

Obsah

prehľadové práce | reviews

Osteoporóza pri endokrinopatiách | Osteoporosis in endocrinopathies | J. Payer, P. Jackuliak 4

Hodnotenie rizika osteoporózy u pacienta s diabetes mellitus 2. typu – keď meranie kostnej hustoty nepostačuje | Assessment of the osteoporosis risk in patients with type 2 diabetes mellitus – when bone mineral density measurement is not sufficient | P. Jackuliak, M. Kovářová, M. Kužma, J. Payer 10

Manažment osteoporózy u diabetika | Osteoporosis management in diabetic patient | P. Jackuliak, M. Kovářová, M. Kužma, Z. Killinger, J. Payer 17

Prínos liečby metformínom v liekových formách s predĺženým uvoľňovaním | Contribution of metformin therapy with extended release formulas | A. Dukát, J. Payer, M. Kriška, J. Gajdošík, F. Šimko 25

Deintenzifikácia liečby pacienta s diabetes mellitus 2. typu môže mať benefičný účinok | De-intensification of treatment in patient with diabetes mellitus could be beneficial | P. Jackuliak 29

Populačné rozdiely v prevalencii diabetes mellitus, jeho rizikových faktorov a komplikácií | Population differences in the prevalence of diabetes mellitus, its risk factors and complications | M. Mokáň, P. Galajda 35

klinické štúdie | clinical trials

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie v klinických štúdiách s využitím kontinuálneho monitorovania koncentrácie glukózy | Second generation basal insulin analogues in clinical trials using continuous monitoring of glucose levels | E. Martinka 43

kazuistiky | case reports

Skúsenosti z praxe potvrdzujú výsledky štúdií RCT a RWE s empagliflozínom: kazuistiky | Practical experience confirms the results of the RCT and RWE studies with empagliflozin: case reports | E. Martinka, D. Kollárová, M. Urbanová 53

Liečba diabetického edému makuly intravitreálnym dexametazónom: kazuistika | Diabetic macular oedema treatment with intravitreal dexamethasone: case report | J. Štefaničková 63

autodidaktický test | autodidactic test

Autodidaktický test hodnotený kreditmi ARS CME | Autodidactic test evaluated by ARS CME | D. Prídavková 67

Vydanie tohto čísla časopisu Forum diabetologicum láskavo podporili spoločnosti



Osteoporóza pri endokrinopatiách

Osteoporosis in endocrinopathies

Juraj Payer, Peter Jackuliak

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP** | payer@ru.unb.sk | www.unb.sk

Doručené do redakcie 13. 4. 2021

Prijaté po recenzii 28. 4. 2021

Abstrakt

V klinickej praxi patofyziologicky rozlišujeme primárnu a sekundárnu osteoporózu. Sekundárna osteoporóza je spôsobená známym alebo dosiaľ nezisteným (asymptomatickým) ochorením alebo dlhodobou liečbou, ktorá nepriaznivo ovplyvňuje kostný metabolizmus. Tak u primárnej osteoporózy ako aj u sekundárnej sa zvyčajne jedná o poruchu spojenú so zmenou aktivity hormónov. Najčastejšou je primárna estrogén-deficientná postmenopauzálna osteoporóza. Avšak osteoporóza je spôsobená aj poruchou sekrécie kortizolu, rastového hormónu, hormónov štítnej žľazy, parathormónu, či poruchou sekrécie alebo účinku inzulínu. S výnimkou postmenopauzálny osteoporózy je základom terapie úprava sekrécie hormónov, doplnená adekvátnou suplementáciou vitamínu D a vápnika. Autori poskytujú prehľad základných príčin endokrinne podmienenej osteoporózy, jej etiopatogenézy, klinickej manifestácie, diagnostiky a základné princípy liečby.

Kľúčové slová: endokrinopatia – osteoporóza – zmeny hormónov

Abstract

Osteoporosis is now recognized, together with cardiovascular and oncology diseases as a civilization disease. It represents a significant growing, worldwide health problem. The high incidence of osteoporosis and fractures contribute significantly to morbidity, mortality and increased health care costs. We can divide osteoporosis in two main groups – primary and secondary osteoporosis. Secondary osteoporosis is due to a known or yet unidentified (asymptomatic) disease or long-term treatment, adversely affecting bone metabolism. So in primary osteoporosis as well as in the secondary osteoporosis it is usually a disorder associated with changes in hormone activity. The most common is the primary estrogen-deficient postmenopausal osteoporosis. However, osteoporosis is caused by a disorder of secretion of cortisol, growth hormone, thyroid, parathyroid or impaired secretion or insulin action. Except antiporotic treatment in all cases must be treated also the hormone disorder. The authors provide an overview of the root causes of endocrine conditional osteoporosis, its etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of basic principles.

Key words: endocrinopathies – hormonal changes – osteoporosis

Úvod

Osteoporózu rozdeľujeme na dva základné typy – primárnu a sekundárnu. Sekundárna osteoporóza je spôsobená známym alebo dosiaľ nezisteným (asymptomatickým) ochorením alebo dlhodobou liečbou, ktorá nepriaznivo ovplyvňuje kostný metabolizmus. U viacerých pacientov je príčina sekundárnej osteoporózy multifaktoriálna. Predovšetkým pri osteoporóze u mužov je potrebné dôkladné prešetrenie príčiny osteoporózy, až 30–64 % osteoporózy u mužov tvorí sekundárna osteoporóza. V rámci endokrinologických ochorení sa najčastejšie stretávame s osteoporózou pri hypogonadiz-

me. U žien pokles estrogénov v menopauze spôsobuje postmenopauzálnu osteoporózu, ktorú spolu so senilnou osteoporózou zaraďujeme do primárnej osteoporózy (tab. 1). Endokrinopatie spôsobujú sekundárnu osteoporózu. Najčastejšími príčinami sú primárna hyperparatyreóza, hyperkorticizmus, tyreotoxikóza, poruchy tvorby rastového hormónu, diabetes mellitus a mužský hypogonadizmus.

Primárna hyperparatyreóza

Primárna hyperparatyreóza (PHP) je najčastejšou príčinou hyperkalciémie. Spôsobuje ju adenóm prítŕitnych

teliesok (85 %), v 14 % ide o hyperpláziu prištítnych teliesok a veľmi zriedkavý je karcinóm (1 %) [1]. Nadprodukcia parathormónu (PTH) vedie k vyplavovaniu vápnika z kostí, čo sa následne prejaví hyperkalcémiou a hyperkalcúriou. Diagnóza PHP je laboratórna, typická je hyperkalcémiou s hyperkalcúriou, elevovaný parathormón pri normálnej hladine vitamínu D₃ a normálnej renálnej funkcii. Nízka hladina vitamínu D₃ a chronická renálna insuficiencia môžu viesť k sekundárnej hyperparatyreóze, ktorú je potrebné odlíšiť. Sekundárna hyperparatyreóza však na rozdiel od PHP nebýva asociovaná s hyperkalcémiou. Väčšina pacientov s PHP je asymptomatických. Pri závažnejšej hyperkalcémii dochádza k manifestácii **klinických prejavov** – postihnutiu obličiek v zmysle nefrolitiázy a nefrokalcinózy, postihnutiu kĺbov (chondrokalcinóza), k tvorbe peptických vredov, k postihnutiu kardiovaskulárneho systému, najmä artériovej hypertenzii a poruchám srdcového rytmu, stúpa riziko rozvoja akútnej pankreatitídy a v neposlednom rade dochádza k postihnutiu skeletu.

Skeletálny účinok parathormónu vyplýva z jeho rôzneho účinku na kortikálnu a trabekulárnu kosť. Zatiaľ čo účinok PTH na kortikálnu kosť je katabolický, na trabekulárnu kosť pôsobí anabolicky. Z toho vyplýva, že postihnutie skeletu v zmysle zníženej kostnej denzity sa najviac prejaví na distálnom predlaktí, v ktorom je najviac kortikálnej kosti, menej na krčku femuru, kde kosť tvoria obe zložky, a naopak k zvýšeniu kostnej denzity môže dôjsť v oblasti lumbálnej chrbtice. U žien s postmenopauzálnou osteoporózou sú namerané opačné údaje (najnižšia denzita v oblasti lumbálnej chrbtice), a preto postmenopauzálne pacientky s PHP môžu mať lepšiu denzitu lumbálnej chrbtice ako pacientky bez nej. Dnes už veľmi ojedinele môže PHP viesť k fibróznej cystickej osteitíde, hoci to bolo prvé opísané postihnutie kostí asociované s PHP. Patognomicky ide o subperiostálnu resorpciu. Typické sú lokality osteolýzy vytvá-

rajúce „hnedé tumory“ a lokality kostnej expanzie, ktoré môžu byť mylne zamenené za metastatický proces [2].

Podstatou **liečby** PHP, a teda aj osteoporózy ňou navodenej, je odstránenie príčiny – operačné odstránenie patologického nálezu prištítnych teliesok podľa odporučených indikácií [3]. V prípade, že operačný zákrok nie je indikovaný, možno miernu hyperkalcémiu kontrolovať dostatočnou hydratáciou, prípadne v kombinácii so slučkovými diuretikami (majú kalcirický efekt). Možnosťou sú aj kalcimimetiká (cinakalcet), ktoré pôsobia na kalciové receptory na povrchu prištítného telieska a regulujú sekréciu PTH a následnú kalcémiu a kalcúriu. Okrem operačnej liečby žiadna z uvedených liečebných modalít nie je kauzálna, a teda príčina nadprodukcie PTH pretrváva a môže naďalej viesť k poškodzovaniu skeletu. Ak PHP u pacienta už spôsobila zníženie kostnej hustoty na úroveň osteoporózy, je potrebná medikamentózna liečba. V liečbe sa používajú najmä **bisfosfonáty** spomaľujúce kostný obrat a znižujúce kalcémiu a kalcúriu. Liečba osteoporózy u pacientov s PHP alendronátom viedla k zvýšeniu kostnej denzity. Pacient s PHP má mať adekvátnu hladinu vitamínu D, pretože jeho nedostatok môže zvýšiť vyplavovanie PTH z nepostihnutých prištítnych teliesok a podporiť tak rozvoj osteoporózy. Pacienti majú mať kontrolovanú denzitometriu každé 2 roky, resp. častejšie podľa pridružených komorbidít.

Hyperkorticizmus

Incidencia endogénneho Cushingovho syndrómu nie je vysoká (1 až 2 prípady na 500 000 obyvateľov za rok). Oveľa závažnejším problémom z hľadiska osteoporózy je iatrogénne navodený Cushingov syndróm následkom dlhodobej kortikoterapie – osteoporóza indukovaná glukokortikoidmi (GIOP).

GIOP predstavuje v súčasnosti **najčastejšiu a najzávažnejšiu formu sekundárnej osteoporózy**. Prevalencia liečby perorálnymi glukokortikoidmi predsta-

Tab. 1 | Rozdelenie osteoporózy

primárna osteoporóza	postmenopauzálna	
	senilná	
sekundárna osteoporóza	endokrinné ochorenia	hyperkorticizmus, hypogonadizmus, ochorenia hypofýzy, diabetes mellitus 1. a 2. typu, tyreotoxikóza, hyperparatyreóza, s graviditou asociovaná osteoporóza
	autoimunitné a iné chronické ochorenia	chronické ochorenia obličiek, renálna hyperkalcúria, chronické ochorenia pľúc, gastrointestinálne choroby, IBD, ochorenia pečene, najmä cirhóza, reumatické choroby, granulomatózne ochorenia, systémová mastocytóza, anorexia nervosa a bulímia, cystická fibróza
	hematologické malignity	mnohopočetný myelóm, lymfómy a leukémie, metastatické kostné choroby, anémia, Gaucherova choroba
	lieky a toxíny	glukokortikoidy, imunosupresíva (metotrexát, cyklosporín A), tyreoidálna substitúcia (excesívna)
		lítium, agonisty a antagonisty GRH, antikonvulzíva
		antacidá, antikoagulanciá (heparín, warfarín), furosemid, alkohol, nikotín, kofeín
	nutričný deficit	deficit vitamínu D a K, malnutričia
geneticky podmienené ochorenia	osteogenesis imperfecta, homocysteinúria, hemochromatóza, Ehlersov-Danlosov syndróm, Marfanov syndróm	
iné príčiny	prolongovaná imobilizácia, nízka telesná hmotnosť, beztiažový stav počas letu vo vesmíre, prolongovaná parenterálna výživa, neskoré menarché, predčasná menopauza (< 45 rokov), posttransplantačné stavy	

vuje 0,9 % u dospeljej populácie a až 2,5 % u populácie staršej ako 70 rokov [4]. Najčastejšími indikáciami na ich podávanie sú respiračné, muskuloskeletálne a kožné ochorenia. Viac ako 50 % pacientov dlhodobo liečených glukokortikoidmi (> 3 mesiace) zrýchlene stráca kostnú hmotu a úbytok sa objavuje už počas prvých týždňov. Incidencia osteoporotických fraktúr sa udáva u pacientov s endogénnym hyperkorticizmom 20 % a u pacientov dlhodobo liečených glukokortikoidmi až 30–50 %. Zlomeniny sa objavujú 3–6 mesiacov od začatia liečby. Preferenčne býva postihnutá trabekulárna kosť, v ktorej je efekt glukokortikoidov výraznejší [5]. Histomorfo-metricky bývajú zúžené trabekuly pri zachovaní ich celkového počtu a štruktúry. Tento fakt podporuje i zistenie relatívnej reverzibility kostných zmien pri vysadení liečby [4]. Závažnosť kostnej straty pri liečbe glukokortikoidmi závisí od podávanej dávky a trvania liečby [6,7].

Za rizikovú dávku glukokortikoidov sa považuje **dávka ≥ 5 mg prednizónu za deň** [8]. Na Slovensku máme definovanú rizikovú dávku prednizónu $\geq 7,5$ mg denne počas aspoň 3 mesiacov, resp. kumulatívnu dávku 2,7 g za rok. Z tejto definície zároveň vychádza **Odborné usmernenie MZ SR pre diagnostiku a liečbu GIOP (schéma)** [9]. O význame glukokortikoidov ako rizikového faktora vzniku osteoporózy hovorí i fakt, že užívanie glukokortikoidov v anamnéze má v rámci 10-ročného rizika vzniku osteoporotickej zlomeniny krčka stehnej kosti po rodinnej anamnéze najväčší význam [10].

Mechanizmus účinku glukokortikoidov na kostné tkanivo je pomerne zložitý a zahŕňa priamy efekt na kostnú remodeláciu, absorpciu kalcia, kostné svalstvo a systém pohlavných hormónov. Diagnostika osteoporózy indukovanej glukokortikoidmi pozostáva z dôkladnej anamnézy, klinického vyšetrenia, posúdenia kostnej denzity a kostného obratu. Dôležitou súčasťou vyšetrenia je pátranie po asymptomatických vertebrálnych fraktúrach (RTG, morfometrické denzitometrické vyšetrenie). Patognomický je pokles markera osteoformácie osteokalcínu pri vzostupe osteoresorpčných markerov.

Základom prevencie a liečby osteoporózy indukovanej glukokortikoidmi je minimalizácia dávky a dĺžky podávania glukokortikoidov. Automatickou súčasťou prevencie i liečby je odstránenie ostatných rizikových faktorov (fajčenie, alkohol, nízka pohybová aktivita, atď.). V prípade endogénne podmieneného hyperkorticizmu je esenciálne odstránenie primárnej príčiny. Základným pilierom všetkých preventívnych i terapeutických režimov je podávanie kalcia v dávke 1 000–1 200 mg denne a vitamínu D₃ v dávke aspoň 800 IU denne [9]. Najčastejšou terapeutickou skupinou v liečbe GIOP sú **bisfosfonáty**. Schopnosť redukovať vznik osteoporotických zlomenín bola preskúmaná v rôznych rizikových skupinách a pri rôznych liečebných glukokortikoidných režimoch v prospektívnych randomizovaných, placebo-m kontrolovaných štúdiách pre alendronát, risedronát a etidronát. Najlepšie dokumentovaný efekt má z bisfosfonátov kyselina zoledrónová. Ďalšou vhodnou liečbou GIOP je **teriparatid** [11], pretože priamo stimuluje

osteoblastogenézu a inhibuje apoptózu osteoblastov [12], to znamená, že zasahuje do oboch mechanizmov, ktorými glukokortikoidy podmieňujú pokles kostnej hustoty. Pacienti, ktorí užívali teriparatid, mali vyššiu kostnú denzitu v oblasti lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení alendronátom. V prípade nevertebrálnych fraktúr signifikantný rozdiel nebol pozorovaný [13].

Ochorenia štítnej žľazy

Z ochorení štítnej žľazy má vplyv na kostný metabolizmus najmä neliečená **hypertyreóza** a **supresná liečba tyroxínom** u pacientok s karcinómom štítnej žľazy. Pri merane substituovaná hypotyreóza k osteoporóze nevedie.

Hlavnými príčinami hypertyreózy sú Gravesova-Basedowova choroba, toxická viacuzlová struma a toxická jednouzlová struma (toxický adenóm). U pacientov dochádza k zvýšeniu kostného obratu, laboratórne býva zvýšená kalcémia a kalcúria, supresia PTH, nižšie hladiny vitamínu D₃, zvyšuje sa hladina markerov kostného obratu. U niektorých pacientov možno zaznamenať zvýšenú kostnú prestavbu, ktorá však nemusí mať vplyv na výsledok kostnej denzity. U starších pacientok dochádza k zníženiu hustoty kostného minerálu (Bone Mineral Density – BMD) a stúpa riziko vzniku fraktúr. U postmenopauzálnych žien s tyreotoxikózou v anamnéze pretrváva riziko vzniku osteoporózy ešte dlhý čas po upokojení toxikózy. Prospektívne štúdie poukazujú na zvýšenie rizika fraktúr proximálneho femuru u pacientov s aktuálnou hypertyreózou (RR 2,5), rovnako aj u pacientov s hypertyreózou v anamnéze (RR 1,8). Iné retrospektívne štúdie zistili signifikantne vysoké riziko fraktúr (RR 1,26–2,29) u pacientov s hypertyreózou v čase stanovenia diagnózy a pokles tohto rizika po liečbe (RR 0,66). BMD sa odporúča merať predovšetkým u postmenopauzálnych žien s anamnézou hypertyreózy.

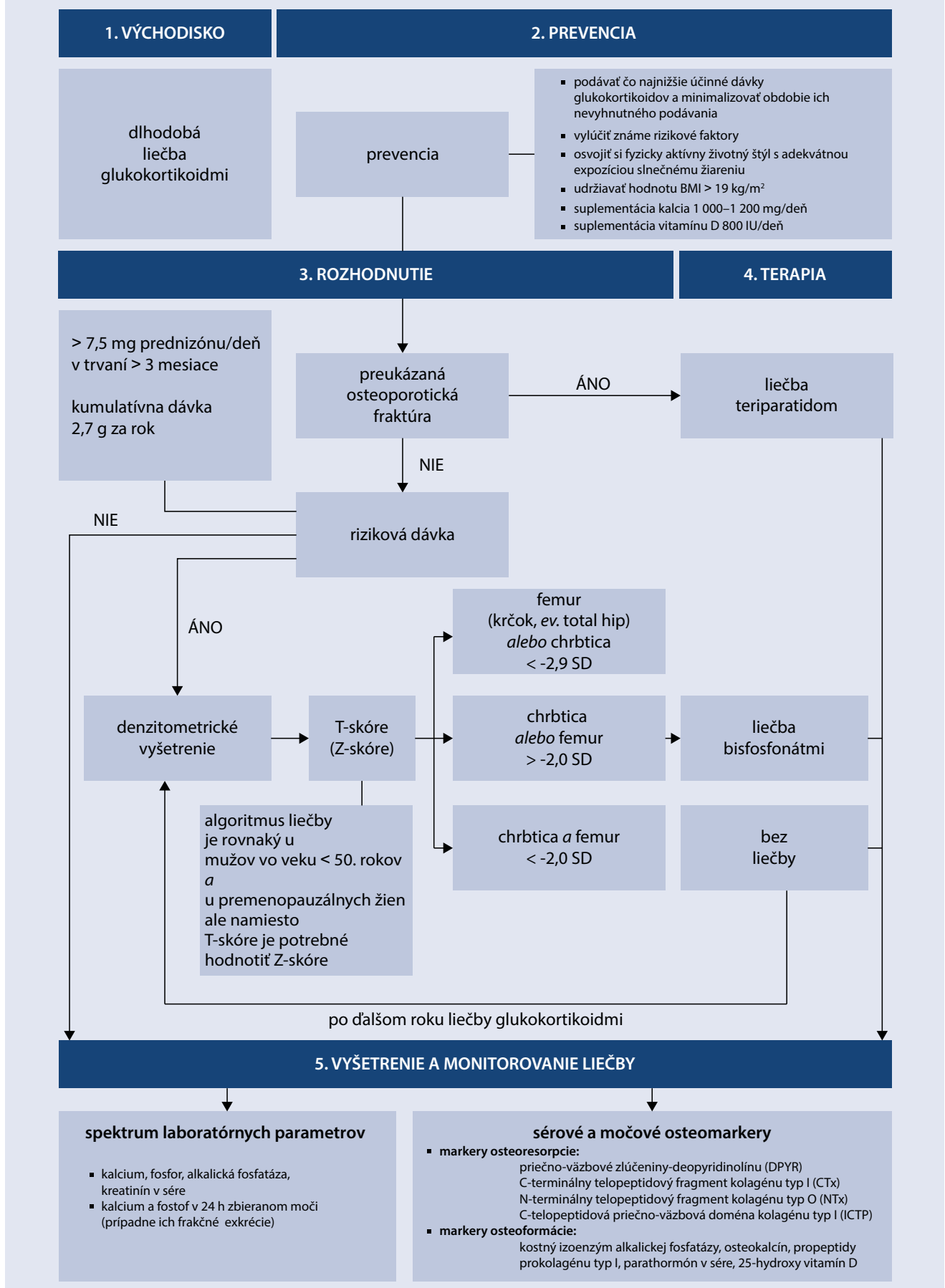
Exogénne podávanie supresívnych dávok L-tyroxínu na potlačenie TSH sa používa s cieľom zamedziť progresii alebo rekurencii karcinómu štítnej žľazy. Rizikové sú najmä pacientky v menopauze užívajúce supresné dávky L-tyroxínu. Indikáciu supresívnej terapie je vždy dôležité posudzovať s prihliadnutím na riziko osteoporózy. Podľa štandardných smerníc prevencie osteoporózy má byť BMD vyšetrená 1 až 2 roky od začiatku supresívnej liečby, s následnými kontrolami v 1- až 2-ročných intervaloch. U žien po menopauze so súčasťou tyreosupresnou liečbou sú potrebné preventívne opatrenia (kalcium, vitamín D, pohyb) [9,14].

Poruchy tvorby rastového hormónu

Účinok rastového hormónu (Growth Hormone – GH) na skelet je komplexný a nie je podmienený len GH a IGF, ale aj samotnými proteínmi viažucimi IGF v plazme, ktoré môžu mať buď inhibičný, alebo stimulujúci vplyv na pôsobenie IGF.

Dospelí pacienti s deficitom rastového hormónu (Growth Hormone Deficiency – GHD) majú znížený kostný

Schéma | Odborné usmernenie MZ SR pre diagnostiku a liečbu osteoporózy indukovanej glukokortikoidmi. Upravené podľa [18]



obrat a kosť je mierne rezistentná na účinok parathormónu. Typický je obraz nízkoobratovej osteoporózy predilekčne v oblasti kortikálnej kosti. Účinok na kostnú denzitu sa potenciuje, ak je súčasne pri deficite rastového hormónu prítomný deficit iných hormónov hypofýzy – najmä gonadotropínov.

Liečba rastovým hormónom u pacientov s GHD vedie k zvýšeniu BMD, avšak až po dlhšom čase užívania (18–24 mesiacov). V úvode liečby (6–12 mesiacov) bol dokonca zaznamenaný pokles BMD. Predpokladá sa, že počítačová redukcia rezultuje zo zvýšenia remodelačného priestoru počas zvýraznenej aktívacie kostného obratu pri terapii GH. Neskorší vzostup BMD sa vysvetľuje ukončením remodelačných cyklov iniciovaných na začiatku terapie. Efekt liečby GH bol zaznamenaný najmä u mužov, u žien boli zmeny nevýznamné. Predpokladá sa, že príčinou tejto diskrepancie môže byť užívanie perorálnych estrogénov pri súčasnom hypogonadizme, ktoré následne narušujú signalizáciu GH-IGF1 [15].

Akromegália je ochorenie charakterizované nadprodukciami rastového hormónu, za ktorú je v 99 % prípadov zodpovedný nezhubný adenóm hypofýzy. Pre nadbytok rastového hormónu je typický vysoký kostný obrat s prevahou osteoresorpcie. Laboratórne sú vyššie sérové hladiny kalcia, fosforu, vitamínu D a PTH. Údaje o vzniku osteoporózy u pacientov s akromegáliou sú kontroverzné. Podľa viacerých klinických štúdií je prítomný pokles BMD v oblasti lumbálnej chrbtice, v ktorej je najväčšie zastúpenie trabekulárnej kosti. V oblasti chrbtice bývajú prítomné deformity a predpokladá sa aj vyššie riziko fraktúr. Naopak, v oblasti distálneho predlaktia, v ktorom je prevaha kortikálnej kosti, bol pozorovaný nárast kostnej denzity. Viacerí autori považujú za príčinu zníženej kostnej hustoty u pacientov s akromegáliou najmä centrálny hypogonadizmus, ktorý je častý pri adenóme hypofýzy.

Diabetes mellitus

U diabetikov možno nájsť rôzne typy metabolického postihnutia kostí, okrem osteoporózy aj osteomaláciu, osteopetrózu i osteodystrofiu. Diabetici 1. aj 2. typu (DM1T, DM2T) majú vyššie riziko bedrových aj vertebrálnych

fraktúr [16,17]. Najväčšie riziko majú ženy s DM1T. Hlavným poškodzujúcim mechanizmom je pokles kostnej formácie a znížený kostný obrat. Znížená koncentrácia inzulínu je tiež považovaná za nezávislý prediktor rizika fraktúr. Avšak DM2T, pri ktorom je kostná hmota naopak zvýšená, je paradoxne tiež asociovaný so zvýšením rizika fraktúr. Aj keď kostná denzita pri DM2T zostáva zachovaná, „nechráni“ pred osteoporotickými fraktúrami, pretože je zmenená kvalita kosti. Mnohé štúdie hovoria o zmenách v markeroch kostného obratu, ako aj v humorálnom pôsobení faktorov a látok produkovaných tukovým tkanivom. K osteoporóze u diabetikov prispieva okrem zlej glykemickej kompenzácie liečba glitazónmi, diabetická nefropatia a nedostatok vitamínu D. Pri zvýšenom výskyte fraktúr zohráva úlohu aj zvýšené riziko pádov asociované s hypoglykémiou a diabetickou neuropatiou (porucha rovnováhy a reflexov).

V rámci preventívnych opatrení je najdôležitejšia korekcia glykemickej kompenzácie, odstránenie ďalších rizikových faktorov (fajčenie, alkohol), preventívne podávanie vápnika a vitamínu D.

Mužský hypogonadizmus

Rovnako ako u žien, aj u mužov hypogonadizmus vedie k osteoporóze. Príčina hypogonadizmu môže byť primárna (porucha na úrovni semenníkov) alebo sekundárna (porucha na úrovni hypotalamu – hypofýzy).

Vplyv testosterónu na kosť môže byť dvojaký – priamo pôsobením molekuly testosterónu, resp. jej aktívneho metabolitu dihydrotestosterónu prostredníctvom androgénových receptorov, alebo konverziou testosterónu na estradiol pomocou enzýmu aromatázy a následným účinkom estradiolu v cieľových tkanivách (kostiach) pomocou estrogénových receptorov [2]. Testosterón v in vitro štúdiách zvyšoval proliferáciu a znižoval apoptózu osteoblastov, podobne ako estrogény zabraňuje kostnej resorpcii indukovanej parathormónom a tyroxínom a tvorbe osteoresorpčných stimulátorov IL1, IL6. Nie je jednoznačný konsenzus, či na zachovanie kostnej denzity u mužov je dôležitejší samotný testosterón, alebo estradiol, a nie je ani jasné, či ich účinok na kosť je synergický, alebo nezávislý. Isté je, že obidva sú dôležité na zachovanie optimálneho BMD u mužov.

