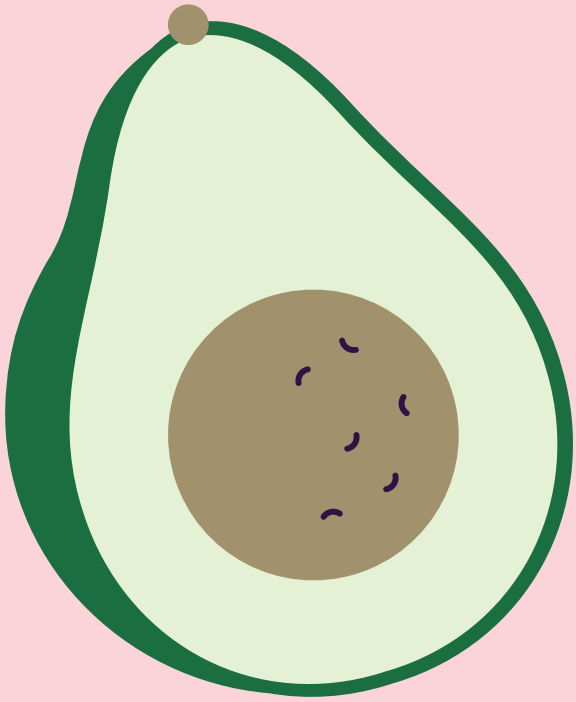
diabetológia

Dva v jednom alebo novinka v liečbe cukrovky 2. typu

Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu

Steatóza pečene a diabetes mellitus

Edukácia ako kľúčová súčasť liečby pacientov s diabetom



'16

odborná príloha časopisu Zdravia

SANOFI DIABETES

Boehringer Ingelheim

WÖRWAG PHARMA

Jardiance®
(empagliflozín)

Nový SGLT2 inhibítor na liečbu DM typu 2[1]

Jardiance je indikovaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie kontroly glykémie u dospelých ako monoterapia alebo prídavná kombinovaná liečba[1]

SGLT2=kotransportér sodíka a glukózy 2

Zdroj: 1. Jardiance, Súhrn charakteristických vlastností lieku. 20. október 2015. www.ema.europe.eu

* Presnú špecifikáciu možného použitia v SR stanovuje platné SPC a Znenie indikačnej limitácie.

Názov lieku: Jardiance 10 mg, Jardiance 25 mg. **Zloženie lieku:** 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu. **Lieková forma:** filmom obalená tableta. **Indikácie:** Jardiance je indikovaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie kontroly glykémie u dospelých ako monoterapia: ak samotná diéta a pohybová aktivita neposkytujú adekvátnu kontrolu glykémie u pacientov, u ktorých sa užívanie metformínu považuje z dôvodu neznášanlivosti za nevhodné alebo ako prídavná kombinovaná liečba: v kombinácii s inými liekmi na zníženie hladiny glukózy vrátane inzulínu, ak tieto lieky spolu s diétou a pohybovou aktivitou neposkytujú adekvátnu kontrolu glykémie. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Pozri SPC. Maximálna denná dávka je 25 mg. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku. **Osobitné upozornenia:** Nemá sa používať u pacientov s diabetes mellitus typu 1 alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy. Poškodenie funkcie obličiek: úprava dávky a sledovanie funkcie obličiek. Poškodenie pečene: hlásené iba v klinických štúdiách. Starší pacienti: zvýšené riziko deplécie objemu. Pacienti s rizikom deplécie objemu: pozorné sledovanie stavu objemu. Infekcie močových ciest: zvážiť dočasné prerušenie liečby. Zlyhanie srdca: skúsenosti so zlyhaním srdca sú obmedzené. Laboratórne vyhodnotenie moču: pozitívny výsledok vyšetrenia glukózy v moči. Laktóza: tablety obsahujú laktózu, možná intolerancia. **Liekové interakcie:** Farmakodynamické interakcie: diuretiká, inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu. Farmakokinetické interakcie: účinky iných liekov na empagliflozín: probenecid, gemfibrozil, rifampicín, verapamil; účinky empagliflozínu na iné lieky: empagliflozín nemá žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glimepiridu, pioglitazónu, sitagliptínu, linagliptínu, simvastatínu, warfarínu, ramipirilu, digoxínu, diuretík a perorálnych kontraceptív. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: hypoglykémia (pri užívaní so sulfonylmočovinou alebo inzulínom). **Uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Nemecko. **Dátum revízie textu:** Október 2015.

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v SPC, časť 4.8.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Podrobnejšie informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na uvedenej adrese: Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, o.z., Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava, Slovenská republika, tel.: 02/58101211, fax: fax: 02/58101277, email: info.brt@boehringer-ingelheim.com

JARD-2016-03/INZ-01

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, o.z.
Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava
Slovenská republika
Tel.: +421 2 5810 1211, Fax.+421 2 5810 1277
www.boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim

Editoriál

Vážené čitateľky a čitatelia.

Práve beriete do rúk novú odbornú prílohu časopisu Bedeker zdravia, Diabetológia 2016, ktorá je už opakovane monotematicky venovaná problematike diabetes mellitus.

Diabetológia je odbor, ktorý sa za posledných dvadsať rokov výrazne zmenil a neustále sa mení a vyvíja. Nielenže sa strojnásobil počet pacientov, ale najmä prišlo k nárastu mnohých nových vedeckých poznatkov, ktoré sa uplatňujú v bežnej klinickej praxi vo forme nových diagnostických a terapeutických prístupov. Pokrok nastal aj vo vývoji viacerých nových orálnych antidiabetík, liekových skupín s novými mechanizmami účinku, rovnako aj nových moderných inzulínov.

V časopise sú uverejnené niektoré dôležité nové vedecké a klinické poznatky. Viaceré práce sa venujú novým liečivám. Samostatný článok je venovaný modernej inkretínovej liečbe.

Kardiovaskulárne komplikácie sú v prípade diabetikov štyrikrát častejšie než v nediabetickej populácii, majú horšiu prognózu a vyššiu mortalitu, častejšie recidívy aj s významným trvalým zdravotným deficitom a vysokými nákladmi na liečbu. Dnes sme svedkami celosvetového nárastu výskytu metabolického syndrómu, ktorého súčasťou je aj diabetes mellitus. Tejto problematike sa venujú viacerí autori, jednak z pohľadu jeho epidemiologickej závažnosti, ale aj z hľadiska sprievodného poškodenia pečene, vzťahu diabetu a steatózy, resp. steatohepatitídy. Viaceré súhrnné práce poukazujú na nové možnosti intenzifikácie inzulínovej liečby s novými koncentrovanými inzulínmi. Prehľadná práca je venovaná závažnej problematike syndrómu diabetickej nohy, ktorá je príčinou častej invalidizácie diabetikov a aj dnes je najčastejšou príčinou netraumatickej amputácie dolných končatín. Všetky tieto príspevky sú z autorských pier renomovaných slovenských diabetológov s dlhoročnou klinickou praxou.

Napriek novým terapeutickým možnostiam je stále dôležitou súčasťou a základným predpokladom úspešnej liečby cukrovky aktívna spolupráca pacienta. Pre dobrú adherenciu k liečbe je nevyhnutná dôsledná edukácia pacientov. Je dôležitou súčasťou liečby, pomáha diabetikom prekonávať rôzne úskalia, ktoré im cukrovka v každodennom živote prináša. Čím viac sa diabetik o svojom ochorení dozvie, tým úspešnejšia je jeho liečba, a tým má kvalitnejší a dlhší život.

Diabetes mellitus je chronické ochorenie, ktoré síce zatiaľ nevieme vyliečiť, vieme ho však úspešne liečiť a oddialiť tak riziko chronických komplikácií. Starostlivosť o diabetikov vyžaduje nielen viacročnú odbornú prípravu, ale aj klinickú skúsenosť a zodpovedný prístup. Na Slovensku máme dlhé roky samostatný špecializačný odbor diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy a taktiež dobre vybudovanú sieť špecializovaných diabetologických ambulancií, ktoré poskytujú komplexnú starostlivosť o diabetikov. Len súhra vedeckých, odborných poznatkov a praktických skúseností diabetológov a lekárov širokého spektra odborností na jednej strane a spolupráca a motivácia pacientov na druhej strane vie zabezpečiť úspešnú liečbu diabetikov. Pevne verím, že aj odborná príloha Diabetológia 2016, venovaná viacerým aspektom starostlivosti o diabetikov, k tomu náležitým dielom prispeje.

Želám vám príjemné a zaujímavé čítanie.

MUDr. Zuzana Némethyová, CSc.
hlavná odborníčka MZ SR pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy

obsah

3
Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu
doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.

13
Výzva modernej diabetológie: Implikácie štúdie EMPA-REG OUTCOME v klinickej praxi
MUDr. Vladimír Uličiansky

18
Inkretínová liečba diabetu
doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

22
Metabolický syndróm a prevencia diabetu mellitus 2. typu
prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.

28
Steatóza pečene a diabetes mellitus
doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.

32
Markery makrovaskulárnych komplikácií a diabetes mellitus
MUDr. Matej Samoš, PhD.

38
Nová generácia inzulínu s novými vlastnosťami
doc. MUDr. Viera Doničová, PhD.

42
Syndróm diabetickej nohy
doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.

49
Špecifická nutričná formula v liečbe obéznych diabetikov a diabetikov 2. typu
MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

53
Edukácia ako kľúčová súčasť liečby pacientov s diabetom
MUDr. Ing. Daniel Hodyc, PhD.

57
Inzulín glargín 300 U/ml – nová možnosť intenzifikácie liečby diabetu mellitus 2. typu
MUDr. Daša Skripová, PhD.

60
Dva v jednom alebo novinka v liečbe cukrovky 2. typu iDegLira
MUDr. Eva Žákovičová, PhD.

64
Možnosti diagnostiky monogénového diabetu
RNDr. Daniela Gašperíková, DrSc.

SANOFI DIABETES
Boehringer Ingelheim
WÖRWAG PHARMA

Martinka, E., Uličiansky, V., Mokáň, M., Tkáč, I., Galajda, P., Schroner, Z.
v spolupráci členov Výboru Slovenskej diabetologickej spoločnosti

Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu

Consensus algorithm for the treatment of type 2 diabetes mellitus

Martinka, E., Uličiansky, V., Mokáň, M., Tkáč, I., Galajda, P., Schroner, Z.
in Cooperation with members of Commitee of Slovakian Diabetes Society

SÚHRN

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2) je heterogénne ochorenie s účasťou viacerých patofyziologických mechanizmov. Rovnako jeho úspešná liečba vyžaduje individualizovaný prístup a obvykle kombinovanú liečbu s využitím účinku na viacerých úrovniach. Efekt jednotlivých skupín orálnych antidiabetík (OAD) na zníženie glykémie a HbA1c je porovnateľný. Rozdiely v odpovedi na liečbu sú však individuálne. Zásadnou problematikou, ktorej sa v súčasnosti venuje najviac pozornosti, je otázka KV rizika. Dôvodom je skutočnosť, že KV ochorenia sú v populácii pacientov s DM 2 hlavnou príčinou morbidity a mortality. Efekt jednotlivých farmák nie je možné generalizovať na celú skupinu pacientov s DM 2 a vo všetkých fázach ochorenia, rovnako ako nie je možné generalizovať mieru KV rizika.

Kľúčové slová: orálne antidiabetiká, kardiovaskulárne riziko, terapeutický algoritmus

SUMMARY

Diabetes mellitus type 2 (DM 2) is a heterogeneous disorder involving several pathophysiological mechanisms. Likewise his successful treatment requires an individualized approach and usually combined treatment using the effect on a number of levels. The effect of the different groups of oral antidiabetics (OAD) to lower blood glucose and HbA1c is comparable. Differences in the response to treatment, however, are individual. The fundamental issue, which currently devotes most attention, is the issue of cardiovascular risk. This is because the cardiovascular disease in the population of patients with DM 2 is major cause of morbidity and mortality. The effect of the pharmaceuticals cannot be generalized to the whole group of patients with DM 2 and in all stages of the disease, as well as cannot be generalized level of cardiovascular risk.

Key words: oral antidiabetic drugs, cardiovascular risk, therapeutic algorithm

ÚVOD

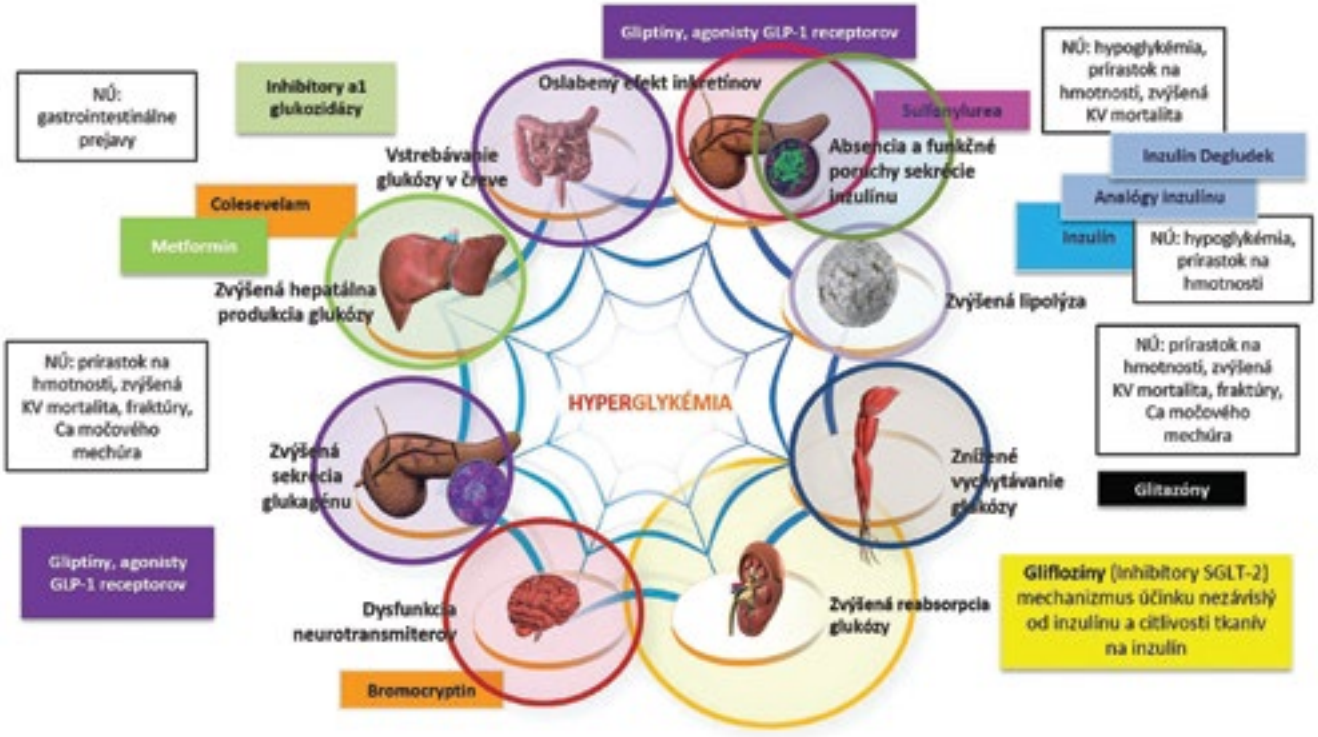
Diabetes mellitus 2. typu (DM 2) je heterogénne ochorenie s účasťou viacerých patofyziologických mechanizmov. Rovnako jeho úspešná liečba vyžaduje individualizovaný prístup a obvykle kombinovanú liečbu s využitím účinku na viacerých úrovniach. Súčasné možnosti nám takýto prístup umožňujú v neporovnateľne väčšej miere než pred 15 či 20 rokmi (**Obr. 1**).

Efekt jednotlivých skupín orálnych antidiabetík (OAD) na zníženie glykémie a HbA1c je porovnateľný. Rozdiely sú však v podiele pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá, v prírastku na hmotnosti, vo výskyte hypoglykémií, ako aj vo vplyve na kardiovaskulárnu (KV), renálnu či onkologickú morbiditu a mortalitu, a v závažnosti špecifických nežiaducich účinkov, v potenciálnych rizikách a v kontraindikáciách (10).

Zásadnou problematikou, ktorej sa v súčasnosti venuje najviac pozornosti, je otázka KV rizika, resp. KV prínosu jednotlivých skupín a účinných látok OAD. Dôvodom je skutočnosť, že KV ochorenia sú v populácii pacientov s DM 2 hlavnou príčinou morbidity a mortality (20). Napriek tomu, hodnotenie významu antidiabetickej liečby v otázkach KV prínosu je často rozpačité a v súčasnosti je (paradoxne) hlavnou požiadavkou FDA a EMA, aby antidiabetický liek nepredstavoval zvýšené KV riziko.

Výsledky jednotlivých štúdií, ktoré sa venovali KV problematike pacientov s DM 2 je potrebné vnímať v súvislosti niekoľkých rovín. Do úvahy treba brať jednak skutočnosť, akí pacienti boli predmetom skúšania (t. j. či išlo o pacientov s novozisteným diabetom bez komplikácií alebo sa už o pacientov s pokročilým ochorením a rozvinutými KV komplikáciami). Potrebné je tiež zohľadniť formuláciu problému, ktorý bol sledovaný (t. j., či cieľom bola primárna / sekundárna prevencia KV príhod, alebo mortalitné dôsledky KV príhod) a tiež ako bol definovaný primárny ukazovateľ, teda či bol efekt liečby na jednotlivé zložky kompozitného cieľa homogénny alebo naopak heterogénny. Napokon, je tiež dôležité zohľadniť obdobie v ktorom skúšanie prebiehalo (s ohľadom na vtedajšie možnosti liečby) a aké bolo pozadie využitia iných liekov so známym prínosom na KV morbiditu a mortalitu, ako sú statíny či ACE inhibítory. Aj z tohto rozboru vyplýva, že efekt jednotlivých farmák nie je možné generalizovať na celú skupinu pacientov s DM 2 a vo všetkých fázach ochorenia, rovnako ako nie je možné generalizovať mieru KV rizika. DM 2 sa totiž často uniformne považuje za akýsi ekvivalent KV ochorenia. Je však známe, že KV riziko je rozdielne a závisí od viacerých faktorov (3). Z toho vyplýva, že ani terapeutický prístup nie je možné generalizovať a vždy by mal byť individualizovaný s ohľadom na prínosy a riziká pre konkrétneho pacienta. Tieto rozdiely zohľadňujú všetky terapeutické odporúčania, vrátane aktuálneho terapeutického odporúčania SDS.

Obr. 1: Jednotlivé úrovne v prístupe k liečbe diabetes mellitus 2. typu (aktuálny stav).



AKTUÁLNE SPEKTRUM FARMÁK VYUŽÍVANÝCH V ANTIDIABETICKEJ LIEČBE A ICH MIESTO V TERAPEUTICKÝCH SCHÉMACH

BIGUANIDY

Metformín je zatiaľ jediné antidiabetikum s dôkazom makrovaskulárneho prínosu, primárnej prevencie infarktu myokardu, ako aj redukcie úmrtia z akejkoľvek príčiny, ak sa podáva vo včasnom štádiu DM 2 (8, 10, 24). Z tohto dôvodu zostáva aj naďalej preferovanou liečbou prvej voľby vo všetkých referenčných, a zrejme aj národných terapeutických odporúčaniach (10). Nie je však známe, či takýto efekt metformín dosahuje aj v pokročilejších štádiách v prípade komplikovaných pacientov. Napriek tomu však, aj s ohľadom na ďalšie potenciálne prínosy, zostáva metformín zatiaľ trvalou súčasťou terapeutickej schémy aj v neskorších štádiách ochorenia. Kardiovaskulárny efekt metformínu pravdepodobne nesúvisí (iba) s vplyvom na glykémiu, krvný tlak či lipidy, ale uplatňuje sa zrejme aj celý rad iných účinkov. Metformín potláča hepatálnu produkciu glukózy a zlepšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín. Stimuláciou sekrécie a expresie génu pre proglukagón zvyšuje hladinu GLP-1. Stimuluje sekréciu adiponektínu, visfatínu a RBP4. Prejavuje aj priaznivý efekt na lipidy (LDL-C), priaznivý vplyv na endotel, redukuje chronický adipogénny a vaskulárny subklinický zápal, potláča PAI-1, PF-4, TGb a v niektorých prípadoch sa mu pripisuje aj antikarcinogénny efekt. Metformín zostáva liečbou prvej línie a trvalou súčasťou („kostrou") liečby aj v aktuálnom odporúčaní SDS. V roku 2015 bola v SPC rozšírená možnosť jeho používania aj v liečbe pacientov s chronickým renálnym ochorením (CKD), a to až do glomerulárnej filtrácie 45 ml/min/1,73m^2 (10). Podľa nedávneho prieskumu NEFRITI sa metformín na Slovensku využíva v liečbe asi 80 % pacientov s DM 2 (13,14).

PRÍPRAVKY NA BÁZE SULFONYLMOČOVINY (SU)

Jedna z najstarších a najobsiahlejších skupín orálnych antidiabetík (glibenklamid, glimepririd, gliklazid, glipizid). Spoločným menovateľom je stimulácia sekrécie inzulínu, relatívne silný efekt na pokles glykémií a HbA1c a nízka cena.

Prípravky SU majú potvrdený mikrovaskulárny prínos. Kardiovaskulárna bezpečnosť (benefit) je však sporná a väčšina analýz zdôrazňuje potenciálne zvýšené morbiditno-mortalitné riziko, a to nielen pre pacientov s preexistujúcim KV ochorením, resp. KV príhodou, ale aj pre pacientov bez predošlej KV príhody. Nevýhodou je tiež pomerne vysoké riziko hypoglykémie a prírastok na hmotnosti. Hoci tieto faktory v súčasnej dobe vytláčajú prípravky SU zo všetkých pozícií terapeutických schém, prípravky SU sa v roku 2014 podľa prieskumu NEFRITI využívali v liečbe až 42 % pacientov s DM 2 (13,14). Výnimkou spomedzi SU prípravkov v názoroch na ich terapeutickú hodnotu je gliklazid MR, ktorý je kardiovaskulárne neutrálny, má nízke riziko hypoglykémie (porovnateľné s gliptínmi), hmotnostne je prakticky neutrálny, prejavuje šetriaci efekt na B-bunky a má nefroprotektívny efekt (znižuje mikroalbuminúriu a spomaľuje progresiu CKD do ESRD (konečné štádium renálneho ochorenia, t. j. zlyhanie obličiek). Tieto benefity gliklazidu MR boli potvrdené vo viacerých štúdiách zásadného významu (3, 22, 27). Gliklazid MR sa z týchto dôvodov stal preferovaným prípravkom SU aj v aktuálnom odporúčaní SDS, podobne ako aj v odporúčaniach iných krajín.

Miesto prípravkov SU (s preferenciou gliklazidu MR) je v odporúčaniach SDS predovšetkým v kombinácii s metformínom a inými antidiabetikami, vrátane inzulínu a tiež ako alternatíva iniciácie liečby DM 2 pri intolerancii alebo kontraindikácii metformínu, alebo ako iniciálna liečba dvojkombináciou v kombinácii s metformínom v liečbe pacientov s HbA1c > 8 – 9 % v čase diagnózy DM 2.

GLIPTÍNY (INHIBÍTORY DPP4)

Hlavnou výhodou gliptínov (obzvlášť v porovnaní s bežnými prípravkami SU), je nízky výskyt hypoglykémie a hmotnostná neutralita. Vďaka duálnemu efektu na glykémiu (stimulácia inzulínu, supresia glukagónu) možno pri týchto liekoch očakávať síce mierny, ale spoľahlivý aditívny benefit pri všetkých terapeutických kombináciách, vrátane kombinácie s inzulínom. Za ďalšie prínosy je možné považovať aditívny efekt na kardiovaskulárne rizikové faktory (redukcia krvného tlaku, úprava lipidov, chronický subklinický zápal, priaznivý efekt na funkcie myokardu, „recruitment" kmeňových buniek v ischemickom myokarde a ďalšie). V klinickom kardiovaskulárnom morbiditno-mortalitnom benefite (hoci spočiatku v menších štúdiách naznačovanom), sa však zatiaľ takéto účinky neprejavili. Naopak, pri niektorých prípravkoch (saxagliptín a čiastočne alogliptín) sa vynorila obava z potenciálneho zvýšeného rizika srdcového zlyhávania, ak sa podáva pacientom s vysokým KV rizikom (16). Zrejme však nejde o „class" efekt, nakoľko pri iných prípravkoch (sitagliptín) sa takáto obava nepotvrdila (6) a pri ďalších (linagliptín) štúdie ešte prebiehajú. Inou zásadnou otázkou, ktorá vzišla z klinických štúdií a rôzne sa interpretovala aj pri rôznych metaanalýzach, je pretrvávajúca obava zo zvýšeného rizika akútnej pankreatitídy, ktoré sa potvrdilo a karcinómu pankreasu, ktoré sa nepotvrdilo. SDS odporúča toto riziko vnímať a zohľadňovať ho aj pri preskripcii a zvážiť vhodnosť liečby gliptínmi najmä v prípade pacientov s už prekonanou pankreatitídou, resp. s prítomnými rizikovými faktormi pre jej vznik.

Gliptíny sú v súčasnej dobe aj v aktuálnych odporúčaniach SDS preferovaným výberom liečby v kombinácii s metformínom, v trojkombinácii, ako aj v kombinácii s inzulínom, s alebo bez súčasnej liečby metformínom (vrátane pacientov s redukciou renálnych funkcií či pacientov po prekonaní cievnej mozgovej príhody). Takéto postavenie vyplýva aj zo znenia indikačných obmedzení. Indikačné obmedzenie je pomerne široké a napĺňa väčšinu medicínskych nárokov, zatiaľ však neumožňuje používať gliptíny v kombinácii s agonistami GLP-1 receptorov, gliflozínmi ani glitazónmi. V prípade glitazónov je výnimkou možnosť použitia kombinovaného prípravku alogliptínu a pioglitazónu, ak liečbe predchádzala liečba pioglitazónom samostatne alebo v kombinácii s metformínom. Podľa prieskumu NEFRITI sa gliptíny v roku 2014 využívali v liečbe asi 20 % pacientov (13, 14).

AGONISTY GLP-1 RECEPTOROV

Podstatou svojho účinku sú najviac príbuzné gliptínom. Ich účinok však nezávisí od hladiny a sekrécie vlastných inkretínov, keďže receptory pre GLP-1 priamo stimulujú. Efekt na pokles glykémie je výraznejší; vedú k poklesu telesnej hmotnosti a výraznejší je aj efekt na pokles krvného tlaku. Zlepšujú profil krvných lipidov, ako aj hodnoty zápalových parametrov a iných biomarkerov KV rizika. V súčasnej dobe sa s napätím očakávajú výsledky prvých štúdií, zameraných na zhodnotenie vplyvu agonistov GLP-1 receptorov na KV riziko, resp. benefit. Nedávno (medscape 4. 3. 2016) boli oznámené prvé správy referujúce o signifikantnom benefite liraglutidu na riziko kardiovaskulárnych príhod (KV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda) pochádzajúce z päťročnej štúdie LEADER na populácii viac ako 9 000 pacientov s vysokým KV rizikom (11). Liraglutid je tak prvým agonistom GLP-1 receptorov a tretím, resp. štvrtým liekom (po metformíne, pioglitazóne a empagligflozíne) preukazujúcim KV benefit. Rovnako však aj v tomto prípade treba zvažovať potenciálne riziká (riziko pankreatitídy a potenciálne onkologické riziká).

V aktuálnom terapeutickom odporúčaní, zohľadňujúcom SPC a indikačné obmedzenia, je možné agonisty GLP-1 receptora využiť v dvojkombinácii s metformínom a v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou. Nedávno sa možnosť využitia agonistov GLP-1 receptora rozšírila aj na kombináciu s bazálnym inzulínom. Pri hradenej liečbe však táto indikácia zatiaľ platí iba pre prípravok s fixnou kombináciou inzulínu degludek a liraglutid (9).

Využívanie agonistov GLP-1 receptorov je na Slovensku veľmi nízke aj v porovnaní s okolitými krajinami. V roku 2014 sa využívali v liečbe iba 0,5 % pacientov (13, 14) čo je päť- až desaťkrát menej než v iných európskych krajinách.

GLITAZÓNY (TIAZOLIDINDIÓNY)

Sú diskutovanou skupinou orálnych antidiabetík, ktoré sa po úvodnej obľube v posledných rokoch z klinickej praxe prakticky vytratili. Dôvodom boli nepriaznivé ukazovatele rizika KV morbidity a mortality v metaanalýze výsledkov rosiglitazónu (štúdie DREAM, ADOPT a niekoľko menších štúdií) (16).

Na druhej strane, viaceré analýzy štúdií s pioglitazonom (5) v prípade vysokorizikových pacientov s DM 2 poukázali na potenciálne KV benefity (sekundárna prevencia IM a akútneho koronárneho syndrómu pacientov s predošlým IM, sekundárna prevencia CMP pacientov s predošlou CMP, redukcia mortality pacientov na hemodialýze, redukcia prejavov zápalu pri nealkoholovej steatohepatitíde, redukcia rizika hepatocelulárneho karcinómu a ďalšie benefity), ktoré však zostávali v tieni podozrenia na zvýšené riziko karcinómu močového mechúra a zlomenín kostí. Podľa novších údajov sa však toto riziko nepotvrdilo a očakáva sa „rehabilitácia“ pioglitazónu (10). Z hľadiska významu pre klinickú prax sa však tieto údaje musia najskôr premietnuť do textov SPC. V našom terapeutickom odporúčaní zostal poioglitazón stabilnou súčasťou terapeutickej schémy, podobne ako v odporúčaniach ADA/EASD (10). Aktuálne ho však nepovažujeme za preferovaný terapeutický výber, pretože bezpečnostné údaje zatiaľ neboli zohľadnené v SPC produktu. Pioglitazón sa považuje aj za preferovaný glitazón.

V roku 2014 na Slovensku pioglitazón užívalo 1,5 % pacientov s DM2 (13, 14).

GLIFLOZÍNY (INHIBÍTORY SGLT-2)

Pokles glykémie sa pri týchto liekoch dosahuje blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT-2 kotransportu. Dôležitým faktom je, že efekt nezávisí od sekrécie inzulínu, ani od citlivosti tkanív na inzulín. Z uvedeného dôvodu gliflozíny poskytujú spoľahlivý aditívny benefit na kontrolu glykémie nielen pri monoterapii, ale aj pri všetkých kombináciách, vrátane kombinácie s inzulínom. Cennou vlastnosťou je tiež skutočnosť, že efekt na glykémiu sa dosahuje pri minimálnom riziku hypoglykémie a dochádza k redukcii zvýšenej telesnej hmotnosti. Gliflozíny vedú tiež k poklesu krvného tlaku bez vzostupu frekvencie srdca, poklesu triglyceridov, vzostupu HDL, poklesu kyseliny močovej a poklesu parametrov tuhosti ciev.

Podobne ako pri iných skupinách, je aj pri gliflozínoch jednou z najvýznamnejších otázka KV rizika, resp. benefitu. V tejto súvislosti bolo nepochybne najvýznamnejším poznatkom v diabetológii v roku 2015 zistenie štúdie EMPA-REG Outcome, v ktorej sa skúšala účinná látka empagliflozín na KV bezpečnosť (26). Výsledky tejto štúdie priniesli prekvapujúce a mimoriadne

hodnotné výsledky. Empagliflozín v prípade pacientov s vysokým KV rizikom, ktorí už prekonali niektorú z KV príhod, viedol k výraznej redukcii kardiovaskulárnej mortality (až o 38 %), čo znamená, že pri liečbe približne tisíc pacientov sa zachráni 25 životov, alebo že sa predíde jednému z troch KV úmrtí (26). Efekt súvisel najmä s benefitom na srdcové zlyhávanie, pričom empagliflozín znižoval potrebu hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie až o 35 % a potrebu hospitalizácie alebo úmrtie z dôvodu srdcového zlyhávania až o 39 %. Význam týchto zistení podčiarkuje aj fakt, že benefity boli dosiahnuté v teréne už predošlej vyťaženej liečbe statínmi a ACE inhibítormi, ktoré sa donedávna považovali za jediné skupiny s dokázaným KV benefitom. Navyše, efekt empagliflozínu vo vyjadrení počtu pacientov, ktorých je potrebné liečiť, aby sa predišlo jednému úmrtiu (NNT), bol nižší než v prípade simvastatínu či ramprilu. Podľa najnovších správ prejavuje empagliflozín tiež nefroprotektívny efekt. Redukuje albuminúriu a spomaľuje progresiu CKD do ESRD. Tieto zistenia favorizujú gliflozíny, t. č. konkrétne empagliflozín, práve v liečbe pacientov, ktorí už prekonali KV príhodu, s cieľom predísť jej mortalitnému dôsledku.

Pôvodná obava z významu urogenitálnych infekcií sa neukázala až takým klinickým problémom, ako sa pôvodne predpokladalo. Je však potrebné na túto komplikáciu myslieť. Opatrnosť pri liečbe gliflozínmi je však potrebná najmä v prípade pacientov so sklonom k dehydratácii a jej následkov a tiež pacientov po cievnej mozgovej príhode (CMP). Za kontraindikáciu sa zatiaľ (aj z dôvodu menšej účinnosti) považuje aj znížená funkcia obličiek (GFR < 60 ml/min.1,73 m2), pri ktorej sa zvyšuje aj riziko niektorých nežiaducich účinkov. V prípade niektorých pacientov bola popísaná tzv. euglykemická diabetická ketoacidóza. Jej výskyt súvisel pravdepodobne s nesprávnou indikáciou inhibítorov SGLT2 pacientom s DM 1, resp. nepoznaným DM 1, resp. s diabetom typu LADA. Za potenciálne spúšťacie mechanizmy sa považuje interkurentné ochorenie, dehydratácia, chirurgický zákrok, stres, znížený príjem potravy a tekutín, redukcia dávok inzulínu, nízka funkčná rezerva beta buniek, zvýšené nároky na inzulín, požitie alkoholu (18).

INZULÍN

V liečbe pacientov s DM 2 sa používa veľmi často. Cieľové hodnoty HbA1c sa dosahujú vo väčšom podiele pacientov v porovnaní s OAD a efekt je dlhodobý. Inzulín je možné použiť ako: 1) iniciálnu liečbu DM 2 (humánny inzulín pri HbA1c > 9 %, resp. klinických prejavoch hyperglykémie, resp. pri glykémiách > 14 mmol/l), 2) v kombinácii s metformínom (preferenčne bazálny analóg), 3) v kombinácii so všetkými skupinami orálnych antidiabetík pri predošlej monoterapii alebo dvojkombinácii OAD a 4) ako koncovú liečbu po zlyhaní liečby neinzulínovými antidiabetikami. Analógy inzulínu (bazálne aj prandiálne) majú výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti, čo je aj dôvodom ich preferencie. Pri bazálnych analógoch sa tieto výhody v klinickej praxi prejavujú v predĺženom účinku, nižšom výskyte hypoglykémie (obzvlášť nočnej), nižšej variabilite účinku, a vo vyššom podiele pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá liečby bez hypoglykémie, v nižšom prírastku na hmotnosti a väčšej flexibilite podávania. Tieto výhody sú zrejmé najmä pri inzulíne degludek a pri inzulíne glargin 300 U (25).

Pre kombináciu inzulínu s gliflozínmi sa v indikačnom obmedzení zatiaľ vyžaduje súčasná liečba metformínom.

Najčastejším spôsobom iniciácie liečby inzulínom je bazálny inzulín (preferenčne bazálne analógy glargin, detemir, degludek). Alternatívnym iniciálnym režimom pri HbA1c > 8,5 % je režim s bifázickým inzulínom. Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom bola donedávna možná iba pridaním prandiálneho inzulínu. Od 1. 6. 2016 bude možné využiť kombináciu bazálneho inzulínu s agonistom GLP-1, zatiaľ však iba pomocou fixnej kombinácie inzulínu degludek a liraglutid (9).

Indikácie a možnosti liečby pomocou inzulínovej pumpy pre pacientov s DM 2 sú rovnaké ako pre pacientov s DM 1.

Inzulín prejavuje antiinflamačný, antioxidačný aj endotelprotektívny efekt. Z hľadiska kardiovaskulárneho rizika / benefitu je neutrálny a bezpečný je aj pri zohľadnení onkologického rizika (17). Včasná liečba inzulínom pacientov s novozisteným DM 2 môže viesť k remisii ochorenia. Hlavnými nežiaducimi účinkami je hypoglykémia a prírastok na hmotnosti. Diskutovanou témou je potenciálne zvýšené morbiditno-mortalitné riziko pri veľmi vysokých dávkach inzulínu (7).

DIABETES ŠPECIFICKÉ NUTRIČNÉ PRODUKTY (DŠNP)

Presnejšie sa označujú ako nutričné produkty špecifické pre diabetes, sú súčasťou mnohých národných terapeutických odporúčaní pre liečbu diabetes mellitus. DŠNP sú terapeutické (nie roboračné) nutričné prípravky, ktoré boli vyvinuté s cieľom podpory liečby diabetes mellitus. Majú nízky glykemický index, čo sa dosahuje ich zložením, keď pri rovnakom kalorickom obsahu obsahujú nižší obsah sacharidov a vyšší obsah MUFA (mononenasýtené mastné kyseliny). Používajú sa ako ekvikalorická náhrada časti dennej potravy s cieľom redukcie postprandiálnej glykémie, glykemickej variability, poklesu HbA1c, redukcie výskytu hypoglykémií a redukcie telesnej hmotnosti. Pri liečbe dochádza tiež k poklesu TK a úprave lipidov a zápalových parametrov (15).

OSTATNÉ FARMAKÁ V LIEČBE DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Glinidy (repaglinid, nateglinid). Účinkom, ako aj nežiaducimi účinkami sú

podobné prípravkom sulfonylurey. Majú akcentovaný efekt na kontrolu postprandiálnej glykémie, avšak so zvýšeným rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti. Kým v prípade pacientov bez predošlej KV príhody sú z hľadiska KV rizika neutrálne, pacientom s už prekonanou KV príhodou riziko skôr zvyšujú (10).

Inhibítory alfa-glukozidázy (acarbóza, miglitol). Znižujú vstrebávanie sacharidov v čreve. Majú akcentovaný efekt na postprandiálnu glykémiu. Výhodou je nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita a potenciálny benefit v zmysle redukcie výskytu KV príhod (STOP-NIDDM). Nevýhodou sú pomerne časté a výrazné gastrointestinálne nežiaduce účinky (10).

Bromocryptin. Je súčasťou liečby DM 2 podľa odporúčania ADA/EASD, ako aj Americkej asociácie klinických endokrinológov (AACE). FDA ho pre indikáciu v liečbe DM 2 schválila v roku 2009. Bromocryptín pravdepodobne účinkuje prostredníctvom ovplyvnenia cirkadiánnej neuronálnej aktivity v hypotalame, čím ovplyvňuje hypotalamickú reguláciu metabolizmu. Zvyšuje dopaminergnú aktivitu, znižuje sympatikovú a serotoninergnú aktivitu. Potláča hepatálnu produkciu glukózy, zlepšuje citlivosť na inzulín, znižuje hladiny VMK a triglyceridov. Prispieva k poklesu HbA1c o 0,4 až 0,8 % bez rizika hypoglykémie, vedie k poklesu telesnej hmotnosti. Medzi nežiaduce účinky patria závrat, slabosť, nauzea, rinitída (1, 10). V súčasnosti nie je stabilnou súčasťou odporúčania SDS.

