózy v krvi. Systém vyžaduje, aby bola sonda

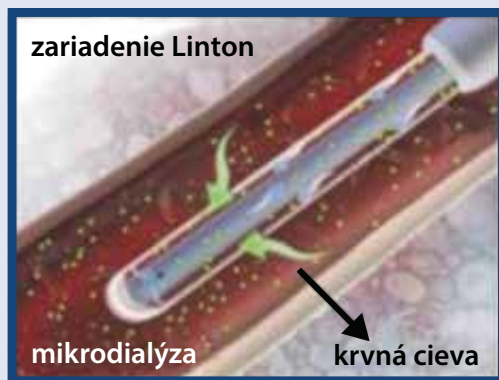
aplikovaná do žily a pripojená k pumpe a glukózovému senzoru, preto je pre používateľov počas fyzickej aktivity nevhodná. Intravenózna mikrodialýza sa využíva na monitorovanie glukózy u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti [12].

### Minimálne invazívne a neinvazívne CGM

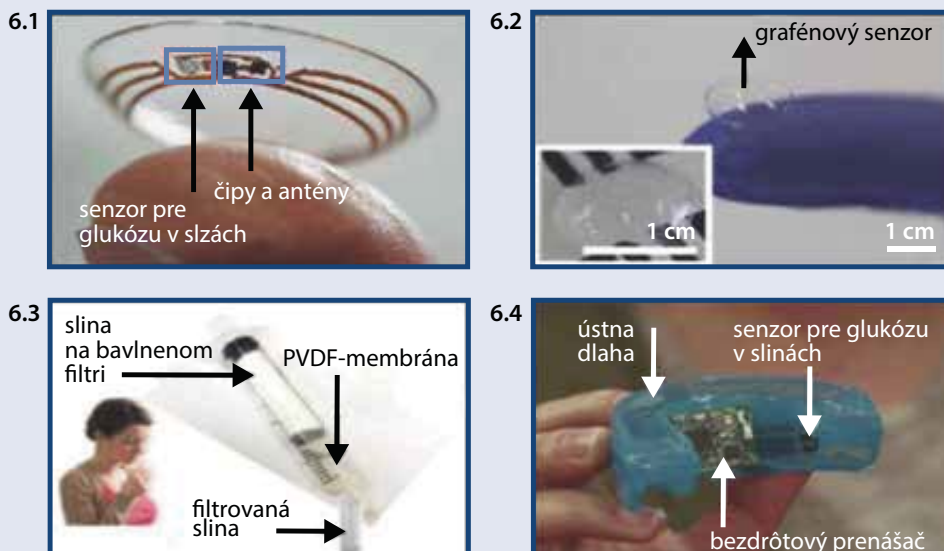
Hladiny glukózy v biotekutinách ako sú slzy, sliny, IST a pot, korelujú s hladinami v krvi [1,12]. Glukózové senzory na princípe kontaktných šošoviek merajú koncentráciu glukózy v **slzách** (obr. 6.1). Pre pohodlie užívateľa by snímač nemal brániť zornému poľu a mal by byť bezdrôtový. Preto čipy a antény na bezdrôtovú komunikáciu, ktoré sú namontované na šošovke, musia byť miniatúrne (obr. 6.2). Ďalším problémom glukózového senzora v šošovke je jeho bezdrôtové nabíjanie. Preto bola vyvinutá bunka na biopalivá, ktorá využíva askorbát ako zdroj paliva [12].

**Sliny** sú výhodnou biotekutinou, pretože je ich ľahké získať (pluvaním). Presnému meraniu koncentrácie glukózy však môžu brániť rôzne nečistoty v slinách po požití potravy a strávené metabolity. Glukóza v slinách sa dá merať po odfiltrovaní veľkých biomolekúl (obr. 6.3). Na rozdiel od toho bol na priame meranie glukózy v slinách navrhnutý glukózový senzor typu chrániča zubov – protézy, strojčeka (obr. 6.4). Aby bola takáto konštrukcia glukózového senzora praktická, zariadenie by malo byť vyrobené z biokompatibilných a netoxických materiálov, pretože vylúhovanie potenciálnych toxických zložiek do tráviaceho systému môže mať vážne dôsledky. Pri meraní môžu sliny slúžiť ako všestranná biotekutina, pretože sa v nej môžu merať ďalšie klinicky významné analyty vrátane laktátu a cholesterolu, ktoré sa môžu merať súčasne s glukózou. Korelácia medzi hladinami glukózy v krvi a v slinách potvrdzuje, že sliny sú klinicky relevantné. Existujú však určité obmedzenia systémov

Obr. 5 | Schematická ilustrácia mikrodialyzačného katétra pre monitorovanie glykémie [12]



Obr. 6 | Monitorovanie glukózy v slzách (6.1 a 6.2) a slinách (6.3 a 6.4) [12]



PVDF – polyvinylidene difluoride

merania glukózy v slzách a slinách, pretože kontaktné šošovky a chrániče úst sú nepohodlné pri dlhodobom používaní a sú spojené s nepriaznivými účinkami na oči a zuby a množstvo týchto biotekutín je obmedzené [12].

**Intersticiálna tekutina** obsahuje glukózu v koncentrácii podobnej hladine glukózy v krvi. Senzor kontinuálneho merania glukózy meria glukózu pomocou subkutánnej mikrodialyzačnej sondy (obr. 7.1) alebo mikroihly (obr. 7.2), ktorá sa využíva častejšie. Tento senzor má bezdrôtovú komunikačnú jednotku, ktorá prenáša informáciu o hladine glukózy v krvi do zariadenia, napr. inzulínovej pumpy (obr. 7.3). Pretože senzor nepretržite monitoruje glukózu, odráža presnejšie zmeny glukózy v krvi v reálnom čase (obr. 7.4) [12].

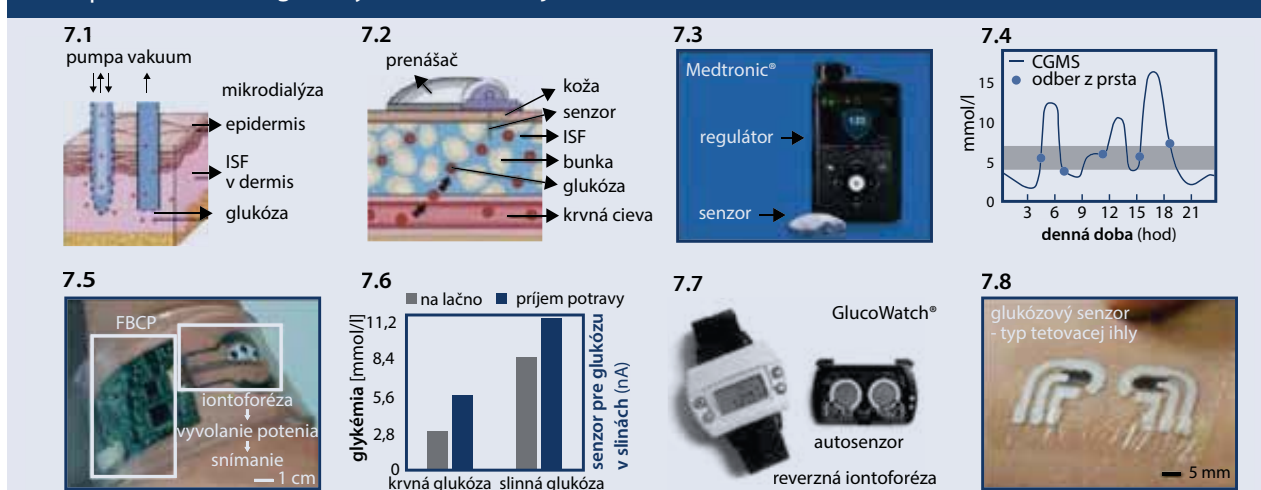
Pri ionoforetickom type sa látka vyvolávajúca pot, ako je pilokarpín, ionoforézou aplikuje do kože, aby sa vytvoril pot a následne sa zmeria intersticiálna glukóza zmiešaná s potom (obr. 7.5). Koncentrácia intersticiálnej glukózy extrahovanej ionoforeticky úzko koreluje s koncentráciou glukózy v krvi (obr. 7.6). Pri type reverznej ionoforézy sa glukóza priamo extrahuje použitím elektrického poľa. Pri fyziologickom pH má pokožka záporný náboj a  $\text{Na}^+$  slúži ako hlavný prúdový nosič, čím vytvára prevažujúci iónový tok smerom ku katóde. Nepolárna glukóza je vedená do katódy a detegovaná na katóde. Zariadenie s názvom GlucoWatch založené na tejto technológii bolo komerčne dostupné (obr. 7.7), ale bolo následne stiahnuté z trhu pre viaceré problémy, ako nepresnosť merania, aplikácia elektrického poľa spôsobovala podráždenie pokožky, vyžadovali sa ďalšie kalibrácie pomocou glukomera a potenie narúšalo meranie [1,12]. GlucoWatch navyše nedokázal monitorovať glukózu v krátkych intervaloch, pretože glukóza sa extrahovala a merala v rôznych časoch. Na prekonanie týchto nevýhod bol navrhnutý glukózový senzor reverznej ionoforézy typu tetovania, ktorý aplikuje nižší elektrický prúd a je komfortnejší k pokožke [12] (obr. 7.8).

**Pot** má pri neinvazívnom monitorovaní glukózy oproti iným biotekutinám výhody, pretože potné žľazy sú distribuované po celom tele a reakcia potu sa považuje za dostatočne rýchlu, aby odrážala fyziologické podmienky v jadre tela. Pot sa vylučuje na povrch kože po izotonicknej sekrécii zo sekréčného kanálíka potnej žľazy a reabsorpcii  $\text{NaCl}$  cez reabsorpčný kanálik. Pretože glukóza z potu zostáva v tomto kroku neabsorbovaná, dá sa ľahko merať monitorovacími senzormi (obr. 8.1). Boli vyvinuté rôzne typy senzorov, ktoré pohodlne monitorujú glukózu z potu počas cvičenia. Nositeľné náramky (obr. 8.2) a náplasti (obr. 8.3) môžu nepretržite sledovať zmeny glukózy v pote. Jednorazové snímače analogické s testovacími prúžkami ponúkajú jednoduché meranie glukózy v pote, pretože kapilárny kanálik v prúžku efektívne absorbuje pot (obr. 8.4). Taktiež boli vyvinuté integrované systémy elektrochemického snímania na zlepšenie presnosti detekcie glukózy potu. Zatiaľ čo teplota a kyslosť krvi zostávajú homeostatické, tieto parametre v pote sa môžu líšiť v závislosti od podmienok tvorby potu a kolísanie môže oslabiť spoľahlivosť enzymatickej detekcie. Pot môže byť kyslý (pH 4–5) v závislosti od množstva vylučovanej kyseliny mliečnej a jeho teplota je priamo ovplyvnená teplotou okolia. Preto sú snímače teploty a pH integrované spolu so snímačmi glukózy, a tak zvyšujú presnosť monitorovania glukózy na základe vopred kalibrovaných údajov. Zvýšenie teploty spôsobí, že glukózový senzor nadhodnotí namerané hladiny glukózy, pretože vyššie teploty zvyšujú enzymatickú aktivitu. Túto teplotnú závislosť glukózového senzora je možné korigovať integráciou teplotného senzora. Podobne môže byť závislosť od pH korigovaná pomocou integrovaného senzora pH [12].

### Budúcnosť neinvazívnych senzorov (CGM)

Intenzívny výskum sa venuje senzormi, ktoré by merali presnejšie, využívali rôzne technológie a mali algoritmy smerujúce k tzv. closed loop systému. Algoritmy sa môžu rozdeliť na 2 skupiny: korekčné (úprava kvality samot-

Obr. 7 | Monitorovanie glukózy v intersticiálnej tekutine [12]



FPCB – Flexible Printed Circuit Board/flexibilné tlačené spoje ISF – interstitial fluid/intersticiálna tekutina

ného signálu) a prediktívne (odhad vývoja koncentrácie glukózy alebo vylepšenie merania). Pri prístupe s **viacerými senzormi** sú signály z glukózových senzorov kombinované s údajmi z iných senzorov, ktoré merajú teplotu, pohyb, vlhkosť, perfúziu krvi, rovnako ako príjem sacharidov, typ a dávky inzulínu, stres a fyzickú záťaž. Algoritmy predikcie umožňujú predpovedať vývoj glukózy v krátkom a dlhšom čase, hypoglykémiu a hyperglykémiu. Tento prístup smeruje k artificiálnemu pankreasu alebo closed loop systému, ktorý automaticky podá určité množstvo inzulínu na základe predpokladanej koncentrácie glukózy [1].

## Súčasná pouzitie CGM technológií

### Profesionálne pouzitie

Profesionálne systémy CGM sú vo vlastníctve zdravotníkov. Zaslepené CGM zariadenia zbierajú údaje o koncentrácii glukózy kontinuálne, ale nezobrazujú ich používateľom v reálnom čase; údaje sa môžu retrospektívne skontrolovať len na konci monitorovania. Tento systém umožňuje sledovať glukózové profily pacientov bez ovplyvnenia ich správaním. Medzi profesionálne CGM zariadenia patria systém Abbott FreeStyle Libre Pro a systém Medtronic iPro2 (obr. 9). Retrospektívna analýza údajov CGM umožňuje lekárovi extrahovať ukazovatele glykemickkej variability, identifikovať predtým nevyhodnotenú glukózovú vzorce a zodpovedajúcim spôsobom upraviť terapeutické režimy [4].

### Personálne pouzitie

Okrem retrospektívnej analýzy údajov umožňujú systémy CGM na personálne pouzitie jednotlivcovi vizualizáciu informácií o aktuálnych trendoch glukózy v prenosnom prijímači alebo smartfónoch v reálnom čase. Väčšina osobných systémov CGM, ktoré sú v súčasnosti na trhu, vrátane zariadení Dexcom G5 Mobile a G6, Medtronic Enlite a Guardian a Senseonics Eversense (obr. 2), poskytuje alamy pri vysokých a nízkych hodnotách glukózy. Alamy nie sú k dispozícii pri FreeStyle Libre, ktorý patrí do kategórie zariadení FGM [3,4]. Zariadenia FGM novej generácie, napr. FreeStyle Libre 2, už varujú pacienta pred výkyvmi glukózy. CGM na osobné pouzitie tiež umožňujú zdieľanie údajov s tretími stranami, ako sú rodičia, partneri a lekári. Sensory Dexcom G5 Mobile, G6 a Eversense môžu zdieľať údaje v reálnom

čase, čo je veľmi užitočné pre detskú populáciu, pretože rodičia majú možnosť vzdialene skontrolovať glykémiu svojich detí počas školy, fyzickej aktivity alebo spánku. Sensory FreeStyle Libre a Medtronic Enlite a Guardian môžu zdieľať údaje, ale nie v reálnom čase [4]. Vďaka najnovšiemu technologickému vývoju a vylepšeniu algoritmov spracovania signálu sa v posledných rokoch presnosť senzorov CGM značne zlepšila a dosiahla rozsah presnosti výkonu zariadení SMBG (MARD < 10 %). Tieto vylepšenia viedli k schváleniu pouzitia CGM na prijímanie rozhodnutí o liečbe bez potvrdzujúcich overení glukomerom. V rokoch 2014–2015 dostali v Európe toto povolenie 3 senzory CGM: FreeStyle Navigator II, FreeStyle Libre a Dexcom G5 Mobile. Schválenie pouzitia zo strany FDA prišlo o niekoľko rokov neskôr: Dexcom G5 Mobile získal schválenie v roku 2016, nasledovalo FreeStyle Libre v roku 2017 a Dexcom G6 v roku 2018. Napriek povoleniu rozhodovať sa o úprave liečby bez overenia glukomerom, spoločnosti vyrábajúce senzory stále odporúčajú pouzitie glukomera, ak sa príznaky nezhodujú s hodnotami snímača [4,10].

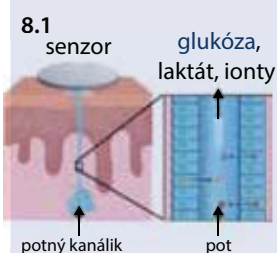
### CGM a inzulínové pumpy

Inzulínové pumpy užívané v súčasnosti sú spoľahlivé, bezpečné, malé a ľahké. Ich integrovaný softvér sa taktiež vyvíja a je schopný dávkovať inzulín a merať glykémiu, má funkciu bolusového kalkulátora a povolené prepojenie s inými kompatibilnými systémami [17]. Správne nastavenie bazálnej dávky v inzulínovej pumpe by malo udržiavať glykémiu v stave nalačno v optimálnom rozmedzí. Na základe monitorovania glykémie sa následne upravuje bazálna dávka inzulínu v pumpe. CGM umožňuje kontinuálne monitorovanie koncentrácie glukózy

Obr. 9 | Profesionálne CGM – Abbott FreeStyle Libre Pro a Medtronic iPro2 [15,16]



Obr. 8 | Monitorovanie glukózy v pote [12]



v podkoží každých 5 minút. Väčšina senzorov používaných pri CGM sa aplikuje do podkožia na bruchu alebo ramene. Sensor je prepojený s transmitterom, ktorý prenáša informáciu o koncentrácii glukózy do zariadenia, ktoré ukazuje aktuálnu koncentráciu glukózy, trendy a alarmy upozorňujúce na výkyvy glukózy (podľa nastavenia) [18]. **SAP** (Sensor Augmented Pump) je systém, ktorý zobrazuje údaje zo senzora na inzulínovej pumpke, ale nevykonáva žiadne automatické akcie. Tento systém využíva CGM na určenie a úpravy dávky inzulínu v pumpke pacientom – **open loop system**. Od roku 2006 sú komerčne dostupné zariadenia integrujúce CGM senzory a inzulínové pumpy (**SIP** – Sensor Integrated Pump) [3,17]. Systém Medtronic MiniMed Paradigm Real-Time bol prvým zariadením umožňujúcim takúto integráciu [4,17,18]. Od roku 2015 sú niektoré CGM zariadenia schválené aj na terapeutické použitie pri dávkovaní inzulínu. Hlavným benefitom je prepojenie oboch zariadení do integrovaného systému [18].

**Pri vývoji umelého pankreasu sa zvažuje 5 úrovní:**

1. pozastavenie infúzie inzulínu pri nízkej hladine glukózy (Low Glucose Suspend – LGS)
2. prediktívne pozastavenie infúzie inzulínu pri nízkej hladine glukózy (Prediction Low Glucose system – PLGS)
3. hybridné closed loop systémy s uzavretou slučkou (Hybrid Closed Loop system – HCL) s podávaním bolusov užívateľom
4. úplné closed loop systémy (dávkujúce iba inzulín)
5. bihormonálne closed loop systémy (dávkujúce inzulín a glukagón) [10]

### Pozastavenie infúzie inzulínu pri nízkej hladine glukózy

V roku 2009 boli na trh uvedené integrované systémy Medtronic vybavené funkciou LGS, ktorá umožňuje automaticky pozastaviť infúziu bazálneho inzulínu až na 2 hodiny, keď merania CGM klesnú pod užívateľom definovanú prahovú hodnotu glukózy (**Medtronic Paradigm Veo** a **MiniMed 530G**) [4,18].

### Prediktívne pozastavenie infúzie inzulínu pri nízkej hladine glukózy

Systémy **Medtronic MiniMed 640G** a **630G** implementujú funkciu SmartGuard, vďaka ktorej systém automaticky pozastaví podávanie bazálnej dávky, keď je predpoklad, že koncentrácia glukózy do 30 minút dosiahne hodnotu 1,1 mmol/l nad hodnotou nastavenou ako hypoglykemický prah – PLGS [4,18]. Bezpečnosť je hodnotená ako schopnosť algoritmu neviest' k následnej hyperglykémii a diabetickej ketoacidóze pri pozastavení dávkovania bazálneho inzulínu. PLGS je superiórny v porovnaní s LGS a vedie k signifikantnej redukcii výskytu hypoglykemických exkurzií [18]. Dexcom G5 CGM sa môže integrovať s Animas Vibe systémom a Roche Accu-Chek [3]. Algoritmy vyvinuté Buckinghamom et al ako aj tie, ktoré sú implementované v komerčných zariadeniach, môžu zapnúť alebo vypnúť iba bazálne podávanie inzulínu. Iný prístup bol vyvinutý skupinou vedenou prof. Kovatchevom, ktorá navrhla algoritmy na

zniženie (nie pozastavenie) bazálneho podávania inzulínu s 15-minútovou predikciou glukózy v závislosti od predpokladaného rizika hypoglykémie [4].

### Hybridné closed loop systémy (s uzavretou slučkou)

Väčšina systémov s uzavretou slučkou (HCL) používa hybridný prístup, pri ktorom bolusy manuálne podáva užívateľ (výpočet bolusu podľa množstva jedla), zatiaľ čo bazálna rýchlosť inzulínu sa automaticky vyladí kontrolným algoritmom [4]. Pumpa **MiniMed 670G** je prvým HCL systémom, ktorý automaticky upravuje dávku bazálneho inzulínu (zvyšuje, znižuje) podľa glukózových trendov meraných CGM [3,19]. Lepore et al sledovali efekt metabolickej kontroly a glukózovej variability pri prechode zo SIP s PLGS (Minimed 640G) na HCL systém (Minimed 670G) u 20 pacientov s DM1T počas 6 mesiacov v porovnaní s 20 pacientmi, ktorí ostali na SIP. Na konci štúdie sa v skupine 670G potvrdil signifikantný pokles HbA<sub>1c</sub>, sensorovej glukózy, koeficientu variácie glukózy a času strávenom v hyperglykemickom rozmedzí, kým v skupine 640G ostali tieto parametre nezmenené. Percento času strávené v euglykemickom rozmedzí (time-in-range – TIR) bolo signifikantne vyššie len v skupine 670G. V oboch skupinách sa nepotvrdila zmena času strávenom v hypoglykemickom rozmedzí [20]. Retrospektívna analýza 3-mesačných údajov ukázala zlepšené klinické výsledky u pacientov používajúcich automatický režim MiniMed 670G v porovnaní s pacientmi na manuálnom režime [21]. Systém **MiniMed 780G** predstavuje novú generáciu HCL systému. Využíva najpokrokovejší algoritmus SmartGuard, ktorý má niekoľko aktualizácií v porovnaní s 670G ako automatizované korekčné bolusy pri vysokých hladinách glukózy, pripojenie bluetooth, diaľkové monitorovanie a aktualizácie softvéru. Prvé štúdie potvrdzujú približne 80 % času strávenom v TIR (3,8–10 mmol/l) až o 2 hodiny denne viac v porovnaní so 70 % TIR pri 670G. Systém MiniMed 780G umožňuje prispôbenie cieľov glukózy s nastavením na 5,5 mmol/l, čo je nižšie ako ktorýkoľvek iný pokročilý HCL systém. MiniMed 780G tiež inovuje Guardian Sensor 3, čím umožní dávkovanie bolusu inzulínu bez overenia glukomerom [22]. Systém t:slim X2 s Control-IQ technológiou pozostáva zo senzora Dexcom G6 a algoritmu, ktorý automaticky podáva korekčné bolusy inzulínu, má bezpečnostný systém varujúci pred hypoglykemiou a zabezpečuje intenzívnejšiu kontrolu v noci s glykemiou nalačno v rozmedzí 5,5–6,6 mmol/l [23].

### Úplné closed-loop systémy (dávkujúce iba inzulín)

Jedným z hlavných problémov je odhadnutie dávky prandiálneho bolusu. Preto si pacienti museli kontrolovať prandiálne bolusy a upraviť ich aj pomocou bolusového kalkulátora, ktorý predtým používali pri inzulínovej pumpke s otvorenou slučkou. Prandiálne bolusy kontrolované užívateľom sa znížili o 30–50 % v porovnaní s vypočítanou dávkou, čo viedlo k menšiemu počtu



hypoglykémii. Klinické štúdie potvrdili vyššie percento TIR. Použitie systémov s uzavretou slučkou vedie k 2- až 3-násobnému zníženiu výskytu hypoglykémie v porovnaní s PLGS. Regulácia v uzavretej slučke niekedy vedie k zníženiu celodennej dávky inzulínu. Účinky na HbA<sub>1c</sub> boli variabilné a záviseli od základnej hodnoty a od cieľových hladín priemernej glukózy [10]. Systémy s úplne uzavretou slučkou (**closed loop system**), tzv. **artifciálny pankreas** (artificial pancreas – AP) nevyžadujú, aby pacienti zadávali jedlo, hoci u jedincov s DM1T bolo zaznamenané zvýšené riziko hypoglykémie po jedle v porovnaní s HCL [4].

**Nightscout** pre vzdialené zdieľanie a monitorovanie hladín glukózy získaných pomocou Real-Time CGM viedla k vývoju umelého pankreatického systému s otvoreným prístupom **OpenAPS** (Open artificial pancreas system) [10]. Tento systém sa tiež nazýva uzavretý systém do-it-yourself (**DIY**). Aj keď žiadna klinická štúdia nikdy nehodnotila bezpečnosť a efektívnosť takýchto systémov, užívatelia OpenAPS sami uvádzajú pokles HbA<sub>1c</sub>, zlepšenie glykemickej variability a kvality života, pričom tento systém považujú za bezpečný [24,25].

### Bihormonálne closed-loop systémy (dávkujúce inzulín a glukagón)

Výskum v oblasti AP postupne zvyšuje bezpečnosť a efektívnosť takýchto zariadení, pričom skúma aj bihormonálne systémy umožňujúce kontrolované podávanie inzulínu a glukagónu [4,10].

### Budúcnosť CGM a inzulínových púmp

Od senzorov sa očakáva presnosť, menej alebo bez kalibrácií, komfort, dlhšie užívanie, menší rozmer, integrácia s pumpami, prenos dát do prenosných monitorov, centier, smartfónov a real time prehľadov. Odtiaľ budú dáta automaticky stiahnuté do serverov (cloud) za účelom analýzy a úschovy, dostupnosti pre zdravotníkov (so súhlasom pacienta). Na druhej strane CGM musia byť zabezpečené a chránené (cybersecurity) [3].

### Záver

Schopnosť inzulínových púmp komunikovať s CGM senzormi viedla k vývoju algoritmov s automatickým zastavením alebo znížením bazálnej dávky pri hypoglykémii alebo riziku hypoglykémie a zvýšením pri hyperglykémii [18]. Benefit je hlavne u vysoko rizikových pacientov so závažnými hypoglykémiami a fenoménom nevedomenia si hypoglykémie, hospitalizovaných pacientov za účelom monitorovania a kontroly infúzie inzulínu. CGM môže byť využitý pri IIT aj CSII liečbe. Profesionálny zaslepený CGM sa môže využiť na detekciu problémov, hodnotenie kvality glykemickej kontroly, sledovanie trendov glykémie a rizika hypoglykémie a hyperglykémie. Pre mnohých pacientov, ktorí sú na IIT režime, sú prínosy CGM a CSII približne rovnocenné, pričom kombinácia CSII a CGM môže priniesť ďalšie benefity. CGM (v reálnom čase, personálny, profesionálny) a ďalšie možnosti ako FGM sú v súčasnosti dôležitými technológiami pri ma-

nažmente DM1T a DM2T. CGM je tiež klinicky užitočný pri riešení iných stavov, napríklad cukrovke spojenjej s cystickou fibrózou, nadmernými glykemickými exkurziami pozorovanými po bariatrickej chirurgii, hypoglykémii, Hirtovej chorobe (antiinzulínové autoprotilátky) a zriedkavými stavmi, ktoré možno pripísať autoprotilátkam proti inzulínovému receptorom. S preukázanou klinickou účinnosťou a bezpečnosťou CGM a closed loop systému sa objavil záujem o dlhodobu implantovateľnú glukózovú senzory [10]. Nové materiály, koncepcie a technológie sa vyvíjajú smerom k vývoju neinvazívnych a pre pacienta prijateľných monitorovacích systémov na meranie hladiny glukózy v krvi. Viaceré štúdie potvrdili využitie alternatívnych biotekutín, ako sú slzy, sliny, IST a pot, na neinvazívne monitorovanie glykémie [12]. Údaje CGM by sa mohli integrovať do klinických registrov a elektronických zdravotných záznamov, ktoré poskytnú dôležité klinické súvislosti s údajmi CGM. Umožní sa tým vytvorenie digitálneho ekosystému údajov o cukrovke, ktorý by sa mohol využiť na získanie nových poznatkov o mechanizmoch progresie cukrovky a vyvinúť špičkovú analýzu údajov na personalizovanú liečbu cukrovky a prevenciu súvisiacich komplikácií [4].

### Perspektívy do budúcnosti

Príchod snímačov CGM spôsobil revolúciu v monitorovaní glukózy u diabetikov 1. typu. Schválenie terapeutického použitia CGM prispelo k zvýšeniu počtu používateľov CGM na celom svete, ktoré by sa malo v nasledujúcich rokoch ďalej zvyšovať, keď budú k dispozícii menej rušivé a lacnejšie senzory. Hlavné spoločnosti vyvíjajúce CGM, ako napríklad Dexcom a Medtronic, ohlásili vývoj nových zariadení navrhnutých tak, aby boli menšie a lacnejšie ako súčasné najmodernejšie systémy, ktoré by sa mohli zameriavať nielen na pacientov s DM1T, ale aj na oveľa väčší trh ľudí s DM2T. FDA nedávno definovala novú triedu CGM zariadení, t. j. integrované systémy kontinuálneho monitorovania glukózy (iCGM), vrátane zariadení, ktoré sa majú používať ako súčasť integrovaného systému s inými kompatibilnými zariadeniami. Prvým snímačom CGM, ktorý získal schválenie FDA so značkou iCGM, je zariadenie Dexcom G6, uvedené na trh v roku 2018. CGM s údajmi o inzulínovej pumpe umožnia vylepšiť algoritmy na predikciu glukózy a automatickú moduláciu bazálneho inzulínu [12].

### Literatúra

1. Villena Gonzales W, Mobashsher AT, Abbosh A. The Progress of Glucose Monitoring. A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors. *Sensors* 2019; 19(4): 800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/s19040800>>.
2. Umpierrez G, Klonoff D. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Monitoring in the Hospital. *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1579–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0002>>.
3. Klonoff D, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 133: 178–192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.005>>.

4. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G et al. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J* 2019; 43(4): 383–397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2019.0121>>.
5. Martin CT, Criego AB, Carlson AL et al. Advanced Technology in the Management of Diabetes: Which Comes First – Continuous Glucose Monitor or Insulin Pump? *Curr Diab Rep* 2019; 19(8): 50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-019-1177-7>>.
6. Lind M et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycaemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317(4): 379–387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19976>>.
7. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(11): 893–902. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30193-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30193-0)>.
8. Šoupal J, Petruželková L, Flekač M et al. Comparison of different treatment modalities for type 1 diabetes, including sensor-augmented insulin regimes, in 52 weeks of follow-up: a COMISAR study. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(9): 532–538. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0171>>.
9. Vesco A, Jedraszko AM, Garza KP et al. Continuous glucose monitoring associated with less diabetes-specific emotional distress and lower A1c among adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12(4): 792–799. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296818766381>>.
10. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycaemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19(S3): S25-S37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2017.0035>>.
11. Dicembrini I, Mannucci E, Monamiet M et al. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(12): 2619–2625. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13845>>.
12. Lee H, Hong YJ, Baik S et al. Enzyme-Based Glucose Sensor: From Invasive to Wearable Device. *Adv Healthc Mater* 2018; 7(8): e1701150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/adhm.201701150>>.
13. Informácie dostupné z WWW: <<https://www.senseonics.com/>>.
14. Shen D, Haojie Yu H, Wang L et al. Recent progress in design and preparation of glucose-responsive insulin delivery systems. *J Control Release* 2020; 321: 236–258. Informácie dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.02.014>>.
15. Dostupné z WWW: <<https://www.freestylelibrepro.com>>.
16. Dostupné z WWW: <<https://www.medtronic-diabetes.sk>>.
17. Schaepeylnck P, Darmon P, Molines L et al. Advances in pump technology: insulin patch pumps, combined pumps and glucose sensors, and implanted pumps. *Diabetes Metab* 2011; 37(Suppl 4): S85-S93. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(11\)70972-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70972-7)>.
18. Vettoretti M, Facchinetti A. Combining continuous glucose monitoring and insulin pumps to automatically tune the basal insulin infusion in diabetes therapy: a review. *Biomed Eng Online* 2019; 18(1): 37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12938-019-0658-x>>.
19. Dadlani V, Pinsker JE, Dassau E et al. Advances in Closed-Loop Insulin Delivery Systems in Patients with Type 1 Diabetes. *Cur Diab Rep* 2018; 18(10): 88. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-018-1051-z>>.
20. Lepore G, Scaranna C, Corsi A et al. Switching from Suspend-Before-Low Insulin Pump Technology to a Hybrid Closed-Loop System Improves Glucose Control and Reduces Glucose Variability: A Retrospective Observational Case-Control Study. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(4): 321–325. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2019.0302>>.
21. Stone M, Agrawal P, Chen X et al. Retrospective analysis of 3-month real-world glucose data after the MiniMed 670G system commercial launch. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(10): 689–692. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0202>>.
22. News from Medtronic: Hypoglycemia Prediction (IQcast) with Sugar.IQ and Timing on the Next-Gen MiniMed 780G Closed Loop. Kwon J, Brown A. Dostupné z WWW: <<https://diatribe.org/news-medtronic-hypoglycemia-prediction-iqcast-sugariq-and-timing-next-gen-minimed-780g-closed-loop>>.
23. Brown S, Raghinaru D, Emory E et al. First Look at Control-IQ: A New-Generation Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2634–2636. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1249>>.
24. Lewis D, Leibrand S. [#OpenAPS Community]. Real-world use of open source artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10(6): 1411. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296816665635>>.
25. Litchman M, Lewis D, Kelly LA et al. Twitter analysis of #OpenAPS DIY artificial pancreas technology use suggests improved A1C and quality of life. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13(2): 164–170. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296818795705>>.

# Fixná kombinácia inzulínu glargín 100 U/ml a lixisenatidu (IGlarLixi) – výhodný spôsob intenzifikácie liečby bazálnym inzulínom a deintenzifikácia liečby viacerými dennými podaniami inzulínu

## A fixed-ratio combination of insulin glargine 100 U/ml and lixisenatide (IGlarLixi) – a favourable way of intensification of basal insulin therapy and de-intensification of therapy by multiple daily administrations of insulin

Emil Martinka, Mariana Rončáková, Arash Davani, Veronika Mikušová, Anna Šromová

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

✉ doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. | martinkaemil@hotmail.com | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 13. 11. 2020

Prijaté po recenzii 30. 11. 2020

### Abstrakt

Randomizované klinické štúdie, štúdie z bežnej klinickej praxe, ako aj naše vlastné skúsenosti preukázali, že fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a agonistu receptorov GLP1 je možné považovať za efektívnu a bezpečnú voľbu intenzifikácie nedostatočnej liečby bazálnym inzulínom, ako aj zdôvodnenej „deintenzifikácie“ pri predošlej liečbe viacerými dennými podaniami inzulínu, a to aj u pacientov s neuspokojivou glykemickou kontrolou a vysokými dávkami inzulínu.

**Kľúčové slová:** deintenzifikácia – fixná kombinácia – IGlarLixi – intenzifikácia

### Abstract

Randomized clinical trials, studies from the routine clinical practice, as well as our own experience, have shown that a fixed combination of basal insulin and a GLP-1 receptor agonist can be considered an effective and safe choice of intensifying insufficient treatment with basal insulin and also justified “de-intensification” given the previous treatment with multiple daily doses of insulin, even in patients with unsatisfactory glycaemic control and high insulin doses.

**Key words:** intensification – de-intensification – fixed-ratio combination – IGlarLixi

### Úvod

Liečba bazálnym inzulínom je efektívny spôsob kontroly glykémie po zlyhaní liečby perorálnymi anti-diabetikami (PAD), jej možnosti však majú svoj limit a vrcholia po dosiahnutí dávky 0,5 U/kg telesnej hmotnosti za deň. Ďalšie zvyšovanie dávky bazálneho inzulínu už obvykle nevedie k efektívnej úprave, nakoľko dominanciu preberajú postprandiálne glykémie [1,8]. Liečbu sa odporúča intenzifikovať, a to buď pridaním prandiálneho inzulínu alebo agonistu receptorov GLP1 (GLP1 RA), čo je v súčasnosti preferovaný spôsob intenzifikácie v referenčných

terapeutických odporúčaní európskej (EASD) a americkej (ADA) diabetologickej spoločnosti ako aj slovenskými odporúčaniami [1,8]. Kombinovaná liečba bazálnym inzulínom (BI) a GLP1 RA má totiž viacero fyziologických ako aj praktických klinických výhod [3,11,13,15,17].

### Fixné kombinácie bazálneho inzulínu a agonistu receptorov GLP1

Medzi fyziologické výhody kombinácie BI a GLP1 RA patrí najmä synergické dopĺňanie sa účinkov na riešenie viacerých patofyziologických defektov, keď kým BI od-

lahčuje a šetrí vlastnú sekréciu inzulínu, potláča hepatálnu produkciu glukózy a stimuluje vychytávanie glukózy svalom, obzvlášť v postprandiálnom období, GLP1 RA stimuluje vlastnú sekréciu inzulínu fyziologickou cestou – teda v poradí pečene, periféria, potláča hepatálnu produkciu glukózy aj supresiou glukagónu a spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím spomaľuje a oploštuje postprandiálny vzostup glykémie. Paralelnou výhodou je minimalizácia vedľajších účinkov spojených s ktoroukoľvek zo zložiek, ak sa používajú samostatne [3,11,17].

Praktickými klinickými výhodami kombinácie BI a GLP1 RA je v porovnaní viacerými podaniami inzulínu potreba menej striktného prepočítavania sacharidov a časového rozloženia jedál, nižšia potreba selfmonitoringu, menej nárokov na riešenie fyzickej aktivity, menšie riziko opomenutia a omylov, ale najmä nižšie riziko hypoglykémie, prírastku na hmotnosti, lepšia adherencia k liečbe a lepšia kvalita života [3,11,13, 15,17].

Výhodné sú najmä fixné kombinácie BI a GLP1 RA, ako je napríklad kombinácia inzulínu glargín a lixisenatidu (IGlarLixi) alebo inzulínu degludek a liraglutidu (iDegLira), keď praktickou výhodou je podanie oboch zložiek v jednej injekcii [4,5,7,12,13,17].