Tab. 2 | Odporúčené vyšetrenia s cieľom vylúčenia osteoporózy podmienenej endokrinne

endokrinopatia	laboratórne parametre
hypogonadizmus	ženy: estradiol, FSH, LH muži: testosterón, FSH, LH
primárna hyperparatyreóza	kalcium, PTH
hyperkorticizmus	nízkodávkový (1 mg) dexametazónový test 24-hodinová kortizolúria (CAVE: iatrogénny – suprimované hladiny!)
hypertyreóza	TSH
poruchy tvorby rastového hormónu	IGF1
diabetes mellitus	glykémia, oGTT, glykovaný hemoglobín

FSH – hormón stimulujúci folikuly IGF1 – insulin-like growth factor 1 LH – luteinizačný hormón PTH – parathormón TSH – tyreostimulačnýhormón oGTT – orálny glukózovo-tolerančný test

Podávanie testosterónu hypogonadickým mužom signifikantne zvyšuje ich BMD. Po 6 mesiacoch liečby testosterónom bola zaznamenaná supresia markerov osteoresorpcie [9]. Dôležitosť vplyvu testosterónu na kostnú hmotu mužov môžeme vidieť aj u pacientov s karcinómom prostaty, ktorí užívajú antiandrogénovú liečbu. Pozitívny účinok testosterónu na kosť je potenciován aj jeho pozitívnym vplyvom na svalovú hmotu, celkovú silu, a tým aj znížené riziko pádov.

Záver

V rámci diferenciálnej diagnostiky osteoporózy treba myslieť aj na sekundárnu osteoporózu spôsobenú endokrinopatiami, a to najmä u mladších pacientov a pacientov mužského pohlavia. Dôkladné odobratie anamnézy môže už v úvode viesť k identifikácii príčiny (napr. užívanie kortikoidov pri GIOP alebo anamnéza tumoru hypofýzy či neliečenej tyreotoxikózy) [18]. V rámci laboratórnych vyšetrení by sme u pacienta mali urobiť skrining na vylúčenie primárnej hyperparatyreózy (Ca, PTH), tyreotoxikózy (TSH), Cushingovho syndrómu (sérový kortizol, dexametazónový test, ev. 24-hodinový moč na kortizolúriu), glykémie, IGF1 a vyšetrenie testosterónu u mužov (tab. 2). Vyšetrenie pohlavných hormónov – estradiol, FSH a LH – je samozrejmosťou u premenopauzálnych pacientok s osteoporózou. Môže odhaliť či už primárny hypogonadizmus následkom predčasného ovariálneho zlyhania, alebo sekundárny hypogonadizmus pri hypotalamo-hypofýzových poruchách.

Liečebne sa zameriavame na odstránenie vyvolávajúcej príčiny, ak je to možné. V prípade, že kauzálna liečba možná nie je, hlavnú úlohu zohráva suplementácia vápnika a vitamínu D, odstránenie rizikových faktorov, prípadne špecifická liečba podľa príslušných odporúčaní.

Autori prehlasujú, že nemajú konflikt záujmov.

Literatúra

1. Wass JAH, Turner H. Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford University Press: Oxford 2006: 548–552. ISBN: 0–19–263052–0.
2. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. McGraw-Hill Medical: China 2011: 244–250. ISBN 978–0071622431.

3. Bilezikian J, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the 3rd International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(2): 335–339. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1763>>.
4. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002; 13(10): 777–787. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001980200108>>.
5. Zikán V. Glukokortikoidy a osteoporóza. Vnitř Lék 2007; 53(7–8): 831–840.
6. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(12): 1383–1389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.12.1383>>.
7. Van Staa T, Leufkens HGM, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000; 15(6): 993–1000. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.993>>.
8. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int 2006; 79(3): 129–137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-006-0019-1>>.
9. Payer J, Killinger Z a kol. Osteoporóza.: Herba: Bratislava 2012. ISBN 978–80–8971–94–1.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008; 19(4): 385–397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0543-5>>.
11. Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007; 357(20): 2028–2039. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>>.
12. Štěpán J. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza: Nové možnosti prevence a léčby. Interní Med 2008; 10(7–8): 323–326.
13. Čierny D, Killinger Z, Payer J. Postavenie teriparatidu a intaktného parathormónu v liečbe osteoporózy. Slov Lek 2007; 17(9–10): 226–230.
14. Baqi L, Payer J. Tyreoidálne hormóny a kosť. Ost Bull 2003; 2: 33–42.
15. Kužma M, Payer J. Deficit rastového hormónu a jeho vplyv na kostnú minerálnu densitu a riziko osteoporotických fraktúr. Cas Lek Cesk 2010; 149(5): 211–216.
16. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol 2007; 166(5): 495–505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwm106>>.
17. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral anti-diabetic medication on relative fracture risk. Diabetologia 2005; 48(7): 1292–1299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1786-3>>.
18. Vestník MZ SR 2009, čiastka 52, s. 379–381.

Hodnotenie rizika osteoporózy u pacienta s diabetes mellitus 2. typu – keď meranie kostnej hustoty nepostačuje

Assessment of the osteoporosis risk in patients with type 2 diabetes mellitus – when bone mineral density measurement is not sufficient

Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová, Martin Kužma, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH | peter.jackuliak@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 13. 4. 2021

Prijaté po recenzii 26. 4. 2021

Abstrakt

Úvod: Osteoporóza je čoraz rozšírenejším ochorením, rovnako ako diabetes mellitus (DM). V súčasnosti je už akceptovaný fakt, že osteoporotické zlomeniny sú závažnou komorbiditou a komplikáciou DM. Riziko fraktúr je zvýšené jednak u pacientov s DM 1. typu (DM1T), u ktorých je znížená kostná denzita, avšak aj u pacientov s DM 2. typu (DM2T), a to napriek normálnym hodnotám kostnej denzity. **Ciel:** Zistiť zmeny kostnej denzity u pacientok s DM1T a DM2T a porovnať s kontrolnou skupinou bez poruchy metabolizmu sacharidov. **Súbor a metodika:** Analyzovali sme kohortu postmenopauzálnych žien s DM a matchovanou kontrolnou skupinou. Súbor tvorilo 145 žien, pričom 76 malo DM (25 malo DM1T, 51 malo DM2T) a 69 žien bolo bez poruchy metabolizmu glukózy. U všetkých pacientok bola vyšetrená centrálna kostná denzita (v oblasti chrbtice a bedra) metodikou DXA, boli vyšetrené parametre glykemickej kompenzácie, boli zmerané antropometrické parametre. Následne sme výsledky štatisticky spracovali. **Výsledky:** Hodnota kostnej denzity bola u DM1T signifikantne ($p = 0,01$) nižšia oproti kontrolnej skupine v oblasti chrbtice ($0,71 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ vs $0,98 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$) aj v oblasti bedra ($0,61 \pm 0,10 \text{ g/cm}^2$ vs $0,81 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$). Pacientky s DM2T mali vyššiu hodnotu BMD oproti pacientkam s DM1T (LS $0,91 \pm 0,16 \text{ g/cm}^2$ vs $0,71 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$; bedro: $0,79 \pm 0,17 \text{ g/cm}^2$ vs $0,61 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$). Rozdiel v BMD pacientok s DM2T oproti kontrolnej skupine bol nesignifikantný. Pacientky s DM1T mali oproti pacientkam s DM2T vyšší výskyt osteoporózy (35 % vs 11 %). U diabetičiek s DM2T až 76 % tvorili práve pacientky s osteopéniou. V kontrolnej skupine až 65 % pacientok nemalo ani osteoporózu a ani osteopéniu, 32 % pacientok malo osteopéniu a 3 % osteoporózu. **Záver:** Postmenopauzálné ženy s DM1T majú výrazne zníženú kostnú denzitu oproti kontrolnej skupine. Pacientky s DM2T majú vyššie hodnoty BMD než u DM1T porovnateľné s nediabetickou populáciou. Tento fakt sťažuje identifikáciu rizikových skupín diabetikov s DM2T. Preto sa v klinickej praxi diskutujú ďalšie modalitty na zlepšenie hodnotenia rizika osteoporózy u DM2T, jedným z nich je kombinácia denzitometrie a stanovenia trabekulárneho kostného skóre (TBS).

Kľúčové slová: diabetes mellitus – fraktúry – glykemická kompenzácia – kvalita kosti – osteoporóza

Abstract

Introduction: Osteoporosis is an increasingly widespread disease, as well as diabetes mellitus. It is now accepted that osteoporotic fractures are a serious co-morbidity and complication of diabetes. The risk of fracture is elevated in patients with Type 1 Diabetes (T1DM), in which bone mineral density is reduced, but also in Type 2 Diabetes (T2DM) patients, in which is the change of bone quality. **Objective:** To determine changes in bone mineral density (BMD) in patients with T1DM and T2DM, and to compare these changes with the control group without diabetes. **Patients and methods:** We analyzed a cohort of postmenopausal women with diabetes and a matched control group. The cohort consisted of 145 women, 76 of whom had diabetes mellitus (25 with T1DM, 51 with T2DM), and 69 were without glucose metabolism. For all patients, central bone density (spinal and lumbar spine) was tested by DXA methodology, glycemic control parameters were assessed, and anthropometric parameters were measured. Bone quality was analyzed using TBS software. We then processed the results statistically. **Results:** In T1DM was the BMD significantly ($p = 0.01$) lower than in control group (LS: $0.71 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ vs. $0.98 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$; hip: $0.61 \pm$

0.10 g/cm² vs. 0.81 ± 0.13 g/cm²). Patients with T2DM had a higher BMD than patients with T1DM (LS: 0.91 ± 0.16 g/cm² vs. 0.71 ± 0.13 g/cm²; hip: 0.79 ± 0.17 g/cm² vs. 0.61 ± 0.13 g/cm²). There was no difference between BMD in T2DM versus the control group. Patients with T1DM had a higher incidence of osteoporosis (35 % versus 11 %) compared to patients with T2DM. In diabetes with T2DM up to 76 % had osteopenia. **Conclusion:** We confirmed that postmenopausal women with T1DM have significantly reduced bone mineral density compared to the control group. Patients with T2DM have higher BMD than T1DM, results of BMD are comparable to non-diabetic population. This fact makes it difficult to identify risk groups (for osteoporotic fractures) in T2DM. Therefore, other modalities, to improve the risk assessment of osteoporosis in T2DM, are discussed. One of them is the combination of densitometry and trabecular bone score.

Key words: bone quality – diabetes mellitus – fractures – glyceic compensation – osteoporosis

Úvod

Osteoporóza a metabolické ochorenia kostí sa považujú za komorbidity, ktoré sa často vyskytujú u pacientov s diabetes mellitus (DM). Podľa niektorých údajov je osteoporóza jednou z chronických komplikácií DM. Tak samotný DM ako aj diabetické komplikácie ovplyvňujú kosť a vedú ku kostným zmenám [1,2]. U oboch typov DM (1. aj 2. typ – DM1T, DM2T) je dokázaný zvýšený výskyt osteoporotických fraktúr, čo môže tiež ovplyvňovať morbiditu a mortalitu, ako aj kvalitu života diabetikov [3,4].

U diabetikov je možné nájsť rôzne typy metabolického postihnutia kostí, okrem osteoporózy aj osteomaláciu, osteopetrózu či osteodystrofiu. Typické komplikácie nedostatočne kontrolovaného DM postihujúce skelet sú syndróm diabetickéj nohy a Charcotova neuroartropatia, ktoré vedú k vysokému počtu chirurgických intervencií u diabetikov a častokrát aj amputáciám [5–7]. Avšak fraktúry v dôsledku nízkej kostnej denzity (fragility fractures) sa stali tiež často pozorovanou komplikáciou DM [8].

V klinickom manažmente osteoporózy je základom včasná identifikácia rizikových pacientov. Zlatým štandardom v diagnostike osteoporózy je denzitometrické stanovenie hodnoty kostnej hustoty, vyjadrenej ako T-skóre [9]. Preto sme sa v našej práci zamerali na hodnotenie zmien kostnej hustoty u diabetikov.

Vlastná práca

V našej prierezovej štúdií sme sa zamerali na zistenie zmien kostnej hustoty u pacientov s DM1T aj DM2T a porovnali sme tieto zmeny s nediabetickou populáciou. Ciele boli nasledovné:

- zistiť zmeny kostnej denzity u pacientok s DM1T a porovnať tieto zmeny s kontrolnou skupinou t. j. pacientmi bez DM či poruchy glukózovej tolerancie
- zistiť zmeny kostnej denzity u pacientok s DM2T a porovnať tieto zmeny s kontrolnou skupinou t. j. pacientmi bez DM či poruchy glukózovej tolerancie
- porovnať zmeny kostnej denzity u pacientok s DM1T so zmenami u pacientok s DM2T

Súbor a metodika

Súbor tvorilo 145 žien, pričom 76 malo DM (25 malo DM1T, 51 malo DM2T) a 69 žien bolo bez poruchy metabolizmu glukózy (kontrolná skupina). Základnú charakteristiku celého súboru uvádza tab. 3. Zo všetkých skupín

boli vylúčené pacientky s endokrinnými ochoreniami (poruchy funkcie štítnej žľazy, či poruchy prištítných teliesok), chronickými gastrointestinálnymi ochoreniami (malabsorpcia, nešpecifické zápalové ochorenia čreva), známym chronickým ochorením obličiek a pacientky dlhodobo imobilizované. Jednalo sa výlučne o pacientky, u ktorých nebola v minulosti (v anamnéze) zistená osteopénia či osteoporóza. Pacientky s DM a ani pacientky v kontrolnej skupine neužívali žiadne suplementy vitamínu D a vápnika.

Kostná denzita bola meraná DXA metodikou v štandardných oblastiach (lumbálna chrčtica a proximálny femur) pomocou denzitometra firmy Hologic, typ Discovery. Výskyt osteopénie alebo osteoporózy sa hodnotil podľa štandardne používanej WHO definície [10].

Diagnóza diabetes mellitus bola zistená z dokumentácie a bola prehodnotená podľa American Diabetes Association 2015 kritérií (tab. 1) na základe údajov o glykémii a glykovanom hemoglobíne v čase stanovenia diagnózy [11].

Pacienti v kontrolnej skupine boli hodnotení aj na prediabetické stavy (tab. 2). V prípade, že mali prítomnú poruchu glukózovej tolerancie či iný prediabetický stav, boli vylúčení zo sledovania.

Na vyšetrenie biochemických parametrov sme odobrali venóznou krv. Odbery krvi sme realizovali za štandardných podmienok ráno nalačno. Ako laboratórium sme využili MEDIREX a.s. Glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}) bol vyšetrený chromatograficky, metódou HPCL (High-Performance Liquid Chromatography) [12,13]. Sérová hladina glykémie bola vyšetovaná enzymatickou metodikou s využitím hexokinázy.

Na štatistické spracovanie sme použili štatistický program IBM SPSS Statistics 19 software. Pre deskripciu súboru sme použili základné štatistické metódy – medián, aritmetický priemer, štandardnú odchýlku, minimum, maximum, konfidenčné intervaly. Pre porovnanie základných premenných medzi skupinami sme použili Studentov párový t-test u číselných premenných a χ^2 -test pre kategorické premenné. Pre porovnanie spojitých premenných (ako BMD) sme používali nepárový t-test, jednosmerný ANOVA test. Za významný rozdiel sa považovala pravdepodobnosť nulovej hypotézy < 5 % (hladina štatistickej významnosti $p < 0,05$). Na vyhodnotenie korelácie medzi parametrami sme využili Pearsonov alebo Spearmanov model.

Výsledky

Súbor tvorilo 25 pacientok s DM1T, 51 pacientok s DM2T. V kontrolnej skupine bolo zaradených 69 žien bez DM či iného prediabetického stavu. Ako vidieť z tab. 3, pacientky s DM2T boli v priemere o 2,8 roka staršie než pacientky s DM1T. Hodnota BMI bola vyššia u pacientok s DM2T. Výskyt fraktúr v osobnej anamnéze v skupine pacientok s DM bol 10,5 %, jednalo sa najmä o fraktúry zápästia (4), fraktúr krčka femuru (1) a fraktúru členka (3). V kontrolnej skupine bol výskyt fraktúr 2,9 %. Rozdiel ale nevyšiel štatisticky signifikantný. Jednalo sa len o anamnestický údaj fraktúry v osobnej anamnéze, fraktúry neboli verifikované inými diagnostickými metódami. Čo sa týka dĺžky trvania DM, snažili sme sa vytvoriť skupiny pacientok s pomerne podobnou dĺžkou trvania DM. Priemerné trvanie DM2T (14,9 rokov) bolo počítané na základe dátumu stanovenia diagnózy, avšak je pravdepodobné, že minimálne o 6 až 12 mesiacov skôr mali pacientky už nepoznaný DM. Glykemická kompenzácia pacientov bola hraničná, avšak podľa posledných doporučení s ohľadom na individualizáciu kompenzácie pacientov (dĺžka trvania DM, komorbidity, vek a pod) mohla byť u pacientov hodnotená ako uspokojivá.

Hodnota kostnej hustoty (graf) bola štatisticky signifikantne nižšia u pacientok s DM1T v porovnaní s pacientkami s DM2T ($p = 0,01$) ako aj s kontrolnou skupi-

nou bez DM ($p = 0,007$ v oblasti HIP, resp. $p = 0,01$ v LS oblasti). Hodnoty kostnej hustoty pacientok s DM2T boli tiež nižšie ako v kontrolnej skupine, aj keď tento vzťah nebol štatisticky signifikantný.

Najvyšší výskyt osteoporózy definovanej podľa T-skóre bol u pacientok s DM1T (tab. 4). U oboch skupín pacientok s DM bol vysoký výskyt osteopénií. Najmä v skupine s DM2T mali pacientky hlavne osteopéniu.

Vyhodnotenie

V súbore sme zistili, že pacientky s DM1T majú nižšie hodnoty kostnej hustoty oproti pacientkam s DM2T ako aj oproti kontrolnej skupine. Tým je vysvetliteľné vyššie riziko osteoporózy a fraktúr u DM1T.

Pacientky s DM2T majú vyššie hodnoty BMD než u DM1T. Tieto hodnoty sú porovnateľné s kontrolnou skupinou, u ktorej rozdiel medzi DM2T a pacientkami bez DM je nesignifikantný. Hodnoty „normálneho“ BMD vedú k problémovej identifikácii rizikových skupín u pacientok s DM2T.

Pacientky s DM1T mali oproti pacientkam s DM2T vyšší výskyt osteoporózy (35 % vs 11 %). U diabetičiek s DM2T až 76 % tvorili práve pacientky s osteopéniou. V kontrolnej skupine až 65 % pacientok nemalo ani osteoporózu a ani osteopéniu, 32 % pacientok malo osteopéniu a 3 % osteoporózu.

Tab. 1 | Kritériá na diagnostiku diabetes mellitus. Upravené podľa [11]

KRITÉRIÁ PRE STANOVENIE DIAGNÓZY OCHORENIA DIABETES MELLITUS	
glykémia nalačno $\geq 7,0$ mmol/l	Termín „nalačno“ znamená neprijímanie žiadnych kalórií počas posledných 8 hodín.
ALEBO	
glykémia v 2. hodine oGTT $\geq 11,1$ mmol/l	Test by mal byť stanovený podľa postupu SZO (WHO) použitím glukózovej záťaže obsahujúcej ekvivalent 75 g bezvodnej glukózy rozpustenej vo vode.
ALEBO	
náhodne zistená glykémia $\geq 11,1$ mmol/l u pacientov s typickými symptómami hyperglykémie	
ALEBO	
glykovaný hemoglobín $HbA_{1c} \geq 6,5$ % (DCCT)	Test by mal byť realizovaný v laboratóriu metodikou, ktorá je certifikovaná v rámci programu NGSP a normalizovaná testom DCCT.

Tab. 2 | Kritériá na diagnostiku rizikových prediabetických stavov

prediabetický stav	charakteristika
hraničná glykémia nalačno (HGN) zvýšená glykémia nalačno (IFG)	glykémia nalačno 5,6–6,9 mmol/l
porucha glukózovej tolerancie (PGT) zvýšená glukózová tolerancia (IGT)	glykémia v 2. hodine oGTT s použitím 75 g glukózy 7,8–11,0 mmol/l
prediabetes	hodnota glykovaného hemoglobínu HbA_{1c} 5,7–6,4 % DCCT

IFG – zvýšená glykémia nalačno/Impaired Fasting Glucose IGT – zvýšená glukózová tolerancia/Impaired Glucose Tolerance oGTT – orálny glukózo-toleračný test

Diskusia

Nálezy zmien kostného metabolizmu u diabetikov sú nehomogénne, zhoda panuje len v tom, že tak u pacientov s DM1T ako aj DM2T je zvýšené riziko fraktúr. Najväčšie riziko majú postmenopauzálné ženy s DM. Hlavným poškodzujúcim mechanizmom je pokles kostnej formácie a znížený kostný obrat. Znížená koncentrácia inzulínu je tiež považovaná za nezávislý prediktor rizika fraktúr [14,15]. Inzulín spolu s amylínom majú anabolický efekt na kosť a ich pokles poškodzuje kostnú novotvorbu predovšetkým poklesom IGF1. Avšak DM2T, pri ktorom je kostná hmotnosť naopak zvýšená, je paradoxne tiež asociovaný so zvýšením rizika fraktúr [2].

V našej práci sme dokázali výskyt zníženej kostnej denzity u pacientov s DM1T. Táto znížená kostná denzita predstavuje závažný rizikový faktor vzniku osteoporotickej fraktúry a nemala by byť prehliadaná. Ukázali sme hlavne na rozdiely v kostnej hustote u pacientov s DM1T a pacientov s DM2T. Našimi výsledkami zmenenej kostnej denzity sme chceli upozorniť na to, že v rámci komplexného metabolického manažmentu

pacienta s DM1T (ale aj DM2T) treba myslieť aj na riziko osteoporózy a zvážiť ďalšie diagnostické, preventívne a eventuálne aj terapeutické opatrenia. Meranie BMD z DXA poskytuje robustný odhad rizika zlomenín aj vo všeobecnej (nediabetickej) populácii, pričom sa zvyšuje o 1,4- až 2,6-násobok pri každom znížení BMD [16]. Densitometrické vyšetrenie u diabetikov s DM1T je tým hlavným diagnostickým nástrojom na zistenie prítomnosti osteoporózy.

DM2T bol v minulosti považovaný za ochranný faktor osteoporózy, pretože u pacientov s DM2T je normálna až zvýšená kostná hustota (Bone Mineral Density – BMD). Hodnoty T-skóre sú o 0,3 až 0,8 SD vyššie než u nediatetikov (adjustované na vek a hmotnosť) [17]. Aj v našej práci mali pacientky s DM2T hodnoty BMD porovnateľné s nediateticou populáciou. Pacientky s DM2T mali vyššiu hodnotu kostnej denzity než pacientky s DM1T [18]. Najviac pacientok malo BMD znížené do pásma osteopénie. Napriek týmto faktom a „dobrému“ BMD sa v štúdiách dokázalo zvýšené riziko osteoporotickej fraktúry aj u pacientov s DM2T. Títo pacienti sú jednak vekovo starší, majú

Tab. 3 | Základná charakteristika súboru

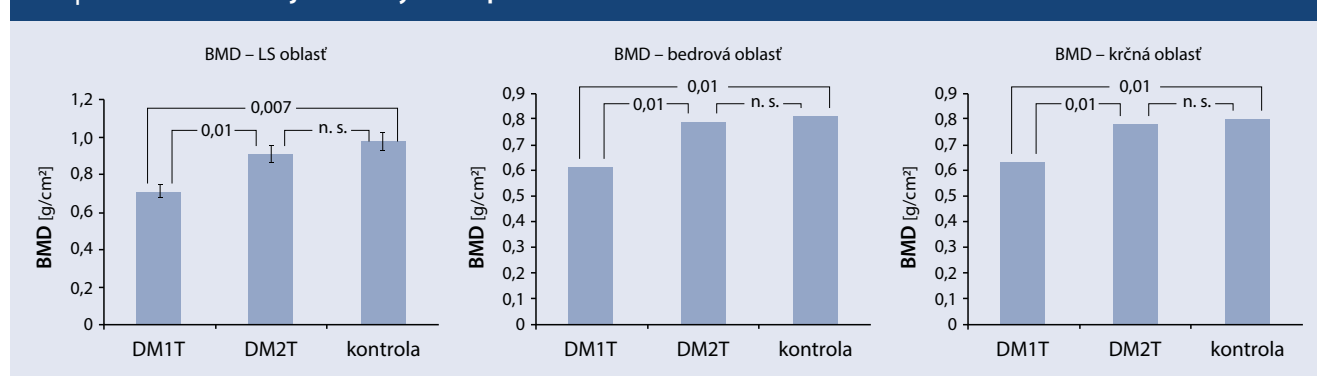
premenné*	DM1T (n = 25)	p DM1T vs DM2T	DM2T (n = 51)	bez DM (n = 69)	p DM1T vs kontrola	p DM2T vs kontrola
vek (roky)	61,7 ± 6,3	0,06	64,4 ± 4,8	61,9 ± 5,0	NS	0,01
BMI (kg/m ²)	25,2 ± 3,7	< 0,001	30,7 ± 4,6	27,6 ± 5,2	0,01	0,01
vek menopauzy	48,7 ± 4,3	NS	49,4 ± 4,2	48,6 ± 4,9	NS	NS
fraktúry v OA (%)	18,5	0,01	1,2	1,9	NS	0,05
fajčenie (%)	11,1	NS	5,9	7,4	NS	NS
trvanie DM (roky)	17,6 ± 4,2	0,01	14,9 ± 3,7	–	NS	NS
HbA _{1c} (% DCCT)	8,27 ± 1,3	0,09	8,63 ± 1,1	–	NS	NS
BMD-LS** (g/cm ²)	0,71 ± 0,13	0,01	0,91 ± 0,16	0,98 ± 0,13	0,007	NS
BMD-hip (g/cm ²)	0,61 ± 0,10	0,01	0,79 ± 0,17	0,81 ± 0,13	<0,01	NS
BMD-neck (g/cm ²)	0,63 ± 0,11	0,01	0,78 ± 0,14	0,80 ± 0,09	<0,01	NS

* mean ± SD ** BMD v oblasti L2–4 OA – osobná anamnéza

Tab. 4 | Výskyt osteoporózy a osteopénie podľa WHO klasifikácie a T-skóre

premenné*	DM1T	DM2T	bez DM	p DM1T vs DM2T	p DM1T vs bez DM	p DM2T vs bez DM
osteoporóza	35 %	11 %	3 %	0,02	0,01	0,01
osteopénia	46 %	78 %	32 %	0,01	0,01	0,01
bez osteoporózy a osteopénie	19 %	11 %	65 %	0,02	0,03	0,01

Graf | Kostná denzita u jednotlivých skupín



pridružené rizikové faktory a zvýšené riziko pádov. Zvýšená hmotnosť (Body Mass Index – BMI) sa považovala za ochranný faktor vzniku osteoporózy. Avšak aj to sa v súčasnosti prehodnocuje [19]. Výsledky štúdie GLOW preukázali, že BMI je signifikantne inverzne asociovaný so zlomeninami bedra, chrbtice a zápästia, avšak je signifikantne pozitívne asociovaný so zlomeninami členka, horných končatín, ramena a kľúčnej kosti, panvy a zlomeninami rebier [20].