Colesevelam je sekvestrant žlčových kyselín druhej generácie, ktorý prejavuje efekt tak na hladiny glykémie, ako aj lipidov. Efekt na glykémiu sa vysvetľuje supresiou hepatálnej produkcie glukózy a vzostupom hladín inkretínov. Výhodou je, že nevedie k hypoglykémii a súčasne znižuje hladinu LDL-cholesterolu. Nevýhodou je relatívne malý efekt na HbA1c, zápcha a vzostup triglyceridov. Podobne ako bromocryptin je už aj súčasťou terapeutického algoritmu pre liečbu DM 2 ADA/EASD, ako aj Americkej asociácie klinických endokrinológov (AACE) v kombinácii s metformínom, SU alebo inzulínom (1, 10). FDA ho pre indikáciu v liečbe DM 2 schválila v roku 2008. Zatiaľ nie je stabilnou súčasťou odporúčania SDS.

Amylínové mimetiká. Pramlintid aktivuje amylínové receptory. Potláča sekréciu glukagónu. Spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a zvyšujú pocit sýtosti. Znižujú postprandiálnu glykémiu a telesnú hmotnosť. Medzi nežiaduce účinky patria nauzea, hypoglykémia (10). Zatiaľ nie je sú stabilnou súčasťou odporúčania SDS.

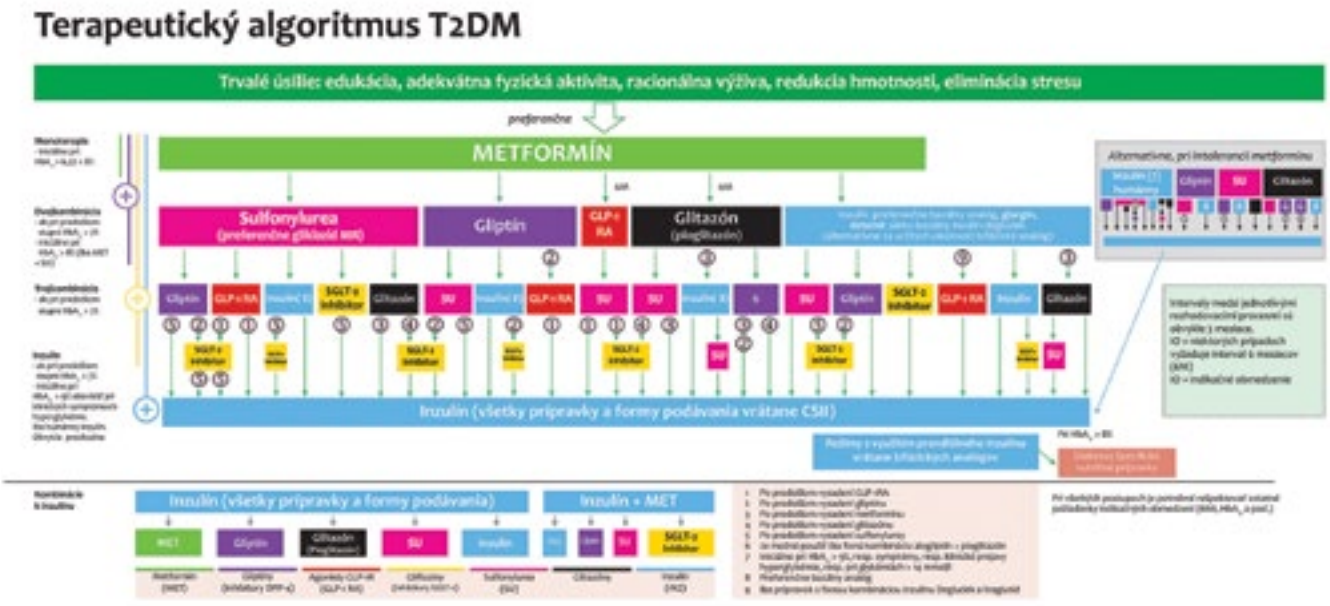
TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS PRE LIEČBU DM 2 (OBR. 2)

Základné a trvalé požiadavky: Edukácia pacienta, spolupráca pacienta, adekvátna fyzická aktivita, racionálna výživa, redukcia nadváhy / obezity, eliminácia stresu a fajčenia.

Iniciálna monoterapia. Za najvhodnejší výber iniciálnej liečby sa považuje metformín. Alternatívou pri kontraindikácii alebo intolerancii metfomínu je gliptín alebo sulfonylurea (preferenčne Gliklazid MR). Za určitých okolností do úvahy ako iniciálna liečba prichádza aj humánny inzulín (vstupný HbA1c > 9 %, glykémie > 14 mmol/l, resp. klinické prejavy hyperglykémie) alebo pioglitazón (1, 10).

Dvojkombinácia: Kombinácia dvoch druhov OAD sa obvykle využíva pri nedostatočnom účinku monoterapie. Pri vstupných hodnotách HbA1c 8 až 9 %

Obr. 2: Terapeutický algoritmus diabetes mellitus 2. typu



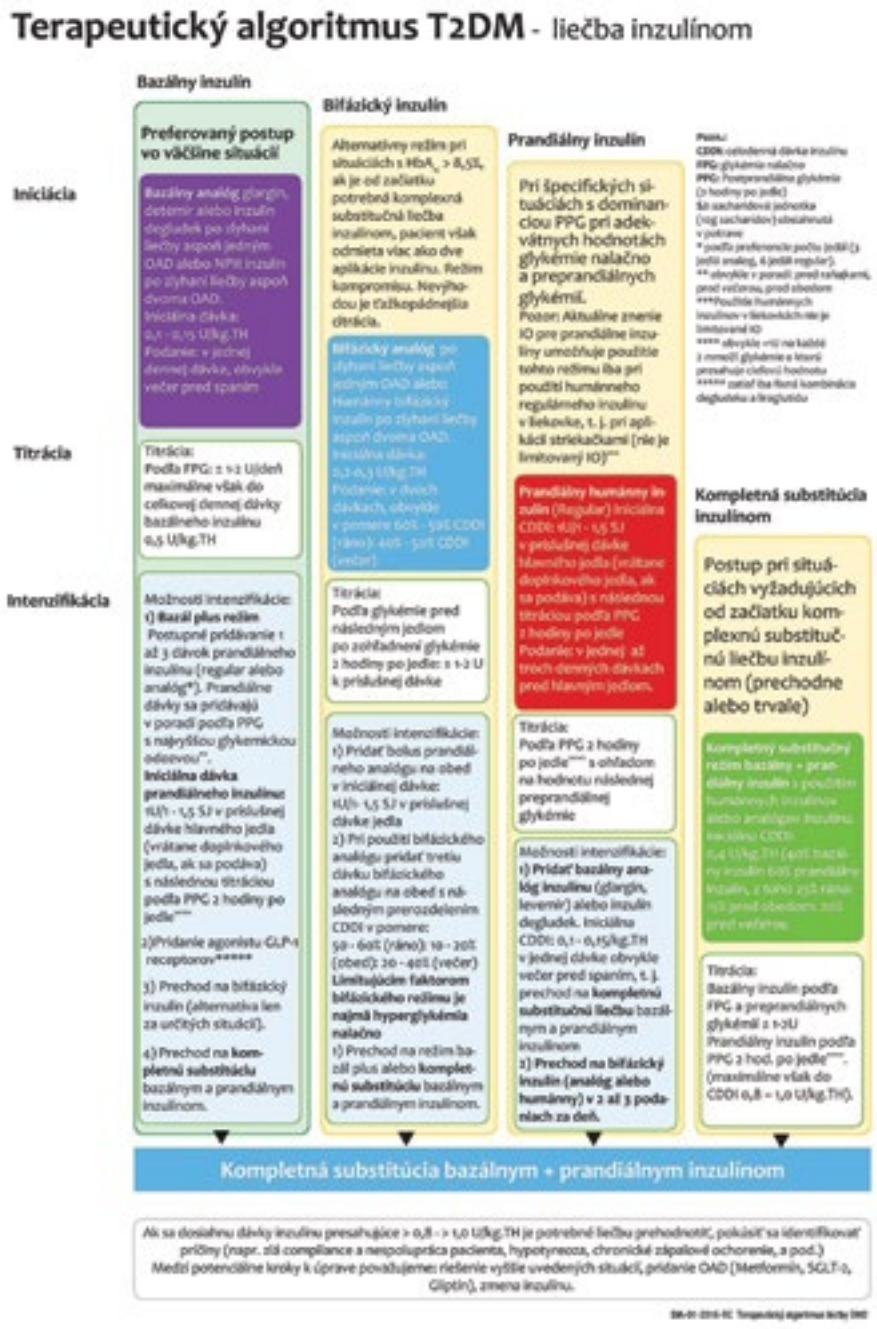
v čase diagnózy DM 2 je však možné dvojkombináciu použiť aj ako iniciálnu liečbu. Indikačné obmedzenie v takomto prípade umožňuje iba kombináciu metformínu so sulfonylureou (preferenčne gliklazidom MR).

Za výhodnú dvojkombináciu orálnych antidiabetík sa považuje kombinácia metfomínu s gliptínom alebo kombinácia metformínu so sulfonylureou. Vhodnou kombináciou sa javí tiež kombinácia metformínu s agonistom GLP-1 receptorov. Alternatívnym riešením je kombinácia metfomínu s bazálnym inzulínom. Možná je tiež kombinácia metformínu s glitazónom. Kombináciu gliptínov s gliflozínmi zatiaľ ako hradenú liečbu neumožňuje indikačné obmedzenie. Takúto liečbu je však možné použiť ako nehradenú (1, 10).

Trojkombinácia orálnych antidiabetík alebo agonistu GLP-1 receptora je v súčasnosti všeobecne akceptovaným postupom pri liečbe DM 2, obzvlášť ak sa využívajú lieky s účinkom na rôznych, resp. odlišných úrovniach. Za základný pilier sa aj v tomto prípade považuje metformín. Ako výhodné sa javia kombinácie metformínu so sulfonylureou a gliflozínom (obzvlášť v liečbe pacientov, ktorí už prekonali KV príhodu, či obéznych pacientov) a metformínu so sulfonylureou a gliptínom (obzvlášť pre pacientov, v ktorých prípade hypoglykémia predstavuje zvýšené morbiditno- mortalitné riziko, či pacientov po CMP). V zmysle najnovších poznatkov štúdie sa ako výhodná javí aj kombinácia metformínu a sulfonylurey s agonistom GLP-1 receptora (1, 10).

Liečba inzulínom v kombinácii s OAD alebo bez nich (**Obr. 3**) je obvykle konečným štádiom liečby a predstavuje liečbu využiteľnú aj v prípade kontraindikácie (hepatopatia, nefropatia) či intolerancie OAD. Liečba sa obvykle začína bazálnym inzulínom a kombinuje sa s OAD (obvykle metformín a / alebo gliptín alebo metformín a gliflozín, alebo metformín a sulfonylurea). Pri intenzifikácii sa k liečbe pridáva prandiálny inzulín alebo

Obr. 3: Terapeutický algoritmus diabetes mellitus 2. typu
Liečba inzulínom



obmedzenie zatiaľ umožňuje iba fixnú kombináciu degludeku a liraglutidu.

ZÁSADY PRI ROZHODOVANÍ O VÝBERE LIEKU A JEHO PRESKRIPCII

Keďže základnou požiadavkou a súčasne pomerne častým problémom je správna klasifikácia DM, je potrebné v klinicky dostupné markery pre oddiferencovanie DM 1, ako je hladina C-peptidu a autoprotilátky proti antigénovým štruktúram beta buniek pankresu. Nesprávna klasifikácia môže viesť k zásadným omylom pri výbere zvolenej liečby, napríklad nevhodné použitie gliflozínov v liečbe pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM 1) alebo s latentným autoimunitným diabetom mellitom (LADA) s následným

potenciálnym rizikom euglykemickej diabetickej ketoacidózy (18). Pri indikácii (výbere) jednotlivých prípravkov lekár postupuje na základe svojej klinickej úvahy. Odporúča sa zohľadniť charakteristiky riešeného pacienta a ciele liečby, ktoré sa chcú v prípade konkrétneho pacienta dosiahnuť. S ohľadom na pacienta sa zohľadňuje najmä vek, pohlavie, trvanie diabetu, spolupráca, predošlá liečba, výskyt nežiaducich účinkov, výskyt hypoglykémie, prírastok na hmotnosti, prítomnosť komorbidít, prekonané kardiovaskulárne ochorenia, funkcie obličiek, pečene, celkový stav pacienta, sociálnoekonomické postavenie a pod. Terapeutický cieľ zohľadňuje nielen HbA1c, ale aj jednotlivé glykémie (pred jedlami a po nich) a ich variabilitu (1, 10). Vo všeobecnosti, v prípade mladších pacientov na začiatku ochorenia, resp. s krátkym trvaním ochorenia (< 5 až 10 rokov), sa volia prísnejšie kritériá (HbA1c < 7 % resp. < 6,5 %). Naopak, v prípade starších polymorbidných pacientov s dlhším trvaním ochorenia (>15 až 20 rokov), sú kritériá obvykle voľnejšie (HbA1c 7,5 – 8,0 %). Intenzifikáciu liečby limituje a kritériá zvoľňuje najmä výskyt hypoglykémií, zlá spolupráca, či vysoké KV riziko.

Intenzívna glykemická kontrola znižuje riziko mikrovaskulárnych komplikácií všetkých typov diabetu bez ohľadu na trvanie ochorenia a prítomnosť komplikácií (2, 3, 8, 23). Okrem toho, v prípade, že sa s intenzívnou glykemickou kontrolou začalo v úvode ochorenia, z dlhodobého hľadiska to prispieva k primárnej prevencii KV príhod (8) a sekundárnej prevencii nefatálneho IM aj v prípade pacientov s vysokým KV rizikom (2). Týmto pacientom sa však súčasne zvyšuje riziko fatálneho a nefatálneho srdcového zlyhávania a kardiovaskulárna mortalita (2). Vysvetlenie tejto asociácie nie je celkom jasné a nedá sa jednoznačne vysvetliť ani vyšším výskytom hypoglykémií v intenzívne liečenej skupine pacientov (4).

Kardiovaskulárny benefit, ktorý sa pri niektorých farmakách prejavil či už v primárnej prevencii KV príhod (metformín) alebo mortalitných dôsledkoch už prekonaného KV ochorenia (empagliflozín), ani v jednej z nich nesúvisel priamo s efektom na úpravu glykémie samotnej, ale ani s efektom na krvný tlak, telesnú hmotnosť či lipidy. Vynára sa preto otázka ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na reziduálnom riziku napriek vyťaženej hypolipidemickej a antihypertenznej liečbe, alebo ktoré ovplyvňujú funkciu, respektíve metabolizmus myokardu postihnutého KV ochorením. Z praktického hľadiska tieto štúdie naznačujú význam intenzívnej glykemickej kontroly a preferenčný iniciálny výber metformínu v liečbe pacientov na začiatku ochorenia a bez komplikácií, zatiaľ čo pri pacientoch komplikovaných už prekonaným KV ochorením by mala byť glykemická kontrola striedmejšia so zakomponovaním gliflozínu (zatiaľ najmä empagliflozínu) s ohľadom na kontraindikácie. Miesto agonistov GLP-1 receptorov v prevencii KV ochorení a ich dôsledkov bude zrejmé po oficiálnom zverejnení výsledkov štúdie LEADER a javí sa ako ďalšia reálna nádej. Využitie gliptínu a inzulínu je z hľadiska KV morbidity a mortality skôr neutrálne, zatiaľ čo vhodnosť použitia prípravkov na báze sulfonylurey (s výnimkou gliklazidu MR) je z hľadiska prevencie KV príhod, ako aj ich mortalitných dôsledkov skôr diskutabilná (22).

Jednou zo zásadných požiadaviek je minimalizácia rizika hypoglykémie, a to najmä z hľadiska bezpečnosti a spolupráce pacienta. V prípade pacientov so zvýšeným rizikom hypoglykémie sa preferuje liečba farmakami s nízkym rizikom tohto nežiaduceho účinku (gliptíny, gliflozíny, glitazóny, gliklazid MR, inzulín degludek, inzulín glargin 300 U) (25). Obdobnou požiadavkou je minimalizácia prírastku na hmotnosti. Prítomnosť nadváhy a obezity preferuje hmotnostne neutrálne farmaká (gliptíny, gliflozíny, agonisty GLP-1 receptora). V liečbe pacientov s poruchou renálnych funkcií sa uprednostňujú inzulín a gliptíny (obzvlášť linagliptin) (**Tab. 1**). Konečné rozhodnutie výberu liečby je však vždy individuálne a musí zohľadňovať najmä kontraindikácie.

Efektivitu liečby je potrebné pravidelne kontrolovať (obvykle v troj- až šesťmesačných intervaloch). Podobne aj intervaly medzi jednotlivými rozhodovacími procesmi akcentácie alebo zmeny liečby by nemali presiahnuť tri mesiace, maximálne však šesť mesiacov. Indikačné obmedzenie v niektorých prípadoch vyžaduje interval šesť mesiacov (6 M) (**Obr. 2**). Predmetom kontroly efektivity glykemickej kontroly by okrem HbA1c mali byť preprandiálne glykémie, postprandiálne glykémie, glykemická variabilita aj výskyt hypoglykémií. Z hľadiska glykemickej kontroly je samozrejmosťou aj pravidelná kontrola telesnej hmotnosti, hepatálnych a renálnych parametrov, potenciálnych prejavov kontraindikácií, intolerancie a nežiaducich účinkov liečby. Vhodnosť použitia jednotlivých farmák s ohľadom na renálne parametre uvádza **Tab. 1**.

Pri preskripcii jednotlivých liekov je vždy je nutné dodržať SPC, ktoré okrem indikácií a dávkovania stanovuje aj kontraindikácie a nežiaduce účinky. SPC sa považuje za medicínsko-právne záväzný materiál a jeho dodržiavanie vyžaduje aj správna klinická prax. Rovnako je potrebné dodržať indikačné obmedzenie (IO), čo je ekonomické obmedzenie pre hradenú liečbu. Pokiaľ sa liek predpisuje mimo indikačného obmedzenia, pacient si liek musí hradiť sám. Znenie aktuálnych indikačných obmedzení je možné nájsť na http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201605 (9).

Poznámka:

V mesiaci február s platnosťou od 1. júna 2016 bol zakategorizovaný prípravok fixnej kombinácie bazálneho inzulín degludek a agonistu GLP-1 liraglutidu, koncentrovaný inzulín glargin U300I/ml s predĺženým účinkom a zníženou variabilitou a niektoré prípravky fixnej kombinácie gliflozínu a metformínu. Táto skutočnosť znamená pre možnosti liečby nepochybne významný krok.

Tab. 1: Orálne antidiabetiká pri zníženej funkcii obličiek

	G3a KDIGO	G3b KDIGO	G4 KDIGO
Skupina	mierne až stredné zníženie GF	stredné až závažné zníženie GF	závažné zníženie GF
	0,75 – 0,99 ml/s	0,5 – 0,74 ml/s	0,25 – 0,49 ml/s
	45 – 59 ml/min.	30 – 44 ml/min.	15 – 29 ml/min.
Sulfonylurea			
glibenklamid	nie	nie	nie
gliklazid, gliklazid MR	**áno**	**áno**	nie
glimepirid	**áno**	**áno**	nie
glipizid, glipizid GITS	**áno**	**áno**	nie
gliquidón	**áno**	**áno**	**áno**
Glinidy			
repaglinid	**áno**	**áno**	**áno**
Biguanidy			
metformín	**áno**	nie	nie
Inhibítory alfa-glukozidázy			
akarbóza	**áno**	**áno**	nie
Tiazolidíndióny (glitazóny)			
pioglitazón	**áno**	**áno**	**áno**
Inhibítory dipeptidyl-peptidázy-4 (gliptíny)			
sitagliptín	**áno** – zníženie dávky o 50 %	**áno** – zníženie dávky o 50 %	**áno** – zníženie dávky o 75 %
vildagliptín	**áno - zníženie dávky o 50%**		
saxagliptín	**áno** – zníženie dávky o 50 %		
linagliptín	**áno** – bez nutnosti úpravy dávky		
alogliptín	**áno** – zníženie dávky o 50%	**áno** – zníženie dávky o 50 %	**áno** – zníženie dávky o 75 %
Inhibítory SGLT2			
dapagliflozín	nie	nie	nie
kanagliflozín	nemá sa začať podávať pri eGFR < 60 ml/min./1,73 m^2, ak pacient toleruje kanagliflozín, upraviť alebo udržať dávku na 100 mg raz denne;	nie	nie
empagliflozín	nemá sa začať podávať pri eGFR < 60 ml/min./1,73 m^2, ak pacient toleruje empagliflozín, upraviť alebo udržať dávku na 10 mg raz denne;	nie	nie

LITERATÚRA:

1. Abrahamson, M. J., Barzilay, Y. I., Blonde, L. et al: Comprehensive management algorithm 2015. Endocrine Practice 2015, 21(4) e1
2. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effect of intensive glucose lowering in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008, 358: 2545-2559.
3. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and VascularOutcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med, 2008;358:2560-72.
4. Bonds, D. E., Miller, M. E., Bergenstal, R. M. et al.: The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010;340:4909
5. Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J. A. et al. on behalf of the

PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-89.

6. Green, J. B., Bethel, M. A, Armstrong, P. W. et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:232-242.
7. Holden, S. E., Jenkins-Jones, S. et al.: Glucose-lowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. Diabetes Obesity and Metabolism, 2015;17(4):350-62.
8. Holman, R. et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008, 359,
9. Aktuálne znenie indikačných obmedzení pre preskripciu liekov hradených z verejného poistenia http://www.health.gov.sk/Clanok?-lieky201605
10. Inzucchi, E. S., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al.: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2015, 38: 140-149
11. http://www.medscape.com/viewarticle/859905
12. King, P., Peacock, I., Donnelly, R.: The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov; 48(5): 643–648.
13. Martinka, E.: NEFRITI http://dia.euni.sk/category/167-komplikacie-diabetes-mellitus/181-mikrovaskularne-komplikacie/article/2002-nefriti?bid=3
14. Martinka, E., Pontuch, P. et al.: Výskyt diabetickej nefropatie v populácii pacientov s diabetes mellitus na Slovenku : Výsledky prieskumu NEFRITRI. Forum Diab 2015, 4(3):198-207
15. Mechanick, J. I., Marchetti, A. E., Apovian, C. et al.: Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care. Curr Diab Rep. 2012 Apr;12(2):180-94.
16. Nissen, S. E., Wolski, K.: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007,14;356(24):2457-71.
17. The Origin Trial Investigators: Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med, 2012, 367:319-328
18. Rosenstock, J., Ferrannini, E.: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. Diabetes Care 2015: 38 (9), 1638-1642.
19. Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E. et al.: for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26.
20. Shah, A. D., Langenberg, C., Rapsomaniki, E. et al.: Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Feb; 3(2): 105–113.
21. Schernthaner, G., Curie, C. J., Schernthaner, G. H.: Do We Still Need Pioglitazone for the Treatment of Type 2 Diabetes? A risk-benefit critique in 2013. Diabets Care 2013, 36: 155-161
22. Schramm, T. K., Gislason, G. H., Vaag, A. et al.: Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J. 2011;32(15):1900-1908.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet 1998, 352:837–853,
24. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS): Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
25. Yki-Järvinen, H., Bergenstal, R., Ziemen, M. et al.: (EDITION 2 Study Investigators). New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care. 2014, 37(12):3235-43.
26. Zinman, B. et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]
27. Zoungas, S., Chalmers, J., Neal, B.: Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2014; 371:1392-1406 October

Kontakt:
doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.
Diabetologické oddelenie
Národný endokrinologický
a diabetologický ústav, n. o.
Kollárova 282/3
034 91 Ľubochňa
e-mail: martinkaemil@hotmail.com

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

Výzva modernej diabetológie: Implikácie štúdie EMPA-REG OUTCOME v klinickej praxi

Challenge of modern diabetology: Implications of EMPA-REG OUTCOME study in the clinical practice

Vladimír Uličiansky, M. D., Via medica, Ltd., Košice

SÚHRN

Empagliflozín je selektívny inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2. V štúdii EMPA-REG OUTCOME autori sledovali účinky empagliflozínu (10mg a 20mg p. o.) v porovnaní s placebom na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu pacientov s diabetes mellitus 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom po pridaní k štandardnej liečbe. V porovnaní s placebom mali takýto pacienti nižší výskyt primárneho kompozitného výsledku (kardiovaskulárna úmrtnosť, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda) a celkovej mortality. Došlo tiež k zníženiu relatívneho rizika počtu hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhávania. Medzi skupinami neboli signifikantné rozdiely vo výskyte infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody. Empagliflozín sa môže stať liekom prvej voľby pre diabetikov 2. typu v strednom veku s kardiovaskulárnym rizikom.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, empagliflozín, EMPA-REG OUTCOME, kardiovaskulárne riziko

SUMMARY

Empagliflozin is a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2. In the EMPA-REG OUTCOME trial authors examined the effects of empagliflozin, as compared with placebo, on cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events who were receiving standard care. As compared with placebo, had these patients a lower rate of the primary composite cardiovascular outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke) and of death from any cause. There was also a relative risk reduction of hospitalization for heart failure. There were no significant between group differences in the rates of myocardial infarction or stroke. Empagliflozin may become first line therapy for middle aged people with type 2 diabetes and risk for cardiovascular outcomes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, empagliflozin, EMPA-REG OUTCOME, cardiovascular risk

ÚVOD

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2) patrí medzi hlavné rizikové faktory kardiovaskulárnych (KV) ochorení. Súčasný výskyt DM 2 a KV ochorenia zvyšuje riziko mortality. Podľa odporúčania ADA/EASD 2015 hlavným cieľom liečby DM 2 zostáva glykemická kompenzácia v kontexte zníženia kardiovaskulárnych rizikových faktorov: prestať fajčiť, zdravý životný štýl, kontrola krvného tlaku, manažment lipidov s prioritou statínovej liečby, antiagregačná liečba (v niektorých prípadoch).

V priebehu posledných desaťročí je možné pozorovať snahu o nájdenie ideálneho antidiabetika. Aké by mali byť vlastnosti ideálneho antidiabetika? Malo by mať tieto charakteristiky: účinné a bezpečné zníženie HbA1c, stabilný a dlhodobo pretrvávajúci účinok, definitívne ovplyvnenie progresie ochorenia, minimálne nežiaduce účinky (zvlášť hypoglykémia), zlepšenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov (t. j. telesná hmotnosť, lipidy, krvný tlak), zníženie kardiovaskulárnej a inej morbidity a mortality.

K najnovším terapeutickým trendom patria inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2). Inhibítory SGLT2 (gliflozíny) pôsobia v proximálnom tubule obličiek – znižujú reabsorpciu glukózy, zvyšujú glukosúriu s následným znížením glykémie. Na klinické použitie sú aktuálne dostupné dapagliflozín, kanagliflozín a empagliflozín. Podľa výsledkov klinických štúdií liečba týmito preparátmi vedie k poklesu HbA_{1c}, telesnej hmotnosti a systolického krvného tlaku. Výhodou je nízke riziko hypoglykémie. Účinok inhibítorov SGLT2 nezávisí od sekrécie alebo účinku inzulínu. Sú účinné bez ohľadu na funkciu B-bunky. Môžu sa použiť vo včasnej i neskoršej fáze DM 2. S inhibítormi SGLT2 prebiehajú veľké dlhodobé randomizované kontrolované klinické štúdie, zamerané na KV bezpečnosť: EMPA-REG OUTCOME s empagliflozínom; CANVAS, CANVAS-R, CREDENCE s kanagliflozínom; DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozínom; a CVOT s ertugliflozínom. Všetky tieto štúdie prebiehajú v skupine pacientov so zisteným KV ochorením alebo KV rizikom.

ŠTÚDIA EMPAREG OUTCOME

Štúdia EMPAREG OUTCOME sledovala bezpečnosť a protektivitu empagliflozínu. Výsledky tejto štúdie boli prvýkrát prezentované na 51. kongrese EASD v Štokholme v septembri 2015 a súčasne boli publikované v časopise New England Journal of Medicine.

Cieľom štúdie bolo zhodnotenie vplyvu pridania empagliflozínu ku štandardnej liečbe na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu diabetikov 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú štúdiu. Pacienti užívali 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu alebo placebo raz denne. Primárny kompozitný výsledok zahŕňal úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálnu cievnu mozgovú príhodu (CMP). Hlavný sekundárny výsledok zahŕňal primárny kompozitný výsledok a hospitalizáciu pre nestabilnú angínu pektoris.

Do štúdie bolo zaradených 7 020 pacientov s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením. Priemerný vek pacientov v štúdii bol 63 rokov, 57 % malo DM 2 dlhšie ako desať rokov. Ischemickú chorobu srdca (ICHS) malo 75 %, CMP 23 % a periférne artériové ochorenie (PAO) dolných končatín 21 % pacientov. Predchádzajúce srdcové zlyhávanie malo 10 %, glomerulová filtrácia eGFR medzi 30 až 60 ml/min. 26 % pacientov.

Podľa údajov v supplementárnom materiáli štúdie pridali empagliflozín k predchádzajúcej štandardnej antidiabetickej liečbe, pričom metformín užívalo na začiatku štúdie 75 %, inzulín 48 %, sulfonylureu 43 %, inhibítor dipeptidyl peptidázy-4 okolo 11 %, agonistu GLP-1 receptorov 3 % a tiazolidíndión 4 %.

Antihypertenzíva užívalo 95 % pacientov (ACE-inhibítory alebo sartany 80 %, betablokátory 64 %), hypolipemiká 80 % pacientov (prevažne statíny) a antiagreganciá / antikoagulanciá 89 % (kyselinu acetylosalicylovú 83 %, clopidogrel 10 %, antagonistu vitamínu K 5 %).

Priemerné hodnoty HbA1c na začiatku štúdie boli 8,1 % DCCT. Medián sledovania bol 3,2 roka.

VÝSLEDKY

Pri štatistickej analýze výsledkov štúdie boli skupiny s dávkou empagliflozínu 10 mg a 25 mg zlúčené. Primárny výsledok bol pozorovaný v prípade 490 z 4 687 pacientov v zlúčenej skupine s empagliflozínom (10,5 %) a v prípade 282 z 2 333 pacientov v placebovej skupine (12,1 %). Hazard ratio v skupine s empagliflozínom: 0,86 (95 % interval spoľahlivosti 0,74 – 0,99; P=0,04 pre superioritu). Rozdiely v incidencii nefatálneho IM a nefatálnej CMP neboli signifikantné. V empagliflozínovej skupine bola signifikantne znížená kardiovaskulárna mortalita (3,7 % vs. 5,9 % v placebovej skupine, čo predstavuje pokles relatívneho rizika o 38 %; p 0,001). Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie bola signifikantne znížená v skupine liečenej empagliflozínom o 35 % v porovnaní s placebom (2,7 % vs. 4,1 %, p=0,002) a celková mortalita o 32 % (5,7 % vs. 8,3 %, P 0,001). Pri hlavnom sekundárnom výsledku nebol zistený štatisticky významný rozdiel.

Kľúčové výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME sú uvedené v **Tabuľke 1** a na **grafoch 1 až 4**.

Tabuľka 1: Výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME

Výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME	
Riziko primárneho kompozitného výsledku (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda)	**↓ 14 %**
Kardiovaskulárna mortalita	**↓ 38 %**
Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie	**↓ 35 %**
Celková mortalita	**↓ 32 %**
Bezpečnostný profil	**konzistentný s predchádzajúcimi štúdiami**
Dávkovanie 10 mg a 25 mg	**výsledky sú konzistentné pre obe dávky**

Väčšina pozorovaných priaznivých účinkov v tejto štúdii bola vo vzťahu k srdcovému zlyhávaniu. Medzi skupinami nebol signifikatný rozdiel vo výskyte infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Glykemická kompenzácia: po 12 týždňoch liečby, v čase keď liečba zostávala bez zmien, boli hodnoty HbA1c v skupine pacientov liečených empagliflozínom nižšie o 0,54 % (10 mg dávka) a o 0,60 % (25 mg dávka) v porovnaní s placebom. Po 94 týždňoch, keď bola možnosť upravovať antidiabetickú liečbu, rozdiel predstavoval – 0,42 resp. – 0,47 % a po 206 týždňoch len – 0,24 % resp. – 0,36 %. Priemerná hodnota HbA1c na konci 206. týždňa v skupine na empagliflozíne bola 7,8 % a v skupine na placebe 8,2 %.

Empagliflozín v porovnaní s placebom viedol k miernemu zníženiu telesnej hmotnosti, pričom najväčší pokles telesnej hmotnosti bol 2,5 kg a ku koncu štúdie sa zmenšoval (1,0 kg).

Pokles krvného tlaku bol v priemere o 3 až 5 mmHg (bez vplyvu na srdcovú frekvenciu). Tiež bolo pozorované nevýrazné zníženie obvodu pása a zníženie hodnôt kyseliny močovej. V ramene s empagliflozínom došlo k miernemu

Graf 1 Riziko primárneho kompozitného výsledku

Funkcia kumulatívneho výskytu. MACE, Závažná nežiaduca kardiovaskulárna udalosť; HR, miera rizika.
* Uskutočnili sa dvojstranné testy superiority(štatistická významnosť sa uznala vtedy, ak p≤0,0498)

Graf 2 Kardiovaskulárna mortalita

Funkcia kumulatívneho výskytu. HR, miera rizika

Graf 3 Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie

Funkcia kumulatívneho výskytu. HR, miera rizika

Graf 4 Celková mortalita

odhad podľa Kaplan-Meiera. HR, miera rizika

Foto: iStock

vzostupu LDL-cholesterolu a HDL- cholesterolu. Výsledný efekt v štúdii nesúvisel so znížením glykémie, telesnej hmotnosti, ani krvného tlaku.

Viac pacientov s placebovom ramene dostalo prídavnú antidiabetickú liečbu (sulfonylurea, inzulín), antihypertenzívnu liečbu (vrátane diuretík) a antikoagulačnú liečbu.

Z nežiaducich účinkov bol v empagliflozínovej skupine zistený zvýšený výskyt genitálnych infekcií. Ostatné predpokladané nežiaduce účinky boli v oboch skupinách porovnateľné. Výskyt hypoglykémií, diabetickej ketoacidózy a výskyt zlomenín bol porovnateľný s placebom. Výsledky sú konzistentné pre obe dávky empagliflozínu.

IMPLIKÁCIE PRE KLINICKÚ PRAX

Výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME boli neočakávané. Empagliflozín je prvým z nových liekov, schválených na liečbu DM 2, v prípade ktorého je presvedčivo dokázaná asociácia s nízkym rizikom KV ochorení.

Empagliflozín v štúdii EMPA-REG OUTCOME ako prídavná liečba k štandardnej liečbe vysokorizikových pacientov s DM 2 znížil primárny kompozitný výsledok (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda), celkovú mortalitu a hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie v porovnaní s placebom. Začiatok poklesu týchto príhod sa objavil v priebehu troch mesiacov.

Na každých tisíc pacientov liečených empagliflozínom pripadá 25 zachránených životov. Štúdia dokázala, že empagliflozín predchádza jednému z troch KV úmrtí. Efekt empagliflozínu sa uplatňoval ako pridaný efekt k efektu liečby ACE inhibítormi a statínmi. Dôležité je zistenie, že liečba empagliflozínom je bezpečná a pacienti ju dobre tolerujú.

Mechanizmus, ktorým empagliflozín viedol k zníženiu KV aj celkovej mortality, je zatiaľ nejasný. Pokles KV mortality by mohol byť čiastočne vysvetlený v súvislosti s efektom na srdcové zlyhávanie. Diuretický efekt empagliflozínu, podobný tiazidovým diuretikám, mohol prispieť k včasnému pozitívnemu efektu na srdcové zlyhávanie.

Nie je veľmi pravdepodobné, že výsledky sú vo vzťahu ku glykémii vzhľadom na to, že čas začiatku efektu je príliš rýchly na metabolickú intervenciu a rozdiel v HbAlc (približne 0,4 %) je príliš malý. Podobne je to aj s hodnotením vplyvu empagliflozínu na krvný tlak. Čas začiatku sledovaných výsledkov je príliš rýchly na efekt samotného krvného tlaku. Pokles systolického TK bol o 4 mmHg, ale zníženie kardiovaskulárnej mortality bolo až o 6 %. Rozdiel v hmotnosti na začiatku a konci štúdie približne o 2,5 kg (3 %) znižuje pravdepodobnosť samotného vplyvu poklesu hmotnosti na pozorované výsledky. Výsledky pravdepodobne pozostávajú z kompozitného efektu na tieto faktory a z viacerých ďalších faktorov ako vplyv na funkciu myokardu, vplyv na požiadavky myokardu na kyslík, kardiorenálny efekt, efekt na stuhnutosť ciev a prípadne z iných mechanizmov.

Nebol zistený zrejmý efekt na infarkt myokardu alebo CMP v priebehu troch rokov od začiatku liečby.

Empagliflozín má neglykemické a glykemické účinky. Otázkou je, či výsledky štúdie predstavujú „class“ efekt aj pre ostatné prebiehajúce štúdie KV bezpečnosti s inými s inhibítormi SGLT2. Nie je jasné, či empagliflozín má podobné účinky na nízkorizikových pacientov s DM 2. Predpokladá sa ďalší extenzívny výskum účinkov inhibítorov SGLT2 na funkciu srdca.

ZÁVER

Štúdia EMPA REG OUTCOME identifikovala liek, ktorý môže zachrániť veľa životov. Dá sa očakávať, že výsledky štúdie EMPAREG-OUTCOME budú viesť k formulovaniu nových odporúčaní pre liečbu DM 2, v ktorých môžu byť inhibítory SGLT-2 posunuté do včasnejšej fázy liečby DM 2. Podľa niektorých autorov empagliflozín môže byť liekom prvej voľby pre diabetikov 2. typu v strednom veku s kardiovaskulárnym rizikom.

LITERATÚRA

1. Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R. et al.: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375:2215-22.
2. Di Angelantonio, E., Kaptoge, S., Wormser, D., et al.: Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA 2015; 314: 52-60.
3. Inzuchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38(1):140–149.
4. Raz, I., Ridle, M. C., Rosenstock, J. et al.: Personalized Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. Reflection from a Diabetes Care Editors´ Expert Forum. Diabetes Care 2013; 36(6): 1779–1788.
5. Uličiansky, V., Schroner, Z., Némethyová, Z. et al.: Personalizovaná medicína v diabetológii v kontexte odporúčaní ADA/EASD 2015. Forum Diab 2015; 4(2):102-118
6. Zinman, B., Wanner, Ch., Lachin, J. M. et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128.
7. Gerstein, H. C.: Oral presentation at EASD meeting, Stokholm. Sept. 2015.
8. Tkáč, I.: Výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME v kontexte predchádzajúcich štúdií liečby diabetu 2. typu vo vzťahu k rozvoju kardiovaskulárnych ochorení. Interná med. 2015; 15 (10): 3-7
9. Martinka, E.: Nová nádej pre pacientov s diabetes mellitus 2. typu a srdcovo-cievnym ochorením. Mafra, Kompendium medicíny 2015; 3-11.
10. Česká diabetologická společnost Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu Za ČDS: Škrha, J., Pelikánová, T., Kvapil, M.: Revize ze dne 1. 1. 2016
11. Garber, A. J., Barzilay, J., Bloomgarden, Z. T. et al.: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. Endocr Pract 2016; 22 (1): 84-113.