Aktuálne SPC pre IGLarLixi (tab. 1) umožňuje viacero terapeutických možností, z ktorých je na Slovensku možné ako liečbu hradenú zo zdravotného poistenia aktuálne využiť jednak intenzifikáciu predošlej liečby bazálnym inzulínom, ako aj prechod z viacerých denných podaní inzulínu, tzv. deintenzifikáciu, keď sa na IGLarLixi prechádza z režimu bazál + prandiálne bolusy alebo z bifázického inzulínu [10,14]. Podľa znenia indikačného obmedzenia sa hradená liečba IGLarLixi môže indikovať u pacientov s nedostatočne kompenzovaným diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s hladinou  $HbA_{1c} > 7\%$ , ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín (tab. 2) [10,14].

## Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na IGLarLixi

V prospech intenzifikácie predošlej liečby BI prechodom na IGLarLixi poukazujú výsledky štúdií ako je Lixilan-L [2], Lixilan-G [9], porovnanie vybratých ramien štúdií Lixilan-L/GetGoal Duo-2 [13] a „Bayesian network metaanalýza“ [7]. Štúdia Lixilan-L bola randomizovaná multicentrická otvorená štúdia, ktorá porovnávala efektivitu a bezpečnosť IGLarLixi oproti liečbe samotným inzulínom glargín u pacientov s DM2T predtým nedostatočne kontrolovaných liečbou akýmkoľvek BI. Štúdia ukázala, že u pacientov liečených IGLarLixi sa dosiahol signifikantne väčší pokles  $HbA_{1c}$  a podobne cieľové hodnoty  $HbA_{1c} < 7\%$ , resp.  $< 6,5\%$  sa dosiahli u signifikantne vyššieho podielu pacientov v ramene s IGLarLixi. Okrem toho, kým v ramene so samotným inzulínom glargín došlo k nárastu telesnej hmotnosti (TH), v ramene s IGLarLixi došlo naopak k poklesu s terapeutickým rozdielom na konci štúdie 1,4 kg. Výskyt hypoglykémii bol porovnateľný [2]. Lixilan-G bola randomizovaná multicentrická otvorená štúdia u pacientov s DM2T predtým liečených maximálne tolerovanou dávkou GLP1 RA ± PAD. Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť zmeny liečby na IGLarLixi oproti pokračovaniu liečby s GLP1 RA. Aj v tejto štúdiu v ramene s IGLarLixi, výsledky ukázali signifikantne celkový pokles  $HbA_{1c}$  a signifikantne vyšší aj podiel pacientov, ktorí dosiahli hodnotu  $HbA_{1c} < 7\%$ , resp.  $< 6,5\%$  bez dokumentovanej symptomatickej hypoglykémie, a tiež signifikantne väčšie zníženie glykémie nalačno a jej oscilácií [9]. Štúdie Lixilan-L/GetGoal Duo-2 [2,9,13] boli nepriamym porovnaním výsledkov dvoch randomizovaných klinických štúdií, a to štúdie Lixilan-L, z ktorej bolo použité rameno s intenzifikáciou predošlej liečby BI prechodom na IGLarLixi, a štúdie GetGoal Duo-2 (štúdia, v ktorej bola predtým preukázaná výhoda voľného pri-

**Tab. 1 | IGLarLixi – indikácia prípravku podľa SPC [14]**

IGlarLixi je indikovaný na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným DM2T s cieľom zlepšiť glykemickú kontrolu ako doplnok k diéte a cvičeniu, v kombinácii s metformínom a inhibítormi SGLT2 alebo bez nich.

**Tab. 2 | IGLarLixi – indikácia hradenej liečby podľa indikačného obmedzenia [10]**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s nedostatočne kompenzovaným DM2T ( $HbA_{1c} > 7\%$ ), ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k poklesu  $HbA_{1c}$  aspoň o 0,5 % oproti východiskovej hodnote, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

**Tab. 3 | Iničiálna dávka lieku IGLarLixi podľa SPC pri intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom**

		predchádzajúca liečba		
		liečba PAD (inzulín-naivní pacienti)	IGlar (100 U/ml)** > 20 až < 30 U	IGlar (100 U/ml)** > 20 až < 60 U
začiatková dávka a pero	IGlarLixi (10–20) pero	10 dávkovacích U (10 U/5 µg)*	20 dávkovacích U (20 U/10 µg)*	
	IGlarLixi (30–60) pero			30 dávkovacích U (30 U/10 µg)*

**IGlar** – inzulín glargín

\*jednotky inzulínu glargín 100 U/ml/µg lixisenatidu

\*\*Ak sa používal iný bazálny inzulín než glargín 100 U/ml: pri podávaní bazálneho inzulínu 2-krát denne alebo inzulínu glargín (300 U/ml) sa musí zvoliť začiatková dávka lieku IGLarLixi tak, že predtým užívaná celková denná dávka sa zníži o 20%.

dania lixisenatidu k BI v porovnaní s prandiálnym inzulínom), z ktorej bolo pre toto porovnanie použité rameno s pridaním 1 alebo 3 bolusov prandiálneho inzulínu. Vstupné kritériá boli v oboch štúdiách porovnateľné a obe ramená boli pred hodnotením zrovnávané pomocou metódy „propensity-score matching“. V ramene s prechodom na IGLarLixi oproti pridaní bolusov prandiálneho inzulínu došlo k významne lepšej úprave HbA<sub>1c</sub> s terapeutickým rozdielom až -0,28 % v prospech IGLarLixi. Okrem toho, kým v ramene s prandiálnymi bolusmi došlo k nárastu TH, v ramene s IGLarLixi došlo k poklesu TH s významným terapeutickým rozdielom -1,32 kg v prospech IGLarLixi. V ramene s IGLarLixi bol tiež významne nižší počet hypoglykemických príhod a významne vyšší bol aj podiel pacientov, ktorí dosiahli kombinovaný cieľ liečby – HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez hypoglykémie a bez nárastu TH [2,9,13]. Lepšie výsledky intenzifikácie liečby BI prechodom na IGLarLixi v porovnaní s inými režimami boli dokumentované aj v Bayesian network metaanalýze autorov Home et al [7], ktorá ukázala, že IGLarLixi bol pri redukcii HbA<sub>1c</sub> o 0,5 % bodu lepší v porovnaní s bifázickým inzulínom, o 0,68 % lepší v porovnaní s bazál-plus režimom a bol tiež lepší oproti ďalšej intenzifikácii BI. Rozdiel nebol významný pri porovnaní IGLarLixi vs BI s pridaním 3 prandiálnych bolusov.

Okrem toho, pri režime IGLarLixi boli potrebné nižšie dávky inzulínu a bol nižší výskyt hypoglykémii v porovnaní s bifázickým inzulínom, režimom bazál-plus ako aj režimom bazál + prandiálne bolusy [7].

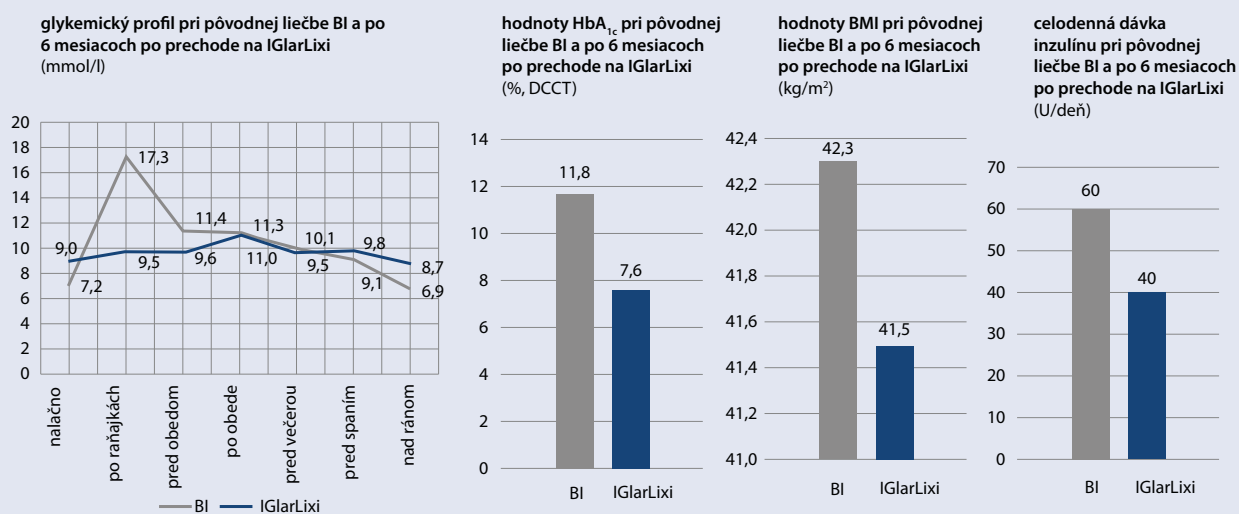
Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na fixnú kombináciu BI + GLP1 RA je na našom pracovisku často indikovaným spôsobom liečby, s veľmi dobrými výsledkami, obzvlášť u pacientov s objektívnymi prekážkami pre optimálnu adhérenciu, ako sú starší, osamele žijúci pacienti, pacienti s náročným pracovným režimom, obézni pacienti, pacienti so zvýšeným rizikom hypoglykémie a pod. Naopak, intenzifikácia pridaním bolusov prandiálneho inzulínu je potrebná pri prejavoch katabolizmu či pri nedostatočnej vlastnej sekrécii inzulínu. V prípade neistoty sa preto odporúča vyšetriť hladinu C-peptidu. Hodnota HbA<sub>1c</sub> pri rozhodovaní je pomocným nie však rozhodujúcim kritériom [6]. Za vysokými hodnotami HbA<sub>1c</sub> sa totiž môžu skrývať viaceré faktory, ako je napríklad nedostatočná adhérenca k predošlej liečbe, chyby v režime, diéte a pod. Pri realizácii intenzifikácie postupujeme podľa odporúčaní SPC (tab. 3), s následnou titráciou podľa terapeutickojej odpovede v 2- až 3-dňových intervaloch o ± 2–4 U. Na kazuistike uvádzame príklad z praxe s intenzifikáciou predošlej liečby bazálnym inzulínom prechodom na IGLarLixi (graf 1).

## Kazuistika 1

### Intenzifikácia predošlej liečby bazálnym inzulínom prechodom na IGLarLixi

Pacientom je muž (57 rokov) s DM2T v trvaní 12 rokov s hodnotou BMI 42,3 kg/m<sup>2</sup> a s HbA<sub>1c</sub> 11,8 %, v glykemických profiloch s dominanciou postprandiálnej glykémie (najmä po raňajkách). Pacient bol liečený metformínom 2 × 1 000 mg a bazálnym analógom inzulínu v celodennej dávke 60 U.

Graf 1 | Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na IGLarLixi



BI – bazálny analóg inzulínu IGLarLixi – fixná kombinácia inzulínu glargín a lixisenatidu

Pacient sa na spádovej diabetologickej ambulancii už dlhšie bránil navrhovanej intenzifikácii liečby pridaním prandiálnych bolusov inzulínu, čo súvislo najmä s obavou z ďalšieho priberania na hmotnosti a tiež z dôvodu pracovného zaradenia a časovej náročnosti takej liečby.

Pacientovi bola navrhnutá liečba fixnou kombináciou IGLarLixi v úvodnej dávke 30 U (30 U inzulínu glargín + 10 µg lixisenatidu) s následnou titráciou. U pacienta došlo k výraznej úprave glykemickej kontroly a po 6 mesiacoch liečby bol dosiahnutý pokles HbA<sub>1c</sub> na hodnotu 7,6 %, bez výskytu hypoglykémii či iných nežiaducich účinkov. BMI sa znížil na hodnotu 41,5 kg/m<sup>2</sup>. Dávka IGLarLixi po 6 mesiacoch predstavovala 40 dávkovacích jednotiek. Nižšia teda bola aj konečná dávka inzulínu. Pacient bol s liečbou veľmi spokojný (graf 1).

Kazuistika je vybraným príkladom z praxe. Odpoveď na liečbu sa môže individuálne líšiť.

## Deintenzifikácia liečby inzulínom vo viacerých denných podaniach prechodom na IGLarLixi

„Deintenzifikácia“ alebo tiež „deescalácia“ liečby viacerými podaniami inzulínu (Multiple Daily Injections – MDI) prechodom na fixnú kombináciu BI a GLP1 RA je čoraz používanější spôsob liečby, a to najmä u pacientov, pre ktorých je intenzifikovaný režim náročný z hľadiska realizácie, ako sú napríklad starší osamelo žijúci pacienti, pracovne veľmi vyťažení pacienti, pacienti, pre ktorých je náročné podávanie inzulínu či vykonávanie selfmonitoringu (self monitoring of blood glucose – SMBG) viackrát denne, počítanie sacharidov, zladovanie liečby s fyzickou aktivitou a pod. Tieto situácie významne prispievajú k horšej glykemickej kontrole [6,12,15,16]. Kandidátmi pre deintenzifikáciu sú tiež pacienti, u ktorých bola intenzifikovaná inzulínová liečba (Intensified Insulin Treatment – IIT) potrebná iba prechodne, pacienti so syndrómom krehkosti (tzv. frailty syndróm), pacienti, u ktorých nevýhody IIT (prírastok na hmotnosti, hypoglykémie) prevyšujú benefit.

Medzi očakávané klinické prínosy deintenzifikácie okrem lepšej kompliance a adherencie patrí aj menej pridružených nárokov na liečbu (počítanie sacharidov, zladenie s fyzickou aktivitou, nižšia frekvencia SMBG). Konečným cieľom deintenzifikácie je zlepšenie glykemickej kontroly, redukcia výskytu hypoglykémii, redukcia telesnej hmotnosti, redukcia dávok inzulínu a zlepšenie kvality života [6,12,15,16].

Pri rozhodovaní sa o vhodnosti deintenzifikácie je okrem dôvodov pre zjednodušenie liečby potrebné vychádzať z dovtedajšej kvality glykemickej kontroly, hodnoty HbA<sub>1c</sub>, celkovej dennej dávky inzulínu (CDDI), vlastnej sekrécie inzulínu (podľa hladiny C-peptidu) a samozrejme potenciálnych kontraindikácií oboch súčastí fixnej kombinácie. Tieto ukazovatele do veľkej miery rozhodujú o úspechu deintenzifikácie. Hladina C-peptidu by nemala poukazovať na nedostatočnosť vlastnej produkcie inzulínu, resp. vzbudzovať podozrenie na diabetes mellitus 1. typu (DM1T) vrátane formy LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults). Ďalšími aspektmi sú úbytok hmotnosti, polyúria, polydipsia, ketonúria a iné znaky katabolizmu, ktoré odrážajú eventúálne riziko závažnejšej dekompenzácie [6]. Deintenzifikácia by teda mala byť vždy zdôvodnená.

Deintenzifikáciu je možné realizovať ambulantne, alebo počas hospitalizácie [6]. Pre ambulantnú formu

sa môžeme rozhodnúť u dobre spolupracujúceho pacienta s celodennou dávkou inzulínu < 0,6 U/kg telesnej hmotnosti (TH), s relatívne dobrou glykemickou kontrolou (HbA<sub>1c</sub> < 8 %) a so stabilnými osciláciami glykémii. Zmenu môžeme urobiť v jednom kroku [6]. Deintenzifikácia počas hospitalizácie sa podľa odporúčania konsenzu odborníkov uprednostňuje najmä v prípade, že celodenná dávka inzulínu prevyšuje 0,6 U/kg TH, resp. keď sa predpokladá, že deintenzifikáciu bude potrebné urobiť vo viacerých krokoch, alebo pri vyšších hodnotách HbA<sub>1c</sub> (> 8,5–9 %) a nestabilných výkyvoch glykémii s výraznejšími osciláciami [6].

## Vlastné skúsenosti

S deintenzifikáciou MDI prechodom na fixnú kombináciu BI + GLP1 RA máme na našom pracovisku (Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa) pomerne bohaté skúsenosti, a ukázala sa ako efektívna a bezpečná. Samotný postup, ktorý používame na našom pracovisku je možné zhrnúť nasledovne:

**Ak sa predošlá celková denná dávka inzulínu (CDDI) pohybovala v rozmedzí 20–30 U/deň**, pristupujeme k deintenzifikácii v jednom kroku, so začiatočnou dávkou IGLarLixi 15–20 dávkovacích jednotiek (dU) podľa konkrétnej situácie s následnou titráciou ± 2 dU, v 2- až 3-dňových intervaloch, podľa odpovede glykémii a tolerancie prípravku. Obvykle volíme ranné podanie IGLarLixi pred raňajkami. Predošlú liečbu „voľným“ inzulínom ukončíme.

**Ak sa predošlá celodenná dávka inzulínu pohybovala v rozsahu 30–60 U/deň**, resp. < 0,6 U/kg telesnej hmotnosti (TH), glykemická kontrola pacienta bola pomerne stabilná, nie je predpoklad nedostatku vlastnej sekrécie inzulínu a nie sú prejavy katabolizmu, je možné uvažovať o deintenzifikácii v jednom sedení, čo znamená, že u pacienta začneme liečbu úvodnou dávkou IGLarLixi dU (pero 30–60), prípadne podľa konkrétnej situácie, napr. pri nižších hodnotách HbA<sub>1c</sub> a pri CDDI v dolnom rozpätí intervalu 20 dU (pero 10–40), aby sa neprekročila úvodná dávka lixisenatidu 10 µg, a liečbu voľným inzulínom ukončíme. Iničiálnu dávku IGLarLixi následne titrujeme ± 2–4 dU, 1-krát za 2–3 dni v SMBG, a to najmä podľa glykémie nalačno s ohľadom na glykémiu po raňajkách a pres spaním. Deintenzifikácia ambulantnou formou vyžaduje dobrú spoluprácu pacienta a častejší kontakt v úvode liečby. Pacienta je potrebné edukovať ohľadom titrácie dávok, možných nežiaducich účinkov a potreby dobrej compliance. Pri neis-

tote možnosti splnenia uvedených požiadaviek je vhodné uvážiť deintenzifikáciu počas hospitalizácie.

**Ak predošlá celodenná dávka inzulínu bola > 60 U/deň, resp. > 0,6 U/kg TH, alebo ak glykemická kontrola nie je uspokojivá a stabilná, alebo ak je s pacientom náročnejšia komunikácia, je vhodnejšie uvažovať o deintenzifikácii počas hospitalizácie, najmä ak sa jedná o pacienta rizikového z hľadiska dekompenzácie.** Pri celodennej dávke výrazne presahujúcej 60 U, resp. > 0,6 U/kg TH, bude totiž proces deintenzifikácie potrebné rozdeliť do 2 (až 3) fáz, nakoľko maximálna odporúčaná úvodná dávka pre IGLarLixi je podľa SPC 30 dU (pero 30–60), t.j. 30 U inzulínu glargín 100 U/ml + 10 µg lixisenatidu. 60 U predošlej celodennej dávky inzulínu nahradíme 30 dU IGLarLixi a zostatok ponecháme úmerne v pôvodnom režime podávania inzulínu. Pri dobrej tolerancii po 3 dňoch pokračujeme v titrácii IGLarLixi (orientačne v úmere 1U IGLarLixi na 2U voľného inzulínu) o +2 až +10 dU IGLarLixi podľa množstva úmerne nahrádzaného „voľného“ inzulínu a odpovede glykémii. Pri dosiahnutí uspokojivých hodnôt glykémii podávanie „voľného“ inzulínu ukončíme a podľa potreby pokračujeme v jemnom dotitrovaní IGLarLixi. Ak bol napríklad pacient liečený režimom BI + prandiálne bolusy s CDDI 94 U, v 1. deň deintenzifikácie nahradíme 60 U inzulínu 30 dU IGLarLixi a zostatok – t. j. 34 U „voľ-

ného“ inzulínu ponecháme paralelne v pôvodnom režime. Následne, pri dobrej tolerancii, po 3 dňoch nahradíme ďalších 20 U voľného inzulínu 10 dU IGLarLixi a pri dobrej tolerancii a adekvátnych hodnotách glykémii, po ďalších 3 dňoch pri dobrej tolerancii prípravku a s ohľadom na odpoveď glykémii nahradíme aj zvyšok, t.j. 14 U voľného inzulínu, 5–7 dU IGLarLixi, čím podávanie voľného inzulínu ukončíme. Tento náčrt postupu je len orientačný a v individuálnych prípadoch je potrebné postupovať individuálne.

Keďže vysoké dávky inzulínu (> 0,9–1,0 U/kg TH) sú často dôsledkom „preinzulínovania“, t. j. stavu, v ktorom dochádza k navodeniu sekundárnej inzulínovej rezistencie v dôsledku nadmernej titrácie inzulínu, prvým krokom by vždy mala byť identifikácia príčin vysokých dávok inzulínu, ktorými sú najčastejšie chyby v režime, diéte a adherencii k liečbe. U takýchto pacientov je preto vhodné pokúsiť sa najskôr o redukciu dávok inzulínu (ak to stav dovolí), a to o 10–15 % 1-krát za 2–3 dni.

**Ak predošlá celková denná dávka inzulínu bola < 20 U,** pristupujeme k deintenzifikácii v jednom kroku so začiatčnou dávkou IGLarLixi 10 U s následnou titráciou o  $\pm$  1–2 U v 3- až 7-dňových intervaloch. V tomto prípade je však vhodné najskôr vyhodnotiť, či príčinou nedostatočnej glykemickej kontroly nie je nedoditovaná dávka bazálneho inzulínu, a najskôr uvážiť jej dotitrovanie.

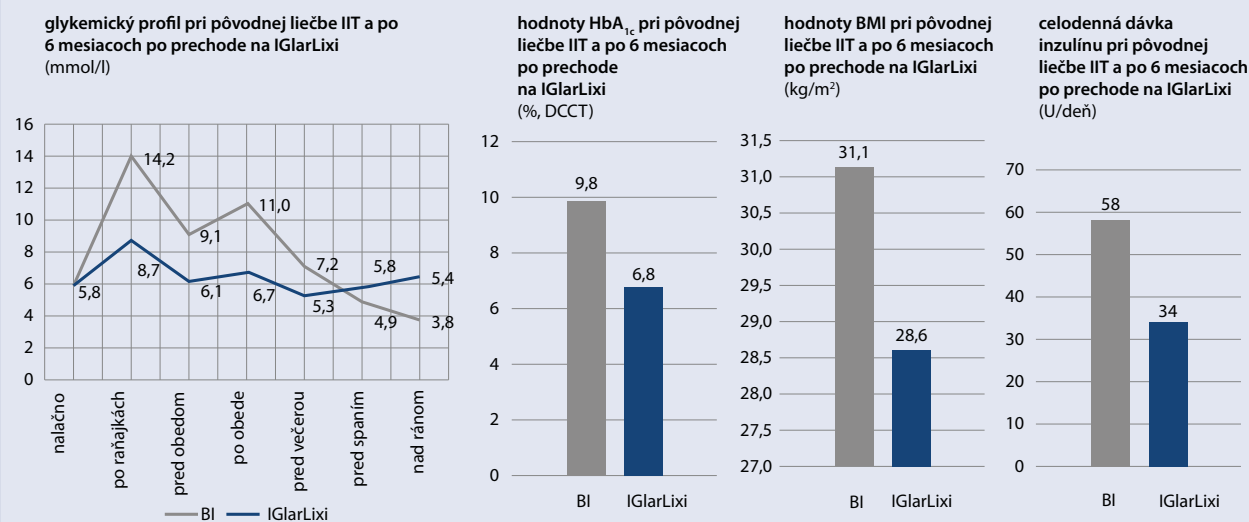
## Kazuistika 2

### Deintenzifikácia liečby inzulínom vo viacerých denných podaniach prechodom na IGLarLixi

Pacientom je muž (46 rokov) s DM2T v trvaní 19 rokov s hodnotou BMI 31,1 kg/m<sup>2</sup>, s telesnou hmotnosťou 105 kg, obvodom pásu 101 cm, s hodnotou HbA<sub>1c</sub> 9,8 %, v glykemických profiloch podľa selfmonitoringu s dominanciou postprandiálnych glykémii – po raňajkách a po obede s vnútro dennými osciláciami glykémie v rozsahu 3,2–20,5 mmol/l.

Pacient bol od začiatku ochorenia dlhšiu dobu liečený perorálnymi antidiabetikami, posledných 7 rokov kombináciou PAD (metformín 2 x 1 000 mg, sitagliptín 100 mg 1–0–0) a intenzifikovaným režimom podávania inzulínu (bazálny + prandiálny inzulín), v celkovej dennej dávke 58 U/deň.

**Graf 2 | Deintenzifikácia liečby inzulínom vo viacerých denných podaniach prechodom na IGLarLixi**



BI – bazálny analóg inzulínu IGLarLixi – fixná kombinácia inzulínu glargín a lixisenatidu IIT – intenzifikovaný režim podávania inzulínu (bazálny + prandiálny inzulín)

Pacient priznával horšiu adhérenciu k liečbe s viacerými chybami podávania inzulínu, problémy s počítaním sacharidových jednotiek, čo pripisoval nedostatku času v súvislosti s charakterom zamestnania. Po overení dostatočnej vlastnej sekrécie inzulínu s hladinou C-peptidu 0,5 nmol/l, pacientovi bola navrhnutá liečba prechodom na fixnú kombináciu IGLarLixi v úvodnej dávke 30 U (30 U inzulínu glargín + 10 µg lixisenatidu) s následnou titráciou. Deintenzifikácia bola zrealizovaná v jednom kroku počas hospitalizácie pre neuspokojivú glykemickú kontrolu.

Po zmene liečby a po demitácii pacienta došlo k výraznej úprave glykemickej kontroly, a po 6 mesiacoch v domácich podmienkach bol pri dávke IGLarLixi 34 U dosiahnutý pokles hodnoty HbA<sub>1c</sub> na 6,8 % so stabilizáciou oscilácií glykémii v glykemickom profile 5,3–8,7 mmol/l, redukcii telesnej hmotnosti na 100 kg (-8 kg) a hodnoty BMI na 28,6 kg/m<sup>2</sup>, bez výskytu hypoglykémii alebo iných nežiaducich účinkov. Pacient bol s liečbou veľmi spokojný (graf 2).

Kazuistika je vybraným príkladom z praxe. Odpoveď na liečbu sa môže individuálne líšiť.

## Ďalšie otázky týkajúce sa klinickej praxe

**Optimálna doba dňa pre aplikáciu fixnej kombinácie IGLarLixi.** Aj keď je liek možné podať kedykoľvek v priebehu jednej hodiny pred akýmkoľvek jedlom, za optimálny čas podania sa považuje ranné podanie pred raňajkami [10]. Zo skúseností totiž vieme, že najvyššie glykémie v glykemickom profile sú u väčšiny pacientov po raňajkách. Ak je však hlavným jedlom večera, resp. ak pacient pracuje v nočných hodinách, môže byť výhodou večerné podanie [10]. Výhodou ranného podania oproti večernému podaniu je tiež nižšie riziko nočnej hypoglykémie.

**Osud liečby perorálnymi antidiabetikami po prechode na IGLarLixi.** Ak pacient užíval metformín, toto farmakum sa ponecháva a rovnako sa ponecháva aj SGLT2i. Liečba ostatnými antidiabetikami sa ukončí, a to buď preto, že sa nepredpokladá žiadna pridaná hodnota (napríklad pri inhibitoroch DPP4), alebo by sa zvyšovalo riziko nežiaducich účinkov, ako sú retencia tekutín pri glitazónoch, gastrointestinálne nežiaduce účinky pri akarboze, riziko hypoglykémie pri sulfonyluree a pod [6, 10].

**Iniciálna dávka fixnej kombinácie IGLarLixi pri predošlej celodennej dávke inzulínu < 20 U.** Ak bola CDDI < 20 U/deň, vychádza sa z hodnôt HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG a rizika hypoglykémie. V mnohých a zrejme vo väčšine prípadov sa však jedná o nedotitrovanie dávky bazálneho inzulínu. Ak pretrváva vysoká FPG a nie je dôvodná obava z hypoglykémie, odporúča sa najskôr dotitrovať bazálny inzulín, resp. ak bol pacient liečený inzulínom NPH, odporúča sa prechod na bazálny analóg s následnou titráciou. Ak pretrváva vysoká FPG, pacient je liečený bazálnym analógom a pri titrácii je dôvodná obava z hypoglykémie, odporúča sa prechod na IGLarLixi. Ak je FPG adekvátne kontrolovaná, pretrváva však zvýšená hodnota HbA<sub>1c</sub> a PPG, odporúča sa prechod na IGLarLixi [10]. Podľa SPC prechod na IGLarLixi z dávok bazálneho inzulínu < 20 a > 60 U nebol predmetom skúmania. Pri prechode na IGLarLixi z bazálneho inzulínu uvádza SPC iniciálnu dávku IGLarLixi 20, resp. 30 U (20 U inzulín glargín + 10 µg lixisenatid, resp. 30 U inzulín glargín + 10 µg lixisenatid), ktorá by sa nemala prekročiť, môže byť však nižšia [6]. Podľa konsenzu odborníkov, pri predošlej CDDI < 20 U by iniciálna dávka IGLarLixi mala byť 10 U [10].

**Intenzifikácia liečby fixnou kombináciou IGLarLixi pri dosiahnutí maximálnej dávky 60 U.** Ak aj napriek

maximálnej dávke fixnej kombinácie IGLarLixi, ktorou je podľa SPC 60 U/deň, pretrváva neuspokojivá glykemická kontrola, je ako riešenie aktuálne možný prakticky len prechod na viacnásobné denné podávanie inzulínu v režime bazálny + prandiálny inzulín ± PAD. Prechod na voľnú kombináciu s možnosťou ďalšej titrácie inzulínu zatiaľ neumožňuje indikačné obmedzenie, podobne ako ani pridanie prandiálnych bolusov zatiaľ neumožňuje SPC [6,10].

**Najčastejšou chybou,** ktorú sme pozorovali v rámci praxe, je nesprávne načasovanie podávania (mnohokrát sa prípravok neodôvodnene používa večer pred spaním) a nedotitrovanie dávky, resp. nepokračovanie v titrácii prípravku. Je potrebné riadiť sa možnosťami uvedenými v SPC a okrem metformínu a iSGLT2 ukončiť liečbu inými farmakami.

**Výskyt nežiaducich účinkov** je podľa našich skúseností minimálny a najčastejšie ide o gastrointestinálne prejavy, ako je nauzea.

**Pretrvávanie efektu liečby.** Podľa našich skúseností efekt u väčšiny pacientov pretrváva dlhodobo.

## Súhrn

Randomizované klinické štúdie, štúdie z bežnej klinickej praxe, ako aj naše vlastné skúsenosti preukázali, že fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1 RA je možné považovať za efektívnu a bezpečnú voľbu intenzifikácie nedostatočnej liečby bazálnym inzulínom, ako aj zdôvodnenej deintenzifikácie pri predošlej liečbe viacerými dennými podaniami inzulínu, a to aj u pacientov s neuspokojivou glykemickou kontrolou a vysokými dávkami inzulínu.

## Literatúra

- [ADA]. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): S98-S110. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc20-S009>>.
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C et al. Efficacy and Safety of Lixi-Lan, a Titrateable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care 2016; 39(11): 1972-1980. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/d16-1495>>.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterol 2007; 132(6): 2131-2157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>>.
- Billings LK, Doshi A, Gouet D et al. Efficacy and Safety of IDegLira versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes



- Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 1009–1016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1114>>.
5. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S et al. Switching to IGlárLixi versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(11): 2108–2116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-1357>>.
  6. Haluzik M, Flekac M, Lengyel C et al. Expert Opinion on the Therapeutic Use of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide: a Central/Eastern European Perspective. *Diabetes Ther* 2020; 11(4): 1029–1043 (2020). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00777-2>>.
  7. Home P, Blonde L, Kalra S et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (IGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(11): 2179–2188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14148>>.
  8. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(2 Suppl 1).
  9. Meier, Anderson J, Wysham C et al. Propensity-Score Matched Patient-Level Comparison of IGlárLixi and Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes. 54th EASD Annual Meeting 2018. Abstract Book: P 786.
  10. [MZSR]. Zoznam kategorizovaných liekov. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202008>>.
  11. Niswender KD. Basal insulin: beyond glycemia. *Postgrad Med* 2011; 123(4): 27–37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2301>>.
  12. Price H, Blüher M, Prager R et al. Use and Effectiveness of a Fixed-Ratio Combination of Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a Real-World Population With Type 2 Diabetes: Results From a European, Multicentre, Retrospective Chart Review Study *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(4): 954–962. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13182>>.
  13. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M et al. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(8): 1318–1328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0014>>.
  14. SPC lieku Suliqua. Dostupné z WWW: <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/9870/smpc#gref>>.
  15. Taybani Z, Bótyik B, Katkó M et al. Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2019; 10(5): 1869–1878. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s13300-019-0673-8>>.
  16. Taybani Z, Bótyik B, Katkó M et al. De-escalation of complex insulin regimens in well controlled patients with type 2 diabetes mellitus in everyday clinical practice. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2019; 28(8): 354–359. Dostupné z WWW: <[https://ceda-diabetes.eu/wp-d8bc7-content/uploads/2020/06/DSH\\_2019\\_06\\_FID\\_CEDA\\_Science.pdf](https://ceda-diabetes.eu/wp-d8bc7-content/uploads/2020/06/DSH_2019_06_FID_CEDA_Science.pdf)>.
  17. Wysham CH, Campos C, Kruger D. Safety and Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) and Insulin Glargine U100/Lixisenatide (IGlarLixi), Two Novel Co-Formulations of a Basal Insulin and a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, in Patients With Diabetes Not Adequately Controlled on Oral Antidiabetic Medications. *Clin Diabetes* 2018; 36(2): 149–159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/cd17-0064>>.

# Na forme záleží – výhody metformínu s postupným uvoľňovaním

## The form matters – the benefits of metformin with sustained release

Dana Prídavková, Ľudovít Šutarík, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ MUDr. Dana Prídavková, PhD. | danapridavkova@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 1. 9. 2020

Prijaté po recenzii 19. 10. 2020

### Abstrakt

Perorálna cesta podávania liečiv je zo všetkých spôsobov liečby najprirodzenejšia. Trvalé a kontrolované dodávanie lieku umožňuje zachovanie konštantnej koncentrácie v cirkulácii, spomalené uvoľňovanie zase predlžuje čas účinku a nevystavuje pritom metabolizmus nárazovej dávke, ktorá môže byť spojená s nežiaducimi účinkami. Existuje viacero liekových modalít, z ktorých matricová forma lieku poskytuje lepšiu kompliance pacienta ako lieky s okamžitým uvoľňovaním (OU), eliminuje jeho opakované podávanie a minimalizuje fluktuáciu hladín. Použitie hydrofóbneho nosiča spolu s hydrofilným polymérom všeobecne efektívne kontroluje iniciálne rýchle uvoľnenie vo vode vysoko rozpustných liekov, medzi ktoré patrí aj metformín hydrochlorid. Metformín (MET) ako antihyperglykemický liek prvej voľby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) celosvetovo užíva asi 120 miliónov jedincov [1]. Jeho biologický efekt závisí od viacerých premenných, ako je forma, veľkosť dávky, rozpustnosť a pod. Liekové formuly MET s predĺženým uvoľňovaním (XR) znižujú nežiaduce účinky, zlepšujú kompliance pacienta a v konečnom dôsledku vedú k lepším glykemickým výsledkom.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – metformín hydrochlorid – predĺžené uvoľňovanie

### Abstract

The oral route of administration is the most natural of all treatments. Sustained and controlled drug delivery allows a constant concentration in the circulation, while delayed release prolongs the duration of action without exposing the metabolism to a shock dose that may be associated with side effects. There are several drug modalities, of which the matrix form of the drug provides better patient compliance than immediate release (IR) drugs, eliminates repeated administration and minimizes fluctuations in levels. The use of a hydrophobic carrier in conjunction with a hydrophilic polymer generally effectively controls the initial rapid release of highly water-soluble drugs, including metformin hydrochloride. Metformin (MET) as the first-line antihyperglycemic drug in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2T) is used by about 120 million individuals worldwide [1]. Its biological effect depends on several variables such as form, dose size, solubility, etc. Extended release (XR) MET formulas reduce side effects, improve patient compliance, and ultimately lead to better glycaemic outcomes.

**Key words:** diabetes mellitus type 2 – metformin hydrochloride – prolonged release

### Úvod

MET (1,1-dimetylbiguanid hydrochlorid) je efektívnym liekom s dobrým bezpečnostným profilom so širokým využitím v liečbe DM2T. Hlavným miestom farmakodynamických efektov je pečeň, posledné roky však do popredia vystupuje aj biologická úloha čreva ako dôležitého miesta ďalších účinkov, ako je napr. vplyv na zvýšenie koncentrácií inkretínov, napr. glucagon like peptid 1

(GLP1), či vplyv na zmenu črevného mikrobiómu a poolu žľazových kyselín. MET sa stal preferovaným prvolíniovým liekom v liečbe DM2T. Jeho história je spojená s rastlinou *Galega officinalis* [2], ktorá je známa aj ako *jastrabina lekárská*, bohatá na guanidín. Deriváty guanidínu boli syntetizované a niektoré boli použité v liečbe diabetu v 20. a 30. rokoch minulého storočia, ale neskôr bolo ich využitie potlačené pre toxicitu ale aj zvýšenú dostupnosť

inzulínu. V humánnej medicíne nie je MET moderným liekom. V 40. rokoch minulého storočia bolo vyvinuté antimalarikum na báze guanidínu, u ktorého boli popísané účinky aj na zníženie glykémie [3,4]. Vývoj ďalších liečiv na báze guanidínu priniesol objav MET, ktorý bol vtedy nápomocný nielen pri liečbe malárie, ale aj pri liečbe chrípky [5]. S využitím metformín hydrochloridu ako lieku proti chrípke (preparát Flumamine) bola prítomná aj tendencia lieku znižovať glykémiu u niektorých pacientov [6,7]. Túto črtu využil francúzsky lekár Jean Sterne, ktorý prvý uviedol MET do liečby diabetu v roku 1957. MET sa však venovala menšia pozornosť ako fenformínu a buformínu, ktoré boli v znižovaní glykémie účinnejšie. Neskôr, v 70. rokoch bolo ich používanie prerušené pre vysoké riziko vzniku laktátovej acidózy [8]. MET sa tak, aj napriek zjavným odlišnostiam oproti iným biguanidom, neprávom dočasne znížila reputácia bezpečného lieku.