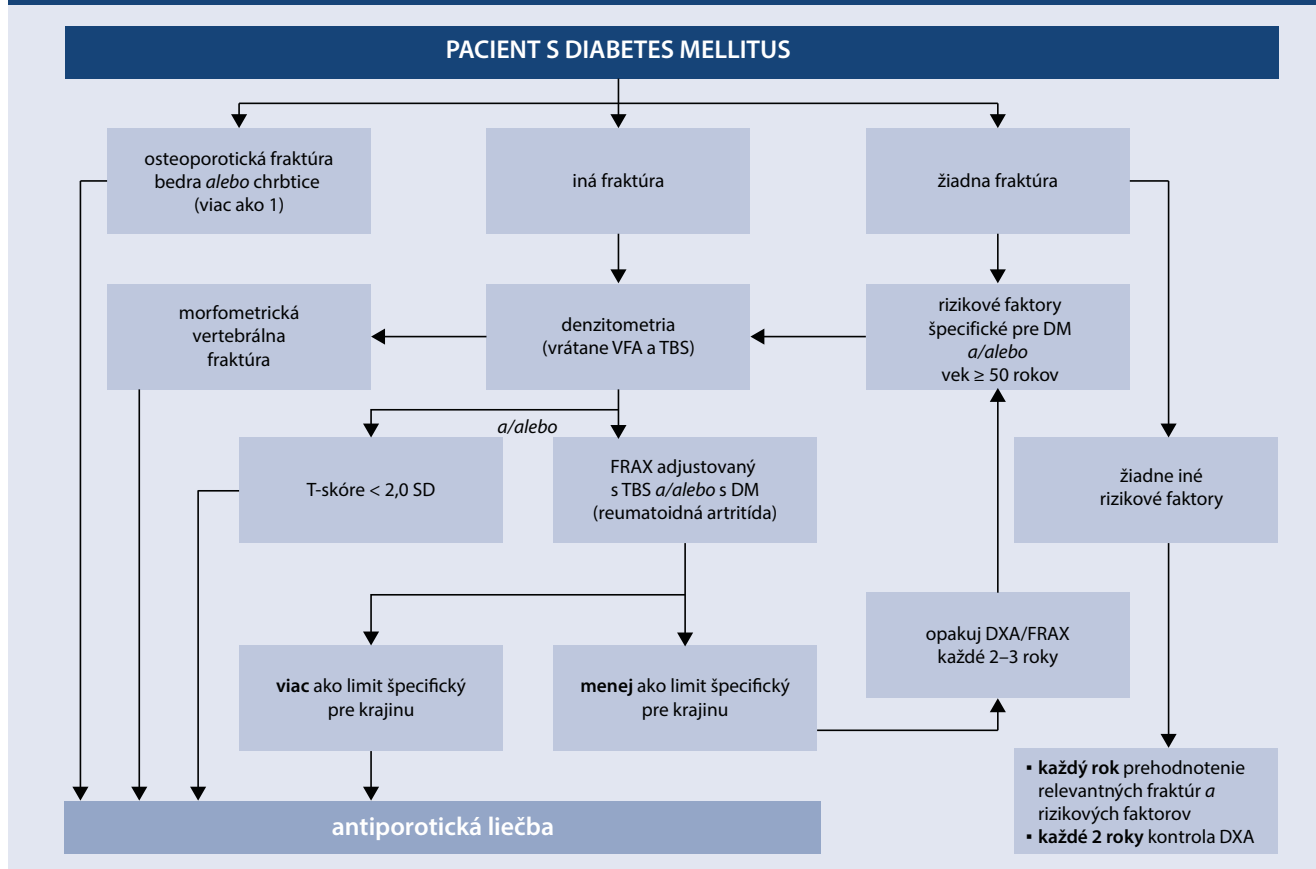
V súčasnosti pozorujeme v osteológii snahu o komplexné hodnotenie rizika fraktúry, nakoľko viac ako polovica fraktúr vzniká u pacientov s hodnotou BMD v pásme osteopéniie (stav charakteristický pre DM2T), čo ale ešte nie je indikácia k nasadeniu antiporotickej terapie. Svetová zdravotnícka organizácia vyvinula kalkulátor FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), ktorý dokáže stanoviť absolútneho 10-ročného rizika fraktúry aj u diabetikov [21]. FRAX poskytuje možnosť výpočtu rizika aj bez použitia hodnoty BMD, čo je perspektívne využiteľné pri indikácii osteologického, ev. denzitometrického vyšetrenia aj pri manažmente pacientov s DM. FRAX čiastočne dokáže predpovedať zvýšené riziko zlomenín u diabetikov v porovnaní s nediabetickou populáciou. Problémom je ale u pacientov s DM2T, pretože FRAX

nezohľadňuje DM2T ako rizikový faktor, a tak môže podhodnotiť riziko fraktúry [22,23]. Ako jedno z možných riešení sa diskutuje označenie rizikového faktora „reumatoidná artritída“ u všetkých pacientov s DM2T [24].

Z pohľadu rizika osteoporotickej fraktúry u pacienta s DM nemožno hodnotiť len jednu kvalitu – BMD a podľa nej usudzovať na úroveň rizika vzniku fraktúry. Kosť má aj charakteristickú štruktúru (architektúru) a tá je tvorená z komplikovaných organických a anorganických zlúčenín, ktoré podmieňujú biomechanické vlastnosti kosti. Limitáciou využitia BMD je nepomer medzi počtom pacientov s osteoporotickou fraktúrou a ich hodnotou BMD (čo preukázala štúdia EPISEM). Až 50 % pacientok s osteoporotickou fraktúrou má hodnotu T-skóre < -2,5 SD. Za hlavný dôvod, prečo je to tak, môžeme považovať fakt, že osteoporóza je multifaktorálnej genézy a zníženie kostnej denzity je len časťou celej patogenézy. Poškodenie mikroarchitektoniky kosti ako aj zmeny kvality kosti nevie denzitometria odhaliť [25].

Novou a v klinickej praxi dostupnejšou metodikou je Trabecular Bone Score (TBS), ktoré analyzuje farebnú – šedú úroveň textúry DXA skenov s využitím experimentálnych variogramov projekcií 2D-snímkov a ktorá je zároveň schopná rozlíšiť dve 3D-mikroarchitektúry, ktoré

Schéma | Algoritmus Bone and Diabetes Working Group of IOF pre diagnostiku osteoporózy u pacienta s DM. Upravené podľa [28]



DXA – denzitometria FRAX – nástroj pre výpočet rizika zlomenín/Fracture Risk Assessment Tool TBS – trabekulárne kostné skóre/Trabecular Bone Score VFA – hodnotenie vertebrálnych fraktúr/Vertebral Fracture Assessment

Pre diabetes špecifické rizikové faktory: trvanie DM > 5 rokov; liečba DM: inzulín, glitazóny, gliflozíny; HbA_{1c} > 7 %; mikrovaskulárne komplikácie: periférna a autonómna neuropatia, retinopatia, nefropatia

vykazujú rovnakú kostnú densitu (BMD), ale inú trabekulárnu charakteristiku. A práve TBS má dokázaný vzťah ku kostnej mikroarchitektonike. TBS má pozitívnu koreláciu s počtom trabekúl, ich konektivitou a naopak negatívne koreluje s priemerným počtom otvorom medzi kostnými trámami. Číže vyššia hodnota TBS znamená „hustejšiu“ mikroarchitektúru, lepšiu konektivitu trámčov s malými priestormi medzi trámami, a tým lepšiu kvalitu kosti. Naopak nízka hodnota TBS znamená, že mikroarchitektonika je porušená a priestory medzi trámami sú väčšie [26].

Zo súčasnej úrovne vedomostí je možné odporučiť stanovovanie TBS ako komplementárnu klinickú aplikáciu k denzitometrickému stanovovaniu BMD. Údaje o TBS-LS u DM1T sú len ojedinelé. U DM2T ale TBS je podstatne nižšie v porovnaní s kontrolami bez DM, dokonca aj po úprave na BMI. Zistilo sa, že TBS je silným prediktorom zlomeniny u žien s DM nezávisle od BMD (RR 1,27; 95% CI 1,10–1,46) [27].

Záver

Základným diagnostickým kritériom v osteológii je denzitometrické vyšetrenie alebo prítomnosť osteoporotickej fraktúry. Na identifikáciu rizika osteoporózy u diabetikov s DM2T avšak nepostačuje len zhodnotenie kostnej hustoty. Napriek relatívne dobrým hodnotám BMD majú alterovanú kvalitu kosti, čo už v súčasnosti vieme identifikovať využitím tzv. TBS (schéma). [28].

Pri zistení osteoporózy je základom adekvátna suplementácia kalcia a vitamínu D. U zrejmej osteoporózy (T-skóre $\leq -2,5$ SD) alebo prítomnej osteoporotickej fraktúry je indikovaná aj antiporotická liečba [29]. Podľa dostupných údajov bisfosfonáty a raloxifén sa javia ako účinné antiporotiká pre pacientov s DM [30]. Taktiež v súlade s výsledkami post-hoc analýzy štúdie DANCE (The Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience) je osteoanabolická liečba teriparatidom vhodná aj u diabetickej populácie [31].

Autori prehlasujú, že nemajú konflikt záujmov.

Literatúra

1. Kurra S, Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(5): 430–435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1197>>.
2. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, Fractures, and Diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 820615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/820615>>.
3. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA et al. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 937–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.572456>>.
4. Ferrari S. Diabetes and Bone. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2): 107–108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0234-y>>.
5. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(3): 196–204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.449>>.
6. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascu-

lar Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016; 63(2 Suppl): 35–21S. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.003>>.

7. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(1): 45–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-008-9195-5>>.
8. Dytfield J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29(2): 301–309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40520-016-0562-1>>.
9. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Official Positions 2019 for Adults. 2019. Dostupné z WWW: <<https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions>>.
10. Jackuliak P. Základné princípy osteoporózy. In: Payer J, Borovský M (eds). *Osteoporóza u vybraných ochorení*. Herba: Bratislava 2014: 11–42. ISBN 9788089631193.
11. [American Diabetes Association]. (2) Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl): S8–S16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-S005>>.
12. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. [The Diabetes Control Complications Trial Research Group]. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>>.
13. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 275–278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/10.2337/10.2337.25.2.275>>.
14. Pscherer S, Kostev K, Dippel FW et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different antidiabetic treatment regimens: a retrospective database analysis in primary care. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016; 9: 17–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S101370>>.
15. Starup-Linde J, Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis: cause for concern? *Eur J Endocrinol* 2015; 173(3): R93–R99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0155>>.
16. Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(7): 1185–1194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050304>>.
17. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(8): 1334–1342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080323>>.
18. Jackuliak P, Payer J. Fracture risk in type 2 diabetes and trabecular bone score. *Diabetes*. 2014; 63(Suppl 1): A380.
19. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R et al. Obesity is Not Protective Against Fracture in Postmenopausal Women: GLOW. *Am J Med* 2011; 124(11): 1043–1050. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.013>>.
20. Compston JE, Flahive J, Hosmer DW et al. Relationship of Weight, Height, and Body Mass Index with Fracture Risk at Different Sites in Postmenopausal Women: The Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014; 29(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2051>>.
21. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC et al. Association of BMD and FRAX Score with Risk of Fracture in Older Adults with Type 2 Diabetes. *JAMA* 2011; 305(21): 2184–2192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.715>>.
22. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012; 27(2): 301–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.556>>.
23. Leslie WD, Morin SN, Lix LM et al. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int* 2014; 25(12): 2817–2824. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2822-2>>.

24. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Current Perspectives and Gender Differences. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1615735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1615735>>.
25. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18(8): 1033–46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0343-y>>.
26. Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S et al. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int* 2013; 24(9): 2455–2460. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2316-7>>.
27. Ferrari L, Jiang G, Adams J et al. Identification of vertebral fractures: An update. *Osteoporos Int* 2005;16(7): 717–728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-005-1880-x>>.
28. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 2018; 29(12): 2585–2596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>>.
29. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus – A systematic review. *Bone* 2016; 82: 69–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.019>>.
30. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 2011; 88(3): 209–214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-010-9450-4>>.
31. Schwartz AV, Pavo I, Alam J et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone* 2016; 91: 152–158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.017>>.

Manažment osteoporózy u diabetika

Osteoporosis management in diabetic patient

Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová, Martin Kužma, Zdenko Killinger, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH | peter.jackuliak@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 13. 4. 2021

Prijaté po recenzii 28. 4. 2021

Abstrakt

Diabetes mellitus (DM) a osteoporóza predstavujú dve závažné civilizačné ochorenia, ktorých incidencia narastá. Osteoporóza a osteoporotické zlomeniny sú už akceptovanou závažnou komorbiditou a komplikáciou diabetes mellitus. V rámci manažmentu diabetika je nutné cielene po riziku osteoporózy a zlomenín pátrať, ako aj následne prijať adekvátne preventívne a liečebné opatrenia. V liečbe osteoporózy u DM sa využívajú dostupné antiresorpčné a osteoanabolické preparáty. Väčšina údajov o ich efekte pochádza len z klinickej praxe. Z diabetologického hľadiska je nutné dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, avšak s ohľadom na efekt antidiabetík na kosť. V uvedenom prehľade sú uvedené údaje z klinických štúdií o efekte antiporotík u diabetikov, ako aj efekte antidiabetík na kosť.

Kľúčové slová: antidiabetická terapia – antiresorpčná terapia – diabetes mellitus – osteoporotická fraktúra

Abstract

Diabetes mellitus and osteoporosis are two serious civilization diseases with increasing incidence. Osteoporosis and osteoporotic fractures are already accepted as a severe co-morbidity and complications of diabetes mellitus. In management of diabetic patients is necessary to identify the high-risk group for osteoporosis and fractures, and to take appropriate preventive and therapeutic options. Available antiresorptive and osteoanabolic drug agents, which are used to treat osteoporosis, are effective also in diabetes patients. Most of the data of their effects in diabetics come only from clinical practice. But it is also necessary to achieve optimal glycemic control, with regard to the effect of antidiabetics on bone. This review provides data from clinical studies on the effect of antiporotics in diabetics as well as the effect of antidiabetics on bone.

Key words: antidiabetic therapy – antiresorptive therapy – diabetes mellitus – osteoporotic fracture

Úvod

V posledných rokoch sa závažným problémom u diabetes mellitus (DM) 1. typu aj 2. typu (DM1T, DM2T) stala fragilita kostí, riziko osteoporózy a osteoporotických fraktúr (tab. 1) [1]. U pacientov s DM1T je 2- až 6-násobne vyššie riziko osteoporotickej fraktúry než u nediabetickej populácie [2]. Podľa jednej recentnej analýzy, skoro polovica pacientov s DM1T malo aspoň 1 fraktúru po diagnostikovaní DM [3]. Výskyt bol vyšší pri dlhšom trvaní DM, diagnóze DM pred 20. rokom života, rodu, rodinnej anamnéze osteoporózy. Pacienti s DM2T majú 1,2- až 3-násobne vyššie riziko fraktúry v porovnaní s nediabetickej populáciou, čiastočne ide o fraktúry bedra, ale hlavne o zlomeniny horných končatín a členka [4,5]. Väčšie riziko fraktúr je hlavne u pacientov s BMI < 30 kg/m² v porovnaní s obeznými jedincami [6], u pacientov s trvaním DM2T

< 10 rokov, nízkou fyzickou aktivitou, vyšším vekom, na liečbe inzulínom [5]. Dôležitým rizikovým faktorom je zvýšené riziko pádov [7,8].

Patogenéza kostných zmien u diabetikov je komplexná. Diabetes ovplyvňuje kostný metabolizmus viacerými mechanizmami [9]. Diabetici majú znížený počet a alterované funkcie osteoblastov. Taktiež je prítomná porucha diferenciácie osteoblastov – kmeňové bunky (MSC – Mesenchymal Stem Cells) sa diferencujú na adipocyty, čo vedie k adipozite kostnej drene, v ktorej adipocyty produkujú zápalové cytokíny a chemokíny. V dôsledku toho sa v kostnej dreni akumulujú proinflamačné makrofágy M1. Porucha osteocytov vedie k zvýšenej expresii sklerostínu, inhibítora osteoblastov a RANKL. Je tiež zvýšený fibroblastový rastový faktor 23 (Fibroblast Growth Factor 23 – FGF23), čo podmieňuje aj tvorbu aktívneho D-hor-

mónu. Zníženie počtu endoteliálnych progenitorových buniek (Endothelial Progenitor Cells – EPC) vedie k zníženej permeabilite ciev, čo podmieňuje mikrohypoxiu kosti. Zvýšenie počtu koncových produktov pokročilej glykácie (Advanced glycation end products – AGEs) v dôsledku metabolickej (de)kompenzácie tiež negatívne alteruje kostnú matrix, čo vyúsťuje ku väčšej kortikálnej porozite.

Osteoporotické fraktúry sú akceptované v medzinárodných odporúčaníach ako komorbidita DM, a teda pri komplexnom manažmente diabetika musíme myslieť aj na prevenciu a liečbu osteoporózy [10]. Na druhej strane najmä starší pacienti s DM2T majú zvýšené riziko zlomenín (bedra, proximálneho humeru a členku) aj v dôsledku komorbidít a diabetických komplikácií [11–14].

Diagnostika osteoporózy u diabetikov

V rámci diagnostiky osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus sú dnes už vypracované algoritmy (schéma 1), ktoré sú zosumarizovaním súčasných poznatkov o tzv. diaporóze. Jeden z posledných a teda najaktuálnejších je odporúčanie tzv. Bone and Diabetes Working Group pri Medzinárodnej nadácii osteoporózy (International Osteoporosis Foundation – IOF), ktorá pod vedením prof. S. Ferrariho vypracovala guidelines **Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge**. [15]

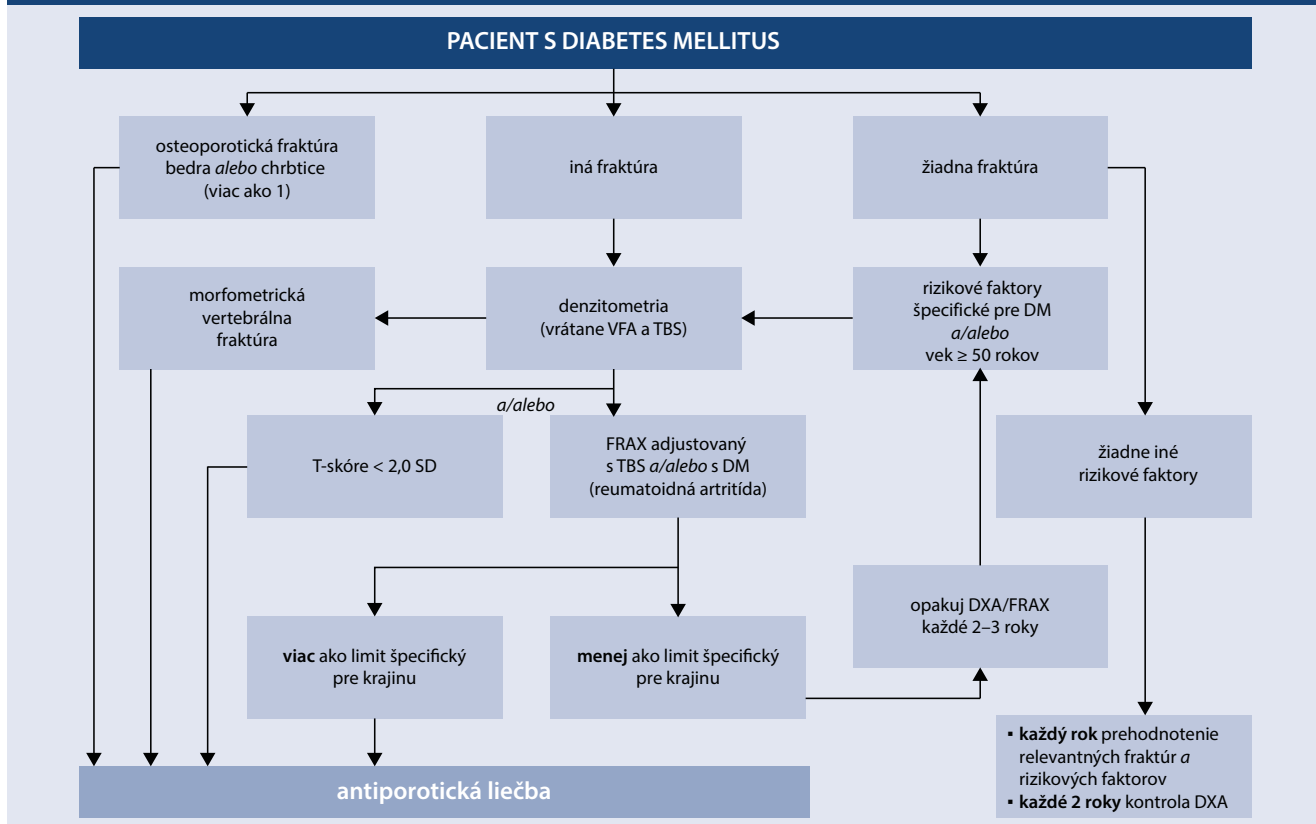
V rámci diagnostiky osteoporózy, najmä diabetikov s DM2T je dôležité okrem hodnotenia kvantity kostnej hmoty hodnotiť aj jej kvalitu, najmä využitím nových modalít, ako je trabekulárne kostné skóre (Trabecular

Tab. 1 | Vplyv DM a prediabetes na košť. Upravené podľa [1]

	DM1T	DM2T	prediabetes
riziko fraktúr	↑↑	↑	?
kostná hustota	↓	↔ alebo ↑	↔ alebo ↑
kostný obrat	↓	↓↓	↓?
adipozita kostnej drene	↔	↑↑	?
kostná matrix – AGEs	↑	↑	?
mikroarchitektúra/geometria kosti	↑ zvýšená kortikálna porozita	↑ zvýšená kortikálna porozita	↓ trabekulárna a kortikálna košť

AGEs – koncové produkty pokročilej (neenzymatickej) glykácie/Advanced Glycation Endproducts ↑ – zvýšenie ↓ – zníženie ↔ – bez zmeny (oproti kontrole) ? – neznáme zmeny

Schéma 1 | Algoritmus manažmentu osteoporózy u pacienta s diabetes mellitus. Upravené podľa [15]



DXA – denzitometria FRAX – nástroj pre výpočet rizika zlomenín/Fracture Risk Assessment Tool TBS – trabekulárne kostné skóre/Trabecular Bone Score VFA – hodnotenie vertebrálnych fraktúr/Vertebral Fracture Assessment

Pre diabetes špecifické rizikové faktory: trvanie DM > 5 rokov; liečba DM: inzulín, glitazóny, gliflozíny; HbA_{1c} > 7 %; mikrovaskulárne komplikácie: periférna a autonómna neuropatia, retinopatia, nefropatia

Bone Score – TBS) [16–18]. Pri hodnotení len hustoty kostného minerálu (Bone Mineral Density – BMD) sa diskutuje o znížení prahu T-skóre na $-2,0$ SD ako hodnoty, kedy treba iniciovať antiporotickú terapiu [19]. Pri využití nástroja FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) je riziko hlavne u DM2T podhodnotené (v dotazníku nie je vôbec uvedený ako rizikový faktor), a preto sa odporúča uviesť rizikový faktor „9. reumatoidná artritída“, pretože riziko pri DM2T a pri reumatoidnej artritíde je porovnateľné [20,21].

Manažment osteoporózy u diabetikov

Pri liečbe diabetika z osteologického hľadiska je nutné brať do úvahy dva základné pohľady: akú antiporotickú liečbu treba zvoliť a ako liečiť samotný diabetes mellitus. O efekte antiporotík u diabetikov sa vie len málo. Väčšina údajov pochádza len z reálnej klinickej praxe. V klinických štúdiách je málo prác, ktoré cielene porovnávali efekt antiporotík u diabetikov. Väčšinou sa jedná len o post-hoc analýzy hlavných štúdií pre daný liek. Prehľad používaných antiabetík a údajov o ich efekte u pacientov s DM uvádza tab. 2.

Alendronát zvyšuje kostnú densitu (Bone Mineral Density – BMD) u rozličných skupín postmenopauzálnych žien. Efekt alendronátu u diabetikov sledovala štúdia kolektívu Keegan T et al [22]. Využili údaje zo štúdie FIT (Fracture Intervention Trial), čo bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá potvrdila redukcii osteoporotických fraktúr u postmenopauzálnych žien s osteoporózou [23]. Retrospektívna analýza podskupiny pacientok s DM2T ($n = 297$), u ktorých bola prítomnosť DM zisťovaná na základe anamnézy (anamnestický údaj, liečba inzulínom alebo perorálnym anti-diabetikom), alebo ako glykémia nalačno ≥ 7 mmol/l. 3-ročná liečba alendronátom bola u týchto pacientok spojená so zvýšením BMD o 6,6 % v lumbo-sakrálnej (LS) oblasti, 2,4 % v oblasti bedra (hip). V skupine liečenej placebom došlo naopak k poklesu BMD (teda s výnimkou oblasti LS, v ktorej nebola žiadna zmena).

Liečba alendronátom bola dobre tolerovaná [22]. Tým sa potvrdil rovnaký efekt alendronátu u diabetickej aj nediabetickej populácie.

Na druhej strane existujú aj štúdie, ktoré efekt alendronátu na zmenu BMD nepreukázali. Jednalo sa ale len o malú kohortu postmenopauzálnych žien (vek $67,6 \pm 7,3$ rokov) s dlhším trvaním DM2T ($12,8 \pm 6,8$ rokov) [24].

Efekt **risedronátu** u diabetikov bol analyzovaný z kombinovaných údajov 3 klinických štúdií III. fázy. Jednalo sa o kohortu 885 pacientov, z ktorých DM malo 53 pacientov (vs 832 pacientov bez DM). Efekt risedronátu na BMD nebol rozdielny u diabetikov oproti nediabetickej populácii. Pokles kostných markerov (NTX, CTX, BAP) bol u diabetikov o niečo menší, ale štatistická významnosť nedosiahol. Čiže aj risedronát je u pacientov s DM rovnako efektívny pri liečbe osteoporózy [25].

Efekt **raloxifénu** u diabetikov bol nepriamo sledovaný univariatnou analýzou 30 rizikových faktorov vertebrálnych zlomenín v štúdiu MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Napriek menšiemu množstvu pacientov bol raloxifén efektívnejší u pacientov s DM2T vs bez DM ($p = 0,04$). Zaujímavým zistením bolo, že u pacientov s vyššou hladinou triacylglycerolov, najmä u mladších a s nižšou hodnotou BMD v LS-oblasti bol väčší efekt raloxifénu na redukcii vertebrálnych fraktúr [26]. A práve pacienti s DM2T majú typickú aterogénnu dyslipidémiu s vysokými hodnotami triacylglycerolov, čo nepriamo môže svedčiť na benefičný efekt raloxifénu u diabetikov [27,28].

Efekt **teriparatidu** sledovala štúdia DANCE (Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience Study), ktorá zahŕňala 4 092 pacientov (291 pacientov s DM2T vs 3 751 bez DM). Podobne ako v nediabetickej populácii aj u pacientov s DM došlo v priebehu liečby k redukcii incidencie non-vertebrálnych fraktúr, vzostupu BMD a zníženiu bolestí chrbta. Tento efekt bol prítomný už po 6 mesiacoch a pretrvával celých 24 mesiacov liečby [29]. Podobné efekty teriparatidu na klinické fraktúry u diabetikov po 6 mesiacoch liečby potvrdila

Tab. 2 | Liečba osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

liek	dávka	forma aplikácie	efekt na fraktúry	hodnotený efekt u DM
alendronát	70 mg 1-krát týždenne	per os	non-vertebrálne vertebrálne	klinické štúdie
risedronát	35 mg 1-krát týždenne	per os	non-vertebrálne vertebrálne	klinická prax
ibandronát*	150 mg 1-krát mesačne	per os	vertebrálne	klinická prax
raloxifén*	60 mg denne	per os	vertebrálne	klinické štúdie
stroncium ranelát*	2 g denne	per os	non-vertebrálne vertebrálne	klinická prax
ibandronát*	3 mg každé 3 mesiace	intravenózne	vertebrálne	klinická prax
kyselina zoledronová	5 mg 1-krát ročne	intravenózne	non-vertebrálne vertebrálne	klinická prax
denosumab	60 mg každých 6 mes.	subkutánne	non-vertebrálne vertebrálne	klinická prax
teriparatid	20 μ g denne	subkutánne	vertebrálne	klinické štúdie

* len u postmenopauzálnych žien

aj štúdiá Real-World Effectiveness of Teriparatide. U diabetickej populácie (n = 527) došlo k redukcii vertebrálnych fraktúr (o 86 %, p < 0,0001), nonvertebrálnych fraktúr (o 68 %, p = 0,0018) a všetkých klinických fraktúr (o 77 %, p < 0,0001). Efekt redukcie fraktúr bol vyšší než v nediabetickej populácii [30].

Vzhľadom na patofyziológiu osteoporózy u diabetikov, u ktorej sa zdôrazňuje inhibícia formácie, aktivity a prežívania osteoklastov, by vzhľadom na svoj mechanizmus mal byť účinný aj **denosumab**. Štúdie venujúce sa efektu denosumabu u diabetikov ale chýbajú. Práve prebieha intervenčná štúdiá (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03457818) na efekt denosumabu u pacientov s DM2T. Výsledky by mohli byť známe v lete 2021. Primárnym cieľom je dokázať pozitívny efekt na zníženie kortikálnej porozity pomocou HR-pQCT (High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography) u diabetikov liečeným denosumabom. Vychádza z poznatkov a záverov QCT imaging substudy, podskupiny zo štúdie FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis) [31], ktorá preukázala u 58 pacientov s osteoporózou (n = 32 denosumab, n = 26 placebo) zníženie porozity proximálneho femuru pri liečbe denosumabom [32].

V literatúre sa dokonca stretne aj s prvými údajmi o tom, že blokáda RANKL by mohla mať aj pozitívny efekt na glukózový metabolizmus. Napoli et al preukázali, že liečba denosumabom u pacientok s DM2T bez antidabetickej liečby mala vplyv na pokles glykémie nalačno v porovnaní s placebovým ramenom (o -0,4 mmol/l; 95%CI -0,7 až -0,1; p = 0,02) [33].

Spočiatku bola teória, že nekarboxylovaný osteokalín (Undercarboxylated Osteocalcin – ucOC) pôsobí u animálnych modelov hlodavcov ako hormón, ktorý stimuluje inzulínovú senzitivitu a sekréciu [34]. Ak teda ucOC má podobnú úlohu u ľudí, potom by antiresorpčná terapia, ktorá redukuje ucOC, mohla zvyšovať riziko inzulínovej rezistencie a DM. Ale post-hoc analýza 3 štúdií FIT (Fracture Intervention Trial) s alendronátom (N = 6151), HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial; N = 7 113) s kyselinou zoledrónovou a FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months; N = 7 076) s deno-

sumabom preukázala, že antiresorpčná terapia nemá klinicky významný vplyv na glykémiu nalačno, telesnú hmotnosť, či riziko DM u postmenopauzálnych žien [35]. Dokonca recentne bola publikovaná práca, ktorá preukázala, že 70 mg alendronátu 1-krát ročne zlepšuje glykémiu nalačno, glykovaný hemoglobín a inzulínemiu [36]. Bolo to potvrdené na kohorte 60 postmenopauzálnych žien vo veku 45 až 60 rokov, ktoré boli rozdelené na intervenčné a placebové rameno. V skupine liečenej alendronátom došlo k výraznejšiemu poklesu glykémie nalačno (-0,5 mmol/l vs -0,1 mmol/l; p = 0,002), HbA_{1c} (-0,2 % vs -0,09 %; p = 0,015). Samozrejme sú potrebné ďalšie práce preukazujúce eventuálny prídavný benefičný efekt antiresorpčnej terapie na glykémiu.