Kontakt:
MUDr. Vladimír Uličiansky
Via medica, s. r. o.
Trieda SNP 1
040 11 Košice
e-mail: vladouli@centrum.sk
tel.: 055 /640 35 07

doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.
SchronerMED, s. r. o., Interná a diabetologická ambulancia, Košice

Inkretínová liečba diabetu

Incretin-based therapy

Associate Professor Zbynek Schroner, M. D., PhD.
SchronerMED, Ltd., Internal and diabetological policlinic, Košice

SÚHRN

Nový terapeutický prístup v liečbe diabetu melitu 2. typu, predstavuje zosilnenie inkretínového účinku (analógy glukagónu podobného peptidu-1 a inhibítory dipeptidyl peptidázy-4). Liečba založená na účinku inkretínov má pozitívny vplyv aj na také etiopatogenetické činitele vzniku a rozvoja DM 2. typu (redukovaný inkretínový efekt, zvýšená sekrécia glukagónu), ktoré sa nám doterajšími liečebným možnosťami nepodarilo ovplyvniť. Každé nové antidiabetikum musí byť nielen účinné, ale aj bezpečné. Liečba daným antidiabetickým preparátom by sa mala asociovať s nízkym rizikom hypoglykémie. Dôležitá je tiež jeho renálna, onkologická aj kardiovaskulárna bezpečnosť. Inkretínová liečba spĺňa tieto požiadavky.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, inkretínová liečba, GLP-1 analógy, DPP-4 inhibítory

SUMMARY

Enhancement of incretin effect (glucagon-like peptid-1 analogs and inhibitors of dipeptidyl peptidase-4) is new therapeutic approach in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Incretin-based therapy has positive effect on these etiopathogenetic mechanisms for development of type 2 diabetes mellitus (reduced incretin effect, increased secretion of glucagone), that were not affected by previous therapeutic modalities. Every new antidiabetic drug must be not only effective, but also safe. Treatment with this preparation should be associated with low risk of hypoglycemia. Also important is its renal, oncologic and cardiovascular safety. Incretin-based therapy fulfils these requirements.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretin-based therapy, GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors

ÚVOD

Nový terapeutický prístup v liečbe diabetes mellitus (DM) 2. typu predstavuje zosilnenie inkretínového účinku (analógy glukagónu podobného peptidu-1 / GLP-1/a inhibítory dipeptidyl peptidázy-4 /DPP-4/). Liečba založená na účinku inkretínov má pozitívny vplyv aj na také etiopatogenetické činitele vzniku a rozvoja DM 2. typu (redukovaný inkretínový efekt, zvýšená sekrécia glukagónu), ktoré sa nám doterajšími liečebným možnosťami nepodarilo ovplyvniť. Za posledné roky sa do bežnej klinickej praxe dostali viaceré nové preparáty založené na inkretínovom účinku, či už zo skupiny GLP-1 analógov (agonistov GLP-1 receptorov) alebo inhibítorov DPP-4 a celkovo si inkretínová liečba aj na Slovensku našla svoje významné klinické miesto.(1,6,7,8). Každé nové antidiabetikum musí byť nielen účinné, ale aj bezpečné. Liečba daným antidiabetickým preparátom by sa mala asociovať s nízkym rizikom hypoglykémie. Dôležitá je tiež jeho renálna, onkologická aj kardiovaskulárna (KV) bezpečnosť. Inkretínová liečba spĺňa tieto požiadavky.

ZÁKLADNÉ PRINCÍPY INKRETÍNOVEJ LIEČBY DIABETES MELITUS 2. TYPU

Je dokázané, že po perorálne podanej glukóze je zvýšenie inzulínovej sekrécie oveľa výraznejšie než po podaní glukózy intravenózne. Tento fenomén sa nazýva inkretínový efekt a zahŕňa predovšetkým pôsobenie GLP-1 a GIP (2). Inkretíny definujeme ako endokrinné transmitery produkované gastrointestinálnym traktom, ktoré sa uvoľňujú prostredníctvom živín (špeciálne glycidov) a ktoré stimulujú sekréciu inzulínu za prítomnosti glukózy. Z inkretínov sa v súčasnosti najväčšia pozornosť venuje GLP-1. Produkuje sa v endokrinných L-bunkách tenkého a hrubého čreva v rámci odpovede na perorálne prijatie potravy a stimuluje glukózou navodenú sekréciu inzulínu. Najdôležitejším fyziologickým účinkom GLP-1 je regulácia postprandiálnej glukózovej homeostázy *(pankreatické účinky)*. Tento účinok je sprostredkovaný receptorom pre GLP-1, ktorý je exprimovaný najmä na povrchu A a B-buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu, ale tieto receptory sa nachádzajú aj v žalúdku, pečeni, pľúcach, srdci (najmä v myocytoch sinoatriálneho uzla) svaloch či v nervovom tkanive. GLP-1 stimuluje glukózou navodenú sekréciu inzulínu. Naviazanie GLP-1 na receptor, ktorý je umiestnený na bunkovej membráne B-buniek, vedie k následnej aktivácii adenylát cyklázy; dôsledkom je potom akumulácia cyklického adenozínmonofosfátu (cAMP) v bunke, aktivácia proteínkinázy A, zvýšenie cytoplazmatickej koncentrácie Ca^{2+} a transport inzulínových sekrečných granúl smerom k bunkovej membráne. Táto opísaná kaskáda je prísne glukózodependentná a preto nenastáva počas normálnych alebo nízkych koncentrácií glukózy. GLP-1 tiež inhibuje postprandiálnu sekréciu glukagónu (pri DM 2. typu je strata fyziologickej supresie postprandiálnej sekrécie glukagónu s následnou zvýšenou glukoneogenézou v pečeni, ktorá ovplyvňuje bazálnu aj prandiálnu glykémiu) a aj spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka *(hepatálne, gastrointestinálne* účinky*)*. Reguluje tiež príjem potravy zvýšením pocitu sýtosti *(centrálne účinky)* (1, 5, 6). Intenzívne sa študuje aj otázka *kardiovaskulárnych efektov* GLP-1. Niektoré experimentálne štúdie, aj rozsahom menšie pozorovania ľudí, zistili po podaní GLP-1 zlepšenie prežívania myokardiálnych buniek počas ischémie a tiež zlepšenie funkcie ľavej komory v prípade pacientov so srdcovým zlyhávaním (3, 4). Zistili sa tiež viaceré *neuroprotektívne* účinky GLP-1 pri degeneratívnych neurologických ochoreniach, ako je Parkinsonova alebo Alzheimerova choroba, aj keď zatiaľ len v animálnych štúdiách. Experimenty na zvieratách ukázali, že GLP-1 zvyšuje počet B-buniek, a to znížením apoptózy, ale aj stimuláciou neoproliferácie B-buniek z buniek pankreatických duktov (1, 7).

Na rozdiel od zdravých jedincov sú inkretíny v prípade pacientov s DM 2. typu zodpovedné len asi za 30 % postprandiálnej inzulínovej odpovede, čo je približne polovičná účinnosť v porovnaní s nediabetikmi. Je to spôsobené najmä zníženou sekréciou / rezistenciou voči GLP-1. Príčiny redukovaného inkretínového efektu na diabetes mellitus 2. typu nie sú ešte objasnené. Uvažuje sa o genetických faktoroch. Zo získaných faktorov, ktoré môžu viesť k zníženiu inkretínového efektu v prípade diabetikov 2. typu sa najviac diskutuje o glukotoxicite (vplyve dlhodobej hyperglykémie), lipotoxicite (chronickom zvýšení koncentrácie voľných mastných kyselín) a zvýšenom oxidačnom strese. Biologický polčas natívneho GLP-1 je veľmi krátky (jedna až dve minúty). GLP-1 sa rýchlo odbúra enzýmom dipeptidyl-peptidáza – 4 (DPP-4). Využívajú sa dva prístupy ako tento problém rýchlej degradácie GLP-1 odstrániť. Jednak sú to agonisty GLP-1 receptorov (exenatid, liraglutid, exenatid QW, lixisenatid) a jednak sú to inhibítory DPP-4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín, alogliptín) (1).

GLP-1 ANALÓGY, DPP-4 INHIBÍTORY – ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA A ICH MIESTO V LIEČBE DIABETES MELLITUS 2. TYPU

GLP-1 analógy nie sú degradované enzýmom DPP-4, viažu sa na receptory GLP-1 a spôsobujú ich aktiváciu. Po ich podaní dochádza až k päťnásobnému zvýšeniu cirkulujúcich hladín aktívneho GLP-1. Podávame ich subkutánne. Na **Obr. 1** je diferenciácia v súčasnosti v klinickej praxi dostupných GLP-1 ana-

Obr. 1. Diferenciácia GLP-1 analógov podľa

štruktúry
- Založené na báze GLP-1 (liraglutid)
- Založené na báze exendinu-4 (exenatid, exenatid QW, lixisenatid)

farmakokinetického profilu:
- Krátkodobo účinkujúce (exenatid, lixisenatid)
- Dlhodobo účinkujúce (liraglutid, exenatid QW)

účinku na evakuáciu žalúdka, FPG a PPG
- Prandiálne – výrazné spomalenie vyprázdňovania žalúdka a prevaha redukcie PPG (exenatid, lixisenatid)
- Non prandiálne – mierne ovplyvnenie vyprázdňovania žalúdka a prevaha redukcie FPG (liraglutid, exenatid QW)

lógov, podľa chemickej štruktúry, farmakokinetického profilu a podľa vplyvu na evakuáciu žalúdka, glykémiu nalačno a PPG (3, 4).

Relatívne časté sú nežiaduce gastrointestinálne účinky po podaní GLP-1 analógov (predovšetkým mierna až stredne závažná nauzea na začiatku liečby). Pri dlhodobo pôsobiacich GLP-1 analógoch bol zaznamenaný určitý, aj keď veľmi malý vzostup srdcovej frekvencie.

Výskum v oblasti GLP-1 analógov však neustále pokračuje a vo vývoji je viacero liekov z tejto skupiny, napr. *semaglutid, dulaglutid* (podávanie raz týždenne), *ITCA-650* (podávanie raz mesačne) (7).

Inhibítory DPP-4 tým, že inhibujú enzým DPP-4, zabraňujú degradácii inkretínových hormónov (GLP-1 a GIP), čo vedie k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie týchto hormónov s následným zvýšením postprandiálnej glukózou navodenej sekrécie inzulínu a k zníženiu postprandiálnych hladín glukagónu. Inhibícia produkcie glukagónu vedie sekundárne k zníženiu hepatálnej glukoneogenézy. Tieto preparáty podávame perorálne.

Inhibítory DPP4 sa líšia v chemickej štruktúre, selektivite in vitro, v spôsobe metabolizmu, v spôsobe eliminácie (renálna **a** hepatálna), v preklinickej toxicite, v terapeutickej dávke, vo frekvencii podávania a v použití v subpopulácii pacientov (pacienti s porušenou renálnou či hepatálnou funkciou). Podobnosti inhibítorov DPP4 sú v účinnosti na zníženie HbA_{1c} (priemerný pokles HbA_{1c} o 0,5 – 1,0 % DCCT), v znášanlivosti a bezpečnosti. Vzhľadom ku glukózo-dependentnému mechanizmu účinku, tieto preparáty majú nízke riziko hypoglykémie. Môžu sa od začiatku podávať v cieľovej dávke, bez postupnosti titrácie. Pacienti ich dobre tolerujú a majú nízky výskyt nežiaducich účinkov (zriedkavo angioedém, urtikária). Diskutuje sa o ich pankreatickej bezpečnosti, preto v manažmente pacientov s už prekonanou pankreatitídou, eventuálne s prítomnými rizikovými faktormi pre jej vznik, nie je vhodné túto liečbu iniciovať. Inhibítory DPP-4 sú hmotnostne neutrálne (alebo dochádza pri nich k miernemu zníženiu hmotnosti) (1, 8). Všetky DPP-4 inhibítory sa môžu použiť pri miernych stupňoch obličkového ochorenia (druhé štádium obličkového poškodenia K/DOQI) bez úpravy dávky. Pri treťom až piatom štádiu obličkového poškodenia podľa K/DOQI je ich možno použiť v redukovanej dávke s výnimkou linagliptínu, kde nie je nutná redukcia dávky (8).

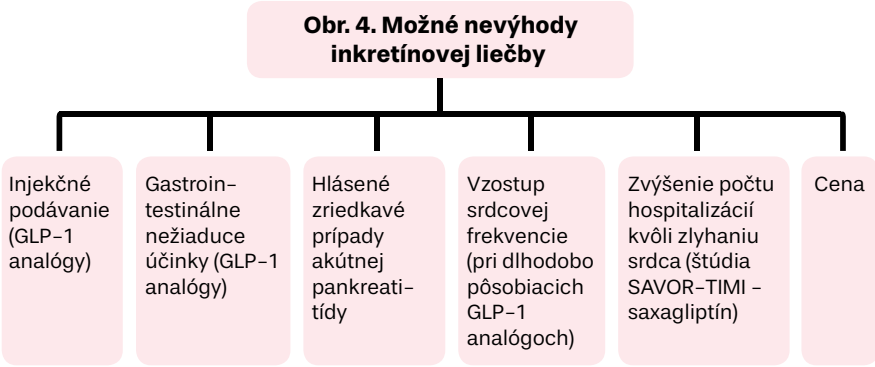
Štúdie EXAMINE, SAVOR-TIMI,TECOS, ELIXA dokázali KV bezpečnosť viacerých preparátov z triedy DPP-4 inhibítorov a GLP-1 analógov. Avšak stále prebiehajú viaceré veľké štúdie hodnotiace KV bezpečnosť inkretínovej liečby. V štúdii EXAMINE vykázal alogliptín štatisticky nevýznamný trend smerom k zvýšenému počtu hospitalizácií kvôli zlyhaniu srdca a v štúdii SAVOR-TIMI saxagliptín viedol k malému, ale štatisticky významnému nárastu počtu hospitalizácií v dôsledku zlyhaniu srdca.

Obr. 2. Možné dôvody na uprednostnenie inkretínovej liečby (1)

- Účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády)
- Vplyv na hmotnosť
- Bezpečnosť: nízke riziko hypoglykémie, KV bezpečnosť (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS, ELIXA); nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov

Obr. 3. Možné dôvody na uprednostnenie inkretínovej liečby (2)

- Potencionálne priaznivé KV účinky (vplyv na krvný tlak, lipidy, markery KV rizika)
- Antiapoptotické a proliferačné účinky (zatiaľ dokázané len na zvieratách)



Na rozdiel od predchádzajúcich dvoch štúdií s gliptínmi (SAVOR-TIMI so saxagliptínom a EXAMINE s alogliptínom) nebol v štúdii TECOS so sitagliptínom zaznamenaný ani náznak zvýšenia počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhanie (9 – 12).

Podľa aktualizovaného stanoviska ADA/EASD: Manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus 2. typu z roku 2015, majú GLP-1 analógy a DPP4 inhibítory miesto v dvojkombinácii s metformínom, a tiež v trojkombinácii s metformínom, SU derivátom alebo tiazolidíndiónom alebo inzulínom (13). Novým prístupom je zvažovanie pridania GLP-1 analógu k predchádzajúcej liečbe bazálnym inzulínom (od mája 2016 na Slovensku možnosť fixnej kombinácie bazálneho inzulínu degludek s GLP-1 analógom liraglutidom).

Podľa v súčasnosti platných indikačných obmedzení v SR sa GLP-1 analógy môžu používať v liečbe obéznych pacientov (BMI >30 kg/m2) s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylmočovinou, ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami orálnych antidiabetík neviedla k uspokojivej metabolickej kompenzácii (HbA1c medzi 7,5 a 9 % podľa štandardu DCCT) (5). DPP-4 inhibítory možno už aj na Slovensku použiť v celom spektre indikácií (monoterapia, kombinovaná liečba s Met, SU, Met+SU, inzulínom), čo určite rozširuje možnosti liečby takého závažného ochorenia, akým nesporne je DM 2. typu (7, 8).

Na **Obr. 2** a **3** sú uvedené možné dôvody na uprednostnenie inkretínovej liečby. Možné nevýhody tejto liečby sú zhrnuté na **Obr. 4.**

LITERATÚRA

1. Schroner, Z., Uličiansky, V.: Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov. 2. rozšírené vydanie. SchronerMED, s. r. o., 2011;111 s.
2. Nauck, M., Stockmann, F., Ebert, R., Creutzfeldt, W.: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986; 29: s. 46- 52.
3. Nikolaids, L. A., Elahi, D., Hentosz, T., et. al.: Recombinant glucagon-like peptid-1 increases myokardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. Circulation 2004; 10: s. 955-961.
4. Nikolaidis, L. A., Mankad, S., et. al.: Effects of glucagon-like peptid-1 in patients with acute myokardial infarction and left ventricular dysfunction after succesful reperfusion. Circulation 2004; 109: s. 962-965.
5. Drucker, D. J.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. Preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes Care 2007; 30: s. 1335-1343.
6. Drucker, D. J.: Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26, 10: s. 2929-2940.
7. Schroner, Z.: GLP-1 analógy – vhodná terapeutická voľba obéznych pacientov s DM 2. typu. Forum Diab, 2016;
8. Uličiansky, V.: Nové skupiny antidiabetík. Inhibítory DPP-4 a inhibítory SGLT2 pri liečbe obézneho diabetika 2. typu. Forum Diab, 2016;
9. White, W. B. et al.: Alogliptin after acute coronary syndromes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369:1327–1335.
10. Scirica, B. M. et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013; 369:1317-1326.
11. Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W. et.al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373: 232-242.
12. Pfeffer, M. A., Claggett, B., Diaz, R. et al.: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015; 373:2247-2257.
13. Inzuchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al.: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Patient-centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2015; 38: 140-149.

Kontakt:
doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.
Pod horou 53, 040 16, Košice
tel./fax: 00421/55/ 460 4680
e-mail: zbynek.schroner@gmail.com

prof. MUDr. Peter Galajda, CSc., MUDr. Michal Mokáň, MUDr. Matej Samoš, MUDr. Matej Stančík, MUDr. Stanislava Daruľová, prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin. ; I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Univerzitná nemocnica Martin

Metabolický syndróm a prevencia diabetu mellitus 2. typu

Metabolic syndrome and prevention of diabetes mellitus type 2

prof. Peter Galajda, M. D., CSc., Michal Mokáň, M. D., Matej Samoš, M. D., Matej Stančík, M. D., Stanislava Daruľová, M. D., prof. Marián Mokáň, M. D., DrSc., FRCP Edin.; 1st University Department of Internal Medicine, Jessenius Faculty of Medicine of Comenius Univerzity and University Hospital Martin

SÚHRN

Metabolický syndróm (MS) sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických stavov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou, ako sú hraničná glykémia nalačno (IFG), porušená glukózová tolerancia (IGT) a / alebo hranične zvýšený glykovaný HbAlc, centrálna obezita, aterogénna dyslipidémia spojená so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG) a znížením lipoproteínov s vyššou denzitou (HDL), artériová hypertenzia (AH) a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku diabetu mellitus 2. typu (DM 2) a ischemickej choroby srdca (ICHS). V prevencii DM 2 sú najdôležitejšie zdravý životný štýl a fyzická aktivita. Metformín je jediný antidiabetický liek, ktorý by bolo možné podľa medzinárodných algoritmov podávať v prípade prediabetických stavov s vysokým rizikom rozvoja DM 2.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, inkretínová liečba, GLP-1 analógy, DPP-4 inhibítory

SUMMARY

Metabolic syndrome (MS) is defined as cluster of independent risk factors of type 2 diabetes mellitus (DM 2) and coronary heart disease (CHD) including prediabetic states associated with insulin resistance as impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and / or bordering increased glycosylated haemoglobin; central obesity, atherogenic dyslipidaemia with increasing of triglyceride levels and decreasing of high density lipoprotein levels and hypertension. The healthy life style and physical activity are the most important for DM 2 prevention. Metformin is only antidiabetic drug which is possible to use in prediabetic states with high risk of DM 2 development.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretin-based therapy, GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors

ÚVOD

Metabolický syndróm (MS) sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických porúch metabolizmu cukrov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou (IR), ako sú hraničná glykémia nalačno (IFG), porušená glukózová tolerancia (IGT) a / alebo hranične zvýšený glykovaný hemoglobín HbA_{1c}, centrálna obezita, aterogénna dyslipidémia spojená so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG) a znížením lipoproteínov s vyššou denzitou (HDL), artériová hypertenzia (AH) a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku diabetes mellitus 2. typu (DM2) a ischemickej choroby srdca (ICHS). V súčasnosti sa MS považuje za stav so zvýšeným rizikom vzniku DM 2 a jeho jednotlivé komponenty spolu s vekom nad 45 rokov a pozitívnou rodinnou anamnézou na prítomnosť DM 2 prvostupňových príbuzných sú súčasťou skórovacích systémov na určenie rizika konverzie prediabetických stavov na DM 2 (1-2).

EPIDEMIOLÓGIA

Prevalencia MS ako komplexu rizikových faktorov kardiovaskulárnych (KV) chorôb a DM 2 je vysoká a líši sa v závislosti od veku, pohlavia a populácií. Prevalencia MS podľa ATPIII kritérií je okolo 20 % v európskej populácii a vyššia je v niektorých neeurópskych populáciách transformujúcich sa na tzv. západný štýl života, ako sú Indovia, Indiáni a Hispánci, kde dosahuje 30 – 40 %. Ako ukázal projekt Slovenskej diabetologickej spoločnosti „Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku“, ide o potenciálne veľkú rizikovú skupinu aj u nás, keď sa MS podľa ATPIII kritérií vyskytuje v 20 % slovenskej dospelej populácie. Prevalencia porúch metabolizmu glukózy takisto dosahuje takmer 20 % (12,5 % hraničná glykémia nalačno, 7 % diabetes mellitus, vrátane skrytých a zatiaľ nediagnostikovaných prípadov, dosahujúcich až 30 % počtu všetkých diabetikov). Centrálna obezita podľa menej prísnych ATPIII kritérií sa vyskytuje v 30 % slovenskej populácie (22 % mužov, 37 % žien), hypertriacylglycerolémia v 25 %, znížené hladiny HDL-cholesterolu v 56 % a zvýšené hodnoty tlaku krvi (TK) v 44 % našej populácie. Prevalencia MS a jeho komponentov v slovenskej populácii je porovnateľná s údajmi pre iné európske populácie, až na výrazne vyšší výskyt nízkeho HDL cholesterolu, ktorý sa blíži prevalencii v anatólskej tureckej oblasti (3).

DIAGNOSTIKA METABOLICKÉHO SYNDRÓMU

METABOLICKÝ SYNDRÓM

Donedávna sa súčasne používalo niekoľko diagnostických kritérií MS, vrátane návrhu Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) z r. 1998 a modifikovaného v r. 1999 (4), kritérií NCEP – ATPIII (*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*) z r. 2001 (5), kritérií ACE/AACE (*American College of Endocrinology / American Association of Clinical Endocrinologists*) (6) až po kritériá Americkej kardiologickej asociácie (AHA/NHLBI), známe ako revidované NCEP – ATPIII kritériá z r. 2004 (7) a Medzinárodnej diabetologickej federácie (IDF) z r. 2005 (8). V súčasnosti sa najviac odporúča používať konsenzuálny návrh kritérií ATPIII (AHA / NHBLI) a IDF (9). Počet hodnotených klinických rizikových faktorov sa ustálil na päť a zahŕňa prediabetické stavy spojené s IR, obezitu centrálneho typu, dva komponenty aterogénnej dyslipidémie (hypertriacylglycerolémia, nízky HDL-cholesterol) a zvýšené hodnoty tlaku krvi. Pri diagnostike MS sa v zásade vychádza z pozitívnosti aspoň troch z vyššie uvedených piatich kritérií (**Tabuľka č. 1**).

KOMPONENTY METABOLICKÉHO SYNDRÓMU

PREDIABETICKÉ STAVY

Prediabetické stavy, nazývané podľa oficiálnych odporúčaní kategórie zvýšeného rizika DM 2, zahŕňajú hraničnú glykémiu nalačno (*impaired fasting glucose*; IFG), porušenú glukózovú toleranciu (*impaired glucose tolerance*; IGT) a nedávno navrhnutý nový prediabetický stav – hranične zvýšený glykovaný HbA_{1c}. V diagnostike prediabetických stavov sa odporúča vyšetrovať nielen glykémiu nalačno, ale aj orálny glukózotolerančný test (oGTT), pretože nezaradenie dvojhodinovej glykémie do kritérií významne znižuje predikciu rozvoja DM 2. Pôvodne navrhované vyšetrenie hladín inzulínu a parametrov IR nie je pre bežnú prax nevyhnutné. Americká diabetologická asociácia (ADA) v r. 2010 zaviedla vyšetrovanie glykovaného HbA_{1c} v diagnostike DM2 s hranicou nad 6,5 % podľa DCCT a definovala novú kategóriu prediabetických stavov s hranične zvýšeným HbA_{1c} v rozmedzí 5,7 až 6,4 %, ale o význame tohto návrhu sa stále diskutuje (10).

Tabuľka č. 1: Diagnostické kritériá metabolického syndrómu podľa konsenzu AHA/NHLBI a IDF

Pozitívnosť 3 z 5 kritérií:
1. Abdominálna obezita: obvod pása > 102 cm v pre mužov, > 88 cm pre ženy pre vysoké riziko a > 94 cm pre mužov, > 80 cm pre ženy pre stále vyššie riziko
2. Hraničná glykémia nalačno (5,6 – 6,9 mmol/l) a/alebo porušená glukózová tolerancia (dvojhodinová glykémia 7,8 – 11,1 mmol/l) alebo DM 2
3. Hypertriacylglycerolémia > 1,7 mmol/l
4. Znížené hodnoty HDL cholesterolu: < 1,0 mmol/l pre mužov, < 1,3 mmol/l pre ženy
5. Zvýšené hodnoty TK > 130/85

Hraničná glykémia nalačno (IFG). Izolovaná IFG je definovaná podľa ADA kritérií ako glykémia nalačno v rozmedzí 5,6 – 6,9 mmol/l (pôvodne 6,1 – 6,9 mmol/l podľa SZO) s normálnou glykémiou po dvoch hodinách oGTT (10). Charakterizovaná je IR v oblasti pečene a stacionárnou dysfunkciou B-buniek pankreasu dôsledkom zníženia ich masy, prejavujúca sa poruchou včasnej fázy sekrécie inzulínu. Vyskytuje sa hlavne v populácii európskych mužov a na jej výskyt má významný vplyv genetická predispozícia (vrátane polymorfizmu predispozičného génu TCF7L2). Spája sa so zvýšeným KV a diabetogénnym rizikom, hoci menším ako v prípade IGT (11).

Porušená glukózová tolerancia (IGT). Izolovaná IGT je definovaná dvojhodinovou glykémiou po oGTT v rozmedzí 7,8 – 11,1 mmol/l, pričom glykémia nalačno je normálna. Charakterizovaná je perifernou IR v oblasti kostrového svalstva a progresívnou redukciou masy B-buniek, prejavujúcou sa defektom včasnej aj neskorej fázy sekrécie inzulínu. V etiológii dominujú získané rizikové faktory ako znížená fyzická aktivita a nezdravá diéta, ktoré sú spoločné pre obezitu. Pri obidvoch prediabetických stavoch sa vyskytujú aj poruchy inkretínovej osi (znížená sekrécia inzulínotropných hormónov ako peptidu podobného glukagónu – GLP-1) a zvýšená sekrécia glukagónu. IGT sa asociuje so zvýšeným KV a diabetogénnym rizikom, ktoré je najvyššie pri kombinovanej poruche IGT s IFG (11).

Hranične zvýšený HbA_{1c}. Hranične zvýšený HbA_{1c} v rozsahu 5,7 – 6,4 % je novou kategóriou prediabetických stavov. Fenotypovo odráža chronický vplyv bazálnej a postprandiálnej hyperglykémie, pravdepodobne dôsledkom oboch vyššie uvedených etiopatogenetických možností, t. j. IFG a IGT. So zvyšovaním hladiny HbA_{1c} sa kontinuálne zvyšuje riziko KV ochorení, ako aj riziko vzniku DM 2. V priebehu piatich rokov pri hladinách pod 5,5 % dochádza k rozvoju DM 2 v 9 % prípadov, pri hladinách 5,5 – 6,0 % v 25 % prípadov a pri hladinách 6,0 – 6,5 % až v 50 % prípadov a riziko sa zvyšuje až 20-násobne v porovnaní s HbA_{1c} pod 5 % podľa DCCT (12). Stanovenie HbA_{1c} v rámci diagnostiky má v porovnaní s glykémiou výhodu väčšej preanalytickej stability a menšej každodennej variability, napr. dôsledkom stresových situácií. Jeho hladiny sa postprandiálne nemenia, preto sa môže vyšetrovať kedykoľvek v priebehu dňa, pričom vyšetrovaný nemusí byť nalačno. Nevýhodou stanovenia HbA_{1c} je až 15-násobne vyššia cena, limitovaná dostupnosť vyšetrenia, hlavne v rozvojových krajinách a nedostatočná korelácia s glykémiou pri určitých stavoch spojených s kratším prežívaním erytrocytov, zahŕňajúcich hemoglobinopatie, stavy so zvýšeným obratom erytrocytov, napr. pri hemolytických anémiách alebo gravidite a nedostatok železa v organizme. Interpretáciu výsledkov sťažuje aj liečba železom, erytropoetínom a transfúziami erymasy. V týchto prípadoch sa diagnóza DM2 stanovuje výhradne podľa glykemických kritérií (10). Senzitivita vyšetrenia HbA_{1c} pri diagnostike DM 2, ako aj prediabetických stavov v európskej populácii je nižšia v porovnaní s glykémiou nalačno a dvojhodinovou glykémiou pri oGTT. Napr. hraničnými hodnotami HbA_{1c} sa v porovnaní s glykemickými parametrami zachytí o tretinu menej prípadov DM 2 a potvrdí sa iba 30 – 40 % izolovanej IGT (13 – 15). Preto, pokiaľ ide o európsku populáciu, v prípade glykémie nalačno, dvojhodinovej glykémie pri oGTT a HbA_{1c} ide skôr o vzájomne sa doplňujúce možnosti diagnostických vyšetrení. Treba ešte preveriť citlivosť kombinácie glykémie nalačno s HbA_{1c} pri detekcii prediabetických stavov ako potenciálnu možnosť náhrady oGTT (12).

CENTRÁLNA OBEZITA

Je definovaná obvodom pása viac ako 102 cm pre mužov a 88 cm pre ženy (podľa ATPIII). IDF kritériá odporúčajú rozdielne hraničné hodnoty obvodu pása pre jednotlivé svetové populácie s prísnejším návrhom 94 cm pre mužov a 80 cm pre ženy pre európsku populáciu – ako základné vyžadované kritérium. Viaceré klinické štúdie poukazujú pri použití IDF kritérií na nárast prevalencie MS bez zlepšenia predikcie rizika KV komplikácií, preto sa v európskej populácii skôr preferuje návrh AHA / NHLBI používať menej prísne ATPIII kritériá pre obvod pása. Podľa konsenzuálnych kritérií z r. 2009 sa upustilo od zaradenia centrálnej obezity ako základného faktora, ktorý by mal byť prítomný v skupine všetkých pacientov s MS (podľa návrhu IDF). V prípade obvodu pása sa odporučilo vytváranie populačných a národných hraničných hodnôt. Pre európsku populáciu sa z hľadiska KV a metabolického rizika uvádzajú hodnoty obvodu pása s vysokým rizikom (viac ako 102 cm pre mužov a 88 cm pre ženy) a stále vyšším rizikom (viac ako 94 cm v prípade mužov a 80 cm v prípade žien) (9).

ATEROGÉNNA DYSLIPIDÉMIA A ZVÝŠENÉ HODNOTY TLAKU KRVI

Súčasťou MS je aj aterogénna dyslipidémia a artériová hypertenzia spolu so zvýšenými normálnymi hodnotami TK (prehypertenziou). Sú rizikovými faktormi nielen KV chorôb, ale aj vzniku DM 2, hoci slabšími ako prítomnosť prediabetických stavov a obezity. Pri diagnostike MS sa dyslipidemické parametre hodnotia samostatne pre možnosť zvýšenej predikcie rizika KV chorôb.

Hypertiacylglycerolémia ako pozitívne kritérium MS je prítomná pri zvýšenej hodnote TAG > 1,7 mmol/l, pričom pozitívnosť tohto kritéria spolu so zvýšeným obvodom pása by mala mať v rámci MS najväčší prediktívny význam pre rozvoj ICHS (koncepcia hypertriacylglycerolemického pása) najmä v európskej populácii.

Zníženie HDL-cholesterolu pod 1,0 mmol/l v prípade mužov a 1,3 mmol/l v prípade žien sa v rámci aterogénnej dyslipidémie súvisiacej s IR pokladá za samostatné kritérium MS, na rozdiel od pôvodnej klasifikácie SZO, ktorá navyše používala aj iné hraničné hodnoty (0,9 mmol/l pre mužov a 1,0 mmol/l pre ženy).

Zvýšené hodnoty tlaku krvi (TK) sa ako pozitívne kritérium hodnotia už od vyšších normálnych hodnôt TK nad 130/85. Hraničné hodnoty 160/90, ktoré navrhla SZO, sa dnes nepovažujú za dostatočné (1, 2).

PREVENCIA DIABETES MELLITUS

Cieľom liečby prediabetických stavov je zabrániť konverzii prediabetických stavov na DM 2. Dôležité je z tohto hľadiska nielen ovplyvnenie porúch metabolizmu glukózy, ale podobne ako v prevencii KV ochorení aj komplexné ovplyvnenie ďalších komponentov MS. Aj v prípade obezity, aterogénnej dyslipidémie a artériovej hypertenzie by sme mali preferovať liečebné postupy, ktoré priaznivo pôsobia aj na prediabetické stavy a prinajmenšom nedochádza k zhoršovaniu glukózových parametrov (12).

Zdravý životný štýl

Primárnym a najdôležitejším postupom je nefarmakologický prístup zameraný na zníženie telesnej hmotnosti redukciou energetického príjmu a pravidelnou fyzickou aktivitou, čo sa potvrdilo viacerými preventívnymi štúdiami, ako napr. DPP (*Diabetes Prevention Programme).* Odporúča sa pravidelná vytrvalostná fyzická aktivita na úrovni strednej námahy (napr. rýchlejšia chôdza) prinajmenšom 150 minút týždenne (optimálne 30 minút denne). Rýchla a radikálna redukcia telesnej hmotnosti nie je vhodná a preferuje sa stratégia mierneho úbytku hmotnosti o 5 až 10 % v priebehu šiestich mesiacov. Preventívne na rozvoj DM 2 vplýva aj diéta spojená s redukciou energetického príjmu a príjmom živočíšnych tukov. Dokázaný bol aj priaznivý vplyv príjmu vláknin v potrave v množstvo 14 g/1000 kcal a požívanie celozrnných potravín (12, 16).

Možnosti farmakologickej prevencie

Farmakologická prevencia DM 2 je indikovaná pri ovplyvnení nasledujúcich komponentov MS:

a) Prediabetické stavy spojené s inzulínovou rezistenciou. Priaznivé ovplyvnenie IR chorých s IGT pôsobí protektívne na konverziu prediabetických stavov na DM 2 a znižuje riziko KV komplikácií. Preventívny účinok bol v tomto zmysle overený v prípade dostupných inzulinosenzitivérov. Preventívne v manažmente chorých s IGT a iným prediabetickými stavmi pôsobí **metformín**, ktorý v dávke 850 mg / deň znižuje rozvoj DM 2 o 30 %, ale jeho účinok nie je vyšší v porovnaní s režimovými opatreniami. Priaznivo pôsobí hlavne na obéznych jedincov s BMI nad 35 kg/m^2 a hyperglykémiou nalačno; účinnejší je v mladších vekových skupinách do 45 rokov. Metformín je v súčasnosti jediný antidiabetický liek, ktorý by bolo možné podávať na základe odporúčania ADA v liečbe prediabetických stavov s vysokým rizikom rozvoja DM 2 (HbA_{1c} nad 6 %, výraznejšia obezita s BMI nad 35 kg/m^2, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia, vek do 60 rokov, prítomný DM 2 prvostupňových príbuzných), ale na Slovensku nie je zatiaľ v tejto indikácii povolený (12, 16).

Prevencia konverzie prediabetických stavov na DM 2 sa potvrdila aj vo viacerých štúdiách s **glitazónmi (tiazolidíndiónmi),** aktivátormi receptorov typu PPARgama, ale podávanie glitazónov pri prediabetických stavoch sa neodporúča pre nedostatok replikačných štúdií, vyššiu cenu alebo možné nežiaduce účinky. T. č. je z tejto skupiny antidiabetík dostupný na našom trhu iba pioglitazón (12).

Preventívne na vznik DM 2, ako dokázala štúdia STOP-NIDDM, pôsobí aj priaznivé ovplyvnenie postprandiálnej glykémie podávaním **akarbózy**, inhibítora črevnej alfa-glukozidázy, znižujúcej vstrebávanie sacharidov. V oficiálnych štandardoch sa zatiaľ s používaním akarbózy v prevencii DM 2 neuvažuje, zrejme aj v dôsledku častých nežiaducich účinkov v zmysle sociálne neúnosnej flatulencie (12, 17).

b) Obezita. Redukcia telesnej hmotnosti režimovými opatreniami sa v prípade chorých s IGT spája so znížením rozvoja DM 2. Tento preventívny účinok sa potvrdil aj v štúdii XENDOS *(Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects)* pri podávaní orlistatu, inhibítora gastrointestinálnych lipáz. Cieľom liečby obezity, a tým prevencie DM 2, je zníženie telesnej hmotnosti o 5 až 15 % diétnymi opatreniami a zvýšením fyzickej aktivity a pri ich nedostatočnej účinnosti farmakologickou liečbou (v súčasnosti dostupný iba orlistat). Pri extrémnej obezite s BMI nad 40 kg/m^2 možno zvážiť chirurgické bariatrické postupy s dokázaným priaznivým preventívnym účinkom na vznik DM 2 (18, 19). Perspektívnou liečbou obezity je liraglutid, agonista glukagónu podobného peptidu-1, vo vyššom trojmiligramovom dávkovaní, ktorý Európska regulačná agentúra (EMA) schválila pre liečbu obezity s BMI nad 30 kg/m^2 alebo nadváhy s BMI 27 – 30 kg/m^2, ak je prítomný aspoň jeden komponent MS (prediabetes, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia). Podávanie sa spája so znížením telesnej hmotnosti a zlepšením prediabetického stavu, ale zatiaľ žiadna klinická štúdia neoverila jeho vplyv na prevenciu DM 2.

c) Artériová hypertenzia. Ovplyvnenie vysokého TK podľa štandardných medzinárodných odporúčaní sa spája so znížením rizika KV chorôb aj v prípade chorých s MS. Post-hoc analýza a následná metaanalýza viacerých štúdií s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a so sartanmi poukázala na ich priaznivý účinok aj na zníženie rozvoja DM 2 o 25 %. To

sa potvrdilo aj v prospektívnej štúdii NAVIGATOR *(Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)* v prípade valsartanu a čiastočne v štúdii DREAM *(Diabetes Reduction Assesment with Ramipril and Rosiglitazone Medication*) v prípade ramiprilu, inhibítora ACE, ktorého podávanie sa spájalo s vyšším počtom normoglykemických jedincov. V prípade starších jedincov s vysokým KV rizikom podávanie telmisartanu v štúdii TRANSCEND *(Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease)* nevplývalo na riziko DM 2. Používanie týchto farmák ako liekov prvej voľby pre pacientov s MS a AH sa odporúča aj vzhľadom na ich priaznivé ovplyvnenie mikroalbuminúrie (20 – 23).

d) Aterogénna dyslipidémia pri MS sa môže priaznivo ovplyvniť statínmi a fibrátmi, ktoré znižujú riziko KV chorôb. Zdalo sa, že statíny by mohli mať protektívny význam aj v prevencii konverzie IGT na DM 2 na základe post-hoc analýzy štúdie WOSCOPS *(West of Scotland Coronary Prevention Study)* v prípade pravastatínu (24), ale predčasne ukončená štúdia JUPITER a následne publikované metaanalýzy viacerých štúdií potvrdili, že v prípade chorých s MS a prediabetickým stavom dochádza pri podávaní statínov k mierne zvýšenému riziku konverzie na DM 2 (RR 1,09 – 1,12). Diabetogénny účinok statínov súvisí s inhibičnou aktivitou na HMG-koenzým A, viac je vyjadrený pri lipofilných statínoch a pri vysokom dávkovaní. Mechanizmus diabetogénneho účinku statínov nie je jasný a môže sa na ňom podieľať zníženie expresie glukózového transportéra GLUT-4 v adipocytoch a znížená produkcia adiponektínu a ubiquinónu v tukovom tkanive. Pri hodnotení podávania statínov si treba uvedomiť, že ich benefit na zníženie KV rizika významne prevláda nad miernym rizikom rozvoja DM2 (25 – 27).