### Klinické benefity metformínu

Klinické benefity MET sú dlhodobé známe. Je to etablovaný inzulínový senzitivizér, zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na pôsobenie inzulínu, znižuje glukoneogénu v pečeni, znižuje bazálne a postprandiálne glykémie približne o 25 % [9]. Schopnosť MET znížiť inzulínovú rezistenciu (IR), pôsobiť na hyperglykémiu bez prírastku na hmotnosti alebo zvýšeného rizika hypoglykémie spôsobila jeho znovuzavedenie do liečby v USA v roku 1994 [10]. Jeho kardiovaskulárne (KV) benefity z dlhodobého trvajúceho hľadiska boli zohľadnené v štúdiu UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) v roku 1998, ktorá poskytla nové dôkazy o prospešnosti využívania tohto lieku ako iniciálnej liečby v manažmente hyperglykémie u pacientov s DM2T. MET sa stal viac ako 60 rokov po jeho uvedení do liečby diabetu najviac predpisovaným preparátom na zníženie glykémie s potenciálom ďalších terapeutických implikácií [11] a jeho používanie je zahrnuté do aktuálnych medzinárodných odporúčaní liečby, vrátane American Diabetes Association (ADA) a European Association for the Study of Diabetes (EASD) [12,13]. Doposiaľ najväčšiu metaanalýzu liečiv používaných v liečbe DM2T priniesol pred pár mesiacmi Tsapal et al. Využili pri nej údaje z niekoľkých databáz, zhodnotili 453 štúdií zaoberajúcich sa 21 antidiabetickými liekmi z 9 liekových tried. Liečebné intervencie zahŕňali monoterapiu (134 štúdií), liečbu s pridaním k MET (296 štúdií) a porovnanie monoterapie vs pridanie liečby k MET (23 štúdií). Podávanie inzulínu a receptorového agonistu glucagon-like peptidu 1 (GLP1 RA) pridaných k MET preukázalo najväčšiu redukciu hladiny glykozylovaného hemoglobínu (GHbA<sub>1c</sub>). U pacientov s nízkym KV-rizikom, ktorí dostávali MET ako základnú liečbu, neboli pozorované významné odlišnosti medzi typom liečby, mortalitou a vaskulárnymi výsledkami. U pacientov so zvýšeným KV-rizikom, ktorí dostávali ako základnú liečbu MET (21 štúdií), perorálny semaglutid, empagliflozín, liraglutid, exenatid s predĺženým účinkom a dapagliflozín, však bola redukovaná mortalita zo všetkých príčin [14].

Sú známe výsledky observačných štúdií, ktoré preukázali redukciu úmrtí u pacientov liečených MET pri bakteriálnych ochoreniach a sepe (OR 0,59; 95% CI 0,43–0,79; P = 0,001) [15]. Posledné mesiace však rezonujú aj výsledky viacerých klinických štúdií a pozorovaní, ktoré sa zaoberajú priebehom infekcie SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2) u pacientov s DM2T [16–19]. Cytokinová búrka má pri tejto infekcii kruciólnu úlohu v zlej prognóze infikovaných pacientov [20]. Vzhľadom na to, že MET preukazuje niektoré protizápalové účinky [21], uvažuje sa o priaznivom efekte tohto lieku na priebeh infekcie u hospitalizovaných pacientov s DM2T nad rámec jeho účinkov na kontrolu glykémie [22]. Zaujímavé dáta priniesla štúdia z Minnesotskej univerzity, ktorá retrospektívne hodnotila databázové údaje u 6 256 jedincov prijatých s infekciou SARS CoV-2, ktorí mali DM2T a obezitu (53 % ženy, priemerný vek 75 rokov). Zistili, že liečba MET bola asociovaná so znížením úmrtnosti u žien, bez signifikantnej redukcie úmrtnosti u mužov. Protektívny efekt MET sa prisudzuje zníženiu hladín inflamačných látok, ako je tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNFalfa), interleukin 6 (IL6) a zrejme aj interleukin 10 (IL10) [16].

### Nežiaduce efekty metformínu

Napriek tomu, že MET je ústredným liekom v terapeutických intervenciách a najviac predpisovaným liekom v liečbe DM2T, jeho benefity sa strácajú pre nežiaduce účinky. Približne 25–30 % pacientov užívajúcich MET udáva gastrointestinálne (GI) ťažkosti [23,24]. Vyskytnúť sa môže aj hrudný diskomfort, bolesti hlavy, zvýšené potenie, hypoglykémie, slabosť alebo rinitída, či zníženie hladiny vitamínu B<sub>12</sub> asociované s dlhotrvajúcou liečbou [25].

Incidencia laktátovej acidózy (LA) je nízka, asi 4,3 prípadu na 100 tis. paciento-rokov. Výskyt LA u DM2T vyvoláva obavy, pretože úmrtnosť na túto komplikáciu je vysoká (asi 50 %), hoci súčasné chápanie je zatažené minulými skúsenosťami s výskytom LA pri používaní fenformínu, ktorý sa už nepoužíva. V databázovej štúdiu, ktorá zahŕňala viac ako 77 tis. pacientov exponovaných liečbe MET bolo zaznamenaných 35 prípadov LA, t. j. 10,37 na 100 tis. paciento-rokov (95% CI 7,22–14,42), z ktorých žiadna nebola fatálna a 23 z nich bolo spojených s komorbiditou. Nenašli sa signifikantné odlišnosti v incidencii LA v skupinách s redukovanou glomerulovou filtráciou od ľahkej až po závažnú poruchu na 100 tis. paciento-rokov [26]. Rizikové faktory pre vznik LA zahŕňajú renálne a hepatálne poškodenie starších pacientov, operačné výkony, hypoxiu a alkoholizmus [27]. Špecifické liekové interakcie tiež môžu prispieť k riziku vývoja LA. Môžu zahŕňať, ale nie sú obmedzené na užívanie bupropionu, inhibítorov karboanhydrázy, cefalexínu, cimetidínu, dolutegraviru, etanolu, glykopyrolátu, jódoých kontrastných látok, lamotrigínu, ranolazínu a topiramátu. Niektoré liekové interakcie môžu prispieť k zvýšenému hypoglykemickému efektu, napr. androgény, kyselina alfalipoová, salicyláty, inhibítory selek-

tívneho vychytávania serotonínu, chinolóny, prothionamid, pegvisomant a pod. Preto je pacientov liečených MET a touto konkominantnou liečbou potrebné monitorovať [28].

Vo výskyte nežiaducich účinkov existujú interindividuálne rozdiely, podobne ako to je v prípade jeho účinnosti, glykemická odpoveď na MET je modifikovaná vplyvom genetickej variability [29]. Existujú značné rozdiely v odpovedi na liečbu MET, od zlepšenia hladín GHbA<sub>1c</sub> (až o 4 %), po odhady asi 35% zlyhania v dosiahnutí glykemického cieľa (hladina GHbA<sub>1c</sub> < 7 %). Tieto premenné v účinnosti MET jasne naznačujú implikáciu individuálnych genetických vplyvov. Genetické variácie v niektorých transportéroch liekov môžu dramaticky zmeniť farmakokinetiku a farmakodynamiku mnohých liekov. Štúdie uskutočňované v rôznych populačných skupinách naznačujú, že genetické polymorfizmy transportérov môžu ovplyvňovať odpovede MET. Vo vzťahu k liečbe MET sú zatiaľ najviac preštudované varianty génov, ktoré majú vzťah ku farmakokinetike. Konkrétne ide o gény kódujúce organický kationový transportér 1 a 2 (OCT1, OCT2) a multidrug and toxin extrusion (MATE1), ktoré sa podieľajú na transporte metformínu do buniek pečene a obličkových tubulov, ako aj na transporte metformínu z obličiek do moču. Varianty týchto génov boli spojené so zníženou aj so zvýšenou odpoveďou na metformín v závislosti od lokalizácie transportéra a vplyvu polymorfizmu na jeho funkciu [30]. Vo výslednom efekte akejkoľvek liečby je teda potrebné zohľadniť značný počet faktorov, ktoré vplyvajú na výskyt nežiaducich účinkov aj v rámci liekových interakcií. Napríklad, keď zoberieme len genetické polymorfizmy 3 enzýmov metabolizujúcich lieky – cytochróm P450 2C9 (CYP2C9), CYP2C19 a CYP2D6, 15 % zo všetkých nežiaducich efektov liečby je len na základe liekových interakcií a 19 % na základe liek-liek-genetických interakcií. Začlenenie týchto genetických variantov zvýši počet predikovaných klinicky kritických liekových interakcií približne o 51 %. Vzhľadom na veľké množstvo génov zahrnutých do metabolizmu a transportu liekov je genetická variabilita dôležitým faktorom pri vývoji nežiaducich účinkov liečby [31].

### Mechanizmus nežiaducich gastrointestinálnych účinkov

Mechanizmus vzniku GI obtiaží nie je celkom jasný. Existujú hypotézy, ktoré pracujú s problematikou stimulácie intestinálnej produkcie serotonínu, s alteráciou metabolizmu inkretínov a glukózy, malabsorpciou žlčových kyselín. Bolo tiež dokázané, že štruktúra MET má čiastočnú podobnosť so selektívnymi agonistami 5-hydroxytryptamínového receptora 5-HT<sub>3</sub>. Uvoľnenie serotonínu (5-hydroxytryptamínu; 5-HT) z čreva sa prejaví nauzeou, vracaním a hnačkou, ktoré sú podobné tým, ktoré vídavame pri intolerancii MET. Teda za jedným mechanizmom, ktorý je spojený s GI-intoleranciou indukovanou MET, môžu byť zmeny v transporte serotonínu, alebo aj v priamom serotonergnom účinku MET. V štúdiách, kde bola vykonávaná duodenálna biopsia

u pacientov, ktorý predtým neužívali MET, sa preukázalo, že MET je schopný stimulovať uvoľňovanie serotonínu z enterochromafínných buniek. Vrcholové hodnoty sekrecie 5-HT boli pozorované 10–15 minút po expozícii s návratom na pôvodné hodnoty po 25 minútach. Tento efekt nebol sprostredkovaný cez 5-HT<sub>3</sub> receptor, pretože odpoveď sa nezmenila v prípade inhibície receptora. MET teda indukoval uvoľňovanie 5-HT zo sliznice duodena nezávisle od 5-HT<sub>3</sub> receptora prostredníctvom neuronálnych a nonneuronálnych mechanizmov [32]. Je možné postulovať, že vychytávanie MET cestou serotonínového transportéra (SERT) alebo OCT1 vedie k zníženiu transportu serotonínu s následnými vedľajšími účinkami na GI-tract [33]. Pool žlčových kyselín v čreve sa takisto zvyšuje pôsobením MET, najmä prostredníctvom zníženej absorpcie v ileu. Prerušenie enterohepatálneho obehu žlčových solí má pontenciálny dopad na homeostázu cholesterolu, glykémie a enteroendokrinné funkcie. To by tiež mohlo byť zodpovedné za intoleranciu MET prostredníctvom indukcie zmien v mikrobióme. Navyše, alterácia absorpcie žlčových kyselín môže viesť k zvýšeniu sekrecie GLP1, čo sa pozoruje aj pri podávaní sekvestrantov žlčových kyselín, ako je napr. kolesevelam [34]. Absorpcia žlčových kyselín v jejune je koncentračne dependentná a pasívny proces, zatiaľčo absorpcia v ileu je proces aktívny [35]. Pripúšťa sa tiež osmotický efekt, ktorý vyvolá rastúca koncentrácia žlčových kyselín v ileu s vyvolaním hnačky [36].

### Farmakodynamika

METsa podáva vo forme hydrochloridovej soli, v tabletkovej forme. Vo fyziologickom pH sa vyskytuje ako hydrofilná látka, ktorá má nízku rozpustnosť v tukoch, teda rýchla pasívna difúzia cez bunkové membrány je nepravdepodobná [37]. Absorpcia okamžite sa uvoľňujúcich formúl MET prebieha v tenkom čreve, so zanedbateľnou absorpciou v žalúdku alebo hrubom čreve [37]. Biologická dostupnosť perorálne podaného lieku je asi 40–60 % [37]. GI-absorpcia je úplná približne po 6 hodinách od užitia. Medzi podanou dávkou a relatívnou absorpciou pri použití terapeutických dávok (0,5–1,5 g) je inverzný vzťah, čo naznačuje zapojenie aktívnych saturačných absorpčných procesov [38]. Absorpcia je ovplyvnená motilitou žalúdka a môže ju redukovať strava s vysokým obsahom tuku [37].

MET je transportovaný do pečene z čreva cez portálnu venu a vstupuje do hepatocytov prostredníctvom OCT1, v pečeni dosahuje koncentrácie asi 10-násobne vyššie ako v plazme [37]. To je v súlade so súčasou koncepciou antihyperglykemického efektu MET prostredníctvom supresie glukoneogenézy a hepatálnej produkcie glukózy [39]. MET, ktorý sa neabsorbuje, sa hromadí v mukóze čreva v koncentráciách asi 300-násobne vyšších ako v plazme a je napokon vylúčený stolicou [40]. Absorbovaný metformín cirkuluje v plazme a je eliminovaný obličkami [41]. Plazmatický polčas metformínu hydrochloridu je 1,5–4,9 hodiny. Vzhľadom na to sa ukazujú ako efektívne dávkovacie režimy, ktoré zahŕňajú podávanie

lieku 2- až 5-krát za deň. Multiplicitné dávky však vedú k zhoršeniu kompliance pacienta, k potenciálnym vedľajším efektom a nebezpečenstvu predávkovania. Preto sa ukázala potreba vyvinúť formulu lieku, ktorá by zabezpečila jeho predĺžené uvoľňovanie [38].

MET vstupuje a vystupuje z buniek prostredníctvom vyššie spomenutých transportných systémov. Substráty liečiva vstupujú do polarizovaných buniek exkretčných orgánov na krvnom póle pomocou OCT, MATE zase zaisťujú eflux prenášaných látok na apikálnom póle [42]. To vedie k ustálenej koncentrácii MET vnútri buniek, ktorá závisí aj od množstva, aktivity transportérov, ale aj plazmatickej koncentrácie. Koncentrácia MET v jejune dosahuje vrcholové hodnoty okolo 500 µg/g, čo je 30- až 300-krát viac, ako sú plazmatické koncentrácie [40]. Keď sa podá MET intravenózne, dochádza k jeho rýchlej renálnej eliminácii s malou alebo žiadnou detekciou v stolici [43].

### Liekové formy metformínu

Metformínchlorid má veľmi dobrú rozpustnosť vo vode (> 300 mg/ml pri 25 °C), čo prináša problémy s počiatočným rýchlym uvoľnením liečiva, pričom problematická je aj relatívne vysoká dávka liečiva. Systém riadeného uvoľňovania lieku je vo farmaceutickej technológii živá a aktuálna téma a je predmetom záujmu farmaceutických technológov, o čom svedčia experimentálne štúdie mnohých autorov [44]. Konvenčné formy liekov majú niekoľko limitácií (nedostatočná compliance pacienta, zabúdanie užitia dávky, zvýšenie rizika toxicity pri liekovej polypragmácii a pod), ktoré je možné riešiť modifikáciou ich formy, a to vývojom bezpečných foriem s dlhším biologickým polčasom. Ideálne kontrolované podávanie lieku znamená doručenie lieku lokálne alebo systémovo špecifickou rýchlosťou v špecifikovanom čase, s minimom fluktuácií plazmatických koncentrácií, s redukciou toxicity a s maximom účinnosti. Závislosť rýchlosti uvoľňovania liečiva od množstva polyméru je v technológii známa [44].

Tablety s predĺženým uvoľňovaním predstavujú formu liečiva vyrobeného špeciálnymi postupmi, ktoré sú schopné usmerňovať jeho uvoľňovanie a absorpciu z GI-traktu. V tzv. matricovom type tablety s riadeným uvoľňovaním je základná látka rozložená v istom objeme polyméru, ktorý sa v bežnom prostredí nerozpúšťa, liečivo sa uvoľňuje difúziou a postupným rozpúšťaním. Môžeme sa stretnúť s rôznymi označeniami tohto typu liekovej formy, ako napr. prolonged release, alebo extended release. Formy s predĺženým účinkom zabezpečujú kontinuálne uvoľňovanie lieku na špecifickom mieste, v stanovenom čase a stanovenou rýchlosťou. Cieľom je, ako naznačuje názov, zabezpečiť predĺženie trvania účinku a poskytnúť čo najväčšiu compliance pacienta.

Kritériá liekov pre označenie lieku s postupným uvoľňovaním musia spĺňať niekoľko charakteristík, ako je optimálny biologický polčas, vysoký terapeutický index, malá dávka lieku, optimálne charakteristiky absorpcie, rozpustnosti, absorpčného okna a efektu prvého pre-

chodu [45]. Biologický polčas je čas, za ktorý koncentrácia látky v plazme klesne na polovicu ustáleného stavu (tzv. plazmový polčas). Vzťah medzi biologickým a plazmovým polčasom látky môže byť zložitý, pretože tu zohrávajú úlohu aj iné faktory, ako je akumulácia v tkanivách, aktívne metabolity a receptorové interakcie.

### Kritériá liečiva s postupným uvoľňovaním

Ak má liečivo biologický polčas < 2 hodiny, dávka lieku môže obsahovať neúnosne veľké množstvo liečiva. Ak je ale eliminačný polčas okolo 8 hodín a viac, je to čas postačujúci na podanie konvenčných dávok a formy s predĺženým uvoľňovaním zvyčajne nie sú potrebné. Ideálne je, ak je biologický polčas liečiva 3–4 hodiny. Lieky s nízkym terapeutickým indexom nie sú vhodné pre formuly s postupným uvoľňovaním, pretože pri systémove zlyhaní môže dôjsť k dumpingu dávky s fatálnymi následkami, napr. pri digitoxine. Ak je dávka v konvenčnej podobe vysoká, vhodnosť lieku ako kandidáta na postupne sa uvoľňujúcu formu je neistá. Je to najmä preto, lebo veľkosť jednotlivých dávok postupne uvoľňujúcej sa formuly by bola príliš vysoká na to, aby sa dala bez problémov podať. Pri vývoji tejto špeciálnej formy lieku sú potrebné aj žiaduce parametre absorpcie a rozpustnosti. Absorpcia vo vode zle rozpustných liekov je často limitovaná rýchlosťou rozpúšťania. Inkorporácia takýchto zlúčením do foriem s postupným uvoľnením je nerealistická a môže znižovať celkovú schopnosť absorpcie. Niektoré lieky podané perorálne sa absorbujú len v špecifickej časti GI-traktu, táto časť sa označuje aj ako tzv. absorpčné okno. Lieky, ktoré majú toto absorpčné okno, ako je napr. fluorouracil, tiazidové diuretiká a pod, nie sú vhodné na formu lieku s predĺženým uvoľňovaním. Efekt tejto špecifickej liečby je sťažený aj u liečiv, ktoré sú charakteristické rozsiahlym efektom prvého prechodu pečťou [45]. Forma metformín hydrochloridu s predĺženým účinkom sa vyvinula použitím hydrofóbných a hydrofilných polymérov, pričom práve forma matrixu tablety predstavuje želaný profil pre uvoľňovanie lieku. Granulácie vzniknuté tavením sú pre kontrolu uvoľňovania vo vode vysoko rozpustných liekov (ako je aj metformín hydrochlorid) viac efektívne ako priama kompresia [38]. Pri granulácii tavením sa samoemulgujúce formácie transformujú na pevné samoemulgujúce granule začlenením do tavitelného spojiva, na ktoré sa adsorbuje kvapalná formácia [46].

### Metformín XR a štúdie

V štúdií Derosu et al bolo zaradených 253 jedincov kaukazoidnej populácie s DM2T nedostatočne kontrolovaných diétou, s GHbA<sub>1c</sub> 7,0–8,5 %, pacienti boli randomizovaní do skupín, jedna časť užívala metformín s OU, druhá metformín XR. Po 6 mesiacoch liečby na maximálne tolerovanej dávke bola spotreba liečiva v prípade OU formy 2 000 ± 1 000 mg/deň a v prípade XR formy 1 000 ± 500 mg/deň. Došlo k podobnému zníženiu telesnej hmotnosti a body mass indexu (BMI), skupina pacientov užívajúcich metformín XR však mala

lepšie glykemické výsledky, došlo i k zníženiu inzulínovej rezistencie vyjadrenej Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) a glykémie nalačno. Priaznivý efekt v takto liečenej skupine sa prejavil aj na lipidograme, došlo k zníženiu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (low density lipoprotein cholesterol), pozorovalo sa tiež zníženie hladín TNF-alfa, hsCRP (high-sensitive C reactive protein) a vaspínu, ale aj vzostup hladiny visfatínu [47].

V škótskej retrospektívnej observačnej štúdiu u pacientov s DM2T na liečbe metformínom XR sa preukázala celkovo vyššia adhérenca k liečbe (80 %) oproti pacientom na liečbe metformínom s OU (72 %),  $p = 0,0026$ . U pacientov, u ktorých bola zmenená liečba z metformínu s OU na metformín XR, sa adhérenca k liečbe zvýšila zo 62 % na 81 %,  $p < 0,0001$ , čo bolo asociované aj s redukciami hladiny GHbA<sub>1c</sub> z 9,1 na 8,4 %,  $p = 0,0739$  [48].

Podobná prospektívna 24 týždňov trvajúca štúdia u pacientov s DM2T, ktorí užívali metformín s OU v monoterapii alebo v kombinácii s inými antidiabetikami a následne došlo k zmene formy z OU na XR formu, s titráciou dávok od 500 mg po 2 000 mg/deň, preukázala, že 77 % pacientov, ktorým bola podávaná táto liečba, nemalo žiadne gastrointestinálne vedľajšie účinky a 83 % preferovalo túto formu liečby na konci štúdie [49].

Pred niekoľkými rokmi českí kolegovia uverejnili výsledky štúdie so 314 pacientami s DM2T, ktorých rozdelili na skupinu užívajúcu štandardnú formu metformínu s OU a skupinu užívajúcu XR formu s postupným uvoľňovaním. Štúdia preukázala u oboch liekových foriem porovnateľnú účinnosť na glykémiu nalačno, aj po jedle, aj na hodnotu GHbA<sub>1c</sub>. V sledovaných nežiaducich účinkoch bol pozorovaný štatisticky významný ( $\alpha = 0,05$  %) pokles výskytu

hnačiek (o 6,49 %) a kŕčov brucha (o 4,23 %) práve u formy s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s formou s okamžitým uvoľňovaním. V skupine pacientov užívajúcich XR formu metformínu bolo o 9 % menej pacientov s viac ako jedným nežiaducim účinkom oproti druhej skupine [9]. Na odlišné koncentrácie metformínu v závislosti od podanej formy liečiva (okamžité vs predĺžené uvoľňovanie) poukazuje aj štúdia Idkaideka et al (graf).

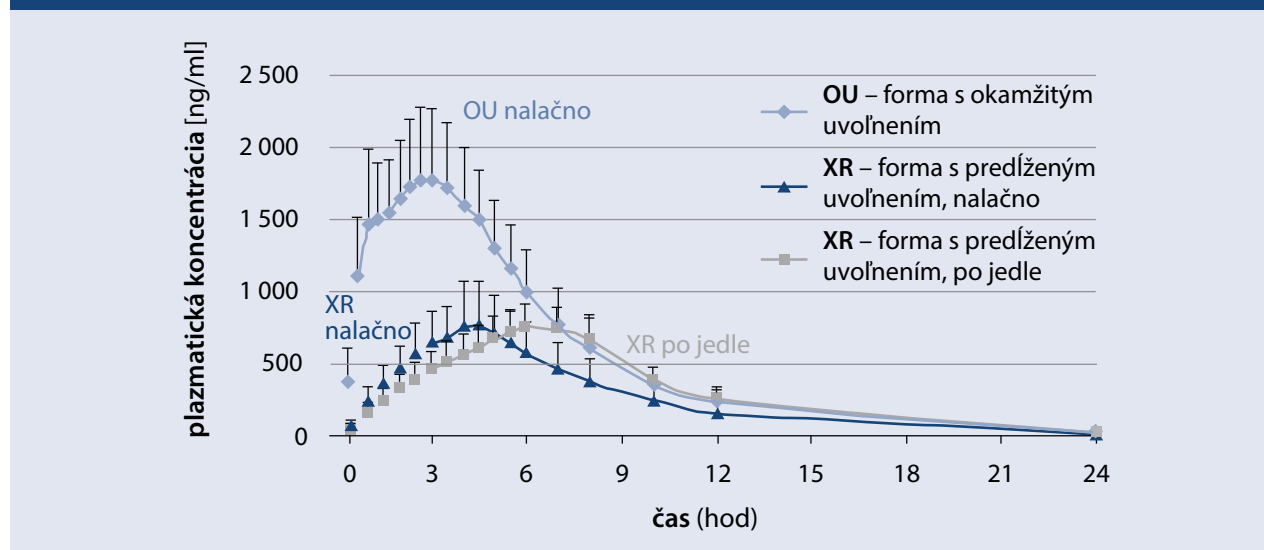
## Záver

Liečba MET, okrem zdravého životného štýlu, je kľúčovými faktormi v liečbe diabetu. Napriek početným benefitom, ktoré táto liečba prináša, sme konfrontovaní aj s nežiaducimi účinkami najmä na zažívací trakt, v ktorom zohráva svoju úlohu serotonín, žľožové kyseliny, či zmena mikrobiómu čreva. Dynamické trendy vo farmaceutických technológiách priniesli pokrokové riešenia podávania liekov s predĺženým účinkom, ktoré sú etablované aj v iných odboroch medicíny. Podávanie MET s predĺženým účinkom u časti pacientov eliminuje nežiaduce účinky lieku na zažívací trakt pri rovnakom alebo zlepšenom dopade na glykemické výsledky, ku ktorým prispieva i zlepšenie kompliance pacienta.

## Literatúra

1. Violette B, Guigas B, Sanz Garcia N et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122(6): 253–270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1042/CS20110386>>.
2. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12(8): 553–564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.12.8.553>>.
3. Curd FH, Davey DG, Rose FL. Studies on synthetic antimalarial drugs. Some biguanide derivatives as new types of antimalarial substances with both therapeutic and causal prophylactic activity. *Ann Trop Med Parasitol* 1945; 39: 208–216.

**Graf | Rozdielne koncentrácie metformínu v závislosti od podanej formy liečiva (s okamžitým uvoľnením vs formy s predĺženým uvoľnením).** Vzorky na stanovenie plazmatickej koncentrácie boli odobraté 24 hodín po podaní lieku. Upravené podľa [50]



Priemerné koncentrácie metformínu v ng/ml po podaní dávky 1 000 mg v tablete s okamžitým uvoľnením a po podaní dávky 750 mg s predĺženým uvoľňovaním 78 zdravým dobrovoľníkom.

4. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* 1999; 58(Suppl 1): 31–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199958001-00009>>.
5. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(3): 157–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2008.027>>.
6. Pasik C. Diabetes and the biguanides: the mystery of each. In: Pasik C (ed) *Glucophage: serving diabetology for 40 years*. Groupe Lipha: Lyon 1997.
7. Garcia EY. Flumamine, a new synthetic analgesic and anti-flu drug. *J Philippine Med Assoc* 1950; 26(7): 287–293.
8. Kolata GB. The phenformin ban: is the drug an imminent hazard? *Science* 1979; 203(4385): 1094–1096. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.424735>>.
9. Karen I, Svačina Š, Lžičarová B et al. Bezpečnostní profil XR formy metforminu v porovnání se standardní formou u pacientů s diabetem mellitus 2. typu v ČR. *Practicus (Praha)* 2013; 12(2): 18–24. Dostupné z WWW: <<https://ceor.com/storage/app/media/Publications/Research/Metforminy.pdf>>.
10. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab* 2011; 37(2): 90–96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2010.11.002>>.
11. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1566–1576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>>.
12. [American Diabetes Association]. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): S98–S110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S009>>.
13. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update 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* 2020; 63(2): 221–228. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>>.
14. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T et al. Comparative Effectiveness of Glucose Lowering Drugs for Type 2 Diabetes a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173(4): 278–286. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M20-0864>>.
15. Liang H., Ding X., Li L et al. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Crit Care* 2019; 23(1): 50. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2346-4>>.
16. Bramante C, Ingraham N, Murray T, et al. Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19. *medRxiv* 2020; 28. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>>.
17. Kumar Singh A., Singh R. Is metformin ahead in the race as a repurposed host-directed therapy for patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 165. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108268>>.
18. Chen Y, Yang D, Cheng B et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1399–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0660>>.
19. Luo P, Qiu L, Liu Y et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(1): 69–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>>.
20. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318(5): E736–E741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>>.
21. Cameron AR, Morrison VL, Levin D et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res* 2016; 119(5): 652–665. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308445>>.
22. Penlioglou T, Papachristou S, Papanas N. COVID-19 and diabetes mellitus: may old anti-diabetic agents become the new philosopher's stone? *Diabetes Ther* 2020; 11(6): 1–3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00830-0>>.
23. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA et al. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: a GoDARTS study. *Diabetes* 2015; 64(5): 1786–1793. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db14-1388>>.
24. Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2421–2429. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S141675>>.
25. [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: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S008>>.
26. Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S et al. Incidence of Lactic Acidosis in Patients With Type 2 Diabetes With and Without Renal Impairment Treated With Metformin: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2291–2295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0464>>.
27. Hsu WH, Hsiao PJ, Lin PC et al. Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotarget* 2018; 9(4): 5416–5423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.23387>>.
28. Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. [Updated 2020 Apr 28]. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing: Treasure Island (FL) 2020. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>>.
29. Zhou K, Donnelly L, Yang J, et al. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(6): 481–487. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70050-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70050-6)>.
30. Tkáč I. Farmakogenetické aspekty liečby orálnymi antidiabetikami. *Vnitr Lek* 2012; 58(7–8): 97–100.
31. Malki MA, Pearson ER. Drug–drug–gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J* 2020; 20(3): 355–366. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41397-019-0122-0>>.
32. Cubeddu LX, Bonisch H, Gothert M et al. Effects of metformin on intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) release and on 5-HT 3 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000; 361(1): 85–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s002109900152>>.
33. Yee SW, Lin L, Merski M et al. Prediction and validation of enzyme and transporter off-targets for metformin. *J Pharmacokinetic Pharmacodynam* 2015; 42(5): 463–475. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10928-015-9436-y>>.
34. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016; 59(3–4): 426–435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>>.
35. Carter D, Howlett HCS, Wiernsperger N et al. Differential effects of metformin on bile salt absorption from the jejunum and ileum. *Diab Obes Metabol* 2003; 5(2): 120–125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1014/6/j.1463-1326.2003.00252.x>>.
36. Scarpello JHB, Hodgson E, Howlett HCS. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diab Med* 1998; 15(8): 651–656. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199808\)15:8<651::AID-DIA628>3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199808)15:8<651::AID-DIA628>3.0.CO;2-A)>.
37. Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinetic* 2011; 50(2): 81–98. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/11534750-000000000-00000>>.
38. Nanjwade BS, Mhase SR, Manvi FV. Formulation of Extended-Release Metformin Hydrochloride Matrix Tablets. *Trop J Pharm Res* 2011; 10(4): 375–383. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v10i4.2>>.
39. Gruszka A. New insight into the mechanisms of the anti-hyperglycemic action of metformin. *Br J Med Med Res* 2015; 13(1): 1–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.9734/BJMMR/2016/23354>>.
40. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008; 51(8): 1552–1553. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1053-5>>.
41. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinetic* 1996; 30(5): 359–371. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199630050-00003>>.
42. Terada T, Inui K. Physiological and pharmacokinetic roles of H+/organic cation antiporters (MATE/SLC47A). *Biochem Pharmacol* 2008; 75(9): 1689–1696. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2007.12.008>>.
43. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12(2): 235–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01206.x>>.

44. Vladovičová B, Kormanová V, Vítková M et al. Technológia tabliet s riadeným uvoľňovaním s obsahom veľmi dobre rozpustných liečiv. Čes Slov Farm 2010; 58(4): 179–185.

45. Jaimini M, Kothari A. Sustained release matrix type drug delivery system: a review. J Drug Deliv Ther 2012; 2(6): 142–148. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.22270/jddt.v2i6.340>>.

46. Singh B, Beg S, Khurana RK et al. Recent Advances in Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS). Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2014; 31(2): 121–185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2014008502>>.

47. Derosa G, D'Angelo A, Romano D et al. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. Drug Des Devel

Ther 2017; 11:1481–1488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S131670>>.

48. Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. Diabetes Obes Metab 2009; 11(4): 338–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00973.x>>.

49. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2010; 2: 16. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-16>>.

50. Idkaidek N, Arafat T, Melhim M et al. Metformin IR versus XR Pharmacokinetics in Humans. J Bioequiv Availab 2011; 3: 233–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/JBB.1000092>>.



# Nové technológie v liečbe diabetu

webinár pre diabetológov

Odborný garant:  
MUDr. Jaroslav Fábry



## Program

Jaroslav FÁBRY

Aktuálny stav zavádzania nových technológií v diabetológii

Miriám KURICOVÁ

Cesta k cieľovej glykémii

Martina MERČIAKOVÁ

Začíname s DEXCOM G6

Jan ŠOUPAL

Uzavřený okruh: Od teorie ke klinické praxi

Zdeněk ŠUMNÍK

Nahradí technologie CGM osobní glukometry?

Viac na

AMEDI.SK

Generálny partner





# Diabetes exokrinného pankreasu

## Diabetes of exocrine pancreas

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

✉ **doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.** | [ingrid.dravecka@upjs.sk](mailto:ingrid.dravecka@upjs.sk) | [www.upjs.sk](http://www.upjs.sk)

Doručené do redakcie 30. 9. 2020

Prijaté po recenzii 22. 10. 2020

### Abstrakt

Diabetes mellitus je skupina ochorení charakterizovaná perzistentnou hyperglykémiou. Medzi príčiny patria aj ochorenia exokrinného pankreasu. Ochorenia exokrinného pankreasu vedú k hyperglykémii rôznymi mechanizmami. Medzi najčastejšie príčiny patria chronická pankreatitída, duktálny adenokarcinóm pankreasu, hemochromatóza, cystická fibróza a prechádzajúci chirurgický výkon. V súčasnosti sa tento typ diabetes mellitus označuje ako diabetes 3c (DM3cT). Jeho prevalencia a klinický význam sú podhodnotené. Je dôležitá včasná identifikácia pankreatogénneho diabetes a odlíšenie od častejšieho diabetes mellitus 2. typu. Diabetes zvyšuje riziko karcinómu pankreasu, medzi možné mechanizmy patria proliferačný efekt hyperglykémie, hyperinzulinémie a abnormality inzulín/IGF receptora. Napriek odlišnostiam DM3cT, nie sú jednoznačné odporúčania pre jeho liečbu. Metformín má priaznivý vplyv na prežívanie u jedincov s postpankreatickým diabetes, ale nie s diabetes pri pankreatickom karcinóme. Asociácia medzi inzulínoterapiou a mortalitou na diabetes pri karcinóme pankreasu je ovplyvnená reverznou kauzalitou. Metformín znižuje u diabetikov riziko karcinómu.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus typu 3c – exokrinný pankreas – inzulínoterapia – metformín – pankreatitída

### Abstract

Diabetes mellitus is a group of diseases defined by persistent hyperglycemia. Causes of diabetes include also exocrine pancreatic diseases. Exocrine pancreatic diseases lead to diabetes by varying mechanisms of hyperglycemia. The most common causes are chronic pancreatitis, pancreatic ductal adenocarcinoma, hemochromatosis, cystic fibrosis, and previous pancreatic surgery. Recent literature refers to it as type 3 diabetes. Its prevalence and clinical importance have been underestimated. The early identification of pancreatogenic diabetes and distinction from the more prevalent type 2 diabetes is clinically significant. Possible mechanisms for increased cancer risk in diabetes include cellular proliferative effects of hyperglycemia, hyperinsulinemia, and abnormalities in insulin/IGF receptor pathways. Despite its differences, no guidelines for therapy have been described. Metformin promotes a survival benefit in individuals with post-pancreatitis diabetes mellitus but not with pancreatic cancer related diabetes. Reverse causality may play a role in the association between insulin use and mortality in pancreatic cancer related diabetes. Metformin treatment reduces the cancer risk in diabetic subjects.

**Key words:** diabetes mellitus 3c type – exocrine pancreas – insulin use – metformin – pancreatitis

### Úvod

Diabetes mellitus (DM) je definovaný ako dysfunkcia regulácie metabolizmu charakterizovaná chronickou hyperglykémiou. Hlavnou príčinou je porucha sekrécie inzulínu, inzulínová rezistencia alebo ich kombinácia. Súčasná klasifikácia diabetes mellitus zahŕňa 4 typy DM (DM 1. typu/DM1T, DM 2. typu/DM2T, iné špecifické typy DM a gestačný DM/GDM). Okrem typov DM1T a DM2T v klinickej praxi málokedy uvažujeme o DM v dôsledku pankreatogénnych ochorení tzv. **diabetes**

**(mellitus) 3c (DM3cT)** [1,2]. Pôvod tohto termínu bol publikovaný Americkou diabetologickou asociáciou (American Diabetes Association – ADA) v roku 2014, pričom zahŕňal sekundárny DM v dôsledku ochorení exokrinného pankreasu [3,4]. DM3cT, tiež nazývaný pankreatogénny, apankreatický alebo **DM exokrinného pankreasu**, je druhým najčastejším typom novozisteného DM u dospelých. Najčastejšou príčinou je postpankreatický diabetes (postpancreatic diabetes mellitus – PPDM; 78,5 %) a diabetes v dôsledku karcinómu

pankreasu (pancreatic cancer related diabetes – PCRDR; 8 %) [2–5].