Základom manažmentu diabetických komplikácií a teda aj kostných diabetických komplikácií je **dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie**. Mnohé účinné anti-diabetiká môžu ale ovplyvňovať kostný metabolizmus, a to pozitívne ale aj negatívne [37,38]. Za posledné roky narastá počet údajov o vplyve antidiabetík na kostnú hustotu a riziko fraktúr (tab. 3) [39–41]. Problémom klinickej praxe na hodnotenie efektu antidiabetík na kosť je fakt, že veľká väčšina pacientov má kombinovanú anti-diabetickú liečbu [4]. Avšak pri manažmente diabetika z osteologického hľadiska by sa mal brať do úvahy aj efekt antidiabetík na kostný metabolizmus. Yavropoulou et al v retrospektívnej analýze potvrdili, že práve anti-diabetiká majú signifikantný vplyv na výskyt osteoporotických fraktúr (F = 4,260; p = 0,042), ako aj vplyv na 10-ročné riziko vzniku osteoporotickej fraktúry hodnotenej pomocou FRAX [42,43].

Metformín, ako základný liek manažmentu DM2T, má dokázané, že zvyšuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov a potencuje tvorbu kolagénu typu 1. Na druhej strane inhibuje diferenciáciu adipocitov [47,48]. Početné štúdie preukázali benefičný proosteogénny vplyv metformínu in vitro. Liečba metformínom dokáže in vitro znížiť vystimulovanú osteoformáciu v dôsledku AGEs [49,50]. Analýza kohorty Rochester potvrdila, že metformín dokáže znížiť riziko fraktúr u pacientov s DM2T (HR 0,7) [49]. Výsledky štúdií vplyvu metformínu na kostný metabolizmus sú stále nejednoznačné [51], avšak sumárne môžeme tvrdiť, že zlepšuje kostnú hustotu a negatívne neovplyvňuje riziko fraktúr. Zároveň pri jeho

Tab. 3 | Efekt antidiabetík na kostný metabolizmus. Upravené podľa [44–46]

antidiabetikum	markery kostného obratu		BMD	riziko fraktúr
	osteofornačné	osteoresorpčné		
inzulín	??	??	↑	↓/↔
sulfonylureové preparáty	↑/↔	↓/↔	??	↔
metformín	↓/↔	↓/↔	↑/↔	↓/↔
tiazolidindióny	↓↓/↔	↑↑/↔	↓↓/↔	↑↑
GLP1 RA	↔	↓↓	↑/↔	↔/??
DPP4-inhibítory	↓/↔	↔	??	↓/↔
SGLT2-inhibítory	↔	↔	↔	↑/↔

?? – neznámy efekt ↑ – zvýšenie ↓ – zníženie ↔ – neutrálny vplyv (nevedie k zmene)

komplexnom pôsobení pozitívne ovplyvňuje iné diabetické komplikácie, a tým prispieva aj k redukcii iných rizikových faktorov vzniku osteoporotických fraktúr.

Sulfonylureové preparáty účinne znižujú glykémiu a sú často používané ako druholíniová terapia (po metformíne). Samozrejme dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie bude mať pozitívny efekt aj na kostný metabolizmus, najmä cez zvýšenie sekrécie IGF1 [52]. Mehta et al na kongrese ADA 2014 prezentovali ale prvé údaje o tom, že liečba sulfonylureovými preparátmi zvyšuje riziko fraktúr. Retrospektívne analyzoval údaje z registra MORE (Medical Outcomes for Effectiveness and Economics), pričom výskyt fraktúr bol u 6,8 % všetkých pacientov užívajúcich metformín, u 10,9 % pacientov užívajúcich glitazóny a u 9,7 % pacientov užívajúcich sulfonylureové preparáty. V porovnaní s metformínom mali glitazóny (HR 1,40; $p < 0,0001$) ale aj sulfonylureové preparáty (HR 1,09; $p = 0,0054$) zvýšené riziko fraktúr [53,54].

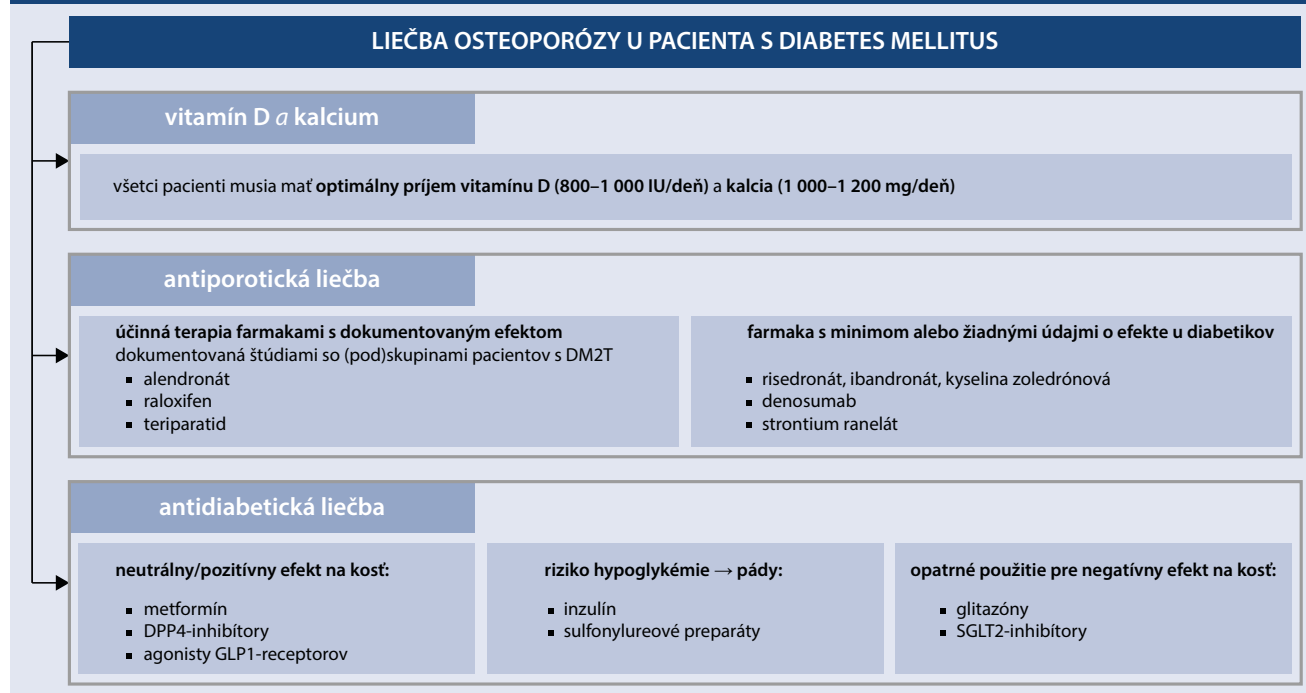
Glitazóny (tiazolidíndióny) zvyšujú inzulínovú senzitivitu, pretože pôsobia ako aktivátory PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma). PPAR γ sú tiež exprimované v kostnej dreni, na osteoblastoch i osteoklastoch a majú dôležitú úlohu v procese diferenciácie prekursorových buniek na osteoblasty [55]. Glitazóny zvyšujú adipozitu kosti, znižujú aromátázovú aktivitu, potencujú diferenciáciu osteoklastov, čo všetko vedie k zvýšenému odbúraniu kostnej hmoty [56,57]. Metaanalýza dlhodobého efektu glitazónov na kosť potvrdila zníženie kostnej hustoty u žien (ale nie u mužov) tak u rosiglitazónu, ako aj u pioglitazónu [57]. Vyvíjajú sa ale nové analógy tiazolidíndiónov s nízkou afinitou k PPAR γ , ktoré by mohli mať neutrálny vplyv z pohľadu kostného metabolizmu [58].

Inkretínová liečba zahŕňa dve skupiny antidiabetík – receptorové agonisty GLP1 (GLP1 RA) a inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i, gliptíny). Štúdie preukázali že GLP1 RA, ale aj iné inkretíny (GIP a GLP2) môžu mať pozitívny efekt – antiresorpčný a osteoanabolický. Mechanizmus zahŕňa rôzne metabolické cesty – Wnt/beta-catenin, OPG/RANKL (Osteoprotegerin/Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) či pôsobenie sklerostínu [59]. Metaanalýza 28 štúdií o efekte DPP4i na kosť preukázala 40% redukcii fraktúr u pacientov liečených DPP4i v porovnaní s placebom či inými antidiabetikami [60]. Z klinického pohľadu používanie GLP1 RA a DPP4i má benefičný vplyv na kostnú hustotu a minimálne neutrálny vplyv na riziko fraktúr.

Inhibícia **nátrium-glukózového kotransportéra 2** je nová účinná modalita liečby. Vzhľadom na ovplyvnenie tubulárnych mechanizmov je predpoklad, že zasiahnu aj do kalcium-fosfátového metabolizmu. Prvé štúdie s dapagliflozínom nepreukázali zmeny hladín sérového kalcia či vitamínu D, avšak mierny vzostup hladín magnézia, fosfátov a parathormónu [61,62]. Dapagliflozín nemal žiadny vplyv na zmeny markerov kostného obratu u postmenopauzálnych žien [63]. Avšak nedávno publikované práce preukázali zvýšený výskyt fraktúr pri užívaní dapagliflozínu a kanagliflozínu [64,65]. Americká lieková agentúra FDA (Food and Drug Administration) vydala v novembri 2015 varovanie ohľadne zvýšeného rizika fraktúr pri liečbe kanagliflozínom. Preto použitie tejto skupiny u rizikových skupín z osteologického hľadiska by sa malo zvažovať.

Liečba **inzulínom** u nedostatočne glykemicky kompenzovaných pacientov s DM1T viedla aj k zlepšeniu kostnej hustoty a markerov kostného obratu [66]. V priebehu posledných rokov bol dokázaný vplyv inzulínu a IGF1 v pro-

Schéma 2 | Algoritmus liečby diabetika s osteoporózou



cese diferenciácie osteoblastov [67,68]. Inzulín ale zasahuje aj do mnohých iných metabolických cyklov, ktoré súvisia s kostným metabolizmom, napr. Wnt/ β -katenin signalizácia či metabolizmus BMP2 [67]. Avšak niektoré štúdie potvrdili zvýšený výskyt vertebrálnych fraktúr u pacientov s DM2T liečených inzulínom [69]. Treba si ale uvedomiť, že pacienti s DM2T liečení inzulínom sú väčšinou pacienti s dlhším trvaním DM alebo s diabetickými komplikáciami. Inzulínová terapia je asociovaná aj s vyšším výskytom hypoglykemických epizód, ktoré zvyšujú riziko pádov, a tým prispievajú k zvýšenému riziku fraktúr [70,71]. Na druhej strane zlepšenie glykemickkej kompenzácie dosiahnutej inzulínovou terapiou viedlo k zlepšeniu diabetických komplikácií a k redukcii pádov [72].

Záver

Osteoporóza a osteoporotické fraktúry sú závažným problémom diabetikov. V rámci komplexného manažmentu diabetes mellitus treba cielene po rizikových pacientoch pátrať, včas ich identifikovať a následne správne manažovať (schéma 2). Z hľadiska diabetológie je nutné dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, pričom volíme antidiabetiká s pozitívnym či neutrálnym efektom na kosť (metformín, gliptíny a GLP1 RA). Z pohľadu osteológie sú glitazóny a sulfonylureové preparáty rizikové, podobne aj pri gliflozínach je riziko fraktúr zvýšené. Inzulínová terapia je benefičná hlavne u diabetikov s DM1T, pri ktorom prevažuje pozitívny osteoanabolický efekt inzulínu. U diabetikov s DM2T má význam hlavne s cieľom dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu avšak s ohľadom na riziko hypoglykémii, ktoré môžu zvyšovať riziko pádov. Pri manažmente osteoporózy je základom adekvátna suplementácia kalcia a vitamínu D. Z bežných antiporotík sú u diabetikov efektívne bisfosfonáty a denosumab. Taktiež u závažnej osteoporózy je možné použiť osteoanabolickú liečbu teriparatidom, ktorý je aj u diabetikov efektívny.

Autori prehlasujú, že nemajú konflikt záujmov.

Literatúra

1. Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes* 2019; 10(8): 421–445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v10.i8>>.
2. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med* 2015; 32(9): 1134–1142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12734>>.
3. Dhaliwal R, Foster NC, Boyle C et al. Determinants of fracture in adults with type 1 diabetes in the USA: Results from the T1D Exchange Clinic Registry. *J Diabetes Complications* 2018; 32(11): 1006–1011. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.016>>.
4. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral anti-diabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48(7): 1292–1299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1786-3>>.
5. Wang H, Ba Y, Xing Q et al. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(1): e024067. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024067>>.
6. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a system-

atic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 455–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S131945>>.

7. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(9): 1157–1162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/60.9.1157>>.
8. Patel S, Hyer S, Tweed K et al. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(2): 87–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-007-9082-5>>.
9. Picke A-K, Campbell G, Napoli N et al. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect* 2019; 8(3): R55-R70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EC-18-0456>>.
10. [American Diabetes Association]. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): S37-S47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S004>>.
11. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767–773. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199503233321202>>.
12. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 32–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.1.7139>>.
13. Forsén L, Meyer HE, Midthjell K et al. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42(8): 920–925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001250051248>>.
14. Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H et al. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *Int J Epidemiol* 1995; 24(4): 771–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/24.4.771>>.
15. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 2018; 29(12): 2585–2596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>>.
16. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 602–609. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3118>>.
17. Ebrahimpur M, Sharifi F, Nezhad FA et al. Effect of diabetes on BMD and TBS values as determinants of bone health in the elderly: Bushehr Elderly Health program. *J Diabetes Metab Disord* 2019; 18(1): 99–106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40200-019-00395-1>>.
18. Jackuliak P, Kužma M, Killinger Z et al. Good long-term glycemic compensation is associated with better trabecular bone score in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Physiol Res* 2019; 68(Suppl 2): S149-S156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiol-res.934304>>.
19. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305(21): 2184–2192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.715>>.
20. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV et al. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012; 27(11): 2231–2237. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1759>>.
21. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012; 27(2): 301–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.556>>.
22. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1547–1553. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.7.1547>>.
23. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*

- 1998; 280(24): 2077–2082. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>>.
24. Dagdelen S, Sener D, Bayraktar M. Influence of type 2 diabetes mellitus on bone mineral density response to bisphosphonates in late postmenopausal osteoporosis. *Adv Ther* 2007; 24(6): 1314–1320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02877778>>.
25. Inoue D, Muraoka R, Okazaki R et al. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Post Hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(2): 114–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-015-0071-9>>.
26. Johnell O, Kanis JA, Black DM et al. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764–772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.040211>>.
27. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(9): 771–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV17023>>.
28. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes* 2019; 10(5): 280–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v10.i5.280>>.
29. Schwartz AV, Pavo I, Jahangir Alam J et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone* 2016; 91: 152–158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.017>>.
30. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone* 2018; 116: 58–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.07.013>>.
31. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>>.
32. Zebaze R, Libanati C, McClunget MR et al. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2016; 31(10): 1827–1834. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr>>.
33. Napoli N, Pannaciuoli N, Vittinghoff E et al. Effect of denosumab on fasting glucose in women with diabetes or prediabetes from the FREEDOM trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34(4): e2991. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2991>>.
34. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010; 142(2): 296–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.003>>.
35. Schwartz AV, Schafer AL, Greyet A et al. Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials. *J Bone Miner Res* 2013; 28(6): 1348–1354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1865>>.
36. Fard MK, Aminorroaya A, Kachuei A et al. Alendronate improves fasting plasma glucose and insulin sensitivity, and decreases insulin resistance in prediabetic osteopenic postmenopausal women: A randomized triple-blind clinical trial. *J Diabetes Investig* 2019; 10(3): 731–737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12944>>.
37. Hayakawa N, Suzuki A. Diabetes mellitus and osteoporosis. Effect of antidiabetic medicine on osteoporotic fracture. *Clin Calcium* 2012; 22(9): 1383–1390.
38. Jackuliak P, Kuzma M, Payer J. Effect of antidiabetic treatment on bone. *Physiol Res* 2019; 68(Suppl 2): S107–S120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.934297>>.
39. Paul TV, Thomas N. Impact of oral antidiabetic agents on bone metabolism. *Indian J Med Res* 2015; 141(4): 385–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0971-5916.159244>>.
40. McCarthy AD, Cortizo AM, Sedlinsky C. Metformin revisited: Does this regulator of AMP-activated protein kinase secondarily affect bone metabolism and prevent diabetic osteopathy. *World J Diabetes* 2016; 7(6): 122–133. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v7.i6.122>>.
41. Gilbert MP, Pratley RE. The Impact of Diabetes and Diabetes Medications on Bone Health. *Endocr Rev* 2015; 36(2): 194–213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2012-1042>>.
42. Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM et al. Longer Duration of Diabetes Strongly Impacts Fracture Risk Assessment: The Manitoba BMD Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 4489–4496. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2569>>.
43. Yavropoulou M, Mousiolis A, Kolokouri V et al. Anti-diabetic treatment as an additional factor in a FRAX based evaluation of osteoporotic fracture risk. *Endocrine Abstracts* 2015; 37: EP300. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.37.EP300>>.
44. Schwartz AV. Diabetes and Metabolism of Bone. In: Danoff A (ed). *ENDO 2017: Meet-The-Professor Endocrine Case Management*. Endocrine Society: Washington, DC 2017: 63–65. ISBN 978-1879225329.
45. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 2015; 26(8): 2073–2089. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3123-0>>.
46. Lecka-Czernik B. Safety of Anti-Diabetic Therapies on Bone. *Clinical Rev Bone Miner Metab* 2013; 11(1): 49–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12018-012-9129-7>>.
47. Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: In vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 211–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090732>>.
48. Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B et al. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017; 9(3): 67–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1759720X16687480>>.
49. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(8): 1334–1342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080323>>.
50. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Current Perspectives and Gender Differences. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1615735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1615735>>.
51. Monami M, Cresci B, Colombini A et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2008; 31(2): 199–203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1736>>.
52. Lapane KL, Yang S, Brown MJ et al. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging* 2013; 30(7): 527–547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40266-013-0081-0>>.
53. Mehta S, Teigland C, Kfuri A et al. Comparative Safety of Oral Anti-diabetic Therapy on Risk of Fracture in Patients with Diabetes. In: *American Diabetes Association Scientific Sessions 2014*; 165-OR. Dostupné z WWW: <<https://professional.diabetes.org/meeting/scientific-sessions/74th-scientific-sessions-2014>>.
54. Tucker ME. Medscape Sulfonylureas May Up Fracture Risk in Diabetes, Along With TZDs. 2014. Dostupné z WWW: <<https://www.medscape.com/viewarticle/826774>>.
55. Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone mineral density and remodelling parameters in Postmenopausal diabetic women: a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(3): 305–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03784.x>>.
56. Mieczkowska A, Baslé MF, Chappard D et al. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis by a G protein-coupled receptor 40-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2012; 287(28): 23517–23526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.324814>>.
57. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(1): 32–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080486>>.
58. Fukunaga T, Zou W, Rohatgi N et al. An Insulin-Sensitizing Thiazolidinedione, Which Minimally Activates PPAR γ , Does Not Cause Bone Loss. *J Bone Miner Res* 2015; 30(3): 481–488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2364>>.

59. Ceccarelli E, Guarino EG, Merlotti D et al. Beyond Glycemic Control in Diabetes Mellitus: Effects of Incretin-Based Therapies on Bone Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4(73). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2013.00073>>.
60. Monami M, Dicembrini I, Antenore A et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34(11): 2474–2476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1099>>.
61. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015–2022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0606>>.
62. List JF, Woo V, Morales E et al. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition with Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 650–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1863>>.
63. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(11): 990–999. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x>>.
64. Kohan DE, Fioretto P, Tang W et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85(4): 962–971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.356>>.
65. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 157–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3167>>.
66. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11(5): 455–459. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001980070114>>.
67. Fowlkes JL, Clay Bunn R, Thrailkill KM. Contributions of the Insulin/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis to Diabetic Osteopathy. *J Diabetes Metab* 2011; 1(Suppl). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.S1-003>>.
68. Zhukouskaya VV, Shepelkevich AP, Chiodini I. Bone Health in Type 1 Diabetes: Where We Are Now and How We Should Proceed. *Adv Endocrin* 2014; 2014: ID 982129. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1155/2014/982129>>.
69. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M et al. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(2): 265–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0642>>.
70. Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2):133–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-016-0203-x>>.
71. Ferrari S. Diabetes and Bone. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2): 107–108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0234-y>>.
72. Quandt SA, Stafford JM, Bell RA et al. Predictors of Falls in a Multiethnic Population of Older Rural Adults With Diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(4): 394–398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/61.4.394>>.

Prínos liečby metformínom v liekových formách s predĺženým uvoľňovaním

Contribution of metformin therapy with extended release formulas

Andrej Dukát¹, Juraj Payer¹, Milan Kriška², Ján Gajdošík³, Fedor Šimko⁴

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav farmakológie a lekárskej farmakológie LF UK v Bratislave

³Neštatná ambulancia pre dospelých v Nových Zámkoch

⁴Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 27. 1. 2021

Prijaté po recenzii 1. 3. 2021

Abstrakt

Metformín je perorálne podávaný bigvanid, látka znižujúca glykémiu, ktorá sa už desaťročia používa v liečbe u pacientov s diabetes mellitus 2. typu i pri prediabetu. Na rozdiel od iných bigvanidov nevedie ku laktátovej acidóze, preto sa používa v liečbe ako liek prvej línie. Má široké použitie ako v monoterapii, tak aj v kombinovanej liečbe s viacerými antidiabetikami. Ako každé liečivo má však aj svoje vedľajšie nežiaduce účinky, ktoré sú prítomné u približne 30–40 % pacientov pri liekových formách so štandardným uvoľňovaním z perorálnej formy. Ich výskyt je možné znížiť aj voľbou farmaceutických foriem lieku s pomalým uvoľňovaním. Môže to byť užitočné pri manažmente pacienta s diabetes mellitus 2. typu ošetrovaným v primárnej praxi.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – liečba – liek s predĺženým uvoľňovaním – metformín

Abstract

Metformin is an oral biguanide hypoglycemic agent, used during decades for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes. In contrary to other biguanides it does not lead to lactate acidosis, therefore used in first line treatment. It has broad range in mono-therapy, as well as in combined treatment with other anti-diabetics. As in other used treatment modalities it has side effects present in 30–40 % of patients using standard immediate released formulas. Their incidence can be lowered with use of slow release formulas. This can be helpful in the primary care management of patient with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus – extended drug release – metformin – therapy

Úvod

Od svojho zavedenia do klinickej praxe v polovici minulého storočia si metformín našiel svoje pevné miesto v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s nadhmotnosťou a obezitou. Ak nie sú prítomné kontraindikácie k liečbe, metformín je liekom prvej voľby v tejto skupine pacientov. Táto indikácia je zakotvená aj vo všetkých odporúčaní odborných spoločností [1–3].

Mechanizmus účinku

Metformín znižuje hladinu glukózy v plazme na viacerých úrovniach svojho pôsobenia. Znižuje tvorbu glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy.

Zvyšuje citlivosť na inzulín vo svaloch zlepšením vychytávania a využitiu glukózy na periférii, okrem toho spomaľuje absorpciu glukózy v čreve [4]. Keďže nevedie ku stimulácii uvoľnenia inzulínu, nemá významné účinky vo forme hypoglykémii. Po perorálnom podaní sa metformín absorbuje počas prechodu v gastrointestinálnej mukóze (predovšetkým v proximálnom gastrointestinálnom trakte), je závislá na saturácii a je inkompletná. Farmakokinetika absorpcie nie je preto lineárna. Pri klinických dávkach lieku sa tzv. steady state (ustálený stav) plazmatické koncentrácie dosahujú 24–48 hod (vo všeobecnosti sú < 1 µg/ml). Pri meraniach v kontrolovaných klinických štúdiách vo všeobecnosti neprekračovali 5 µg/ml

ani pri použití jeho maximálnych dávok. Akokoľvek však terapeutické hladiny sú medzi 1–2 µg/ml. Metformín sa vylučuje nezmenený močom a nepodlieha hepatálnemu metabolizmu [5,6]. Medzi najčastejšie vedľajšie účinky liečby patria hnačka, nauzea, bolesť v epigastriu, zvracanie a abdominálna bolesť [7,8]. V literatúre sa ich častota výskytu popisuje medzi 30–40 % [4,9].

Liekové formy metformínu

Doposiaľ sa vo všeobecnosti v klinickej praxi používala iba lieková forma so štandardným uvoľňovaním (Immediate Release – IR) pri užívaní 1- až 3-krát denne v jednotlivých dávkach tabliet 500, 850 a 1 000 mg. Okrem tabliet sa v klinickej praxi používala aj prášková forma, ktorá bola navrhnutá z dôvodu veľkosti tabliet. Tieto sa ťažšie prehľadali, zvlášť staršími pacientami a u pacientov s dysfágiou.

Pri liečbe sa dosiahla väčšia kompliance liečby, a tým aj lepšia kontrola glykémie [10]. Okrem tohto dôvodu bol aj ďalší dôvod – výskyt vedľajších nežiaducich účinkov liečby metformínom zo strany gastrointestinálneho traktu, ktoré viedli ku potrebe zavedenia liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním z polymérovej matrix (eXtended Release – XR) do klinickej praxe [11].

Súčasnú dve liekové formy metformínu – IR a XR v klinickej praxi sú porovnateľné z hľadiska účinnosti, vo svojich farmakokinetických vlastnostiach sa ale významne navzájom líšia. XR-forma má vyššiu biologickú dostupnosť a predĺžený čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (C_{max}) po jedle v porovnaní so stavom nalačno [12]. Terapeutické okno metformínu je medzi 1 000–2 000 ng/ml [12]. Priemerná C_{max} pri IR-metformíne je 1 950 ng/ml, čo je blízko ku hornej hranici, a teda je možné ju často v steady state prekročiť. Rozpad trvá 10 hodín do dosiahnutia > 80 % pri XR-forme, na rozdiel od 30 minút do dosiahnutia 83 % pri IR-forme [12]. Tento fakt vysvetľuje rozdiel vo vyššom výskyte vedľajších nežiaducich účinkov pri liečbe metformínom pri IR-liekových formách, preto sa teda formy XR pri liečbe lepšie tolerujú [13]. Znásanlivosť liečby je významným faktorom úspešnosti liečby pri porovnateľných polčasoch liečiva [12,13].

Je všeobecne akceptované a ukazuje sa, že pomalé uvoľňovanie oproti štandardnému prináša niektoré výhody, ktoré v krátkom prehľade pripomenieme. Ich viaceré výhody môžu pomôcť praktickému lekárovi dosiahnuť lepšiu adhérenciu a compliance pri liečbe metformínom, keďže dnes patrí do jeho armamentária ako liek prvej voľby pri DM2T. Môže mu pomôcť aj pri výskyte vedľajších účinkov liečby metformínom tak, že nemusí hneď odoslať takéhoto pacienta ku špecialistovi diabetológovi, zvlášť ak sa jedná o nekomplikovaného pacienta a stavy s prediabetom.

Porovnanie liečby pri štandardnom a pomalom uvoľňovaní metformínu

Priamych porovnávacích štúdií týchto foriem liečby (head-to-head) u pacientov s diabetes mellitus v medi-

cíne dôkazov nie je mnoho. Porovnávacie štúdie totiž viac sledovali rozdiely v liekových formách metformínu, ale u zdravých, u ktorých rozdiely neboli významné [13]. Klinickú relevanciu majú hlavne niektoré sledované parametre: telesná hmotnosť, glykemická kontrola, inzulínová rezistencia, profil lipidov, niektoré markery, ako sú adipocytokíny, markery zápalu, či vedľajšie nežiaduce účinky liečby.

Antropometrické ukazovatele: Po liečbe týmito liekmi počas 6 mesiacov dochádza ku porovnateľným ukazovateľom v telesnej hmotnosti, BMI a obvodu pásu [14].

Glykemická kontrola: Po 3-mesačnej liečbe obe formy týchto liekov dosiahli porovnateľné zníženie HbA_{1c} a postprandiálnej glykémie. Avšak počas 6 mesiacov liečby metformín s po-malým uvoľňovaním preukázal väčší pokles HbA_{1c} , postprandiálnej glykémie i glykémie nalačno v porovnaní s východiskovými hodnotami ($p < 0,01$) a v porovnaní medzi jednotlivými liekmi navzájom so štandardnou liečbou ($p < 0,05$) [15].