ZÁVER

Ovplyvnenie rizika vzniku DM 2 si vyžaduje nasledujúce opatrenia, overené štúdiami podľa zásad medicíny založenej na dôkazoch:

Vyhľadávanie rizikovej populácie, najmä jedincov s prediabetickými stavmi a metabolickým syndrómom.

Stratégia intenzívneho ovplyvnenia životného štýlu, najmä zvýšenie fyzickej aktivity (minimálna požiadavka 30 minút rýchlejšej chôdze denne), zníženie telesnej hmotnosti.

Zváženie farmakologickej liečby metformínom pri vysokorizikovej skupine (na Slovensku ho zatiaľ nie je možné podávať v tejto indikácii).

Liečba artériovej hypertenzie pri prediabetických stavoch inhibítormi ACE, resp. sartanmi ako liekmi prvej voľby s potenciálnym preventívnym účinkom na vznik DM 2.

LITERATÚRA

1. Galajda, P. Metabolický syndróm. In: Mokáň, M., Martinka, E., Galajda, P.. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: P+M 2008: 685 – 698.
2. Galajda, P., Mokáň, Mi., Mokáň, M.: Metabolický syndróm a prediabetické stavy. Vnitřní lék. 2013; 59(6): 453 – 458.
3. Mokáň, M., Galajda, P., Prídavková, D. et al.: Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia Diab Res Clin Practice 2008; 81: 238-242.
4. Alberti, K., Zimmet, F. Z., for the WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. Diabetes Medicine 1998; 15: 539-553.
5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486 - 2497.
6. Bloomgarden, Z. T.: American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on insulin resistance syndrome: 25-26 august 2002, Washington, DC. Diabetes Care 2003; 26: 1297-1303.
7. Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I. et al.: Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 2004; 109: 433 - 438.
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (April 14 2005). www.idf.org/webdata/docs/Metab_syndrome_def.pdf
9. Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M. et al.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120(16): 1640-1645.
10. American Diabetes Association – International Expert Group. Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care 2010; 33 (suppl 1), S62-S69.
11. Faerch, K., Borch-Johnsen. K., Holst, J. J., Vaag, A.: Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? Diabetologia 2009; 52: 1714-1723.

12. American Diabetes Association: Prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2016; 39: S36-S38.
13. Cowie, C. C., Rust, K. F., Byrd-Holt, D. D. et al.: Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes Care 2010; 33(3): 562-568.
14. Lorenzo, C., Wagenknecht, L. E., Hanley, A. J. et al.: A1C between 5.7 and 6.4 % as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Diabetes Care 2010; 33(9): 2104-2109.
15. Rathman, W., Kowall, B., Tamayo, T. et al.: Hemoglobin A1c and glucose criteria identify different subjects as having type 2 diabetes in middle-aged and older populations: the KORA S4/F4 Study. Ann Med 2012; 44(2): 170-177.
16. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
17. Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, L. et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359: 2072–2077.
18. Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N. et al.: XENICAL in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27: 155–161.
19. Sjostrom, L., Lindroos, A. K., Peltonen, M. et al.: For the Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004; 351: 2683–2693.
20. Abuissa, H., Jones, P. G., Marso, S. M., O'Keefe, J. H., Jr.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 821–826.
21. The NAVIGATOR Study Group Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events N Engl J Med 2010; 362:1477-1490.
22. DREAM Trial Investigators: Bosch, J., Yunif, S., Gerstein, H. C., Pague, J., Sheridan, P., Dagenais, G., Diaz, R., Avezum, A., Lanas, F., Probstfield, J., Fodor, G., Holman, R. R.: Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N Engl J Med 2006; 12: 1551-1562.
23. Barzilay, J. I., Gao, P., Rydén, L. et al.: Effects of telmisartan on glucose levels in people at high risk for cardiovascular disease but free from diabetes: the TRANSCEND study. Diabetes Care 2011; 34(9): 1902-1907.
24. Freeman, D. J., Norrie, J., Sattar, N. et al.: Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2001; 103: 357-362.
25. Ridker, P. M., Pradhan, A., MacFadyen, J. G. et al.: Cardiovascular benefit and diabetes risk of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012; 380(9841): 565-71.
26. Sattar, N., Preiss, D., Murray, H. M. et al.: Statins and the risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised clinical trial. Lancet 2010: 375 (9716): 735-742.
27. Preiss, D., Seshasai, S. R. K., Welsh, P. et al.: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. JAMA 2011: 305: 2556-2564.

Kontakt:
prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.
I. interná klinika JLF UK a UNM Martin
Kollárova 2
036 59 Martin
e-mail: galajda@lefa.sk

doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.[1, 2, 3]
[1]Bardejovské Kúpele a. s.; [2]Interná ambulancia so zameraním na diagnostiku a liečbu chorôb pečene, Remedium, s. r. o.; [3]Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety Bratislava, pracovisko Bardejov a Michalovce

Steatóza pečene a diabetes mellitus

Steatosis and diabetes mellitus

Associate Professor Mária Belovičová, M. D., PhD.[1, 2, 3]
[1]Bardejov Spa, j. v.; [2]Internal ambulancia focusing on diagnosis and treatment of liver disease, Remedium, Ltd.; [3]High School of Health and Social Work of St. Elisabeth Bratislava, department Bardejov and Michalovce

SÚHRN

NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene predstavuje široké spektrum klinicko-patologických stavov (jednoduchá steatóza, steatohepatitída, cirhóza pečene s jej komplikáciami). Rizikovými faktormi pre rozvoj NAFLD sú: obezita, diabetes mellitus (DM) 2. typu, hypertriglyceridémia. NAFLD spojená predovšetkým s DM 2. typu a metabolickým syndrómom je celosvetovo najčastejšie chronické ochorenie, ktoré postihuje 15 až 40 % svetovej populácie. Je potrebná interdisciplinárna spolupráca viacerých odborníkov za účelom včasnej diagnostiky NAFLD a zabránenia jej neskorých komplikácií.

Kľúčové slová: NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene, diabetes mellitus 2. typu, tranzientná elastografia, obezita

SUMMARY

NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease represents a wide spectrum of clinical and pathological conditions (simple steatosis, steatohepatitis, hepatic cirrhosis and its complications). Risk factors for the development of NAFLD include: obesity, diabetes mellitus (DM) type 2, hypertriglyceridemia. NAFLD mainly associated with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is the most common chronic diseases worldwide which affects 15 – 40 % of the world population. Interdisciplinary cooperation is needed for early diagnosis and prevention of NAFLD and its late complications. The authors briefly review the clinical picture, diagnosis and treatment of NAFLD.

Key words: NAFLD – Nonalcoholic fatty liver disease, transient elastography, diabetes mellitus, obesity

ÚVOD

Choroby pečene predstavujú v Európskej únii šiestu najčastejšiu príčinu úmrtí. **Len v samotnej Európe trpí až 29 miliónov ľudí na niektorú z chronických chorôb pečene** (1)**.** Medzi najčastejšie choroby pečene v našich podmienkach patria: **alkoholová choroba pečene** s jej rôznymi štádiami (alkoholová hepatitída až cirhóza pečene), **vírusové zápaly pečene** (napr. chronická hepatitída B – CHB, chronická hepatitída C – CHC) a **nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD)** so svojou najzávažnejšou formou **nealkoholovou steatohepatitídou (NASH)**, ktorá počas posledných rokov nadobúda predovšetkým kvôli nezdravým stravovacím návykom epidemické rozmery (2).

NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE (NAFLD)

Predstavuje široké spektrum klinicko-patologických stavov, ktoré sa postupne rozvíjajú od jednoduchej steatózy pečene (nahromadenie tuku v hepatocytoch) cez steatohepatitídu (NASH) až do štádia cirhózy pečene s jej komplikácimi a zlyhaním. Histologicky je charakterizovaná makrovezikulárnou steatózou, ktorá postihuje viac ako 5% tkaniva pečene. Niektorí pacienti majú steatózou postihnutých až 80% hepatocytov (3). **Rizikovými faktormi pre rozvoj NAFLD sú: obezita, diabetes mellitus (DM) 2. typu, hypertriglyceridémia** (4)**.**

Takmer každý pacient s obezitou má súčasne aj NAFLD. Deti nie sú uchránené pred vznikom komplexných metabolických zmien a v súčasnosti tvoria asi jednu tretinu pacientov v obezitologických ambulanciách. Alarmujúce sú údaje z USA, kde diabetes mellitus 2. typu adolescentov **štvornásobne prevyšuje výskyt diabetu 1. typu.** Posun nástupu rozvoja metabolického syndrómu do detského veku vedie v súčasnosti v USA a Veľkej Británii k realistickému konštatovaniu, že prvýkrát v histórii USA a Veľkej Británie je predpoklad strednej dĺžky života nastupujúcej generácie kratší ako generácie súčasnej.

Diabetes mellitus je pravdepodobne **najčastejšou príčinou chronických chorôb pečene vo vyspelých krajinách.** Môže viesť k vzniku cirhózy pečene, ktorá sa kedysi označovala ako kryptogénna. Je to tretia najčastejšia indikácia na transplantáciu pečene (po cirhóze pečene spôsobenej alkoholom a CHC). Predpokladá sa, že sa v budúcnosti stane vedúcou príčinou indikácie na transplantáciu pečene (5). Asi 70 až 80% pacientov s diabetom mellitus 2. typu má pravdepodobne NAFLD (6).

Steatóza pečene a NASH sa naďalej, podobne ako v minulosti, vnímajú ako benígne stavy, ktorých závažnosť sa často spochybňuje. Približne 25 až 30% pacientov s NASH má pokročilú fibrózu pečene už v čase stanovenia diagnózy, 10 až 15% z nich má už dokonca cirhózu pečene. **Pacienti s NASH majú vyššiu celkovú mortalitu, ako aj mortalitu na choroby pečene.** Riziko úmrtia na choroby pečene je v prípade pacientov s NASH zvýšené desať až dvadsaťnásobne. Posledné štúdie poukázali na to, že pacienti vo všetkých štádiách NASH, vrátane pokročilej fibrózy a cirhózy, môžu mať tzv. pečeňové testy v referenčnom rozmedzí (predtým panoval názor, že pacienti s „normálnymi pečeňovými testami“ nemôžu mať závažnejšie poškodenie pečene)**.** NASH sa zvyčajne vyskytuje súčasne s ostatnými zložkami metabolického syndrómu (7, 8)**.**

Choroby pečene predstavujú štvrtú **najčastejšiu príčinu mortality v populácii** pacientov s diabetom a známa je taktiež aj **vysoká prevalencia diabetu pacientov s cirhózou pečene** (12 až 57 %). Až 96% prípadov pacientov s cirhózou pečene môžeme diagnostikovať poruchu glukózovej tolerancie a tretine týchto pacientov aj manifestný diabetes mellitus. Pacienti s diabetom mellitus 2. typu majú zhruba štvornásobnú prevalenciu HCC v porovnaní s kontrolnou populáciou. Diabetici so steatózou pečene majú signifikantne častejší výskyt ischemickej choroby srdca, náhlej cievnej mozgovej príhody, periférnych cievnych ochorení v porovnaní s diabetikmi bez steatózy (5, 9).

Štandardom pre potvrdenie diagnózy a prognózy NAFLD bola doteraz pečeňová biopsia. V súčasnosti je však

Foto: iStock

dostupná aj neinvazívna metodika – **tranzientná elastografia.** Odlíšenie jednoduchej steatózy od steatohepatitídy má pre pacienta zásadný význam: steatóza je benígne ochorenie, NASH však až v 20 % prípadov pacientov prechádza prostredníctvom procesu fibrózy do štádia cirhózy pečene (5).

Tranzientná elastografia (TE) je neinvazívna nebolestivá metodika, ktorá meria tuhosť tkaniva pečene (liver stiffness). Hodnotí rýchlosť šírenia nárazovej vlny v pečeni. Ďalšími neinvazívnymi vyšetreniami pri diagnostike NAFLD sú napr. metóda **ARFI** (acoustic radiation force imaging) a **SWE** (shear wave elastography). Meranie elasticity tkaniva je zabudované do ultrazvukového prístroja. Nevýhodou metódy **MR elastografie** sú vysoké náklady, malá dostupnosť a nízke počty v publikovaných prácach (10).

Doposiaľ jedinými dokázateľne účinnými postupmi v liečbe NAFLD sú **redukcia hmotnosti a zvýšenie fyzickej aktivity.** Zníženie hmotnosti o 10 % počas šiestich až 12 mesiacov vedie v prípade pacientov s NASH k zlepšeniu inzulínovej rezistencie a histologického nálezu v pečeni (5). **Potrebná je dôsledná liečba prítomných rizikových faktorov** (napr. diabetes, hypertriglyceridémia, obezita).

ZÁVER

Medzi chorobou pečene a diabetom mellitus existuje obojstranný vzťah. V prípade všetkých pacientov s novozistenou chronickou chorobou pečene by sa preto **malo cielene pátrať po poruche metabolizmu glukózy a naopak v prípade** všetkých pacientov s diabetom by sa malo pátrať po chronickej chorobe pečene (5). Všetci pacienti s diabetom mellitus by mali podstúpiť ultrasonografické vyšetrenie brušnej dutiny a mali by sa im kontrolovať tzv. pečeňové testy minimálne raz ročne (6). V záujme zdravia našich pacientov, zachytenia včasného štádia NAFLD a zabránenia vzniku jej neskorých komplikácií je nevyhnutná interdisciplinárna spolupráca medzi diabetológmi, internistami, hepatológmi a všeobecnými praktickými lekármi.

LITERATÚRA

1. Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D-Ch., Roudot-Thoraval, F.: The Burden of liver disease in Europe 2013. A review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58: 593-608.
2. Belovičová, M. (2015): Dieta u jaterních onemocnění. 114. str. Forsapi, Praha, ISBN 978-80-87250-26-6
3. Húlek, P., Dresslerová, I.: Metabolický syndrom a játra (NAFLD/NASH). Vnitř.Lék 2009; 55 (7&8): 646-649. ISSN 0042-773X
4. Dvořák, K.: Nealkoholická steatohepatitída (NASH) – týká se nás všech. Gastroent Hepatol 2012; 66, str. 377-383. ISSN 1804-7874.
5. Brúha, R., Dvořák, K., Petrtýl, J.: Onemocnění jater u diabetiků. Vnitř Lík 2013; 59(7): 546-550. ISSN 0042-773X
6. Brúha, R.: Screening jaterního poškození u pacientú s diabetes mellitus 2. typu. Gastroent Hepatol 2015; 69(4): 365-367. ISSN 1804-7874.
7. Dvořák, K.: Nealkoholové postižení jater při steatóze. Medicína po promoci 2013; 14 (Suppl.2): 23-27. ISSN 1212-9445
8. Belovičová, M., Gracová, A., Švirková, H.: Poškodenie pečene u obéznych detí. Vědecká konferencie Metabolický syndróm – mezioborový problém. Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca 2014;23 (3): 112-114. ISSN 1210-5481
9. Tolman, K. G., Fonseca, V., Dalpiaz, A., Ment, H. T.: Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patient with diabetes and liver disease. Diabetes Care 2007; 30: 734-743.
10. Belovičová, M., Mašterová, V.: Nealkoholová tuková choroba pečene – závažná komorbidita diabezity. Forum Diab 2016; 5(1): 45–48

Kontakt:
doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.
Bardejovské Kúpele, a. s.
Hotel Ozón, Interná ambulancia so zameraním na diagnostiku a liečbu chorôb pečene, Remedium, s. r. o.
086 31 Bardejovské Kúpele
Tel.: 054/4773402, 0903/447596
e-mail: mriab9@gmail.com, mbelovicova@kupele-bj.sk

Lagosa®

Silymarín **150 mg**

Pečeň pod ochranou SILY prírody

Skrátená informácia o lieku Lagosa®:
Liečivo a lieková forma: 150 mg silymarínu v 1 obalenej tablete. **Indikácie:** Liek sa používa na liečbu toxických poškodení pečene a ako pomocná doplnková liečba pri chronických zápalových ochoreniach pečene a cirhóze pečene. **Dávkovanie:** Ak lekár neurčí inak, užíva sa 1 tableta 2-krát denne. Odporúča sa tabletu zapiť malým množstvom tekutiny. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na látky obsiahnuté v lieku. **Nežiaduce účinky:** V zriedkavých prípadoch má mierny laxatívny účinok. **Gravidita a laktácia:** V predklinických štúdiách na zvieratách nebol dokázaný toxický účinok. Či tento údaj je platný aj pre ľudí, nie je známe, preto sa liek neodporúča užívať počas tehotenstva a laktácie. **Obsluha vozidiel a strojov:** Liek neovplyvňuje psychický ani fyzický stav. **Veľkosť balenia:** 25, 50 alebo 100 obalených tabliet. **Registračné číslo:** 80/0355/96-S. **Dátum poslednej revízie textu:** November 2006. **Spôsob výdaja:** Na lekársky predpis.

Pred predpísaním lieku si prečítajte, prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na www.sukl.sk alebo na adrese:

WÖRWAG PHARMA

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG., P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/ 44 88 99 20, info@woerwagpharma.sk, www.woerwagpharma.sk

LAGINZ0416

MUDr. Matej Samoš, PhD.
I. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK
a Univerzitná nemocnica Martin

Markery makrovaskulárnych komplikácií a diabetes mellitus

Markers of macrovascular complications and diabetes mellitus

Matej Samoš, M. D., PhD.
1st University Department of Internal Medicine, Jessenius Faculty of Medicine of Comenius Univerzity and University Hospital Martin

SÚHRN

Diabetes mellitus (DM) je klasický, silný a nezávislý rizikový faktor koronárnej aterosklerózy. V prípade pacientov s DM možno pozorovať vyššiu reaktivitu trombocytov, zvýšené koncentrácie solubilných adhezívnych molekúl a zvýšené koncentrácie markerov subklinického zápalu. V súčasnosti je k dispozícii viacero markerov, ktorých stanovenie umožňuje laboratórnu detekciu uvedených abnormalít. Ich stanovenie môže byť cenné v skorej predikcii diabetických mikro- a makrovaskulárnych komplikácií. Stanovenie markerov endotelovej dysfunkcie, dysfunkcie trombocytov a markerov subklinického zápalu teda môže pomôcť identifikovať vulnerabilných jedincov s DM v klinickej praxi. Článok predstavuje prehľad najdôležitejších molekulových markerov makrovaskulárnych komplikácií DM v súčasnej klinickej praxi.

Kľúčové slová: makrovaskulárne komplikácie, rizikový faktor aterosklerózy, diabetes mellitus

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a classic, strong and independent risk factor of coronary atherosclerosis. Patients with DM have higher platelet reactivity, higher levels of soluble adhesion molecules and higher levels of subclinical inflammatory markers. Recently, several markers which may detect upper-mentioned abnormalities are available. The assessment of these markers may be valuable in early prediction of diabetic micro- and macrovascular complications. The assessment of endothelial dysfunction markers, markers of platelet dysfunction and markers of subclinical inflammation might therefore identify vulnerable patients with DM in clinical practice. This article reviews the most important molecular markers of macrovascular diabetic complications in current clinical practice.

Key words: macrovscular complications, risk factor of coronary atherosclerosis, diabtes mellitus

ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je klasický, silný a nezávislý rizikový faktor koronárnej aterosklerózy. Angiografické a patologicko-anatomické štúdie preukázali, že pacienti s DM majú častejšie postihnutie hlavného kmeňa ľavej koronárnej artérie, častejšie viaccievne a difúzne koronárne postihnutie, častejší nález chronických uzáverov koronárnych artérií, ťažšie aterosklerotické postihnutie a väčšie množstvo plátov bohatých na lipidy, ktoré sú náchylnejšie k ruptúre a následnej trombotizácii. DM je rizikovým faktorom vzniku endotelovej dysfunkcie, je spojený s dysfunkciou trombocytov a so subklinickým zápalom. Pacienti s DM majú vyššiu reaktivitu trombocytov, zvýšenú adhéziu monocytov k endotelovým bunkám, zvýšenú hodnotu solubilných adhezívnych molekúl a zvýšené koncentrácie markerov subklinického zápalu.

DIABETES MELLITUS A KORONÁRNA CHOROBA SRDCA

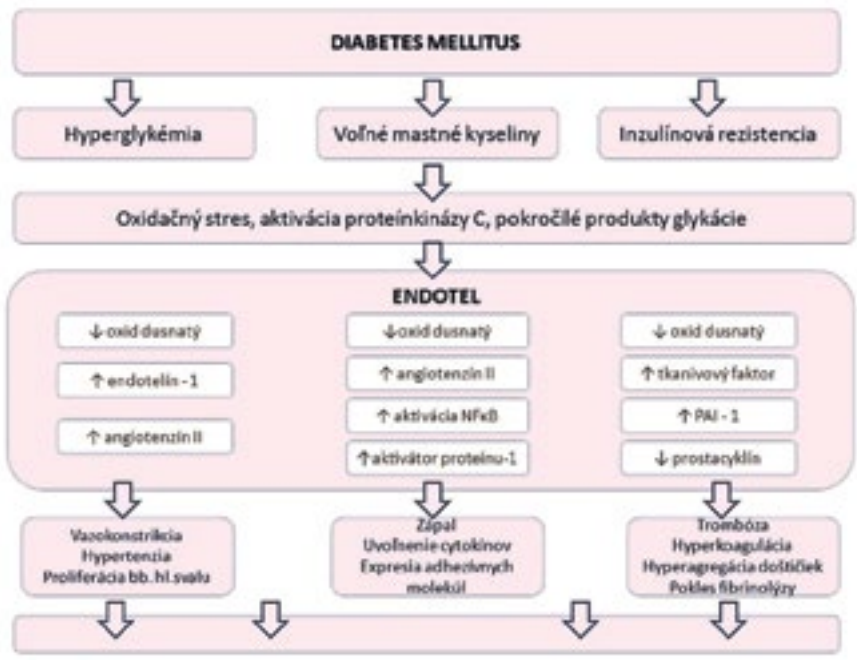
DM je silný, nezávislý, klasický rizikový faktor koronárnej aterosklerózy. Významne ovplyvňuje funkciu cievneho endotelu a lokálnu koagulačnú rovnováhu. Povrch aterosklerotických plátov majú diabetici menej odolný a častejšie ho narušajú metaloproteinázy. Následne môže v prípade takto narušovaných plátov dôjsť ľahšie k ich ruptúre či fisúre a takéto pláty môžu byť podkladom vzniku akútneho koronárneho syndrómu (AKS). Ďalším nepriaznivým patofyziologickým faktorom pacientov s DM je abnormálna funkcia trombocytov. Trombocyty izolované od pacientov s DM majú väčší stredný objem a na svojom povrchu majú vyššiu koncentráciu glykoproteínových (GP) IIb/IIIa receptorov, ktoré sú zodpovedné za zvýšenú tendenciu k agregácii. Trombocyty diabetikov sa ľahšie aktivujú a vo zvýšenej miere tvoria proagregačný tromboxán. Uvedené zmeny vysvetľujú zvýšené riziko trombózy na ruptúre aterosklerotického plátu. Celkovo je proces koronárnej aterotrombogenézy pacientov s DM charakterizovaný difúznym postihnutím koronárnych tepien s prevahou dlhých aterosklerotických lézií, väčším množstvom nestabilných aterosklerotických plátov, aktivovaným koagulačným systémom a aktivovanými trombocytmi, čo predominantne stavia pacienta s DM a koronárnou aterosklerózou do skupiny pacientov vysoko vulnerabilných z hľadiska vzniku AKS.

Makrovaskulárne komplikácie diabetes mellitus, ktoré zodpovedajú za väčšinu úmrtí týchto pacientov, sa klinicky prejavujú najčastejšie vo forme koronárnej choroby srdca a jej komplikácií. Niekoľko epidemiologických a patologických štúdií potvrdilo, že DM je silný a nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení tak mužov, ako aj žien. Incidencia kardiovaskulárnych ochorení, vrátane koronárnej choroby, cievnych ochorení mozgu a periférnych cievnych ochorení, je dva- až štyrikrát vyššia v prípade pacientov s DM v porovnaní s bežnou populáciou. Pacienti s DM majú vyššie riziko kardiovaskulárnych komplikácií a opakovaných aterotrombotických príhod ako pacienti bez DM. Navyše, v prípade, že sa pacientovi s DM vyvinie kardiovaskulárne ochorenie, jeho prognóza sa stáva automaticky horšou ako pacienta s kardiovaskulárnym ochorením bez prítomného DM. DM nielenže zvyšuje riziko vzniku infarktu myokardu (IM), ale zvyšuje aj mortalitu asociovanú s akútnou príhodou. Analýza viac ako 60 000 pacientov s AKS ukázala v skupine pacientov s diabetes mellitus takmer dvojnásobne vyššie riziko tak krátkodobej (30 dní), ako aj dlhodobej mortality (jeden rok), ktoré bolo navyše nezávislé od všetkých ostatných rizikových faktorov. Ako už bolo spomenuté, diabetes mellitus je spojený s dysfunkciou trombocytov a endotelovou dysfunkciou, ktorá je zas v tesnom spojení so subklinickým zápalovým procesom – kľúčovým mechanizmom v rozvoji koronárnej aterosklerózy (**Obr. 1**).

DIABETES MELLITUS A MARKERY ENDOTELOVEJ DYSFUNKCIE

Endotelové bunky hrajú dôležitú úlohu v regulácii cievneho tonusu, v regulácii

Obr. 1: Diabetes mellitus, endotelová dysfunkcia, subklinický zápal a aterotrombogenéza



rastu buniek hladkého svalu v cievach, v regulácii zápalu a koagulácie. Funkcia endotelu je sprostredkovaná uvoľňovaním vazoaktívnych hormónov, cytokínov a adhezívnych molekúl. Dysfunkcia endotelu sa vyznačuje narušeným uvoľňovaním týchto mediátorov, a teda abnormálnou vazokonstrikciou alebo vazodilatáciou, zvýšenou priepustnosťou pre makromolekuly, zvýšenou expresiou adhezívnych molekúl, iniciáciou zápalového postihnutia cievnej steny, zvýšenou protrombotickou a prokoagulačnou aktivitou.

Endotelová dysfunkcia je jednou z príčin nielen mikrovaskulárnych, ale aj makrovaskulárnych komplikácií DM. Chronická hyperglykémia, a s tým spojená tvorba pokročilých produktov glykácie (AGEs), oxidačný stres a aktivácia proteínkinázy vedú k zvýšenej stimulácii a uvoľňovaniu vazoaktívnych a rastových faktorov. Tým dochádza k urýchleniu procesu aterogenézy. Oxid dusnatý (NO) je jedným z najdôležitejších mediátorov funkcie endotelu, je silný vazodilatátor, má antiproliferatívne účinky a udržuje antitrombogénne vlastnosti endotelu tým, že inhibuje agregáciu trombocytov a ich adhéziu k endotelu. DM je stav so zvýšenou produkciou voľných kyslíkových radikálov zodpovedných za biodegradáciu NO, čo tiež prispieva k jeho zníženej biologickej dostupnosti a cytotoxicite. Endotelová dysfunkcia tiež podstatne mení spektrum proteínov produkovaných endotelom. Dochádza k zvýšenej produkcii rastových faktorov, ako je transformujúci rastový faktor β(TGF –), vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) a doštičkový rastový faktor (PDGF), k zvýšenej produkcii endotelínu – 1, ktorý pôsobí ako mohutný vazokonstriktor, stimuluje produkciu ďalších rastových faktorov (ako je fibroblastový rastový faktor – bFGF a epidermálny rastový faktor – EGF) a stimuluje adhéziu leukocytov na poškodený endotel; a k zvýšenej expresii adhezívnych molekúl na povrchu endotelu, ktoré viažu niektoré typy leukocytov, najmä monocyty a T-lymfocyty. Uvedené zmeny prispievajú k vazokonstrikcii, stimulujú hyperpláziu a hypertrofiu svalových buniek v cievnej stene a prispievajú k vzniku zápalovej reakcie cievnej steny. Tým predstavuje endotelová dysfunkcia jeden z kľúčových patogenetických mechanizmov vzniku a progresie aterosklerózy. Pacienti s DM majú narušenú produkciu NO a prostacyklínu, faktorov znižujúcich aktiváciu a agregáciu trombocytov. Endotelové bunky pacientov s DM zvyšujú tvorbu tkanivového faktora (prokoagulačný faktor, znižujú expresiu trombomodulínu) a zvyšujú produkciu faktorov zoslabujúcich fibrinolýzu.

Pacienti s DM 1. typu majú zvýšené koncentrácie markerov endotelovej dysfunkcie, ako sú endotelín 1 a adhezívne molekuly asociované so znížením od endotelu závislej vazodilatácie a s mikroalbumínúriou. V prípade pacientov s DM 2. typu sú zas markery endotelovej dysfunkcie, ako je trombomodulín, adhezívne molekuly a selektíny, spojené s rizikom vzniku nežiaducich kardiovaskulárnych príhod, vyššou mortalitou a progresiou koronárnych kalcifikácií. Stanovenie markerov endotelovej dysfunkcie, vrátane adhezívnych molekúl, môže byť teda cenné v predikcii a rizikovej stratifikácii vzniku a progresie diabetickej mikro- a makroangiopatie.

DIABETES MELLITUS A MARKERY DYSFUNKCIE TROMBOCYTOV

Zvýšená aktivácia trombocytov je jedným z patofyziologických mechanizmov podieľajúcich sa na progresii aterosklerózy a vzniku artériovej trombózy. Pacienti s DM majú trombocytovú aktiváciu v dôsledku metabolických zmien viazaných na DM výrazne zvýšenú. Patofyziologickou príčinou dysfunkcie trombocytov diabetikov je: a) hyperglykémia; b) deficit inzulínu a inzulínová rezistencia; c) metabolické zmeny asociované s hyperglykémiou (neenzymatická glykácia bielkovín, oxidačný stres, atď.); d) iné bunkové a signálne abnormality asociované s diabetom. DM je spojený s viacerými morfologickými a funkčnými poruchami trombocytov. Typickým nálezom v prípade pacientov s DM je väčší

Foto: iStock

priemerný objem trombocytov (MPV). Vzostup MPV diabetikov je spojený so zvýšeným rizikom vzniku cievnej mozgovej príhody, s rozvojom retinopatie a s koagulačnou aktiváciou. So vzostupom MPV súvisí aj zvýšená expresia glykoproteínov na povrchu trombocytov o 20 – 26 %. Zvýšená senzitivita a reaktivita trombocytov na vonkajšie vplyvy pacientov s DM môže byť podmienená aj znížením fluidity tukov v bunkovej membráne trombocytov. Metabolické zmeny sprevádzajúce DM ovplyvňujú funkciu trombocytov na niekoľkých úrovniach. Trombocyty pacientov s DM vykazujú zvýšenú adhezivitu a spontánnu, ako aj indukovanú hyperagregabilitu. In vivo štúdie preukázali zvýšenú expresiu P-selektínu, trombospondínu a zvýšenú aktivitu GP 53 v trombocytoch pacientov s DM, obzvlášť v prípade prítomnosti cievnych komplikácií. V populácii pacientov s DM sa tiež pozoroval vzostup hladiny tromboxánu A2, ktorý vedie k zvýšeniu trombocytového obratu a k zvýšenej afinite trombocytov k fibrinogénu.

Už doštičky detí s DM 1. typu vykazujú viaceré vyššie spomenuté morfologické abnormality – väčší objem trombocytov, väčšiu distribučnú šírku trombocytov a väčší pomer veľkých trombocytov v porovnaní s nediabetickými jedincami. V prípade pacientov s DM 1. typu a diabetickou nefropatiou sa pozoroval zvýšený počet cirkulujúcich aktivovaných trombocytov, vyššia agregabilita trombocytov po indukcii nešpecifickými induktormi; ako aj vyššia spontánna agregabilita trombocytov v experimentálnych podmienkach. DM 1. typu sa teda asociuje s hyperreaktivitou trombocytov, ktorá môže prispievať k vzniku mikrovaskulárnych komplikácií.

Doštičky diabetikov 2. typu zhodne vykazujú zvýšenú reaktivitu v porovnaní s nediabetickou populáciou. V skupine týchto pacientov možno pozorovať poruchy metabolizmu fosfolipidov membrán trombocytov, ktoré môžu viesť k ich hyperreaktivite. Navyše, vyššia reaktivita trombocytov a vyššie koncentrácie P-selektínu sa v skupine pacientov s DM 2. typu pozorovali aj po trojmesačnej intenzívnej antidiabetickej liečbe (viedla k zníženiu HbA1C o 8,1 ± 0,1 %). Na druhej strane existujú práce poukazujúce na možné ovplyvnenie dysfunkcie trombocytov liečbou pioglitazónom a sitagliptínom. DM 2. typu sa tiež recentne asocioval s poruchou odpovede na protidoštičkovú liečbu klopidogrelom – najčastejšie používaným antagonistom ADP receptorov pacientov s AKS a pacientov podstupujúcich perkutánne koronárne intervencie (PCI). Pacienti s DM zaradení do doteraz publikovaných štúdií s klopidogrelom mali zvýšené riziko vzniku nežiaducich kardiovaskulárnych príhod v porovnaní s pacientmi bez DM, vrátane zvýšeného rizika trombózy stentu po PCI. Subanalýzy efektivity klopidogrelu v populácii pacientov s DM konzistentne poukázali na relatívne nižší klinický efekt tejto liečby v porovnaní s pacientmi bez DM, čo nepriamo podporuje popisovanú nekompletnú odpoveď pacientov s DM na liečbu klopidogrelom. Opakovane bolo popísané aj zvýšené riziko vzniku trombózy stentu pacientov s DM liečených klopidogrelom, pričom dnes vieme, že práve pacienti s DM predstavujú vysoko rizikovú skupinu pre vznik trombózy stentu pri liečbe klopidogrelom. Analýza dát z prospektívnej observačnej štúdie poukázala na skutočnosť, že DM je nezávislým prediktorom trombózy stentu napriek duálnej antiagregačnej liečbe pacientov po úspešnej implantácii DES. Erlinge a kol. skúmali prevalenciu a mechanizmus nedostatočnej odpovede na klopidogrel pacientov s DM a nediabetických pacientov. Táto dvojito zaslepená štúdia randomizovala 110 pacientov liečených ASA k liečbe klopidogrelom (nasycovacia dávka 600 mg a následná udržiavacia dávka 75 mg) alebo prasugrelom (60 mg nasycovacia dávka a následná denná udržiavacia dávka 10 mg) v trvaní 28 dní. Výsledky štúdie ukázali signifikantne vyšší výskyt nedostatočnej antiagregačnej odpovede v skupine pacientov liečených klopidogrelom v porovnaní s prasugrelom. Pacienti s DM boli častejšie zastúpení v skupine s nedostatočnou odpoveďou trombocytov, pričom nedostatočná odpoveď pacientov s DM bola viazaná na podanie klopidogrelu. Pri porovnaní s nediabetickými pacientmi mali pacienti s DM signifikantne nižšie koncentrácie aktívneho metabolitu klopidogrelu meraného dve hodiny po podaní nasycovacej dávky ($p < 0,01$) a 29. deň užívania udržiavacej dávky ($p < 0,01$). Je zaujímavé, že v tejto štúdii trombocyty pacientov s DM a nedostatočnou antiagregačnou odpoveďou po podaní klopidogrelu reagovali dobre na ex vivo podanie aktívneho metabolitu klopidogrelu, čo naznačuje nízky podiel rezistencie na úrovni samotného P2Y12 ADP receptora trombocytov v prípade pacientov s DM a podporuje potenciálnu interakciu DM s farmakokinetickými procesmi metabolizmu klopidogrelu.

DIABETES MELLITUS A MARKERY SUBKLINICKEJ ZÁPALOVEJ ODPOVEDE

Hladina ultrasenzitívneho C-reaktívneho proteínu (usCRP), najčastejšie používaného indikátora subklinického zápalu, odhaľuje riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod a je nezávislým prediktorom počtu aterosklerotický postihnutých koronárnych artérií a závažnosti koronárnej choroby srdca. Zvýšené koncentrácie usCRP sa opakovane pozorovali tak v skupine pacientov s DM 1., ako aj 2. typu. Zvýšené koncentrácie usCRP sú nielen tesne spojené s endotelovou dysfunkciou, môžu byť tiež cenné v predikcii rizika vzniku samotného DM. Wang a kol. v štúdii na 4 213 dovtedy zdravých dar-

cov krvi identifikovali koncentrácie usCRP ako nezávislý rizikový faktor vzniku DM. Najvyššia incidencia DM počas šesťročného sledovania bola zaznamenaná práve v skupine pacientov s najvyššími koncentráciami usCRP. Koncentrácie usCRP boli v tejto štúdii asociované s rizikom vzniku DM nezávisle od fajčenia a BMI.