### Definícia diabetes mellitus 3c typu

Podľa ADA a WHO (World Health Organisation) diabetes v dôsledku exokrinnnej pankreatickej insuficiencie, po resekcii pankreasu alebo pankreatektómii je klasifikovaný ako forma (typ 3c) sekundárneho DM alebo DM3cT. Ochorenia exokrinného pankreasu hodnotené ako DM3cT zahŕňajú **akútnu a chronickú pankreatitídu** rôznej etiológie, **hemochromatózu, cystickú fibrózu, fibrokalkulóznu pankreatopatiu, traumatu pankreasu** so stratou tkaniva, **pankreatektómiu, agenézu pankreasu a karcinóm pankreasu** [4,6]. Klasifikácia pankreatogénneho DM (DM3cT) je uvedená v tab.

### Prevalencia diabetes mellitus typu 3c

Prevalencia DM3cT nie je presne známa, ale podľa súčasných dát je jeho výskyt vyšší, než sa predpokladalo [1,9]. Vzhľadom na vyššiu incidenciu pankreatektómií, dlhšie prežívanie pacientov s cystickou fibrózou a prevalenciu chronickej pankreatitídy, prevalencia DM3cT na celom svete stúpa [2]. Podľa súčasných štúdií sa v populácii diabetikov v západných krajinách uvádza 5–10% výskyt DM3cT [2,8]. Ewald et al potvrdili v skupine 1 868 diabetikov 9,2% prevalenciu DM3cT. DM v dôsledku chronickej pankreatitídy sa vyskytoval u 7,2 % všetkých diabetikov. Nesprávna klasifikácia DM u týchto pacientov je veľmi častá. V uvedenej štúdii len 51,2 % pacientov bolo klasifikovaných správne. Väčšina pacientov s DM3cT bola klasifikovaná ako DM2T [1]. Roeyen et al zisťovali prevalenciu poruchy homeostázy glukózy u pacientov indikovaných na chirurgické riešenie. Podiel pacientov s nedokumentovanou glykemickou poruchou bol vysoký: 70,3 % pacientov bez anamnézy DM pred chirurgickým riešením malo potvrdený prediabetes a 33,8 % pacientov malo novo diagnostikovaný DM [9].

### Diagnostické kritériá diabetes mellitus typu 3c

V diagnostických kritériách DM3cT je endokrinná insuficiencia prepojená s exokrinnou insuficienciou. Obidve insuficiencie však majú odlišné klinické črty, ktoré sa niekedy objavujú spolu v konečných štádiách karcinómu pankreasu [7]. Diagnóza DM3cT je často u diabetikov nesprávne určená. Pacienti sú väčšinou hodno-

tení ako DM2T. Diagnostické kritériá pre DM3cT nie sú univerzálne akceptované. DM3cT sa líši od DM2T nielen stratou inzulínu z B-buniek, ale tiež glukagónu z A-buniek, pankreatického polypeptidu (PP) z postpankreatických buniek a F-buniek [2,6,7]. Ewald et al navrhujú tieto diagnostické kritériá:

**Navrhované hlavné kritériá** (všetky musia byť splnené):

- prítomnosť exokrinnnej pankreatickej insuficiencie – test monoklonálnej fekálnej elastázy 1 (normálna hladina > 200 µg/g)
- patologický nález pankreasu pri zobrazovacích metódach (endoskopická sonografia, výpočtová tomografia (computed tomography – CT), magnetická rezonancia (magnetic resonance imaging – MRI)
- vylúčenie DM1T na základe negativity autoprotilátok

**Vedľajšie kritériá:**

- Poškodená funkcia B-buniek pankreasu: HOMA-B (homeostatic model assessment of B cells), pomer C-peptid/glykémia
- nevýznamná inzulínová rezistencia: HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance)
- poškodená inkretínová sekrécia GLP1 (glucagon like peptide 1), GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)
- nízke koncentrácie vitamínov rozpustných v tukoch (A,D,E,K) [2]

Avšak tieto kritériá sú limitované niekoľkými dôležitými faktormi vrátane prekrytia dlhotrvajúcim DM1T a DM2T, metodiky určenia funkcie B-buniek, inzulínovej rezistencie, chýbania kvalitných dát o homeostáze glukózy pri DM3cT [9]. Dlhotrvalý DM1T a DM2T je tiež asociovaný s exokrinnou pankreatickou insuficienciou a diabetici majú vyššie riziko akútnej a/alebo chronickej pankreatitídy. Okrem toho u pacientov s prekonanou epizódou pankreatitídy sa môže taktiež vyvinúť DM1T alebo DM2T nezávisle od ochorenia exokrinného pankreasu. Navyše, karcinóm pankreasu sa častejšie vyskytuje u ľudí s preexistujúcim DM. Všetci títo pacienti majú podobné klinické ťažkosti vyplývajúce z endo a exokrinného poškodenia pankreasu [2,6]. Až 40 % hospitalizovaných pacientov s DM exokrinného pankreasu je nesprávne diagnostikovaných ako DM2T. Nie je jasné, či každý DM,

**Tab | Navrhovaná subklasifikácia pankreatogénneho DM podľa potenciálnych mechanizmov. Upravené podľa [7]**

vrodená alebo získaná úplná absencia ostrovčiekov	agenéza pankreasu
	pankreatektómia (totálna)
získaná parciálna absencia funkčných ostrovčiekov	chronická pankreatitída
	pankreatektómia (parciálna)
	ťažká akútna pankreatitída
	cystická fibróza
paraneoplastický syndróm	hemochromatóza
	pankreatický duktálny adenokarcinóm
ostatné	prechodná hyperglykémia pri akútnej pankreatitíde

ktorý sa objaví po ochorení pankreasu, sa má hodnotiť ako diabetes exokrinného pankreasu. Včasné zlyhanie funkcie B-buniek nie je typické pre DM2T, ale objavuje sa až po určitej dobe trvania inzulínovej rezistencie (IR) a len 1,7 % pacientov s novozisteným DM2T vyžaduje inzulín ako liečbu prvej línie. Ak je liečba inzulínom vyžadovaná veľmi skoro u pacienta s anamnézou ochorenia pankreasu, môže to napovedať, že sa nejedná o DM2T. Britskí autori Woodmansey et al sledovali incidenciu DM po chronickej pankreatitíde v bežnej populácii, analyzovali, ako bol diabetes hodnotený lekármi (DM1T, DM2T alebo diabetes exokrinného pankreasu) a porovnávali trendy glykemickej kontroly a potrebu inzulínoterapie. Údaje boli hodnotené za obdobie rokov 2005–2016 v populácii 2 360 631 jedincov. Novozistený DM bol potvrdený v 31 789 prípadoch. Diabetes v dôsledku pankreatického ochorenia sa vyskytoval častejšie než DM1T. Až 87,8 % pacientov s DM po ochorení pankreasu bolo hodnotených ako DM2T a len 2,7 % ako diabetes exokrinného pankreasu. Diabetes po ochorení pankreasu (medián veku 59 rokov, BMI 29,2 kg/m<sup>2</sup>) bol asociovaný s horšou glykemickou kontrolou v porovnaní s DM2T. Potreba inzulínoterapie v horizonte 5 rokov bola potvrdená v 4,1 % pri DM2T, 20,9 % pri DM po akútnej pankreatitíde a 40,8 % pri DM po chronickej pankreatitíde [8].

### Klinické charakteristiky diabetes mellitus typu 3c

Zmena v glukózovom metabolizme prebieha od mierneho poškodenia po závažnú formu, ktorá je charakterizovaná častými hypoglykémiami – tzv. **brittle diabetes**. Metabolická kontrola DM3cT je náročná v dôsledku straty pankreatických **kontra regulačných hormónov** (glukagón a somatostatín), ako aj poškodenej a nepravidelnej **absorpcie nutričov** v dôsledku exokrinnnej pankreatickej insuficiencie. Ďalšou príčinou je nedostatočná **kompliancia** k zmene životného štýlu a adhérenca k medikácii u pacientov s alkoholom indukovanou pankreatitídou. Po totálnej pankreatektómii môže byť liečba DM náročná kvôli paradoxnej kombinácii normálnej alebo potencovanej periférnej inzulínovej senzitivity a zníženej hepatálnej inzulínovej senzitivity. V dôsledku nesuprimovanej hepatálnej produkcie glukózy sú pacienti hyperglykemickí, ale majú aj ťažké hypoglykemické epizódy pri podaní vyššej dávky inzulínu v teréne zvýšenej inzulínovej senzitivity a deficitu pankreatickej sekrécie glukagónu [2].

U pacientov s DM3cT je prítomná exokrinná pankreatická insuficiencia. Klinicky zjavná malabsorpcia proteínov a tukov sa objaví až pri strate viac ako 90 % exokrinnnej pankreatickej funkcie. Táto relevantná maldigestia môže viesť ku **kvalitatívnej malnutriícii**, pokiaľ ide o absorpciu vitamínov rozpustných v tukoch (A, D, E, K), zvlášť vitamínu D. Signifikantná korelácia medzi nízkymi hladinami fekálnej elastázy 1 a nízkymi hladinami vitamínu D sa manifestuje osteoporózou a zmenami v kostnom metabolizme. Vzhľadom na dôležitú úlohu

vitamínu D v regulácii imunitného systému a vzhľadom na možnú úlohu deficitu vitamínu D v patogenéze DM1T a na zaujímavú asociáciu nízkych hladín vitamínu D a nedostatočnej metabolickej kontroly DM, kvalitatívna malnutriícia vitamínu D u pacientov s DM3cT má veľký klinický význam. Preto má u týchto pacientov význam suplementácia vitamínu D [2].

### Vzťah medzi diabetes mellitus a exokrinným pankreasom

Medzi exokrinným a endokrinným pankreasom je tesný anatomický a fyziologický vzťah. U diabetikov bol popísaný zvýšený výskyt insuficiencie exokrinného pankreasu. Približne každý druhý pacient s DM1T a každý tretí pacient s DM2T trpí insuficienciou exokrinného pankreasu. U diabetikov sa potvrdili morfológické zmeny v exokrinnom pankrease (atrofia, fibróza, chronická pankreatitída) vrátane histologického, ultrasonografického (USG), CT a ERCP (endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia) nálezu. Insuficiencia pankreasu je teda u diabetikov nielen endokrinná, ale aj exokrinná [1,10]. Príčinou dysregulácie exokrinnnej sekrécie môže byť diabetická neuropatia a atrofia exokrinného tkaniva v dôsledku nedostatku lokálneho trofického účinku inzulínu alebo lokálneho a celkového poškodenia ciev. Iná hypotéza hovorí o simultánnej exokrinnnej a endokrinnnej insuficiencii ako výsledku spoločného procesu poškodzujúceho celý pankreas a autoimunitne mediovaného zápalu indukovaného prítomnosťou antigénov proti B-bunkám aj exokrinnému tkanivu. Ďalšou príčinou môže byť genetický defekt exokrinných a endokrinných buniek, ktorého spúšťačom je prekonaná vírusová alebo bakteriálna infekcia [10]. Pri DM exokrinného pankreasu je produkcia inzulínu väčšinou znížená. Je to spôsobené dysfunkciou B-buniek v dôsledku zápalu pankreasu alebo absolútnou stratou B-buniek. Navyše pankreatický polypeptid (PP) zvýšene reguluje expresiu inzulínových receptorov v pečeni a ich strata môže viesť k hepatálnej inzulínovej rezistencii, čo je dôležitý fyziologický rozdiel medzi DM exokrinného pankreasu a DM1T. Produkcia glukagónu A-bunkami je taktiež znížená, čo vysvetľuje epizódy závažnej hypoglykémie u niektorých pacientov [4,8]. Vzhľadom na úlohu deficitu PP v patogenéze apankreatického DM je vhodné zachovanie hlavy a chvosta pankreasu. Pankreatoduodenoanastomóza je spojené s nižším rizikom pooperačného DM u pacientov s chronickou pankreatitídou (zachovaná sekrécia PP). Endokrinná funkcia pankreasu sa zachová, keď sa počas operácie ponechá chvost pankreasu [4].

### Diabetes mellitus typu 3c a chronická pankreatitída

#### Mechanizmus hyperglykémie pri chronickej pankreatitíde

**Deficit inzulínu** Kľúčovým mechanizmom zvyšujúcim riziko DM pri chronickej pankreatitíde je deficit pro-

dukcie inzulínu. Zápal a zvýšená koncentrácia cytokínov v parenchýme pankreasu vedie k dysfunkcii B-buniek ešte pred ich samotnou stratou. Ďalšou príčinou je progresia chronickej pankreatitídy a rozsiahla fibróza, ktorá postupne deštruuje Langerhansove ostrovčeky [3,11].

**Potenciálna imunopatogenéza** Prozápalové cytokíny vrátane interleukínu  $1\beta$ , TNF $\alpha$  (tumour necrosis factor  $\alpha$ ) a interferónu  $\gamma$  inhibujú glukózou stimulovanú sekréciu inzulínu. V ostrovčkoch je zvýšená koncentrácia interleukínu 1R a interleukínu  $1\beta$ , ktorá indukuje apoptózu B-buniek. Zvýšená expresia interferónu  $\gamma$  vedie u pacientov s chronickou pankreatitídou k poškodeniu translokácii transkripčného faktora buniek ostrovčekov PDX-1. Táto strata lokalizácie PDX-1 v jadre môže byť upravená špecifickou inhibíciou interferónu  $\gamma$  [3].

**Hepatálna inzulínová rezistencia** Príčina perzistentnej hepatálnej produkcie glukózy a izolovanej hepatálnej inzulínovej rezistencie je multifaktoriálna. Kľúčovú úlohu hrá nedostatočný efekt pankreatického polypeptidu (PP) v dôsledku jeho zníženej sekrécie pri poškodení buniek Langerhansových ostrovčekov. Pankreatický polypeptid reguluje expresiu a dostupnosť hepatálnych inzulínových receptorov. Znížená dostupnosť inzulínových receptorov pri chronickej pankreatitíde sa môže upraviť podaním PP. 72-hodinová subkutánna infúzia PP upravila inzulínovú senzitivitu u pacientov nielen s DM3cT ale aj DM1T [3].

**Znížený efekt inkretínov** Inkretínový efekt spôsobuje výraznejšiu inzulínovú odpoveď na podanie glukózy p.o. v porovnaní s podaním ekvivalentného množstva glukózy i.v. Tento efekt je sprostredkovaný hlavne jedlom indukovanou sekréciou signálnych hormónov z gastrointestinálneho traktu, ktorá stimuluje sekréciu inzulínu – gastro-entero – inzulárna os. Primárne inkretínové hormóny sú GIP, ktorý je vylučovaný K-bunkami tenkého čreva, a GLP1, ktorý je vylučovaný L-bunkami ilea a hrubého čreva. Obidva tieto hormóny sú rýchlo inaktivované dipetidyl peptidázou 4 (DPP4) a podporujú glukózo-dependentnú sekréciu inzulínu. Pri DM3cT je senzitivita na GLP1 intaktná, kým odpoveď neskoršej fázy inzulínovej sekrécie na GIP je redukovaná, podobne ako je to pri DM2T [3].

## Diabetes mellitus typu 3c a karcinóm pankreasu

**Chronická pankreatitída ako rizikový faktor pankreatického duktálneho adenokarcinómu** Napriek významnému poklesu mortality na nádorové ochorenia, incidencia pankreatického duktálneho adenokarcinómu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) stále rastie. Známe rizikové faktory zahŕňajú expozíciu tabaku, dlhotrvajúci diabetes, obezitu, vyšší vek, benzény, rodinnú anamnézu a chronickú pankreatitídu. Na molekulárnej úrovni je vedúcim onkogénom tejto malignity KRAS [6]. Gén KRAS kóduje syntézu proteínu nazývaného K-RAS, ktorý je súčasťou signál-

nej dráhy známej ako dráha RAS/MAPK. Proteín prenáša signály zvonka bunky do jadra bunky. Tieto signály dávajú bunke pokyn, aby rástla a proliferovala alebo dozrela a prevzala špecializované funkcie. KRAS je prevládajúca izoforma génov RAS (HRAS, KRAS a NRAS) mutovaná výlučne pri PDAC [12].

V sére pacientov s PCRD (pancreatic cancer related diabetes) boli zistené vysoké hladiny markera zápalu CRP (C-reaktívny proteín) a mediátora zápalu TNFSF13 (TNF super-family member 13), ktoré po chirurgickej resekcii karcinómu klesli. Gao et al zistili, že hladiny TNFSF13 v PDAC léziách a TNFSF13 a CRP v sére signifikantne korelovali s diabetickým statusom pacienta s PCRD. Pokusy in vivo potvrdili, že po podaní inhibítora zápalu (celecoxib) myšiam s PCRD glykémia nalačno dramaticky klesla. Akútny zápal teda ovplyvňuje patogenézu PCRD [13].

Pankreatické hviezdicové bunky predstavujú asi 4 % pankreatických buniek a sú považované za špecializované myofibroblasty, ktoré sú regulované autokrinnými a parakrinnými stimulmi. Hviezdicové bunky podporujú progresiu tumoru, metastáz a rezistenciu na chemoterapiu. Zohrávajú tak dôležitú úlohu pri PDAC ako aj chronickej pankreatitíde. Tieto špecializované bunky sú aktivované etanolom a jeho metabolitmi a ďalšími faktormi ako rastové faktory, cytokíny a oxidačný stres. Hviezdicové bunky môžu meniť apoptózu, výsledkom čoho je ochrana pankreatických nádorových buniek pred chemo- a rádioterapiou indukovanou apoptózou. Densná zmes kolagénu a iných proteínov môžu brániť cirkulujúcim chemoterapeutickým liekom dostať sa k bunkám PDAC [6,7].

Gastrointestinálny peptid cholecystokinín (CCK) a peptid gastrín sa viažu na CCK receptory a regulujú uvoľňovanie pankreatických tráviacich enzýmov a stimulujú sekréciu žalúdočnej kyseliny. CCK je uvoľňovaný ako odpoveď na konzumáciu tukov. Epidemiologické štúdie potvrdili zvýšenú incidenciu chronickej pankreatitídy v krajinách so zvýšenou konzumáciou tukov. B-receptory pre CCK sa nachádzajú v pankrease a sú výraznejšie exprimované v pankreatickom karcinóme. Receptory CCK boli identifikované aj na pankreatických hviezdicových bunkách, pričom stimuláciou týchto receptorov dochádza k produkcii kolagénu a fibróze, čo sú typické črty pre chronickú pankreatitídu aj PDAC [6].

## Diabetes ako rizikový faktor pankreatického duktálneho adenokarcinómu

Asociácia medzi PDAC a DM je známa už viac ako 150 rokov a bola potvrdená vo viac ako 50 štúdiách. Metaanalýza týchto štúdií potvrdila 1,5- až 2-násobne vyššie riziko PDAC u pacientov s dlhšie trvajúcim (viac ako 5 rokov) DM a zvýšené riziko u pacientov s trvaním DM do 5 rokov. Navyše DM2T je často asociovaný s obezitou, ktorá nezávisle zvyšuje riziko PDAC. Obe tieto podmienky môžu viesť k zvýšenej sekrécii inzulínu, ktorá môže potencovať rast tumoru. Diabetes asociovaný s karcinómom pankreasu sa vyskytuje približne u 1 % pacientov s novozisteným DM vo veku 50 rokov a vyššie.

V iných štúdiách jedinci s novozisteným DM majú ešte vyššiu prevalenciu PDAC. Takže hoci dlho trvajúci DM mierne zvyšuje riziko PDAC, novozistený DM sa zdá byť významným markerom karcinómu v určitej skupine pacientov [3]. Epidemiologické dáta sú podporené laboratórnymi pozorovaniami, že PDAC je charakterizovaný zvýšenou expresiou inzulínových receptorov a IGF (inzulínový rastový faktor/insulin growth factor) receptorov [6,11]. IGF1 receptory (tyrozín kinázový receptor pre IGF1 a IGF2) zohrávajú úlohu pri malígnej transformácii, progresii a ochrane pred apoptózou a metastázami. Navyše inzulín a jeho tyrozín kinázový receptor zohrávajú kľúčovú úlohu v biológii karcinómu. Je zaujímavé, že jedna z dvoch izoform inzulínového receptora IR-A je výraznejšie exprimovaná pri karcinómoch vrátane PDAC. IR-A je fetálna izoforma a viaže nielen inzulín, ale tiež IGF2. Inzulínový receptor v nádorovom tkanive má kapacitu formovať hybridný receptor s IGF1-receptorom. Väzbou na hybridné receptory môže inzulín stimulovať proliferáciu a inhibovať apoptózu [4]. PCRD sa objavuje 6 mesiacov až 3 roky pred diagnózou PDAC a približne u polovice pacientov s novozisteným DM dôjde k úprave hyperglykémie po resekcii malignity alebo po neoadjuvantnej chemoterapii. Preto rozvoj hyperglykémie môže reprezentovať včasné symptómy PDAC [7].

### Kombinácia chronickej pankreatitídy a diabetes mellitus ako riziká karcinómu pankreasu

Jedinci s obidvoma uvedenými rizikovými faktormi majú 33-násobne vyššie riziko následného PDAC v porovnaní s kontrolami [4,6]. U pacientov s dedičnou pankreatitídou je riziko PDAC 50-krát vyššie ako v bežnej populácii, pričom celoživotné riziko rozvoja PDAC je 70 %. Hlavným rizikovým faktorom pre rozvoj PDAC u týchto pacientov je prítomnosť DM. Dysfunkcia B-buniek sa rozvíja v skorých štádiách chronickej pankreatitídy, kým klinický diabetes sa manifestuje neskôr, keď sa zhorší fibróza. To potvrdzuje, že endokrinný deficit pri chronickej pankreatitíde je multifaktoriálny. Epidemiologické štúdie uvádzajú, že asociácia pankreatitídy a/alebo DM s PDAC má reverznú kauzalitu. Kým dlhotrvajúca chronická pankreatitída zvyšuje riziko PDAC, PDAC na druhej strane môže viesť k akútnej a chronickej pankreatitíde. Takisto kým dlhotrvajúci DM zvyšuje riziko PDAC, samotný PDAC zapríčiňuje glukózovú intoleranciu a DM ako paraneoplastický proces [6].

**Genómové asociácie chronickej pankreatitídy, diabetes mellitus a PDAC** Bol identifikovaný zoznam génov pre chronickú pankreatitídu, DM a PDAC (*BRCA2, STK11/LKB1, PALB2, CDKN2A, CFTR, TP53, APC, Mismatch repair genes, PALLD, 1q32.1 locus, 13q22.1 locus, GGT1*) – všetky tri klinické jednotky majú spoločné tri charakteristiky: familiárny výskyt, variácie vo veku a diagnóze a hereditárny komponent. Epidemiologické rizikové faktory ako vek, obezita, diabetes, konzumácia alkoholu a fajčenie môžu ovplyvňovať tieto genetické faktory [6].

### Hypotézy ako pankreatický duktálny adenokarcinóm indukuje diabetes

**Glandulárna deštrukcia** Ak je diabetes pri PDAC dôsledkom glandulárnej deštrukcie, očakávala by sa hypoinsulinémia. Avšak diabetes pri karcinóme pankreasu je asociovaný s hyperinsulinémiou pri IR. Medián trvania DM pri PDAC je 13 mesiacov (čas do potvrdenia karcinómu). 60 % malých tumorov (menej ako 20 mm) je asociovaných s poruchou glukózovej tolerancie a viac ako polovica pacientov s resektabilným tumorom má diabetes. Údaje potvrdzujúce hypotézu, že diabetes pri karcinóme pankreasu vzniká v dôsledku infiltrácie tumoru, duktálnej obštrukcie a následnej glandulárnej deštrukcie, sú však nedostatočné [3].

**Paraneoplastický syndróm** Tak ako pri DM2T, dysfunkcia B-buniek a periférna IR sú pozorované aj pri PCRD [6,7,11]. Na rozdiel od DM2T začiatok a progresia glukózovej intolerancie pri PDAC sa spája s poklesom hmotnosti. Najpravdepodobnejším vysvetlením je paraneoplastický syndróm zapríčinený substanciami produkovanými tumorom. Supernatanty z buniek PDAC inhibujú sekréciu inzulínu. Jedným z možných mediátorov dysfunkcie B-buniek pri PCRD je adrenomedulín, pluripotentný hormón, ktorý je homológny s amylinom, ktorý je zvýšene exprimovaný pri PDAC. Receptory pre adrenomedulín boli objavené na B-bunkách a jeho expresia je špeciálne na F-bunkách ostrovčekov. Externé podanie adrenomedulínu viedlo k inhibícii sekrécie inzulínu. Adrenomedulín je mediátorom dysfunkcie B-buniek pri PDAC [3,6].

**Potenciálna imunopatogenéza** Zvýšený kalprotektín (S100A8/9) je potvrdený pri zápale a rôznych typoch nádorov. N-terminálna časť S100A8 peptidu sa považuje za potenciálny diabetogénny faktor na báze proteomických nálezov vo vzorkách PDAC. U diabetikov s PDAC bola pozorovaná zvýšená regulácia S100A9 v porovnaní s pacientmi bez DM. Ako ďalšie biomarkery, odlišujúce sekundárny diabetes pri PDAC od DM2T, sa uvádzajú vanin 1 a MMP9 (matrix metalloproteinase 9). Iná štúdia potvrdila asociáciu MMP9, ale nie S100A8 s DM sekundárnym pri PDAC. Makrofágy zvýšene regulujú odpoveď MMP9 a S100A8 na cytokíny TNF $\alpha$  a interleukín 1 $\beta$ , ktoré sú pri tumoroch zvýšené. Toto zvýšené zápalové prostredie môže čiastočne vysvetľovať dysfunkciu B-buniek pozorovanú pri PDAC [3].

### Terapeutické možnosti liečby diabetes mellitus typu 3c

Manažment pacienta s DM3cT si vyžaduje multidisciplinárny prístup a treba zvažovať nielen krátkodobé (zníženie glykémie), ale aj dlhodobé (mortalitné) ciele [5]. Odporúčania ohľadom liečby pacientov s diabetes exokrinného pankreasu nie sú všeobecne akceptované [3,8]. Niektoré populačné štúdie potvrdili signifikantne nižšie riziko mortality u pacientov s PCRD liečeným metformínom, kým iné štúdie nepotvrdili tento benefit [5]. V prvom kroku sa užíva metformín a inzulín. Podľa dostupných dát aspoň polovica pacientov s DM3cT je liečená

inzulínom. Prináša to však zvýšené riziko hypoglykémii, hlavne u pacientov s chronickou pankreatitídou, ktorí majú zvýšenú periférnu inzulínovú senzitivitu. Preto je vo včasnej fáze DM v dôsledku chronickej pankreatitídy vhodnejší metformín. Jeho výhodou v porovnaní s inzulínom je znížené riziko PDAC. Efekt iných antidiabetík je nejasný. Inkretínovej liečbe sa pri chronickej pankreatitíde vyhýbame kvôli potenciálne zvýšenému riziku akútnej pankreatitídy [3,8]. Tiazolidindióny zvyšujú hepatálnu aj periférnu inzulínovú senzitivitu, ale majú vyššie riziko fraktúr kostí [3]. Malabsorpcia je pri exokrinnej dysfunkcii bežná, preto je potrebná substitúcia pankreatickými enzýmami a vitamínom D [8]. Princiálnym cieľom liečby je znížiť HbA<sub>1c</sub> na hodnotu < 7 %. U pacientov, ktorí sú prevažne hyperglykemickí, majú HbA<sub>1c</sub> nad 8,5 %, sú v katabolizme a chudnú, je preferovaná inzulínoterapia. Vzhľadom na zvýšenú periférnu inzulínovú senzitivitu, je dávka inzulínu potrebná na udržanie glykémie signifikantne nižšia ako u iných inzulín dependentných pacientov. U väčšiny pacientov s DM3cT s hyperglykemiou > 7 mmol/l môže byť začatá perorálna antidiabetická liečba. Ak pretrváva hyperglykémia alebo zvýšený HbA<sub>1c</sub>, je lepšie pridať ďalšie antidiabetikum k metformínu, než ho nahradiť. Malo by sa vyhýbať derivátom sulfonylurey, agonistom GLP1a inhibítorom DPP4. Ak aj napriek kombinovanej orálnej liečbe pretrváva nedostatočná metabolická kontrola, pridáva sa do kombinácie inzulín. Naďalej sa odporúča pokračovať v liečbe metformínom [4]. Prospektívne randomizované kontrované štúdie nepotvrdili asociáciu medzi užívaním inkretínov a PDAC, aj keď bola limitovaná dĺžka užívania terapie [6].

### Biguanidy – metformín

**Metformín** je biguanid, ktorý dominantne znižuje hepatálny výdaj glukózy. Viaceré štúdie uvádzajú, že užívanie metformínu znižuje riziko PDAC [4,6]. Avšak iné štúdie tento benefit nepotvrdili [6]. Až 75 % všetkých pacientov s DM3cT má chronickú pankreatitídu. Chronická pankreatitída ako aj DM sú známymi rizikovými faktormi karcinómu pankreasu. Keďže liečba metformínom pravdepodobne redukuje riziko karcinómu pankreasu, môže byť táto liečba benefitom u pacientov s DM3cT v dôsledku **chronickej pankreatitídy**. Chronická pankreatitída je však progresívne ochorenie a mnoho pacientov vyžaduje inzulínoterapiu [2]. Pri PCRD na rozdiel od chronickej pankreatitídy a iných príčin DM3cT, je vzhľadom na očakávanú dĺžku života v tejto skupine pacientov prevencia chronických komplikácií menej relevantná. Dôležitá je prevencia akútnych metabolických komplikácií, ktoré môžu zvyšovať morbiditu a oddaľovať onkologickú liečbu. Metformín je vhodnou voľbou vzhľadom na jeho predpokladané antineoplastické účinky [3,11]. V iných štúdiách s metastazujúcim PDAC nebol rozdiel v progresii a celkovom prežití u pacientov užívajúcich navyše metformín popri štandardnej chemoterapii [3]. Metformín aktivuje LKB1-AMP (liver kinase B1-adenosine monophosphate) a AMPK (adenosine monophosphate

– activated protein kinase) cestu, ktorá nielen suprimuje hepatálnu produkciu glukózy, ale aj inhibuje signálne mechanizmy, ktoré regulujú celulárnu proliferáciu. Metformín taktiež zvyšuje plazmatické hladiny GLP1 a stimuluje expresiu génov kódujúcich receptory pre GLP1 a GIP, čím sa zvyšuje sekrécia inzulínu z B-buniek [4].

### Inkretíny

Inkretínová liečba, vzhľadom na zvýšené riziko pankreatitídy, nie je pri tomto type DM vhodná. Sekrécia inkretínov však môže upraviť substitučná liečba pankreatickými enzýmami. Adekvátna substitučná liečba pankreatickými enzýmami môže zmierniť klinické symptómy steatorey a predchádzať kvalitatívnej malnutriícii a metabolickým komplikáciám [2]. **Agonisty GLP1** ako exenatid a liraglutid priamo ovplyvňujú receptor GLP1, kým **inhibitory DPP4** zvyšujú endogénne hladiny GLP1 znížením degradácie GLP1. Receptory GLP1 sú exprimované na mnohých bunkách vrátane B-buniek, pankreatických duktálnych buniek a acinárnych buniek. GLP1 môžu mať preto trofický vplyv aj na tieto ďalšie bunky. Liečba DM2T liraglutidom nepotvrdila riziko pankreatitídy a PDAC. Ani štúdie na zvieratách (myši, potkany, opice) nepotvrdili zápal, hyperpláziu, metapláziu alebo tumory pankreasu. U ľudí sa nepotvrdila asociácia medzi liraglutidom a patologickými zmenami v pankrease. V štúdiách na zvieratách sitagliptín (inhibitor DPP4) nebol asociovaný so žiadnou epizódou akútnej pankreatitídy alebo histomorfologickými zmenami v pankrease. U ľudí užívajúcich sitagliptín sa nepotvrdil vyšší výskyt pankreatitídy ani karcinómu pankreasu [6].

### Inzulín

U pacientov s **cystickou fibrózou** je väčšinou liečbou voľby inzulínoterapia. Je to v dôsledku požadovaného anabolického účinku inzulínu v tejto špecifickej skupine pacientov [2]. Inzulín a inzulínové sekretagóga (deriváty sulfonylurey, glinidy) môžu zvyšovať riziko malignity. Metformín by mal byť teda liečbou prvej línie a odporúča sa pokračovať v tejto liečbe, aj keď je potrebné pridať inzulín za účelom metabolickej kompenzácie. Inzulínová substitučná liečba je jediná efektívna terapeutická možnosť a pacienti by mali byť liečení inzulínom v takom istom režime ako pri DM2T. Pri DM3cT je glykemická kontrola labilná v dôsledku straty sekrécie glukagónu, malabsorpcie sacharidov a problémom s trávením. U takýchto pacientov by bola vhodná liečba inzulínovou pumpou [6].

Cieľom štúdie autorov Cho et al bolo zistiť riziko mortality asociované s antidiabetickou liečbou u 1 862 pacientov s PCRD alebo PPDM s prihladením na čas začatia liečby od stanovenia diagnózy DM a reverznú kausalitu. Jedinci s PCRD užívajúci metformín alebo inzulín mali signifikantne nižšie riziko mortality v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali žiadnu medikáciu. Nižšie riziko mortality asociované s užívaním metformínu bolo výraznejšie u pacientov s PCRD než s DM2T. Potvrdila sa signifikantná asociácia medzi užívaním metformínu a kardiovaskulárnou a nádorovou mortalitou u jedincov s PCRD.

Avšak pri dlhodobom sledovaní sa pri užívaní metformínu nepotvrdila žiadna asociácia. U jedincov s PPDM viedlo užívanie metformínu k signifikantne nižšej mortalite, kým užívanie inzulínu signifikantne nezmenilo riziko mortality v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali žiadnu medikáciu. Nižšie riziko mortality asociované s užívaním metformínu bolo výraznejšie u jedincov s PPDM v porovnaní s jedincami s DM2T. Znížené riziko mortality pri užívaní metformínu u pacientov s PPDM pretrvávalo aj pri dlhodobom sledovaní. U pacientov s PPDM sa nepotvrdila signifikantná asociácia medzi užívateľmi inzulínu s nádorovou alebo kardiovaskulárnou mortalitou. Pri dlhodobom sledovaní inzulín nebol signifikantne asociovaný so znížením rizika mortality [5].

## Záver

Napriek širokej heterogenite klinických a laboratórnych prejavov v porovnaní s DM1T a DM2T je DM3cT často nesprávne diagnostikovaný. DM3cT je asociovaný s termínom „brittle diabetes“ v dôsledku kombinácie perzistujúcej hyperglykémie (zvýšená hepatálna produkcia glukózy) a potencovanej (periférnej) inzulínovej senzitivity. Vzhľadom na deficit glukagónu je u týchto pacientov problémová hypoglykémia. Hepatálna inzulínová senzitivita je znížená v dôsledku deficitu sekrécie PP, kým periférna inzulínová senzitivita je potencovaná kvôli relatívnej hypoinzulínemii. Sekrécia inkretínov GLP1 a GIP je poškodená kvôli malabsorpcii proteínov a tukov. Incidencia diabetickej retinopatie a nefropatie je podobná ako u diabetikov 1. typu [10]. Neendokrinné ochorenia pankreasu môžu viesť k rozvoju DM3cT viacerými mechanizmami. Regulácia B-buniek a fyziologickej sekrécie inkretínov je priamo závislá od exokrinných funkcií pankreasu. Chronická pankreatitída a exokrinná dysfunkcia sú asociované s poškodením inkretínového systému. Substitučná liečba pankreatickými enzýmami je potrebná nielen pri prevencii malnutrície, ale môže upraviť sekréciu inkretínov, čo je dôležitou terapeutickou modalitou u týchto pacientov [1,10]. Rutinné vyšetrenie fekálnej elastázy 1 u pacientov s podozrením na ochorenie pankreasu uľahčí diagnózu DM3cT [10].

Ako diabetes (DM2T, DM3cT), tak aj chronická pankreatitída sú rizikovými faktormi karcinómu pankreasu. Riziko karcinómu pankreasu je 10- až 20-násobne vyššie u pacientov s chronickou pankreatitídou a novoizistený DM3cT sa objavuje asi u 30 % pacientov s karcinómom pankreasu. Aj typ antidiabetickej liečby ovplyvňuje riziko rozvoja karcinómu pankreasu. Inzulín a preparáty sulfonylurey toto riziko zvyšujú. Inkretínová liečba môže kvôli trofickému vplyvu na pankreas zvyšovať riziko karcinómu pankreasu [10]. Vzťah medzi pankreatitídou, DM a PDAC je komplexný a ovplyvnený reverznou kauzalitou. Pacienti s DM majú zvýšené riziko PDAC nezávisle od liečby. Novoizistený DM v staršej populá-

cii môže byť biomarkerom okultného karcinómu [10]. Objavenie sa DM v kontexte PDAC má dôležité klinické dôsledky. Novovzniknutý DM môže pomôcť pričasnej detekcii nádoru 24–36 mesiacov pred klinickou diagnózou adenokarcinómu. Pri PDAC je diabetes asociovaný s negatívnymi klinickými dôsledkami. Je prediktorom horšieho prežívania vo všetkých štádiách karcinómu [3].

## Literatúra

1. Ewald N, Kaufmann C et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(4): 338–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2260>>.
2. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – Are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013; 24(3): 203–206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.017>>.
3. Hart PA, Bellin MD et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; (3): 226–237. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30106-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6)>.
4. Cui YF, Andersen DK. Pancreatogenic Diabetes: Special Consideration for Management. *Pancreatology* 2011; 11(3): 279–294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000329188>>.
5. Cho J, Scragg R, Pandolfi SJ et al. Antidiabetic Medications and Mortality Risk in Individuals with Pancreatic Cancer – related Diabetes and Postpancreatic Diabetes. A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care* 2019; 42(9):1675–1683. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0145>>.
6. Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ et al. Pancreatitis – Diabetes – Pancreatic Cancer: Summary of an NIDDK-NCI Workshop. *Pancreas* 2013; 42(8):1227–37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182a9ad9d>>.
7. Hart PA, Andersen DK, Mather KJ et al. Evaluation of Mixed Meal Test for Diagnosis and Characterization of Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis: Rationale and Methodology for the DETECT Study from the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2018; 47(10): 1239–1243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000001168>>.
8. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2017; 40(11): 1486–1493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0542>>.
9. Roeyen G, DeBlock Ch. A plea for more practical and clinically applicable criteria defining type 3c diabetes. *Pancreatology* 2017; 17(6): 875. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2017.10.004>>.
10. Andersen DK. The practical importance of recognizing pancreatogenic or type 3c diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(4): 326–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2285>>.
11. Cui YF, Andersen DK. Diabetes and Pancreatic Cancer 2012; 19(5):F9-F26. <<http://dx.doi.org/10.1530/ERC-12-0105>>.
12. Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(9): a031435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a031435>>.
13. Gao W, Zhou Y, Li Q et al. Analysis of global gene expression profiles suggests a role of acute inflammation in type 3c diabetes mellitus caused by pancreatic ductal adenocarcinoma. *Diabetologia* 2015; 58(4): 835–844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-014-3481-8>>.