Inzulínová rezistencia: Podobne ako je tomu pri kontrole glykémie, po 6 mesiacoch liečby metformínom s pomalým uvoľňovaním dochádza ku významnejšiemu poklesu indexu HOMA a plazmatickej hladiny inzulínu v porovnaní s východiskovými hodnotami ($p < 0,01$) a v porovnaní navzájom so štandardnou liečbou ($p < 0,05$) [16].

Lipidový profil: Ku významnejšiemu zníženiu hladín celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu oproti východiskovým hladinám a v porovnaní so štandardnou liekovou formou dochádza pri liečbe metformínom s predĺženým uvoľňovaním ($p < 0,05$) [17]. Kým hladiny HDL-cholesterolu sa pri liečbe oboma formami nemenili, hladina triacylglycerolov klesla pri liečbe metformínom s riadeným uvoľňovaním významne ($p < 0,05$) [14,17]. Tieto zmeny v lipidovom spektre môžu mať potom aj svoj vplyv na hladiny glykemických faktorov.

Markery aterosklerózy: Hladiny vysoko citlivého C-reaktívneho proteínu (hsCRP) a tumor nekrotizujúceho faktora (TNF α) i vaspínu významne poklesli ($p < 0,05$), kým štandardná liečba uvedené markery štatisticky významne neovplyvňuje. Metformín s pomalým uvoľňovaním zvyšuje aj hladiny visfatínu ($p < 0,05$) [14,18]. Keďže sa tento viaže na inzulínové receptory s podobnou afinitou (ale na vzdialenejšie miesta ako inzulín), môže sa potom podieľať na účinkoch zvyšujúcich jeho citlivosť [18,20].

Vedľajšie nežiaduce účinky: Ich výskyt bol konzistentne nižší pri liečbe metformínom s po-malým uvoľňovaním v porovnaní so štandardnou liečbou metformínom v krátkodobej liečbe 3 mesiacov ($p < 0,05$) i dlhšom trvaní liečby 6 mesiacov ($p < 0,01$) [14,21].

Adhérenca ku liečbe: Pri hodnotení pohľadu pacienta na liečbu týmito dvoma druhmi liečby metformínov (štandardné dotazníky SF-36 Health Survey a DQoL/Mod) pacienti hodnotili liečbu metformínom s pomalým uvoľňovaním z ich pohľadu ako lepšiu, čo prispievalo aj ku ich lepšej kvalite života [14,22]. V hodnotení percepcie hypoglykémie a hyperglykémie neboli refe-

rované rozdiely medzi týmito druhmi metformínovej liečby [23].

Záver

Liekové formy metformínu s pomalým uvoľňovaním, ktoré boli pomerne nedávno zavedené do klinickej praxe [24], prinášajú niekoľko užitočných výhod pre primárnu klinickú prax [25,26]:

- možnosť podávania lieku iba 1-krát denne
- lepšia tolerabilita liečby (adherencia predstavuje významný vzostup zo 62 % na 81 %, $p < 0,0001$)
- významne sa tým zlepšuje účinnosť liečby
- významne klesá výskyt vedľajších nežiaducich účinkov liečby (gastrointestinálnych: $p < 0,0001$, negastrointestinálnych: $p < 0,0046$); ich výskyt bol hnačka (1 %), dyspepsia (0,7 %), nauzea (0,6 %) a meteorizmus (0,5 %)
- zvýšená kompliance k liečbe u pacientov s diabetes mellitus, než je tomu pri konvenčných liekových formách daného lieku
- dosiahnutá významne lepšia glykemická kontrola u pacientov znižuje variabilitu ich glykémie (glykémia nalačno: $p < 0,0020$, HbA_{1c} : $p < 0,001$)

Autor prehlasuje, že nemá konflikt záujmov.

Literatúra

1. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Amer Coll Cardiol* 2019; 74(10): 1376–1414. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.009>>.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycaemia 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. *Diab Care* 2015; 38(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2441>>.
3. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 2003; 63(18): 1879–1894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200363180-00001>>.
4. Idkaidek N, Arafat T, Melhim M et al. Metformin IR versus XR Pharmacokinetics in Humans. *J Bioequivalence Bioavailab* 2011; 3(10): 233–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/jbb.1000092>>.
5. Galajda P, Mokáň M. Problematika etiopatogenézy a diagnostiky metabolického syndrómu. *Diab Obez* 2004; 4(7): 39–40.
6. Informácie dostupné z WWW: <<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/ArrowMetformintab.pdf>>.
7. Schroner Z, Haluzík M, Mráz M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. Typopress: Košice 2017. ISBN 978–80–8129–073–2.
8. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metabol Syndrome* 2010; 2:16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-2-16>>.
9. Mokáň M, Martinka E, Galajda P (eds). Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Vydavateľstvo P+M: Martin 2008: ISBN 9788096971398.
10. Chacra AR. Evolving metformin treatment strategies in type-2 diabetes: from immediate-release metformin monotherapy to extended-release combination therapy. *Am J Ther* 2014; 21(3):198–210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e318235f1bb>>.
11. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(12): 1797–1805. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2012.705829>>.
12. Idkaidek N, Arafat T, Melhim M et al. Metformin IR versus XR Pharmacokinetics in Humans. *J Bioequivalence Bioavailab* 2011; 3(10): 233–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/jbb.1000092>>.
13. Timmins P, Donahue S, Meeker J et al. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(7): 721–729. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200544070-00004>>.
14. Derosa G, D'Angelo A, Romano D et al. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Design Develop Ther* 2017; 11: 1481–1488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S131670>>.
15. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12(2): 235–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01206.x>>.
16. Derosa G, Catena G, Gaudio G et al. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markers in the progression of diabetes in obese patients (The RESISTIN trial). *Cytokine* 2020; 127: 154947. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154947>>.
17. Jabbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2011; 123(1): 15–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2011.01.2241>>.
18. Hug C, Lodish HF. Visfatin: a new adipokine. *Science* 2005; 307(5708): 366–367. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1106933>>.
19. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307(5708): 426–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1097243>>. Retraction in Retraction: *Science* 2007; 318(5850): 565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.318.5850.565b>>.
20. Ruotsalainen E, Vauhkonen I, Salmeniemmi U et al. Markers of endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated in the offspring of type 2 diabetic subjects. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 271–277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.04.021>>.
21. Schwartz S, Fonseca V, Berner B et al. Efficacy, tolerability and safety of novel once-daily XR metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(4): 759–764. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1967>>.
22. Melikian C, White TJ, Vanderplas A et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24(3): 460–467. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)85047-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(02)85047-0)>.
23. Donnelly LA, Morris AD, Pearson AR. Adherence in patients from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(4): 338–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00973.x>>.
24. Stepensky D, Friedman M, Srour W et al. Preclinical evaluation of pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for oral CR metformin formulation. *J Control Release* 2001; 71(1): 107–115. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0168-3659\(00\)00374-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-3659(00)00374-6)>.
25. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
26. Standards of Medical Care in Diabetes 2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2021; 39(1): 14–43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/cd21-as01>>.

Deintenzifikácia liečby pacienta s diabetes mellitus 2. typu môže mať benefitný účinok

De-intensification of treatment in patient with diabetes mellitus could be beneficial

Peter Jackuliak

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH | peter.jackuliak@fmed.uniba.sk | www.uniba.sk

Doručené do redakcie 20. 4. 2021

Prijaté po recenzii 26. 4. 2021

Abstrakt

Fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a agonistu receptorov GLP1 je možné považovať za efektívnu a bezpečnú voľbu intenzifikácie nedostatočnej liečby bazálnym inzulínom, ako aj zdôvodnenej „deintenzifikácie“ pri predošlej liečbe viacerými dennými podaniami inzulínu, a to aj u pacientov s neuspokojivou glykemickou kontrolou a vysokými dávkami inzulínu. Článok prináša prehľad poznatkov o mechanizme deintenzifikácie liečby využitím fixných kombinácií antidiabetík.

Kľúčové slová: bazálny inzulín – deintenzifikácia liečby – GLP1 RA

Abstract

The fixed combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist can be considered as effective and safe choice for intensifying of treatment. As well it can be justifiable for de-intensification in patient treated with multiple daily insulin injections, including in patients with not bad glucose control and with high insulin doses. The article provides an overview of the knowledge on the mechanism for de-intensifying the treatment using fixed combination of antidiabetic drugs.

Key words: basal insulin – de-intensification of treatment – GLP1 RA

Úvod

Prístup v liečbe pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu (DM2T) sa za posledné desaťročia dramaticky zmenil. Včasná diagnostika s následným nasadením účinnej liečby a prístupom „treat-to-target“ zabezpečila účinnejšiu kontrolu glykémie a oddialenie rozvoja diabetických komplikácií. V liečbe každého diabetika je dôležité stanovenie terapeutických cieľov s ohľadom na vek, klinický stav, dĺžku trvania diabetu, prítomnosť komorbidít a. i. Podľa konceptu „treat-to-target“ („liečba k cieľu“) je dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie, s nízkym rizikom hypoglykémie a čo najlepšieho ovplyvnenia kardiometabolického rizika „konkrétneho“ pacienta. Súčasťou konceptu je samozrejme pravidelné monitorovanie pacienta s prípadnou efektívnou úpravou liečby [1–3]. V konceptoch medzinárodných odporúčaní sa doteraz diskutovalo najmä o správne načasovanej intenzifikácii liečby, voľbe správnych a efektívnych kombinácií liečiv (či už perorálnych antidiabetík a/alebo inzulínu). Napriek

dodržaniu všetkých odporúčaní mnohí pacienti nedosahovali „stanovené ciele glykemickej kontroly“. Vzhľadom na progresívny rozvoj medikácií a stále novým poznatkom sa v súčasnosti začína hovoriť a do klinickej diabetologickej praxe zavádzať aj termín „deescalácia“ alebo „deintenzifikácia“ liečby.

Deescalácia liečby je termín na označovanie stratégie antibiotickej liečby, kedy sa začína vysokou účinnou dávkou širokospektrálneho antibiotika a po identifikácii kmeňa sa liečba podľa výsledku mikrobiologického vyšetrenia zmení na vhodné účinné úzkospektrálne antibiotikum [4]. V analógii k liečbe diabetu sa tento termín chápe ako stratégia **deintenzifikácie liečby**, t. j. redukcia počtu antidiabetík, eventuálne prechod na „predchádzajúci krok“ intenzifikácie liečby (možno v inej kombinácii a pod) alebo simplifikácia podávania liečby. Postup deescalácia/deintenzifikácie liečby sa v diabetológii využívala už viac rokov. Bola indikovaná u pacientov s DM2T po bariatrickej operácii, ďalej u pacientov so signifikant-

ným poklesom hmotnosti, u pacientov so zhoršením obličkových funkcií, u starších polymorbidných diabetikov, pri sociálnej deprivácii či na prechodné obdobie počas špecifických situácií [5].

Metóde deintenzifikácie/deeskalácie liečby pri neuspokojivo kompenzovaných diabetikoch sa ale v dennej klinickej praxi častokrát vyhýbame. Je to ale nový princíp klinickej diabetológie určený najmä pre pacientov na intenzifikovaných inzulínových režimoch s neuspokojivou metabolickou kompenzáciou [6,7]. O deintenzifikácii/deeskalácii liečby sa začalo hovoriť najmä v súvislosti s používaním fixných kombinácií inzulínu a GLP1RA.

Kombinácia GLP1 RA a bazálny inzulín

Liečba bazálnym inzulínom je efektívny spôsob kontroly glykémie po zlyhaní liečby perorálnymi antidiabetikami (PAD). Avšak táto liečba má svoje limity, ktoré vrcholia po dosiahnutí dennej dávky inzulínu 0,5 IU/kg telesnej hmotnosti za deň. Ďalšie zvyšovanie dávky bazálneho inzulínu už obvykle nevedie k efektívnej úprave, nakoľko dominanciu preberajú postprandiálne glykémie [8].

Ak je bazálny inzulín titrovaný na cieľovú hladinu glukózy v krvi nalačno alebo ak je dávka > 0,5 IU/kg/deň s indikáciou potreby inej liečby a glykovaný hemoglobín zostáva nad cieľovou hodnotou je možné aj podľa odporúčaní zvážiť prechod na kombinovanú injekčnú liečbu. Tento prístup môže používať agonistu GLP1-receptorov (GLP-1 RA) pridaného k bazálnemu inzulínu, alebo viacnásobné dávky inzulínu. Kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1 RA má v porovnaní s intenzívnejšími režimami podávania inzulínu účinky na znižovanie glukózy a zároveň nižšie prírastky hmotnosti a nižší výskyt hypoglykémii [9,10]. Dokonca existuje štúdia (DUAL VIII), ktorá naznačuje väčšiu trvanlivosť glykemického účinku v porovnaní s pridaním samotného bazálneho inzulínu [11]. K dispozícii sú dva rôzne produkty s dvojkombináciou obsahujúce bazálny inzulín plus GLP1 RA – inzulín glar-

gín + lixisenatid (IGlarLixi) a inzulín degludek + liraglutid (IDegLira).

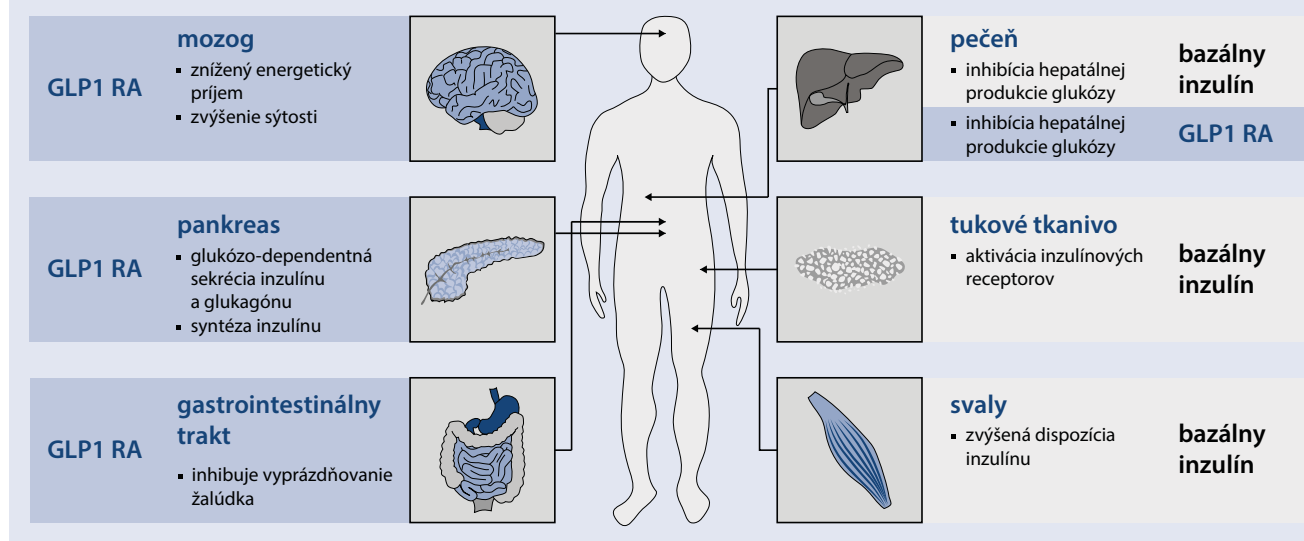
Kombinovaná liečba bazálnym inzulínom a GLP1 RA má totiž viacero fyziologických ako aj praktických klinických výhod. Medzi fyziologické výhody kombinácie patrí najmä synergické dopĺňanie sa účinkov na riešenie viacerých patofyziologických defektov (schéma). Bazálny inzulín šetrí sekréciu vlastného inzulínu, potláča endogénnu hepatálnu produkciu glukózy a stimuluje vychytávanie glukózy svalom, obzvlášť v postprandiálnom stave [12]. GLP1 RA stimuluje vlastnú sekréciu inzulínu fyziologickou cestou – teda v poradí pečeň, periféria, potláča hepatálnu produkciu glukózy aj supresiu glukagónu a spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím spomaľuje a oploštuje postprandiálny vzostup glykémie [13,14].

Kombinácia bazálneho inzulínového analógu s agonistom GLP1-receptorov (GLP1 RA) v jedinej forme je logickým spôsobom využitia najlepších vlastností každej zložky, pričom sa zároveň minimalizujú vedľajšie účinky spojené s každou z nich, keď sa používa samostatne [17]. Najmä bazálna zložka inzulínu umožňuje kontrolu hladín glykémie nalačno (Fasting Plasma Glucose – FPG), zatiaľ čo GLP1 RA poskytuje dodatočnú kontrolu postprandiálnej glukózy s výraznejším znížením pozorovaným pri krátkodobých agonistoch GLP1-receptorov [18]. Z bezpečnostného hľadiska prínos kombinácie zahŕňa zníženú mieru hypoglykémie a úsporný účinok na hmotnosť a inzulín v porovnaní so samotným bazálnym inzulínom a znížené vedľajšie účinky na gastrointestinálny trakt v porovnaní so samotným agonistom GLP1 RA [19].

Kombinovaný preparát IDegLira

IDegLira je fixná kombinácia inzulínu degludek 100 IU/ml a 3,6 mg/ml liraglutidu: 1 jednotka kombinovaného preparátu obsahuje 1 IU inzulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu. Klinické štúdie ukázali, že farmakokinetické účinky jednotlivých zložiek IDegLira sú zachované v ich kombi-

Schéma | Patofyziologický mechanizmus pôsobenia kombinácie GLP1 RA a inzulínu [12,15,16]



novanom prípravku [20]. Odporúča sa, aby sa IDegLira podávala každý deň v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla. V rámci 3 DUAL štúdií bola počiatočná dávka 10 jednotiek pre IDegLira (10 IU inzulínu degludek + 0,36 mg liraglutidu) s titráciou do maximálnej dávky 50 jednotiek (50 IU inzulínu degludek + 1,8 mg liraglutidu) [17,21,22]. V štúdiách DUAL I a DUAL IV sa použil režim titrácie 2-krát týždenne, zatiaľ čo v štúdiu DUAL VI sa porovnávali režimy titrácie 1-krát a 2-krát týždenne, ale obidve skupiny štúdie použili rovnaký algoritmus titrácie. Priemerná dávka IDegLira v pozorovacej európskej retrospektívnej štúdiu liečby IDegLira (EXTRA – European Xultophy Treatment Retrospective Audit) po 6 mesiacoch liečby bola 32 jednotiek [23]. S cieľom kompenzovať relatívny nedostatok monitorovania a sledovania v klinickej praxi v porovnaní s klinickými skúškami boli pacienti zaradení do jednoramennej prospektívnej pozorovacej štúdie v jedinej švajčiarskej praxi poučení, aby upravili svoju dávku IDegLira 1-krát týždenne po 4 jednotkách [24].

Intenzifikácia liečby použitím IDegLira

Štúdia, ktorá porovnávala efekt pridania prandiálneho inzulínu vs pridanie IDegLira pacientom s nedostatočne kontrolovaným DM2T bola štúdia programu DUAL VII [25]. Jednalo sa fázu 3b u pacientov s nekontrolovaným DM2T na liečbe inzulínom glargín (IGlar U100) 20–50 IU denne a metformíne. Pacienti boli randomizovaní do ramena IDegLira alebo IGlar U100 a inzulín aspart 4-krát alebo menej denne [25]. Efekt liečby IDegLira bol rovnaký ako intenzifikácia liečby (porovnateľný pokles HbA_{1c} z 8,2% na 6,7%), avšak v ramene IDegLira bol nižší výskyt hypoglykémii (RR 0,39 [95% CI 0,29, 0,51] vs RR 0,11 [95% CI 0,08, 0,17]). Pacienti na liečbe IDegLira mali pokles hmotnosti (-3,6 kg [95% CI -4,2, -2,9]), pričom pacienti liečení v režime „bazál-bolus“ mali prírastok hmotnosti.

Deintenzifikácia liečby použitím IDegLira

Efekt deintenzifikácie preukázala štúdia DUAL II Japan. Išlo o 26-týždňovú randomizovanou štúdiu fázy 3a, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť IDegLira s degludekom u 210 japonských pacientov s DM2T, ktorí neboli dostatočne metabolicky kontrolovaní pri liečbe premixovaným alebo bazálnym inzulínom [26]. Bola to prvá post hoc štúdia hodnotenia efektu prechodu z premixovaného inzulínu na IDegLiru u pacientov s neuspokojivo kompenzovaným DM2T. Preukázala zlepšenie hladín glykovaného hemoglobínu, či už pri prechode z mixovaného inzulínu: 8,26 % (0,73) na začiatku vs 6,68 % (0,93) na konci 26. týždňa, alebo bazálneho inzulínu – 8,81 % (0,91) vs 6,64 % (0,72). Benefitom bol aj pokles hmotnosti pacientov, v ramene IDegLira o 1,5 kg (2,9) vs premixovaný inzulín o 0,3 kg (3,7). Priemerná dávka IDegLira na konci štúdie bola 34,2 jednotiek (34,2 IU inzulínu degludek + 1,2 mg liraglutidu).

Výsledky sú v súlade s výsledkami primárnej analýzy, ktorá preukázala vyššiu zmenu HbA_{1c} v porovnaní

s IDegLira oproti degludecu a bez ohľadu na predbežný inzulínový režim (premixovaný alebo bazálny inzulín) [27]. Avšak táto post-hoc analýza preukázala numericky väčšie zníženie HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote. Ďalším zistením bolo, že u pacientov, ktorí boli predtým liečení premixovaným inzulínom, došlo k väčšiemu poklesu telesnej hmotnosti (alebo menšiemu prírastku telesnej hmotnosti) ako u pacientov, ktorí boli predtým liečení bazálnym inzulínom.

Iná práca skúmala efekt zmeny na IDegLira u dospelých s DM2T vo veku 64,06 ± 10,24 rokov s BMI 33,53 ± 6,90 kg/m² na intenzifikovanom inzulínovom režime s priemernou celodennou dávkou inzulínu 43,31 ± 10,99 IU/deň a trvaním DM 10,84 ± 7,50 rokov. Predchádzajúce inzulíny boli zastavené a začal sa podávať IDegLira. Pacienti titrovali IDegLiru tak, aby sa dosiahla koncentrácia glukózy v krvi < 6 mmol/l [28]. Po priemernom období sledovania 99,2 dní sa HbA_{1c} znížil o 0,30% (p < 0,0001), telesná hmotnosť sa znížila o 3,11 kg (p < 0,0001). Po 3 mesiacoch liečby bola priemerná dávka IDegLira. Táto práca potvrdila, že kombinovaná liečba IDegLira ± metformín je bezpečná a vo všeobecnosti dobre tolerovaná.

Výhody fixnej kombinácie na manažment

Nízka adhérenca k antidiabetickej liečbe je vážnym problémom v klinickej praxi, pretože je spojená s menším znížením hladín glykovaného hemoglobínu, zvýšením počtu návštev lekára a hospitalizácií a tiež dlhšou hospitalizáciou [29].

Inzulínoterapia v režime „bazál-bolus“ (alebo teda MDI) je spojená s vyššou záťažou pacienta a nižším dodržiavaním v porovnaní s jednoduchšími režimami. Pacienti s DM2T užívajúci len bazálny inzulín s väčšou pravdepodobnosťou zotrvali na inzulínoterapii v porovnaní s pacientmi užívajúcimi režimy „bazál-bolus“, miera prerušenia bola 28,7 % vs 35,4 % po 12 mesiacoch liečby [30].

Post hoc analýza skúmala rozdiel medzi liečbou preparátom IDegLira a intenzifikovaným inzulínovým režimom „bazál-bolus“ u pacientov v štúdiu DUAL VII [31]. Praktickými klinickými výhodami kombinácie je v porovnaní viacerými podaniami inzulínu potreba menej striktného prepočítavania sacharidov a časového rozloženia jedál, nižšia potreba selfmonitoringu, menej nárokov na riešenie fyzickej aktivity, menšie riziko opomenutia a omylov, ale najmä nižšie riziko hypoglykémie, prírastku na hmotnosti, lepšia adhérenca k liečbe a lepšia kvalita života [28,32].

Záver

Kombinované prípravky bazálneho inzulínového analógu a GLP1 RA majú v súčasnej diabetológii mnohé klinické výhody (t. j. kontrolu glykémie nalačno a postprandiálnej glykémie) a minimalizujú vedľajšie účinky každej zložky pri individuálnom použití. V dôsledku toho sú spojené s významne vyšším znížením glykovaného hemoglobínu v porovnaní s niektorou z ich príslušných zložiek, nižšou mierou hypoglykémie a znížením hmotnosti v porovnaní s ich príslušnými základnými

zložkami inzulínu a nižšou mierou gastrointestinálnych vedľajších účinkov v porovnaní s ich príslušnými zložkami agonistov GLP1-receptorov. Prípravok IDegLira je tiež spojený s inzulínom šetriacim účinkom v porovnaní s inzulínom degludek používaným samostatne.

Táto liečba už dlhšie ponúka vhodnú možnosť zintenzívnenia pri jednej dennej injekcii (bazálneho inzulínu), a preto sú aj vhodnou možnosťou pre pacientov, ktorí sa zdráhajú začať zložitejší režim, alebo pre tých, ktorí sa snažia dodržiavať svoj súčasný režim. Okrem toho pri prechode z perorálnych antidiabetík sa titrácia môže vykonať 1-krát alebo 2-krát týždenne pomocou jednoduchého algoritmu.

Na základe platných indikačných obmedzení vydaných Ministerstvom zdravotníctva SR sa hraená liečba IDegLira môže indikovať u pacientov s nedostatočne kompenzovaným DM2T ($HbA_{1c} > 7\%$ DCCT), ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín. Čiže je možná aj zmena liečby pacientov s intenzifikovaným inzulínovým režimom. Deintenzifikáciu by sme mali v klinickej praxi oveľa viac využívať. Napriek prvotnej skepse a obave s markantného zníženia dávky inzulínu môžeme v priebehu krátkého obdobia dosiahnuť zlepšenie kompenzácie, pokles hmotnosti, zníženie rizika hypoglykémii a zlepšenie kvality života pacienta. Pri prechode z liečby inzulínom je odporúčaná počiatočná dávka lieku IDegLira 16 dávkovacích jednotiek (16 jednotiek inzulínu degludeku a 0,6 mg liraglutidu). Odporúčaná počiatočná dávka sa nemá prekračovať ani pri princípe deintenzifikácie liečby. Počas zmeny liečby a v nasledujúcich týždňoch sa odporúča dôsledné monitorovanie glukózy. Samozrejme v úvodných dňoch môže byť prítomná hyperglykémia, s ktorou treba rátať a mal by byť o tom informovaný aj pacient aby nedošlo k jeho sklamaniu a zníženiu adhérencie k danej liečbe. Základom k úspechu je práve intenzívnejšia titrácia liečby na cieľové hodnoty glykémie medzi 4–5 mmol/l a dávky IDegLira 30–50 jednotiek. Ak pacient užíva metformín, ten sa ponecháva a rovnako sa ponechávajú aj inhibítory SGLT2. Liečba ostatnými antidiabetikami sa odporúča ukončiť, a to buď preto, že sa nepredpokladá žiadna pridaná hodnota (napríklad pri inhibítoroch DPP4), alebo by sa zvyšovalo riziko nežiaducich účinkov, ako sú retencia tekutín pri glitazónoch, alebo riziko hypoglykémie pri sulfonylureových derivátoch a pod.

Diabetológia prechádza posledné roky výraznou zmenou, máme nové účinné preparáty, máme nové algoritmy, ktoré majú patofyziologické opodstatnenie komplexného manažmentu diabetu 2. typu, sú overené v klinických štúdiách, a preto nebojme sa ich implementovať aj do našej praxe.

Článok vyšiel s podporou spoločnosti Novonordisk Slovakia s.r.o.