Ďalší autori zas identifikovali signifikantne vyššie koncentrácie usCRP v skupine pacientov s DM v porovnaní s kontrolnou skupinou jedincov bez DM, uvedená skutočnosť bola výraznejšie vyznačená v skupine diabetikov s orgánovými komplikáciami. Tento fakt naznačuje možnosť využitia stanovenia koncentrácií usCRP aj v skorej predikcii mikro- a makrovaskulárneho postihnutia. Pacienti s DM a koronárnou aterosklerózou majú zvýšenú hladinu oxidačného stresu a nižšie koncentrácie antioxidačných enzýmov, pričom ich koncentrácie korelujú práve s koncentráciami usCRP. Koncentrácie usCRP sú nezávislým prediktorom dlhodobej mortality pacientov po PCI a zvýšené preprocedurálne koncentrácie usCRP tiež môžu pomôcť identifikovať jedincov s neskorším vznikom in-stent restenózy po PCI, čo môže byť obzvlášť cenné pre pacientov s DM. Je zaujímavé, že koncentrácie usCRP obéznych pacientov s DM korelujú s koncentráciami glykovaného hemoglobínu a klesajú po nefarmakologickej, ako aj farmakologickej intervencii. Uvedená skutočnosť otvára otázku možného využitia usCRP nielen v predikcii rizika vzniku DM a jeho komplikácií, ale aj jeho využitia v sledovaní klinického efektu podávanej liečby.

Viaceré publikované práce pomerne jednoznačne potvrdzujú význam laboratórneho stanovenia indikátorov subklinického zápalu (najmä usCRP) pacientov s koronárnou aterosklerózou, pričom stanovenie usCRP môže byť užitočné pri identifikácii jedincov s najvyšším rizikom vzniku koronárnej aterosklerózy a jej komplikácií. Pre pacientov s infarktom myokardu sú koncentrácie usCRP užitočné v predikcii komplikácií, ako je dysfunkcia ľavej komory a jej remodelácia, či poruchy srdcového rytmu. Stanovenie usCRP sa v súčasnosti javí ako užitočný laboratórny prediktor tak krátkodobej, ako aj dlhodobej prognózy pacienta s AKS. Pre pacientov po PCI majú preprocedurálne, procedurálne a postprocedurálne koncentrácie usCRP vysokú prognostickú hodnotu v predikcii vzniku neskorších komplikácií, ako aj v samotnej predikcii vzniku restenózy v stente, ktorá je hlavným limitujúcim faktorom PCI. Uvedené skutočnosti sa pozorovali tak v prípade pacientov s DM, ako aj v nediabetickej populácii.

ZÁVER

DM je klasický, silný a nezávislý rizikový faktor koronárnej aterosklerózy. V prípade pacientov s DM možno pozorovať vyššiu reaktivitu trombocytov, zvýšenú adhéziu monocytov k endotelovým bunkám, zvýšenú hodnotu solubilných adhezívnych molekúl a zvýšené koncentrácie markerov subklinického zápalu. Stanovenie uvedených markerov môže byť cenné v skorej predikcii diabetických mikro- a makrovaskulárnych komplikácií. Osobitnú pozornosť si zaslúži dysfunkcia trombocytov, ktorá sa môže asociovať nielen so zvýšeným rizikom akútnych kardiovaskulárnych príhod, ale aj s horšou odpoveďou na podávanú protidoštičkovú liečbu. Markery subklinického zápalu zas môžu byť cenné pri identifikácii jedincov s najvyšším rizikom vzniku koronárnej aterosklerózy a jej komplikácií; pre diabetikov s infarktom myokardu môžu byť tieto markery užitočné v predikcii komplikácií ochorenia a javia sa ako užitočný laboratórny prediktor tak krátkodobej, ako aj dlhodobej prognózy týchto pacientov. Stanovenie markerov endotelovej dysfunkcie, dysfunkcie trombocytov a markerov subklinického zápalu teda môže pomôcť identifikovať vulnerabilných jedincov s DM v klinickej praxi.

LITERATÚRA

1. Samoš, M., Kovář, F., Galajda, P., Mokáň, M. ml., Mokáň, M.: Diabetes mellitus a akútny koronárny syndróm. Jozef Chajmík QuickPrint, Martin 2015, ISBN 978-80-970969-6-0.
2. Chudý, P., Kotuličová, D., Staško, J., Kubisz, P.: The relationship among TAFI, t-PA, PAI-1 and F1 + 2 in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria and microalbuminuria. Blood Coagul Fibrinolysis 2011; 22(6):493-8.
3. Kubisz, P., Chudý, P., Stasko, J., Galajda, P., Hollý, P., Vysehradský, R., Mokán, M.: Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol; 47(2):119-24.
4. Kubisz, P., Stančiaková, L., Staško, J., Galajda, P., Mokáň, M.:Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2. World J Diabetes 2015; 6(3):423-31.
5. Polat, S. B., Ugurlu, N., Aslan, N., Cuhaci, N., Ersoy, R., Cakir, B.: Evaluation of biochemical and clinical markers of endothelial dysfunction and their correlation with urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes mellitus. Arch Endocrinol Metab 2016 pii: S2359-39972016005001104 (v tlači).
6. von Scholten, B. J., Reinhard, H., Hansen, T. W., Schalkwijk, C. G., Stehouwer, C., Parving, H. H., Jacobsen, P. K., Rossing, P.: Markers of inflammation and endothelial dysfunction are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and progression of coronary calcification in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. J Diabetes Complications 2016; 30(2):248-55.

7. Malachowska, B., Tomasik, B., Szadkowska, A., Baranowska-Jazwiecka, A., Wegner, O., Mlynarski, W., Fendler, W.: Altered platelets' morphological parameters in children with type 1 diabetes – a case-control study. BMC Endocr Disord 2015; 15:17.
8. Tarnow, I., Michelson, A. D., Barnard, M. R., Frelinger, A. L. 3rd, Aasted, B., Jensen, B. R., Parving, H. H., Rossing, P., Tarnow, L.: Nephropathy in type 1 diabetes is associated with increased circulating activated platelets and platelet hyperreactivity. Platelets 2009; 20(7):513-9.
9. Hu, H., Li, N., Yngen, M., Ostenson, C. G., Wallén, N. H., Hjemdahl, P.: Enhanced leukocyte-platelet cross-talk in Type 1 diabetes mellitus: relationship to microangiopathy. J Thromb Haemost. 2004; 2(1):58-64.
10. Spangenberg, P., Schymik, C., Hofmann, B., Ostermann, G., Rühling, K., Till, U.: Blood platelet behaviour in patients with a type I diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol 1989; 94(3):329-37.
11. Kubisz, P,, Parizek, M., Cronberg, S.: Apolipoprotein B and platelet function in diabetes mellitus. Haemostasis. 1986;16(6):424-7.
12. Samoš, M., Šimonová, R., Kovář, F., Duraj, L., Fedorová, J., Galajda, P., Staško, J., Fedor, M., Kubisz, P., Mokáň, M.: Clopidogrel resistance in diabetic patient with acute myocardial infarction due to stent thrombosis. Am J Emerg Med 2014; 32(5):461-5.
13. Samoš, M., Fedor, M., Kovář, F., Mokáň, M., Bolek, T., Galajda, P., Kubisz, P., Mokáň, M.: Type 2 Diabetes and ADP Receptor Blocker Therapy. J Diabetes Res 2016; 2016:6760710.
14. Angiolillo, D. J., Jakubowski, J. A., Ferreiro, J. L., Tello-Montoliu, A., Rollini, F., Franchi, F., Ueno, M., Darlington, A., Desai, B., Moser, B. A., Sugidachi, A., Guzman, L. A., Bass, T. A.: Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2014; 64(10):1005-14.
15. Erlinge, D., Varenhorst, C., Braun, O. O., James, S., Winters, K. J., Jakubowski, J. A., Brandt, J. T., Sugidachi, A., Siegbahn, A., Wallentin, L.: Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. J Am Coll Cardiol 2008; 52(24):1968-77.
16. Samoš, M., Pullmann, R., Funiak, S., Mokáň, M.: Subklinický zápal, diabetes mellitus a koronárna ateroskleróza. Ateroskleróza 2013; 17(3 – 4): 503 – 509.
17. Wang, C., Yatsuya, H., Tamakoshi, K., Uemura, M., Li, Y., Wada, K., Yamashita, K., Kawaguchi, L., Toyoshima, H., Aoyama, A.: Positive association between high-sensitivity C-reactive protein and incidence of type 2 diabetes mellitus in Japanese workers: 6-year follow-up. Diabetes Metab Res Rev 2013; 29(5):398-405.
18. Samoš, M., Funiak, S., Karaffová, N., Jesenská, Ľ., Jačmeníková, M., Pullmann, R., Mokáň, M.: Indikátory zápalu u koronarografovaných pacientov. Ateroskleróza 2012; 16(3-4): 279 – 284.
19. Samoš, M., Pullmann, R., Funiak, S., Stančík, M., Mokáň, M.: Indikátory zápalu pacientov s koronárnou aterosklerózou – úloha usCRP v diagnostike a predikcii prognózy ochorenia. Vnitřní lékařství 2013; 53(12): 1057 – 1064.

Kontakt:
MUDr. Matej Samoš, PhD.
I. interná klinika JLF UK a UN Martin
Kollárova 2
036 59 Martin
e-mail: matej.samos@gmail.com
tel: 043 4203 820

doc. MUDr. Viera Doničová, PhD.
Interná a diabetologická ambulancia, Košice

Nová generácia inzulínu s novými vlastnosťami?

New Generation Insulin with new features?

Associate Professor Viera Doničová, M. D., Ph.D.
Internal and diabetological policlinic, Košice

SÚHRN

Liečba diabetu mellitus prináša v súčasnom období kvalitatívne nové molekuly s novými vlastnosťami, ktoré umožňujú účinnejšie dosahovať ciele liečby stanovené odporúčaniami odborných spoločností. Nové liečivá zároveň pacientovi poskytujú vyššiu bezpečnosť a celkové zlepšenie kvality jeho života. Na Slovensku máme k dispozícii sériu nových inzulínov, ktoré sú odlišné od „klasických", doteraz používaných. Modifikáciou molekúl, prídavných látok a koncentrácií inzulínov dosahujeme ich rýchlejší nástup účinku, predĺžený účinok, zníženie objemu aplikovaného liečiva, rovnomernejšie vstrebávanie inzulínov, zníženie variability liečiva a následne aj glykémií. Práve tieto nové preparáty menia atribúty nežiaducich efektoch inzulínovej liečby, ktorá sa dynamicky mení a smeruje k „vyšľachteniu" inteligentného inzulínu, ktorý by viedol k optimalizácii hladín glykémií bez hypoglykémií a vedľajších účinkov.

Kľúčové slová: nové inzulíny, inzulínové analógy, variabilita glykémií, hypoglykémie, inteligentný inzulín

SUMMARY

Treatment of diabetes mellitus brings presently qualitatively new molecules with novel properties which permit achieve the objectives of treatment efficiently as well as recommendations provided by specialized companies. New drugs simultaneously improve patient safety and overall quality of his life. In Slovakia are available series of novel insulins that are different from the "classical", used so far. By modification of molecules, the additives and insulins concentrations we achieve their faster onset of action, prolonged action, degradation of the volume of applied drug, more uniform absorption of insulins, degradation of variability of drug and consequently, of glycaemia. Now these new drugs alter the attributes of adverse effects in insulin treatment, which varies dynamically and directs to "upgrading" of smart insulin, which would lead to optimizing blood glucose levels without hypoglycaemia and adverse effects.

Key words: new insulins, insulin analogues, variability of glycaemia, hypoglycaemia, smart insulin

ÚVOD

Diabetes mellitus je ochorenie, ktoré je epidémiou tohto storočia. Súčasne však v diabetológii dochádza k veľmi rýchlemu vývoju nových liečiv. Nové lieky majú nové vlastnosti a umožňujú účinnejšiu liečbu s menšími nežiaducimi účinkami. Tento trend sa premieta aj do vývoja nových inzulínových molekúl. Klasické inzulíny sa upravujú tak, aby sa získali žiadané vlastnosti. Napríklad rýchlejší nástup účinku inzulínov, ktoré ovplyvňujú glykémie po jedlách. Alebo v oblasti bazálnych inzulínov, udržiavajúcich hladiny glykémií medzi jedlami a počas spánku, sa vyvíjajú inzulíny, ktoré majú predĺžený účinok, rovnomernejšie vstrebávanie, a tým lepšiu predpovedateľnosť očakávaného účinku. Takto **upravené inzulíny získavajú nové vlastnosti, avšak pritom si zachovávajú účinok na zníženie hladiny glykémie. Pretože pôvodná molekula inzulínu je už upravená, nazývajú sa inzulínové analógy (IA).** Spomínané kvalitatívne vlastnosti nových inzulínov vedú k želanému zníženiu výskytu hypoglykémií a často aj k zlepšeniu kompenzácie diabetu mellitus (stav dosiahnutia cieľových hodnôt parametrov pri liečbe diabetes mellitus ako glykémie pred, po jedle a glykovaného hemoglobínu).

Práve tieto nové preparáty menia atribúty o nežiaducich efektoch inzulínovej liečby, ako sú hypoglykémie a priberanie na hmotnosti, ktorých sa pacienti pri liečbe obávajú najviac. Na Slovensku máme nové IA a inzulíny s predĺženým účinkom, aj s krátkym účinkom (podávané pred jedlami s cieľom znížiť vzostupy glykémií po jedlách). Tieto inzulíny majú nové vlastnosti, ktoré poskytnú pacientovi vyššiu bezpečnosť a celkové zlepšenie kvality života s diabetom.

INZULÍNOVÉ PREPARÁTY S PREDĹŽENÝM ÚČINKOM

Jednou z možností ako dosiahnuť želaný účinok inzulínu tak, aby bol rovnomerný, bez väčších výkyvov a so zníženým rizikom vzniku hypoglykémií, je dosiahnuť predĺženie účinku jeho trvania a zlepšenie rovnomernosti vstrebávania z podkožia. Najdlhšie **pôsobiaci inzulínový analóg degludek** účinkuje až 42 hodín. Jeho rovnomerné vstrebávanie z podkožia bez výrazných rozdielov medzi jednotlivými dňami umožňuje predpokladať jeho očakávaný účinok (1). Jeho predĺžený a stabilný účinok umožňuje flexibilitu v časovom podávaní. Znamená to, že pri podávaní tohto inzulínu raz denne si ho môže pacient podať v rôznom čase v daný deň, ale musí dodržať minimálny časový odstup osem hodín medzi dvomi dávkami. Jeden deň si môže napr. podať inzulín doobeda, nasledujúci popoludní. Tento flexibilný režim je výhodný pri pracovnej záťaži, prípadne ak si pacient zabudne podať inzulín v pôvodnom čase jeho podávania. Rovnomerné vstrebávanie a predĺžený účinok tohto inzulínu výrazne znižuje riziko nočných hypoglykémií, ako aj hypoglykémií počas dňa (1). Účinne znižuje glykémiu nalačno, ako aj glykovaný hemoglobín. Zároveň znižuje výkyvy glykémií, takzvanú „variabilitu glykémií" počas dňa aj medzi jednotlivými dňami. Podáva sa v predplnených perách a možno ho podávať aj pacientom s poškodením obličiek a pečene, ako aj dialyzovaným pacientom (2).

2. Druhou z využívaných technologických úprav inzulínových molekúl vedúcich k optimalizácii účinku inzulínu je výroba inzulínu s vyššou koncentráciou v mililitrovom roztoku. Bežne aplikované inzulíny majú koncentráciu 100 U/ml. Na základe modelovania a klinického skúšania inzulínov v skupine zdravých ľudí sa vyvíjajú inzulíny s koncentráciou 300 U/ml, dokonca aj s 500 U/ml (3). V praxi sa už používa **glargín 300-jednotkový (300 U / ml) analóg inzulínu s predĺženým trvaním účinku**, a to v liečbe pacientov s diabetom mellitus 1. aj 2. typu. Zmenou koncentrácie inzulínu v 1 ml roztoku z pôvodných 100 na 300 jednotiek na mililiter, poskytuje analóg nasledujúce výhody:

a. Flexibilitu a rovnomernosť podávania jedenkrát denne s možným posunom aplikácie o tri hodiny od času, kedy sa obvykle podáva. V skupine zdravých jedincov a diabetikov naznačovali sérové koncentrácie inzulínu pomalšiu a predĺženejšiu absorbciu vedúcu k plochejšiemu profilu. Tento plochý profil znamená, že

Molekulárna štruktúra inzulínu

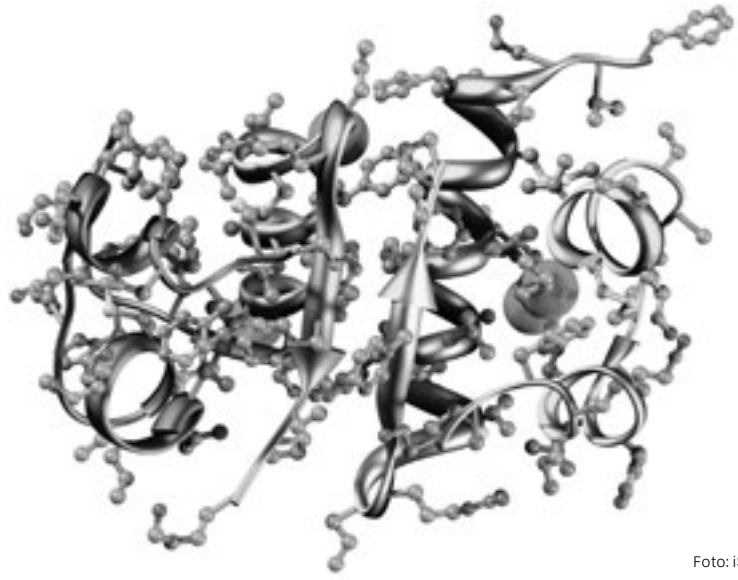


Foto: iStock

Foto: iStock

hladina inzulínu má minimálny vzostup počas nabiehania jeho účinku, čo znižuje riziko vzniku hypoglykémií (4).

b. Podávanie zníženého objemu inzulínu pri rovnakom obsahu medzinárodných jednotiek inzulínu v danom objeme liečiva. V praxi to znamená, že pacient si podkožne podá rovnaký počet jednotiek inzulínu 300 U / ml obsiahnutých v jednej tretine objemu, v porovnaní s iným bazálnym inzulínom, ako si podával doteraz a pritom môže dosiahnuť rovnaký účinok. Podávanie inzulínu v nižšom objeme tekutiny znamená, že:

1b. dávka podaného inzulínu v podkoží má menší povrch, čo uľahčuje vstrebávanie inzulínu;

2b. nižší objem aplikovaného inzulínu znižujem riziko vzniku nežiaducich reakcií v mieste vpichu;

3b. znížený výskyt hypoglykémií.

Potvrdili to výsledky klinických štúdií, ktoré porovnávali účinok toho istého inzulínu pri koncentrácii 100 verzus 300 U v 1 ml. Riziko výskytu závažných nočných hypoglykémií vyžadujúcich pomoc druhej osoby bolo o 23 % nižšie (5, 6, 7, 8).

INZULÍNOVÉ PREPARÁTY SO SKRÁTENÝM ÚČINKOM

V praxi žiaden inzulín nie je dostatočne rýchly na to, aby jeho nástup a priebeh účinku boli rovnaké ako v prípade inzulínu, ktorý tvorí a vylučuje pankreas. Preto cieľom vymodelovania „inteligentného“, rýchle účinkujúceho inzulínu, je vytvoriť taký, ktorého nástup účinku je čo najrýchlejší a zároveň sa z podkožia rovnomerne vstrebáva, s minimálnymi nežiadúcimi účinkami. Dosahuje sa to napríklad zvýšením koncentrácie inzulínu v mililitrovom roztoku.

Takýmto liečivom je rýchlo účinkujúci inzulínový **analóg lispro 200 U/ml**, ktorý obsahuje v 1 ml roztoku 200 medzinárodných jednotiek inzulínu (200 U/ml). Ide teda o inzulín s dvojnásobnou koncentráciou účinnej látky v danom objeme tekutiny v porovnaní s doteraz používanými rýchlo účinkujúcimi inzulínmi a inzulínovými analógmi. Vhodný je pre pacientov, ktorí si podávajú viac ako 20 jednotiek rýchlo účinkujúceho inzulínu denne. To umožňuje pacientovi podať si rovnakú dávku inzulínu ako užíval, avšak v polovičnom objeme tekutiny.

Výhodou tohto inzulínového analógu s dvojnásobnou koncentráciou je:

1. podávanie polovičného objemu tekutiny pacientom s vysokou spotrebou inzulínu;
2. lepšie vstrebávanie z podkožného depa (9);
3. menšia bolestivosť pri podávaní inzulínu (10).

Inzulíny s vyšším obsahom účinnej látky v 1 ml, takzvané „koncentrovanejšie“ inzulíny, sú vhodné pre pacientov s diabetes mellitus s obezitou, s výrazne zníženou citlivosťou na inzulín, tzv. inzulínovou rezistenciou a s neuspokojivou kompenzáciou. Tiež pre pacientov s potrebou vysokých dávok inzulínu, napr. v prípade infekcií, pre pacientov liečených vyššími dávkami kortikoidov, po rozsiahlych operačných výkonoch. Znížený objem aplikovanej tekutiny pri koncentrovanejšom inzulíne je príno-

som aj pre pacientov s poškodením tkaniva v miestach dlhodobej opakovanej aplikácie inzulínu.

NOVÉ TRENDY A BUDÚCNOSŤ

Inzulín vo forme, ako bol objavený v roku 1922 Frederikom Bantingom a Charlsom Bestom, prekonal takmer 95-ročný vývoj. Zmenil svoju štruktúru, rýchlosť a dĺžku účinku, spôsob výroby, rozšíril svoje formy na viacero odlišných molekúl s odlišnými vlastnosťami. Táto rôznorodosť súčasnej ponuky inzulínových analógov a inzulínov umožňuje výrazne efektívnejšiu a kvalitnejšiu liečbu napasovanú na konkrétneho pacienta a jeho potreby. Keďže sa vlastnosti nových inzulínov menia a sú špecifické, je dôležité, aby lekár špecialista s klinickými skúsenosťami vyberal vhodný inzulín pre konkrétneho pacienta. Nie každý inzulín je vhodný pre každého pacienta.

V súčasnosti sa vyvíjajú a klinicky skúšajú inzulíny s novými vlastnosťami, aké sme si nevedeli v minulosti predstaviť. Sú to napríklad nové farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti (charakterizujú rýchlosť nástupu a priebeh účinku), vstrebateľnosť, bezpečné použitie aj v liečbe pacientov s vážnymi orgánovými poškodeniami. Vyvinuté a testované sú už aj inzulíny so zvýšenou odolnosťou voči vysokým teplotám či vplyvu žalúdočných kyselín.

ZÁVER

Modelovanie nových inzulínových molekúl mení algoritmy aj dosiahnuteľné ciele liečby diabetu mellitus a mení aj kvalitu a bezpečnosť života pacientov s týmto ochorením**.** Na základe doterajšieho vývoja sa dá „verneovsky“ predpovedať, že jedného dňa bude k dispozícii inteligentný inzulín (intelligent insulin [INTINS]), ktorý bude upravovať hladiny glykémie bez vedľajších účinkov a bez hypoglykémií s možnosťou alternatívnych ciest aplikácie bez potreby injekcií (11).

LITERATÚRA

1. Zinman, B., Philis-Tsimikas, A., Cariou, B., Handelsman, Y., Rodbard, H. W., Johansen, T., Endahl, L., Mathieu, C.: Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN™ Once Long). Diabetes Care. 2012;35(12):2464-2471.
2. Kiss et al.: Diabetes 2012;61(Suppl. 1):A296; Arold et al. Diabetes 2012; 61(Suppl. 1):A289
3. Amparo de la Pena, Xiaosu Ma, Shobha Reddy at all.: Application of PK/PD Modeling and Simulation to Dosing Regimen Optimization of High-Dose Human Regular U-500 Insulin; J Diabetes Sci Technol, July 2014; Vol. 8(4) 821– 829, first published on May 12, 2014, Diabetes Technology Society Reprints and permissions: sagepub.com/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1932296814532326 dst.sagepub.com
4. Ritzel, R., Roussel, R., Bolli, G. B., Vinet, L., Brulle-Wohlhueter, C., Glezer, S., Yki-Järvinen, H.: Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015;17(9):859-67. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).*
5. Sutton, G., Minguet, J., Ferrero, C., Bramlage, P.: U 300, a novel formulation. Expert Opin. Biol. Ther. (2014) 14(12):1849-1860.
6. Riddle, M. C., Bolli, G. B., Ziemen, M., Muehlen-Bartmer, I., Bizet, F., Home, P. D. on behalf of the EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 Units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized conrolled trial (EDITION 1). Diabetes Care 2014;37:2755–2762.
7. Riddle, M. C., Yki-Järvinen, H., Bolli, G. B., Ziemen, M., Muehlen-Bartmer, I., Cissokho, S., Home, P. D.: One year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. Diabetes, Obesity and Metabolism 2015;17: 835–842.
8. Yki-Järvinen, H., Bergenstal, R. M., Ziemen, M., Wardecki, M., Muehlen-Bartmer, S., Boelle, E., Riddle, M. C. on behalf of the EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 Units/mL versus insulin glargine 100 Units/mL in People With Type 2 diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month randomized Controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014;37:3235–3243.
9. Rosenstock, J. et al.: Diabetes Obes Metab. 2015 Apr 30. doi: 10.1111/dom.12482. [Epub ahead of print]
10. Frayn, K. N. and Kare, F.: Reguation of human subcutaneous adipose tissue blood flow. *Int J Obesity, 2013*
11. Doničová, V., Donič, V., Pallayová, M.: Intelligent insulin in the treatment of diabetes mellitus – possible Hope or just step from shaping the Future? In: Fifth Annual Diabetes Technology Meeting : November 10-12, 2005, San Francisco. 2005. - S. A104.

Kontakt:
doc. MUDr. Viera Doničová, PhD.
Interná a diabetologická ambulancia
Poliklinika Juh
Rastislavova 45
04001 Košice
e-mail: diabetolog@gmail.com

doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.
II. interná klinika UNB a LF UK, Katedra diabetológie,
porúch látkovej premeny a výživy LF SZU, Bratislava

Syndróm diabetickej nohy

Diabetic foot syndrome

Associate Professor Boris Krahulec, M. D., CSc.
2nd Department of internal Medicine and Faculty of Medicine of Comenius University, Department of Diabetology, the metabolic disorders and nutrition of Faculty of Medicine of SZU, University Hospital Bratislava

SÚHRN

Syndróm diabetickej nohy (SDN) je ulcerácia alebo deštrukcia tkanív distálne od členka, vrátane členkového kĺbu, čo je spojené s rôznym stupňom ischémie a neuropatie diabetikov. Na základe toho sa SDN delí na neuropatickú a neuroischemickú nohu. V prevencii je potrebná správna obuv, odstraňovanie hrubej kože, mastenie kože masťami. Skríningové vyšetrenie sa robí minimálne raz za rok jednoduchými diagnostickými metódami na stanovenie neuropatie či ischémie končatiny. Manažment SDN je multidisciplinárny, hojenie rán podporíme zlepšením prekrvenia, ev. revaskularizáciou, odstránením edému, odľahčením končatiny, terapiou infekcie, debridementom rany. Konečným cieľom je prevencia amputácie postihnutej končatiny.

Kľúčové slová: syndróm diabetickej nohy, ulcerácia, skríning, manažment

SUMMARY

Diabetic foot syndrome (DFS) is ulceration or destruction of the tissue below the ankle, which is connected with ischaemia and neuropathy in diabetic patients. Therefore the diabetic foot is neuropathic or neuroischaemic. In prevention is necessary to use correct individual shoe, remove of hyperkeratosis, lard the skin at the foot. Screening of neuropathy and ischaemia with simple diagnostic tools must be done at least once a year. Management of DFS is multidisciplinar, healing of foot ulceration is supported with vascular procedures (e. g. revascularisation), removing of edema, relieving the foot pressure, infection therapy and debridement of ulceration. The goal is prevention of foot amputation.

Key words: diabetic foot syndrome, ulceration, screening, management

DEFINÍCIA A VÝSKYT

Syndróm diabetickej nohy (SDN) je ulcerácia, alebo deštrukcia tkanív distálne od členka, vrátane členkového kĺbu, spojená s rôznym stupňom ischémie a neuropatie diabetických pacientov. Často sa pridruží aj lokálna infekcia. Sú to zmeny na nohách, ktoré za určitých nepriaznivých okolností vedú k poruche kožného krytu a podkožia s vytvorením ulcerácií, prípadne flegmóny, gangrény, osteomyelitídy alebo Charcotovej osteoartropatie.
Prevalencia SDN je do 10 % a incidencia do 6 %. Až jednej štvrtine diabetikov sa počas ich života vytvorí ťažko sa hojaca rana na nohe, ktorá vyžaduje dlhodobé a finančne nákladné liečenie, opakované hospitalizácie, trvalú intenzívnejšiu a náročnejšiu ambulantnú starostlivosť o nohy.

PATOGENÉZA

Hlavnými faktormi, ktoré prispievajú k vývoju SDN sú diabetická **neuropatia** a **ischemická choroba** dolných končatín (periférne artériové okluzívne ochorenie – PAOO). Ďalšie faktory, ktoré sa spolupodieľajú na vzniku diabetickej nohy sú **cheiroartropatia** (znížená pohyblivosť kĺbov) a **infekcia**. Najčastejšie vyvolávajúce príčiny ulcerácií sú **biomechanický stres** (pôsobením nesprávnej obuvi s tvorbou otlakov), prípadne iné vonkajšie **traumatické podnety**. Neuropatia sa vyskytuje približne v prípade jednej tretiny všetkých diabetikov. Najčastejšie ide o nebolestivú formu symetrickej diabetickej senzitívne-motorickej neuropatie. Strata citlivosti končatiny spolu s deformitami na nohách (pri zmenenej forme a funkcii nohy na podklade motorickej neuropatie) vedú k veľkému, často nefyziologickému zaťaženiu nohy s následným rozvojom hyperkeratóz (otlakov), podkožných krvácaní a k poškodeniu kože so vznikom ulcerácie, infekcie a neskôr aj k nutnosti amputácie. Zhoršené prekrvenie končatín na podklade poruchy mikrocirkulácie v dôsledku otvorenia artériovo-venóznych spojok (pri autonómnej neuropatii) s následnou kapilárnou ischémiou povrchových vrstiev kože, ako aj makroangiopatie ešte navyše urýchľujú a zhoršujú priebeh komplikácií na nohách. Autonómna neuropatia okrem zhoršenia prekrvenia končatín vedie aj k poruche potenia, a tým k suchosti kože a spôsobuje tiež vznik edémov.
Infekcia, ktorá sa rozvinie v otvorenej rane na nohe diabetika, je vždy veľmi nebezpečná komplikácia; často sa veľmi rýchlo šíri do blízkeho aj vzdialeného okolia, zvykne sa spájať nielen s flegmónou, ale aj osteomyelitídou na postihnutej končatine, čo ohrozuje jednak postihnutú končatinu, rovnako ako aj samotného pacienta.

V patogenéze ulcerácií ide o zmenenú formu a funkciu nohy na podklade motorickej neuropatie, čím sa vytvára preťaženie chodidla nohy s následnými konštantnými mikrotraumami spôsobenými chôdzou. Strata pociťovania bolesti následkom senzitívnej neuropatie spôsobuje, že pacientom chýbajú obranné mechanizmy. Pretrvávajúce preťaženie vyvolá nakoniec vznik otlakov, neskôr ulcerácií, ktorých vývoj ešte urýchľuje porucha reaktivity kožnej mikrocirkulácie, ale aj znížená potivosť a suchá koža. Makroangiopatia, a tým spôsobená ischémia tkanív na nohe ešte viac urýchľuje proces tvorby ulcerácií. Keďže pokojové bolesti sú typické aj pre diabetickú neuropatiu, jednoduchým diferenciálnodiagnostickým znakom je, že bolesť pri diabetickej neuropatii (typicky prítomná najmä v noci) sa chôdzou zlepšuje, zatiaľ čo pri ischémii končatiny sa chôdzou ešte zhorší.
Klinický obraz. Diabetická noha sa zvykne deliť na **neuropatickú, ischemickú a zmiešanú (neuroischemickú).** Neuropatia je prítomná až v 90 % všetkých ulcerácií na nohách (z toho polovica v čistej neuropatickej forme a polovica v zmiešanej neuropaticko-ischemickej forme). Z dôvodu zanedbateľného výskytu čistej ischemickej formy diabetickej nohy sa odporúča rozdeľovať diabetickú nohu na neuropatickú a neuroischemickú aj z toho hľadiska, že terapeutický postup je pri neuroischemickej a ischemickej diabetickej nohe rovnaký. Približne 50 % pacientov so SDN má neuropatický ulkus a 50 % neuroischemický.

PREVENCIA

Uvádza sa, že je možné znížiť výskyt lézií na diabetických nohách až o 50 %. Dá sa to dosiahnuť pravidelným prehliadaním nôh samotným pacientom (veľký význam edukácie), ale aj vysoko rizikových nôh v ambulantných podmienkach. Preto je veľmi dôležité určiť stupeň rizika na nohách diabetikov. Rizikových pacientov a ich rodinných príslušníkov je potrebné edukovať. Dôležité je preventívne ošetrovanie nôh (hyperkeratózy, deformity, suchá koža, mykózy). Lokálna liečba ulcerácií, liečba infekcie či osteoartropatie už podlieha multidisciplinárnemu manažmentu, najlepšie pod vedením diabetológa. Včasná správna prevencia a liečba infekcie či ulcerácií, najmä v prípade pacientov s ischémiou končatín zníži výskyt amputácií. Veľmi dôležité je nosenie **správnej obuvi**. Nesprávna obuv je najčastejšou vonkajšou príčinou vzniku ulcerácií. Správna preventívna topánka má mať tuhú podrážku, ktorá znižuje tlak na plantu, pružnú, dostatočne vysokú plochú vložku. Fixácia nohy je najvhodnejšia pomocou šnurovania. Dĺžka a šírka topánky majú byť dostatočné, aby boli prsty dobre pohyblivé, mali by mať dostatok priestoru aj smerom do výšky. Topánky majú byť z priedušného materiálu, najlepšie z kože, majú mať nevysoký podpätok. Topánky treba neustále prezerať a prehmatávať aj znútra, aby v nich nebolo cudzie teleso, prípadne roztrhnutá vnútorná výstelka. Treba tiež dbať na **odstránenie hyperkeratózy,** ktorá vzniká v mieste zvýšeného tlaku, najčastejšie tam, kde sú deformity nohy ale-

bo tam, kde pôsobí zvýšený lokálny tlak pri používaní nepohodlnej, nesprávnej obuvi, najmä pri dlhšej chôdzi. Hyperkeratózy často zakrývajú ulcerácie, najmä tie, ktoré sú na povrchu zakrvácané. Hyperkeratózu je potrebné odstrániť aj preto, že bráni hojeniu rany. Jej odstránením sa mnohonásobne zníži tlak na dané miesto, čo je zároveň významnou prevenciou vzniku ulcerácie. Podiatrické odstránenie hyperkeratózy sa uskutočňuje skalpelom, pričom je dôležité ušetriť zdravú kožu v okolí rany. Ide o tzv. ostrý debridement. Okrem toho sa hrubá koža na väčších plochách môže odstrániť, zoškrabať, zbrúsiť kožnou brúskou, prípadne pemzou (najlepšie po kúpeli na zmäknutej koži), následne sa zahladí širokým pilníkom a premastí vazelínou. Nechty sa zastrihávajú do roviny, nemali by sa zastrihávať príliš nakrátko a nemali by prerastať cez okraj prsta. Najlepšie je strihať ich po kúpeli. **Natieranie kože masťami** je nutné najmä ak má diabetik suchú kožu, ktorá sa v prítomnosti autonómnej neuropatie a následnej atrofii potných žliaz nepotí. Najlepšie je natierať kožu po kúpeli a dôkladnom osušení, aj v priestoroch medzi prstami. Používajú sa nedráždivé, bežne dostupné masti.