# Rastlinné hypoglykemiká

## Plant hypoglycemics

Andrea Bukovská<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Nemocničná lekáreň UN Martin

<sup>2</sup> Diabetologické edukačné centrum I. internej kliniky JLF UK a UN Martin

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

Doručené do redakcie 13. 2. 2020

Prijaté po recenzii 2. 5. 2020

### Abstrakt

Liečivé rastliny a fytofarmaká predstavujú aj v súčasnosti veľký záujem diabetikov. Stále prevláda laický názor, že sú neškodné a významne pomáhajú pri zlepšení homeostázy glukózy, a tým kompenzácie diabetes mellitus. Aj v našom geografickom pásme sa nachádzajú liečivé rastliny, koreniny, zelenina, huby, obilniny, dreviny a ovocie s hypoglykemizujúcim účinkom, ktoré je potrebné poznať a myslieť na ich konzumáciu pri zostavovaní liečebného plánu pre diabetikov.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – fytofarmaká – hypoglykemizujúci účinok – liečivé rastliny – rastlinné hypoglykemiká

### Abstract

Medicinal plants and phytopharmaceuticals are still of great interest to diabetics. There is still a general view that they are harmless and help significantly to improve glucose homeostasis and thereby compensate for diabetes mellitus. Even in our geographical zone there are medicinal plants, spices, vegetables, mushrooms, cereals, woody plants and fruits with a hypoglycemic effect, which need to be known and thought about when consuming and making a treatment plan for diabetics.

**Key words:** diabetes mellitus – hypoglycaemic effect – medicinal plants – phytopharmaceuticals – plant hypoglycaemics

## Úvod

Koniec 20. storočia a hlavne začiatok 21. storočia bol sprevádzaný často až neúmerným používaním liečivých rastlín a fytofarmák nielen na samoliečbu akútnych ochorení, ale aj na podporu liečby rôznych chronických chorôb, včítane diabetes mellitus (DM) všetkých typov. Spôsobil to rozvoj a medializácia ekopsychológie so snahou o návrat k prírode, neúmerný rast cien liekov a doplatkov za lieky, ale aj skutočnosť, že liečivé rastliny a fytofarmaká patria vo väčšej miere medzi voľnopredajné lieky (over-the-counter – OTC). Okrem liekov je na trhu aj mnoho prípravkov s biologicky aktívnymi látkami, ktoré nie sú lieky, ale výživové doplnky (neregistrované OTC, parafarmaceutiká). Zaraďujú sa medzi potraviny určené na osobitné výživové účely, ktoré sa od ostatných potravín odlišujú spôsobom výroby a zložením. Liečivé rastliny a fytofarmaká sú nielen u laickej, ale často aj u odbornej verejnosti podceňované z hľadiska nežiaducich účinkov, interakcií alebo nesprávnych kom-

binácií. Zvlášť negatívnu úlohu v tom zohrávajú médiá a presvedčenie spoločnosti o tom, že sú neškodné. Je pravda, že v porovnaní so syntetickými liekmi majú menej nežiaducich účinkov, ale klinické skúšky ich možný výskyt potvrdzujú. A práve pri liečbe DM a riziku vzniku hypoglykémie, ako závažnej akútnej komplikácie, nemožno na túto skutočnosť zabúdať.

### Liečivé rastliny a fytofarmaká

**Liečivé rastliny** sú tie rastliny, ktoré sa pre svoje biologicky aktívne obsahové látky používajú na zamedzenie vzniku akútneho ochorenia, chronickej choroby alebo na dosiahnutie uzdravenia. Biologicky aktívne obsahové látky sú výsledkom mnohých a zložitých biochemických procesov primárneho a sekundárneho metabolizmu rastlín. **Fytofarmaká** (fytofarmaceutiká, fytoterapeutiká, liečivé čaje, prírodné produkty, rastlinné liečivá, tradičné liečivé prostriedky, zdravotné potraviny) sú lieky a výživové doplnky získané z liečivých rastlín.



Chemicky sú to veľmi zložité zmesi, ktoré tvorí niekoľko zložiek zodpovedných za farmakologické účinky. V niektorých prípadoch sú aktívne zložky chemicky presne definované a je známa ich chemická štruktúra a mechanizmus účinku, ale častejšie nie sú chemicky presne definované a nositeľ účinku nie je známy. Medzi fytofarmaká sa nezaraďujú izolované chemicky definované látky z liečivých rastlín (alkaloidy). V anatomicko-terapeuticko-chemickom klasifikačnom systéme (ATC) spravovanom Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) sú fytofarmaká od roku 1976 zaradené do ATC skupiny V11. Európska komisia článkom 1 CD 65/65 EEC definuje fytofarmaká ako finálne označený liečivý výrobok, ktorý obsahuje ako účinné zložky nadzemné alebo podzemné časti rastlín alebo iné látky rastlinného pôvodu (gumy, oleje, silice, šťavy) alebo ich kombinácie v surovom stave alebo vo forme rastlinných prípravkov. Táto definícia je plne v súlade s definíciou Committee on Proprietary Medicinal Products (CPMP), European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOMP) a WHO Guidelines for the Assessment of Herbal Medicinal Products. **Liečivé rastliny a fytofarmaká sa u diabetikov odporúčajú používať len po konzultácii s diabetológom, nakoľko môžu mať nežiaduce účinky a spôsobovať interakcie.**

## Z histórie fytofarmakológie

Až do objavenia inzulínu v roku 1921 a jeho prvom úspešnom použití 11. januára 1922 v Toronto General Hospital u 14-ročného diabetika v diabetickej kóme Leonarda Thompsona (1908–1935) a prípravy prvého perorálneho antidiabetika guanidínu (Synthalin A, Schering AG, Berlín) v roku 1926 sa na liečbu ľahších foriem DM používala iba prísna diabeticke diéta a/alebo rôzne liečivé rastliny, koreniny, zelenina, huby, obilniny, dreviny a ovocie. Mnohé sú stále ako alternatíva klasickej liečby DM, spolu s výživovými doplnkami a/alebo alternatívnou liečbou s prvkami tradičnej čínskej, indiánskej alebo tibetskej medicíny (akupunktúra, alternatívna výživa, alternatívny životný štýl, aromaterapia, ayurvéda, biofeedback, joga, masáže, relaxačné cvičenia), v tých oblastiach sveta, kde nie je dostupná iná liečba. Tak, ako sa vyvíjala veda, tak sa postupne spoznávali aj žiaduce a nežiaduce účinky inzulínu, injekčných a perorálnych antidiabetík. A hoci v súčasnosti sú ich účinky poznané na veľmi dobrej úrovni, ani ich najrozumejšie použitie v súlade s personalizovanou medicínou založenou na dôkazoch nedokáže vždy zabezpečiť normálnu homeostázu glukózy u diabetikov. A tak výskum pokračuje objavovaním nových molekúl, ktoré by zlepšovali homeostázu glukózy u diabetikov a ovplyvňovali vznik a priebeh akútnych, chronických a orgánovo-špecifických komplikácií.

Mnohé rastliny slúžili ako model na chemickú syntézu účinnej látky a aj prvé perorálne antidiabetikum vzniklo na základe zistenia hypoglykemizujúceho účinku galegínu, ktorý sa nachádza v Jastrabine lekárskej (*Galega officinalis*). Rastliny poskytujú obrovskú zásobu nových zmesí s potenciálom objaviť nové účinné antidiabetiká.

Na svete je v súčasnosti už viac ako 700 druhov rastlín, u ktorých sú popísané hypoglykemizujúce účinky, hoci málo z nich bolo dôsledne farmakologicky preskúšaných tak, ako je to potrebné pri každom novom lieku. To, že účinkujú, bolo pri klinických skúškach dokázané, ale často nie je úplne jasné ako a akým mechanizmom účinku. Predpokladá sa, že ovplyvňujú hladinu a účinok endogénneho inzulínu a adiponektínu, spomaľujú vstrebávanie glukózy z čreva, zvyšujú vychytávanie glukózy v pečeni, svaloch a tukovom tkanive alebo aktivujú inkretíny a receptory PPAR $\gamma$ . Veľmi dobre účinkujú v špecifických prípadoch, ako je malnutričný DM, ktorý vznikol ako dôsledok deficitu minerálnych látok. Iné môžu mať vplyv na sprievodné znaky DM, ale bez zlepšenia homeostázy glukózy. Aby mohol byť dokázaný skutočný hypoglykemizujúci účinok, je vždy potrebné uskutočniť testy najskôr na pokusných zvieratách s umelo vyvolaným DM (myši, potkany, zajace, psy) a potom na diabetikoch – dobrovoľníkoch. Tieto pokusy sú finančne, ale aj odborné náročné, lebo u zvierat nikdy nie je dosiahnutý taký stav, ktorý by zodpovedal spontánne vzniknutému DM u ľudí. Výskumné centrá pre štúdium rastlinných hypoglykemík sú v Brazílii, Číne, Ghane, Indii, Japonsku, Jordánsku, Kameroone, Kolumbii, Nigérii, Paname, Saudskej Arábii a v Európe iba v Španielsku. Tieto pracoviská systematicky spracovávajú etnofarmakologické poznatky o hypoglykemizujúcich rastlinách a rastlinných produktoch, ktoré priaznivo vplyvajú na homeostázu glukózy. Postupy modernej farmakológie potom potvrdzujú alebo vyvracajú závery výskumov. Aj v strednej Európe sú mnohé liečivé rastliny, koreniny, zelenina, huby, obilniny, dreviny a ovocie, ktoré je možné používať a využívať ich účinky pri liečbe DM, lebo obsahujú veľké množstvo vlákniny, minerálnych látok, vitamínov, stopových prvkov, inulínu, lecitínu, flavonoidov, chlorofylu alebo glukokinínov, ktoré vykazujú významný hypoglykemizujúci účinok. Liečivé rastliny a fytofarmaká, ako je *Gymnema lesná* (*Gymnema sylvestre*) alebo *Senovka grécka* (*Trigonella foenum-graecum*), preto pôsobia primárne na zníženie glykémie, *Horká tekvička* (*Momordica charantia*) alebo *Škoricovník ceylónsky* (*Cinnamomum verum*) znižujú inzulínovú rezistenciu a *Cesnak kuchynský* (*Allium sativum*) alebo *Ginko dvojlaločné* (*Ginkgo biloba*) efektívne pôsobia na hladinu tukov v krvi a cievnu stenu. Nachádzajú sa v mnohých OTC v rôznych dávkach a liekových formách.

## Liečivé rastliny a koreniny

Zakladateľ iatrochémie a slávny lekár Paracelsus (Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim, 1493–1541) už pred viac ako 500 rokmi povedal, že polia, lúky, stráne a záhrady sú jedna veľká lekáreň. A toto odvážne tvrdenie platí dodnes a vo veľkej miere je využívané u diabetikov všetkých typov a v každom veku pri príprave čajov, odvarov a záparov na vnútorné a vonkajšie použitie (tab. 1).

Čaj je vodný výluh z liečivých rastlín rozdrobených na predpísaný stupeň, často v zmesi viacerých liečivých rastlín. Spôsob prípravy čaju je veľmi dôležitý na

to, aby sa získal výluh s čo najväčším množstvom účinných látok a s čo najnižším množstvom nežiaducich látok. Základným spôsobom prípravy čaju je **zápar**, pri ktorom sa liečivá rastlina zaleje vriacou vodou a nechá sa lúhovať 15 minút. Čím hrubšie a tvrdšie sú časti liečivej rastliny, tým je lúhovanie dlhšie. Príprava čaju maceráciou za studena je zložitejšia, lebo liečivú rastlinu je potrebné preliať studenou vodou 15–20 °C, nechať stáť 30 minút až 12 hodín, precediť cez navlhčenú vatú a až potom vznikne macerát so slizmi alebo antraglykozidmi. Na vylúhovanie tvrdých častí liečivých rastlín je vhodná extrakcia, kedy je potrebné namočené tvrdé časti liečivej rastliny alebo kôry variť 30 minút. Keďže varením sa časť vody odparí, je potrebné nahradiť ju doliatím do požadovaného množstva. Takto vzniknutý extrakt sa nazýva **odvar**. Počas lúhovania by mal byť čaj

vždy prikrytý, aby sa neznížil obsah prchavých účinných látok, hlavne silíc. Čaj sa pije vlažný, iba pri prechladnutí horúci. Vždy je potrebné pripraviť dávku čaju najviac na jeden deň. Takto pripravený čaj sa skladuje v chladničke a časť na pitie sa zohreje. Pri pití čaju v malých dávkach počas celého dňa je vhodnejšie uchovávať ho v termoske. Veľmi dôležité je vedieť, či sa má čaj piť ráno alebo večer, či je možné opalovať sa, či má hypoglykemizujúci účinok a aké ďalšie interakcie sa môžu objaviť v kombinácii so syntetickými liekmi.

Pri DM pôsobia podporne aj horčiny, ktoré podporujú trávenie priamym pôsobením alebo zrýchlením črevnej pasáže. Predpokladá sa, že horčiny sekundárne stimulujú pankreas k väčšej produkcii enzýmov a iných pankreatických fermentov, ale aj inzulínu. Práve tento účinok môže byť využívaný pri diabetes mellitus 2. typu

Tab. 1 | Liečivé rastliny a koreniny s hypoglykemizujúcim účinkom

latinský názov	slovenský názov	časť na použitie
<i>Agrimonia eupatoria</i>	Repík lekársky	list
<i>Alchemilla vulgaris</i>	Alchemilka obyčajná	list, vňať
<i>Arctium lappa</i>	Lopúch väčší	list, koreň
<i>Arctium minus</i>	Lopúch menší	list, koreň
<i>Arctium tomentosum</i>	Lopúch plstnatý	list, koreň
<i>Artemisia campestris</i>	Palina poľná	list
<i>Artemisia dracunculus</i>	Palina dračia	list
<i>Bellis perennis</i>	Sedmokráska obyčajná	kvet
<i>Capsicum frutescens</i>	Paprika kříčkovitá (čili, feferónka)	plod, semeno
<i>Cichorium intybus</i>	Čakanka obyčajná	vňať, koreň
<i>Cinnamomum verum</i>	Škoricovník cejlónsky (škorica)	kôra
<i>Coriandrum sativum</i>	Koriander siaty	plod
<i>Cynara cardunculus</i>	Artičoka kardová	list, koreň
<i>Cynara scolymus</i>	Artičoka zeleninová	list, koreň
<i>Foeniculum vulgare</i>	Fenikel obyčajný	plod
<i>Galega officinalis</i>	Jastrabina lekárska	vňať
<i>Gentiana lutea</i>	Horec žltý	koreň
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Sladovka hladkoplodá (sladké drevko)	koreň
<i>Gymnema sylvestre</i>	Gymnema lesná (gurmár)	list
<i>Inula helenium</i>	Oman pravý	koreň
<i>Ocimum basilicum</i>	Bazalka pravá	vňať
<i>Panax ginseng</i>	Všehož ázijský (ženšen)	koreň
<i>Rhodiola sachalinensis</i>	Rozchodnica plochá	koreň, podzemok, vňať
<i>Salvia officinalis</i>	Šalvia lekárska	list, vňať
<i>Sanguisorba officinalis</i>	Krvavec toten (popálenina)	koreň, vňať
<i>Taraxacum officinale</i>	Púpava lekárska	kvet, vňať, koreň
<i>Thymus vulgaris</i>	Materina dúška obyčajná (tymián)	list
<i>Trifolium pratense</i>	Ďatelina lúčna	kvet
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Senovka grécka	semeno, vňať
<i>Urtica dioica</i>	Příhľava dvojdómá	list, vňať
<i>Viscum album</i>	Imelo biele	list
<i>Zingiber officinale</i>	Ďumbier lekársky (zázvor)	koreň

(DM2T) s poruchami gastrointestinálneho traktu rôznej etiológie. V novších štúdiách s Palinou poľnou (*Artemisia campestris*) bolo okrem významného hypoglykemizujúceho účinku popísané aj zníženie hladiny oxidačného stresu, celkového cholesterolu, triacylglycerolov a tiež schopnosť upravovať aktivitu antioxidantných enzýmov superoxidodismutázy, katalázy a glutatiónu-reduktázy. V štúdiách s Rozchodnicou plochou (*Rhodiola sachalinensis*) sa okrem úpravy homeostázy glukózy, poklesu hladín triacylglycerolov a zvýšenej aktivity antioxidantných enzýmov zistila u diabetických potkanov aj zvýšená hladina inzulínu.

## Zelenina a huby

Medzi rastlinné hypoglykemiká, ktoré pri DM pôsobia podporné a znižujú glykémiu, patria listy, podzemné časti, semená, osemenie alebo iné časti **zeleniny**, ktorá je bežne používaná v kuchyni pri príprave jedál a je odporúčaná diabetikom v rámci diabetickej diéty ako racio-

nálnej stravy bez cukru s dostatočným množstvom vlákniny, minerálnych látok, vitamínov, stopových prvkov a vody (tab. 2). Ich účinok je založený na prítomnosti glukokinínov, ktoré zvyšujú štiepiteľnosť a stráviteľnosť cukrov. Krátkym varom sa neničia. Najúčinnějšíe sú ich kyslé extrakty.

Plodnice niektorých vyšších **húb**, ktoré sú po úprave a spracovaní vhodné na ľudskú spotrebu, majú tiež hypoglykemizujúci účinok (tab. 2). Vzhľadom k tomu, že ročná produkcia jedlých húb v lesoch presahuje niekoľko miliónov kilogramov, ide o veľmi zaujímavý podporný prostriedok. Zložené sú z vody (asi 90 %) a zo sušiny, v ktorej sú bielkoviny (30–50 %), anorganické soli (draslík, fosfor, jód, kobalt, meď, sodík, titán, vápnik, zinok), cukry, tuky a vitamíny (A, B, C, D, K, PP). Výhodou húb je ich nízka energetická, ale vysoká biologická hodnota. Zaujímavosťou je, že v Európe sa už opísalo viac ako 4 000 druhov vyšších húb, z ktorých je 100–150 prvotriednych, 300–400 dobrých, 100 jedovatých, 20 zame-

Tab. 2 | Zelenina a huby s hypoglykemizujúcim účinkom

latinský názov	slovenský názov	časť na použitie
<i>Agaricus bisporus</i>	Pečiarka dvojvýtrusná	plodnica
<i>Allium ampeloprasum</i>	Cesnak pórový	vňať
<i>Allium cepa</i>	Cesnak cibuľový	hlúza
<i>Allium sativum</i>	Cesnak kuchynský	hlúza
<i>Allium schoenoprasum</i>	Cesnak pažitkový	vňať
<i>Apium graveolens</i>	Zeler voňavý	vňať
<i>Asparagus officinalis</i>	Asparágus lekársky (špargľa)	výhonok
<i>Brassica oleracea var. capitata</i>	Kapusta obyčajná hlávková	list
<i>Brassica oleracea var. italica</i>	Kapusta obyčajná špargľová (brokolica)	ružička, list, stopka
<i>Brassica rapa sylvestris</i>	Kapusta poľná olejnatá	koreň
<i>Cardamine amara</i>	Žerušnica horká	vňať
<i>Coccinia indica</i>	Kokcínia indická (šarlátová tekvica)	list, plod
<i>Cochlearia officinalis</i>	Lyžičník lekársky	list, vňať
<i>Ganoderma lucidum</i>	Lesklokôrovka obyčajná (reishi)	plodnica
<i>Grifola frondosa</i>	Trsovica lupeňovitá (maitake)	plodnica
<i>Helianthus tuberosus</i>	Slnečnica hluznatá	hlúza
<i>Inonotus obliquus</i>	Ryšavec šikmý (čaga)	plodnica
<i>Lectuca sativa</i>	Šalát siaty	list
<i>Lepidium sativum</i>	Žerucha siata	vňať
<i>Momordica charantia</i>	Horká tekvička (horká uhorka)	plod, semeno
<i>Nasturtium officinale</i>	Potočnica lekárka	list
<i>Ophiocordyceps sinensis</i>	Húsenica čínska (cordyceps)	plodnica
<i>Petroselinum crispum</i>	Petržlen záhradný	vňať, koreň
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Fazuľa záhradná	plod, struk
<i>Pisum sativum</i>	Hrach siaty	semeno
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Hliva ustricová	plodnica
<i>Scorzonera hispanica</i>	Hodomor španielsky	koreň
<i>Smallanthus sonchifolius</i>	Yakon	list, koreň, hlúza
<i>Valeriana locusta</i>	Valeriánka poľná	list

Zdroj: vlastný, 2020

niteľných a 4–5 smrteľne jedovatých, pričom najťažšia otrava je spôsobená Muchotrávkou zelenou (*Amanita phalloides*). V štúdiách s Lesklokôrovkou obyčajnou (*Ganoderma lucidum*), ktorá tvorí samostatne alebo v kombinácii súčasť viacerých fytofarmák a je známa aj ako huba reishi, bolo okrem hypoglykemizujúceho účinku popísané aj zníženie hladiny oxidačného stresu, celkového cholesterolu, triacylglycerolov a schopnosť upravovať aktivitu antioxidantných enzýmov superoxidodismutázy, katalázy a glutatiónereduktázy. Významne pôsobí na imunitný systém. Viac ako dvadsať štúdií s Hlivou ustricovou (*Pleurotus ostreatus*) podávanou v dávke 50 mg/kg telesnej hmotnosti dokázalo vplyv na DM2T a úpravu hladiny tukov v krvi.

### Obilniny, dreviny a ovocie

**Obilniny** patria medzi kultúrne rastliny, lebo človek si ich cielavedome vybral, vyšľachtil a pestuje ich preto, lebo mu poskytujú potravu, priemyselné suroviny

alebo mu skrášľujú životné prostredie. Majú aj liečivý účinok, ktorý sa dá veľmi dobre využiť aj u niektorých foriem DM2T. Semená obsahujú najmä cukry, bielkoviny a tuky. Najdôležitejšou obilninou je Pšenica obyčajná (*Triticum vulgare*) a Ryža siata (*Oryza sativa*), ktoré sa využívajú hlavne v potravinárstve. Liečivý účinok však majú aj Ovos siaty (*Avena sativa*), Proso siate (*Panicum miliaceum*) a Kukurica siata (*Zea mays*), z ktorých sa pripravujú odvary.

**Dreviny** patria medzi semenné rastliny. Je to najvyšší vývojový stupeň rastlinnej ríše. Rozmnožujú sa semenami. Medzi dreviny patria stromy a kríky. Mnohé plody stromov a kríkov majú liečivý účinok. Zbierajú a sušia sa listy, kvety, plody a drevo, z ktorých sa pripravujú odvary a zápany.

Vhodné sú aj na priamu konzumáciu ako **ovocie**, ale potrebné je započítať ho do denného príjmu sacharidov a predpísaného počtu sacharidových jednotiek. V štúdiách s Buteou jednosemennou (*Butea monosperma*) bolo

Tab. 3 | Obilniny, dreviny a ovocie s hypoglykemizujúcim účinkom

latinský názov	slovenský názov	časť na použitie
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	Medvedica lekárska	list
<i>Avena sativa</i>	Ovos siaty	plod
<i>Betula verrucosa</i>	Breza bradavičnatá	list
<i>Butea monosperma</i>	Butea jednosemenná	kvet, kôra
<i>Cecropia pachystachya</i>	Cekropia tučnolistá	kôra
<i>Citrus limonum</i>	Citronovník citrónatový	plod
<i>Fragaria vesca</i>	Jahoda obyčajná	list
<i>Garcinia cambogia</i>	Garcinia kambodžská (tamarind malabar)	šupka, plod
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginko dvojlaločné	list
<i>Hordeum vulgare</i>	Jačmeň siaty	plod
<i>Humulus lupulus</i>	Chmeľ obyčajný	list, šištica
<i>Juglans regia</i>	Orech kráľovský (vlašský orech)	list, plod
<i>Juniperus communis</i>	Borievka obyčajná	plod, drevo
<i>Laurus nobilis</i>	Vavrín pravý (bobkový list)	list
<i>Ligustrum obtusifolium</i>	Vtáčí zob obtusifolium	plod
<i>Linum usitatissimum</i>	Ľan siaty	semeno
<i>Lycium chinense</i>	Kustovnica čínska (goji)	plod
<i>Morus alba</i>	Morušovník biely (moruša)	plod, púčik
<i>Panicum miliaceum</i>	Proso siate	plod
<i>Pinus maritima</i>	Francúzska borovica (pynogenol)	kôra
<i>Pterocarpus marsupium</i>	Krídlok vakovitý	kôra, list, drevo
<i>Ribes nigrum</i>	Ríbezľa čierna	list, plod
<i>Rubus fruticosus</i>	Ostružina čiernicová	list
<i>Rubus idaeus</i>	Ostružina malinová	list, plod
<i>Sambucus nigra</i>	Baza čierna	kvet, list, plod
<i>Syzygium cumini</i>	Klinčekovec jambolanový (čierna slivka)	semeno
<i>Tilia europa</i>	Lipa európska	plod
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Brusnica čučoriedková	kvet, list, vňať
<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	Brusnica obyčajná	list
<i>Zea mays</i>	Kukurica siata	čnelka

okrem hypoglykemizujúceho účinku taktiež popísané aj zníženie hladiny oxidačného stresu, celkového cholesterolu, triacylglycerolov a schopnosť upravovať aktivitu antioxidantných enzýmov superoxidodismutázy, katalázy a glutatiónereduktázy. V štúdiách s Klinčekovcom jambolanovým (*Syzygium cumini*), ktorý je známy aj ako čierna slivka, bol dokázaný pokles enzýmu adenosín-deaminázy ako kľúčového enzýmu v metabolizme purínov, imunitných odpovediach a aktivite peptidázy. Predpokladá sa, že týmto mechanizmom účinku by sa mohol zúčastňovať na modulácii bioaktivity inzulínu. Podávanie Vtáčieho zobu obtusifolium (*Ligustrum obtusifolium*) diabetickým potkanom okrem výrazného hypoglykemizujúceho účinku významne upravilo hladinu pečenej glutatión-S-trasferázy, superoxidodismutázy a xantinoxidázy. Okrem toho inhiboval peroxidáciu tukov, intracelulárny edém a vznik vakuol v B-bunkách Langerhansových ostrovčekov pankreasu. Zaujímavé sú výsledky s vodným extraktom kôry Francúzskej borovice (*Pinus maritima*), ktorá je súčasťou fytofarmaka Pycnogenol, na diabetickú mikroangiopatiu, úpravu homeostázy glukózy a ochranu endotelu pred oxidačným stresom zvýšením hladín glutatiónereduktázy, glutatiónereduktázy, normalizácii hladín katalázy v srdci, a tým poklesu oxidačného poškodenia v dôsledku peroxidácie tukov. Predpokladá sa, že interaguje s voľnými radikálmi, viaže sa na ich bielkoviny, a tým zabraňuje poškodeniu buniek. Postprandiálnu glykémiu znižuje pravdepodobne inhibíciou alfa-glukozidázy. Flavonoidy obsiahnuté v kôre a listoch indického stromu Krídlok vakovité (*Pterocarpus marsupium*) mali v štúdiách na laboratorných potkanoch regeneračný vplyv na B-bunky Langerhansových ostrovčekov pankreasu. Ayurvédská medicína využíva pri liečbe DM2T vodu odstatu v nádobách vyrobených z dreva. Šupka z ovocia divo rastúceho indického stromu Garcinia kambodžská (*Garcinia cambogia*) ovplyvňuje metabolizmus cukrov a tukov pôsobením kyseliny hydroxycitrónovej, ktorá zvyšuje syntézu glykogénu v pečeni a pravdepodobne týmto mechanizmom účinku odstraňuje pocit hladu, navodzuje pocit sýtosti a ovplyvňuje homeostázu glukózy. Znižuje aj hladinu cholesterolu a vplyvom sérotonínu efektívne ovplyvňuje aj psychiku.

### Bylinné čaje pre diabetikov

V súčasnosti sú v lekárňach dostupné mnohé čaje vhodné pre diabetikov, ktoré sú zložené z rôznych kombinácií liečivých rastlín s hypoglykemizujúcim účinkom. Najčastejšie používané čaje sú DIAbetický čaj (Agrokarpaty), Čučoriedka obyčajná (Agrokarpaty), Čaj Stop cukor (Dr. Popov), Bylinná zmes pre diabetikov so sladidlom zo stévie (FytoPharma), Bylinný čaj Eudiaben so škorice (FytoPharma), Eudiaben (FytoPharma), Diabetický čaj (Herbex), Diabetan pre diabetikov (Leros), Glukoherbal s gymnemou (Leros), Čaj pre diabetikov (Leros), Diabetická bylinná zmes (Plus Lekáreň), Čaj bylinkára diabetický (Mediate) a v ostatnom období hlavne Nutraceutica Gurmar čaj (PharmDr. Jozef Zima). O hypoglykemi-

zujúcom účinku liečivých rastlín, korenín, zeleniny, húb, obilnín, ale aj ovocia ako produktov kríčkov a stromov je potrebné vedieť a myslieť na to pri efektívnej liečbe, edukácii a zostavovaní jedálneho lístka a komplexného liečebného plánu pre diabetikov všetkých typov. V súvislosti s globalizáciou trhu sú prostredníctvom lekární alebo internetového predaja dostupné a diabetikmi používané mnohé liečivé rastliny, fytofarmaká a výživové doplnky ordinované v zahraničí v rámci postupov alternatívnej liečby.

### Záver

Treba si však plne uvedomiť, že liečba liečivými rastlinami a fytofarmakami je len podporná liečba, ktorá u niektorých foriem DM môže byť použitá v kombinácii s perorálnymi alebo injekčnými antidiabetikami, inzulínom alebo ako doplnok diabetickej diéty, fyzickej aktivity a režimových opatrení. Je však nutné zdôrazniť, že žiadne liečivé rastliny nenahrádzajú farmakologickú a nefarmakologickú liečbu, ale môžu pôsobiť spolu s nimi za prísnej kontroly celkového klinického stavu, biochemických parametrov a možných interakcií s inými liekmi. Medzi najčastejšie interakcie patrí interakcia Cesnaku kuchynského (*Allium sativum*) s perorálnymi antidiabetikami, ktorej výsledkom môže byť potenciácia účinku a ťažká hypoglykémia. Nemožno však zabudnúť ani na možný hypoglykemizujúci účinok marihuany ako drogy z usušených listov, plodov alebo kvetov Konope siatej (*Cannabis sativa*) a jej toxické účinky. Riziká každej interakcie sa zvyšujú kúpou rôznych výživových doplnkov, ktoré sú bez vedomia diabetológa pridávané k farmakologickej liečbe, hlavne Ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) a Ginka dvojlaločného (*Ginkgo biloba*). K veľkým rizikám samoliečby patrí aj nesprávna kombinácia liečivých rastlín pri príprave čajových zmesí. Len pri vhodnom a správnom používaní liečivých rastlín a fytofarmák je možné očakávať priaznivý účinok takejto podpornej liečby.

*Andrea Bukovská neobdržala v posledných troch rokoch žiadne honoráre za prednášky alebo konzultácie od farmaceutických spoločností.*

### Literatúra

1. Bailey C J, Day C. Traditional Plant Medicines as Treatment for Diabetes. *Diab Care* 1989; 12(8): 553–564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.12.8.553>>.
2. Bopp A, De Bona KS, Bellé LP et al. Syzygium cumini inhibits adenosine deaminase activity and reduces glucose levels in hyperglycemic patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23(4): 501–507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00700.x>>.
3. Bukovská A. Farmakognózia v diabetologickej praxi. *Farm Lab* 2009; 1(2): 18–21.
4. Bukovská A, Galajda P, Mokáň M. Edukácia a sociálne poradenstvo v diabetológii. P+M: Turany 2014. ISBN 978–80–89694–04–4.
5. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P et al. Improvement of diabetic microangiopathy with pycnogenol: A prospective, controlled study. *Angiology* 2006; 57(4): 431–436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0003319706290318>>.
6. Červenka M. Mini atlas húb. 4. vyd. ČSTK PressFoto: Bratislava 1983.

7. Day C. Hypoglycaemic plant compounds. *Pract Diabetes Int* 1995; 12(6): 269–271. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/pdi.1960120612>>.
8. Deokate UA, Khadabadi SS. Pharmacology and phytochemistry of *Coccinia indica*. *Pharmacophore* 2012; 3(11): 179–185.
9. Informace dostupné z WWW: <<https://www.cukrovka.cz/leci-ve-rostliny-a-cukrovka>>.
10. Gao D, Li Q, Liu Z et al. Antidiabetic potential of *Rhodiola sachalinensis* root extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009; 31(6): 375–381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1358/mf.2009.31.6.1380457>>.
11. Jančovičová A. Malý atlas liečivých rastlín do lekárne. Herba: Bratislava 2006. ISBN 80–89171–34–6.
12. Janková S, Drobná V, Slažneva J. Oxidačný stres ako hlavný faktor vzniku diabetických komplikácií. *Farm Obz* 2011; 80(4): 112–116.
13. Korbelař J, Endris Z, Krejča J. Naše rastliny v lekárství. 2. vydání. SZdN: Praha 1968.
14. Lee SI, Oh SH, Park KY et al. Antihyperglycemic effects of fruits of *privet* (*Ligustrum obtusifolium*) in streptozotocin-induced diabetic rats fed high fat diet. *J Med Food* 2009; 12(1): 109–117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2007.0000>>.
15. Maritim AC, Dene BA, Sanders RA et al. Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin-induced 5diabetic rats. *J Biochem Molecular Toxicol* 2003; 17(3): 193–199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbt.10078>>.
16. Mika K. Fytoterapia pri poruchách látkovej premeny – cukrovke. Naše liečivé rastliny 1995; 32(1): 3–9.
17. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia u pacientov s diabetes mellitus. P+M: Martin 2019. ISBN 978–80–972594–5–7.
18. Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. P+M: Martin 2008. ISBN 978–80–969713–9–8.
19. Saeed H, Husseini FH, Larijani B et al. The hypoglycemic effect of *Juglans regia* leaves aqueous extract in diabetic patients: A first human trial. Dostupné z DOI: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3913956/>>.
20. Sharma N, Garg V. Antidiabetic and antioxidant potential of ethanolic extract of *Butea monosperma* leaves in alloxan-induced diabetic mice. *Indian J Biochem Biophys* 2009; 46(1): 99–105.
21. Schäfer A, Högger P. Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (Pycnogenol) effectively inhibit alpha-glucosidase. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(1): 41–46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2006.10.011>>.
22. Xue H, Qiao J, Meng G et al. Effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on hemodynamic and antioxidation in T2DM rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2010; 35(3): 339–343. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4268/cjcmm20100318>>.
23. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ et al. Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes. *Diab Care* 2003; 26(4): 1277–1294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.4.1277>>.

# Novšie štúdie a analýzy výsledkov liečby empagliflozínom

## Recent studies and analyses of the results of empagliflozin treatment

Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

✉ doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. | martinkaemil@hotmail.com | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 30. 11. 2020

Prijaté po recenzii 7. 12. 2020

### Abstrakt

Od RCT štúdie EMPA-REG OUTCOME už uplynulo 5 rokov a empagliflozín sa v ich priebehu etabloval ako efektívny a bezpečný liek znižujúci glykémiu nezávisle od sekrécie inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín u všetkých pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Stal sa tiež silne odporúčanou voľbou u pacientov s kardiovaskulárnym (KVO) a/alebo renálnym ochorením, a preferovanou liečbou u pacientov s vysokým rizikom KVO, s cieľom redukcie mortality z kardiovaskulárných (KV) príčin, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie (hSZ), ako aj vzniku novej a progresie existujúcej chronickej choroby obličiek (CKD). RWE (Real World Evidence/z reálnej klinickej praxe) štúdia EMPRISE potvrdila KV-benefit redukcie mortality a hSZ aj v bežnej klinickej praxi. Neskoršie subanalýzy štúdie EMPA-REG OUTCOME, ktoré boli nedávno prezentované aj na významných celosvetových diabetologických kongresoch ADA a EASD, poukázali aj na ďalšie priaznivé medicínske ale aj ekonomické parametre. Tieto poznatky ešte viac zdôvodňujú a podporujú význam liečby inhibítormi SGLT2 a ich preferenciu.

**Kľúčové slová:** empagliflozín – EMPA-REG OUTCOME – EMPRISE

### Abstract

5 years after the RCT of the EMPA-REG OUTCOME study, Empagliflozin has established itself not only as an effective and safe drug that lowers glycemia independent of insulin secretion and insulin sensitivity of tissues in all patients with type 2 diabetes mellitus, but also as the strongly recommended choice in patients with cardiovascular (CVD) and/or renal disease, and the preferred treatment in patients at high risk of heart disease, with the aim of reducing heart failure, hospitalization for heart failure (hHF), as well as the onset of and progression of the existing chronic kidney disease (CKD). The RWE (real world evidence) study EMPRISE has confirmed the CV benefit of the reduction of mortality and hospitalization for HF, and also in routine clinical practice. Subsequent sub-analyses of the EMPA-REG OUTCOME study, which were recently presented at the major ADA and EASD world congresses, also pointed to other favorable medical as well as economic parameters. These findings further substantiate and support the importance of iSGLT-2 treatment and its preference in therapeutic approaches.