Literatúra

1. Wangnoo SK, Sethi B, Sahay RK et al. Treat-to-target trials in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18(2): 166–174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.129106>>.
2. White RD. The treat-to-target A1C approach to control type 2 diabetes and prevent complications. *Adv Ther* 2007; 24(3): 545–559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02848777>>.
3. Garber A. Treat-to-Target Trials: Uses, Interpretation, and Review of Concepts. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(3): 193–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12129>>.
4. Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin* 2011; 27(1): 149–162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.09.009>>.
5. Jermendy G. [De-escalation of antihyperglycemic treatment in patients with type 2 diabetes – when less is more]. *Orv Hetil* 2019; 160(31): 1207–1215. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1556/650.2019.31488>>.
6. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treatment Deintensification Is Uncommon in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(4): e003514. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003514>>.
7. Hart HE, Rutten GE, Bontje KN et al. Overtreatment of older patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(4): 1066–1069. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13174>>.
8. [American Diabetes Association]. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S111–S124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S009>>.
9. Maiorino MI, Chiadini P, Bellastella G et al. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2017; 40(4): 614–624. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1957>>.
10. Eng C, Kramer CK, Zinman B et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 384(9961): 2228–2234. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61335-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61335-0)>.
11. Aroda VR, González-Galvez G, Randi Grøn R et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(8): 596–605. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30184-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30184-6)>.
12. Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med* 2011; 123(4): 17–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2300>>.
13. Hinnen D, Kruger DF. Cardiovascular risks in type 2 diabetes and the interpretation of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 447–455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S188705>>.
14. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr* 2017; 30(3): 202–210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/ds16-0026>>.
15. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131–2157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>>.
16. Moreira RO, Cobas R, Lopes Assis Coelho RC. Combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist: is this the end of basal insulin alone in the treatment of type 2 diabetes? *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: 26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13098-018-0327-4>>.
17. Gough SC, Bode BW, Woo VC et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(10): 965–973. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12498>>.
18. Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I et al. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor

- Agonists. *Diabetes Ther* 2015; 6(3): 239–256. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-015-0127-x>>.
19. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther* 2017; 8(1): 101–114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0218-3>>.
20. Kapitza C, Bode B, Ingwersen HS et al. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(12): 1369–1377. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcph.549>>.
21. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med* 2017; 34(2): 189–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13256>>.
22. Harris SB, Kocsis G, Prager R et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(6): 858–865. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12892>>.
23. Price H, Blüher M, Prager R et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(4): 954–962. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13182>>.
24. Sofra D. Glycemic Control in a Real-Life Setting in Patients with Type 2 Diabetes Treated with IDegLira at a Single Swiss Center. *Diabetes Ther* 2017; 8(2): 377–384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-017-0234-y>>.
25. Billings LK, Doshi A, Didier Gouet D et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 1009–1016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1114>>.
26. Watada H, Ross Agner BF, Doshi A et al. IDegLira Improves Glycemic Control in Japanese Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes on Premixed Insulin Therapy. *Diabetes Ther* 2020; 11(1): 331–339. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-00730-y>>.
27. Watada H, Kaneko S, Komatsu M et al. Superior HbA1c control with the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with a maximum dose of 50 units of insulin degludec in Japanese individuals with type 2 diabetes in a phase 3, double-blind, randomized trial. *Diabetes, Obes Metab* 2019; 21(12): 2694–2703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13859>>.
28. Taybani Z, Bótyik B, Katkó M et al. Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2019; 10(5): 1869–1878. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-0673-8>>.
29. Boye KS, Curtis SE, Lage MJ et al. Associations between adherence and outcomes among older, type 2 diabetes patients: evidence from a Medicare Supplemental database. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1573–1581. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S107543>>.
30. Roussel R, Charbonnel B, Behar M et al. Persistence with Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes in France: An Insurance Claims Study. *Diabetes Ther* 2016; 7(3): 537–549. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0185-8>>.
31. Miller E, Doshi A, Grøn R et al. IDegLira improves patient-reported outcomes while using a simple regimen with fewer injections and dose adjustments compared with basal-bolus therapy. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(12): 2643–2650. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13851>>.
32. Wysham CH, Campos C, Kruger D. Safety and Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) and Insulin Glargine U100/Lixisenatide (iGlarLixi), Two Novel Co-Formulations of a Basal Insulin and a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, in Patients With Diabetes Not Adequately Controlled on Oral Antidiabetic Medications. *Clin Diabetes* 2018; 36(2): 149–159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/cd17-0064>>.

Populačné rozdiely v prevalencii diabetes mellitus, jeho rizikových faktorov a komplikácií

Population differences in the prevalence of diabetes mellitus, its risk factors and complications

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

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

Doručené do redakcie 22. 3. 2021

Prijaté po recenzii 15. 4. 2021

Abstrakt

Diabetes mellitus je heterogénne ochorenie s určitými populačnými rozdielmi v prevalencii, etiopatogenéze a rizikových faktoroch diabetu a jeho chronických komplikácií. Prevalencia autoimunitného diabetes mellitus typu 1 závisí hlavne od geografickej distribúcie HLA-génov. Svetové populácie (africká, juhoázijská, východoázijská) sa v porovnaní s európskou líšia v rizikových faktoroch a patofyziologických mechanizmoch diabetes mellitus 2. typu, ako aj v predispozícii k jeho mikrovaskulárnym a makrovaskulárnym komplikáciám. Tieto rozdiely v svetových populáciách si vyžadujú špecifický prístup v liečbe, vrátane voľby optimálnych antidiabetických liekov, indikácie včasnej inzulínovej liečby a skoršej potreby inzulínovej pumpy.

Kľúčové slová: antidiabetická liečba – diabetes mellitus – dysfunkcia B-buniek – inzulínová rezistencia – kardiovaskulárne rizikové faktory – populačné rozdiely

Abstract

Diabetes mellitus is heterogenous disease with certain population differences in prevalence, etiopathogenesis and risk factors of diabetes and its chronic complications. Prevalence of autoimmune type 1 diabetes mellitus depends mainly of geographical distribution of MHC genes. World populations (Africans, South and East Asians) differs in risk factors and pathophysiological mechanisms of type 2 diabetes mellitus, as well as in predisposition to its microvascular and macrovascular complications compared to European population. These differences in world populations require specific approach to treatment, including the choice of optimal antidiabetic drugs, indications of early insulin treatment and earlier requirement of insulin pump.

Key words: antidiabetic treatment – B-cells dysfunction – cardiovascular risk factors – diabetes mellitus – insulin resistance – population differences

Úvod

Jedným z hlavných cieľov súčasnej diabetológie je individualizácia liečby „šitej na mieru pacienta“. Z klinickej praxe vieme, že existujú určité individuálne rozdiely v účinnosti antidiabetickej liečby, jej znášanlivosti a najmä v rýchlosti vzniku diabetických komplikácií. Je ešte veľa neznámeho v poznaní týchto individuálnych rozdielov. Jednou z možností ich poznania je štúdium populačných rozdielov v etiopatogenéze diabetes mellitus, jeho rizikových faktorov a komplikácií.

Kým pri autoimunitnom diabetes mellitus 1. typu (DM1T) jeho prevalencia závisí hlavne od geografickej distribúcie HLA-alel, pri diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je situácia zložitejšia. Preto sú zaujímavé údaje o rozdieloch v prevalencii DM2T a jeho kardiovaskulárneho (KV) rizika medzi hlavnými svetovými populáciami – africkou a ázijskou v porovnaní s európskou [1]. V tomto prehľadovom článku sme sa zamerali na porovnanie niektorých svetových populácií – africkej, juhoázijskej a východoázijskej, v čom sa líšia od európskej, v zmysle etiopatogenézy diabetu, jeho mikrovaskulárnym a makrovaskulárnym

komplikácií, ako aj určitých rozdieloch v terapeutickom prístupe.

Africká (negroidná) populácia

Afričania patria medzi populácie s vyšším diabetogénnym rizikom, ktoré je u afroamerickej populácie 2-násobne vyššie v porovnaní s beloškou americkou populáciou. Na rozdiel od európskej populácie sa u Afričanov vyskytuje viac prípadov DM2T pri nižšej akumulácii viscerálneho tukového tkaniva (tzv. africký paradox) a pri nižšom výskyte ektopických tukových depotov (tzv. africký paradox ektopického tuku). Africká populácia sa líši v distribúcii tukového tkaniva a v porovnaní s európskou populáciou je charakterizovaná menším množstvom viscerálneho abdominálneho (intrapéritoneálneho) tuku. U afroameričanov sa na rozdiel od európskej kaukazoidnej populácie tuk viac ukladá v podkožnej abdominálnej a gluteofemorálnej oblasti. Menšie ukladanie tuku vo viscerálnej oblasti je geneticky podmienené, vyskytuje sa už od detstva a súvisí s nižšou expresiou génov regulujúcich adipogénu a lipogénu. Menšia masa viscerálneho tuku u černošských mužov sa dáva do súvisu aj s vyššou hladinou testosterónu. Dôsledkom menšej viscerálnej adipozity je vplyv obezity na riziko DM2T u afroameričanov niečo slabší ako u Európanov [2,3].

Rozdiely medzi týmito populáciami existujú aj v prípade ektopickej lokalizácie tukových depotov. U africkej populácie sa v súvislosti s menším množstvom viscerálneho tukového tkaniva ukladá menej tuku aj v pečeni a pankrease, a to v 2-násobne menšom množstve v porovnaní s európskou populáciou. Tieto rozdiely sú prítomné už od detstva. U afroamerickej populácie sa zistila aj o polovicu nižšia prevalencia nealkoholovej steatózy pečene. Vzťah intrahepatálneho tuku k hepatálnej inzulínovej rezistencii (IR) sa potvrdil iba u afroamerických žien, ale nie u mužov [4].

U africkej populácie sa tuk vo väčšej miere ukladá v oblasti dolných končatín, hlavne v podkožnej oblasti, ale na rozdiel od európskej populácie vplyv množstva ektopického intramuskulárneho tuku na IR je slabší. Zdá sa, že rozdiely môžu súvisieť s množstvom svalov s vysokou oxidatívnou kapacitou, pretože inzulínová senzitivita koreluje s intramuskulárnou akumuláciou tuku v svaloch s menšou oxidatívnou kapacitou, kým jeho akumulácia v svaloch s vysokou oxidatívnou kapacitou nevlplyva na inzulínovú senzitivitu [4,5].

Inzulínová rezistencia a dysfunkcia B-buniek

Napriek priaznivému menšiemu množstvu viscerálneho tukového tkaniva sa u africkej populácie v porovnaní s európskou paradoxne vyskytuje o 30–40 % vyšší stupeň IR spojený s väčším rizikom DM2T. Vyšší stupeň IR pretrváva aj v prípade porovnania jedincov s rovnakou celkovou adipozitou a distribúciou tuku. Kým u európskych žien s IR súvisí predovšetkým akumulácia viscerálneho a abdominálneho podkožného tuku, u Afričaniek sa viac spája s podkožným tukovým tkanivom. U juhoafrických žien s IR súvisí akumulácia nielen hlbokého podkožného tuko-

vého tkaniva, ale dokonca aj gluteofemorálneho tuku, ktorý u Európaniek má naopak protektívnu pufovú funkciu a spája sa s vyššou inzulínovou senzitivitou. S inzulínovou senzitivitou u africkej populácie nesúvisí ani nižší stupeň ektopickej lokalizácie tuku v pečeni a vplyv intramuskulárnej akumulácie tuku na IR sa potvrdil iba u premenopauzálnych žien [6,7].

U africkej populácie sa uplatňuje najmä periférna IR v oblasti kostrového svalstva, ktorá v porovnaní s európskou populáciou je vyššia najmä u adolescentov a dospelých žien. Vyššia periférna IR nezávisí od distribúcie tukového tkaniva a je paradoxne vyššia u afroameričanov s menším množstvom viscerálneho tukového tkaniva v porovnaní s osobami europoidného/kaukazoidného pôvodu v Európe. Príčina IR najskôr súvisí s defektným účinkom inzulínu priamo na úrovni kostrového svalstva. Obézne afroameričanky s nedostatočnou fyzickou aktivitou majú nižšie množstvo svalových vlákien oxidatívneho typu s menšou oxidatívnou mitochondriálnou kapacitou, čo sa môže podieľať na navodení periférnej IR [7,8].

Stupeň hepatálnej IR bol vo väčšine štúdií porovnateľný medzi afroamerickej a europoidnou populáciou. U afroamerických adolescentov sa však potvrdila skôr vyššia hepatálna inzulínová senzitivita v korelácii s menším množstvom viscerálneho tukového tkaniva. S nižšou IR v pečeni súvisí aj nižšia hladina voľných mastných kyselín (VMK) a menší stupeň akumulácie triacylglycerolov v pečeni [9,10]. Pečeň zodpovedá až za 80% vychytávanie inzulínu počas prvej pasáže. Tento údaj však platí pre neafrické populácie, kým u afroameričanov je bazálne a postprandiálne vychytávanie inzulínu v pečeni až o dve tretiny nižšie a zodpovedá za periférnu hyperinzulinémiu. Tieto rozdiely v hepatálnej extrakcii inzulínu v pečeni sú prítomné už od detstva [11,12].

Dôsledkom zníženej extrakcie inzulínu počas prvej pasáže v pečeni sa africká populácia prejavuje vyššou hyperinzulinémiou po podaní glukózy. Kompenzačne zvýšená sekrécia v B-bunkách pankreasu sa potvrdila iba u zdravých premenopauzálnych afroamerických žien, kým štúdie u mužov poukazujú na zníženú masu B-buniek a významnejší defekt sekrécie inzulínu už od detského veku. Uvažuje sa o celkovo nižšej sekrečnej kapacite B-buniek, resp. o rýchlejšom zlyhaní kompenzačnej sekrečnej kapacity B-buniek pri IR. Dysfunkcia B-buniek závisí od ektopickej akumulácie pankreatického tuku iba u európskej populácie, ale nie u afroameričanov [7,11]. O významnom podiele dysfunkcie B-buniek na vzniku DM2T u africkej populácie svedčí aj relatívne vysoký výskyt diabetickej ketoacidózy v čase diagnózy. Tento typ sa označuje ako DM2T s vyšším rizikom diabetickej ketoacidózy, prípadne sa hovorí aj o atypickom DM1T. V tomto prípade včasná inzulínová liečba môže byť po niekoľkých mesiacoch prerušená a dobrá glykemická kontrola sa u mnohých až niekoľko rokov udrží diétou a perorálnymi antidiabetikami (PAD), napr. kombináciou metformínu a gliptínov. V priebehu rokov však aj u tohto podtypu ochorenia dochádza k postupnému poklesu sekrečnej funkcie B-buniek a potrebe inzulínovej liečby [13].

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Afričania sa od europoidnej populácie líšia aj prevalenciou KV-rizikových faktorov, najmä aterogénnej dyslipidémie a artériovej hypertenzie, ako aj hodnotením rizika kardiovaskulárnych ochorení (KVO).

Aterogénna dyslipidémia

Populácie afrického pôvodu sa vyznačujú priaznivejším lipidovým profilom s menšou prevalenciou hypertriacylglycerolémie a nízkeho HDL-cholesterolu v súvislosti s menšou masou viscerálneho abdominálneho tukového tkaniva a menšou akumuláciou triacylglycerolov (TAG) v pečeni. Prevalencia aterogénnej dyslipidémie je u nich nižšia, napriek vyššiemu stupňu IR. Tento priaznivý lipidový profil je evidentný už od detstva a je geneticky podmienený polymorfizmami viacerých génov, najmä zvýšenou aktivitou lipoproteínovej lipázy (LPL), zodpovedajúcej za hydrolýzu cirkulujúcich TAG a ukládanie uvoľnených VMK do tukového tkaniva. U afroamerickej populácie sa potvrdili aj nižšie hladiny ďalších proaterogénnych lipidov, ako sú celkový a LDL-cholesterol [14,15].

Posúdenie KV-rizika na základe lipidových parametrov má u populácie afrického pôvodu menšiu prediktívnu výpoveď. Posúdenie KV-rizika na základe pomeru apolipoproteínov apoB (asociovaného hlavne s LDL-partikulami) ku apoA1 (asociovaného s HDL-partikulami) má o polovicu menšiu predikciu KV-rizika v porovnaní s europoidnou populáciou. Inverzný vzťah medzi hladinou HDL-cholesterolu a rizikom koronárnej choroby srdca, existujúci u európskej populácie, u afroameričanov nie je prítomný, a dokonca v afrických krajinách diabetici s vyšším HDL-cholesterolom majú paradoxne väčší výskyt fatálnych KV-príhod v porovnaní s pacientmi s nižším HDL. Hladiny lipoproteínu Lp(a) sú u negroidnej populácie v porovnaní s europoidnou populáciou 3- až 4-násobne vyššie, ale na rozdiel od nich sa nespájajú s porovnateľným zvýšením rizika KVO [14].

Artériová hypertenzia

Artériová hypertenzia sa u afroameričanov v porovnaní s európskou populáciou vyskytuje vo zvýšenej miere nezávisle od IR a iba so slabým vzťahom k parametrom obezity, a to už od skoršieho veku. Etiopatogeneticky ide hlavne o nízkoreninový typ artériovej hypertenzie s nízkou reninovou aktivitou u hypertenzných aj normotenzných jedincov a nedetekovateľnými plazmatickými hladinami renínu až u 30 % hypertonikov. AH je citlivá na zmeny príjmu soli s významným vzostupom tlaku krvi pri vysokom príjme a jeho poklese pri redukovanom príjme. Afroameričania oproti europoidnej populácii majú viac porušení od endotelu závislú vazodilatáciu už v období pred rozvojom artériovej hypertenzie. Kým u europoidnej populácie hlavným prediktorom endotelovej dysfunkcie je IR, u afroameričanov je to systolický tlak krvi.

Africká populácia sa odlišuje aj iným cieľovým poškodením orgánov pri artériovej hypertenzii. Oproti osobám europoidného pôvodu majú osoby negroidného pôvodu

vyšší výskyt najmä cerebrovaskulárnych ochorení, kým artériová hypertenzia u europoidnej a ázijskej populácie sa spája viac s KVO. Africká populácia má aj vyššie riziko chronickej obličkovej choroby, na ktorej konečnom štádiu sa podieľa najmä artériová hypertenzia, kým u europoidnej a ázijskej populácie je to hlavne diabetes mellitus.

Existujú aj populačné rozdiely v účinku antihypertenzívnej liečby. Hypertonici afrického pôvodu lepšie reagujú na diuretiká a blokátory kalciových kanálov (tzv. CD-lieky – calcium blockers, diuretics) ako na inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a betablokátory (tzv. AB-lieky – angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin blockers, beta blockers). Pri použití inhibitorov ACE reagujú menším poklesom tlaku krvi a menšou redukciami rizika náhlej cievnnej mozgovej príhody. Takisto liečba betablokátormi, ktorá sa spája aj s inhibíciou produkcie renínu, je u nich menej účinná. Naopak dobre reagujú na diuretiká už v mladom veku, pretože u nich tlak krvi významne klesá pri strate sodíka a zároveň u nich dochádza k významne menšiemu kompenzačnému zvýšeniu renínu po diuretikách. Všeobecne sa u nich odporúčajú ako lieky prvej voľby diuretiká spolu s blokátormi kalciového kanála [16,17].

Kardiovaskulárne riziko

U afroameričanov napriek zníženej prevalencii centrálnej obezity a aterogénnej dyslipidémie paradoxne nedochádza k významne nižšiemu KV-riziku, hovorí sa aj o metabolickom parodoxe afroameričanov. Na zvýšenom KV-riziku sa podieľa najmä zvýšená prevalencia artériovej hypertenzie. Afroameričania majú aj zvýšenú KV-mortalitu a umierajú priemerne v mladšom veku. Existujú aj patologické rozdiely v aterosklerotických léziách koronárnych artérií, u populácie afrického pôvodu sa vyskytujú hlavne lipidové lézie s menšou kalcifikáciou, a tým väčšou nestabilitou plátu. Predpokladá sa u nich vyšší výskyt hypertenznej a diabetickej kardiomyopatie s vyšším rizikom kongestívneho srdcového zlyhania. Na druhej strane existuje aj iný etnický paradox u afroarabskej populácie vo Veľkej Británii, ktorá napriek vyššej prevalencii rizikových faktorov, ako DM2T a artériová hypertenzia má o 35 % nižšie riziko koronárnej choroby srdca. Pritom však má o 50 % vyššie riziko náhlej cievnnej mozgovej príhody, a to nezávisle od BMI, parametra celkovej obezity a lipidogramu [18,19].

Indická (juhoázijská) populácia

Juhoázijská, resp. indická, populácia je vysokoriziková z hľadiska progresie prediabetických stavov do DM2T, pričom toto riziko je 3- až 4-násobne vyššie u chudých juhoázijských mužov v porovnaní s inými etnikami. Vyššia prevalencia DM2T u juhoázijskej populácie súvisí s vyššou prevalenciou centrálnej adipozity. U detí a dospelých sa vyššia hyperglykémia objavuje už pri nižšom BMI a obvode pásu. Juhoázijski majú v porovnaní s osobami europoidného pôvodu menej svalovej masy a viac telesného tuku, ktorý akumulujú viac vo viscerálnej ob-

lasti. Pri rovnakom BMI majú viac telesného tuku, čo znamená, že majú BMI až o 3 kg/m² menší pri rovnakom percente telesného tuku. Väčší podiel telesného tuku je zaznamenaný už od detstva. Líšia sa aj distribúciou tukového tkaniva. Zdraví juhoázijskí muži v porovnaní s osobami europoidného pôvodu akumulujú väčšie množstvo tuku v hlbokaj aj povrchovej podkožnej abdominálnej oblasti, pričom majú 2-násobne viac tuku v hlbokaj ako povrchovej vrstve. Významne sa zvyšuje viscerálna adipozita, keď pri menšom obvode pásu a pomere pás/boky juhoázijski akumulujú viac viscerálneho abdominálneho tukového tkaniva. Lepším prediktorom abdominálnej obezity je u nich obvod pásu ako pomer pás/boky [20–22].

Juhoázijská populácia dôsledkom genetickej predispozície až 2-násobne viac akumuluje aj ektopický tuk, najmä v pečeni. Prevalencia nealkoholovej steatózy pečene je u nich vyššia a množstvo tuku v pečeni koreluje s IR. Zvýšená glukoneogenéza v pečeni sa potvrdila už u nediabetických obéznych jedincov so steatózou pečene ako riziko vzniku DM2T. Pri obezite juhoázijski akumulujú aj viac intramuskulárneho tuku, ktorého množstvo koreluje s parametrami abdominálnej obezity, ale na rozdiel od europoidnej populácie nekoreluje s IR [20,21].

V porovnaní s osobami europoidného pôvodu juhoázijská populácia má menší objem hnedého tuku s menším pokojovým výdajom energie a netrasovou termogenézou. Pri rovnakom BMI je ich bazálny energetický výdaj významne nižší a pri vystavení chladu reagujú trasom pri teplote vyššej o 2 °C. Naopak, europoidná populácia pri rovnakej chladovej expozícii reaguje o 20 % vyššou netrasovou termogenézou dôsledkom 1,5-násobne väčšieho objemu hnedého tukového tkaniva. Menšie množstvo hnedého tuku u juhoázijskov prispieva nielen k zníženému pokojovému výdaju energie, ale aj k menšej oxidácii lipidov a vychytávaniu glukózy ako predispozičným faktorom obezity [23].

S vyššou akumuláciou viscerálneho a intrahepatálneho tuku u juhoázijskej populácie súvisí aj vyšší stupeň IR. V ich tukovom tkanive prevládajú väčšie a viac inzulínorezistentné adipocyty, ktorých množstvo koreluje s IR a dyslipidemickým fenotypom. S vyšším stupňom IR súvisí aj vyšší výskyt syndrómu polycystických ovárií, ktorý sa u juhoázijských žien vyskytuje už v mladšom veku a so závažnejšími príznakmi [20,21].

Rozvoj DM2T u juhoázijsčanov však súvisí najmä s dysfunkciou B-buniek pankreasu s nedostatočnou kompenzačnou sekréciou inzulínu, pričom pre progresiu prediabetických stavov do DM2T má väčší význam dysfunkcia B-buniek pankreasu s poruchou sekrécie inzulínu v porovnaní s IR. Dysglykemická porucha rýchlo progreduje do DM2T, čo sa v porovnaní s europoidnou populáciou prejavuje nižšou prevalenciou prediabetických stavov a vyššou prevalenciou DM2T. V prípade prediabetických stavov sa juhoázijská populácia charakteristicky prejavuje vyššou prevalenciou izolovanej porušenej tolerancie glukózy (IGT) a nižšou prevalenciou izolovanej hraničnej glykémie nalačno (impaired fasting glucose – IFG), čo v tomto prípade svedčí pre

väčší význam periférnej IR v etiopatogenéze prediabetických stavov [24,25].

Mikrovaskulárne komplikácie

Pacienti s DM2T juhoázijského pôvodu majú v porovnaní s europoidnou populáciou vyššiu prevalenciu mikroalbuminúrie a až 40-násobne vyššie riziko terminálneho zlyhania obličiek. Diabetická obličková choroba sa u nich viac objavuje už pri kratšom (menej ako 10-ročnom) trvaní cukrovky, rýchlejšie progreduje do terminálneho štádia a spája sa so zvýšenou mortalitou. Takisto riziko vzniku diabetickej retinopatie je u nich vyššie [20,21].

Kardiovaskulárne rizikové faktory

U juhoázijskej populácie, podobne ako u europoidnej, sa na KV-riziku významne uplatňujú jednotlivé komponenty metabolického syndrómu, okrem prediabetických stavov a centrálnej obezity aj aterogénna dyslipidémia a artériová hypertenzia.

Aterogénna dyslipidémia

Juhoázijská populácia vo Veľkej Británii má vyššiu prevalenciu aterogénnej dyslipidémie so zvýšenou hladinou TAG, zníženou hladinou HDL-cholesterolu a väčším množstvom malých denzných sdLDL-častíc. Prevalencia sa významne zvyšuje pri migrantoch, ktorí sa prispôbili tzv. západnému štýlu života. Trend k aterogénnemu profilu je zaznamenaný už od detstva. Hypertriacylglycerolémia u detí a dospelých sa prejavuje už pri nižšom BMI a obvode pásu [20,21].

Artériová hypertenzia

Juhoázijská populácia vo Veľkej Británii má v porovnaní s europoidnou porovnateľnú prevalenciu zvýšených hodnôt tlaku krvi, zaznamenala sa však u nich zvýšená prevalencia diastolickej artériovej hypertenzie a 1,5-násobne zvýšená KV-mortalita v súvislosti s artériovou hypertenziou. Artériová hypertenzia sa u nich objavuje už pri nižšom BMI a obvode pásu, ale iba so slabým vzťahom k IR. Na rozdiel od afrokaribskej populácie s vyšším rizikom náhlej cievnnej príhody mozgovej sa artériová hypertenzia u juhoázijskej populácie spája s vyšším rizikom koronárnej choroby srdca. Chronická choroba obličiek u nich skôr súvisí s diabetes mellitus, kým u africkej populácie sa na jej etiopatogenéze viac podieľa artériová hypertenzia [18,20,21].

Kardiovaskulárne riziko

Juhoázijská populácia v porovnaní s europoidnou má vyššie riziko KVO dôsledkom väčšieho výskytu centrálnej obezity, DM2T, aterogénnej dyslipidémie a hyperkoagulačného stavu, pričom hladiny celkového cholesterolu sú medzi týmito populáciami porovnateľné. Juhoázijski sa v porovnaní s europoidnou populáciou prejavujú vyššou koronárnou aterosklerózou s vyšším objemom aterosklerotických plátov na koronárnej artérii a vyšším objemom epikardiálneho tuku, ako potenciálnym rizikovým faktorom koronárnej aterosklerózy. Koronárna choroba srdca

sa u nich prejavuje už v mladšom veku, difúznejšim viac cievny postihnutím a závažnejším priebehom. Častejšie u nich vznikne akútny koronárny syndróm a akútny infarkt myokardu má fatálnejší priebeh so zníženým prežívaním. KV-mortalita indickej/juhoázijskej populácie je o 36 % vyššia u mužov a o 46 % vyššia u žien v porovnaní s Angličanmi [18,20,21].

Ázijská (východoázijská) populácia

Ázijci (východoázijská populácia) sa vyznačujú vyšším výskytom IR a DM2T v prípade transformácie na tzv. západný štýl života. Východoázijská populácia v porovnaní s europoidnou má takmer 2-násobné vyššie 10-ročné riziko vzniku DM2T. Prediktorom rizika vzniku DM2T je u východoázijskej populácie najmä viscerálna adipozita. Východoázijská populácia v porovnaní s europoidnou prednostne akumuluje tuk predovšetkým do viscerálnej oblasti a pri rovnakých parametroch pre celkovú obezitu podľa BMI > 30 kg/m² je u nich prevalencia obezity 3-násobne nižšia. Pritom príslušníci východoázijskej populácie pri rovnakom BMI majú o 3–5 % viac telesného tuku ako príslušníci europoidnej populácie. V porovnaní s europoidnou populáciou je tuk vo väčšej miere distribuovaný vo viscerálnej oblasti a menej v podkožnej oblasti hlbokého abdominálneho tuku u mužov a gluteofemorálnej oblasti u žien. Tento fenotyp tukovej distribúcie je prítomný už u detí, ktoré majú menšie množstvo podkožného tuku v gluteofemorálnej oblasti a na dolných končatinách. Preto sa pre diagnostiku obezity odporúčajú špecifické ázijské kritériá. Celková obezita je definovaná už pri BMI > 25 kg/m² a centrálna obezita pri obvode pásu > 90 cm u mužov a > 80 cm u žien. Rizikovou skupinou pre vznik DM2T sú už jedinci s BMI > 23 kg/m². Rozloženie tuku tak zodpovedá tzv. „chudému, ale metabolicky obézemu“ fenotypu [22,26,27].

Východoázijská populácia viac akumuluje tuk aj v pečeni. Američania japonského pôvodu majú v porovnaní s europoidnou populáciou väčší obsah hepatálneho tuku aj pri rovnakom BMI a podobnej viscerálnej adipozite. Prevalencia nealkoholovej steatózy je u východoázijskych významne vyššia [27].