VYŠETRENIE NÔH DIABETIKA

Začína jednoduchým vyzutím. Vyzuť pacienta v diabetologickej ambulancii je potrebné minimálne raz za rok. V prípade rizikových nôh aj častejšie. Ešte predtým, ako pacienta vyzujeme, sa ho však pýtame na problémy s nohami, resp. dolnými končatinami všeobecne. Anamnéza je základným vyšetrením aj v liečbe pacienta so SDN. Pýtame sa na akýkoľvek nepríjemný pocit, či v pokoji, alebo pri telesnej námahe a bližšie ho analyzujeme. Zaujíma nás charakter, lokalizácia (symetrická, asymetrická), intenzita, dĺžka trvania bolesti, vyvolávajúci moment (či prípadne v noci v pokoji zaniká, napr. ischemická bolesť). Diabetici často nepociťujú klaudikačné bolesti, napríklad aj pri významnej ischémii končatín. Pýtame sa na okolnosti vzniku patologického nálezu na nohách (otlak, ulcerácia, nekróza, infekcia, opuch, deformita), na možný vyvolávajúci faktor (dlhá chôdza, zvýšená telesná námaha, nevhodná obuv, chodenie naboso, teplotné vplyvy, resp. iné fyzikálne vplyvy), analyzujeme časový faktor vývinu patologického nálezu na nohách. Zaujímať nás musí, aké problémy s nohami, resp. končatinami pacient prekonal v minulosti, metabolický stav, iné komplikácie ochorenia diabetes mellitus (DM), liečba nielen základného ochorenia, ale aj pridružených chorôb (najmä kardiovaskulárnych ochorení). Rodinná anamnéza (výskyt ochorenia DM v najbližšej rodine, prípadne výskyt komplikácií na nohách príbuzných), ale aj sociálna anamnéza (domáce zázemie, pracovné podmienky) majú svoj význam. Samotné odborné vyšetrenie nôh diabetikov pozostáva z inšpekcie, palpácie a jednoduchých skríningových vyšetrení. Inšpekciou môžeme vidieť (**aspekcia**) zmenu sfarbenia kože, rôzne patologické nálezy na ešte zatvorenej koži, prípadne otvorenú kožu, ragády, exkoriácie, deformity, edematózne presiaknutie. Všímame si kvalitu kože, jej suchosť s prípadným olupovaním, čo je najmä pri neuropatii veľmi časté. Pri motorickej neuropatii ubúdajú svaly, pri autonómnej neuropatii okrem suchej kože možno niekedy vidieť aj dilatované vény na dorze nohy. Pri ischémii končatiny býva koža na nohe tmavočervená, niekedy až lividne sfarbená, alebo naopak veľmi bledá, teda nedokrvená. Koža býva tenká, lesklá, bez ochlpenia pri atrofii podkožného tkaniva. Z deformít možno často vidieť **pazúrovité** postavenie prstov, čo môže viesť k vytvoreniu hyperkeratóz na bruškách prstov, prípadne až ulcerácii v tejto lokalite. **Kladivkový prst** je flekčná deformita proximálneho interfalangeálneho kĺbu s hyperextenziou distálneho interfalangeálneho kĺbu a predstavuje veľké riziko dorzálnej ulcerácie. **Hallux valgus** je deformita prvého metatarzofalangeálneho kĺbu s laterálnou deviáciou palca a mediálnou prominenciou okraja nohy. V oboch prípadoch ide o zraniteľné miesta na neuroischemickej nohe, kde často dochádza k tvorbe ulcerácie pri nosení neadekvátnej obuvi. **Hallux rigidus** so stratou dorzálnej flexie palca pri syndróme obmedzenej pohyblivosti kĺbov vedie k extrémnym tlakom na plantárnu oblasť prvého prsta na nohe s následnou tvorbou otlaku. Deformity nohy bývajú pri **Charcotovej osteoarthropatii**, občas pozorujeme zrútenie klenby nohy pri tomto postihnutí, kedy sa vytvára prominencia na plante pedis s následným predilekčným miestom tvorby otlaku a ulcerácie. Časté sú deformity nohy po úrazoch, no najmä po operačných zákrokoch na nohách. Deformita nohy býva aj pri prepadnutí priečnej klenby nohy pri atrofii tukových vankúšikov v metatarzofalangeálnej oblasti. Pri motorickej neuropatii je táto klenba naopak príliš vysoká (**pes cavus**). Všímame si aj deformity **nechtov** na prstoch nohy. Deformované nechty je potrebné konzultovať s dermatológom. Všímame si **hyperkeratózy i opuch.** Opuchnutá noha je dôležitý predisponujúci faktor ulcerácie, navyše bežná topánka sa v dôsledku opuchom rozšírenej nohy stáva nepohodlnou a opuch tiež zhoršuje hojenie prípadného porušeného kožného krytu. **Ulcerácia** je strata integrity kožného krytu, a ak sa takáto lézia nachádza v oblasti nohy, prípadne členkového kĺbu, býva synonymom „syndrómu diabetickej nohy“. Po ulceráciách vždy pátrame, najmä na rizikových nohách, t. j. hľadáme ich aj na menej viditeľných miestach, najmä medzi prstami. Fissúry, ragády či pľuzgiere sú tiež poruchou integrity kožného krytu. Niektoré sú viditeľné hneď, iné sa prejavia napr. exsudátom, zmenami farby kože, bolesťou či diskomfortom, prípadne opuchom, začervenaním. **Infekcia** sa prejavuje začervenaním, edémom, purulentným výtokom z rany, koža v okolí infikovanej rany je teplá, rana môže byť bolestivá, prípadne sa zvyšuje aj telesná teplota pacienta. Platí, že každá strata integrity kožného krytu je vstupnou bránou infekcie. **Nekróza** sa prejavuje prítomnosťou tmavého až čierneho devitalizovaného

Ideálna kombinácia pre patogenetickú terapiu diabetickej polyneuropatie

Prvý krok

Thiogamma® Turbo-Set

sol inf 10x50 ml/600 mg

Hotový infúzny roztok kyseliny tiokovej pripravený na i. v. podanie, s praktickým uškom na zavesenie fľaše a s nepriehľadným obalom na ochranu pred svetlom

Druhý krok

Thiogamma® 600 oral

kyselina tioktová 600 mg

Filmom obalené tablety s rýchlou a uniformnou biologickou dostupnosťou

Skrátená informácia o lieku: Thiogamma® Turbo-Set.
Liečivo a lieková forma: Jedna infúzna fľaša s obsahom 50 ml infúzneho roztoku obsahuje 1167,70 mg acidum thiocticum meglumínovej soli (zodpovedá 600 mg acidum thiocticum). **Indikácie:** Liek sa používa na liečbu diabetickej polyneuropatie spojenej s poruchami citlivosti a bolesťou. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Pri ťažkých poruchách citlivosti sprevádzajúcich ťažkú diabetickú polyneuropatiu sa podáva denne 600 mg kyseliny tioktovej (toto množstvo zodpovedá obsahu jednej infúznej fľaše Thiogamma Turbo-Set) po dobu 2-4 týždňov. Ďalšie informácie pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Thiogamma® Turbo-Set. **Kontraindikácie:** Liek je kontraindikovaný u pacientov s precitlivenosťou na kyselinu tioktovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Poznámka: Deťom a mladistvým sa liek nepodáva pre nedostatok klinických skúseností. **Nežiaduce účinky:** Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Thiogamma® Turbo-Set. **Bezpečnostné opatrenia: Gravidita a laktácia:** Všeobecnou zásadou farmakoterapie je, že liek sa počas gravidity a laktácie môže používať po dôkladnom vyhodnotení pomeru rizika a prínosu. Preto tehotné a dojčiace ženy môžu podstúpiť liečbu kyselinou tioktovou, ak lekár zváži ich striktnú indikáciu, aj keď reprodukčné toxikologické štúdie nepreukázali nežiaduci vplyv na fertilitu a skorý vývoj embrya a nezistili sa u lieku embryotoxické vlastnosti. Nie je známe, či sa liek vylučuje do materského mlieka. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Liek neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Druh obalu a obsah balenia:** 1 infúzna fľaša s obsahom 50 ml infúzneho roztoku a 1 ochranný svetlo neprepúšťajúci obal. 10 infúznych fliaš s obsahom 50 ml infúzneho roztoku a 10 ochranných svetlo neprepúšťajúcich obalov. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Böblingen, Nemecko. **Registračné číslo:** 87/0280/02-S. **Dátum revízie textu:** Jún 2010. **Spôsob výdaja:** Na lekársky predpis.

Skrátená informácia o lieku: Thiogamma® 600 oral
Liečivo a lieková forma: Acidum thiocticum 600 mg v 1 filmom obalenej tablete. **Indikácie:** Poruchy citlivosti pri diabetickej polyneuropatii. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelým sa pri poruchách citlivosti pri diabetickej polyneuropatii podáva 1 filmom obalená tableta lieku Thiogamma 600 oral denne, toto množstvo zodpovedá odporúčanej dennej dávke 600 mg kyseliny tioktovej. Ďalšie informácie: pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Thiogamma® 600 oral. **Kontraindikácie:** Thiogamma® 600 oral je kontraindikovaný u pacientov s precitlivenosťou na kyselinu tioktovú. **Nežiaduce účinky:** Nie je popísaný výskyt nežiaducich účinkov po užití lieku s obsahom kyseliny tioktovej. Avšak nie je možné vylúčiť výskyt nežiaducich účinkov, ktoré boli popísané po intravenóznom podaní kyseliny tioktovej aj po užití filmom obalených tabliet. Ďalšie informácie: pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Thiogamma® 600 oral. **Bezpečnostné opatrenia: Gravidita a laktácia:** Nie sú dostupné údaje o bezpečnosti užívania lieku počas tehotenstva, preto liečba s liekom Thiogamma® 600 oral môže počas tehotenstva pokračovať len po porade s lekárom. Nie je známe, či kyselina tioktová prestupuje do materského mlieka. Počas laktácie sa liek neodporúča užívať. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Liek neovplyvňuje schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje. **Veľkosť balenia:** 30, 60, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Böblingen, Nemecko. Registračné číslo: 87/0348/98-S. **Dátum poslednej revízie textu:** Júl 2013. **Spôsob výdaja:** Na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na www.sukl.sk, alebo na adrese:

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/4488 9920, info@woerwagpharma.sk, www.woerwagpharma.sk

WÖRWAG PHARMA

THIOINZ0416

tkaniva. Obe končatiny systematicky vyšetrujeme tiež palpačne. Na nohách môžeme hmatať suchú pokožku, všímame si teplotu a najmä symetrickosť palpačného nálezu. Veľmi dôležitá je palpácia pulzácií na a. dorsalis pedis, a. tibialis posterior, prípadne aj na a. poplitea a a. femoralis. Neprítomnosť pulzácií môže znamenať ischémiu, najmä ak je súčasne prítomná chladná koža a zmena jej zafarbenia. V prípade, že sú pulzácie hmatné, je veľmi nepravdepodobné, že pôjde o signifikantznú ischémiu nohy. Inšpekciou a palpačne „vyšetríme" aj topánky, v ktorých pacient k nám prišiel.

SKRÍNING RIZIKOVÝCH NÔH

Na skríningové účely používame jednoduché vyšetrovacie metódy. **Neuropatiu** určíme pomocou vyšetrenia šľachovo-okosticových reflexov a niektorých kvalitatívnych či kvantitatívnych senzorických testov. Šľachovo-okosticové reflexy (patelárny a Achillovej šľachy) vyvolávame **neurologickým kladivkom**, taktilnú citlivosť vyšetrujeme **vatou**, na vyšetrenie tlakových pocitov sa používa Semmesovo-Weinsteinovo **monofilamentum**, ktoré vyvíja štandardný tlak so silou 10 g. Ak ho pacient na chodidle nohy (na brušku prvého prsta, pod prvým a piatym metatarzofalangeálnym kĺbom – na dvoch z uvedených troch miest) necíti, znamená to stratu protektívnej citlivosti a vysoké riziko vzniku ulcerácií. Monofilamentum prikladáme minimálne dve sekundy na každé miesto a dvakrát po sebe na to isté miesto. Algickú citlivosť vyšetrujeme nezahroteným **ostrým predmetom**, vibračnú citlivosť graduovanou **ladičkou** (128 Hz), čo by malo byť základným skríningovým vyšetrením v ambulanciách, prípadne tepelnú citlivosť skúmavkou naplnenou **teplou a studenou** vodou (**Obr. 1**).

Na jemnejšiu kvantifikáciu však treba použiť zložitejšie prístrojové vybavenie. Poruchu vibračnej citlivosti možno stanoviť určením prahu vibračnej citlivosti pomocou **bioteziometra**. Vyšetrenie vibračnej citlivosti poskytuje informáciu o stave hrubých vlákien a je dôležité preto, lebo porucha vibračnej citlivosti znamená pre pacienta veľké riziko vzniku ulcerácií na nohách. Vibračná citlivosť sa vyšetruje najčastejšie na dorzálnej strane palca na nohe pod nechtovým lôžkom v blízkosti periostu. Vyšetrením graduovanou 128 Hz ladičkou sa potvrdí prítomná neuropatia, ak je hodnota vizuálnej škály pod 5 (v prípade mladších pacientov do 50 rokov) a v prípade starších pod 3. **Angiopatiu** určujeme len orientačne. **Dopplerovské** meranie systolického krvného tlaku pomocou sonografického senzora je najčastejšie používanou a základnou technikou, ktorou by mal byť vyšetrený každý diabetik 1. typu nad 35 rokov, alebo s trvaním DM 20 a viac rokov a diabetik 2. typu starší ako 40 rokov. Určuje sa tzv. členkovo-ramenný tlakový index (ankle/brachial pressure index – ABPI, nazývaný aj vaskulárny index, alebo index členok/rameno). Hodnoty ABPI od 0,91 do 1,2 sa považujú za normálne, mierna obštrukcia artérie je pri ABPI = 0,7 – 0,9; stredná obštrukcia pri ABPI = 0,6 – 0,69 a ťažká obštrukcia pri ABPI pod 0,6 nad členkom. Pri kritickej končatinovej ischémii (KKI) býva ABPI pod 0,5. Ak je podozrenie na významnú poruchu prekrvenia končatín, je nutné angiologické vyšetrenie. Pri súčasnej mediokalcinóze, ktorá je v prípade diabetikov pomerne častá, sú artérie ťažko stlačiteľné manžetou a môžeme dostať arteficiálne vyššiu hodnotu členkového tlaku, nezriedka nad 200 mmHg, ale aj nad 300 mmHg. Meranie členkového a palcového tlaku je vhodné hlavne v prípade pacientov s léziou na dolnej časti nohy. Prstové artérie sú menej často kalcifikované, a tak nie sú výsledky skreslené mediokalcinózou. Mediokalcinózu si môžeme overiť pomocou natívnej rtg. snímky predkolenia z bočného pohľadu. V našej klinickej praxi sa osvedčil diagnostický postup v prípade prítomnej mediokalcinózy a súčasnom podozrení na ischémiu končatiny, kedy treba vykonať následný duplex Doppler, transkutánnu oxymetriu a v prípade patologických hodnôt aj angiografiu.

Obr. 1: Nástroje, ktoré sa využívajú pri jednoduchom skríningu diabetickej neuropatie

Nepodceňujte prevenciu!

Neriskujte nebezpečné ochorenia!

Registrovaný liečivý prípravok
AJATIN PROFARMA® TINKTÚRA
určený **nielen** k dezinfekcii pokožky pred vpichom.

- **Dezinfekcia odrenín, rezných rán, vpichov**
  - pokožka bez mikróbov sa rýchlejšie hojí!
- **Dezinfekcia miesta pri odstraňovaní kliešťov**
  - požite pred i po!
- **Dezinfekce rukou i nohou**
- **Dezinfekcia rúk i nôh**
  - použite po návšteve verejných miest (ordinácie, sauny, bazény, dopravné prostriedky, atď.)!

Prečo Ajatin?

- ✔ registrovaný liečivý prípravok
- ✔ overená účinnosť
- ✔ jednoduchá aplikácia
- ✔ priaznivá cena
- ✔ tradícia
- ✔ nestráca účinnosť po otvorení, doba použiteľnosti 5 rokov!

Dôverujte registrovaným liečivým prípravkom! Dostupné len v lekárni!

KLINICKÉ ZHODNOTENIE RIZIKA VZNIKU SDN

Pri pátraní po pacientoch s rizikom vzniku SDN si všímame diabetikov so zlou metabolickou kompenzáciou, fajčiarov, alkoholikov, pacientov z nízkych sociálnych vrstiev, novodiagnostikovaných diabetikov typu 2. Týmto pacientom venujeme zvýšenú pozornosť, pretože práve fajčiari, alkoholici, osamelí pacienti, z nižších sociálnych vrstiev, s horšou hygienou, nevhodnými topánkami, hyperkeratózami, deformitami na nohách, prípadne s už zhojeným ulkusom na nohe či amputáciou v predchorobí sú vysoko rizikoví. Rovnako to platí aj pre diabetikov s prítomnou neuropatiou alebo ischémiou na nohách. Vysokorizikový pacient sa rozozná podľa množstva prítomných rizikových faktorov vzniku ulcerácií zistených pomocou anamnézy, objektívnym vyšetrením či jednoduchým skríningovým vyšetrením. Pacienti bez rizika, bez neuropatie či ischémie sa vyzúvajú a zbežne vyšetrujú raz ročne. Základné vyšetrenie je vyšetrenie vibračnej citlivosti ladičkou a vyšetrenie tlakovej citlivosti monofilamentom. K tomu patrí aj anamnéza, inšpekcia a palpácia periférnych artérií. **Stupeň rizika 1** majú pacienti, ktorí majú prítomnú diabetickú neuropatiu; vyžadujú vyšetrenie nôh raz za pol roka. **Stupeň rizika 2** majú pacienti, ktorí majú okrem neuropatie aj poruchu prekrvenia, prípadne deformity, vyšetrujú sa každé tri mesiace. **Stupeň rizika 3** je najvyšší, a týka sa pacientov, ktorí už mali ulcerácie v minulosti. V ich prípade je nutná kontrola nôh pri každej návšteve.

PRINCÍPY MANAŽMENTU

Multidisciplinárny manažment má za cieľ čo najskôr dostať problém SDN pod kontrolu a zabrániť progresii ochorenia. Základné princípy sú: lokálna starostlivosť o ranu, udržiavanie prostredia rany bez mikrobiálnej superinfekcie, mechanické odľahčenie tlaku na postihnutú časť nohy, dobré cievne prekrvenie rany, čo najlepšia metabolická kompenzácia základného ochorenia DM, edukačná činnosť zacielená na dodržiavanie základných princípov komfortu pre nohu diabetika. Hojenie rany treba podporiť nasledujúcimi principiálnymi postupmi:

- Odstrániť ischémiu končatiny (prípadne aj pomocou revaskularizácie).
- Zmenšiť edém postihnutej časti končatiny.
- Odľahčiť (až odstrániť) vonkajší tlak na otvorenú ranu (obuv, protetická pomôcka).
- Terapia infekcie rany (antiseptiká, antibiotiká).
- Čistenie rany pomocou debridementu (odstraňovanie častí tkaniva, ktoré bránia hojeniu pomocou skalpelu).

V prípade jednoduchých či lokalizovaných hlbších rán sa robí debridement na podiatrickej ambulancii. Ak sa však vytvorí rozsiahlejšia hlbšia rana, prípadne siahajúca až po kosť, navyše infikovaná, je už potrebná chirurgická intervencia za účelom širšieho otvorenia, prípadne drénovania rany.

LITERATÚRA

1. Boulton, A. J. M., Cavanagh, P. R., Rayman, G.: The Foot in Diabetes. Chicester, Wiley, 2006: 449 s.
2. Edmonds, M. E., Foster, A. V. M.: Managing the diabetic foot. Oxford, Blackwell Publ., 2005, 164s.
3. International Diabetes Federation: Diabetes and foot care. Time to act. Brussels, IDF Communications 2005, 199s.
4. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. 2011
5. Jelinek, J. E.: The skin in diabetes. Diabetic Med 10, 1993: 201-213.
6. Jirkovská, A. a spol.: Syndrom diabetické nohy. Praha, Maxdorf 2006: 397 s.
7. Jirkovská, A., Bém, R. a kol.: Praktická podiatrie. Praha, Maxdorf 2011: 139 s.
8. Krahulec, B., Gašpar, Ľ., Štvrtinová, V. a kol.: Manažment pacientov so syndrómom diabetickej nohy. Bratislava, Veda, 2013, 400 s.
9. Krahulec, B., Štrbová, L.: Diabetická noha. In: Štvrtinová Viera et al. (Ed) Choroby ciev. Bratislava, SAP 2008: s.338-356
10. Krahulec, B., Štrbová, L.: Riziká vzniku diabetickej nohy – ich rozpoznanie je úloha diabetológa. Interná med 9, 2009: s.167-172
11. Martinka, E.: Syndróm diabetickej nohy. In: Mokáň, M., Martinka, E., Galajda, P. a kol. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin, Vyd P+M 2008: 614-637
12. Štrvrtinová, V.: Princípy diagnostiky PAO končatín. In: Štvrtinová, V. et al. (ed.) Choroby ciev, Bratislava, Slovak Academic Press, 2008, s.175-178.
13. TASC II – Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease. Int Angiol 26, 2007: 81-157
14. Uccioli, L.: The diabetic foot. In: Boulton, A. J. M. (ed.) Diabetic neuropathy. Aventis Pharma, Inc. 2001: 196-235.
15. Veves, A., Giurini, J. M., LoGerfo, F. W. (eds). The Diabetic Foot. Totowa, New Jersey, Humana Press, 2006: 562s.
16. Zimny, S., Schatz, H., Pfohl, M.: The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. Diabetes Care 27, 2004: 942-946.

Kontakt:
doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.
II. interná klinika UNB a LF UK
Katedra diabetológie, porúch látkovej premeny a výživy LF SZU
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
e-mail: boris.krahulec@sm.unb.sk

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.
Metabol KLINIK, s. r. o.

Špecifická nutričná formula v liečbe obéznych nediabetikov a diabetikov 2. typu

Specific nutritional formula in treating obese diabetics and type 2 diabetics

Ľubomíra Fábryová, M. D., PhD.
Metabol KLINIK, Ltd.

SÚHRN

Globálna prevalencia obezity neustále pokračuje vo svojom dramatickom náraste a v súčasnosti hovoríme o pandémii obezity. Nadhmotnosť a obezita, ale aj postupný nárast hmotnosti sú hlavnými rizikovými faktormi pre rozvoj diabetes mellitus 2. typu. V boji s touto presilou stále hľadáme „staronové možnosti“. Riešenie môžeme nájsť aj v podobe nových nutričných stratégií, ktoré sú spolu s pohybovou aktivitou – efektívnou cestou prevencie, oddialenia, ako aj liečby diabetes mellitus.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, obezita, diétne a režimové opatrenia, špecifická nutričná formula

SUMMARY

The global prevalence of obesity steadily continues its dramatic growth and now we can talk about pandemic character of obesity. Overweight and obesity, as well as gradual weight gain, are major risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus. In combating this overpowered still looking for “old-new options.” The solution can be found in the form of new nutritional strategies, together with physical exercise – effective way of preventing, delaying, and treating diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, diet and lifestyle recommendations, specific nutritional formula

ÚVOD

Nárast počtu pacientov s obezitou (60 % slovenských dospelých spĺňa kritériá pre nadhmostnosť a obezitu) a diabetes mellitus (DM) 2. typu je celosvetovým problémom. Veľká väčšina diabetikov (viac ako 90 %) trpí nadhmotnosťou a obezitou (diabezita). Redukcia hmotnosti s následným ovplyvnením kardio-metabolických rizikových faktorov sa stáva v ich prípade veľmi dôležitým terapeutickým cieľom (1).

Podľa doposiaľ publikovaných odporúčaní viacerých odborných spoločností racionálna výživa spolu s pohybovou aktivitou stále ostávajú základným kameňom manažmentu obidvoch veľmi úzko prepojených ochorení. Je to však súčasne najnáročnejšia a pre pacienta najťažšie realizovateľná súčasť liečby, pretože vyžaduje čas, vedomosti a spoluprácu, čo býva často dosť problematické. Redukcia hmotnosti v relatívne malom rozsahu (5 až 7 %) je pre diabetikov s nadhmotnosťou a obezitou extrémne dôležitá. Náhrada jedného alebo dvoch jedál v priebehu dňa nápojom s presne definovaným množstvom energie (špecifickou nutričnou formulou), je v prípade obéznych nediabetikov aj diabetikov 2. typu jednoduchou a efektívnou metódou ovplyvňujúcou ako redukciu hmotnosti, tak aj kardio-metabolické rizikové faktory. Avšak hneď ako dôjde k poklesu hmotnosti, je nutné v tomto režime pokračovať dlhodobo (2).

Národný register kontroly hmotnosti (The National Weight Control Registry – NWCR) je program, do ktorého bolo zaradených viac ako 10 000 jedincov, ktorí uspeli pri dlhodobej redukcii hmotnosti. Z tohto registra na základe údajov zadávaných jednotlivcami, ktorým sa podarilo zredukovať a udržať hmotnosť v priebehu jedného roka, vyplynula identifikácia ich životných návykov a behaviorálnych stratégií. Za najčastejšie používané boli určené: diáre na zapisovanie skonzumovaného jedla, menšie taniere, pedometre a použitie náhrad jedla (3).

Náhrady jedla poskytujú mixtúru bielkovín, sacharidov a tukov, spoločne s pridanými vitamínmi a minerálmi. Sú navrhnuté tak, aby napodobnili jedlo alebo desiatu, umožňujú rýchlu a ľahkú konzumáciu. Predstavujú pre jednotlivca preddefinované množstvo jedla so známou kalorickou hodnotou (nie je potrebné jedlo vážiť, resp. odhadovať veľkosť porcie). Výhodou je aj to, že obézni jedinci redukujú svoj kontakt s kaloricky denznými potravinami. Súčasne musia urobiť menej rozhodnutí, ako napríklad v reštaurácii pri voľbe zdravšieho variantu jedla alebo pri voľbe veľkosti porcie. Náhrady jedla môžu podporovať redukciu hmotnosti pomocou zmyslovo špecifickej sýtosti (zníženie „potešenia“ z ochutnávania, ovoniavania, atď.).

Diáre na zapisovanie konzumácie jedla sú dôležitou zložkou programov na redukciu hmotnosti. Obézni dospelí jedinci často podhodnocujú svoj kalorický príjem v priemere o 47 %, rovnako sú na tom aj adolescenti s nadhmotnosťou a obezitou. Špecificky preddefinovaná náhrada jedla im umožňuje presnejšie definovanie denného kalorického príjmu.

ŠPECIÁLNY NUTRIČNÝ MANAŽMENT OBÉZNYCH NEDIABETIKOV

Už v roku 1999 bola publikovaná práca, v ktorej sledovali v skupine 100 obéznych pacientov dlhotrvajúci efekt dvoch diétnych režimov s energetickou hodnotou 1 200 až 1 500 kalórií za deň. Jedna skupina si pripravovala konvenčné jedlá na základe svojho výberu. Druhá skupina mala podobný diétny režim, okrem dvoch z troch hlavných jedál (raňajky, obed a večera). Namiesto nich si mohli vybrať náhradu jedla v podobe nápoja, horúcej čokolády alebo polievky.

Po troch mesiacoch došlo v prvej skupine k poklesu iniciálnej hmotnosti o 1,5 %, v druhej skupine o 7,8 %. Po štyroch rokoch bol pokles hmotnosti v prvej skupine 3,2 %, v druhej skupine 8,4 %. V obidvoch skupinách došlo k zlepšeniu glykémie, inzulinémie a v druhej skupine aj k signifikantnému poklesu triacylglycerolov (TAG) a systolického krvného tlaku (STK) oproti vstupným hodnotám (4).

V roku 2003 bola publikovaná metaanalýza šiestich randomizovaných klinických štúdií (RCT), ktorá poukázala na fakt, že konzumácia jedného až dvoch náhrad jedla počas fázy redukcie hmotnosti a jednej náhrady jedla vo fáze udržiavania dosiahnutého poklesu hmotnosti viedla k signifikantne vyššej redukcii hmotnosti oproti konvenčnej redukčnej diéte. Do dvoch štúdií boli zaradení aj diabetici 2. typu. Po troch mesiacoch nebol rozdiel v redukcii hmotnosti medzi diabetikmi a nediabetikmi. Po ročnom sledovaní si diabetici udržali menší pokles hmotnosti oproti nediabetikom, avšak v skupine diabetikov došlo k zníženiu glykovaného hemoglobínu a k zníženiu potreby antidiabetickej liečby. V oboch prípadoch, aj v skupine pacientov s dlhším trvaním DM 2. typu, ako aj pacientov na inzulínovej liečbe, došlo k menšej redukcii hmotnosti (5).

Tab. 1: Porovnanie diabetes špecifickej a štandardnej nutričnej formuly (Ref. 19)

Diabetes špecifická nutričná formula	Štandardná nutričná formula
zmes sacharidov s pomalým uvoľňovaním – s nižším glykemickým indexom	zmes sacharidov s rýchlym uvoľňovaním – s vyšším glykemickým indexom (zvýšenie postprandiálnej glykémie)
mononenasýtené mastné kyseliny	nižší obsah tukov
vyšší obsah vlákniny	nižší obsah vlákniny
lepšia kontrola postprandiálnej glykémie	horšia kontrola postprandiálnej glykémie

ŠPECIÁLNY NUTRIČNÝ MANAŽMENT OBÉZNYCH DIABETIKOV

Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) je 14-ročná, veľká randomizovaná klinická štúdia dizajnovaná na zodpovedanie otázky či dlhodobý pokles hmotnosti v prípade 5 145 diabetikov 2. typu bude viesť k zlepšeniu kardio-metabolických rizikových faktorov a k prevencii kardiovaskulárnych príhod. Dôležitou súčasťou intervencií zameraných na pokles hmotnosti diabetikov v tejto štúdii bolo práve využitie výživy s preddefinovaným zložením (5). V roku 2009 boli publikované prvé jednoročné výsledky zo štúdie Look AHEAD (6). Do štúdie boli zaradení diabetici 2. typu vo veku 45 až 74 rokov, s BMI > 25 kg/m^2, rozdelení do dvoch skupín s rovnakým počtom pacientov (n-2750). V prvej skupine sa realizovala intenzívna intervencia životného štýlu v podobe tekutej náhrady stravy s preddefinovanou energetickou hodnotou, pravidelným kontaktom počas sledovania, medikáciou zameranou na redukciu hmotnosti a pokročilé behaviorálne stratégie v neskorších fázach štúdie. V druhá skupina mala bežnú starostlivosť. Sledovanie bolo plánované na 11,5 roka. V skupine s intenzívnou intervenciou účastníci skonzumovali v priemere 233,3 ± 113,3 náhrad stravy s preddefinovanou energetickou hodnotou, čo je približne 9,7 ± 5,1 za týždeň počas tretieho až 26. týždňa, kedy sa náhrada jedla odporúčala. Počas obdobia siedmich až 12 mesiacov skonzumovali približne 127,6 ± 100,8 náhrad jedla, čo predstavuje 4,6 ± 4,1 za týždeň. Počas prvých šiestich mesiacov bol počet skonzumovaných náhrad v signifikantnom vzťahu k poklesu hmotnosti (r = 0,32, p < 0,001), podobne ako aj v 52. týždni (r = 0,30, p < 0,001). Účastníci štúdie v najvyššom kvartile, ktorí používali náhradu jedla štyrikrát častejšie, dosiahli štatisticky významnejší pokles iniciálnej hmotnosti oproti účastníkom v najnižšom kvartile. V intenzifikovanej skupine došlo k poklesu hmotnosti v skupine pacientov na inzulínovej liečbe – 7,6 ± 7,0 kg, v skupine pacientov bez inzulínovej liečby – 8,7 ± 6,9 kg, k poklesu HbAlc –0,67 ± 0,02 %, k poklesu glykémie nalačno a TAG. Avšak napriek štatisticky významnej redukcii hmotnosti, zlepšeniu kardio-metabolických rizikových faktorov, zlepšeniu fyzickej zdatnosti diabetikov 2. typu, nedošlo v intenzifikovanom intervenčnom ramene k podstatnej redukcii kardiovaskulárnych príhod. Štúdia Look AHEAD bola v októbri 2012 predčasne ukončená (7, 8).

V roku 2008 Voss a kol. publikovali štúdiu zameranú na zmeny glykémie, inzulinémie a hladiny glucagon-like peptidu-1 (GLP-1) v skupine 48 diabetikov 2. typu konzumujúcich dve pre diabetes špecifické preddefinované náhrady jedla SDC (slowly digested carbohydrate formula) a DSF (diabetes-specific formula) a jednu nešpecifickú pre diabetes. Obidve pre diabetes špecifické náhrady jedla (SDC a DSF) viedli k nižšej postprandiálnej glykémii v porovnaní s STND. SDC obohatená o karbohydráty s pomalou rezorpciou a mononenasýtené mastné kyseliny (MUFA) viedla k signifikantne nižším hodnotám glykémie, inzulinémie a vyšším hodnotám GLP-1. Tieto výsledky podporili úvahy o tom, že kvantita a kvalita karbohydrátov a tukov hrá dôležitú úlohu v manažmente diabetikov 2. typu a môže v dlhodobom horizonte viesť k zlepšeniu funkcie B buniek pankreasu (9).

Systematický prehľad 23 štúdií, vykonaných v skupine 784 pacientov, porovnávajúci štandardnú preddefinovanú náhradu jedla s náhradou jedla špecifickou pre diabetes, poukázal na signifikantný pokles rezistentnej postprandiálnej hyperglykémie 1,03 mmol/l (95 % CI 0,58 –1,47) a na pokles výstupov glykémií (ovplyvnenie variability glykémie) o 1,59 mmol / l. Niektoré štúdie priniesli údaje o redukcii nutnosti podávania inzulínu (26 – 71 %) a nižšom výskyte diabetických komplikácií (10).

DIABETES ŠPECIFICKÁ NUTRIČNÁ FORMULA – GLUCERNA SR

Vďaka výsledkom uvedených klinických štúdií sa naša pozornosť zamerala na možnosti využitia enterálnej výživy, špecificky upravenej pre diabetikov alebo pacientov so zvýšeným rizikom rozvoja DM v klinickej praxi. Pre diabetes špecifické nutričné formule sa stali súčasťou medzinárodných terapeutických algoritmov liečby diabetikov (2, 11). Medzi najznámejšie prípravky (už niekoľko rokov aj na Slovensku) patrí Glucerna SR, je určená pre diabetikov 1. aj 2. typu (12). Glucerna SR predstavuje alternatívnu náhradu časti alebo celého bežného jedla (v prípade diabetikov najčastejšie raňajok, po ktorých býva najvýraznejšia rezistentná posptrandiálna hyperglykémia). Glucerna obsahuje unikátnu zmes sacharidov s pomalým uvoľňovaním – s nižším glykemickým indexom (modifikovaný maltodextrín). Modifikovaný maltodextrín – fibersol (7,5 g)) je karbohydrát čiastočne trávený a čiastočne fermentovaný, obsahuje a1,4-väzby, niektoré z nich môžu byť konvertované na 1,2, 1,3, a- väzby, ktoré sa nemetabolizujú amylázou, čím sa spomalí ich vstrebávanie. Toto zloženie špecificky napomáha zníženiu glykémie nalačno, vedie k redukcii postprandiálnych exkurzií glykémií, s následným dlhodobým zlepšením glykemickej kompenzácie (pokles glykovaného hemoglobínu). Zvýšenie hladín GLP-1 vedie okrem vyššie popísaného efektu na glykemickú kompenzáciu aj k spomaleniu vyprázdňovania žalúdka, k zníženiu chuti do jedla a k zníženiu príjmu potravy, výsledkom čoho je aj pokles hmotnosti. Časť energie (kalórií) zo sacharidov v potrave sa nahrádza rovnakým množstvom kalórií z mononenasýtených mastných kyselín, ktorých najznámejším zdrojom je olivový olej. Je známe, že mononenasýtené mastné kyseliny (a olivový olej) majú celý rad priaznivých účinkov na organizmus. Ich dostatočný príjem znižuje

riziko srdcovo-cievnych komplikácií a naopak, ich nedostatok zhoršuje citlivosť na inzulín a pod. Dôležitý je aj efekt na lipidové spektrum (vzostup HDL-C a pokles TAG), zníženie systolického a diastolického krvného tlaku, ako aj redukcia dávky orálnych antidiabetík a inzulínu (13 – 19).

ZÁVER

Celosvetová situácia (Slovensko nevynímajúc) s nárastom nadhmotnosti a obezity v dospelej, adolescentnej a detskej populácii a s tým súvisiaci nárast počtu diabetikov, vedie k hľadaniu „staronových" možností riešenia tohto enormného problému. Riešenie môžeme nájsť aj v podobe nových nutričných stratégií, ktoré sú spolu s pohybovou aktivitou efektívnou cestou prevencie, oddialenia, ako aj liečby diabetu mellitus.

LITERATÚRA

1. Fábryová, Ľ.: Farmakologická liečba obézneho diabetika 2. typu. In Klinická obezitológia (Eds: Krahulec, B., Fábryová, Ľ., Holéczy, P., Klimeš, I.) Facta Medica, Brno, 2013; 191-200.
2. American Diabetes Society: Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl 1): 1-119.
3. National Weight Control Registry: NWCR facts www.nwcr.ws; Ditschuneit, H. H., Flechtner-Mors, M., Johnson, T. D. et al.: Metabolic and weight loss effects of dietary intervention in obese patients. Am J Clin Nutr 1999;69:198–204.
4. Heymsfield, S. B., Van Mierlo, C. A., Van Der Knaap, H. C. et al.: Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. Int J Obes 2003; 27:537–549.
5. Look AHEAD Research Group. Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes: One-Year Results of the Look AHEAD Trial. Diabetes Care 2007;6:1374-1383.
6. Look AHEAD Research Group. One-year Weight Losses in the Look AHEAD Study: Factors Associated with Success. Obesity 2009;17, 713–722.
7. The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four years results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med. 2010;170(17):1566-1575.
8. Rejeski, J., Ip, E., Bertoni, A. et al. and the Look AHEAD Research Group. Lifestyle Change and Mobility in Obese Adults with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2012 Mar 29;366(13):1209-17.
9. Voss, A. C., Maki, K. C., Garvey, W. T. et al.: Effect of two carbohydrate-modified tube-feeding formulas on metabolic responses in patients with type 2 diabetes. Nutrition 2008; 24: 990–997.
10. Elia, M., Ceriello, A., Laube, H. et al.: Enteral Nutritional Support and Use of Diabetes-Specific Formulas for Patients With Diabetes. A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28, 2267-2279.
11. Mechanick, J. I., Marchetti, A. E., Apovian, C. et al.: Diabetes-Specific Nutrition Algorithm: A Transcultural Program to Optimize Diabetes and Prediabetes Care. Curr Diab Rep 2012, DOI 10.1007/s11892-012-0253-
12. Martinka, E.: Lieky a dietologické prípravky pre liečbu diabetes mellitus na Slovensku kategorizované v roku 2013 — 2014 a ich indikačné obmedzenia. Diabetológia a obezitológia 2014;1:3-11.
13. Fix, B. M., Lowe, N., Cockran, D. B. et al.: Effect cf 3 liquid nutritional supplement containing a novel carbohydrate system on glucose tolerance in subjects with type 2 diabetes. Ann the European Association for the Study of Diabetes (EASD). E. Jour. of Clin. Nut. 2000;54:353-355.
14. Wright, J.: Effect of high-carbohydrate versus high-monounsaturated fatty acid diet on metabolic control in diabetes and hyper-glycemic patients. Clin. Nut. 1998;17:35-45.
15. Rasmussen, O. W., Thomsen, C., Hansen, K. W. et al.: Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. Diab. Care. 1993;16:1565-1571.
16. Summary of data for Clinical Project BJ19. Effect of an energy defficient diet with a disease-specific formula or an energy deficient diet alone on weight loss and glycemic control in subjects with type 2 diabetes. Data on file Abbott Laboratories 2001; 1-9.
17. Sun, J., Wang, Y., Chen, X. et al.: An integrated intervention program to control diabetes in overweight Chinese women and men with type 2 diabetes. Asia J Clin Nutr 2008; 17(3): 514-524.
18. Tatti, P., di Mauro, P., Neri, M. et al.: Effect of a low-calorie high nutritional value formula on weight loss in type 2 diabetes mellitus. Mediterr J Nutr Metab 2009; 3(1):65-69.
19. Alish, C. J., Garvey, W. T., Maki, K. C., et al.: A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther. Jun 2010;12(6):419-425.

Kontakt:
MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.
Metabol KLINIK, s. r. o.
Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy
Špecializovaná lipidologická ambulancia
MED PED centrum
Cukrová 3, 811 08 Bratislava
tel., fax: +421 2/526 07 38
e-mail: lfabryova@metabolklinik.sk

MUDr. Ing. Daniel Hodyc, PhD.,
Advance Healthcare Management Institute, Praha
Ing. Mgr. Roman Mužik, DÔVERA zdravotná poisťovňa, a. s., Bratislava;
FSEV UK, Bratislava

Edukácia ako kľúčová súčasť liečby pacientov s diabetom: Naše skúsenosti so systematickou skupinovou edukáciou

Edukácia as a key part of the treatment of patients with diabetes: Our experience with systematic group education

Ing. Daniel Hodyc, M. D., PhD.,
Advance Healthcare Management Institute, Prague
Ing. Mgr. Roman Mužik, DOVERA health insurance company, a.s., Bratislava;
FSEV UK, Bratislava

SÚHRN

Edukácia pacientov je jedným zo základných prvkov programov starostlivosti o chronicky chorých pacientov s diabetom. V niektorých krajinách je vzdelávanie pacientov bežnou súčasťou ich liečby, v iných (napr. v Holandsku či Nemecku) sa poskytuje v rámci komplexných, tzv. disease management programov alebo iných programov starostlivosti o diabetikov. Pre disease management program sa rozhodla aj zdravotná poisťovňa Dôvera. V predkladanom článku sa okrem zhrnutia najzaujímavejších zahraničných skúseností so špeciálnymi edukačnými programami pre diabetikov venujeme predovšetkým popisu tvorby a princípov takýchto programov vo vybraných regiónoch Slovenska.

Kľúčové slová: skupinová edukácia, disease management program, diabetes mellitus, zdravotná poisťovňa

SUMMARY

Patient education is a key component of programs of care for chronically ill patients with diabetes. In some countries it is a standard part of care for patients with diabetes (e.g. Germany or Netherlands), while in others it is provided as a part of complex disease management programs or other specialized programs. Health insurance company Dôvera has also decided to implement a disease management program for diabetes. This article summarizes the most interesting findings about specialized education programs for diabetes from abroad and in the second part we focus on the description of the design and principles of these programs in selected regions in Slovakia.