**Key words:** empagliflozin – EMPA-REG OUTCOME – EMPRISE

## Prečo bol rok 2015 pre diabetológiu prelomový?

Diabetológia v rokoch 2000–2015 je možné označiť za obdobie nenaplnených očakávaní, a to hlavne z pohľadu možností ovplyvnenia kardiovaskulárnej (KV) morbidity a mortality. Aj keď sme vedeli, že úprava glykémie vedie k redukcii rozvoja mikrovaskulárných komplikácií, jej efekt na makrovaskulárne (kardiovaskulárne) ochorenia (KVO) zostával nejasný, a zúfalá snaha o normalizáciu glykémie sa dokonca ukázala skôr ako riziková [19]. V tom období síce boli vyvinuté nové farmaká, ako glitazóny, glitazary, a gliptíny, tie však napokon nenaplnili očaká-

vania KV-benefitu. Ba naopak, ukázalo sa, že niektoré môžu riziko, najmä srdcového zlyhávania dokonca zvyšovať [3,4,11,13,23]. A tak všetky nové molekuly museli podľa požiadaviek FDA a EMA prejsť testom KV-bezpečnosti, terapeutické štandardy sa zacyklovali v glukocentricom prístupe a napriek intenzívnej kontrole hlavných rizikových faktorov pretrvávalo výrazné reziduálne riziko [3].

V rokoch 2012–2014 sa objavili ďalšie nové molekuly, inhibítory SGLT2 (iSGLT2) kotransportu, ktoré však získavali kladné stanovisko regulačných agentúr len veľmi neochotne, a to vzhľadom k obavám z urogenitálnych

zápalov a poškodenia obličiek. Napokon boli akceptované len vzhľadom k novému mechanizmu účinku na úpravu glykémie nezávislého od vlastnej sekrecie inzulínu aj citlivosti tkanív na inzulín, vylučovaním glukózy do moču. Samozrejme aj tieto farmaká museli dokázať svoju kardiovaskulárnu bezpečnosť.

## Štúdia EMPA-REG OUTCOME

### Empagliflozín a kardiovaskulárne ukazovatele

Štúdia EMPA-REG OUTCOME [25] bola prelomová štúdia, ktorej cieľom bolo zistiť, či pridanie empagliflozínu v porovnaní s placebom k štandardnej liečbe ovplyvní incidenciu KV-príhod. Podľa požiadaviek amerického Úradu pre potraviny a liečivá FDA (US Food and Drug Administration) bola zrealizovaná na vysokorizikovej skupine pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s už prítomným KVO. Výsledky boli prekvapujúce a boli prijaté s obrovským nadšením. Liečba empagliflozínom preukázala signifikantnú redukciu relatívneho rizika v primárnom kombinovanom ukazovateli, ktorý pozostával z úmrtia z KV-príčin, nefatálneho infarktu myokardu (IM) a nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP). Keď sa efekt hodnotil na jednotlivé zložky, ukázalo sa, že kľúčovým parametrom výsledku je redukcia úmrtia z KV-príčin, a to s redukciami kumulatívnej miery rizika až o 38 %, s vysokou štatistickou významnosťou. Nečakané poznanie priniesli aj sekundárne analýzy, ktoré ukázali, že liečba empagliflozínom sa spájala s významnou redukciami potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (-35 %), ako aj hospitalizácií alebo úmrtia z dôvodu srdcového zlyhávania (-39 %) [25].

### Empagliflozín a chronická choroba obličiek

Krátko na to prišlo ďalšie dôležité zistenie. Ukázalo sa, že liečba empagliflozínom viedla aj k signifikantnej redukcii kombinovaného ukazovateľa pozostávajúceho z progresie chronickej choroby obličiek zložené z objavenia sa makroalbuminúrie, zdvojnásobenia kreatinínu a glomerulárnej filtrácie < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, potreby dialýzy alebo renálneho úmrtia s redukciami kumulatívnej miery rizika až o 39 %, pričom signifikantný pokles bol zistený aj vo všetkých zložkách samostatne, čo poukazovalo, že empagliflozín znižoval tak riziko novej, ako aj progresiu jestvujúcej chronickej choroby obličiek, pričom opäť, aj tu sa prejavil ako nový spôsob renoprotektívneho mechanizmu navyše k vyťaženej liečbe ACE-inhibítormi a santonami, ktoré boli do tej doby prakticky jedinými efektívnymi nefroprotektívnymi farmakami [24].

### Empagliflozín a priaznivý efekt na srdcové zlyhávanie

Priaznivý efekt na srdcové zlyhávanie je možné považovať za zistenie zásadného významu, pretože srdcové zlyhanie (SZ) u pacientov s DM2T je komplikáciou, ktorou podľa viacerých údajov trpí viac ako 1 z 5 pacientov s DM2T starších ako 65 rokov a upozorniť treba

aj na srdcové zlyhávanie, ktoré sa u diabetikov rozvinie bez predošlého aterosklerotického KVO, hypertenzie či chlopňových chýb a jeho vysoké riziko je už v prediabetickom štádiu. Navyše, prítomnosť SZ u pacienta s diabetom je jednou z najčastejších príčin hospitalizácie, zásadným spôsobom zhoršuje kvalitu života a mortalitnú prognózu, a čo je tiež veľmi dôležité mnohé antidiabetiká majú negatívny efekt na SZ (glitazóny, saxagliptín, alogliptín, sulfonylurea) alebo sú kontraindikované pri SZ [3,4,11,13,23].

Ako ukázali nedávne analýzy štúdie EMPA-REG OUTCOME prezentované na ADA 2020, KV-benefit empagliflozínu sa preukázal už veľmi skoro po iniciácii liečby [22]. Redukcia hospitalizácií pre SZ sa uplatňovala už od 17. dňa liečby a pretrvávala počas celého priebehu štúdie [23]. Efekt bol nezávislý od stavu glykemickej kontroly a prejavoval sa bez ohľadu na to, či pacient mal alebo nemal už predtým známe SZ [25]. Rovnako sa nezvyčajne skoro prejavil aj mortalitný benefit empagliflozínu. Pomer rizík (hazard ratio – HR) vrátane horného konfidenčného intervalu (CI) klesol pri liečbe empagliflozínom oproti placebo pod 1,0 už počas prvých 2 mesiacov a ako signifikantne nižší pretrvával počas celého priebehu štúdie [22], bol nezávislý od charakteru konkrétneho KVO a dosiahol sa v teréne už predtým vyťaženej liečby hlavných rizikových faktorov [25].

## Štúdia EMPRISE

Štúdia EMPRISE je RWE (Real-World Evidence/reálna klinická prax) štúdia, a teda reprezentuje výsledky liečby empagliflozínom v podmienkach bežnej klinickej praxe. Vychádza z údajov databáz v USA. Spektrum hodnotených pacientov bolo rovnaké ako spektrum pacientov, ktorí bežne navštevujú ambulancie. KVO malo 25 % pacientov, teda tri štvrtiny pacientov ešte KVO nemali prítomné, resp. mali zvýšené KV-riziko. SZ malo 5,4 % pacientov [16–18]. Štúdia trvale prebieha a pravidelne sa robia priebežné analýzy. Analýza v 3. roku skúmala výsledky v 2 kohortách. V 1. kohorte porovnávala analyzované parametre medzi pacientmi, u ktorých bola v sledovanom období začatá liečba empagliflozínom vs inhibítormi DPP4 (iDPP4) – tu dominoval sitagliptín, ktorý má podobne ako linagliptín potvrdenú KV-bezpečnosť, pričom v každej skupine bolo zaradených viac ako 39 000 pacientov [16–18]. V 2. kohorte štúdia porovnávala výsledky medzi pacientmi liečenými empagliflozínom vs agonistami GLP1-receptorov (GLP1 RA). V každej skupine bolo zaradených takmer po 56 000 pacientov. Pre zrovnanie súborov bola v oboch kohortách použitá metóda Propensity Score Matching s použitím viac ako 140 premenných v pomere 1 : 1.

### Empagliflozín vs iDPP4

Výsledky interim analýzy ukázali, že porovnaním analyzovaných parametrov u pacientov liečených empagliflozínom vs pacientov liečených iDPP4 sa v súlade s výsledkami randomizovaných štúdií zistila signifikantne nižšia miera mortality pacientov liečených empagliflo-



zínom až o 48 % a akútneho poškodenia obličiek o 36 % [16–18]. Rovnako, v súlade s RCT bola signifikantne nižšia aj kumulatívna incidencia potreby hSZ (podľa záznamu v dokumentácii), a to až o 49 %, pričom účinok empagliflozínu na hSZ bol konzistentný. Čo je však pozoruhodné, nelíšil sa medzi pacientmi s predtým prítomným vs neprítomným KVO [16–18]. Ako ukázali nedávne analýzy u pacientov vo veku > 66 rokov prezentované aj na kongrese ADA 2020, obdobný benefit vo väčšine sledovaných ukazovateľov bol dokumentovaný aj u starších pacientov, keď okrem významne nižšej potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie bola v skupine pacientov liečených empagliflozínom aj nižšia miera mortality z akejkoľvek príčiny a tiež modifikovaný kombinovaný ukazovateľ pozostávajúci z nefatálneho IM, nefatálnej CMP, mortality z akejkoľvek príčiny, v rámci ktorého signifikantnú mieru nadobudla aj redukcia vyskytu ischemickej alebo hemoragickej CMP [16–18].

### Empagliflozín vs GLP1 RA

Pri porovnaní pacientov, ktorí boli liečení empagliflozínom vs GLP1 RA, bola aj v tomto prípade pri liečbe empagliflozínom zistená signifikantne nižšia incidencia hSZ (či už išlo o hlavnú alebo širšiu diagnózu v hospitalizačnej správe pri prepustení), pri rovnakom efekte na mieru incidencie aterosklerotických príhod [16–18].

### Najnovšie analýzy výsledkov štúdie EMPA-REG OUTCOME: nové poznatky o terapeutickom benefite empagliflozínu

Terapeutický benefit empagliflozínu sa ešte prehľbuje, ak sa analyzuje výskyt nielen prvej, ale výskyt všetkých epizód KV-príhod. Kým doterajšie analýzy štúdie EMPA-REG OUTCOME vyhodnocovali a publikovali iba prvé KV-príhody, mnohí pacienti prekonal viacero príhod, a preto analýza „času do prvej príhody“ môže podhodnocovať dopad ochorenia na pacienta, ako aj dopad na využívanie prostriedkov zdravotnej starostlivosti. S cieľom zlepšiť presnosť odhadu celkovej efektivity a dlhodobého benefitu liečby pre pacienta, McGuire et al [9] formou post hoc analýzy hodnotili nielen prvé, ale aj opakované príhody zaznamenané v štúdiu EMPA-REG OUTCOME. Analýza ukázala, že liečba empagliflozínom prispieva k signifikantnej redukcii KV-príhod. Pri kombinovanom ukazovateli zloženom z nefatálneho IM, nefatálnej CMP a úmrtia pre KV-príčinu (3P-MACE) o 22 %, pri kombinovanom ukazovateli zloženom z nefatálneho IM, nefatálnej CMP, úmrtia pre KV-príčinu a hospitalizácií pre nestabilnú angina pectoris o 18 %, pri hlavných koronárnych príhodách (nefatálny IM alebo koronárna revaskularizácia) o 20 %, pri rozšírených koronárnych príhodách (nefatálny IM, koronárna revaskularizácia, hospitalizácia pre nestabilnú angina pectoris) o 17 % a pri samotnom nefatálnom IM o 21 %. Liečba empagliflozínom súčasne a vysoko signifikantne znižovala hSZ o 42 %, hospitalizácie pre hSZ a úmrtie pre KV-príčinu o 44 %, všetky prípady hospitalizácií o 17 % a tiež úmrtia pre KV-príčinu samostatne o 38 % a úmrtia z akejkoľvek príčiny o 31 % [9]. V porovnaní s re-

dukciou prvej príhody, predstavovala redukcia všetkých príhod v rámci kombinovaného ukazovateľa 3P-MACE (pri rovnakom počte zaradených pacientov) až 22 % (v oboch prípadoch signifikantný rozdiel). A podobne, v porovnaní s redukcii počtu prvých príhod IM o 13 % (u ktorých nebol dosiahnutý signifikantný rozdiel), celkový počet príhod IM dosiahol pri liečbe empagliflozínom signifikantnú redukciu o 21 % [9]. Podobný efekt bol zistený aj pri porovnaní prvej a celkového počtu hlavných koronárnych príhod. Prospech liečby empagliflozínom sa ešte prehľbil aj pri redukcii hSZ, keď zatiaľ čo pri analýze prvej príhody hSZ predstavoval 35 %, pri celkovom počte hSZ predstavoval pokles až o 42 % (v oboch prípadoch s vysokou signifikantnosťou rozdielu) a tiež pri analýze prvej a všetkých príhod zloženého ukazovateľa pozostávajúceho z hSZ a úmrtia z KV-príčin, a to z 34 % vs 44 % (v oboch prípadoch s vysokou signifikantnosťou rozdielu v prospech empagliflozínu). A napokon, k zvýrazneniu signifikantného terapeutického benefitu v prospech liečby empagliflozínom došlo aj pri hospitalizáciách z akejkoľvek príčiny. Terapeutický benefit empagliflozínu sa teda z celkovým počtom príhod ešte zvyšoval [9].

### Ďalšie nedávno ukončené a pokračujúce RCT štúdie s empagliflozínom

V posledných mesiacoch boli prezentované aj pozoruhodné výsledky ďalších RCT (Randomized Controlled Trial/randomizovaných kontrolovaných) štúdií s iSGLT2 [2,5,10,20]. Medzi takéto nedávno ukončené, resp. pokračujúce patria aj štúdie s empagliflozínom – EMPE-ROR-REDUCED [2], resp. prebiehajúca EMPA-Kidney. Tieto štúdie boli dizajnované priamo na pacientov s prítomným srdcovým zlyhávaním alebo chronickou chorobou obličiek, a tie ktoré už boli ukončené, preukázali priaznivý účinok liečby na obe ochorenia a to tak u pacientov s DM2T ako aj bez diabetu. To ešte viac zdôrazňuje hodnotu týchto farmák a otvára priestor k zaskomponovaniu iSGLT2 aj do terapeutických schém oboch ochorení, čo zrejme bude ďalší zásadný krok úprav paradigiem liečby [2,5,10,20].

### Postavenie iSGLT2 v aktuálnom referenčnom terapeutickom odporúčaní.

Podľa aktuálneho odporúčania referenčných terapeutických odporúčaní EASD/ADA 2019/2020 u pacientov s prítomným KVO, SZ alebo prekonanou KV-príhodou alebo chronickou chorobou obličiek sú iSGLT2 dôrazne odporúčané, s cieľom redukcie kardiovaskulárnej aj celkovej mortality, hSZ a redukcie progresie chronickej choroby obličiek [1,20]. Okrem toho, iSGLT2 sú považované za preferovaný výber farmakologickej liečby aj do primárnej prevencie, teda už do najskorších krokov liečby u pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým rizikom, hoci ešte bez rozvinutého KVO, ako aj u pacientov s prejavmi SZ alebo chronickej choroby obličiek, a to so zdôraznením, že rozhodovanie nemá byť podmienené len hodnotou HbA<sub>1c</sub>, ale aj ako kardiopro-

tektívna a nefroprotektívna liečba [1,20]. Pokiaľ pacient v čase pridávania iSGLT2 alebo GLP1 RA je už liečený dvoj- alebo viackombináciou antidiabetík, resp. už dosiahol cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub>, odporúča sa ako prevenciu hypoglykémie zredukovať, resp. ukončiť iné farmakum, napríklad sulfonylureu, glinid, inzulín a pod [1].

### Ďalšie nové analýzy štúdie EMPAREG-OUTCOME prezentované na kongrese ADA 2020 a EASD 2020

#### Empagliflozín a časový začiatok KV-benefitu

Post-hoc analýza štúdie EMPA-REG OUTCOME autorov Verma et al [22] bola zameraná na vyhodnotenie priaznivých KV-účinkov v priebehu trvania liečby empagliflozínom. Autori ukázali, že redukcia hSZ sa uplatňuje už od 17. dňa liečby, redukcia kombinovaného ukazovateľa zloženého z úmrtia pre KV-príčinu a/alebo hSZ už od 27. dňa liečby a redukcie samotného úmrtia pre KV-príčinu už od 59. dňa liečby. Tieto výhody pretrvávali počas celého priebehu liečby [22]. Výsledky analýzy tak poukazujú, že priaznivý účinok liečby empagliflozínom na redukciu hSZ a úmrtia pre KV-príčinu sa objavujú už v priebehu niekoľkých týždňov od jej začatia.

#### Empagliflozín a redukcia rizika hospitalizácií a mortality z akejkoľvek príčiny

Post hoc analýza štúdie EMPA-REG OUTCOME autorov Inzucchi et al [7] ukázala, že pri liečbe empagliflozínom s mediánom trvania 2,6 roka a sledovaní s mediánom 3,4 roka, empagliflozín signifikantne redukoval riziko všetkých príhod/hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a úmrtí z akejkoľvek príčiny o 19 %, pričom spomedzi hospitalizácií boli najčastejšou príčinou KVO, infekcie a ochorenia nervového systému. S cieľom prevencie jednej príhody úmrtia alebo hospitalizácie bolo potrebné liečiť 5,4 pacientov počas 3 rokov (Number Needed to Treat – NNT) [7].

#### Empagliflozín a iniciálny prechodný pokles glomerulárnej filtrácie (eGF)

Asi u 1 zo 4 pacientov liečených iSGLT2 vrátane empagliflozínu dochádza k iniciálnemu avšak prechodnému poklesu glomerulárnej filtrácie (eGF), čo sa dáva do súvislosti s hemodynamickými zmenami. Tento efekt je približne 2-krát častejší než pri podávaní placebo. Pokles je však prechodný a následne sa eGF upravuje a v ďalšom priebehu sa pokles oproti placebo spomaľuje, čo v konečnom efekte vedie k spomaleniu poklesu eGF a progresie nefropatie (podobne ako pri liečbe inhibíciou RAAS). Otázkou post-hoc analýzy štúdie EMPA-REG OUTCOME autorov Inzucchi S et al [7] bolo, či iniciálny pokles eGF môže súvisieť so základnými charakteristikami pacienta a či tento pokles a jeho miera (> 10 % vs 0–10 % vs bez poklesu) ovplyvňuje preukázanú redukciu úmrtia pre KV-príčinu a spomalenie progresie nefropatie. Analýza ukázala, že na pokles eGF o > 10 % sú náchylnejší pacienti s pokročilejším ochorením obličiek, ako aj pa-

cienti na diuretickej liečbe. Tento efekt však neovplyvňoval benefit liečby empagliflozínom [6].

#### Empagliflozín a liečba inzulínom

V podskupinovej analýze štúdie EMPA-REG OUTCOME [21] autori ukázali, že liečba empagliflozínom oddaľuje potrebu iniciácie liečby inzulínom u predtým inzulínom neliečených pacientov s DM2T a KVO, a to až o 54 %. Analýza ukázala, že liečba empagliflozínom prispieva k signifikantnej redukcii KV-príhod. Pri kombinovanom ukazovateli zloženom z nefatálneho IM, nefatálnej CMP a úmrtia pre KV príčinu (3P-MACE) o 22%, pri kombinovanom ukazovateli zloženom z nefatálneho IM, nefatálnej CMP, úmrtia pre KV-príčinu a hospitalizácií pre nestabilnú angina pectoris o 18 %, pri hlavných koronárnych príhodách (nefatálny IM alebo koronárna revaskularizácia) o 20 %, pri rozšírených koronárnych príhodách (nefatálny IM, koronárna revaskularizácia, hospitalizácia pre nestabilnú angina pectoris) o 17 % a pri samotnom nefatálnom IM o 21 %. Empagliflozín teda efektívne oddaľoval potrebu začatia liečby inzulínom, obzvlášť u pacientov s trvaním diabetu do 5 rokov. Tento efekt by mohol okrem iného prispievať aj k redukcii výskytu hypoglykémie a prírastku na hmotnosti [21].

#### Empagliflozín a obštrukčné spánkové apnoe

U pacientov s DM2T, obzvlášť obéznych je pomerne častým nálezom obštrukčné spánkové apnoe. V súbore pacientov EMPA-REG OUTCOME bol jeho výskyt 5,6 %, pričom častejšie išlo o mužov. V exploratívnej analýze štúdie EMPA-REG OUTCOME autorov Neeland et al [14] viedla liečba empagliflozínom u týchto pacientov k väčšiemu poklesu telesnej hmotnosti (TH). U tých, ktorí nemali spánkové apnoe, viedla liečba empagliflozínom k redukcii jeho nového výskytu o 52 %, pričom tento efekt sa javil nezávisle od rizikových faktorov spánkového apnoe [14].

#### Empagliflozín a zdravotno-ekonomické ukazovatele

Výsledky štúdie EMPRISE sú zaujímavé aj z hľadiska nákladov hradenej zdravotnej starostlivosti a ekonomickej argumentácie, keď podľa analýzy Najafzadeh et al [12] sa liečba empagliflozínom spájala aj s nižšou mierou potreby hospitalizácií z akýchkoľvek príčin o 22%, s nižšou mierou potreby návštev urgentného príjmu o 20 % ako aj s kratším trvaním hospitalizácie o 1,4 dňa [12].

#### Záver

V súhrne teda možno konštatovať, že po 5 rokoch od RCT štúdie EMPA-REG OUTCOME sa empagliflozín etabloval nielen ako efektívny a bezpečný liek znižujúci glykémiu nezávisle od sekrécie inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín u všetkých pacientov s DM2T, ale tiež ako s dôrazom odporúčaná voľba u pacientov s kardiovaskulárnym a/alebo renálnym ochorením, a preferovaná liečba u pacientov s vysokým rizikom KVO, s cieľom redukcii KV-mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, ako

aj vzniku novej alebo progresie jestvujúcej chronickej choroby obličiek. RWE štúdia EMPRISE potvrdila KV-benefit redukcie mortality a hSZ aj v bežnej klinickej praxi. Neskôršie subanalýzy štúdie EMPA-REG OUTCOME, ktoré boli nedávno prezentované aj na významných celosvetových diabetologických kongresoch ADA a EASD, poukázali aj na ďalšie priaznivé medicínske ale aj ekonomické parametre. Tieto poznatky ešte viac zdôvodňujú a podporujú význam liečby iSGLT2 a ich preferenciu v terapeutických postupoch.

## Literatúra

1. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update 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* 2020; 63(2): 221–228. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>>. *Diabetes Care* 2020 ; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dci19-0066>>.
2. Butler J, Packer M, Anker SD et al. Empagliflozin for the treatment of chronic heart failure and a reduced ejection fraction in patients with and without diabetes: new results of the EMPEROR-Reduced trial. EASD 2020. Dostupné z DOI: <<https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html>>.
3. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59(11): 2298–2307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>>.
4. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015; 385(9982): 2107–2117. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61402-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61402-1)>.
5. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.
6. Inzucchi SE, Kraus BJ, Weir MR et al. 132-LB: Implications of Initial eGFR Response to Empagliflozin Treatment Effects. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16; Chicago, IL, USA. Virtual Meeting. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-132-LB>>.
7. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al. 131-LB: Empagliflozin Reduces the Total Burden of All-cause Hospitalizations. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-131-LB>>.
8. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL et al. Implications of initial EGFR response to empagliflozin treatment effects. ePoster 559. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. Dostupné z WWW: <[www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/implications-of-initial-egfr-response-to-empagliflozin-treatment-effects-7ca411cf-d906-4e07-a99b-a0d-636d4404d](http://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/implications-of-initial-egfr-response-to-empagliflozin-treatment-effects-7ca411cf-d906-4e07-a99b-a0d-636d4404d)>.
9. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12): 949–959. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)>.
10. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
11. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular Safety Of Sulfonylureas: A Meta-Analysis Of Randomised Clinical Trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(10):938–953. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12116>>.
12. Najafzadeh M, Pawar A, Déruaz-Luyet A et al. PDB128 Reduced healthcare utilization in patients using empagliflozin: an interim analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) study. *Value Health* 2019; 22: S161.
13. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2457–2471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa072761>>.
14. Neeland IJ, Eliasson B, Kasai T et al. 1128-P: Empagliflozin and Obstructive Sleep Apnea: Exploratory Analysis from the EMPA-REG OUTCOME® Trial. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-1128-P>>.
15. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
16. Paterno E, Pawar A, Lily G et al. 133-LB: Cardiovascular outcomes in older adults initiating Empagliflozin vs DPP4 inhibitors and GLP1 receptor agonists: a subgroup analysis from the EMPRISE study. Poster. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. Dostupné z WWW: <<https://doi.org/10.2337/db20-133-LB>>.
17. Paterno E, Pawar A, Lily G et al. 134-LB: Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study. Poster. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-134-LB>>.
18. Paterno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care A First Analysis From the EMPRISE Study. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
19. [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group]. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>>.
20. Schernthaner G, Shehadeh, N, Ametov AS et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1):185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1186/s12933-020-01154-w>>.
21. Vaduganatham M et al. 30\_OR. Empagliflozin delays need for insulin initiation in patients with and lowers insulin requirements in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Finding from EMPA-REG OUTCOME. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-30-OR>>.
22. Verma S, Leiter LA, Sharma A et al. 28-OR: How early after treatment initiation are the CV benefits of empagliflozin apparent? A post hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-28-OR>>.
23. Verma S, Goldenberg RM, Bhatt DL et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 2017; 5(1): E152-E177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20160058>>.
24. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 374: 323–334. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1515920>>.
25. 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>>.

# Výsledky štúdie EMPEROR-Reduced: efekt empagliflozínu na srdcové zlyhávanie u pacientov so zníženou ejekčnou frakciou

## Results of EMPEROR-Reduced study: effect of empagliflozin on heart failure in patients with reduced ejection fraction

Ivan Tkáč

Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), IV. interná klinika LF UPJŠ a UN LP Košice

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | [ivan.tkac@upjs.sk](mailto:ivan.tkac@upjs.sk) | [www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim](http://www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim)

Doručené do redakcie 30. 10. 2020

Prijaté po recenzii 24. 11. 2020

### Abstrakt

Štúdie kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti s inhibítormi SGLT2 opakovane ukázali, že tieto preparáty znižujú počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ), ktoré bolo v uvedených štúdiách definované ako sekundárny výsledok. Štúdia EMPEROR-Reduced sa snažila odpovedať na otázku, či inhibítor SGLT2 empagliflozín zníži primárny výsledok (mortalita z KV-príčin alebo hospitalizácia pre SZ) u diabetikov aj nediabetikov so SZ a zníženou ejekčnou frakciou (SZrEF). Prídavná liečba empagliflozínom k predchádzajúcej štandardnej liečbe SZ viedla k signifikantnému zníženiu primárneho výsledku o 25 %. Incidencia hospitalizácií pre SZ bola signifikantne znížená o 30 %. Výsledky štúdie EMPEROR-Reduced replikovali predtým publikované výsledky podobne dizajnovanej štúdie s dapagliflozínom (DAPA-HF). Metaanalýza týchto štúdií ukázala, že inhibítory SGLT2 u pacientov so SZrEF signifikantne znižujú aj kardiovaskulárnu a celkovú mortalitu. Preto by mali byť štandardnou súčasťou liečby SZrEF spolu s betablokátormi, antagonistami mineralokortikoidných receptorov a inhibítormi angiotenzínového receptora/neprilyzínu.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – empagliflozín – inhibítory SGLT2 – srdcové zlyhávanie

### Abstract

The studies of cardiovascular safety with SGLT2 inhibitors have repeatedly shown that these drugs reduce the number of hospitalizations for heart failure (HF) which was defined as a secondary outcome in the above-mentioned studies. The EMPEROR-Reduced study sought to answer the question whether SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces the primary outcome (cardiovascular mortality or hospitalization for HF) in both diabetic and non-diabetic patients with HF and reduced ejection fraction (HFrEF). Add-on treatment with empagliflozin to previous standard HF treatment resulted in a significant 25 % reduction in the primary outcome. The incidence of hospitalizations for HF was significantly reduced by 30 %. The results of the EMPEROR-Reduced study replicated the previously published results of a similarly designed study with dapagliflozin (DAPA-HF). A meta-analysis of these studies showed that SGLT2 inhibitors also significantly reduced cardiovascular and total mortality in patients with HFrEF. Therefore, SGLT2 inhibitors should be a standard part of HFrEF treatment together with beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors.

**Key words:** heart failure – type 2 diabetes mellitus – SGLT2 inhibitors – empagliflozin

### Úvod

Výsledky štúdií kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti a efektivity s inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) opakovane ukázali, že tieto preparáty ako prídavná liečba k iným liekom používaným v liečbe srdcového zlyhá-

vania (SZ) znižujú počet hospitalizácií pre SZ [1–4]. V uvedených štúdiách boli hospitalizácie pre SZ sekundárnym výsledkom štúdie, ktorý nebýva podkladom pre tvorbu terapeutických odporúčaní. Preto boli vykonané štúdie, ktoré sa zameriavali priamo na pacientov s preexistujúcim SZ.

V prvej takejto ukončenej štúdii s dapagliflozínom (DAPA-HF), do ktorej boli zaradení diabetici aj pacienti bez diabetu so srdcovým zlyhávaním a redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF) boli replikované výsledky vo vzťahu k hospitalizáciám pre SZ z predchádzajúcich štúdií KV-bezpečnosti [5]. Výsledky podobne dizajnovanej štúdie Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) boli prezentované na virtuálnom kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) koncom augusta tohto roku a súčasne publikované v časopise New England Journal of Medicine (tab. 1) [6].

### Štúdia EMPEROR-Reduced: dizajn a výsledky

Do štúdie bolo zaradených 3 730 chorých so SZ funkčnej triedy NYHA II-IV a ejekčnou frakciou < 40 %. Polovica pacientov trpela diabetom. Priemerný vek na začiatku štúdie bol 67 rokov a ženy predstavovali 24 % študijnej populácie. 75 % zaradených pacientov malo funkčnú skupinu II (NYHA), 24 % funkčnú skupinu III, zatiaľ čo pacienti s funkčnou skupinou IV reprezentovali menej ako 1 % študijnej populácie. Priemerná ejekčná frakcia bola 27,5 %. Predchádzajúca liečba sledovaných pacientov zodpovedala štandardnej liečbe SZrEF. 85 % chorých užívalo diuretiká, 70 % inhibítory systému renín angiotenzín (RAS), 95 % betablokátory, 70 % antagonisty mineralokortikoidových receptorov (MKA), 20 % inhibítory angiotenzínového receptora a neprilyzínu (ARNI) a 12 % pacientov malo resynchronizačnú liečbu. Pacienti boli randomizovaní na prídavnú liečbu empagliflozínom v dávke 10 mg denne alebo placebom. Primárny výsledok bol kompozit úmrtia z KV-príčin alebo hospitalizácie pre SZ. Medián sledovania bol 16 mesiacov.

Primárny výsledok bol pozorovaný u 19,4 % pacientov v empagliflozínovej skupine a u 24,7 % pacientov v placebovej skupine, čo sa premietlo do pomeru rizík (hazard ratio) 0,75 s 95% intervalom spoľahlivosti (IS) 0,65–0,86 ( $p < 0,001$ ). Efekt bol podobný u diabetikov a pacientov bez diabetu bez ohľadu na konkomitantnú liečbu SZ. Incidencia hospitalizácií pre SZ bola nižšia v empagliflozínovej skupine o 30 % (pomer rizík 0,70; 95% IS 0,58–0,85;  $p < 0,001$ ). Mortalita z KV-príčin bola

numericky nižšia v empagliflozínovej skupine, ale rozdiel nebol štatisticky významný (pomer rizík 0,92; 95% IS 0,75–1,12).

Z ďalších prešpecifikovaných výsledkov boli sledované renálne funkcie a závažné renálne výsledky. Pokles eGFR za 1 rok bol významne nižší v skupine, ktorá užívala empagliflozín v porovnaní s placebom: -0,55 vs -2,28/ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Pacienti užívajúcí empagliflozín mali tiež signifikantne zníženú incidenciu kompozitného renálneho výsledku (reflektujúceho progresiu do terminálnych štádií chronického ochorenia obličiek) na polovicu (pomer rizík 0,50; 95% IS 0,32–0,77). Z nežiadúcich účinkov liečby sa v empagliflozínovej skupine signifikantne častejšie vyskytovali genitálne mykotické infekcie. Výskyt hypotenzie, hypovolémie a hypoglykémie bol porovnateľný s placebom a nevyskytol sa žiadny prípad diabetickej ketoacidózy [6].

### Štúdia EMPEROR-Reduced: výsledky v kontexte predchádzajúcich štúdií s inhibítormi SGLT2

Výsledky štúdií KV-bezpečnosti a efektivity ukázali signifikantný a veľmi konzistentný efekt všetkých štyroch doteraz sledovaných inhibítorov SGLT2 na zníženie počtu hospitalizácií pre SZ. V štúdií s empagliflozínom (EMPA-REG OUTCOME) bolo pozorované zníženie hospitalizácií pre SZ o 35 % [1], v štúdií s kanagliflozínom (CANVAS) o 33 % [2], v štúdií s dapagliflozínom (DECLARE-TIMI 58) o 27 % [3] a v štúdií s ertugliflozínom (VERTIS-CV) o 30 % [4].

Nakoľko signifikantný sekundárny výsledok štúdie sa považuje iba za výsledok vedúci ku generovaniu novej hypotézy, bolo potrebné vykonať cieľené štúdie u pacientov s preexistujúcim SZ. V štúdií s dapagliflozínom (DAPA-HF) viedla liečba dapagliflozínom k signifikantnému zníženiu incidencie primárneho výsledku (hospitalizácia pre SZ, urgentná návšteva ambulancie vyžadujúca intravenóznú liečbu pre SZ alebo úmrtie z KV-príčin) o 26 %. Progresia SZ bola nižšia o 30 % a tiež bolo pozorované signifikantné zníženie mortality KV-príčin o 18 %. Do štúdie bolo zaradených 42 % diabetikov a výsledky v podskupinách diabetikov a nediabetikov boli podobné [5].

Tab. 1 | Najdôležitejšie výsledky štúdie EMPEROR-Reduced

	empagliflozín príhody/1 000 PR	placebo príhody/1 000 PR	pomer rizík (95 % IS)	p
primárny výsledok*	158	210	0,75 (0,65–0,86)	< 0,001
hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie	107	155	0,69 (0,59–0,81)	–
mortalita z KV-príčin	76	81	0,92 (0,75–1,12)	–
celková mortalita	101	107	0,92 (0,77–1,10)	–
kompozitný renálny výsledok#	16	31	0,50 (0,32–0,77)	–

IS – interval spoľahlivosti eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia PR – pacient-roky

\* úmrtie z KV-príčin alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca

# chronická dialýza alebo transplantácia obličiek, pretrvávajúce zníženie eGFR > 40 %, pretrvávajúce hodnoty eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u jedincov z bazálnymi hodnotami eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, alebo pretrvávajúce hodnoty eGFR < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u jedincov s bazálnymi hodnotami eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

I keď študijné populácie v štúdiách DAPA-HF a EMPEROR-Reduced boli podobné, pacienti zaradení do štúdie EMPEROR-Reduced boli o niečo rizikovejší, o čom svedčia nasledovné charakteristiky: Kým priemerná hodnota ejekčnej frakcie v štúdiu DAPA-HF bola 31 %, v štúdiu EMPEROR-Reduced bola iba 27 %. Podobne, medián NT-proBNP v EMPEROR-Reduced bol 1 900 pg/ml, zatiaľ čo v DAPA-HF 1 400 pg/ml. Takíto rizikovejší pacienti sú častejšie hospitalizovaní, a to sa odrazilo na incidencii primárneho výsledku v placebovej skupine, ktorá bola v EMPEROR-Reduced 210/1 000 paciento-rokov, kým v DAPA-HF 156/1 000 paciento-rokov.

Súčasne s publikovaním výsledkov štúdie EMPEROR-Reduced bola publikovaná aj vopred definovaná metaanalýza štúdií DAPA-HF a EMPEROR-Reduced (tab. 2). Metaanalýza ukázala, že liečba inhibítormi SGLT2 signifikantne znížila u pacientov so SZrEF celkovú mortalitu o 13 %, mortalitu KV-príčin o 14 %, hospitalizáciu pre SZ o 31 % a kombinovaný výsledok hospitalizácie pre SZ alebo úmrtia z KV-príčin o 26 %. Efekt sa nelíšil u pacientov s diabetom a bez diabetu [7].

Je potrebné si uvedomiť, že celkové riziko mortality v týchto dvoch štúdiách bolo oveľa vyššie ako v predchádzajúcich štúdiách KV-bezpečnosti. Pre porovnanie, celková mortalita v placebovej skupine v štúdiu EMPA-REG OUTCOME bola 29/1 000 paciento-rokov, zatiaľ čo v štúdiu EMPEROR-Reduced bola skoro 4-násobne vyššia – 107/1 000 paciento-rokov.

### Inhibítory SGLT2 v kontexte liečby srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou

Ešte pred 10 rokmi bolo SZrEF prakticky výlučne liečené kombináciou inhibítora RAS v kombinácii s betablokátorom, prípadne aj s diuretikom. Posledné desaťročie prinieslo dôkazy o prospešnosti troch skupín liekov v liečbe SZrEF. V roku 2011 boli publikované výsledky štúdie EMPHASIS-HF, ktoré ukázali zníženie KV-mortality alebo hospitalizácie pre ChZS o 37 % pri prídavnej liečbe MKA (epleronón) v porovnaní s placebom [8].

Ďalší prelom v liečbe SZrEF znamenala štúdia PARADIGM-HF, ktorej výsledky boli publikované v roku 2014. V nej bola porovnávaná prídavná liečba ARNI (sakubitril/valsartan) s liečbou enalaprilom. Sakubitril/valsartan znížil riziko hospitalizácie pre SZ alebo KV-mortalitu o 20 % [9].

Najnovším potvrdeným prínosom v liečbe SZrEF sú inhibítory SGLT2, ktoré v spomínaných štúdiách DAPA-HF a EMPEROR-Reduced zhodne znížili riziko KV-mortality alebo hospitalizácie pre SZ o 25 % ako prídavná liečba k štandardnej liečbe SZrEF [5,6].

Vaduganathan et al publikovali tohto roku komparatívnu analýzu štúdií EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF a DAPA-HF za účelom modelovania odhadu, aký bude spoločný prínos komplexnej liečby betablokátorom, MKA, ARNI a inhibítormi SGLT2 v porovnaní s konvenčnou liečbou kombináciou betablokátoru s inhibítormi ACE alebo ARB.