V súvislosti s vyššou masou viscerálneho abdominálneho tuku u východoázijskej populácie je prítomný aj vyšší stupeň IR. Viscerálna adipozita je významným prediktorom IR a prediabetickej dysglykémie u Američanov japonského pôvodu. V prípade prediabetických stavov východoázijská, podobne ako juhoázijská populácia, sa vyznačuje vyššou prevalenciou IGT v porovnaní s IFG, čo naznačuje väčší podiel periférnej IR v kostrovom svalstve, ako na úrovni pečene. DM2T sa vyskytuje vo vyššej miere už v nižšom veku a pri nižšom BMI, pričom riziko DM2T predikuje najmä intraabdominálna adipozita, nezávisle od veku, pohlavia a parametrov IR a inzulínovej sekrécie [22,25,26].

Na vzniku DM2T sa u východoázijskej, tak ako u juhoázijskej populácie významne uplatňuje dysfunkcia B-buniek pankreasu. Prediabetické štádium s IGT sa vyznačuje vyšším stupňom IR a zároveň vyšším stupňom kom-

penzačnej hyperinzulinémie. Avšak už u normoglykemických obéznych východoázijskych a jedincov v štádiu izolovanej IGT sa zistila redukovaná prvá fáza sekrécie inzulínu. V porovnaní s europoidnou populáciou majú Japonci (východoázijski) znížený inzulínogénny index ako parameter sekrécie inzulínu už v normoglykemickom štádiu, ako aj pri IGT a DM2T. Premenopauzálne nediabetické ženy východoázijského pôvodu majú v porovnaní s europoidnou populáciou znížený index HOMA-B, marker sekrécie inzulínu nezávisle od centrálnej adipozity, prevalencie dysglykémie a dyslipidémie [24,26].

Mikrovaskulárne a makrovaskulárne komplikácie

V porovnaní s európskou populáciou sa DM2T u východoázijskej populácie prejavuje zvýšeným rizikom diabetickej obličkovej choroby (nefropatie) a náhlejšou cievnej mozgovou príhodou, na druhej strane nižšou prevalenciou koronárnej choroby srdca a periférnej aterosklerózy dolných končatín. U Japoncov žijúcich v Japonsku sa potvrdil nižší výskyt koronárnej choroby srdca, spojenej s nižšou kalcifikáciou koronárnych artérií ako markera včasnej aterosklerózy. Hoci sa jej incidencia u Japoncov žijúcich v USA zvyšuje, je stále nižšia pri porovnateľnej, dokonca aj vyššej prevalencii, rizikových faktorov, ako sú dyslipidémia, artériová hypertenzia a fajčenie [26,28].

Prevalencia aterogénnej dyslipidémie je u ázijskej populácie v USA v porovnaní s europoidnou vyššia s 1,4-násobne vyššou prevalenciou hypertriacylglycerolémie a nízkeho HDL a súvisí s vyššou masou viscerálneho abdominálneho tuku. Východoázijski majú v porovnaní s europoidnou populáciou nižšie hladiny celkového a LDL-cholesterolu, ale u Japoncov žijúcich v USA sa ich hladiny zvyšujú, čo skôr svedčí o environmentálnych faktoroch ako o genetickej predispozícii [26,28].

Prevalencia zvýšených hodnôt tlaku krvi pri metabolickom syndróme je u ázijskej populácie v USA v porovnaní s europoidnou menšia s nižšími hodnotami systolického a porovnateľnými hodnotami diastolického tlaku krvi. V Japonsku je prevalencia AH porovnateľná s európskou populáciou v USA. V liečbe sú ako prvá voľba preferované lieky ovplyvňujúce renín-angiotenzínový systém, ktoré vykazujú aj významný nefroprotektívny účinok. V štúdií RENAAL (Reduction of End Points in Type 2 Diabetes with the Angiotensin II Antagonist Losartan) vykazoval losartan u ázijskej populácie takmer 2-násobne vyššiu účinnosť v prevencii progresie diabetickej obličkovej choroby v porovnaní s inými vyšetrovanými populáciami [26,28].

Antidiabetická liečba

Populačné rozdiely v etiopatogenéze DM2T, ako aj v riziku jeho chronických cievnych komplikácií, viedli k požiadavke sledovania účinnosti antidiabetickej liečby aj v špecifickom ázijskom ramene. Určité špecifiká liečby vyplývajú z vyššieho výskytu postprandiálnej hyperglykémie a väčšej dysfunkcie B-buniek pankreasu.

Vzhľadom na postprandiálnu hyperglykémiu dôsledkom vysokého príjmu karbohydrátov a dysfunkcie B-buniek sa v Japonsku a Číne na rozdiel od Európy viac využívajú inhibítory α -glukozidázy, ktoré tu sú dostupné vo viacerých generikách (akarboza, voglibóza, miglitol). Táto liečba je u nich dostatočne efektívne a dobre tolerovaná.

Dobrý účinok u ázijskej populácie má aj liečba založená na inkretínoch v súvislosti s vyššou IR pri viscerálnej obezite a dysfunkciou B-buniek, ktoré sa môžu zlepšovať pri podávaní analógov glukagónu podobného peptidu 1 (GLP1). Glitazóny sa využívali hlavne u diabetikov s metabolickým syndrómom a nealkoholovou steatózou pečene, ku ktorej má ázijská populácia väčšiu predispozíciu. V najnovších klinických štúdiách sa hodnotí nefroprotektívny účinok antidiabetickej liečby (gli-flozíny, GLP1-analógy) pre vyšší výskyt diabetickej obličkovej choroby u ázijskej populácie.

Kvôli rýchlejšej progresii dysfunkcie B-buniek sa väčší dôraz kladie na indikáciu včasnej inzulínovej liečby a využívanie inzulínovej pumpy pri DM2T, ktorá sa spája s úpravou funkcie B-buniek a zlepšením prvej fázy sekrécie inzulínu [26].

Záver

DM2T je heterogénne ochorenie a sledovanie rozdielov medzi populáciami umožňuje lepšie pochopiť jeho etiopatogenézu, vrátane vplyvu viacerých patofyziologických mechanizmov, ktoré sa uplatňujú pri jeho fenotypovom prejave.

DM2T u populácií afrického pôvodu je charakterizovaný periférnou IR v kostrovom svalstve s kompenzačnou hyperinzulinémiou dôsledkom zníženej extrakcie inzulínu v pečeni a nižšou sekrečnou kapacitou B-buniek, z čoho vyplýva aj vyššia prevalencia diabetickej ketoacidózy v čase diagnózy s potrebou inzulínovej liečby. Na vzniku chronickej obličkovej choroby sa viac ako DM2T uplatňuje AH, ktorá je senzitívna na príjem soli a dobre reaguje na liečbu diuretikami a blokátormi kalciového kanála. V prípade makroangiopatie je vyššie riziko vzniku cerebrovaskulárnych ochorení ako KVO, ktoré sa však spájajú s vyššou mortalitou a umieraním v mladšom veku. V aterosklerotických plátoch sa vyskytujú hlavne lipidové lézie s menšou kalcifikáciou, a tým väčšou nestabilitou plátu.

Juhoázijská populácia sa po transformácii na tzv. západný štýl života vyznačuje vysokou prevalenciou komponentov metabolického syndrómu, vrátane centrálnej obezity s akumuláciou tuku v hlbokjej podkožnej abdominálnej a viscerálnej oblasti, ako aj ektopického tuku v pečeni a kostrovom svalstve. Prediabetická dysglykémia dôsledkom dysfunkcie B-buniek rýchlo progreduje do DM2T. Dochádza k rýchlejšiemu rozvoju mikrovaskulárnych komplikácií, vrátane diabetickej retinopatie a diabetickej obličkovej choroby s rýchlou progresiou do terminálneho štádia. Na vyššom riziku KVO sa významne uplatňujú jednotlivé komponenty metabolického syndrómu, okrem prediabetických stavov a centrálnej obezity aj aterogénna dyslipidémia a artériová hypertenzia.

Východoázijská populácia dôsledkom preferenčnej akumulácie tukového tkaniva do viscerálnej oblasti zodpovedá tzv. „chudému, ale metabolicky obézemu“ fenotypu. Spája sa s vyšším diabetogénnym rizikom, na ktorom sa okrem periférnej IR v kostrovom svalstve významnejšie uplatňuje dysfunkcia B-buniek s poruchou sekrécie inzulínu. Pacienti DM2T majú vyššie riziko diabetickej obličkovej choroby s potvrdeným nefroprotektívnym účinkom liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém. V liečbe sa pre vyššiu prevalenciu postprandiálnej hyperglykémie viac využívajú inhibítory α -glukozidázy, preferujú sa antidiabetiká s nefroprotektívnym účinkom a kvôli rýchlejšej progresii dysfunkcie B-buniek sa väčší dôraz kladie na indikáciu včasnej inzulínovej liečby a využívanie inzulínovej pumpy pri DM2T.

Tieto znalosti sú dôležité nielen z hľadiska svetovej globalizácie a potreby populačného prístupu k liečbe diabetikov z rôznych krajín sveta. Dá sa predpokladať, že tieto mechanizmy sa môžu v rôznej miere uplatňovať aj pri interindividuálnych rozdieloch v rámci jednej populácie. Ide napr. o otázky rozdielnej rýchlosti vyhasínania B-buniek pankreasu, alebo rýchlosti progresie diabetickej obličkovej choroby do terminálneho štádia. Sú to nové výzvy pre tzv. – omiksovú medicínu/omics medicine (zahŕňa rôzne biologické odbory, ktorých názvy končia príponou –omics: genomika, proteomika, metabolomika, metagenomika a transkriptomika), ktorá z tohto hľadiska sa snaží identifikovať individuálne rizikové genetické, alebo epigenetické biomarkery. Práve ich rozdielny výskyt medzi populáciami by mohol pomôcť aj k posúdeniu ich vplyvu na individuálnej úrovni. V konečnom dôsledku by sa mohol viac individualizovať výber antidiabetickej liečby, napr. preferenciou skupiny dostupných antidiabetík, alebo včasnou indikáciou intenzifikovanej inzulínovej liečby, ako aj skoršou potrebou inzulínovej pumpy u pacientov s DM2T.

Obaja autori deklarujú, že nemajú konflikt záujmov.

Literatúra

- Galajda P. Etnické rozdiely v prevalencii a etiopatogenéze metabolického syndrómu a jeho komponentov. In: Galajda P, Mokáň M. Metabolický syndróm, diabetes mellitus a pridružené ochorenia. Quick Print: Martin 2020: 142–177, ISBN 978–80–972594–6–4.
- Kohli S, Lear SA. Differences in subcutaneous abdominal adiposity regions in four ethnic groups. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(11): 2288–2295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.20102>>.
- Wagner DR, Heyward VH. Measures of body composition in blacks and whites: a comparative review. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6): 1402–1402. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/71.6.1392>>.
- Hakim O, Bello O, Ladwa M et al. Ethnic differences in hepatic, pancreatic, muscular and visceral fat deposition in healthy men of white European and black West African ethnicity. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 156: 107866. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107866>>.
- Liska D, Dufour S, Zern TL et al. Interethnic differences in muscle, liver and abdominal fat partitioning in obese adolescents. *PLoS ONE* 2007; 2(6): e569. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000569>>.

6. Goedecke JH, Keswell D, Weinreich C et al. Ethnic differences in hepatic and systemic insulin sensitivity and their associated determinants in obese black and white South African women. *Diabetologia* 2015; 58(11): 2647–2652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3720-7>>.
7. Goff LM, Ladwa M, Hakim O et al. Ethnic distinctions in the pathophysiology of type 2 diabetes: a focus on black African-Caribbean populations. *Proc Nutr Soc* 2020; 79(2): 184–193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1017/S0029665119001034>>.
8. Albu JB, Kovera AJ, Allen L et al. Independent association of insulin resistance with larger amounts of intermuscular adipose tissue and a greater acute insulin response to glucose in African American than in white nondiabetic women. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(6): 1210–1217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/82.6.1210>>.
9. Punyadeera C, van der Merwe MT, Crowther NJ et al. Weight-related differences in glucose metabolism and free fatty acid production in two South African population groups. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(8): 1196–1205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jco.0801660>>.
10. Ellis AC, Alvarez JA, Granger WM et al. Ethnic differences in glucose disposal, hepatic insulin sensitivity, and endogenous glucose production among African American and European American women. *Metabolism* 2012; 61(5): 634–640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.011>>.
11. Osei K, Schuster DP. Ethnic differences in secretion, sensitivity, and hepatic extraction of insulin in black and white Americans. *Diabet Med* 1994; 11(8): 755–762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00349.x>>.
12. Ellis AC, Alvarez JA, Granger WM et al. Ethnic differences in glucose disposal, hepatic insulin sensitivity, and endogenous glucose production among African American and European American women. *Metabolism* 2012; 61: 634–640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.011>>.
13. Vellanki P, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis: a common debut of diabetes among African Americans with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2017; 23(8): 971–978. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP161679.RA>>.
14. Bentley AR, Rotimi CN. Interethnic differences in serum lipids and implications for cardiometabolic disease risk in African ancestry populations. *Glob Heart* 2017; 12(2): 141–150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2017.01.011>>.
15. Ellman N, Keswell D, Collins M et al. Ethnic differences in the association between lipid metabolism genes and lipid levels in black and white South African women. *Atherosclerosis* 2015; 240(2): 311–317. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.027>>.
16. Musemwa N, Gadegbeku CA. Hypertension in African Americans. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(12): 129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11886-017-0933-z>>.
17. Rayner BL, Spence JD. Hypertension in blacks: insight from Africa. *J Hypertens* 2017; 35(2): 234–239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001171>>.
18. Goff LM. Ethnicity and type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2019; 36(8): 927–938. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13895>>.
19. Adams DB, Narayan O, Munnur RK et al. Ethnic differences in coronary plaque and epicardial fat volume quantified using computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33(2): 241–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10554-016-0982-1>>.
20. Misra A, Soares MJ, Mohan V et al. Body fat, metabolic syndrome and hyperglycemia in South Asians. *J Diabetes Complications* 2018; 32(11): 1068–1075. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.001>>.
21. Misra A, Jayawardena R, Anoop S. Obesity in South Asia: Phenotype, morbidities, and mitigation. *Curr Obes Rep* 2019; 8(1): 43–52. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13679-019-0328-0>>.
22. Lear SA, Humphries KH, Kohli S et al. Visceral adipose tissue accumulation differs according to ethnic background: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT). *Am J Clin Nutr* 2007; 86(2): 353–359. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/86.2.353>>.
23. Bakker LE, Boon MR, van der Linden RA et al. Brown adipose tissue volume in healthy lean south Asian adults compared with white Caucasians: a prospective, case-controlled observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(3): 210–217. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70156-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70156-6)>.
24. Kodama K, Tojjar D, Yamada S et al. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013; 36(6): 1789–1796. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1235>>.
25. Yip WCY, Sequeira IR, Plank LD et al. Prevalence of pre-diabetes across ethnicities: A review of impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) for classification of dysglycaemia. *Nutrients* 2017; 9(11): 1273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu9111273>>.
26. Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281(1): 64–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12098>>.
27. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 2002; 3(3): 141–146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1467-789x.2002.00065.x>>.
28. Hisamatsu T, Liu K, Chan C et al. Coronary artery calcium progression among the US and Japanese men. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12(2): e008104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008104>>.

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie v klinických štúdiách s využitím kontinuálneho monitorovania koncentrácie glukózy

Second generation basal insulin analogues in clinical trials using continuous monitoring of glucose levels

Emil Martinka^{1,2}

¹Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

²Fakulta zdravotníckych vied Piešťany, Univerzita Sv. Cyrila a Metoda, Trnava

✉ doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 11. 3. 2021

Prijaté po recenzii 12. 4. 2021

Abstrakt

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie sú preferovanou voľbou pre substitúciu bazálnej potreby inzulínu u pacientov s diabetes mellitus. Takými to inzulínmi sú aktuálne inzulín glargín 300 U/ml (IGla300) a inzulín degludek 100 U/ml (IDeg100). Dôvodom je ich dlhší a vyrovnanjší účinok a nižšie riziko hypoglykémie, obzvlášť počas noci, v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie či NPH-inzulínom. Klinicky významné hypoglykémie a variabilita sa však objavujú aj pri týchto inzulínoch, a je preto nutné detailnejšie hodnotenie ich terapeutického účinku, než poskytuje len meranie HbA_{1c} a glykemické profily. „Head-to-head“ porovnanie oboch bazálnych analógov inzulínu 2. generácie je však limitované na 2 farmakokinetické štúdie hodnotiace farmakokinetiku a farmakodynamiku IGla300 a IDeg100 s použitím euglykemického „clampu“ s protichodnými výsledkami a 2 RCT (Randomized Controlled Trial) „head-to-head“ štúdie BRIGTH a CONCLUDE, ktoré porovnávali efektívnosť a bezpečnosť oboch inzulínov na základe hodnotenia HbA_{1c}, SMBG a bežne zaznamenaných hypoglykémii a ktoré rovnako ukázali viaceré protichodné výsledky. Podrobnejší a lepší obraz poskytuje hodnotenie na podklade kontinuálneho monitorovania koncentrácií glukózy podľa parametrov ako time in range (TIR), time below range (TBR) a time above range (TAR) variability a odhadovaného eHbA_{1c}. V súčasnej dobe je však k dispozícii len niekoľko monocentrických, prekrížených štúdií RCT, ktoré poskytujú takéto údaje len na malých súboroch pacientov a počas krátkeho sledovania a ktoré zatiaľ do určitej miery favorizujú IGla300. IGla300 favorizuje aj multicentrická kohortová retrospektívna RWE (Real-World Evidence) štúdia OneCare, ktorá hodnotila efektívnosť a bezpečnosť IGla300 vs IDeg100 vyhodnocovaných na základe údajov CGM u dospelých pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) nedostatočne kompenzovaných bazálnym inzulínom v bežnej klinickej praxi. Vyhodnotením teda boli údaje od 199 pacientov, pričom parametre TIR (3,9–10,0 mmol/l), TAR aj TBR boli pri hodnotení za celý deň (24 hod) v oboch kohortách porovnateľné. Podobne bol v oboch kohortách porovnateľný aj odhadovaný priemerný HbA_{1c} (eHbA_{1c}) ako aj celková dávka inzulínu. Rozdiel bol však zistený počas noci (00:00–06:00 hod), a to v parametre TIR v prospech IGla300, keď pri IGla300 tento predstavoval 52,4 %, zatiaľ čo pri IDeg100 predstavoval 46,2 % a v parametre TAR >10,0 mmol/l, keď pri IGla300 predstavoval 40,1 %, zatiaľ čo pri IDeg100 predstavoval 47,2 %. Parametre glykemickej variability (CV, LBG, HBG, ADRR, MAGE, MODD) počas 24 hodín boli porovnateľné, počas noci bol však v skupine IGla300 pozorovaný hladší priebeh glykemickej krivky a nižšie glykemické oscilácie (MAGE) oproti skupine s IDeg100. A napokon, počas noci bol v skupine s IGla300 nižší aj počet hyperglykemických epizód (TAR > 10 mmol/l ako aj > 13,9 mmol/l). Bezpečnostné parametre zo záznamu CGM, ako počet hypoglykemických príhod a TBR sa významne nelíšili medzi skupinami, a to tak pri TBR < 3,0 mmol/l, ako aj pre TBR < 3,9 mmol/l). V hodnotení spokojnosti s liečbou pomocou dotazníku DTSQ nebol medzi oboma skupinami rozdiel. Limitáciou štúdie je jej retrospektívny charakter. Ešte lepší prehľad porovnania by mohla priniesť „head-to-head“ multicentrická, randomizovaná, klinická štúdia InRange (NCT04075513). V štúdiu InRange bude sledovaných 340 účastníkov počas 12 týždňov. Hlavným sledovaným parametrom bude TIR. Štúdia by mala byť ukončená v júnu 2021.

Kľúčové slová: bazálne analógy inzulínu 2. generácie – inzulín degludek 100 – inzulín glargín 300

Abstract

Basal 2nd generation insulin analogues are the preferred choice for substituting basal insulin requirements in patients with diabetes mellitus. Such insulins are currently insulin Glargine 300U/ml (IGla300) and insulin Degludec 100U/ml (IDeg100). This is due to their longer and more balanced effect and lower risk of hypoglycemia, especially during the night, compared to first-generation basal analogues or NPH insulin. However, clinically significant hypoglycemia and variability also occur with these insulins and therefore a more detailed assessment of their therapeutic effect is needed than that provided only by the measurement of HbA_{1c} and glycemic profiles. However the head-to-head comparison of the two basal 2nd generation insulin analogues is limited to two pharmacokinetic studies which evaluated the pharmacokinetics and pharmacodynamics of IGla300 and IDeg100 using a euglycemic clamp, with conflicting results, and two RCT head-to-head studies, BRIGHT and CONCLUDE, which compared the efficacy and safety of both insulins based on the evaluation of HbA_{1c}, SMBG and commonly recorded hypoglycemia, and which have also shown several conflicting results. A more detailed and better picture is provided by an evaluation based on continuous monitoring of glucose concentrations according to parameters such as TIR, TBR, TAR, variability and estimated eHbA_{1c}. However, only a few monocentric, crossover RCT studies are currently available, which provide such data only in small patient populations and during a short follow-up, and which so far favour the IGla300 to some extent. IGla300 is also favoured by a multicentric, cohort, retrospective RWE study OneCare which assessed the efficacy and safety of IGla300 vs IDeg100 that were evaluated based on CGM data in adult patients with DM1T, who were insufficiently compensated by basal insulin in routine clinical practice. Data from 199 patients were evaluated, while the parameters "Time in range, TIR" (3.9-10.0 mmol/l), "Time above range, TAR" and "Time below range, TBR" were comparable in both cohorts within the whole day (24 hours) evaluation. Similarly, the estimated mean HbA_{1c} (eHbA_{1c}) as well as the total insulin dose were comparable in both cohorts. However a difference in the TIR parameter was found in favour of IGla300 during the nighttime (0.00-06.00 h), equal to 52.4% for IGla300, while it was 46.2% for IDeg100, and in the TAR parameter >10.0 mmol/l, when for IGla300 it equalled 40.1%, while for IDeg it was 47.2%. The parameters of glycemic variability (CV, LBG, HBG, ADRR, MAGE, MODD) within 24 hours were comparable, but during the nighttime a smoother course of the glycemic curve and lower glycemic oscillations (MAGE) were observed in the IGla300 group as compared to the IDeg100 group. Finally, the number of hyperglycemic episodes was also lower in the IGla300 group (TAR > 10 mmol/l, as well as > 13.9 mmol/l) during the night. Safety parameters from the CGM record, such as the number of hypoglycemic events, and TBR did not differ significantly between the groups, namely for TBR < 3.0 mmol/l and also for TBR < 3.9 mmol/l). There was no difference between the two groups in evaluating satisfaction with the treatment using the DTSQs questionnaire. The limitation of the study is its retrospective character. An even better overview of the comparison could be provided by the head-to-head multicentric, randomized clinical study InRange (NCT04075513). The InRange study will follow 340 participants for 12 weeks. The main monitored parameter will be TIR. The study should be completed in June 2021.

Key words: second-generation basal insulin analogs – insulin degludec 100 – insulin glargine 300

Úvod

Napriek významným pokrokom a možnostiam v liečbe depotnými inzulínmi v posledných rokoch pretrvávajú pomerne veľký reziduálny podiel pacientov, u ktorých sa nedarí dosiahnuť optimálne rozmedzie glykémii počas dňa [14,16,24,30,38]. Podľa viacerých prieskumov (NEFRITI, CARERA) na Slovensku bola priemerná hodnota HbA_{1c} v roku 2014, resp. 2018 u pacientov s DM1T 8,41 %, resp. 8,37 % a u pacientov s DM2T liečených inzulínom 8,4 %, resp. 8,12 % [33,34], čo znamená, že väčšina pacientov nedosahovala cieľové hodnoty tohto parametra glykemickej kontroly. Keďže medzi hlavné faktory limitujúce intenzifikáciu liečby inzulínom patria hypoglykémia, nadmerné vnútrodenné oscilácie a medzidenná variabilita glykémii, úspech liečby inzulínom závisí aj od rizika a miery týchto komplikácií pri jednotlivých prípravkoch [2,37].

Hoci ideálny depotný bazálny inzulín univerzálny pre všetkých pacientov nejestvuje, nakoľko priebeh účinku je daný výrobcom a nedokáže sa prispôbovať individuálnym potrebám pacienta ani aktuálnym zmenám, medzi

jednotlivými bazálnymi inzulínmi jestvujú významné rozdiely v kľúčových vlastnostiach, ktorými sú najmä trvanie účinku a variabilita účinku, pod ktorou rozumieme jednak mieru rozptylu vnútrodenných oscilácií glykémie, jednak medzidenné variácie, a tiež riziko náhlych zmien glykémie, obzvlášť výskyt hypoglykémii [2,37].

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie sú v súčasnosti preferovaným výberom pre substitúciu bazálnej potreby inzulínu u pacientov s diabetes mellitus. Takými inzulínmi sú aktuálne inzulín degludec 100 U/ml (IDeg100) a inzulín glargin 300 U/ml (IGla300). Dôvodom preferencie je v súlade s predošlým textom ich preukázaný dlhší a vyrovnanjší účinok, čo sa v randomizovaných klinických štúdiách (RCT) združovalo s nižším rizikom hypoglykémii, obzvlášť nočných hypoglykémii a menším rozsahom oscilácií glykémii v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie či NPH-inzulínom [7,8,19,20].

Pri hodnotení glykemickej kontroly na podklade bežných údajov, akými sú HbA_{1c} a bodový selfmonitoring

glykémií (SMBG), z ktorých sa doposiaľ vychádzalo najčastejšie, však máme k dispozícii len parciálne informácie, ktoré nám neumožňujú posúdiť skutočný rozsah oscilácií glykémií ani skutočný výskyt hypoglykémii, najmä asymptomatických hypoglykémii, ani ich závažnosť a trvanie, a môžu tak byť do veľkej miery zavádzajúce. Rovnakú hodnotu HbA_{1c} môže mať tak pacient s vyrovnanými glykémiami, ktoré sa počas dňa len málo vzdalujú od ideálnych hodnôt, ale aj pacient s výraznými osciláciami glykémií, opakovanými hyperglykémiami a asymptomatickými hypoglykémiami. Hodnota HbA_{1c} tiež môže byť ovplyvnená viacerými ochoreniami alebo komplikáciami diabetu [4,15,37,48].

Kontinuálne monitorovanie koncentrácií glukózy

Podstatne presnejší obraz o priebehu glykémií počas dňa a medzi jednotlivými dňami a ich vzťahu k dennému režimu, spôsobu stravovania a spôsobu liečby poskytuje kontinuálne monitorovanie koncentrácií glukózy v intersticiálnej tekutine (CGM), na základe ktorého bol navrhnutý aj nový spôsob hodnotenia glykemickej kompenzácie, tzv. Time in Range International Consensus report prijatý v roku 2019 panelom odborníkov Pokročilé technológie a liečebné postupy pre diabetes (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes – ATTD), ktorý hodnotí niekoľko parametrov, medzi ktoré patrí najmä podiel dňa, ktorý pacient strávil v príslušných konsenzom stanovených rozmedziach glykémie, mieru glykemickej variability, priemernú hladinu glukózy, odhadovaný HbA_{1c} (eHbA_{1c}), resp. tzv. Glucose Management Indicator (GMI) a ďalšie parametre [3,9,11]. Za ideálne rozmedzie, v ktorom by mal pacient stráviť väčšinu času dňa (ideálne celý deň) sa považuje rozmedzie glykémie koncentrácie glukózy v intersticiálnej subkutánnej tekutine 3,9–10,0 mmol/l. V tomto rozmedzí by mal pacient stráviť aspoň 70 % času dňa, teda viac ako 16 hodín a 48 minút, pričom čas strávený v tomto rozmedzí glykémii sa označuje ako „time in range“ (TIR), teda čas strávený v (požadovanom) rozsahu. Nad týmto rozmedzím je „time above range“ (TAR), teda čas strávený v hyperglyk-

émii > 10 mmol/l, v rámci ktorého je ešte špecifikovaný aj čas strávený v hyperglykémii > 13,9 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient mal stráviť < 25 % (t. j. < 6 hod), resp. < 5 % (< 1 hod a 12 min) času dňa (tab) [3,9,11]. Podobne sú určené kritériá pre nízke hodnoty < 3,9 mmol/l označované „time below range“ (TBR), v rámci ktorého je ešte špecifikovaný čas strávený v hypoglykémii < 3,0 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient nemal stráviť viac ako 4 % času dňa (< 1 hod), resp. < 1 % (< 15 min). U tehotných žien sú hodnoty ešte prísnejšie. U starších vysokorizikových pacientov sú voľnejšie časy strávené v TAR, naopak prísnejšie sú časy strávené v TBR, keď čas strávený v glykémii < 3,9 mmol/l by mal byť menej ako 1 % dňa (tab) [3,9,11]!