Key words: group education, disease management program, diabetes, health insurance company

ZAHRANIČNÉ SKÚSENOSTI S EDUKAČNÝMI PROGRAMAMI PRE DIABETIKOV

Pohľad na význam a formy edukácie sa v ostatných rokoch zásadne vyvíja – tradičný didaktický prístup ustupuje, nahrádza ho edukácia zameraná na úpravu životného štýlu a zvládanie nových situácií s ochorením v každodennom živote – tzv. self-management. Pozitívny vplyv edukácie pacientov a intervencií rozvíjajúcich self-management potvrdzujú viaceré súhrnné prehľady literatúry. **Zlepšenie** možno pozorovať v oblasti **znalostí pacientov o vlastnom ochorení, klinických výsledkov (hodnoty glykovaného hemoglobínu a glukózy v krvi) a kvality života** pacientov (1).

Meta-analýza z roku 2002 (2) dokumentuje signifikantné zníženie hladiny glykovaného hemoglobínu v skupine pacientov, ktorí absolvovali vzdelávacie lekcie so zameraním na rozvoj self-managementu. Podobne podľa meta-analýzy z roku 2004 (3), ktorá zahŕňa 21 štúdií z rokov 1990 až 2000, je zlepšenie glykemických hodnôt pri pacientoch, ktorí podstúpili **skupinovú edukáciu, o 0,32 percentných bodov vyššie ako v prípade ostatných pacientov**.

Prehľad štúdií z rokov 2000 až 2010 (4) ukazuje, že intervencie zamerané na podporu self-managementu **pozitívne vplývajú na dodržiavanie diéty, pravidelný self-monitoring glukózy v krvi a kvalitu života spojenú s diabetom**. K podobným výsledkom vedie aj meta-analýza z roku 2012 (5), ktorá nielen preukazuje významné zníženie hladiny glykovaného hemoglobínu po šiestich mesiacoch od začiatku intervencie, ale dokumentuje, že toto zníženie pretrváva aj dva roky po edukačnej intervencii. **Vzdelávanie pacientov má pozitívny dopad na klinické výsledky, zmeny životného štýlu a psychosociálne parametre, rovnako ako aj na spokojnosť pacientov s liečbou** (6).

EDUKAČNÉ PROGRAMY BY MALI REŠPEKTOVAŤ ŠPECIFICKÉ CHARAKTERISTIKY PACIENTOV

Edukačné programy je vhodné prispôsobiť rôznym skupinám pacientov –pacienti s čerstvo diagnostikovaným diabetom, pacienti s pretrvávajúcim ochorením a pacienti na inzulíne. Podľa súhrnu z roku 2008 (7) má „kultúrne primerané“ vzdelávanie pozitívny efekt na výsledky pacientov. „Kultúrne primeraným“ vzdelávaním sú programy prispôsobené skupinám pacientov podľa ich kultúrneho nastavenia, gramotnosti alebo ich jazykových schopností.

Keďže sa nepreukázal vyšší efekt individuálneho vzdelávania nad skupinovým, z ekonomických dôvodov sa odporúča **kombinácia skupinového a individuálneho vzdelávania** (8, 9) so zameraním na kontinuálnu prácu s pacientmi z dôvodu časovo obmedzeného trvania intervencie (10).

Úplne kľúčové je v edukačných programoch **pracovať s motiváciou pacientov** k zmene – chceme, aby sa pacient začal o seba starať v kontexte svojho ochorenia. Cielený prístup a selektívna práca s motiváciou by mali viesť k **trvalej zmene správania pacienta, nielen ku krátkodobému zlepšeniu** (11).

POŽIADAVKY NA KVALIFIKÁCIU A VZDELÁVANIE EDUKÁTOROV DIABETU V ZAHRANIČÍ

Edukáciu diabetu v zahraničí najčastejšie realizujú zdravotné alebo dietologické sestry, menej podiatri a farmaceuti. V poslednej dobe pribúda edukátorov bez zdravotníckeho vzdelania (napr. tzv. laickí edukátori z radov pacientov, ktorí program absolvovali). Môžu však poskytovať edukáciu iba v spolupráci s edukátormi – zdravotníkmi.

Požiadavky na edukátorov sa v jednotlivých programoch líšia, vo veľkej väčšine krajín však kombinujú adekvátne vzdelanie (všeobecné zdravotné alebo špecifické so zameraním na edukáciu diabetu), absolvovanie špeciálneho tréningu a povinnú prax (väčšinou min. jeden až dva roky). Dôraz sa kladie aj na prezentačné a komunikačné schopnosti a znalosť behaviorálnych a motivačných techník pri práci s klientmi.

SKUPINOVÁ EDUKÁCIA NA SLOVENSKU – BEŽNÁ PRAX

Edukácia pacienta s diabetom na Slovensku prebieha zväčša individuálnou formou. Vykonáva ju ošetrujúci diabetológ v spolupráci so zdravotnou sestrou a jej rozsah určujú kapacity a finančné možnosti diabetologickej ambulancie.

Skupinové edukácie prebiehajú v ústavných zariadeniach alebo ich organizujú farmaceutické spoločnosti, záujmové skupiny, zväzy a združenia. Organizácia, forma a obsahová náplň týchto stretnutí nie sú na Slovensku systematické a štandardizované a ich kvalita sa môže výrazne líšiť.

VÝCHODISKÁ PROGRAMU ZDRAVOTNEJ POISŤOVNE DÔVERA

Program zdravotnej poisťovne Dôvera sa zameriava na zlepšenie dlhodobého zdravotného stavu a s tým súvisiacej celkovej kvality života pacientov prostredníctvom **zvýšenia ich informovanosti a angažovanosti, motivácie k adherencii k liečebnému režimu a zvyšovaniu kvality zdravotnej starostlivosti.**

Príprava programu vychádzala z troch zdrojov informácií, **a to:**

1) **rešerš odbornej literatúry,** ktorá porovnáva nástroje a výstupy jednotlivých intervencií v zahraničí (viď stručné zhrnutie v prvej časti článku),

2) **rozhovory s kľúčovými stakeholdermi** (zdravotný personál a manažment kliník, zástupcovia poisťovní, analytici, štátni úradníci a pod.) v krajinách, kde

sú podobné programy bežnou praxou – USA, Holandsko a Nemecko,

3) **skupinové a hĺbkové rozhovory** s diabetikmi. Okrem iného poukázali na to, že pacientom chýbajú informácie ako zvládať svoje ochorenie a často sa uchýlia k využívaniu pochybných zdrojov informácií (neoverené internetové stránky a rozhovory s inými pacientmi). Syntéza poznatkov z jednotlivých zdrojov bola po konzultáciách s hlavnými stakeholderami (SDS, vybraní lokálni diabetológovia, pacientske organizácie) použitá pri dizajne programu.

PRÍPRAVA A ZÁKLADNÉ ATRIBÚTY EDUKAČNÉHO PROGRAMU

Príprava programu pozostávala z vytvorenia nasledujúcich **kľúčových súčastí: 1) edukačného protokolu a syláb, 2) výberu edukátorov, 3) vzdelávania edukátorov, 4) spolupráce s diabetológmi a 5) motivačných nástrojov.**

Edukačný protokol ustanovuje všeobecné princípy edukácie, organizáciu, formu, tematický a časový rozsah edukačných stretnutí podľa individuálnych potrieb pacienta. Hlavným atribútom je komplexná edukácia, ktorá nadväzuje na medicínsku edukáciu poskytovanú lekárom. Takáto edukácia sa podľa potrieb pacienta a odporúčania lekára delí na šesť až osem tematických stretnutí, trvajúcich dve hodiny. Edukácia pokrýva praktické rady v oblasti stravovania, self-monitoringu, pohybových aktivít, prevencie a zvládania chronických a akútnych komplikácií, aplikácie inzulínu či motivácie. Cieľom je riešiť situácie a problémy v každodennom živote diabetika. Edukácia prebieha formou diskusie a praktických ukážok v skupine najviac šiestich pacientov, ktorí môžu prísť aj v sprievode svojho blízkeho. Medzi jednotlivými stretnutiami je prestávka dva až tri týždne. Po roku od absolvovania komplexnej edukácie má pacient stretnutie s edukátorom a každé dva roky si v ucelenej podobe poznatky zopakuje, keďže skúsenosti poukazujú na potrebu kontinuálnej edukácie. Protokol spĺňa odporúčania ADA, AADE, IDF, NICE a SDS, odbornej literatúry a rozhovorov s diabetológmi a laickými edukátormi. V spolupráci s vybranou autoritou v diabetológii následne vznikla aj obsahová náplň jednotlivých edukačných stretnutí. **Cieľom edukačného protokolu a syláb je zabezpečenie štandardizovaného procesu edukácie diabetikov podľa najnovších poznatkov.**

Pri výbere edukátora sa zohľadňovali **zdravotnícke vzdelanie alebo vzdelanie v oblasti edukácie diabetikov,** skúsenosti s edukáciou, vnútorná motivácia a komunikačné schopnosti. Výberové konanie malo štandardizovaný postup a okrem zástupcov poisťovne a spoločnosti, ktorá projekt administruje, bol vo výberovej komisii krajský diabetológ a diabetológ pôsobiaci v danej spádovej oblasti.

Vybraní **edukátori absolvovali sériu šiestich dvojdňových školení** a tréning zameraný na 1) odborné poznatky z oblasti diabetológie, 2) motivačné techniky práce s pacientom a 3) aplikáciu edukačného sylabu na edukácii. Odborné poznatky z oblasti diabetológie prezentovali poprední odborníci v diabetológii. Tréning motivačných techník viedol skúsený psychológ. Podporným nástrojom kontinuálneho vzdelávania edukátorov je e-learningová platforma.

Veľmi dôležité prvky programu sú aj **zabezpečenie spolupráce edukátorov s diabetológmi** (výmena informácií prostredníctvom online portálu, osobné stretnutia a telefonické konzultácie) **a motivácia pacienta k adherencii prostredníctvom motivačného programu.**

PRVÉ ČÍSLA

Program Dôvera Pomáha diabetikom poisťovňa pilotne spustila vo vybraných okresoch Košického, Prešovského a Nitrianskeho kraja v októbri 2015. Zapojilo sa do neho 21 z 35 oslovených diabetológov. **Za prvý polrok sa do programu zaregistrovalo viac ako 1 500 diabetikov, z toho viac ako tisíc sa objednalo na edukáciu.**

Hodnotiť úspešnosť skupinovej edukácie je po pol roku fungovania ešte predčasné. **Za veľký úspech už teraz považujeme vysoký podiel pacientov, ktorí prišli na druhú edukáciu – až 70 %.** Ide o nadmieru vysokú retenciu, ktorá nasvedčuje, že pacienti vnímajú vysokú pridanú hodnotu programu.

Celoplošné spustenie programu je naplánované na rok 2017. Jeho podoba závisí od systematického hodnotenia výsledkov pilotnej fázy programu,

Foto: iStock

Foto: iStock

naplánovaného na koniec roka 2016. Už prvé skúsenosti naznačujú potrebu využívania komplexnejších nástrojov stratifikácie pacientov.

LITERATÚRA:

1. Clark, M.: Diabetes self-management education: A review of published studies. *Prim. Care Diabetes* 2008;2(3):113-120.
2. Norris, S. L., Lau, J., Jay Smith, S., Schmid, C. H., Engelgau, M. M.: Self-Management Education for Adults With Type 2 Diabetes A meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25(7):1159-1171.
3. Ellis, S. E., Speroff, T., Dittus, R. S., Brown, A., Pichert, J. W., Elasy, T.: Diabetes patient education: A meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ. Couns.* 2004;52(1):97-105.
4. Heinrich, E., Schaper, N. C., de Vries, N. K.: Self-management interventions for type 2 diabetes: A systematic review. *Eur. Diabetes Nurs.* 2010;7(2):71-76.
5. Steinsbekk, A., Rygg, L., Lisulo, M., Rise, M. B., Fretheim, A.: Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv. Res.* 2012;12(1):213.
6. Eigenmann, C., Colagiuri, R.: *Outcomes and Indicators for Diabetes Education - A National Consensus Position*. Canberra: Diabetes Australia; 2007.
7. Attridge, M., Ramsden, M., Cannings-John, R., Hawthorne, K.: Culturally appropriate health education for type 2 diabetes mellitus in ethnic minority groups (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3(9):Art. No. CD006424.
8. Rickheim, P. L., Weaver, T. W., Flader, J. L., Kendall, D. M.: Assessment of Group Versus Individual Diabetes Education: A randomized study . *Diabetes Care* 2002;25(2):269-274.
9. Pimouguet, C., Le Goff, M., Thiébaut, R., Dartigues, J. F., Helmer, C.: Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(2):E115-27.
10. Goudswaard, A. N., Stolk, R. P., Zuithoff, N., De Valk, H. W., Rutten, G. E. H. M.: Long-term effects of self-management education for patients with Type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: A randomized trial in primary care. *Diabet. Med.* 2004;21(5):491-496.
11. Jones, H., Edwards, L., Vallis, T. M. et al.: Changes in diabetes self-care behaviors make a difference in glycemic control: The diabetes stages of change (DiSC) study. *Diabetes Care* 2003;26(3):732-737.

Disclaimer: Obaja autori sa podieľali na vývoji a implementácii programu *Dôvera Pomáha diabetikom*.

MUDr. Daša Skripová, PhD.,
Diabetologická ambulancia DIAMEL, s. r. o.

Inzulín glargín 300 U/ml – nová možnosť intenzifikácie liečby diabetu mellitus 2. typu

Insulin glargine 300 U/ml – a new possibility of intensification of treatment type 2 diabetes mellitus

Daša Skripová, M. D., Ph.D., Diabetological policlinic DIAMEL, Ltd.

SÚHRN

Do klinickej praxe na Slovensku bol nedávno uvedený nový bazálny inzulínový analóg glargín 300 U/ml (Gla-300). V porovnaní s glargínom 100 U/ml (Gla-100) ide o identický produkt, avšak s vylepšenými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami. Po podkožnom podaní má Gla-300 menší objem a dlhšie trvanie účinku, keďže na rozdiel od inzulínu glargín 100 U/ml obsahuje vyššiu koncentráciu. Podľa výsledkov registračných štúdií EDITION poskytuje v porovnaní s inzulínom Gla-100 rovnakú glykemickú kompenzáciu. Výhodou Gla-300 voči Gla-100 bol znížený počet nočných hypoglykémií a menší nárast hmotnosti.

Kľúčové slová: inzulínový analóg glargín, glykemická kompenzácia, klinický program EDITION

SUMMARY

Into clinical practice in the Slovakia has recently been given a new basal insulin analog glargine 300 U/ml (Gla-300). Compared with glargine 100 U/ml (Gla-100) it is the identical product, but with improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. After subcutaneous damping has Gla-300 smaller volume and longer duration of action, as compared with insulin glargine 100 U/ml, contains a higher concentration. According to results of registration studies EDITION provides compared with insulin-100 Gla same glycemic compensation. Convenience of Gla-300 towards to Gla-100 was the reducing number of nocturnal hypoglycemia and less weight gain.

Key words: insulin analog glargine, glycemic compensation, the clinical programm

ÚVOD

Diabetes mellitus 2. typu je heterogénne ochorenie, na ktorom sa rôznou mierou podieľa ako porucha sekrécie, tak porucha účinku inzulínu (inzulínová rezistencia). Závažnosť jednotlivých porúch sa vyvíja postupne a rovnako aj liečebný prístup k pacientom s DM 2 je z hľadiska glykemickej kontroly stupňovitý. Moderná liečba diabetu sa prispôsobuje individuálnym potrebám. Jej účelom je bezpečné dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie (1). V úvodných štádiách postačuje racionalizácia životného štýlu, neskôr je potrebná farmakoterapia orálnymi antidiabetikami v monoterapii, resp. v kombinácii (2). Pre pacientov s diabetes mellitus 2 typu, ktorí majú sekréciu endogénneho inzulínu nižšiu ako zdraví jedinci, je inzulín nezastupiteľným liekom. Inzulín je fyziologickým spôsobom liečby diabetu, dostal sa do druhej línie intenzifikácie liečby, tesne za metformín. Voľba režimu podávania inzulínu závisí od viacerých okolností. Iniciácia liečby bazálnym inzulínom v jednej dávke je však pre väčšinu pacientov najakceptovateľnejšia, keďže výrazne nenarušuje denný režim diabetika (1). V porovnaní s bazálnym inzulínom NPH viaceré výhody ponúkajú bazálne analógy glargín a detemir. Hlavnými prednosťami inzulínových analógov sú väčšia reprodukovateľnosť účinku, menší prírastok hmotnosti a riziko hypoglykémií (2). Ďalší vývoj v oblasti liečby bazálnymi analógmi prichádza zavedením dlho účinkujúcich bazálnych analógov (degludec, glargín 300 U/ml).

INZULÍN GLARGÍN 300 U/ML A KLINICKÝ PROGRAM EDITION

Glargín 300 U / ml je nová forma inzulínu Gla-100 s vyššou koncentráciou. Rovnaká dávka Gla-300 má v porovnaní s Gla-100 tretinový objem, pričom si zachováva svoj bezpečnostný profil, navyše ešte významnejšie zlepšuje glykemickú variabilitu. To umožňuje intenzívnu titráciu a dosiahnutie optimálnych hladín glykémií. Ďalšou výhodou, ktorá vyplýva z predĺženého účinku Gla-300 (> 24 hodín) je flexibilita podávania, +/- 3 hodiny počas 24-hodinového cyklu aplikácie, bez zhoršenia kompenzácie diabetu. Tieto skutočnosti potvrdzujú štúdie menším výskytom hypoglykémií (3).

V klinickom programe fázy III (EDITION) sa porovnávala liečba inzulínom glargín 100 U / ml a glargín 300 U / ml diabetikov 2. typu (EDITION 1,2,3) a diabetikov 1. typu (EDITION 4). EDITION JP 1 a JP 2 boli štúdie určené pre japonskú populáciu pacientov. Do štúdií EDITION 1 a 2 boli randomizovaní pacienti, ktorí užívali PAD v kombinácii s bazálnym inzulínom, (spoločne s prandiálnym inzulínom s alebo bez metformínu), alebo perorálnymi antidiabetikami. V štúdii EDITION 3 boli zaradení inzulín - naivní DM 2. typu liečení PAD. Pacienti boli vo všetkých štúdiách programu EDITION randomizovaní do dvoch skupín v pomere 1 : 1, jedna skupina dostávala Gla-100, druhá Gla-300 jedenkrát denne pred večerou (4-7).

Štúdie EDITION 1, 2 a 3 preukázali, že inzulín glargín-300 je v liečbe pacientov s DM 2. typu rovnako účinný ako Gla-100, a to aj z dlhodobého hľadiska (8 – 10). Liečbu Gla-300 sprevádza nižší výskyt nočných hypoglykémií, čo je dôsledkom nižšej intraindividuálnej variability účinku. Najvýraznejší efekt na zníženie nočných hypoglykémií mali pacienti s DM 2. typu, ktorí sa v minulosti liečili inzulínom (EDITION 1,2), nevýznamne nižší počet nočných hypoglykémií mali aj inzulín - naivní pacienti (EDITION 3), nie však pacienti s DM 1. typu (EDITION 4) (4 – 7).

Výsledkom týchto štúdií je aj poznatok, že k rovnakému účinku na glykemické parametre sa vyžaduje o 10 až 18 % vyššia dávka inzulínu Gla-300 vs. Gla 100 (EDITION 1 – 4) (4 – 7). Nutnosť vyššej dávky sa vysvetľuje dlhou expozíciou podkožného depa, ktoré je tak degradované tkanivovými peptidázami.

Aj napriek vyššej dávke Gla-300 U / kg / deň vs. Gla-100 v štúdiách EDITION, pacienti priberali menej (4 – 10). V EDITION 2 bol medzi skupinou liečenou Gla-300 a Gla-100 po šiestich mesiacoch pozorovaný signifikantný rozdiel v telesnej hmotnosti [0,6 kg (+0,1 vs. + 0,7 kg, p<0,05)], a ten pretrvával aj po 12 mesiacoch liečby [0,8 kg (+0,4 vs. +1,2 kg, p=0,009)] Dávka inzulínu bola pritom v skupine Gla-300 signifikantne vyššia ako v Gla-100 (0,92 U / kg / deň vs. 0,84 U / kg / deň) (4, 8).

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti, liečba Gla-300 v porovnaní s Gla-100 umožňuje menej rizikovým spôsobom (hypoglykémie, hmotnostný prírastok) dosiahnutie uspokojivej glykemickej kompenzácie pri vyššej flexibilite podávania.

GLARGÍN 300 U/ML A JEHO POSTAVENIE V MANAŽMENTE DM 2. TYPU

Podľa výsledkov klinických štúdií EDITION Gla-300 účinnosťou na glykemické parametre nepredbieha Gla-100 (4 – 11). Avšak z hľadiska bezpečnosti, tolerancie a hmotnostného prírastku dosahuje priaznivejšie výsledky. Z liečby inzulínom glargín-300 U / ml by mohli profitovať najmä obézni pacienti, liečení vysokými dávkami bazálneho inzulínu / deň, a zároveň tí, ktorých glykemická variabilita im neumožňuje dávku inzulínu dostatočne titrovať. Výhodný sa Gla-300 javí aj pre pacientov s DM 2. typu, liečených inzulínom, so zvýšeným výskytom nočných hypoglykémií, ktoré zhoršujú ako kardiovaskulárnu morbiditu, tak dosahovanie optimálnej glykemickej kompenzácie. Ako každý nový produkt, je potrebné si Gla-300 rokmi skúseností „ohmatať“. Keďže momentálne nemáme dostatok klinických skúseností a zároveň chýbajú štúdie, ktoré by porovnávali účinok Gla-300 s inzulínom degludec, je otázka pozície Gla-300 v manažmente diabetu mellitus 2. typu zatiaľ otvorená.

ZÁVER

S celosvetovo pribúdajúcim počtom diabetikov prichádzajú inovatívne pokroky diabetológie aj vo výskume a vývoji in-

zulínovej liečby. Inzulínová liečba sa spája s vyšším rizikom hypoglykémií a hmotnostného prírastku, medzi jednotlivými inzulínovými prípravkami však existujú podstatné rozdiely. Riziko (najmä nočných) hypoglykémií a nízku reprodukovateľnosť účinku, ktoré sprevádzali liečbu bazálnym inzulínom NPH, vyriešili pred rokmi bazálne analógy glargín-100 a detemir. Inzulín Gla-300 je novým efektívnym bazálnym analógom s predĺženým účinkom a s minimálnou variabilitou glykémií. Podľa výsledkov klinických štúdií účinnosťou na glykemické parametre nepredbieha Gla-100, avšak z hľadiska bezpečnosti, tolerancie a hmotnostného prírastku dosahuje v liečbe DM 2. typu priaznivejšie výsledky. Výhodou je aj väčšia flexibilita podávania a vyššia koncentrácia, ktorá umožňuje aplikovať až 80 IU naraz.

Foto: iStock

LITERATÚRA:

1. Haluzík, M. et al.: Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá Fronta, 2009.
2. Mokáň, M., Martinka, E., Galajda, P. et al.: Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M, 2008.
3. Súhrn charakteristických vlastností lieku glargín 300 U / ml (Toujeo®),
4. Riddle, M. C., Bolli, G. B., Tiemen, M., et al.: New insulin glargine 300 units / ml versus glargine 100 units / ml in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglykecemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). Diabetes Care. 2014;37 (10):2755-62.
5. Yki-Jarvinen, H., Bergenstal, R., Tiemen, M. et al.: New insulin glargine 300 units / ml versus glargine 100 units / ml in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-months randomized controleed trial (EDITION 2). Diabetes care 2014;37(12):3235-43.
6. Bolli, G. B., Riddle, M. A., Bergenstal, R. M. et al.: New insulin glargine 300 units / ml versus glargine 100 units / ml in insulin-naive people with 2 diabetes on oral glucose-lowwering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes Metab. 2015;17(4):386-94.
7. Home, P. D., Bergenstal, R. M., Bolli, G. B. et al.: New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 1 diabetes: a randomized phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). Diabetes care. 2015;38(12):2217-25.
8. Riddle MC, Yki-Jarvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycemic control and less hypoglycemia with new insulin glargine 300U/mL in people with type 2 diabetes using basal insulin pluse meal-time insulin: the EDITION 1 12 months randomized trial, including 6-month extension. Diabetes Obes Metab. 2015;17(9):835-42.
9. Yki-Jarvinen, H., Bergenstal, R. M., Bolli, G. B. et al.: Glycemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U / ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antidiabetic drugs (EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension): Diabetes Obes Metab. 2015;17(12):1142-9.
10. Ritzel, R. A., Roussel, R., Giaccari, A. et al.: Patient-level metaanalysis of 1th phase 3a EDITION type 2 diabetes mellitus studies:glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U / ml (Gla-300) vs. glargine 100 U / ml (gla-100) [abstract no.975]. Diabetologia. 2015;58(Suppl 1):S472.
11. Ritzel, R., Roussel, R., Bolli, G. B. et al.: Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U / ml versus glargine 100 U / ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):859-67.

Kontakt:
MUDr. Daša Skripová, PhD.
Diabetologická ambulancia DIAMEL, s. r. o.
K Dolnej stanici 18
911 01 Trenčín
e-mail: dasa.skripova@gmail.com

MUDr. Eva Žákovičová, PhD.,
diabetologická ambulancia Diacrin, s. r. o., Bratislava

Dva v jednom alebo novinka v liečbe cukrovky 2. typu iDegLira

Two in one or innovation in the treatment of type 2 diabetes iDegLira

Eva Žákovičová, M. D., Ph.D., Diabetological policlinic Diacrin, Ltd., Bratislava

SÚHRN

V priebehu liečby diabetu mellitu 2. typu je súčasťou kontrol v ambulancii diabetológa aj zhodnotenie efektívnosti liečby. Zatiaľ čo niektorí pacienti môžu ostať relatívne dlho dobre kompenzovaní perorálnymi antidiabetikami, iných už po niekoľkých rokoch trvania ochorenia treba liečiť inzulínom. Rôzne lieky tieto podmienky spĺňajú v rôznej miere. Jedna z noviniek, tzv. fixná kombinácia inkretínovej liečby s bazálnym inzulínom, predstavuje budúcnosť liečby diabetikov 2. typu v určitej fáze ochorenia.

Kľúčové slová: fixná kombinácia, inzulínové analógy, inzulín degludec, liraglutid, hypoglykémia

SUMMARY

During the treatment of type 2 diabetes is part of controls in outpatient diabetologists also the effectiveness of treatment. While some patients may remain relatively long well compensated with oral antidiabetics, other after only a few years of disease duration must be treated with insulin. Various drugs satisfy these conditions in different degrees. One of the novelties so called fixed combination therapy with incretines and basal insulin, represent the future for treating diabetes type 2 in a particular phase of the disease.

Key words: fixed combination, insuline analoges, insulin degludec, liraglutid, hypoglycaemia

ÚVOD

Diabetes mellitus 2. typu je progresívne ochorenie a vyznačuje sa postupne sa zvyšujúcou inzulínovou rezistenciou a zníženou produkciou inzulínu beta bunkami pankreasu. Ako dochádza k zhoršovaniu funkcie beta-buniek, diabetológovia musia pri kontrolách zhodnotiť efektívnosť liečby diabetu tak, aby sa zabránilo zhoršeniu kompenzácie. Rýchlosť poklesu funkcie beta buniek sa môže v prípade jednotlivých pacientov významne líšiť. Zatiaľ čo niektorí pacienti môžu ostať relatívne dlho dobre kompenzovaní perorálnymi antidiabetikami, prípadne analógmi GLP-1, iných už po niekoľkých rokoch trvania DM treba liečiť inzulínom. Nároky na liečbu diabetu sú vysoké – mala by udržiavať glykémiu nalačno, po jedle, rovnako ako aj postprandiálnu glykémiu, neohrozovať pacienta hypoglykémiou a zároveň nezvyšovať hmotnosť. Rôzne lieky tieto podmienky spĺňajú v rôznej miere. Jedna z noviniek, ktorá predstavuje aj budúcnosť liečby diabetikov 2. typu v určitej fáze ochorenia, sa uberá vývojom fixnej kombinácie tzv. inkretínovej liečby s bazálnym inzulínom.

FIXNÁ KOMBINÁCIA IDEGLIRA:

Od júna tohto roku bude na Slovensku pre pacientov dostupná nová, fixná kombinácia bazálneho inzulínového analógu s ultradlhým účinkom degludek a GLP-1 analóg liraglutidu označovaného ako IDegLira. Kombinácia GLP-1 analógu a bazálneho inzulínu pôsobí synergicky a komplexne. Bazálne analógy inzulínu udržiavajú bazálnu hladinu cukru v krvi kontinuálne, s minimálnym kolísaním a nízkym rizikom hypoglykémie. Lieky zo skupiny tzv. inkretínových hormónov, medzi ktoré patria GLP-1 analógy, sa uvoľňujú po jedle a v závislosti od koncentrácie glukózy zvyšujú vyplavovanie inzulínu a potláčajú vyplavenie glukagónu (hormón vyplavovaný alfa bunkami pankreasu, ktorý zvyšuje hladinu glykémie, a teda pôsobí proti účinku inzulínu). Okrem zlepšenia kontroly glykémie znížením glykémie nalačno i po jedle (postprandiálne), sú spojené s nízkym rizikom hypoglykémie, najmä nočných epizód. Pri použití kombinácie týchto dvoch preparátov, má inzulín degludek vyšší potenciál ovplyvniť glykémiu nalačno, liraglutid glykémiu postprandiálnu, a to počas celého dňa. Liraglutid vedie navyše k redukcii hmotnosti (znížením pocitu hladu, k zníženiu príjmu energie so spomaleným prázdňovaním žalúdka) a môže tak kompenzovať hmotnostný prírastok, ku ktorému dochádza vo väčšine prípadov pacientov liečených inzulínom. Možno teda potencovať veľmi pozitívne vlastnosti oboch liekov a zároveň redukovať negatíva. Ďalšou podstatnou výhodou je fixná kombinácia týchto dvoch prípravkov, ktorá umožňuje, aby sa pacient liečil jednou podkožnou injekciou aplikovanou raz denne, bez závislosti od jedla. Dávkovanie a úprava dávok je jednoduché a postupné, začína sa dávkou ktorú určí pacientovi ošetrujúci diabetológ, s postupným navyšovaním, až kým pacient nedosiahne vopred stanovené hladiny glykémie (jedna dávka je definovaná ako jedna jednotka inzulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu a môže sa titrovať až na maximálne 50 dávkovacích jednotiek (50 jednotiek

Foto: iStock

inzulínu degludek / 1,8 mg liraglutidu). Najčastejším nežiaducim účinkom spojeným s liečbou GLP-1 analógom je nauzea a vracanie. Pri fixnej kombinácii sa vyskytovali o 50 percent menej často ako pri samotnej liečbe liraglutidom. Výrazný pokles glykovaného hemoglobínu, ku ktorému došlo na začiatku liečby, zostáva stabilný aj po roku.

KLINICKÉ ŠTÚDIE

Efektivita fixnej kombinácie inzulínu degludek a liraglutidu (iDegLira) bola hodnotená v rámci štúdií DUAL. V štúdii DUAL I sa terapia fixnou kombináciou iDegLira porovnávala s terapiou samotným inzulínom degludek a samotným analógom GLP-1 liraglutid v liečbe pacientov doteraz užívajúcich tabletovú formu antidiabetík (metformín a / alebo pioglitazón). Po 26 týždňoch došlo v skupine s fixnou kombinovanou terapiou k poklesu glykovaného hemoglobínu o 1,9 %, v skupine pacientov liečených degludekom o 1,4 % a v skupine s liraglutidom o 1,3 %. Dávka kombinovaného inzulínu bola o 37 % nižšia ako pri samostatnej liečbe inzulínom degludek v 52. týždni liečby. V štúdii DUAL II sa iDegLira porovnávala s inzulínom degludek v skupine pacientov doteraz liečených bazálnym inzulínom, metformínom, prípadne aj derivátmi sulfonylmočoviny. V priebehu štúdie (26 týždňov) poklesol glykovaný hemoglobín pacientov užívajúcich IDegLira o 1,9 %, pacientov aplikujúcich samotný bazálny inzulín degludek o 0,9 %. Hmotnosť klesla v skupine liečených fixnou kombináciou o 2,7 kg.

Štúdia DUAL III hodnotila efekt fixnej kombinácie s ponechaním pôvodnej terapie pacientov s nedostatočnou kompenzáciou, doteraz liečených GLP-1 analógom a perorálnymi antidiabetikami. Pridaním iDegLira došlo k poklesu glykovaného hemoglobínu o 1,3 % (oproti 0,4 %) a k vzostupu hmotnosti o 2 kg (vs. – 0,8 kg). V skupine pacientov liečených fixnou kombináciou bol zaznamenaný mierne vyšší výskyt hypoglykémie podobne ako v štúdii DUAL IV, ktorá porovnávala efekt iDeg Lira voči placebu v prípade pacientov v kombinačnej terapii s metformínom a / alebo sulfonylmočovinou. Štúdia DUAL V porovnávala efekt iDegLira s bazálnym inuzlínovým analógom glargín. V podskupine liečenej fixnou kombináciou došlo k výraznejšiemu poklesu glykovaného hemoglobínu o 0,68 % pri nižšom výskyte hypoglykémií.

ZÁVER

IDegLira je novinkou v liečbe cukrovky 2. typu a je charakteristická fixným pomerom kombinácie bazálneho inzulínu degludek (100 U / ml) a liraglutidu, prípravku zo skupiny analógov GLP-1 (3,6 mg / ml). Presvedčivé výsledky klinického hodnotenia potvrdili účinnosť, rovnako ako aj bezpečnosť kombinovanej liečby iDegLira. Prípravok IDegLira pacienti všeobecne dobre tolerujú, s vysokým profilom znášanlivosti a nižším rizikom hypoglykémie než samotná liečba inzulínom. V porovnaní s použitím samotného inzulínu je pri tejto fixnej kombinácie nižšia spotreba inzulínu. Ďalšou, nepochybnou výhodou najmä zo strany pacienta, je jednoduchosť dávkovania a podávania. Fixná kombinácia zabezpečuje aplikáciu „dva v jednom“. Medzi pozitíva na strane prípravku IDegLira sa dá počítať aj to, že pacienti zaznamenali mierny pokles hmotnosti.

Všetky tieto výhody fixnej kombinovanej liečby prípravkom iDegLira nepochybne prispejú k zlepšeniu kompenzácie indikovaných pacientov s diabetom 2. typu, rovnako tiež k oddialeniu rozvoja komplikácií a zlepšeniu kvality života.

Literatúra je na vyžiadanie k dispozícii v redakcii.

Kontakt:
MUDr. Eva Žákovičová, PhD.
Diabetologická a endokrinologická ambulancia Diacrin, s. r. o.
Saratovská 23
841 02 Bratislava
e-mail: evazak07@gmail.com

Xultophy® raz denne[1]

Naša inovácia, Váš ďalší krok v liečbe diabetu 2. typu

V porovnaní s inzulínom glargínom bolo dokázané:

- **Zníženie HbA_{1c} o 1,8 % verzus 1,1 %[2]**
- **Pokles telesnej hmotnosti pri liečbe Xultophy® a rozdiel 3,2 kg[2]**
- **Výskyt hypoglykémií nižší o 57 %[2]**

u diabetikov 2. typu nedostatočne kontrolovaných bazálnym inzulínom glargínom.[2]

Bazálny inzulín a humánny GLP-1 analóg v jednom naplnenom pere.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:
Názov lieku: Xultophy® 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml **Lieková forma:** Injekčný roztok v naplnenom pere. **Liečivo:** 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotiek inzulínu degludeku a 3,6 mg liraglutidu.**Terapeutické indikácie:** Liečbu dospelých s diabetes mellitus 2. typu s cieľom zlepšiť glykemickú kontrolu v kombinácii s perorálne podávanými liekmi na zníženie hladiny glukózy, keď tieto lieky samotné, alebo v kombinácii s agonistom GLP-1 receptora, alebo s bazálnym inzulínom neposkytujú dostatočnú glykemickú kontrolu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Podáva sa raz denne subkutánne, kedykoľvek v priebehu dňa. Dávkuje sa v súlade s individuálnymi potrebami pacienta. Xultophy® sa podáva v dávkovacích jednotkách. Jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku a 0,036 mg liraglutidu. Počítadlo dávky na pere ukazuje počet dávkovacích jednotiek. Odporúčaná počiatočná dávka lieku Xultophy® je 10 dávkovacích jednotiek. Xultophy® sa môže pridať k existujúcej liečbe perorálnymi antidiabetikami. Liečba agonistami GLP-1 receptora sa má ukončiť predtým, ako sa začne liečba liekom Xultophy®. Pri prechode z agonistu GLP-1 receptora je odporúčaná počiatočná dávka lieku Xultophy® 16 dávkovacích jednotiek. Liečba bazálnym inzulínom sa má ukončiť predtým, ako sa začne liečba liekom Xultophy®. Pri prechode z liečby bazálnym inzulínom je odporúčaná počiatočná dávka lieku Xultophy® 16 dávkovacích jednotiek. Keď sa Xultophy používa u pacientov s miernou alebo strednou poruchou funkcie obličiek, monitorovanie glukózy sa má zintenzívniť a dávka sa má prispôsobiť individuálnym potrebám. Terapeutické skúsenosti s liekom Xultophy u pacientov s poruchou funkcie pečene príliš obmedzené na to, aby sa odporúčalo použitie u týchto pacientov. Použitie lieku Xultophy® u pediatrickej populácie nie je vhodné. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Xultophy® sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu, ani na liečbu diabetickej ketoacidózy. Hypoglykémia môže nastať vtedy, ak je dávka lieku vyššia ako je potrebné. Neprimerané dávkovanie a/alebo ukončenie antidiabetickej liečby môžu viesť k hyperglykémii a potenciálne k hyperosmolárnej kóme. Boli zaznamenané prípady zlyhávania srdca, keď sa užíval pioglitazón v kombinácii s inzulínovými liekmi. Intenzifikácia liečby inzulínom, ktorý je zložkou lieku Xultophy®, a náhle zlepšenie glykemickej kontroly môžu byť spojené s dočasným zhoršením diabetickej retinopatie. Podávanie lieku Xultophy® môže viesť k tvorbe protilátok proti inzulínu degludeku a/alebo liraglutidu. Použitie antagonistov receptora GLP-1, vrátane liraglutidu, zložky Xultophy®, bolo spojené s rizikom rozvoja akútnej pankreatitídy. **Liekové a iné interakcie:** Látky, ktoré môžu znižovať potrebu lieku Xultophy®: Antidiabetiká, inhibítory monoaminooxidázy (IMAO), betablokátory, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfónamidy.Látky, ktoré môžu zvyšovať potrebu lieku Xultophy®: Perorálne kontraceptíva, tiazidy, glukokortikoidy, tyroidálne hormóny, sympatomimetiká, rastové hormóny a danazol. Betablokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie. Oktreotid/lanreotid môže zvyšovať alebo znižovať potrebu lieku Xultophy®. Alkohol môže zosilniť alebo znížiť hypoglykemický účinok lieku Xultophy®. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s používaním lieku Xultophy®, inzulínu degludeku ani liraglutidu u gravidných žien. Ak si pacientka želá otehotnieť alebo otehotnie, liečba liekom Xultophy® sa má prerušiť. Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s používaním lieku počas laktácie. Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s vplyvom lieku na fertilitu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Schopnosť koncentrácie ako aj reakčná schopnosť u pacientov môže byť znížená v dôsledku hypoglykémie. **Nežiaduce účinky:** *Časté:* zníženie chuti do jedla, nauzea, hnačka, vracanie, zápcha, dyspepsia, gastritída, bolesť brucha, gastroezofageálna refluxná choroba, abdominálna distenzia, reakcia v mieste podávania injekcie. *Menej časté:* žihľavka,precitlivenosť, eruktácia, flatulencia, dehydratácia, vyrážka, pruritus, získaná lipodystrofia, zvýšená tepová frekvencia. **Predávkovanie:** K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní liekom Xultophy®. Hypoglykémia sa môže rozvinúť, ak sa pacientovi podá vyššia dávka lieku Xultophy®, ako je potrebné. **Čas použiteľnosti:** 2 roky. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Pred prvým otvorením: Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Po prvom otvorení: Neuchovávajte pri teplote nad 30°C, alebo uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). **Veľkosť balenia:** 5 naplnených pier. **Zatriedenie lieku podľa spôsobu výdaja:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Dátum revízie textu:** február 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dánsko. Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.emea.europa.eu/ alebo na adrese spoločnosti: Novo Nordisk Slovakia s.r.o., Žilinská 7-9, 811 05 Bratislava.