Komplexná liečba by mala podľa matematického modelu viesť k signifikantnému zníženiu celkovej mortality o 47 %, KV-mortality o 50 % a hospitalizácií pre SZ o 68 %. Tomu by zodpovedalo predĺženie života o 6,3 roka u 55-ročných chorých a o 1,4 roka u 80-ročných [9]. Na základe vyššie uvedených faktov sa inhibítory SGLT2 zrejme stanú štandardnou liečbou SZrEF ako u diabetikov, tak aj u pacientov bez diabetu (tab. 3).

### Vyhlásenie o konflikte záujmov

IT obdržal v posledných troch rokoch honoráre za prednášky alebo konzultácie od spoločností Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma, NovoNordisk a Sanofi.

### Literatúra

- 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>>.

Tab. 3 | Odhad efektu komplexnej\* liečby srdcového zlyhávania v porovnaní s konvenčnou# liečbou srdcového zlyhávania

	pomer rizík	95% IS
celková mortalita	0,53	0,40–0,70
KV-mortalita	0,50	0,37–0,67
hospitalizácia pre SZ alebo KV-mortalita	0,38	0,30–0,47
hospitalizácia pre SZ	0,32	0,24–0,43

IS interval spoľahlivosti SZ srdcové zlyhávanie

\*kombinácia betablokátoru, antagonistu neprilyzínu a angiotenzínu, antagonistu mineralokortikoidných receptorov a inhibítora SGLT2

#kombinácia betablokátoru s inhibítormi ACE alebo s blokátorom receptorov pre angiotenzín II

Tab. 2 | Metaanalýza štúdií DAPA-HF a EMPEROR-Reduced

	pomer rizík	95% IS	P (efekt)	P (heterogenita)
celková mortalita	0,87	0,77–0,98	0,018	0,39
KV-mortalita	0,86	0,76–0,98	0,027	0,40
hospitalizácia pre SZ alebo KV-mortalita	0,74	0,68–0,82	< 0,0001	0,89
hospitalizácia pre SZ	0,69	0,62–0,78	< 0,0001	0,90
kompozitný renálny výsledok	0,62	0,43–0,90	0,013	0,42

IS interval spoľahlivosti P (efekt) štatistická významnosť pre kombinovaný efekt štúdií P (heterogenita) štatistická významnosť pre heterogenitu výsledkov štúdií SZ srdcové zlyhávanie

2. 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>>.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP 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>>.
4. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–1435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>>.
5. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
6. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
7. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254): 819–829. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)>.
8. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 11–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>>.
9. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>>.
10. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396(10244): 121–128. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)>.

**2. predvianočný kongres  
Slovenskej diabetologickej asociácie  
18.–20. november 2020  
ON-LINE**

**Výber abstraktov  
zo sympózií s podporou farmaceutických spoločností**

Forum Diab 2020; 9(3): 207–216

## **OBSAH**

Abstrakty sú radené podľa programu kongresu

### **Sympóziu podoporené spoločnosťou Eli Lilly Slovakia s.r.o.**

Martinka E. Revízia parametrov kompenzácie diabetu (Abstr. 01)

Šošovec D. Ultrarýchle lispro: potenciál a očakávania (Abstr. 02)

Merčiaková M. Výsledky štúdií vo svetle klinických skúseností (Abstr. 03)

### **Sympóziu podoporené spoločnosťou Merck Sharp & Dohme, s.r.o.**

Jackuliak P. Adherencia – dôležitý faktor liečby diabetes mellitus 2. typu (Abstr. 04)

Martinka E. Komplexný management staršieho diabetika podľa najnovších odporúčaní (Abstr. 05)

### **Sympóziu podoporené spoločnosťou Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG**

Némethyová Z. Na začiatku bolo opäť jablko (Abstr. 06)

Martinka E. Ako sa zmenil svet? 5 rokov od výsledkov štúdie EMPA-REG OUTCOME (Abstr. 07)

Galajda P. Pozeráme sa na pacienta, nie na ochorenie (Abstr. 08)

### **Sympóziu podoporené spoločnosťou sanofi-aventis Slovakia s.r.o.**

Kubičková M. Síla dôkazů, aneb hrušky s jablky? (Abstr. 09)

Martinka E. Fixná kombinácia: krása jednoduchosti, výhoda účinnosti (Abstr. 10)

Javorský M. Mladí majú zelenú, alebo benefity 2. generácie bazálnych inzulínov (Abstr. 11)

### **Prednášky podoporené edukačným grantom spoločnosti Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.**

Martinka E. Obezita, rezistencia na inzulín a metabolický syndróm: možnosti ich ovplyvnenia (Abstr. 12)

Dókušová S. Výživa ako intervencia pri prediabetu a metabolickom syndróme (Abstr. 13)



## Sympóziu podorené spoločnosťou Eli Lilly Slovakia s.r.o.

### Revízia parametrov kompenzácie diabetu (Abstr. 01)

Emil Martinka, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

Kontinuálne monitorovanie glukózy (CGM) v porovnaní s HbA<sub>1c</sub> a bodovým meraním glykémie (glukomerom z prsta) poskytuje podstatne komplexnejšie informácie o kontrole glukózy a jeho využívanie stúpa. S cieľom štandardizácie interpretácie výsledkov CGM bol medzinárodným panelom expertov pre CGM vypracovaný konsenzus podporený ADA, AACE a ďalšími relevantnými organizáciami a publikovaný v časopise Diabetes Care 2019; 42: 1593–1603 pod názvom Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendation from the international consensus time in range (TIR). Hodnotené parametre boli zhrnuté do 10 bodov a patria medzi ne parametre efektivity merania (počet dní nosenia prístroja a reálneho využívania CGM, pričom podmienkou pre adekvátne hodnotenie je aspoň 70% využívanie počas 14 dní), priemerná koncentrácia glukózy (v interstíciu), variabilita koncentrácie glukózy a tzv. glucose management indicator alebo tiež odhadovaný HbA<sub>1c</sub>, ktorý je možné vypočítať podľa rovnice. Hlavnými ukazovateľmi sú TIR, ktorý vyjadruje podiel meraní, resp. čas, ktorý pacient strávil počas dňa s koncentráciou glukózy v cieľovom rozsahu 3,9–10,0 mmol/l, ďalej tzv. time above range (TAR), teda čas strávený nad cieľovým rozsahom, a to zvlášť > 10 mmol/l a zvlášť > 13,9 mmol/l, a tzv. time below range (TBR), teda čas strávený v hodnotách < 3,9, resp. < 3 mmol/l. Pre praktické vyhodnotenie sa používa tzv. ambulatory glucose profile report (AGP). Cieľové hodnoty sú individualizované podľa typu diabetu, veku pacienta, rizika, či je pacientka tehotná a pod. Podľa odporúčaní, u pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) ako aj 2. typu (DM2T) by podiel glykémii v cieľovom rozsahu (TIR) 3,9–10,0 mmol/l mal predstavovať > 70 % meraní, čo vo vyjadrení času predstavuje > 16 hodín a 48 minút za deň. Naopak, v rozsahu < 3,9 mmol/l, resp. < 3,0 mmol/l (TBR) by mal byť podiel nižší ako 4 % meraní, teda < 1 hodina počas dňa, resp. < 1 % meraní, teda < 15 minút počas dňa. Rovnako sú stanovené limity aj pre TAR, teda nad cieľovým rozmedzím, kde podiel hodnôt > 10 mmol/l, resp. > 13,9 mmol/l by mal byť < 25 % meraní, teda < 6 hodín, resp. < 5 % meraní, teda < 1 hodinu 12 minút počas dňa (tab). TIR umožňuje komplexnejšie hodnotenie glykemickej kompenzácie ako aj jej cielenejšiu úpravu. Podľa viacerých štúdií, TIR koreluje s HbA<sub>1c</sub>, rizikom ťažkej hypoglykémie, ako aj rizikom komplikácií. TIR tiež umožňuje komplexnejšie porovnanie terapeutických stratégií. Pri porovnaní prandiálneho analógu lispro a ultrarýchlo účinkujúceho lispro (URLI) sa napríklad ukázalo, že URLI sa združoval s významne dlhším trvaním TIR!

Tab | Ciele pre hodnotenie kontroly glykémie u dospelých s DM1T/DM2T a u starších rizikových osôb

skupina pacientov	TIR		TBR		TAR	
	podiel (%) záznamov/trvanie počas dňa	cieľový rozsah	podiel (%) záznamov/trvanie počas dňa	pod cieľovou úrovňou	podiel (%) záznamov/trvanie počas dňa	nad cieľovou úrovňou
DM1T/DM2T	> 70 % > 16 hod 48 min	3,9–10,0 mmol/l	< 4 % < 1 hod	< 3,9 mmol/l	< 25 % < 6 hod	> 10,0 mmol/l
			< 1 % < 15 min	< 3,0 mmol/l	< 5 % < 1 hod 12 min	> 13,9 mmol/l
starší rizikový pacient s DM1T/DM2T	> 50 % > 12 hod	3,9–10 mmol/l	< 1 % < 15 min	< 3,9 mmol/l	< 50 % < 12 hod	> 10,0 mmol/l
					< 10 % < 2 hod 24 min	> 13,9 mmol/l

Podorené spoločnosťou Eli Lilly s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: +421 220663111 | PP-LD-SK-0317

## Ultrarýchle lispro: potenciál a očakávaná (Abstr. 02)

Dalibor Šošovec, Diabetologická ambulancia, Rožňava

Prezentácia (interpretácia) výsledkov štúdií s ultrarýchlym inzulínom lispro u pacientov s DM1T a s DM2T (PRONTO-T1D štúdia, PRONTO-T2D štúdia). **Cieľom štúdie** PRONTO-T1D je potvrdiť účinnosť a bezpečnosť ultrarýchleho inzulínu lispro (URLI) v porovnaní s inzulínom lispro u dospelých pacientov s diabetes mellitus typu 1. typu (DM1T). Ide o multicentrické, prospektívne, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšania porovnávajúce URLI s inzulínom lispro 100 j/ml a s odslepenou skupinou liečenou postprandiálnym URLI u dospelých pacientov DM1T súčasne liečených inzulínom glargín 100 j/ml alebo inzulínom degludek. Primárnym cieľom bola zmena vstupného glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ) počas 26 týždňov (hranica noninferiority 0,4 %), s multiplicitne upravenými cieľmi pre exkurzie postprandiálnej glukózy (PPG). **Výsledky:** Oba preprandiálne aj postprandiálne podávané URLI demonštrovali noninferioritu voči inzulínu lispro pre zmenu vstupného  $HbA_{1c}$ : pre preprandiálne URLI  $-0,08$  % (95% CI 0,16; 0,00) a pre postprandiálne URLI  $+0,13$  % (95% CI 0,04; 0,22), pričom výsledný  $HbA_{1c}$  u postprandiálne podávaného URLI bol signifikantne vyšší oproti inzulínu lispro ( $P = 0,003$ ). Preprandiálne podávaný URLI bol superiórny oproti inzulínu lispro v redukcii exkurzií postprandiálnych glykémii v prvej a druhej hodine:  $-1,55$  mmol/l (95% CI  $-1,96$ ;  $-1,14$ ) v 1. hodine a  $-1,73$  mmol/l (95% CI  $-2,28$ ;  $-1,18$ ) v 2. hodine (oba  $P < 0,001$ ). Miera a výskyt závažných, dokumentovaných a postprandiálnych hypoglykémii ( $< 3,0$  mmol/l) bola podobná, avšak v ramene s preprandiálne podávaným URLI preukázal o 37 % nižší výskyt neskorých postprandiálnych hypoglykémii: po 4 hodinách po jedle ( $P = 0,013$ ). Výsledky ukázali, že URLI podávaný prandiálne aj postprandiálne poskytoval dobrú glykemickú kontrolu s noninferioritou pre zmenu  $HbA_{1c}$  oproti inzulínu lispro. Superiorita pre kontrolu postprandiálnych glykémii bola potvrdená len pri preprandiálne podávanom URLI. Cieľom štúdie PRONTO-T2D je potvrdiť účinnosť a bezpečnosť ultra rapid lispro (URLI) v porovnaní s inzulínom lispro u pacientov s DM2T na inzulínovom režime bazál-bolus. Ide o multicentrické, prospektívne, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie porovnávajúce URLI s inzulínom lispro 100 U/ml u dospelých pacientov s DM2T súčasne liečených inzulínom glargín 100 U/ml alebo degludek. Primárnym cieľom bola zmena vstupného  $HbA_{1c}$  počas 26 týždňov (hranica noninferiority 0,4 %), s multiplicitne upravenými cieľmi pre exkurzie postprandiálnej glukózy (PPG). **Výsledky:**  $HbA_{1c}$  sa zlepšil pri oboch URLI a lispro, a noninferiorita bola potvrdená:  $-0,06$  % (95% CI  $-0,05$ ; 0,16). Priemerná zmena  $HbA_{1c}$  bola  $-0,38$  % pre URLI a  $-0,43$  % pre lispro. URLI bol superiórny k inzulínu lispro v redukcii postprandiálnych exkurzií v 1. a 2. hodine: 1. hod ETD,  $-0,66$  mmol/l (95% CI  $-1,01$ ;  $-0,30$ ); 2. hod ETD,  $-0,96$  mmol/l ( $-1,41$ ;  $-0,52$ ). Signifikantne nižšie exkurzie postprandiálnych glykémii boli evidentné od 0,5 do 4,0 hod po jedle pri liečbe URLI. Neboli zaznamenané signifikantné rozdiely pri liečbe vo výskyte závažných alebo dokumentovaných hypoglykémii ( $< 3,0$  mmol/l). **Záver:** Pri porovnaní URLI s lispro na inzulínovom režime bazál-bolus bola potvrdená noninferiorita pre zmenu  $HbA_{1c}$  a superiorita oproti inzulínu lispro pre kontrolu postprandiálnych glykémii u pacientov s DM2T.

Podporené spoločnosťou Eli Lilly s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: +421 220663111 | PP-LD-SK-0317

## Výsledky štúdií vo svetle klinických skúseností (Abstr. 03)

Martina Merčiaková, Diabetologická ambulancia, Sabinov

**Úvod:** Optimálna glykemická kompenzácia je kľúčová pre prevenciu chronických komplikácií diabetu 2. typu (DM2T). V minulosti bol po zlyhaní režimových opatrení a liečby perorálnymi antidiabetikami jedinou možnosťou injekčnej intenzifikácie inzulín. V súčasnosti pribudla možnosť injekčnej intenzifikácie GLP1 RA. Dulaglutid je dlhodobý pôsobiaci GLP1 RA podávaný 1-krát týždenne. Jeho bezpečnosť a účinnosť vrátane renálnej protektivity preukázal klinický program AWARD a kardiovaskulárny benefit preukázala štúdia REWIND. **Cieľ:** Potvrdiť účinnosť a bezpečnosť dulaglutidu u pacientov, ktorí už vyžadujú injekčnú intenzifikáciu. Randomizovaná klinická štúdia AWARD-2 porovnávala účinnosť a bezpečnosť dulaglutidu a inzulínu glargín u diabetikov 2. typu nedostatočne kontrolovaných metformínom a glimepiridom. Výsledky AWARD-2 preukázali, že dulaglutid 1,5 mg dosiahol výraznejšie zlepšenie  $HbA_{1c}$  s menším výskytom hypoglykémii a poklesom hmotnosti. Dulaglutid mal podobný bezpečnostný profil ako skupina GLP1 RA. Klinické a ekonomické výsledky u „injection-naïve“ diabetikov 2. typu, u ktorých bola iniciovaná liečba dulaglutidom v porovnaní s bazálnym inzulínom, hodnotila RW štúdia DISPEL. Údaje boli získavané retrospektívne z elektronickej databázy. Po roku liečby dulaglutidom u pacientov s DM2T došlo ku klinicky významnému poklesu  $HbA_{1c}$  v porovnaní s bazálnym inzulínom, a to aj u pacientov s vyšším vstupným  $HbA_{1c}$  ako aj u starších pacientov. V závere prezentácie je uvedená kazuistika z vlastnej praxe autorky, v ktorej je dokumentovaný priaznivý efekt injekčnej intenzifikácie dulaglutidom u pacientky, ktorá už bola indikovaná na inzulín. **Záver:** Dulaglutid je účinnou, bezpečnou a komfortnou prvou injekčnou liečbou u diabetikov 2. typu ešte pred liečbou inzulínom.

Podporené spoločnosťou Eli Lilly s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: +421 220663111 | PP-LD-SK-0317

## Sympóziu podporené spoločnosťou Merck Sharp & Dohme, s.r.o.

### Adherencia – dôležitý faktor liečby diabetes mellitus 2. typu (Abstr. 04)

Peter Jackuliak, V. interná klinika LFUK a UN Bratislava

Úspech liečby chronických ochorení je významne podmienený správnou adherenciou. **Nízka adherencia k liečbe diabetes mellitus (DM)** vyúsťuje do zbytočného vzniku komplikácií, zhoršenia kvality života diabetikov a v neposlednom rade k rastu nákladov. Nedostatočná kontrola a neadekvátna liečba DM môže skrátiť očakávanú dĺžku života viac ako o 5–10 rokov. Štúdie potvrdzujú nonadherenciu k perorálnym antidiabetikám (PAD) v rozpätí 13–64 %, nonadherenciu k podávaniu inzulínu v rozpätí 19–46 %. Nonadherentní pacienti s DM sú aj častejšie hospitalizovaní zo všetkých indikácií a majú vyššiu mortalitu. V rámci diabetologickej praxi je vhodné maximalizovať adherenciu diabetikov. Môžeme to dosiahnuť viacerými mechanizmami: 1) Odporúčať adekvátnu liečbu a iba vtedy, keď je to nevyhnutné. 2) Vyberať lieky s nižším výskytom nežiaducich účinkov alebo tie, ktoré vyvolávajú menšie znepokojenie v dlhodobom používaní. 3) Predpisovať čo najmenšie množstvo liekov, uprednostňovanie fixných kombinácií. 4) Zjednodušiť dávkovací režim výberom lieku s predĺženým uvoľňovaním alebo lieku, ktorý sa dávkuje menejkrát denne. 5) Vybrať vhodnú liekovú formu. 6) Vytvoriť dôverný vzťah s pacientom tak, aby sa nebál lekára informovať, ak nemôže brať konkrétny liek, aby mu mohol lekár vybrať vhodnú alternatívu.

### Komplexný management staršieho diabetika podľa najnovších odporúčaní (Abstr. 05)

Emil Martinka, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

Starnutie a staroba sa okrem iných sprievodných javov združuje aj s kumuláciou chronických ochorení, zmenenou symptomatológiou, špecifickými požiadavkami na liečbu a tiež so sociálnym a ekonomickým vplyvom na pacienta. Podľa údajov NCZI, medzi rokmi 2009 až 2017 stúpol podiel pacientov s diabetes mellitus akéhokoľvek typu vo veku > 65 rokov z 35,5 % na 40,4 % a v skupine pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) z 37,9% na 42,9%. Pacienti s DM2T vo veku > 65 rokov sú polymorbídnejší, s častejším výskytom najmä kardiovaskulárnych (KV) ochorení a majú zhoršené funkcie obličiek, čo zvyšuje celkové riziko a limituje možnosti liečby. Častejšie sú prítomné komplikácie diabetu a častejšie sú liečení viacerými farmakami s rizikom interakcií, kontraindikácií a nežiaducich účinkov a majú tiež zvýšené riziko hypoglykémie, dehydratácie, hypotenzie či inkontinencie. Ďalšími nepriaznivými faktormi je redukcia pohybu až imobilita, sarkopénia/sarkopenická obezita, závraty, riziko pádov, poruchy kognitívnych funkcií, zabúdanie, pasívny postoj k životu, sociálne a ekonomické faktory vrátane odkázanosti, osamelosti, izolácie, ako aj horšej adherencie k liečbe. Tieto faktory komplikujú manažment starších pacientov, vyžadujú špeciálne a individuálne opatrenia, vrátane individualizácie terapeutických cieľov. V terapeutickom manažmente zohráva dôležitú úlohu režim a diéta. Je potrebné pátrať po prejavoch podvýživy, a dbať na adekvátny príjem živín a energie, udržiavanie svalovej hmoty a fyzickej zdatnosti podporou pravidelnej fyzickej aktivity. Z hľadiska farmakologickej liečby DM by mali byť uprednostňované bezpečné a jednoduché postupy s minimálnym rizikom hypoglykémie, potvrdenou KV-, renálnou aj onkologickou bezpečnosťou, neutrálnym vplyvom na hmotnosť, dobrou znášanlivosťou, jednoduchým spôsobom podávania, možnosťou kombinovania s inými farmakami, možnosťou podávania aj u pacientov s ťažšími poruchami funkcie obličiek ako aj dostupnosťou pre pacienta na základe indikačných obmedzení. Metformín je prvou voľbou aj u staršieho pacienta. Liečba je limitovaná najmä redukciami renálnych funkcií, prítomnosťou srdcového zlyhávania, hepatálnej insuficiencie, dehydratáciou, respiračným zlyhávaním či inými stavmi spojenými s hypoxiou. Sulfonylurea nie je optimálnou voľbou u starších pacientov. Rizikom je najmä hypoglykémia. Inhibítory DPP4 sa považujú za vhodnú a bezpečnú voľbu. Sitagliptín a linagliptín majú potvrdenú KV-bezpečnosť a výhodou je tiež možnosť použitia aj u pacientov s ťažkými poruchami funkcie obličiek. Pozornosť je potrebné venovať anamnéze a vyššiemu riziku akútnej pankreatitídy. Farmaká zo skupiny inhibítorov SGLT2 kotransportu ako empagliflozín, kanagliflozín, dapagliflozín preukázali signifikantný KV-benefit a nefroprotektívitu. Veľmi cennou vlastnosťou týchto farmák je priaznivý účinok na srdcové zlyhávanie. U starších pacientov však môže byť ich využitie limitované výraznejším poklesom renálnych funkcií, rizikom dehydratácie, inkontinencie či opakovaných urogenitálnych infekcií. Pri receptorových agonistoch GLP1 (GLP1 RA) je benefitom najmä redukcia rizika cievnej mozgovej príhody. Naopak, rizikom môže byť vzostup frekvencie srdca. Nemali by sa preferovať u pacientov s úbytkom hmotnosti. S vekom stúpa používanie inzulínu ako dôsledok intolerancie či kontraindikácie iných spôsobov liečby. Potrebné je preferovať analógy inzulínu s nižším rizikom hypoglykémie. Pri intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom sú výhodou prípravky fixnej kombinácie bazálneho inzulínu s GLP1 RA, ktoré je možné využiť aj pri odôvodnenej deintenzifikácii liečby inzulínom vo viacerých denných podaniach.

# Sympóziu podorené spoločnosťou Boehringer Ingelheim

## RCV GmbH & Co KG

### Na začiatku bolo opäť jablko (Abstr. 06)

Zuzana Némethyová, Dia centrum plus, s.r.o., Bratislava

Cieľom prezentácie bolo spomínať na rok 2015, kedy bol v SR prvý krát predstavený SGLT2 inhibítor empagliflozín, rozobrať, čo sme v tom čase o tomto lieku vedeli a o čom sme diskutovali, prípadne čoho sme sa obávali. Inhibítory SGLT2 receptorov (iSGLT2) majú veľmi starú históriu. Florizín, látka na základe ktorej bol v r. 2004 syntetizovaný empagliflozín, bola izolovaná ešte v prvej polovici 19. storočia z kôry jablone (preto jablko). V druhej polovici 19. storočia sa dokázal glykozurický účinok florizínu. Na podklade týchto dát bol syntetizovaný empagliflozín a v roku 2014 aj registrovaný v EÚ ako liek pre liečbu DM2T. V máji roku 2015 bol empagliflozín uvedený na slovenský farmaceutický trh. Tento liek s novým unikátnym mechanizmom účinku, ktorý blokuje spätnú resorpciu glukózy v obličkách na úrovni proximálneho tubulu, teda dochádza ku glykozúrii, čo podmieňuje osmotickú diurézu. Vysoko pozitívne sme hodnotili jeho efekt nezávislý od inzulínu, a teda možnosť jeho použitia aj u pacientov s dlho trvajúcim DM2T. Vzhľadom k mechanizmu účinku má veľmi nízky výskyt hypoglykémii, čo je jeho ďalším prínosom. V tom čase sme sa obávali glykozúrie, ktorú sme dovtedy považovali za nežiadúcu. Veľa sme diskutovali o možných nežiaducich účinkoch súvisiacich s glykozúriou najmä v zmysle urogenitálnych infekcií. Taktiež sme zvažovali aj možné nežiaduce účinky spôsobené osmotickou diurézou, teda že sa do moču budú strhávať niektoré pre organizmus potrebné minerály. Dáta z predregistračných štúdií, v ktorých bolo liečených empagliflozínom takmer 3 000 pacientov v rôznych terapeutických krokoch (monoterapia, kombinácia s metformínom, pioglitazónom, sulfonylureou a metformínom, inzulínom) ukázali nielen významný, ale najmä rýchly efekt na znižovanie GHb o 0,7 až 3,7 % (DCCT) v oboch terapeutických dávkach 10 aj 25 mg empagliflozínu, a to bez rizika hypoglykémii. Pri liečbe 25 mg 1-krát denne dosiahlo približne o 20 % viac pacientov cieľové hodnoty GHb. Tieto štúdie ukázali aj priaznivý vplyv na ďalšie rizikové faktory: pokles telesnej hmotnosti o 2,5 až 4,8 kg, pritom dochádza k zmenšeniu masu nielen podkožného, ale aj k zníženiu objemu metabolicky aktívneho viscerálneho tuku. Ukázali aj pokles systolického tlaku krvi asi o 4 mm Hg, a to bez rizika hypotenzie, ako aj pokles urikémie o približne 30  $\mu\text{mol/l}$ . Jablko poznania sme vtedy len nahrýzli, novšie klinické štúdie rozšírili naše poznanie a ukázali jeho komplexnosť účinku.

### Ako sa zmenil svet? 5 rokov od výsledkov štúdie EMPA-REG OUTCOME (Abstr. 07)

Emil Martinka, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

Štúdia EMPA-REG OUTCOME bola prelomová štúdia, ktorá ako prvá preukázala signifikantný kardiovaskulárny (KV) benefit inhibítora SGLT2 kotransportu empagliflozínu (EMPA), ktorý spočíval najmä v redukcii rizika KV-úmrťi a potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (hSZ), pričom efekt na hSZ sa uplatňoval už od 17. dňa liečby, a to bez ohľadu na to, či pacient mal alebo nemal už predtým známe SZ. Výsledky boli mimoriadne hodnotné, nakoľko SZ pri DM2T je závažné nielen výskytom a zlou prognózou, ale aj faktom, že mnohé antidiabetiká majú negatívny efekt na SZ alebo sú pri SZ kontraindikované. Liečba EMPA viedla aj k signifikantnej redukcii rizika novej ako aj progresie jestvujúcej chronickej choroby obličiek (CKD). Výsledky boli v oboch prípadoch dosiahnuté v teréne vyťaženej bežnej kardio/nefroprotektívnej liečby. EMPRISE bola „real world evidence“ (RWE) štúdia na spektre pacientov, ktorí bežne navštevujú ambulancie. KV-ochorenie (KVO) malo 25 % a SZ 5,4 %. Štúdia mala dve kohorty. V jednej porovnávala sledované parametre medzi pacientmi, u ktorých bola v sledovanom období začatá liečba EMPA vs inhibítormi DPP4i (v ktorej dominoval sitagliptín) a v druhej kohorte porovnávala výsledky liečby EMPA vs agonistami GLP1 receptorov (GLP1 RA). Pre zrovnanie súborov bola použitá metóda „propensity score matching“ s použitím viac ako 140 premenných v pomere 1 : 1. Štúdia doposiaľ ukázala, že v súlade s výsledkami RCT sa u pacientov liečených EMPA zistila signifikantne nižšia miera mortality ako aj hSZ pri porovnateľnom riziku aterosklerotických (ATS) príhod, pričom efekt bol konzistentný a nelíšil sa medzi pacientmi s predtým prítomným vs neprítomným KVO. Obdobné výsledky sa zistili aj u starších pacientov. Podobne, pri porovnaní pacientov liečených EMPA vs GLP1 RA bola signifikantne nižšia miera incidencie hSZ, pri rovnakom výskyte ATS príhod. Liečba EMPA sa spájala aj s nižšou mierou hospitalizácií z akýchkoľvek príčin, s nižšou potrebou návštev urgentného príjmu a s kratším trvaním hospitalizácie – čo prináša ekonomický benefit. Výsledky randomizovanej kontrolovanej štúdie (RCT) a RWE štúdií s EMPA,

ako aj výsledky ďalších RCT s inými iSGLT2 s rôznou mierou KV-rizika viedli následne k promptnej úprave referenčných terapeutických odporúčaní EASD/ADA, ktoré zdôraznili, že pri výbere farmakoterapie je okrem úpravy glykémie potrebné brať do úvahy aj morbiditno-mortalitný efekt príslušných farmák, a vychádzajúc z EBM dôrazne odporučili preferenciu iSGLT2, a to tak u pacientov s prítomným ATS KVO, ako aj u pacientov bez neho ale s vysokým KV-rizikom, a tiež u pacientov s prejavmi SZ alebo CKD, s cieľom redukcie KV- aj celkovej mortality, redukcie hSZ a redukcie progresie CKD, so zdôraznením, že rozhodovanie nemá byť podmieňované len hodnotou HbA<sub>1c</sub>, ale aj ako kardio- a nefroprotektívna liečba. V súhrne možno konštatovať, že po 5 rokoch od štúdie EMPA-REG OUTCOME sa EMPA ukázal nielen ako efektívne a bezpečné antidiabetikum, ktorého účinok je komplexný a nezávislý od sekrécie inzulínu ani citlivosti tkanív na inzulín, ale tiež ako farmakum s výrazným kardio- a nefroprotektívnym účinkom uplatňujúcim sa už v primárnej prevencii KVO. EMPA sa spolu s inými iSGLT2 stal dôrazne preferovaným výberom liečby DM2T už od najskorších štádií liečby DM2T s prítomným KVO alebo CKD, ako aj vysokým KV-rizikom. Preferencia vychádza z medicíny dôkazov, a to jednak z RCT štúdií, ako aj z analýz RWE štúdií, ktoré tieto výsledky potvrdili v praxi. V posledných mesiacoch boli prezentované aj pozoruhodné výsledky ďalších štúdií s EMPA a ďalšími iSGLT2, ktoré boli dizajnované priamo, s primárnym cieľom SZ alebo CKD u DM2T, ale aj bez neho. Tie, ktoré už boli ukončené, preukázali priaznivé terapeutické účinky na SZ aj CKD, a to tak u DM2T ako aj bez diabetu, čo otvára priestor k ich zakomponovaniu do terapeutických schém týchto ochorení, čo bude ďalší zásadný krok úprav paradigiem liečby.

### Pozeráme sa na pacienta, nielen na ochorenie (Abstr. 08)

Peter Galajda, I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

Pred viac ako 10 rokmi memento štúdie ACCORD, potvrdzujúcej zvýšenie kardiovaskulárneho (KV) rizika pri príliš intenzívnej antidiabetickej liečbe, viedlo k požiadavke klinických štúdií zameraných na sledovanie KV-bezpečnosti. Pred 5 rokmi prišiel neočakávaný výsledok štúdie EMPA-REG OUTCOME, že empagliflozín ako inhibitor SGLT2 (iSGLT2) je nielen KV-bezpečný, ale má aj významné kardioprotektívne účinky u pacientov s vysokým KV-rizikom. Tento skupinový benefit gliflozínov, vplývajúci najmä na zníženie rizika srdcového zlyhávania, sa v súčasnosti rozšíril aj na dôkaz ich nefroprotektívneho účinku. Zmenu paradigmy od glukocentrického pohľadu pri indikácii antidiabetickej liečby k posúdeniu KV- a renálneho benefitu sa stalo súčasťou medzinárodných diabetologických štandardov. Gliflozíny sú preferovanou skupinou u pacientov so srdcovým zlyháváním a chronickou obličkovou chorobou. Pôvodné očakávania radili gliflozíny medzi prídavnú možnosť kombinovanej antidiabetickej liečby na zlepšenie glykemickej kontroly. Dôkazy kardio- a nefroprotektivity ich posunuli k úvahám o liekoch prvej voľby v indikovaných prípadoch, napr. u diabetikov so srdcovým zlyháváním. Na liečbu gliflozínmi by sme mali myslieť z dôvodu, že redukujú veľké KV-príhody, KV-mortalitu, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie ako jediné z antidiabetík, ako aj znižujú progresiu chronickej obličkovej choroby. Podľa štúdie EMPA-REG OUTCOME empagliflozín významne znižuje nielen glykemické parametre a telesnú hmotnosť, ale redukuje KV-mortalitu o 38 %, celkovú mortalitu o 32 %, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 35 % a spomaľuje progresiu nefropatie o 39 %. V tabletkách gliflozínov máme tak akýsi „all in one“ efekt, zahŕňajúci antidiabetický, kardioprotektívny a nefroprotektívny účinok. Ideálne antidiabetikum by malo významne znižovať nielen glykemické parametre, mať nízke riziko hypoglykémie a redukovať telesnú hmotnosť, ale nové požiadavky vyzývajú k zachraňovaniu životov – zníženiu mortality. Diabetici s KV-ochorením liečení empagliflozínom môžu žiť až o 5 rokov dlhšie ako pacienti liečení štandardnou liečbou. V praxi to znamená 25 zachránených životov na každých 1 000 pacientov liečených empagliflozínom. Keby sme to prepočítali na pacientov liečených na všetkých diabetologických ambulanciách na Slovensku, znamenalo by to možnú prevenciu približne 5 200 úmrtí počas 5 rokov. Reálne sa však v predchádzajúcom 5-ročnom období zabránilo 1 680 úmrtiam. Podľa medzinárodných odporúčaní je liečba gliflozínmi indikovaná u pacientov s DM2T s KV-chorobou, srdcovým zlyháváním, chronickou obličkovou chorobou, vysokým, alebo veľmi vysokým KV-rizikom, nadhmotnosťou, obezitou a/alebo zvýšeným rizikom hypoglykémie. Na Slovensku nás indikačné obmedzenia zatiaľ limitujú hladinou glykovaného hemoglobínu HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 % podľa DCCT a nedostatočnou kompenzáciou na kombinovanej liečbe metformínom s derivátmi sulfonylurey, alebo inzulínom. Keď si položíme otázku, či je na prvom mieste v manažmente diabetika glykémia, srdce, alebo obličky, musíme skonštatovať, že výsledky kardiovaskulárnych štúdií iniciovali posun v paradigme liečby od zamerania sa hlavne na zníženie glukózy k priradeniu podobnej dôležitosti kardioprotektívnemu a nefroprotektívnemu účinku podávanej liečby.

# Sympóziium podporené spoločnosťou sanofi-aventis

## Slovakia s.r.o.

### Síla dôkazů nebo hrušky s jablky? Co se skrývá v detailech CVOT studií s GLP1 RA? (Abstr. 09)

Markéta Kubíčková, III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

V súčasnej dobe patrí výsledky CVOT (cardiovascular outcome trials) štúdií s GLP1 RA (spolu s iSGLT2) k diskutovaným témam medzi diabetológami a priťahujú pozornosť i iných odborností, zejména kardiológov. Každá z molekúl GLP1 RA uvedených na trh má svá vlastná data a soupeří o naši pozornosť ve snahe se odlišit a být vnímána jako nejlepší. Jsou však mezi nimi z pohledu redukce kardiovaskulárního (KV) rizika rozdíly? Nebo jsou všechny v podstatě stejné a benefit je spojen se skupinovým mechanizmem účinku? Přednáška je zaměřena na porovnání některých faktů spojených s designem a provedením jednotlivých studií s cílem zjistit, zda odchylky mezi nimi mohou mít vliv na výsledky z pohledu ovlivnění KV-rizika.

Zařazovací kritéria studií CVOT u GLP1 RA se liší, ať už díky různým požadavkům na úvodní hladinu HbA<sub>1c</sub>, předchozí přítomnosti KV-onemocnění či rizikových faktorů a souběžným užíváním jiné antidiabetické medikace. Uplatňují se ale i další rozdíly, jejichž přítomnost vede k problémům při snahe o porovnání statistické síly a výsledků jednotlivých studií. I přes tyto rozdíly je ale konzistence důkazů KV-bezpečnosti u GLP1 RA v rámci studií i reálné praxe pozoruhodná.

Kardioprotektivní účinek všech GLP1 RA, bez ohledu na typ a trvání účinku, byl prokázán v řadě mechanistických studií s využitím zvířecích i lidských modelů. Ke společným charakteristickým rysům třídy GLP1 RA konzistentně patří zlepšení řady KV-rizikových faktorů, jako je krevní tlak, hmotnost, renální funkce, profil lipidů a zánětlivé markery. Řada z mechanismů, jejichž prostřednictvím vykazují léky ze skupiny GLP1 RA KV-přínos, zůstává dosud neznámá. Vzhledem k efektivní kontrole glykémie bez zvýšeného rizika hypoglykémie a váhového přírůstku, nad rámec zlepšení KV-rizikových faktorů, je ovšem hypotéza o působení GLP1 RA proti ateroskleróze věrohodnější a tyto přípravky se jeví jako velmi slibné, pokud jde o snížení zátěže KVO u pacientů s DM2T.