LITERATÚRA
1. Xultophy® SPC. Dátum poslednej revízie textu: Február 2016. **2.** Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et al. Comparing insulin glargine up-titration versus transfer to insulin degludec/liraglutide combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin glargine: DUAL V, a randomized controlled trial. (Pending acceptance).

SK/XT/0416/0075

novo nordisk®

Xultophy®
inzulín degludek/liraglutid

RNDr. Daniela Gašperíková, DrSc.[1], RNDr. Martina Škopková, PhD.[1],
MUDr. Juraj Staník, PhD.[2, 1, 3], prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc[1],
[1]DIABGENE a Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV Bratislava, [2]I. detská klinika LF UK a DFNsP Bratislava, [3]Center for Pediatric Research Leipzig, Hospital for Children & Adolescents, University of Leipzig, Germany

Možnosti diagnostiky monogénového diabetu

Diagnostics options of monogenic diabetes

RNDr. Daniela Gašperíková, DrSc.[1], RNDr. Martina Škopková, PhD.[1], Juraj Staník, M. D., PhD.[2, 1, 3], prof. Iwar Klimeš, M. D., DrSc[1],
[1]DIABGENE and Laboratory of diabetes and metabolic disorders, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Center SAV Bratislava, [2] 1st Pediatric Clinic LF UK and DFNsP Bratislava, [3]Center for Pediatric Research Leipzig, Hospital for Children & Adolescents, University of Leipzig, Germany

SÚHRN

Monogénové formy jednotlivých ochorení sú relatívne novou skupinou, kde porucha vzniká na základe genetického defektu (1 – 2). Ide zvyčajne o bodové mutácie DNA, ktoré stačia na klinické prejavenie ochorenia. Monogénové formy jednotlivých ochorení sú síce zriedkavé, ale môžu mať často veľmi podobné prejavy ako polygénové, ako je to napríklad v prípade obezity a cukrovky 1. a 2. typu (3 – 4). Typickým rozdielom je rodinný výskyt monogénových ochorení, v prípade monogénového diabetu je to najčastejšie autozómovo-dominantný typ dedičnosti. V súčasnosti sa monogénovým formám ochorení venuje čoraz väčšia pozornosť, a to najmä pre nové možnosti ich diagnostiky, liečby a prevencie.

Kľúčové slová: monogénový diabetes, DNA analýza, panel MODY génov

SUMMARY

Monogenic diseases are a relatively new group where disorder arises on the basis of the genetic defect (1 – 2), usually including the point DNA mutations, which are sufficient for the clinical manifestation of the disease. Monogenic diseases can often have very similar symptoms as polygenic ones, as for example obesity, type 1 and type 2 diabetes (3 – 4). The typical difference between them is the presence of the family history in case of monogenic diabetes is the most common type of inheritance an autosomal dominant type. Currently, monogenic diseases receive increasing attention, particularly because of new possibilities for their diagnosis, treatment and prevention.

Key words: monogenic diabetes, DNA analysis, panel of MODY genes

MONOGÉNOVÝ DIABETES MELLITUS

Diabetes je vo všeobecnosti polygénovo podmienené ochorenie, ale s pribúdajúcimi pokrokmi molekulárnej biológie sa identifikuje stále viac a viac prípadov cukrovky, ktoré sú spôsobené defektom jedného génu. Predkladaný článok sa zaoberá monogénovou cukrovkou typu **MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).** V súčasnosti poznáme viac ako 13 génov, ktorých mutácie spôsobujú vznik tohto ochorenia. Klasifikácia podľa Murphyovej (5) zaraďuje jednotlivé typy MODY medzi tri kategórie: 1. rodinný výskyt diabetu so skorým začiatkom, 2. hyperglykémia nalačno s rodinným výskytom a 3. diabetes asociovaný s extrapankreatickými príznakmi.

1. Rodinný výskyt diabetu so skorým začiatkom zahŕňa väčšinu hyperglykémií spôsobených transkripčnými faktormi: *HNF4A* (MODY-1), *HNF1A* (MODY-3), *PDX1* (MODY-4) a *NEUROD1* (MODY-6) (5 – 6). Tvorí približne 1% zo všetkých pacientov s diabetom, začína sa v adolescencii a má progresívny charakter s vysokým rizikom vzniku komplikácií. Pacienti často nemusia byť liečení inzulínom, na dobrú kompenzáciu diabetu sú vhodné aj deriváty sulfonylmočoviny. Sem možno zaradiť aj pacientov, ktorí majú diabetes na podklade poruchy génov, ktoré spôsobujú častejšie neonatálny diabetes (*KCNJ11*, *ABCC8* a géne pre inzulín), keďže niektoré typy mutácií sa môžu prejaviť neskôr vo forme MODY. Nosiči mutácií génov *KCNJ11* a *ABCC8* bývajú citliví na deriváty sulfonylmočoviny; ľudia s mutáciou inzulínového génu často vyžadujú liečbu inzulínom (6).

2. Hyperglykémia nalačno s rodinným výskytom (MODY-2) zahŕňa mutácie génu pre glukokinázu, enzým, ktorý slúži v B-bunkách ako senzor glykémie (5). Pri jeho poškodení vzniká hyperglykémia nalačno, ktorá sa vekom nezhoršuje a má veľmi nízke riziko vzniku chronických komplikácií diabetu (7 – 9). Pacienti nevyžadujú žiadnu liečbu, benefit má len inzulinoterapia v niektorých prípadoch počas tehotenstva (ak matka má mutáciu a dieťa ju nemá, je riziko vzniku makrozómie plodu) (10).

3. Diabetes s extrapankreatickými príznakmi je rôznorodá skupina, kde diabetes sprevádza aj iná symptomatológia (5). Patrí sem aj cukrovka typu MODY-5 (diabetes sprevádza poškodenie obličiek cystami a malformácie genitálu), kde obličkové abnormality predchádzajú vznik diabetu, vyžadujúceho liečbu inzulínom. Zriedkavými formami sú mutácie génov pre *CEL* (MODY-8) s insuficienciou exokrinného pankreasu a *BLK* (MODY-11) asociovaný s obezitou (11). Pri diagnostike práve mimopankreatická symptomatológia upozorní na možnú monogénovú príčinu diabetu.

Diagnostika monogénovej cukrovky sa skladá z klinickej a laboratórnej časti. **Klinická časť** sa opiera o diagnostické kritériá (publikované ako **Európske odporúčania** na diagnostiku cukrovky typu MODY (10) a následne publikované na Slovensku ako Odporúčania expertnej skupiny SDS (12). **Laboratórna časť** zahŕňa zisťovanie mutácií cieľových génov metódami DNA analýzy.

LIEČBA A KLINICKÉ UPLATNENIE VÝSLEDKOV DNA ANALÝZY MONOGÉNOVEJ CUKROVKY

Na základe výsledku DNA analýzy možno vybrať najvhodnejší liečebný postup: liekom voľby pre pacientov s mutáciou génu pre **HNF4A** (MODY-1) **a HNF1A** (MODY-3) a génov **KCNJ11 a ABCC8** sú **tablety** derivátov **sulfonylmočoviny**, ktorá je nielen kauzálnou liečbou (v prípade *KCNJ11* a *ABCC8*), ale aj zlepšuje kompenzáciu diabetu a znižuje riziko akútnych (ketoacidóza, ťažké hypoglykémie) i život limitujúcich chronických komplikácií (retinopatia, nefropatia, neuropatia), vrátane rozvoja aterosklerózy(6, 13). Výrazne sa tak **zvyšuje kvalita života** pacientov. Pri iných formách, napríklad MODY-5, je naopak inzulín jedinou možnou liečbou. Ďalšie uplatnenie princípov racionálnej farmakoterapie prináša diagnóza **MODY-2**, kde pacienti bývajú celkom **zbytočne liečení** malými dávkami inzulínu alebo tabletami antidiabetík, či prísnou diabetickou diétou (14, 15). Nosiči MODY-2 mutácií nevyžadujú žiadnu liečbu pre nízke riziko chronických komplikácií (16, 17), mali by však byť evidovaní v registri monogénovej cukrovky (pre možnosť vyšetrenia rodinných príbuzných, ako aj včasného zásahu počas gravidity (žena s MODY-2 má bez liečby inzulínom riziko pôrodu makrozomického plodu) (10, 18).

Diagnostika monogénovej cukrovky na Slovensku sa začala v roku 2003 založením laboratória DIABGENE (spoločné pracovisko ÚEE a NEDÚ) so sídlom na Ústave experimentálnej endokrinológie, Biomedicínskeho centra SAV v Bratislave. V rámci riešenia viacerých výskumných projektov (vrátane projektov podporovaných MZSR, APVV a SDS) sa zaviedli metodiky na DNA analýzu génov pre *MODY-1, MODY-2, MODY-3, MODY-5, MODY-6, MODY-10, KCNJ11, ABCC8,* a to nielen priamym obojsmerným sekvenovaním ale aj metódou MLPA (v prípade MODY1, 2, 3, 5, *KCNJ11 a ABCC8).* V oblasti diabetu s exptrapankreatickými účinkami je v našom laboratóriu dostupná DNA analýza nielen génu pre MODY-5 (diabetes a obličkové cysty), ale génu pre Wolframov syndróm (DIDMOAD – *diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness*) a mutácie mitochondriálnej DNA m.3243A>G spôsobujúcej MIDD syndróm (*maternally inherited diabetes and deafness*).

Štandardne sa pacientom sekvenujú klasickou metódou len hlavné MODY gény (*GCK a HNF1A*), pretože rutinná analýza všetkých MODY génov by bola neefektívna. Cielené sekvenovanie no-

vej generácie však dáva možnosť uskutočniť analýzu viacerých génov súčasne. Poskytuje tak možnosť analýzy aj tých génov, ktoré by väčšine pacientov z finančných a časových dôvodov inak nebolo možné sekvenovať. Preto sme v laboratóriu DIABGENE zaviedli panel na cielené sekvenovanie (Ampliseq, IonTorrent, LifeTechnologies) obsahujúci 13 známych génov s pokrytím 93,7 % cieľových génov (**Tabuľka 1**.).

V časti **rodín spĺňajúcich klinické kritériá** (vek začiatku do 25 rokov, výskyt minimálne v troch generáciách jednej rodiny bez prerušenia a merateľný C-peptid tri roky po začiatku diabetu) sa **nezistí mutácia ani jedného z 13 MODY génov**. Táto skupina pacientov sa označuje v odbornej literatúre ako **MODY-X** (3). Ide v takom prípade o monogénové ochorenie spôsobené mutáciou zatiaľ nezisteného génu. Na Slovensku, ale aj v zahraničných súboroch, tvorí MODY-X približne 40 % spomedzi rodín spĺňajúcich klinické diagnostické kritériá. MODY-X pacienti sú vhodní na analýzu pomocou **celoexómového sekvenovania**, ktoré je síce finančne náročné, ale umožní identifikáciu nových génových variantov spôsobujúcich monogénový diabetes. S týmto prístupom má laboratórium DIABGENE už prvotné skúsenosti, pričom sa podarilo identifikovať genetickú

Tabuľka 1: Prehľad MODY génov dostupných na DNA analýzu pomocou sekvenovania novej generácie

Gén	Lokus	Proteín	Funkcia proteínu	Mutácie	Fenotyp diabetu
HNF4A	20q12	HNF4α	transkripčný faktor	heterozygotné	kongenitálny hyperinzulinizmus, po puberte MODY–1
GCK	7p15	GCK	enzým	heterozygotné a homozygotné	heterozygotné – MODY–2, homozyzygotné mutácie – permanentný neonatálny diabetes
HNF1A	12q24	HNF1α	transkripčný faktor	heterozygotné	MODY–3: rodinný výskyt, začiatok v puberte a adolescencii
PDX1	13q12	IPF1	transkripčný faktor	heterozygotné	MODY–4 (podobné HNF1A, ale zriedkavé)
HNF1B	17q21	HNF1β	transkripčný faktor	heterozygotné	MODY–5 – diabetes s obličkovými abnormalitami
NEUROD1	2q32	Beta2	transkripčný faktor	heterozygotné	MODY–6 (podobné HNF1A, ale zriedkavé)
KLF11	2p25	TIEG2	transkripčný faktor	heterozygotné	MODY–7 (podobné HNF1A, ale zriedkavé)
CEL	9q34	karboxyester lipáza	enzým	heterozygotné	MODY–8 – diabetes s poruchou exokrinného pankreasu
PAX4	7q32	Paired box 4	transkripčný faktor	heterozygotné	MODY–9 (podobné HNF1A, ale zriedkavé)
INS	11p15	inzulín	hormón	niektoré heterozygotné a homozygotné	permanentný neonatálny DM alebo fenotyp MODY–10 v závislosti od mutácie
BLK	8p23	BLK	enzým	heterozygotné	MODY–11 – diabetes s obezitou
ABCC8	11p15	SUR1	regulačná podjednotka draslíkového kanála	heterozygotné	tranzientný, permanentný neonatálny DM alebo fenotyp MODY – v závislosti od mutácie
KCNJ11	11p15	Kir6.2	pór draslíkového kanála formujúca podjednotka	heterozygotné	tranzientný, permanentný neonatálny DM alebo fenotyp MODY – v závislosti od mutácie

príčinu diabetu niekoľkých rodín, kde by klasický prístup sekvenovania jednotlivých génov nebol úspešný. Treba však zdôrazniť, že tento spôsob je úspešný pri analýze pacientov / rodín len so vzácnymi formami diabetu, čo sa odhaduje na približne 1% zo všetkých diabetikov.

Súčasná analýza niekoľkých génov naraz, ako aj hľadanie nových génov zodpovedných za monogénový diabetes, je vysoko aktuálnou témou nielen z hľadiska medicínskeho, ale aj vedeckého. Vynakladá sa obrovské úsilie identifikovať ďalšie príčiny týchto ochorení, aj vzhľadom na možnosť objavenia „liečby šitej pacientovi na jeho mieru", a to podľa typu poškodeného génu a typu mutácie (napr. ako je to v prípade MODY-2 a MODY-3).

Podporené projektmi: APVV-187-12 (DG) a Transendogen ITMS 26240220051 (DG a IK)

LITERATÚRA

1. Hattersley, A., et al.: *The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents.* Pediatr Diabetes, 2009. 10 Suppl 12: p. 33-42.
1. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2012. 35 Suppl 1: p. S64-71.
2. Hameed, S. et al.: *Persistently autoantibody negative (PAN) type 1 diabetes mellitus in children.* Pediatr Diabetes, 2011. **12**(3 Pt 1): p. 142-9.
3. Scherag, S., J. Hebebrand, and A. Hinney:dolesc Psychiatry, 2010. 19(3): p. 211-26.
4. Murphy, R., S. Ellard and A. T. Hattersley: *Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes.* Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. 4(4): p. 200-13.
5. Vaxillaire, M., A. Bonnefond and P. Froguel: *The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. 26(2): p. 171-87.
6. Stanik, J. et al.: *Impact of Type 2 diabetes on Glucokinase diabetes (GCK-MODY) phenotype in a Roma (Gypsy) family - case report.* Endocr Regul, 2012. 46(2): p. 99-105.
7. Dusatkova, P. et al.: *Ancestral mutations may cause a significant proportion of GCK-MODY.* Pediatr Diabetes, 2012. 13(6): p. 489-98.
8. Pruhova, S. et al.: *Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations.* Pediatr Diabetes, 2010. 11(8): p. 529-35.
9. Ellard, S., C. Bellanne-Chantelot and A.T. Hattersley: *Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.* Diabetologia, 2008. 51(4): p. 546-53.
10. Plengvidhya, N. et al.: *PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(7): p. 2821-6.
11. Klimeš, I. et al.: *Komentár expertnej skupiny SDS pre implementáciu „Odporúčaní ISPAD pre diagnostiku a manažment monogénovej cukrovky" na Slovensku.* Diabetes a Obezita, 2008. 8(15): p. 9-14.
12. Pearson, E. R. et al.: *Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations.* N Engl J Med, 2006. 355(5): p. 467-77.
13. Hattersley, A., et al.: *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children.* Pediatr Diabetes, 2006. 7(6): p. 352-60.
14. Hattersley, A.T., *Molecular genetics goes to the diabetes clinic.* Clin Med, 2005. 5(5): p. 476-81.
15. Steele, A.M., et al.: *Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia.* JAMA, 2014. 311(3): p. 279-86.
16. Fendler, W., et al.: *Less but better: cardioprotective lipid profile of patients with GCK-MODY despite lower HDL cholesterol level.* Acta Diabetol, 2014. 51(4): p. 625-32.
17. Bacon, S., et al.: *The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young.* Am J Obstet Gynecol, 2015. 213(2): p. 236 e1-7.

Kontakt:
RNDr. Daniela Gašperíková, DrSc.
DIABGENE a Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu
Ústav experimentálnej endokrinológie
Biomedicínske centrum SAV
Dúbravská cesta 9
845 05 Bratislava
Tel: 02/32295271
e-mail: daniela.gasperikova@savba.sk

DIABETOLÓGIA 2016,
ODBORNÁ PRÍLOHA ČASOPISU BEDEKER ZDRAVIA

PARTNERI

ODBORNÍ GARANTI:
MUDr. Zuzana Némethyová, CSc.
doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.

HLAVNÍ AUTORI ČLÁNKOV:
doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.
MUDr. Vladimír Uličiansky
doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.
prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.
doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.
MUDr. Matej Samoš, PhD.
doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.
doc. MUDr. Viera Doničová, PhD.
MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.
MUDr. Ing. Daniel Hodyc, PhD.
MUDr. Daša Skripová, PhD.
MUDr. Eva Žákovičová, PhD.
RNDr. Daniela Gašperíková, DrSc.

VYDAVATEĽ:
RE-PUBLIC s. r. o.
Sídlo: Trnavská 28, 821 08 Bratislava
Office: Cukrová 14, 813 39 Bratislava

RIADITEĽKA:
Mgr. Iveta Kožková
e-mail: kozkova@re-public.sk

ACCOUNT MANAGER:
Mgr. Iva Hložková
Tel: 02/59 324 226
e-mail: hlozkova@re-public.sk

EDITORKA:
Mgr. Ivana Baranovičová
Tel: 02/59 324 224
e-mail: baranovicova@re-public.sk

JAZYKOVÁ KOREKTORKA:
Mgr. Zuzana Voštenáková

ADMINISTRÁCIA:
Mgr. Katarína Schiff
Tel: 02/59 324 225
e-mail: schiff@re-public.sk

OBÁLKA A LAYOUT:
DOUBLE ATELIER, s. r. o.

GRAFICKÁ ÚPRAVA:
Tomáš Kostka

TLAČ:
Devin Printing house, s. r. o.

Upozornenie:
Na všetky príspevky sa vzťahuje autorské právo. Za obsah textov a reklám zodpovedajú ich autori a zadávatelia. Vydavateľ si vyhradzuje právo na skrátenie a formálnu úpravu textu, ako aj na jeho jazykovú úpravu. Vydavateľ si tiež vyhradzuje právo na umiestnenie inzercií a reklamných článkov, pokiaľ nebolo dohodnuté ich umiestnenie so zadávateľom. Kopírovanie a rozširovanie textov, grafov a fotografií, alebo ich častí je povolené len s písomným súhlasom vydavateľa. Uverejnené texty, príspevky a reklamy majú výlučne informatívny charakter a v žiadnom prípade nemôžu nahradiť stanovenie diagnózy odborným vyšetrením, stanoviť liečebný postup, meniť spôsob liečby, alebo ho určovať, najmä užívaním liekov, alebo iných prípravkov, ktoré musia byť vždy vykonávané a konzultované s príslušným odborným lekárom. Vydavateľ nezodpovedá za škody, alebo prípadné nepríjemnosti, ktoré by mohli vzniknúť nedodržaním tejto povinnosti.

FLEXIBILNÉ POUŽITIE V SCHVÁLENÝCH INDIKÁCIÁCH[1]

Potvrdená účinosť u vhodných pacientov s diabetes mellitus 2. typu[1]

Janumet®

(sitagliptín/metformín, MSD)

Miera kardiovaskulárnej bezpečnosti potvrdená štúdiou TECOS.[2]

Skrátená informácia o lieku JANUMET®:

Zloženie: Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptíniumfosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 850 mg, resp. 1000 mg metformíniumchloridu. **Terapeutické indikácie:** Dospelým pacientom s diabetes mellitus 2. typu: Liek Janumet je indikovaný ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu alebo u pacientov, ktorí už sú liečení kombináciou sitagliptínu a metformínu. Liek Janumet je indikovaný v kombinácii so sulfonylureou (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylureou. Liek Janumet je indikovaný ako trojkombinačná liečba s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (PPARγ) (t.j. tiazolidindiónom) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a PPARγ agonistu. Liek Janumet je tiež indikovaný ako pridavná liečba k inzulínu (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotná nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie. **Dávkovanie:** Dávka antihyperglykemickej terapie liekom Janumet má byť individualizovaná na základe súčasného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti, pričom sa neprekročí maximálna odporúčaná denná dávka 100 mg sitagliptínu. **Kontraindikácie:** Janumet je kontraindikovaný u pacientov s precitlivenosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok; diabetickou ketoacidózou, diabetickou prekómou; stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min); akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť renálnu funkciu (napr.: dehydratácia, ťažká infekcia, šok, intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok); akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva (napr.: zlyhanie srdca alebo dýchania, nedávny infarkt myokardu, šok); poruchou funkcie pečene; akútnou otravou alkoholom, alkoholizmom; pri laktácii. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Janumet sa nemá používať u pacientov s diabetom 1. typu a nesmie sa používať na liečbu diabetickej ketoacidózy. Použitie inhibítorov DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typickom príznaku akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca silná bolesť brucha. Po vysadení sitagliptínu (s podpornou liečbou alebo bez nej) sa pozoroval ústup pankreatitídy, bolí však hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtie. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, Janumet a ostatné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť. Koncentrácie kreatinínu v sére sa majú v pravidelných intervaloch stanovovať minimálne jedenkrát ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek a minimálne dva až štyrikrát ročne u pacientov s hladinami kreatinínu v sére totožnými alebo vyššími, ako je horná hranica normy a u starších pacientov. Pacienti dostávajúci liek Janumet v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom môžu mať riziko hypoglykémie. Z tohto dôvodu môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylurey alebo inzulínu. U pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok alebo rádiologické vyšetrenie spojené s intravaskulárnym podaním jódovaných kontrastných látok a u pacientov so závažným ochorením alebo ťažkou infekciou sa má dočasne prerušiť liečba liekom Janumet. Pacient, u ktorého sa objavia laboratórne abnormality alebo klinické ochorenie, má byť urýchlene vyšetrený na dôkaz ketoacidózy alebo laktátovej acidózy. Ak sa vyskytne ktorákoľvek forma acidózy, užívanie lieku Janumet sa musí okamžite ukončiť a začať s ďalšími primeranými nápravnými opatreniami. Bezpečnosť a účinnosť lieku Janumet u detí a dospievajúcich vo veku od narodenia po < 18 rokov sa nestanovili. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Janumet sa nesmie používať počas gravidity alebo počas dojčenia. Počas používania sitagliptínu po schválení boli hlásené hypersenzitívne reakcie zahŕňajúce anafylaxiu, angioedém a exfoliatívne kožné choroby vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nástup týchto reakcií sa objavil v priebehu prvých 3 mesiacov po nasadení liečby sitagliptínom, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podozrenie na hypersenzitívnu reakciu, prerušte liečbu liekom Janumet, vyhodnoťte iné možné príčiny udalosti a nasaďte alternatívnu liečbu diabetu. **Osobitné skupiny pacientov:** *Porucha funkcie obličiek:* U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] ≥60 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. Janumet sa nemá používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min). *Porucha funkcie pečene:* Janumet sa nesmie používať u pacientov s poruchou funkcie pečene. *S tarší pacienti:* Vzhľadom na to, že metformín a sitagliptín sa vylučujú obličkami, Janumet sa má so stúpajúcim vekom používať s opatrnosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na to, aby napomohlo zabrániť laktátovej acidóze spojenej s metformínom, obzvlášť u starších pacientov. **Pediatrická populácia:* Bezpečnosť a účinnosť lieku Janumet u detí a dospievajúcich vo veku od narodenia po < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Liekové interakcie:** Pri akútnej intoxikácii alkoholom (obzvlášť v prípade hladovania, podvýživy alebo hepatálnej insuficiencie) dochádza kvôli metformínu, liečivu v lieku Janumet, k zvýšenému riziku laktátovej acidózy. Kationové lieky, ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), môžu interagovať s metformínom kompetíciou o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Preto sa má pri súbežnom podávaní s kationovými liekmi, ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekréciou, zvážiť dôkladné sledovanie glykemickej kontroly, úprava dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmeny v liečbe diabetu. Intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok v rádiologických štúdiách môže viesť k renálnemu zlyhaniu, ktorého výsledkom je kumulácia metformínu a riziko laktátovej acidózy. Preto sa má liečba prerušiť pred alebo v čase takéhoto testu a v užívaní sa nemá pokračovať skôr ako 48 hodín po teste a iba po opätovnom vyhodnotení renálnej funkcie a zistení, že je normálna. Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od veku. Vychádzajúc z farmakokinetickej analýzy údajov populácie I. a II. fázy vek nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu. Starší jedinci (65 až 80 rokov) mali približne o 19 % vyššie plazmatické koncentrácie sitagliptínu v porovnaní s mladšími osobami. O bezpečnosti u pacientov vo veku ≥75 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje a je u nich potrebná opatrnosť (napríklad na začiatku antihypertenzívnej terapie alebo terapie diuretikami alebo na začiatku liečby nesteroidovými protizápalovými liekmi - NSA). **Nežiaduce účinky:** Frekvencie nežiaducich účinkov sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). Časté nežiaduce účinky: hypoglykémia, nauzea, plynatosť, vracanie. Menej časté nežiaduce účinky: somnolencia, hnačka, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, *pruritus. Frekvencia nežiaducej reakcie neznáma: reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických odpovedí, intersticiálne ochorenie pľúc, akútna pankreatitída, hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho, angioedém, vyrážka, urtikária, kožná vaskulitída, exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, artralgia, myalgia, bolesť končatiny, bolesť chrbta, porucha funkcie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, *artropatia, bulózny pemfigoid. *Sitagliptín:* V štúdiách monoterapie so 100 mg samotného sitagliptínu raz denne v porovnaní s placebom boli ako nežiaduce reakcie hlásené bolesť hlavy, hypoglykémia, zápcha a závrat. Nežiaduce udalosti hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liekom vyskytujúce sa medzi týmito pacientmi najmenej v 5 % zahŕňali infekciu horných dýchacích ciest a nazofaryngitídu. Okrem toho, s frekvenciou výskytu menej časté boli hlásené osteoartritída a bolesť v končatine (> 0,5 % vyššia medzi pacientmi užívajúcimi sitagliptín ako u pacientov v kontrolnej skupine). *Metformín:* V klinických štúdiách a pri používaní metformínu po jeho uvedení na trh boli veľmi často hlásené gastrointestinálne príznaky. Gastrointestinálne príznaky, ako sú nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla. Medzi ďalšie nežiaduce reakcie spojené s metformínom patrí kovová pachuť (časté); laktátová acidóza, poruchy funkcie pečene, hepatitída, urtikária, erytém a pruritus (veľmi zriedkavé). Ďalšie údaje o nežiaducich účinkoch nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku. ***Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS:**** Skúšanie hodnotiace kardiovaskulárne výsledky pri sitagliptíne (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin,* TECOS) zahŕňalo 7 332 pacientov liečených sitagliptínom, 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m^2) a 7 339 pacientov, ktorí užívali placebo v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat). Obdobie liečby sa pridalí k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich sitagliptín bol podobný ako u pacientov užívajúcich placebo. V populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo sulfonylureu, výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 2,7 % a u pacientov užívajúcich placebo 2,5 %; medzi pacientmi, ktorí na začiatku nepoužívali inzulín a/alebo sulfonylureu bol výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 1,0 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,7 %. Výskyt potvrdených udalostí pankreatitídy bol u pacientov užívajúcich sitagliptín 0,3 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,2 %. **Klinická účinnosť a bezpečnosť*:** TECOS bola randomizovaná štúdia u 14 671 pacientov v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) s HbA_{1c} ≥ 6,5 až 8,0 % so stanoveným KV ochorením, ktorí dostávali sitagliptín (7 332) 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m^2) alebo placebo (7 339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Do štúdie neboli zaradení pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. Populácia štúdie zahŕňala 2 004 pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2). Počas trvania štúdie bol celkový odhadovaný priemerný (SD) rozdiel v HbA_{1c} medzi skupinou užívajúcou sitagliptín a skupinou užívajúcou placebo 0,29 % (0,01), 95 % IS (–0,32; –0,27); p < 0,001. Primárny kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ bol zložený z prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris. Sekundárne kardiovaskulárne cieľové ukazovatele zahŕňali prvý výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody; prvý výskyt jednotlivých zložiek primárnej kombinácie; úmrtnosť z akejkoľvek príčiny; a hospitalizáciu z dôvodu kongestívneho zlyhania srdca. Po mediáne sledovania 3 roky, sitagliptín pridaný k bežnej starostlivosti, nezvýšil riziko hlavných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí alebo riziko hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca v porovnaní s bežnou starostlivosťou bez sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Veľká Británia. **Dátum revízie textu:** Január 2016. Pred predpísaním si prosím preštudujte úplnú informáciu o lieku. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. *Venujte prosím pozornosť zmenám v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Literatúra: 1. SPC Janumet. **2.** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [published online ahead of print June 8, 2015]. *N Engl J Med.* 2015:1–11. doi:10.1056/NEJMoa1501352.

MSD DIABETES

Copyright © 2016 Merck Sharp & Dohme Corp.,
a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. Všetky práva vyhradené.
Merck Sharp & Dohme, s. r. o., so sídlom Mlynské nivy 43, Bratislava 821 09
Tel: +421 2 5828 2010, dpoc_czechslovak@merck.com

04-2018 DIAB-1181617-0000
Dátum vypracovania: April 2016

Nová generácia inzulínu glargín
od spoločnosti Sanofi

Toujeo 300 jednotiek/ml

injekčný roztok v naplnenom pere

pre pacientov s diabetom 1. a 2. typu

Skrátená informácia o lieku
Toujeo 300 jednotiek/ml injekčný roztok v naplnenom pere
Liečivo: inzulín glargín – analóg inzulínu s predĺženým trvaním účinku, 300 jednotiek/ml injekčného roztoku. ATC:A10AE04. Inzulín glargín je ľudský inzulínový analóg vyvinutý tak, aby mal nízku rozpustnosť v neutrálnom pH. Je úplne rozpustný v injekčnom roztoku Toujeo® s kyslým pH. Po injekcii do podkožného tkaniva sa kyslý roztok neutralizuje, následkom čoho sa tvoria mikroprecipitáty, z ktorých sa priebežne uvoľňuje v malých množstvách inzulín glargín. Trvalejšie uvoľňovanie inzulínu glargín z precipitátu pri Toujeo® oproti inzulínu glargín 100 jednotiek/ml je spôsobené znížením objemu injekcie o dve tretiny, ktoré má za následok menší povrch precipitátu. Každý ml injekčného roztoku obsahuje 10,91 mg liečiva inzulín glargín, čo zodpovedá 300 jednotkám ľudského inzulínu. Účinnosť tohto lieku je daná v jednotkách. Tieto jednotky sú špecifické len pre Toujeo® a nie sú rovnaké ako IU alebo jednotky, ktoré sa používajú na vyjadrenie účinnosti iných inzulínových analógov. **Indikácie:** liečba diabetes mellitus u dospelých. **Kontraindikácie:** precitlivenosť na inzulín glargín alebo na niektorú z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** inzulín glargín 100 jednotiek/ml a Toujeo® nie sú bioekvivalentné a nie sú priamo zameniteľné. Prechod z inzulínu glargín 100 jednotiek/ml na Toujeo® sa môže urobiť na báze jednotka k jednotke (unit to unit), ale na dosiahnutie cieľového rozsahu pre hladinu glukózy v plazme môže byť potrebná vyššia dávka Toujeo® (približne o 10–18%). Pri prechode prechode z Toujeo® na inzulín glargín 100 jednotiek/ml je potrebné dávku zredukovať (približne o 20%) kvôli zníženiu rizika hypoglykémie. Zmena liečebného režimu zo strednodobo alebo dlhodobo pôsobiaceho inzulínu na režim s Toujeo® si môže vyžiadať zmenu dávky bazálneho inzulínu a úpravu sprievodnej antidiabetickej liečby (dávok a časovania ďalších bežných inzulínov alebo rýchlo pôsobiacich analógov inzulínu alebo dávok neinzulínových antidiabetík).Prechod z bazálneho inzulínu dávkovaného raz denne na Toujeo® s dávkou raz denne sa môže urobiť v pomere jednotka k jednotke (unit to unit) vychádzajúc z dávky predchádzajúceho inzulínu. Pri prechode z bazálneho inzulínu dávkovaného dva razy denne na Toujeo® s dávkou raz denne je odporúčaná úvodná dávka Toujeo® 80% celkovej dennej dávky bazálneho inzulínu, ktorý sa ide vysadiť. Počas prechodu a v prvých týždňoch po ňom sa odporúča starostlivé sledovanie metabolizmu. Podávanie inzulínu môže spôsobiť tvorbu protilátok.Liek nesmie byť natiahnutý z náplne naplneného pera SoloStar do injekčnej striekačky pre možné závažné predávkovanie. Pred každým podaním njekcie musí byť vždy skontrolovaný štítok inzulínu, aby nedošlo k zámene medzi liekom Toujeo® a ďalšími inzulínmi. Toujeo® sa nesmie miešať so žiadnym iným inzulínom ani riediť. Miešanie alebo riedenie môže zmeniť jeho časový profil účinku a miešanie môže spôsobiť precipitáciu. Liek Toujeo® a inzulín glargín 100 jednotiek/ml nie sú bioekvivalentné a nie sú priamo zameniteľné. Súčasné použitie pioglitazónu a Toujeo je potrebné starostlivo zvážiť, a to predovšetkým u pacientov s rizikovými faktormi pre rozvoj srdcového zlyhania. **Nežiaduce účinky:** hypoglykémia, lipohypertrofia, lipoatrofia, reakcie v mieste podania injekcie, alergické reakcie, tvorba inzulínových protilátok, opuchy, dočasné zhoršenie zraku, retinopatia, dysgeúzia, myalgia. **Dostupné balenia:** Toujeo® 300 jednotiek/ml v naplnených perách SoloStar (1×1,5 ml; 3×1,5 ml, 5×1,5 ml, 10×1,5 ml). Každé pero obsahuje 1,5 ml injekčného roztoku, čo zodpovedá 450 jednotkám. **Dávkovanie a spôsob podávania:** má sa podávať raz denne, kedykoľvek počas dňa, ale každý deň v rovnakom čase. Aplikácia je možná do 3 hodín pred alebo po obvyklom čase podávania. Dávkovanie a čas podania Toujeo® sa musí prispôsobiť individuálne. Pacientom s diabetes mellitus 2. typu sa môže podávať Toujeo® spolu s inými antidiabetikami. Toujeo® sa podáva subkutánne. Nesmie sa podávať intravenózne. Predĺžený účinok Toujea závisí od jeho aplikácie do subkutánneho tkaniva. Intravenózne podanie dávky, ktorá sa obvykle podáva subkutánne, by mohlo spôsobiť ťažkú hypoglykémiu.Toujeo® sa nesmie používať v inzulínových pumpách.S naplneným perom Toujeo® SoloStar sa môže jednou injekciou podať dávka od 1 do 80 jednotiek, odčítava sa po 1 jednotke. Ukazovateľ dávky ukazuje počet jednotiek Toujeo®, ktoré sa majú podať. Toujeo® SoloStar naplnené pero je vyrobené špecificky pre Toujeo® a preto nie je potrebné žiadne prepočítavanie dávky. **Špeciálne skupiny pacientov:** bezpečnosť a účinnosť Toujeo® u detí a dospievajúcich do 18 rokov nebola zatiaľ stanovená. U pacientov so zhoršenou renálnou funkciou môžu byť nároky na inzulín znížené z dôvodu zníženého inzulínového metabolizmu. Gravidita: Z kontrolovaných klinických štúdií nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku inzulínu glargín. Údaje o veľkom počte gravidných žien (viac ako 1 000 gravidit) nepreukázali žiadne špecifické nežiaduce účinky inzulínu glargín na graviditu a žiadne špecifické malformácie ani toxicitu inzulínu glargín pre plod/novorodenca. Údaje získané u zvierat nepreukázali reprodukčnú toxicitu. Ak je to klinicky potrebné, môže sa zvážiť použitie Toujeo® počas gravidity. Pre pacientky s predtým existujúcou alebo gestačnou cukrovkou je dôležité udržiavanie dobrej metabolickej kontroly počas gravidity, aby sa predišlo nepriaznivým dôsledkom v súvislosti s hyperglykémiou. Nároky na inzulín môžu počas prvého trimestra poklesnúť a v druhom a treťom trimestri všeobecne stúpajú. Okamžite po pôrode nároky na inzulín rapídne klesnú (zvýšené riziko hypoglykémie). Nevyhnutné je starostlivé sledovanie glykémie. Klinické štúdie s údajmi o bezpečnosti pre deti mladšie ako 2 roky nie sú k dispozícii. **Zatriedenie lieku podľa spôsobu výdaja:** výdaj lieku viazaný na lekársky predpis. **Dátum poslednej revízie:** december 2015. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Nemecko. **Podrobnejšie informácie** sú obsiahnuté v úplnom SPC alebo sú dostupné na adrese: sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 85106 Bratislava.

Referencie:
1. SPC Toujeo [online]. ŠÚKL [cit.02-09-2015]. Dostupné z: www.sukl.sk

sanofi-aventis Pharma Slovakia, s.r.o.
Einsteinova 24, 851 06 Bratislava, Slovenská republika

Určené pre odbornú verejnosť.
Dátum prípravy materiály: január 2016.
SACS.TJO.15.09.1058a

Toujeo®
inzulín glargín 300 U/ml