*Abstrakt prednášky, ktorá odznela 20.11.2020 v rámci Predvianočného diabetologického kongresu s medzinárodnou účasťou, organizovaného Slovenskou diabetologickou asociáciou, na sympóziu spoločnosti sanofi.*

### Fixná kombinácia: krása jednoduchosti, výhoda účinnosti (Abstr. 10)

Emil Martinka, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

Aj keď je liečba bazálnym inzulínom (BI) efektívny spôsob kontroly glykémie po zlyhaní perorálnych andiabetík, jej možnosti majú svoj limit a vrcholia pri dosiahnutí dávky 0,5–0,6 U/kg telesnej hmotnosti za deň a ďalšie zvyšovanie dávky BI už obvykle nevedie k efektívnej úprave, nakoľko dominanciu preberajú postprandiálne glykémie. Liečbu sa preto odporúča intenzifikovať, a to buď pridaním prandiálnych bolusov inzulínu alebo pridaním agonistu GLP1-receptorov (GLP1 RA). V súčasnosti je pre viacero výhod preferovaným spôsobom pridanie GLP1 RA. Kombinovaná liečba BI a GLP1 RA má oproti intenzifikácii pridaním prandiálnych bolusov inzulínu viacero fyziologických ako aj praktických výhod. Praktickou klinickou výhodou je menej injekčných podaní, nižšia frekvencia selfmonitoringu, voľnejší čas aplikácie, menej striktné prepočítavanie SJ a časového režimu jedál, menej nárokov na plánovanie a intenzitu pohybu, nižšie riziko opomenutia a omylov, ale najmä nižšie riziko hypoglykémie, prírastku na hmotnosti, lepšia adherencia k liečbe a lepšia kvalita života. Výhodou sú najmä fixné kombinácie BI + GLP1 RA, ktoré sa podávajú 1-krát denne, ako je napríklad kombinácia inzulínu glargín a lixisenatidu, v skratke IGlarLixi. V prospech intenzifikácie predošlej liečby BI prechodom na IGlarLixi poukazujú výsledky štúdií ako je Lixilan-L, Lixilan-G, nepriame porovnanie ramien z dvoch štúdií a síce Lixilan-L, z ktorej kde bolo použité rameno s intenzifikáciou prechodom na IGlarLixi a štúdia GetGoal-2 (čo bola štúdia, v ktorej bol predtým preukázaný benefit voľného prídania lixisenatidu k BI v porovnaní s prandiálnym inzulínom), z ktorej bolo pre toto porovnanie použité rameno s pridaním 1 alebo 3 bolusov prandiálneho inzulínu a Bayesian network meta-analýza, ktorá ukázala, že iGlarLixi bol pri redukcii HbA<sub>1c</sub> o 0,5 % bodu lepší v porovnaní s bifázickým inzulínom, o 0,68 % lepší v porovnaní s bazál-plus režimom a bol tiež lepší oproti ďalšej intenzifikácii BI. Rozdiel nebol významný pri porovnaní iGlarLixi vs BI s prida-

ním 3 prandiálnych bolusov. V súlade s SPC a aktuálnym indikačným obmedzením je na Slovensku možné využiť dva kľúčové postupy, a to ako intenzifikáciu predošlej liečby BI ako aj deintenzifikáciu z predošlej liečby viacerými dennými podaniami inzulínu, či už v režime bazál + prandiálne bolusy (IIT) alebo v režime s bifázickým inzulínom. IGLarLixi je v oboch prípadoch výhodnejší, najmä ak sa jedná o staršieho, osamele žijúceho pacienta, pre ktorého je IIT náročné, pacienta s limitovanou adherenciou, ktorému robí problém podávanie inzulínu, častejší selfmonitoring, pacient s obavou z hypoglykémie či prírastku telesnej hmotnosti. Naopak, komplexná liečba inzulínom je potrebná u pacientov so zníženou vlastnou produkciou inzulínu či prejavmi katabolizmu. Za optimálny čas podania IGLarLixi sa považuje ráno, pred raňajkami, a to aj z toho dôvodu, že postprandiálna glykémia po raňajkách je u väčšiny pacientov obvykle najvyššia. Čo sa týka osudu ostatných PAD (okrem metformínu), ich podávanie by sa podľa SPC IGLarLixi malo byť ukončené s výnimkou iSGLT2, ktorý je možné vhodné ponechať, resp. pridať. Čo sa týka deintenzifikácie, stáva sa tento postup veľmi obľúbený a podrobnejšie sa mu venujeme v samostatnom článku tohto čísla Forum diabetologicum. V súhrne je možné konštatovať, že fixnú kombináciu IGLarLixi je možné považovať za optimálnu voľbu pri intenzifikácii nedostatočnej liečby BI ako aj zdôvodnenej deintenzifikácii IIT: Poskytuje porovnateľný alebo lepší efekt na glykemickú kontrolu než pri intenzifikácii prandiálnym inzulínom v 1–3 podaniach a s liečbou sa spája signifikantne nižšie riziko hypoglykémie. Liečba je pre pacienta jednoduchšia a akceptovanejšia liečba. Charakteristickou výhodou IGLarLixi je akcentovaný efekt na postprandiálnu glykémiu po raňajkách (obede).

*Abstrakt prednášky, ktorá odznela 20.11.2020 v rámci Predvianočného diabetologického kongresu s medzinárodnou účasťou, organizovaného Slovenskou diabetologickou asociáciou, na sympóziu spoločnosti sanofi.*

## **Mladí majú zelenú, alebo benefity 2. generácie bazálnych inzulínov (Abstr. 11)**

Martin Javorský, IV. interná klinika LF UP a UNLP, Košice

Objav inzulínu pred 100 rokmi umožnil zachrániť mnoho životov a zmierniť diabetické komplikácie mnohých pacientov. Hypoglykémia je hlavnou a najviac obávanou komplikáciou inzulínovej liečby. Výsledkom vývoja dlhoučinnujúceho inzulínu, ktorý by dosiahol čo najviac fyziologickú substitúciu bazálnej sekrécie inzulínu, boli postupne inzulín NPH, 1. generácia bazálnych inzulínových analógov (glargín 100 U/ml, detemir) a 2. generácia bazálnych inzulínových analógov (glargín 300 U/ml, degludek). Inzulíny 2. generácie bazálnych analógov dosiahli výhodnejšie farmakokinetické parametre v porovnaní s prvou generáciou bazálnych inzulínových analógov (nižšia variabilita, predĺžený účinok s možnosťou aplikácie 1-krát denne). Štúdie z klinického vývoja inzulínu glargín 300 U/ml (EDITION) ako aj inzulínu degludek (BEGIN) poukázali na nižší výskyt hypoglykémie pri liečbe 2. generáciou bazálnych inzulínových analógov v porovnaní s inzulínom glargín 100 U/ml v rôznych skupinách pacientov (diabetes mellitus 1. a 2. typu, režim bazál-bolus, režim bazál + perorálne antidiabetiká). Glykemická účinnosť a bezpečnosť inzulínu glargín 300 U/ml a inzulínu degludek je porovnateľná podľa výsledkov randomizovaných klinických štúdií (BRIGHT, CONCLUDE) ako aj štúdií z klinickej praxe (program DELIVER). Zaujímavým a potenciálne dôležitým detailom je pozorovanie nižšieho výskytu závažných/potvrdených hypoglykémii počas titračnej fázy pri liečbe inzulínom glargín 300 U/ml v porovnaní s inzulínom degludek u pacientov s DM2T v štúdiu BRIGHT. Post-hoc analýza štúdie BRIGHT tiež ukázala, že v podskupine pacientov s redukovanou obličkovou funkciou (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dosiahli pacienti liečení inzulínom glargín 300 U/ml signifikantne väčší pokles glykovaného hemoglobínu v porovnaní s inzulínom degludek pri porovnateľnom výskyte hypoglykémii v oboch skupinách. Bazálne inzulínové analógy 2. generácie predstavujú pokrok najmä vďaka vylepšenej farmakokinetike a nižšiemu riziku hypoglykémii.

*Abstrakt prednášky, ktorá odznela 20.11.2020 v rámci Predvianočného diabetologického kongresu s medzinárodnou účasťou, organizovaného Slovenskou diabetologickou asociáciou, na sympóziu spoločnosti sanofi.*

# Prednášky podporené edukačným grantom spoločnosti

## Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.

### Obezita, rezistencia na inzulín a metabolický syndróm: možnosti ich ovplyvnenia (Abstr. 12)

Emil Martinka, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je komplexné metabolické ochorenie označované aj za kardiometabolické ale aj zápalové ochorenie, nakoľko chronický subklinický zápal je jednou z jeho charakteristických črt, rovnako ako aj inzulínovej rezistencie (IR), viscerálnej obezity, metabolického syndrómu, hypertenzie a dyslipidémie, NAFLD (nealkoholová tuková choroba pečene), aterosklerózy, ochorení obličiek, neurodegeneratívnych autoimunitných ochorení a ďalších. **Chronický subklinický zápal (SCI)** na rozdiel od bežného zápalu je pretrvávajúcou maladaptívnou a škodlivou zápalovou reakciou s nižšou produkciou zápalových mediátorov, ale systémového charakteru. Arteriálna hypertenzia, dyslipidémia a DM2T sa tak javia v prenesenom zmysle ako rôzne huby vyrastajúce zo spoločného podhubia, ktorým je chronický subklinický zápal spriahnutý s viscerálnou obezitou a endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva, inzulínovou rezistenciou, oxidačným stresom a ďalšími patogénnymi mechanizmami. V súvislosti s metabolickým syndrómom (MS) a DM2T sa hlavná pozornosť pri indukcii SCI venuje tradične viscerálnemu tukovému tkanivu, ktoré je nielen zásobárňou tuku, ale významným metabolickým, endokrinným a imunitným orgánom, pozostávajúcím z rôznych buniek vrátane imunitných buniek, akými sú rezidentné makrofágy. **Zmeny vo funkciách adipocytov** sú spojené s prírastkom hmotnosti. Expanzia adipocytov hypertrofiou vytvára oblasti hypoxie až smrti buniek, čo vedie k zvýšenej produkcii tzv. DAMPS (danger-associated molecular patterns) čo sú molekuly, zvané tiež alarmíny, ktoré iniciujú a zároveň udržiavajú neinfekčnú zápalovú odpoveď sekréciou prozápalových cytokínov (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ ), adipokínov – modulátorov zápalu, ako adiponektín, rezistín, leptín, a chemokínov (MCP1 – monocyte chemoattractant protein) produkovaných preadipocytmi, hypertrofickými adipocytmi a rezidentnými makrofágmi, stromálnymi bunkami, fibroblastmi. To následne vyvoláva recruitment ďalších imunitných buniek vrátane neutrofilov, B- a T-lymfocytov, redukciu regulačných a vzostupu zápalových T-buniek, dendritických buniek, či NK-buniek, čo amplifikuje zápal, ktorý sa stáva prolongovaným a systémovým. Tento stav sa označuje aj ako „metaflammation“, teda SCI navodený a rozohraný bunkami v reakcii na nadbytok živín a energie. Aktivované makrofágy infiltrujú okrem tukového tkaniva aj pankreatické ostrovčeky, pečeň, kostrové svalstvo, v ktorom stimulujú produkciu zápalových cytokínov. Tie indukujú inzulínovú rezistenciu (IR) interferenciou s inzulínovou signalizáciou v periférnych tkanivách cez aktiváciu c-jun N-terminal kinase (JNK) a dráhy NF $\kappa$ B. V ostrovčekoch prozápalové cytokíny inhibujú aj glukózou stimulovanú sekréciu inzulínu a proliferáciu B-buniek, čo vedie k poruchám sekrécie inzulínu a navodeniu apoptózy B-buniek ktoré vedú k DM2T. TNF $\alpha$  indukuje IR adipocytov, ktorá zvyšuje lipolýzu s následným pretekaním tukov do netukových orgánov (pankreas, pečeň, sval) a poškodením ich funkcií. Viscerálna obezita tak akceleruje starnutie a zvyšuje riziko kardiometabolických ochorení ako DM2T, metabolický syndróm, ale aj onkologických, neurodegeneratívnych a autoimunitných ochorení. **Riziková diéta** sa podľa viacerých autorov považuje za hlavné riziko úmrtia. Potrava je jednou z hlavných príčin SCI, a to buď priamym prozápalovým účinkom určitých potravín, zvýšením sekrécie zápalových mediátorov v tukovom tkanive alebo zmenami črevnej mikrobióty. Je potrebné spomenúť, že za posledných 40 rokov sa výrazne zmenilo zloženie potravy a stravovacie návyky, ktoré menia črevnú flóru (mikrobiótu) a jej funkcie: málo zeleniny, ovocia, vlákniny, mikronutrientov, vitamínov, obzvlášť vitamínu D, nedostatok omega-3 nenasýtených mastných kyselín (MK), a naopak, veľa rafinovaných sacharidov, alkoholu, vysokospracovaných potravín, polotovarov, balených a konzervovaných potravín, tepelne spracovaných potravín, vysoký príjem jednoduchých sacharidov, transnenasýtených MK a kuchynskej soli. Štúdie u ľudí ukázali, že krátko po prijímaní potravy bohatej na tuky a cukry dochádza v priebehu hodín k prudkému vzostupu prozápalových molekúl. Avšak, zatiaľ čo nasýtené MK majú prozápalový efekt, polynenasýtené MK, ako sú omega-3, majú protizápalový efekt. Podľa jednej francúzskej štúdie sa nárast v prijímaní vysokospracovaných potravín o 10 % spájal s rizikom mortality vyšším o 14 %. SCI môžu indukovať aj potravou prijímané glykačné a lipoxidné produkty, ktoré sa tvoria počas spracovania potravín, najmä pri vysokých teplotách a ktoré na SCI pôsobia prostredníctvom aktivácie zápalovej dráhy NF $\kappa$ B. Potraviny s vysokým obsahom cukrov, čo sú bežné ingrediencie vysokospracovaných potravín (napr. fruktózový sirup), vedú k oxidačnému stresu, ktorý aktivuje zápal. Transnenasýtené MK, kuchynská soľ (indukujú M1, teda zápalový fenotyp makrofágov, a redukciu *Lactobacillus* črevnej mikrobióty, môžu znižovať integritu črevnej steny, čím sa vysvetľuje spojitosť s SCI. Omega-3 sú prekurzormi resolvínov, maresínov a protektínov zahrnutých na rezolúcii zápalu, modulujú expresiu génov zahrnutých v metabolizme



a zápal. Podľa viacerých RCT potláčajú SCI a ich nedostatok tak zvyšuje náchylnosť na SCI. **Črevná mikrobiota** je významným hráčom v získavaní a uskladňovaní energie, podieľa sa na rôznych metabolických funkciách – transformácia žľových kyselín, cholínu, dostupnosť vitamínov, aminokyselín a pod. Jednou z jej najdôležitejších funkcií je produkcia mastných kyselín s krátkym reťazcom (SFCA) – acetát, propionát a butyrát, a fermentácia nestrávených komplexných sacharidov (škrob, materiál bunecných stien rastlín a pod). SCFA sú dôležitým modulátorom zdravia čriev, imunitných funkcií, produkcie črevných hormónov. Propionát a acetát spúšťajú sekréciu peptidu YY a GLP1 z enteroendokrinných buniek. Butyrát je dôležitým zdrojom energie pre epitelové bunky čreva, propionát je zdrojom pre glukoneogézu. SCFA ovplyvňuje črevnú motilitu, permeabilitu a aktiváciu toll-like receptorov, zvyšujú lipogézu, inhibujú oxidáciu MK, stimulujú expresiu GLUT1 a spúšťajú absorpciu monosacharidov. Predpokladá sa, že produkty črevného mikrobiómu môžu interagovať s imunitným systémom jednak priamo prostredníctvom mikrobiálnych produktov, ako je napr. LPS (lipopolysacharid), v dôsledku zvýšenej črevnej permeability, ktoré aktivujú zápal prostredníctvom toll-like receptorov (receptorov rozpoznávajúcich určité „vzorce“) využívajúc TNFalfa, čo vedie k indukcií zápalových cytokínov. Znížená tvorba SCFA, ktoré zohrávajú priaznivú úlohu tým, že redukujú zápal tak, že podporujú regulačné zápalové T-bunky a znižujú prozápalovú produkciu cytokínov a chemokínov je ďalším mechanizmom v pozadí SCI. Spomenúť treba aj zvýšené hladiny zonulínu, ktorý produkujú črevné bunky (proteín zvyšujúci črevnú permeabilitu), zvýšené hladiny boli zistené v sére obéznych detí aj dospelých, pacientov s DM2T, NAFLD, kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO), polycystickými ováriami, AIO, či onkologickými ochoreniami. Najčastejšie spúšťače dysbiózy s zvýšenej črevnej permeability sú antibiotiká, NSAID, H<sub>2</sub>-blokátory, strava, či nedostatočná mikrobiálna expozícia. **Sval a fyzická aktivita.** Sval je dôležitý metabolický orgán, ktorý okrem toho, že napomáha pri metabolizme glukózy, má aj endokrinnú funkciu a najmä počas kontrakcie produkuje viaceré imunomodulačné a antiinflamačné pôsobiace myokíny. Nedostatok fyzickej aktivity vedie k anabolickej rezistencii a prozápalovému stavu, IR, dyslipidémii, sarkopénii, ktorá je problémom obzvlášť u starších pacientov. Prispieva sa hormonálnym zmenám a zmenám v molekulárnych mediátoroch vplyvujúcich na štruktúru svalových vlákien, a združuje sa aj so zvýšenými hladinami markerov zápalu IL1beta, IL6, TNFalfa. Už desať dní bez pohybu môže mať za následok stratu svalovej hmoty o 10 %. V jednej metaanalýze z EÚ/USA na viac ako 1,6 milióna účastníkov sa prechod od fyzickej neaktivity k dosiahnutiu odporúčaných 150 minút aeróbnej aktivity so strednou intenzitou týždenne združoval s nižším rizikom úmrtia na KVO o 23 %, incidencie KVO o 17 % a výskytu DM2T o 26 % počas priemerného obdobia sledovania 12,8 rokov. **Sarkopénia**, sarkopenická obezita sa združuje so zvýšenými markermi zápalu IL1beta, IL6, TNFalfa, čo sa spája so starnutím, fyzickou inaktivitou, hormonálnymi faktormi (pokles anabolických hormónov, vitamínu D), ale aj nutričnými faktormi a liečbou niektorým farmakami (diuretiká, betablokátory, kortikoidy). Sarkopénia sa združuje aj s horšou metabolickou kontrolou. **Podvýživa a jej dôsledky u pacientov s diabetes mellitus.** Diabetes mellitus sa združuje s viacerými komplikáciami, ktoré potencujú katabolický stav (ochorenie obličiek, viscerálna polyneuropatia alebo ochorenia ciev). Ako už bolo uvedené, diabetes tiež indukuje sarkopéniu a tá zhoršuje IR a metabolizmus glukózy. Jedným z významných rizík malnutricie diabetika je aj zvýšené riziko rozvoja syndrómu diabetickej nohy, jej infekčných komplikácií a vyššieho rizika amputácií. Zvýšené je tiež riziko tvorby preležanín, infekcií, spomaleného hojenia rán či katérové infekcie (u pacientov, ktorí majú zavedený katéter). Podľa literárnych údajov malnutričia predlžuje hospitalizáciu, zhoršuje prognózu septických komplikácií, postoperačných komplikácií, zvyšuje riziko nemocničnej mortality. Naopak, nutričná podpora prispieva k redukcii incidencie infekcií a skráteniu hospitalizácií u akútne chorých pacientov. **Nutričné produkty pre diabetikov.** Riešením nutričných nedostatkov u pacientov s diabetes mellitus môže byť náhrada časti jedla nutričnými produktmi vhodnými pre diabetika, ktoré poskytujú všetky potrebné zložky potravy vrátane vitamínov a stopových prvkov vo vyváženom pomere. Výhodou týchto produktov je aj nižší glykemický index (v porovnaní s bežnou potravou), čím prispievajú aj ku kontrole postprandiálnej glykémie. K dispozícii sú v súčasnej dobe dva druhy nutričných prípravkov pre diabetikov, a to tzv. terapeutické, ktoré napomáhajú pri kontrole glykémii, obzvlášť postprandiálnych glykémii u pacientov s normálnou výživou, a tzv. roborujúce, ktoré sú vhodné u pacientov s malnutriciou, resp. sarkopéniou, ktoré napomáhajú pri riešení a optimalizácii nutričného stavu pacientov s ohľadom na stav svalovej hmoty a jej podporu. Obe skupiny sú hradené zo zdravotného poistenia, pri splnení indikačných požiadaviek na predpis lekára. U pacienta s diabetes mellitus s malnutriciou sa odporúča preferovať roborujúce nutričné prípravky pre diabetikov. Výhodou je nízky glykemický index s lepšou kontrolou postprandiálnych glykémii pri zvýšenej dodávke energie (150 kcal/100 ml) formou tukov a bielkovín. V rámci sacharidov sa využíva kombinácia Fibersol, Sucromalt a izomaltulóza, pretože sú trávené pozdĺž celého tenkého čreva, čo napomáha ich postupnému uvoľňovaniu a pomalej absorpcii glukózy. Vysoký podiel MUFA, nízke množstvom SFA a obsah omega-3 mastných kyselín v pomere n-6 : n-3 = 2,8 : 1 má významný vplyv nielen na úpravu glykemických a lipidových profilov, ale aj priaznivý vplyv na kardiovaskulárny systém. Výživa je nutrične komplexná, vyvážená a obsahuje aj solubilnú vlákninu a fruktooligosacharidy pre zabezpečenie správnej činnosti čriev. Medzi **ostatné významné negatívne vplyvy a induktory SCI** patria kvalita a dostatok spánku (porušené biorytmy, diurnálne rytmy), psychický stres (porucha glukokortikoidnej „down-regulácie“ zápalovej aktivity v dôsledku zníženej senzitivity pre dlhodobu zvýšené hladiny glukokortikoidov), expozícia umelému osvetleniu (modré svetlo, v atypickom čase, poruchy diurnálnych rytmov, čo podporuje

zápal a sním spojené riziko viacerých so zápalom združených ochorení), nočné smeny (zvýšené riziko MS, DM2T, KVO a onkologických ochorení), detská obezita (združuje sa so zmenami v tukovom tkanive a metabolickou dysfunkciou a vyšším rizikom SCI). **V súhrne** je potrebné zdôrazniť potrebu komplexného pohľadu na pacienta, a teda nezameriavať sa iba na potláčanie jednotlivých rizikových faktorov farmakologickou liečbou, ale aj výrazný vplyv rizikového režimu a diéty. Z hľadiska významnej úlohy SCI je antiinflamačný efekt farmák pri výbere účinnej látky nepochybne jednou z výhod (metformín, DPP4i – sitagliptín, GLP1 RA – liraglutid, dulaglutid, semaglutid). Dôležité je však zamerať sa nielen na farmakoterapiu, ale aj správnu životosprávu, ako sú odporúčania ohľadom správneho stravovania, zloženia potravy, nevhodných potravín, fyzickej aktivity, redukcie telesnej hmotnosti a starostlivosti o zdravú črevnú flóru (mikrobiótu) a jej možné poruchy, dostatok spánku, prevencia stresu a pod.

*Prednáška podporená spoločnosťou Abbott Laboratories Slovakia, s.r.o., SK-N/A-2000024.*

## Výživa ako intervencia pri prediabete a metabolickom syndróme (Abstr. 13)

Silvia Dókušová, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

**Úvod:** Prediabetes ako súčasť metabolického syndrómu zvyšuje riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a kardiovaskulárnych ochorení (KVO). V súvislosti s rastom počtu diabetikov, ktorí majú nadváhu alebo sú obeziti, hovoríme dnes o tzv. diabezite. V Európe sa u 50 % ľudí s nadváhou alebo obezitou vyvinie DM2T. V celosvetovom meradle asi 20–25% dospeljej populácie podľa odhadov trpí metabolickým syndrómom, má asi 3-násobne vyšší predpoklad srdcovej alebo cievnej mozgovej príhody a 5-násobné riziko vzniku DM2T. **Cieľ práce a metodika:** Ide o prehľadovú prácu o v súčasnosti využívaných spôsoboch a prístupoch k výžive ako účinnej forme prevencie a liečby prediabetu a DM2T. **Výsledky:** V odporúčanom konsenze Americkkej diabetologickej asociácie (ADA) z roku 2019 je v manažmente prediabetu a DM2T kladený dôraz na tzv. medicínsku nutričnú liečbu (MNT), ktorej vplyv na pokles HbA<sub>1c</sub> je porovnateľný s medikamentóznou liečbou. Zmeny životného štýlu môžu predchádzať progresii prediabetu do DM2T, resp. spomaliť jeho nástup. Úprava stravovania býva zameraná na zníženie príjmu tukov a kalórií. Odporúčané je vyhýbať sa nasýteným tukom, ktoré by mali pokrývať < 10 % z celkových kalórií, čo predstavuje asi príjem 20 g nasýtených tukov denne (pri diéte s energetickým príjmom 2 000 kalórií/deň). Na základe stanovísk diabetologických spoločností dnes nepoznáme jediný konkrétny spôsob stravovania, ktorý by bolo možné považovať v prevencii diabetu za najvhodnejší. Poznáme však stravovacie návyky, ktoré v tomto smere majú zrejmy prínos. K takým patria napríklad stredomorská/mediteránska strava, DASH diéta, vegetariánska (vegánska) strava, tzv. nordic healthy diéta, strava s nízkym obsahom tukov a kalórií a zníženie celkového príjmu sacharidov. Vegetariánska (vegánska) strava obsahuje dostatočné množstvo všetkých potrebných živín a je prospešná v prevencii a liečbe viacerých ochorení. Je vhodná vo všetkých obdobiach života, vrátane tehotenstva a dojčenia, v dojčeneckom a detskom veku, počas dospievania a je vhodná aj pre športovcov. V roku 2012 bola Českou diabetologickou spoločnosťou prijatá ako alternatíva ku konvenčnej diabetickej diéte. DASH diéta slúži na prevenciu a kontrolu hypertenzie, pričom má aj ďalšie metabolické výhody. Znižuje tiež riziko vzniku niektorých druhov rakoviny, mozgovej cievnej príhody, zlyhania srdca, nefrolitiázy a DM2T. Jej základom je príjem ovocia, zeleniny, nízkotučného mlieka, rýb, hydiny, fazule a orechov. Základom *nordic healthy* diéty je konzumácia rýb, lesného ovocia a zimnej zeleniny. Nevyužíva olivový, ale tzv. kanolový olej a kvalitné celozrnné výrobky. Z rýb sú pri nej konzumované hlavne tučné ryby (losos, pstruh) a z mliečnych produktov najmä nízkotučné (vajcia, mliečne výrobky). Natural Food Interaction (NFI) je typom diéty založenej na chemickej interakcii jednotlivých zložiek potravy rastlinného pôvodu, najmä strukovín, orechov, semien, ovocia a zeleniny. K úspešným stratégiám redukcie a udržiavania hmotnosti patrí aj náhrada jedného alebo dvoch jedál, prípadne vedľajších jedál náhradou stravy vo forme diabetes špecifického nutričného prípravku. Hlavným cieľom rôznych intervencií do spôsobu života pri prediabete a metabolickom syndróme je redukcia hmotnosti. **Záver:** Stravovací režim a zmena životného štýlu majú výrazný, no často opomínaný vplyv na prevenciu a kompenzáciu DM2T. Ich individualizácia ostáva plne v réžii pacienta.

*Prednáška podporená spoločnosťou Abbott Laboratories Slovakia, s.r.o., SK-N/A-2000024.*

# Autodidaktický test hodnotený kreditmi ARS CME

Dana Prídavková

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

1. Podľa údajov z databázy SUPREME-DM (SURveillance, PREvention, and ManagEment of Diabetes Mellitus), zahŕňajúca diabetických pacientov, z ktorých až 95 % malo DM2T, sa potvrdil významný podiel inzulínovej liečby na výskyte hypoglykémie. Výskyt hypoglykémie bol:
  - a) 3- až 5-násobne vyšší v porovnaní s podávanými perorálnymi sekretagógami
  - b) 10- až 12-násobne vyšší, ako bol u pacientov liečených inými perorálnymi antidiabetikami – nesekretagógami
  - c) výskyt hypoglykémie nemal signifikantné rozdiely medzi skupinami perorálnych antidiabetík
  - d) a + b je správne
2. Pacienti so zhoršenou schopnosťou uvedomovania si hypoglykémie majú riziko závažnej hypoglykémie s nutnosťou asistencie inej osoby, alebo až hospitalizácie:
  - a) nezmenené oproti jedincom so zachovaným uvedomovaním hypoglykémie
  - b) zvýšené 5-krát oproti jedincom so zachovaným uvedomovaním hypoglykémie
  - c) zvýšené o 50 % oproti jedincom so zachovaným uvedomovaním hypoglykémie
  - d) zvýšené 17-krát oproti jedincom so zachovaným uvedomovaním hypoglykémie
3. V inzulínových pumpách je najvýhodnejšie podávať:
  - a) koncentrované inzulíny typu lispro 200 U/ml
  - b) krátko účinkujúce prandiálne inzulínové analógy, ako sú inzulín aspart, lispro a glulizín
  - c) premixované analógy
  - d) na type inzulínu nezáleží
4. Kontinuálny glukózový monitoring (CGM, Continuous glucose monitoring – CGM) u dospelých aj detí celkovo prispieva:
  - a) k nižšiemu výskytu hypoglykémie
  - b) k redukcii závažnosti hypoglykémie a k skráteniu času strávenému v hypoglykémii
  - c) k nižšiemu rozsahu glykemickej variability
  - d) všetky odpovede sú správne
5. Pri zapisovaní symptómov podľa štruktúrovaného dotazníka kontrolovaného pomocou CGM sa potvrdilo, že pri správnom hodnotení  $\geq 4$  príznakov je možné odhaliť:
  - a) 20 % hypoglykemických príhod
  - b) 50 % hypoglykemických príhod
  - c) 70 % hypoglykemických príhod
  - d) žiadna odpoveď nie je správna
6. CGM umožňuje kontinuálne monitorovanie koncentrácie glukózy v podkoží:
  - a) každých 20 minút
  - b) každých 5 minút
  - c) každú hodinu
  - d) 1-krát za 8 hodín
7. Väčšina systémov inzulínových púmp s uzavretou slučkou (Hybrid Closed Loop system – HCL) používa hybridný prístup, ktorý znamená, že:
  - a) bolusy podáva užívateľ a bazálna rýchlosť sa automaticky vyladí kontrolným algoritmom
  - b) bolusy sú prednastavené
  - c) bazálna rýchlosť sa nedá automaticky korigovať
  - d) žiadna odpoveď nie je správna
8. Prvým HCL systémom, ktorý automaticky upravuje dávku bazálneho inzulínu podľa glukózových trendov meraných CGM, je inzulínová pumpa:
  - a) MiniMed 670G
  - b) Dana
  - c) Accu-Chek Combo
  - d) Minimed 640G
9. MiniMed 780G predstavuje novú generáciu HCLsystému. Využíva najpokrokovejší algoritmus SmartGuard, ktorý má niekoľko aktualizácií v porovnaní s 670G ako automatizované korekčné bolusy pri vysokých hladinách glukózy, pripojenie bluetooth, diaľkové monitorovanie a aktualizácie softvéru. Pri jeho používaní čas strávený v rozmedzí normálnych glykémii (time in range, TIR) (3,8–10 mmol/l) bol:
  - a) 50 %
  - b) 50–70 %
  - c) 80 %
  - d) 100 %
10. Významnými rizikovými faktormi hypoglykémie v staršom veku sú:
  - a) obezita ťažkého stupňa
  - b) vyšší vstupný glykovaný hemoglobín a nižší body mass index
  - c) nižší vstupný glykovaný hemoglobín a nižší body mass index
  - d) nižší vstupný glykovaný hemoglobín

11. IGLarLixi je fixná kombinácia inzulínu glargín 100U/ a lixisenatidu a podľa indikačných obmedzení sa hradená liečba môže indikovať u nedostatočne kompenzovaných pacientov:
- s DM1T s hodnotu GHbA1c > 7,0 % DCTT
  - s DM2T s hodnotou GHbA1c > 7,0 %
  - s DM2T s hodnotou GHbA1c > 7,0 %, ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín
  - s DM2T s hodnotou GHbA1c > 9,0 %, ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín
12. Za optimálny čas podávania IGLarLixi sa považuje:
- čas pred raňajkami
  - pred večerou
  - kedykoľvek počas dňa bez závislosti na jedle
  - pred spaním
13. Diabetes mellitus typu 3c (DM3cT) je označenie pre:
- diabetes indukovaný liekmi
  - diabetes exokrinného pankreasu
  - diabetes vzniknutý po orgánovej transplantácii
  - progresívnu formu autoimúnneho diabetu so začiatkom v mladom veku
14. Liečba empagliflozínom oddaluje potrebu iniciácie liečby inzulínom u predtým inzulínom neliečených pacientov s DM2T a kardiovaskulárnymi ochoreniami:
- o 15 %
  - o 30 %
  - o 54 %
  - o 80 %
15. V štúdií EMPRISE sa pri porovnávaní efektu empagliflozínu a GLP1 analógu na srdcové zlyhávajúce zistilo, že:
- pri liečbe empagliflozínom bola incidencia srdcového zlyhávania nižšia oproti liečbe GLP1 RA
  - pri liečbe empagliflozínom bola incidencia srdcového zlyhávania rovnaká ako pri liečbe GLP RA
  - pri liečbe empagliflozínom bola incidencia srdcového zlyhávania vyššia ako pri liečbe GLP1 RA
  - pri liečbe empagliflozínom bola incidencia srdcového zlyhávania nižšia ako pri liečbe GLP RA, ale len pri súčasne nižšej incidencii aterosklerotických príhod oproti GLP1 RA
16. Liečivé rastliny a fytofarmaká sa u diabetikov odporúčajú používať:
- len po konzultácii s lekárnikom
  - len po konzultácii s diabetológom
  - bez akejkoľvek konzultácie
  - neodporúčajú sa
17. Medzi zeleninu a huby s hypoglykemizujúcim účinkom nepatrí:
- Allium sativum
  - Cardamine amara
  - Psilocybe montana
  - Scorzonera hispanica
18. Výsledky štúdie EMPEROR-Reduced dokázali:
- efekt empagliflozínu na srdcové zlyhávajúce u pacientov so zníženou ejekčnou frakciou
  - efekt empagliflozínu na srdcové zlyhávajúce u pacientov so zvýšenou ejekčnou frakciou
  - efekt empagliflozínu na srdcové zlyhávajúce u všetkých pacientov
  - efekt empagliflozínu na prevenciu srdcového zlyhávania
19. Metaanalýza štúdií DAPA-HF a EMPEROR-Reduced dokázala, že:
- liečba inhibítormi SGLT2 signifikantne znížila u pacientov so SZrEF celkovú mortalitu o 13 %
  - liečba inhibítormi SGLT2 signifikantne znížila u pacientov so SZrEF mortalitu KV-príčin o 14 %
  - efekt liečby inhibítormi SGLT2 sa nelíšil u pacientov s diabetom a bez diabetu
  - všetky odpovede sú správne
20. Výskyt hypoglykémie u pacientov s DM2T liečených inzulínom:
- je rovnaký ako u pacientov s DM1T
  - je častejší ako u pacientov s DM1T
  - je menej častý ako u pacientov s DM1T
  - nevyskytuje sa

#### Hodnotenie testu kreditmi ARS CME

91% až 100% úspešnosť	2 kredity
90% až 80% úspešnosť	1 kredit
< 80% úspešnosť	0 kreditov

#### Správne môžu byť aj viaceré odpovede.

Správne odpovede označte na priloženom korešpondenčnom lístku.

Odpovede môžete poslať do redakcie zaznačené na vložený korešpondenčný lístok, ktorý odošlete na adresu redakcie (poštovné uhrádza prijímateľ), tiež môžete poslať na e-mailovú adresu redakcie <fama@fa-ma.cz> sken vyplneného korešpondenčného lístku alebo email, v ktorom uvediete Svoje meno, priezvisko, ID SLK a korešpondenčnú adresu a potom číslo otázky a písmeno správnej odpovede.

Časopis je indexovaný v:


## Seznam neimpaktovaných recenzovaných periodik Rady pro vývoj, výzkum a inovace vydávaných v ČR | Bibliographia medica Českoslovacca | Bibliographia medica Slovaca

### Redakčná rada:

**Vedúci odborný redaktor:** prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin, I. interná klinika, UNM, Martin a Jesseniova LF UK v Martine

**Zástupcovia vedúceho redaktora:** prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC, V. interná klinika UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava a LF UK v Bratislave | doc. MUDr. Emil Martinka, PhD., Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

**Členovia redakčnej rady:** MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia MED PED centrum | doc. MUDr. Slavomíra Filipová, CSc., FESC, Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a.s., Bratislava | prof. MUDr. Peter Galajda, CSc., I. interná klinika, UNM, Martin a Jesseniova LF UK v Martine | doc. MUDr. Vladimír Krásnik, PhD., Klinika oftalmológie, UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava a LF UK v Bratislave | prof. MUDr. Silvester Krčméry, CSc., II. klinika geriatrickej UNsP Milosrdní bratia a LF UK v Bratislave | prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc., Neurologická klinika UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava a LF UK v Bratislave | MUDr. Mária Molnárová, PhD., Žilinské očné centrum VIKOM s.r.o. | prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, I. interná klinika UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava a LF UK v Bratislave | MUDr. Zuzana Némethyová, CSc., Diabetologická ambulancia, Bratislava | prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., FRCP, V. interná klinika, Nemocnica V. interná klinika UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava a LF UK v Bratislave | prof. MUDr. Daniel Pella, PhD., FICC, III. interná klinika UN L. Pasteura a LF UPJŠ v Košiciach | prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC, Kardiologická klinika LF SZU a NÚSCH, a.s., Bratislava | MUDr. Vladimír Uličiansky, Via medica, s.r.o., Diabetologická ambulancia, Košice

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2020 

**Forum diabetologicum**, časopis vychádzajúci v spolupráci so Slovenskou diabetologickou asociáciou, garantovaný Slovenskou diabetologickou spoločnosťou a Slovenskou internistickou spoločnosťou SLS | **Periodicita:** Vychádza 3-krát ročne | **Registračná značka MK ČR:** E 20712 | ISSN 1805-3807 (print) | ISSN 1805-9279 (online) | **Vydavateľ:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, Česká republika, IČO 28298110, tel. +420 737 985 593, mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Šéfredaktor:** PhDr. Boris Skalka | **Zodpovedný redaktor:** PhDr. Eliška Skalková | **Vedúci odborný redaktor:** prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin | **Grafické spracovanie:** Facta Medica, s.r.o. | **Jazykový redaktor:** redakcia časopisu | **Preklady:** redakcia časopisu | **Skratka pre citácie:** Forum Diab

Toto číslo vychádza dňa 21. 12. 2020 | Nasledujúce číslo apríl 2021 | Rukopisy, objednávky, námety a pripomienky zasielajte na adresu redakcie: fama@fa-ma.cz

[www.forumdiabetologicum.sk](http://www.forumdiabetologicum.sk)