CGM predstavuje významný nástroj aj pre štúdie porovnávajúce efektivitu a bezpečnosť druhogeneračných bazálnych inzulínových analógov, nakoľko poskytuje obsiahle, komplexné údaje počas 24 hodín s podstatne lepším dôkazom medzidennej alebo vnútrodennej glykemickej variability a náhlych výkyvov koncentrácie glukózy pri liečbe jednotlivými inzulínmi, v porovnaní s meraním HbA_{1c} alebo SMBG. Okrem toho, keďže druhogeneračné bazálne inzulíny majú nižšie riziko hypoglykémie než prvogeneračné a porovnanie rizika hypoglykémie medzi druhogeneračnými bazálnymi inzulínmi môže byť limitované aj malými počtami hypoglykemických príhod (obzvlášť závažných hypoglykémii < 3,0 mmol/l), CGM poskytuje potenciál umožňujúci takéto porovnanie s istotou, že boli zachytené všetky výkyvy glykémie [2,15,37,42,43].

Aktuálne sú k dispozícii 2 typy systémov CGM: tzv. „real-time“ (rtCGM) a CGM s intermitentným („intermittently scanned/flash“) snímaním, resp. prezeraním (isCGM). Systémy rtCGM automaticky poskytujú užívateľovi nepretržitý tok údajov o koncentracii glukózy v aktuálnom čase a poskytujú tiež výstrahy a aktívne alarmy a prenášajú údaje o glukóze (trendové a číselné) do prijímača, inteligentných hodínok alebo smartfónu alebo spolupracujú s inzulínovou pumpou, ktorá na základe informácií zo senzora pomocou zložitého algoritmu koriguje dávku podávaného inzulínu [13]. Systém isCGM poskytuje rovnaký typ údajov o glukóze, vyžaduje však,

Tab | Ciele pre hodnotenie kontroly glykémie u dospelých s DM1T/DM2T a u starších/vysoko rizikových osôb pri využívaní kontinuálneho monitorovania glykémie (CGM). Upravené podľa [3]

typ diabetu	TIR		TBR		TAR	
	cieľový rozsah	cieľový podiel záznamov (%), resp. strávený čas	pod cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov (%), resp. strávený čas	nad cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov (%), resp. strávený čas
DM1T DM2T	3,9–10,0 mmol/l	> 70 % > 16 hod 48 min	3,9 mmol/l	< 4 % < 1 hod	> 10,0 mmol/l	< 25 % < 6 hod
			3,0 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 13,9 mmol/l	< 5 % < 1 h 12 min
starší vysoko rizikovní pacienti DM1T/DM2T	3,9–10 mmol/l	> 50 % > 12 hod	3,9 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 10 mmol/l > 13,9 mmol/l	< 50 % (12 hod) < 10 % < 2 hod 24 min

TAR – time above range (časť dňa strávená nad cieľovým rozsahom) **TBR** – time below range (časť dňa strávená pod cieľovým rozsahom)

TIR – time in range (časť dňa strávená v cieľovom rozsahu)

aby užívateľ pre získanie informácie aktívne (manuálne) skenoval údaje senzora, a nemá varovania a alarmy [13].

Porovnanie bazálnych analógov inzulínu

Aj keď bazálne analógy inzulínu 2. generácie sú preferovanou voľbou a v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie alebo NPH-inzulínom s výrazne dlhším a vyrovnannejším účinkom a nižším rizikom hypoglykémie, klinicky významné hypoglykémie sa objavujú aj pri týchto inzulínoch, a je preto nutné detailnejšie hodnotenie glykemickej kontroly, než poskytuje len meranie HbA_{1c} a glykemicke profily [2,3,16,21,23].

„Head-to-head“ porovnanie oboch bazálnych analógov inzulínu 2. generácie je však limitované na 2 farmakokinetické štúdie hodnotiace farmakokinetiku a farmakodynamiku IGla300 a IDeg s použitím euglykemického „clampu“ s protichodnými výsledkami [1,20] a na 2 RCT (Randomized Controlled Trial) „head-to-head“ štúdie, a to BRIGHT [44] a CONCLUDE [39–41], ktoré porovnávali efektívnosť a bezpečnosť oboch inzulínov, no rovnako ukázali viaceré protichodné výsledky.

Štúdia BRIGHT u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) predtým neliečených inzulínom preukázala non-inferioritu IGla300 v zrovnaní s IDeg100 v primárnom ukazovateli, ktorým bola redukcia HbA_{1c} počas celej štúdie v trvaní 24 týždňov ako aj podobnosť v ďalších sledovaných ukazovateľoch glykemickej kontroly medzi oboma analógmi. Výnimkou bol nižší výskyt potvrdených hypoglykemických príhod počas titračnej fázy v prospech IGla300, ktorý sa združoval aj s nižším výskytom hypoglykémii v následnej udržiavacej fáze. V subanalýzách viedol IGla300 k efektívnejšej úprave HbA_{1c} v rizikových skupinách, konkrétne u pacientov vo veku > 70 rokov a u pacientov s eGF < 60 ml/min/1,72 m² [44].

Podobne výsledky štúdie CONCLUDE nepotvrdili superioritu IDeg vs IGla300 vo výskyte potvrdených hypoglykémii < 3,1 mmol/l alebo ťažkých hypoglykémii [39–41]. Sekundárne analýzy ukázali síce numericky nižšiu frekvenciu nočných symptomatických hypoglykémii a ťažkých hypoglykémii pri IDeg vs IGla300, tieto analýzy však vzhľadom k zvolenej metodológii hierarchického testovania (keďže nebol dokázaný rozdiel v primárnom sledovanom ukazovateli) je možné považovať len za exploratívne, a nedá sa hovoriť o štatisticky významnom rozdieli [14]. Obe štúdie využívali pre porovnanie hodnotenie pomocou HbA_{1c}, selfmonitoring glykémii a laboratórne monitorovanie glykémie nalačno (FPG) [39–41,44], čo však neposkytuje plnohodnotný obraz a ako už bolo spomenuté, prehliada viaceré možné dôležité ukazovatele ako je variabilita glykémii, skryté asymptomatické hypoglykémie, náhle výrazné výkyvy glykémie a pod. Batelino et al [2] nedávno zverejnili prehľadovú prácu výsledkov publikovaných štúdií, ktoré posudzovali bazálne analógy inzulínu a pri hodnotení využívali aj údaje CGM. Autori identifikovali 17 relevantných prác, ktoré boli použité pre hodnotenie. Ich vzájomné porovnanie však bolo limitované a sťažovalo ho niekoľko faktorov, predovšetkým metodických faktorov, ako sú od-

lišnosti v hodnotení údajov CGM, keď väčšina prác bola zrealizované ešte pred prijatím medzinárodného konsenzu TIR, krátke trvanie štúdií od niekoľkých dní po 2 týždne, odlišnosti v titracii, retrospektívny charakter, nízke počty účastníkov, či okolnosti, počas ktorých boli monitorovaní (nemocnica versus domáce prostredie) a vplyv diéty a cvičenia [2].

Štúdie porovnávajúce prvogeneračné a druhogeneračné bazálne analógy s využitím CGM

IGla300 versus IGla100

K dispozícii sú 3 štúdie porovnávajúce prvogeneračný IGla100 s druhogeneračným IGla300, ktoré využili CGM [10,27,36]. Štúdia z USA u pacientov s DM1T, ktorá bola prvou veľkou štúdiou porovnávajúcou IGla100 s IGla300 pomocou CGM a ukázala, že TIR a variabilita glykémii boli u oboch inzulínov podobné [10]. V štúdiu autorov Okajima et al [36] bolo signifikantne nižšie riziko nočnej hypoglykémie pri IGla300 v zrovnaní s IGla100, a v ostatných 2 štúdiách boli zistené len numerické rozdiely v prospech IGla300 [10,27]. Tieto štúdie však vzhľadom k použitiu odlišných spôsobov hodnotenia, prostredníctvom ktorých sa výsledky vyhodnocovali, porovnanie výsledkov variability naprieč štúdiami je potrebné hodnotiť s opatrnosťou [2].

IDeg versus IGla100 alebo IDet

Pre porovnanie IDeg s prvogeneračnými IGla100 alebo inzulínom detemir (IDet) boli identifikované 2 štúdie, ktoré posudzovali parameter TIR. Ani jedna z nich však nepreukázala v tomto parametri rozdiely medzi IDeg a IGla100 [17,25]. Pokiaľ ide o variabilitu glykémii, kým v niektorých štúdiách, ktoré uvádzali tento parameter, nebol zistený rozdiel medzi IDeg a IGla100 alebo IDet [17,26,47], v pilotnej randomizovanej prekríženej štúdiu autorov Takahashi et al [45] porovnávajúcej glykemickej variability u pacientov s DM1T liečených IDeg versus IDet pomocou CGM boli počas liečby IDeg nižšie oscilácie glykémii než pri liečbe IDet podávanom 2-krát denne. V štúdiu však bolo zaradených iba 10 pacientov. V ďalšej štúdiu autorov Henaó-Carrillo et al [22] boli účastníci rozdelení do skupiny s vysokou (High Glycemic Variability – HGV) alebo do skupiny s nízkou (Low Glycemic Variability – LGV) variabilitou glykémii, podľa limitu s hodnotou 34 %, čo je číslo podobné limitu odporúčaného konsenzom ATTD 2019 ≤ 36 %. V skupine HGV, viedol prechod z IGla100 alebo z IDet na IDeg k signifikantnej redukcii glykemickej variability zo 44,7 % pred zmenou liečby na 33,6 % po prechode na IDeg. Redukcia variability však nebola pozorovaná v skupine LGV. Pacienti s DM1T v tejto štúdiu predstavovali 27,6 % [22]. Tieto výsledky poukazujú že IDeg v porovnaní s prvogeneračnými inzulínmi môže byť výhodnou voľbou u jednotlivcov s výraznými osciláciami glykémii [2].

V 1 z ďalších 6 publikovaných štúdií, ktoré hodnotili variabilitu glykémii na základe štandardnej odchýlky (SD), bol pozorovaný signifikantný rozdiel medzi IGla100 a IDeg

v prospech IDeg, v ostatných 5 štúdiách, ktoré uvádzali variabilitu glykémii na podklade SD však nebol zistený štatisticky významný rozdiel medzi IDeg a IGla100, resp. IDet [49]. Parameter TBR s oboma hodnotami, t. j. $< 3,0$ mmol/l a $< 3,9$ mmol/l bol uvádzaný v 1 štúdiu a TBR len s hodnotou $< 3,9$ mmol/l v 5 štúdiách. Galasso et al [17] poukázali na signifikantnú redukciu TBR v 12. týždni po prechode z 2 denných podaní IGla100 alebo IDet na IDeg, a to tak pri limite $< 3,0$ mmol/l, ako aj $< 3,9$ mmol/l [17,26]. TBR $< 3,9$ mmol/l sa nelíšil medzi IGla100, resp. IDet a IDeg; a iba 1 z 5 štúdií zistila signifikantnú redukciu TBR medzi liečbou IGla100 alebo IDet a po 12. týždňoch zmenenej liečby na IDeg (14,7 % vs 9,6 %) [26].

Limitované údaje využívajúce CGM na menšej podskupine účastníkov uvádza aj štúdia BEGIN Young, ktorá porovnávala IDeg a IDet u detí s DM1T vo veku 1–17 rokov. Tieto údaje však nepreukázali štatisticky významný rozdiel v počte ani trvaní hypoglykemických, resp. hyperglykemických epizód kedykoľvek počas dňa ani počas noci [46]. Ďalšie, nepublikované údaje zo CGM sú k dispozícii zo správ k štúdiám BEGIN T1D a BEGIN Once Long či BEGIN FLEX u pacientov s DM2T. V ani jednej z nich neboli zistené rozdiely medzi IGla100 a IDeg, a to ani vo variabilite glykémii ani v čase strávenom v hypoglykémii [30–32]. Je potrebné uviesť, že kým štúdie hodnotiace farmakokinetiku/farmakodynamiku (PK/PD) poukazovali u pacientov s DM1T na podstatne nižšiu variabilitu PD pri IDeg než pri IGla100 [18], tento benefit sa uvedenými (limitovanými) údajmi CGM nepotvrdil. Ďalšou štúdiou je randomizovaná prekrížená štúdia (NCT01569841) na súbore 24 pacientov s DM1T, ktorí boli liečení IGla100 alebo IDeg počas 18 týždňov. Táto štúdia pozostávala z dvoch 6 týždňových terapeutických periód, počas ktorých boli pacienti liečení buď IDeg, alebo IGla100 s následnou výmenou liečby, pričom merania CGM boli realizované počas posledných 2 týždňov každej periódy [9]. Hoci medzi skupinami nebolo urobené štatistické porovnanie, TIR bol kratší, bolo však pozorovaných menej hypoglykemických príhod $< 3,1$ mmol/l pri IGla100 vs IDeg [9].

Štúdie porovnávajúce bazálne analógy 2. generácie na základe údajov CGM

K dispozícii sú 3 štúdie porovnávajúce IGla300 a IDeg. Všetky 3 boli publikované len nedávno, ako monocentrické otvorené paralelné prekrížené štúdie u pacientov s DM2T zrealizované v Japonsku [29,35,50]. Dosiadnutá glykemická kontrola bola medzi oboma inzulínmi v štúdiách podobná.

Štúdia autorov Yamabe et al [50] bola randomizovaná otvorená paralelná prekrížená štúdia, cieľom ktorej bolo porovnanie parametrov glykemickej kontroly IGla300 vs IDeg pomocou flash isCGM. V štúdiu bolo zaradených 24 pacientov s DM2T s randomizovaným výberom pre liečbu IGla300 alebo IDeg v 1 podaní ráno. Primárnym cieľom štúdie bolo porovnanie podielu času stráveného v rozmedzí glykémie 3,9–10 mmol/l) a času stráveného v hypoglykémii $< 3,9$ mmol/l, počas posled-

ných 7 dní oboch 14 dňových periód. Podiel času stráveného v hodnotách $< 3,9$ mmol/l sa medzi skupinami významne nelíšil a signifikantný rozdiel nebol zistený ani v podiele času stráveného v rozmedzí 3,9–10 mmol/l ani v hodnotách ≥ 10 mmol/l. Počas noci však pri IGla300 pacienti strávili signifikantne nižší podiel času v hodnotách $< 3,9$ mmol/l, čo autori pripisujú rozdielu v trvaní účinku medzi oboma inzulínmi a častejšiemu súčasnému podávaniu metformínu pri IDeg. Liečba inzulínom IGla300 sa tak s ohľadom na incidenciu nočnej hypoglykémie javila ako bezpečnejšia [50].

Štúdia autorov Kawaguchi et al [29]. Ďalšou štúdiou, ktorá porovnávala efektivitu a bezpečnosť IGla300 vs IDeg u pacientov s DM2T na základe výsledkov CGM, bola štúdia autorov Kawaguchi et al. Aj táto štúdia bola monocentrická randomizovaná otvorená a prekrížená. Bolo v nej zaradených 30 pacientov s DM2T, ktorí boli randomizovaní na liečbu IGla300 s následným prechodom na IDeg, alebo naopak s rovnakou dávkou pri prechode na druhý inzulín. Primárnym cieľom štúdie aj tu bolo porovnanie podielu času stráveného v rozmedzí glykémie 3,9–10 mmol/l a času stráveného v hypoglykémii $< 3,9$ mmol/l na základe kontinuálneho CGM počas každej z terapeutických periód. Kým priemerný podiel času stráveného v cieľovom rozmedzí TIR sa medzi terapeutickými prístupmi nelíšil medzi IGla300, resp. IDeg (77,8 %, resp. 76,9 %), priemerný podiel času stráveného v hypoglykémii bol pri IGla300 signifikantne kratší než pri IDeg (1,3 % vs 5,5 %). Počas liečby IGla300 bol okrem toho signifikantne kratší aj čas strávený v hypoglykémii $< 3,0$ mmol/l [29].

Štúdia autorov Miura et al [35] bola ďalšia randomizovaná, multicentrická, kontrolovaná prekrížená štúdia, opäť od japonských autorov, ktorá porovnávala efekt IDeg100 a IGla300 na stabilitu glykémii u pacientov s DM1T. Primárnym cieľom bolo dokázať noninferioritu IDeg100 oproti IGla300 v medzidennej variabilite na podklade SD glykémie nalačno. Vnútrodenne oscilácie a ďalšie premenné boli hodnotené na podklade údajov CGM s použitím isCGM systému (Free Style Libre Pro®, Abbott®). V štúdiu bolo zaradených 46 pacientov, pričom 14 účastníkov bolo z dôvodu záchytu menej než 70 % sledovaného času/24 hod vylúčených. SD glykémie nalačno pri liečbe IDeg bola v porovnaní s IGla300 noninferioritná, priemerná glykémia na liečbe IDeg však bola nižšia než v skupine liečenej IGla300. Pri hodnotení údajov podľa odporúčaní konsenzu ATTD bola hodnota TBR $< 3,9$ mmol/l dlhšia a TAR $\geq 10,0$ mmol/l kratšia pri liečbe IDeg. Oba inzulíny tak mali porovnateľný efekt na stabilitu glykémii, IDeg sa však spájal s dlhším časom stráveným v hypoglykémii a kratším časom stráveným v hyperglykémii. Dávky inzulínu sa navzájom nelíšili. Autori predpokladali väčší glukózu znižujúci účinok pri IDeg100 vs IGla300 pokiaľ sa titrácia realizovala podľa protokolu riadeného počtom jednotiek. Mierne vyššia potreba IGla300 sa vysvetľuje vplyvom proteáz pôsobiacich na depo inzulínu IGla300 v podkoží. V praxi však tieto malé rozdiely v dávke nemajú

zásadný klinický význam a dôležitejším kritériom hodnotenia je úspešnosť liečby je dosiahnutie čo najlepšej kompenzácie pri čo najmenšom riziku hypoglykémie a glykemickej variability a prírastku na hmotnosti. Slabou stránkou aj tejto štúdie je nízky počet účastníkov, keď pre analýzu z dôvodu nesplnenia potrebných 70 % času na isGM/24 hod boli hodnotené údaje len od 70 % účastníkov [35].

Štúdia The InRange Study. Kedže aktuálne chýbajú veľké štúdie používajúce k hodnoteniu rozdielov medzi oboma druhogeneračnými bazálnymi inzulínmi CGM, tento nedostatok chce vyplniť štúdia InRange. Ide o 12-týždňovú, multicentrickú randomizovanú otvorenú paralelnú štúdiu s dvoma ramenami s použitím CGM pre porovnanie IGla300 s IDeg u približne 340 dospelých účastníkov s DM1T [4]. V súlade s nedávnym medzinárodným konsenzom pre TIR, ktorá osvetlila TIR ako najvýznamnejší ukazovateľ CGM, primárny cieľový ukazovateľ tejto štúdie je podiel času stráveného v rozmedzí $\geq 3,9$ až ≤ 10 mmol/l v 12. týždni [4].

Poznatky zo štúdií z reálnej klinickej praxe porovnávajúce druhogeneračné bazálne analógy inzulínu IGla300 vs IDeg100

RCT-štúdie sú realizované takým spôsobom, aby exaktne odpovedali na stanovenú otázku. Výber pacientov je však v týchto štúdiách selektovaný vstupnými kritériami a priebeh liečby je ovplyvnený sledovaním za optimálnych podmienok.

Štúdie z reálnej klinickej praxe (Real World Evidence – RWE) hodnotia efektívitu a bezpečnosť intervencie v bežných podmienkach. Nevytvárajú idealizovaného pacienta v idealizovanom prostredí, ale hodnotia efekt liečby (účinnosť a bezpečnosť) v podmienkach bežnej klinickej praxe. RWE síce neodpovedá na stanovenú hypotézu tak exaktne, ako je tomu v prípade RCT (nedokáže odfiltrovať viaceré kolidujúce faktory), avšak potvrdzuje/nepotvrdzuje, resp. limituje jej výsledky za bežných okolností. V porovnaní s klinickými RCT-štúdiami, RWE-štúdie vernejšie informujú, ako si produkt bude počínať v reálnej praxi, vrátane cost-benefitu, na širšej a reprezentatívnejšej populácii počas dlhšieho času a tiež oproti komparátorom, ktoré napr. nie sú v klinických štúdiách z nejakého dôvodu povolené. Výsledky RWE-štúdií môžu prinášať celý rad poznatkov, ktoré sa počas RCT neobjavili alebo ich upresniť a generovať nové hypotézy (napríklad časovo limitovaný efekt liečby či predtým nepozorované nežiaduce účinky). Je ideálne, ak liek má výsledky RCT-štúdie, ktoré sú následne potvrdené aj v RWE-štúdiách.

One Care study [10] bola RWE-štúdia, ktorá hodnotila efektívitu a bezpečnosť IGla300 vs IDeg100 vyhodnocovaných na základe údajov CGM u dospelých pacientov s DM1T nedostatočne kompenzovaných bazálnym inzulínom v bežnej klinickej praxi. Formálne išlo o národnú observačnú retrospektívnu kohortovú prierezovú (cross-sectional) multicentrickú štúdiu z bežnej klinickej praxe v Španielsku. Cieľom štúdie bolo porovnať

efektívitu a bezpečnosť liečby inzulínom IGla300 oproti inzulínu IDeg100 u pacientov s DM1T v bežnej klinickej praxi. Primárnym sledovaným parametrom bol podiel času dňa strávený v TIR 3,9–10,0 mmol/l v priebehu 14 dní po sebe nasledujúcich dní. Sekundárnymi sledovanými parametrami bol podiel času strávený v TBR, v TAR, variabilita glykémii, oscilácie glykémii (hyperglykémie, hypoglykémie) a spokojnosť pacienta s liečbou. Hodnotených bolo 199 dospelých pacientov s DM1T a použitím CGM s intermitentným skenovaním, tzv. flash CGM (Freestyle Libre®, Abbott®) > 3 mesiace a dostupnými údajmi zo 14 dní v poslednom mesiaci pred študijnou návštevou.

Zaradení boli dospelí pacienti s diagnózou DM1T v trvaní aspoň 3 roky, s $HbA_{1c} \geq 7,5$ %, ktorí boli v priebehu predchádzajúcich 24 mesiacov prestavení z liečby prvogeneračným bazálnym analógom inzulínu, ktorá trvala aspoň 3 mesiace, na IGla300 alebo IDeg100. Naopak, do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí boli liečení pomocou inzulínovej pumpy, NPH-inzulínom alebo bifázickými inzulínmi. Zaradených bolo 220 účastníkov, z ktorých 21 bolo z analýzy vyradených pre nedostatočné údaje zo CGM. Vyhodnotených teda boli údaje od 199 pacientov, pričom parametre TIR, TAR aj TBR boli pri hodnotení za celý deň (24 hod) v oboch kohortách porovnateľné. Podobne bol v oboch kohortách porovnateľný aj odhadovaný priemerný HbA_{1c} (e HbA_{1c}), a to $7,6 \pm 1,1$ % v kohorte s IGla300 a $7,9 \pm 1,1$ % v kohorte pacientov na IDeg100, ako aj celková dávka inzulínu na kg telesnej hmotnosti (0,7 U/kg/deň pri IGla300 a 0,6 U/kg/deň pri IDeg100). Rozdiel nebol pozorovaný ani v dávke prandiálneho inzulínu, a to ani pred ani po zmene liečby. Bazálny inzulín bol u väčšiny pacientov podávaný večer – pred prestavením u 58 % pacientov, po prestavení u 60 % pacientov. Rozdiel však bol zistený počas noci (24:00–06:00) v parametri TIR v prospech IGla300, keď pri IGla300 tento predstavoval 52,4 % zatiaľ čo pri IDeg 46,2% a tiež v parametri TAR > 10,0 mmol/l, keď pri IGla300 predstavoval 40,1 %, zatiaľ čo pri IDeg 47,2 %. Parametre glykemickej variability (CV, LBG1, HBG1, ADRR, MAGE, MODD) počas 24 hodín boli porovnateľné. Počas noci bol však v skupine IGla300 pozorovaný hladší priebeh glykemickej krivky a nižšie glykemické oscilácie (MAGE) oproti skupine s IDeg (4,41 mmol/l vs 4,71 mmol/l; $p < 0,05$). A napokon, počas noci bol v skupine s IGla300 nižší aj počet hyperglykemických epizód (TAR > 10 mmol/l, ako aj > 13,9 mmol/l). Bezpečnostné parametre zo záznamu CGM, ako počet hypoglykemických príhod a TBR sa významne nelíšili medzi skupinami, a to tak pri TBR < 3,0 mmol/l, ako aj pre TBR < 3,9 mmol/l).

Hlavným dôvodom pre zmenu inzulínovej liečby 1. generáciou bazálnych analógov inzulínu bola nedostatočná kompenzácia diabetu a časté hypoglykémie. Vyšší počet hypoglykémii nahlásených pacientmi bol pozorovaný pred zmenou liečby inzulínom v porovnaní so stavom po zmene liečby ($p = 0,0003$), bez rozdielov medzi liečebnými skupinami. Menej sledovaných osôb tiež zaznamenalo závažnú hypoglykémiiu pri liečbe druhogeneračnými versus prvogeneračnými bazálnymi inzulínmi (3,1 % vs 12,9 %, relatívna redukcia o 76 %) [19].

V hodnotení spokojnosti s liečbou pomocou dotazníku spokojnosti s liečbou diabetu (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – DTSQ) nebol medzi oboma skupinami rozdiel priemerné skóre 27,8 bodov, dokumentuje vysokú spokojnosť s liečbou. Limitáciou štúdie je jej retrospektívny charakter. V súhrne možno teda konštatovať, že v reálnej klinickej praxi bola u dospelých nespokojivo kompenzovaných pacientov s DM1T prestatvených z bazálnych analógov 1. generácie efektivita aj bezpečnosť IGla300 a IDeg100 porovnateľná. Počas noci (24:00–06:00) však pacienti liečení IGla300 strávili významne viac času v cieľovom rozmedzí (TIR) oproti pacientom liečených IDeg a rovnako priebeh glykémie bol v tomto období u pacientov liečených IGla300 oproti IDeg hladší.

Záver

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie sú preferovanou voľbou pre substitúciu bazálnej potreby inzulínu u pacientov s diabetes mellitus. Takými to inzulínmi sú aktuálne inzulín glargín 300 U/ml (IGla300) a inzulín degludec 100 U/ml (IDeg100). Dôvodom je ich dlhší a vyrovnanější účinok a nižšie riziko hypoglykémie, obzvlášť počas noci, v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie či NPH-inzulínom. Klinicky významné hypoglykémie a variabilita sa však objavujú aj pri týchto inzulínoch, a je preto nutné detailnejšie hodnotenie ich terapeutického účinku, než poskytuje len meranie HbA_{1c} a glykemické profily. „Head-to-head“ porovnanie oboch bazálnych analógov inzulínu 2. generácie je však limitované na 2 farmakokinetické štúdie hodnotiace farmakokinetiku a farmakodynamiku IGla300 a IDeg s použitím euglykemického „clampu“ s protichodnými výsledkami a 2 RCT „head-to-head“ štúdie BRIGHT a CONCLUDE, ktoré porovnávali efektivitu a bezpečnosť oboch inzulínov na základe hodnotenia HbA_{1c}, SMBG a bežne zaznamenaných hypoglykémii a ktoré rovnako ukázali viaceré protichodné výsledky. Podrobnejší a lepší obraz poskytuje hodnotenie na podklade kontinuálneho monitorovanie koncentrácií glukózy podľa parametrov ako TIR, TBR TAR variability a odhadovaného eHbA_{1c}. V súčasnej dobe je však k dispozícii len niekoľko monocentrických prekřížených RCT štúdií, ktoré poskytujú takéto údaje len na malých súboroch pacientov a počas krátkého sledovania.

Štúdia OneCare bola multicentrická kohortová retrospektívna prierezová RWE-štúdia v bežnej klinickej praxi, ktorá hodnotila efektivitu a bezpečnosť IGla300 vs IDeg100 na základe údajov CGM u dospelých pacientov s DM1T s nedostatočnou glykemickou kontrolou, u ktorých bol v rámci režimu bazálny + prandiálny inzulín používaný bazálny analóg 1. generácie. Hodnotené boli údaje od 199 pacientov, pričom parametre TIR (3,9–10,0 mmol/l), TAR aj TBR boli pri hodnotení za celý deň (24 hod) v oboch kohortách porovnateľné. Podobne bol v oboch kohortách porovnateľný aj odhadovaný priemerný HbA_{1c} (eHbA_{1c}) ako aj celková dávka inzulínu. Rozdiel bol však zistený počas noci (00:00–

06:00 hod), a to v parametri TIR v prospech IGla300, keď pri IGla300 tento predstavoval 52,4 %, zatiaľ čo pri IDeg 46,2 % a v parametri TAR > 10,0 mmol/l, keď pri IGla300 predstavoval 40,1 %, zatiaľ čo pri IDeg 47,2 %. Parametre glykemickej variability (CV, LBG, HBGI, ADRR, MAGE, MODD) počas 24 hod boli porovnateľné, počas noci bol však v skupine IGla300 pozorovaný hladší priebeh glykemickej krivky a nižšie glykemické oscilácie (MAGE) oproti skupine s IDeg. A napokon, počas noci bol v skupine s IGla300 nižší aj počet hyperglykemických epizód (TAR > 10 mmol/l ako aj > 13,9 mmol/l). Bezpečnostné parametre zo záznamu CGM ako počet hypoglykemických príhod a TBR sa významne nelíšili medzi skupinami, a to tak pri TBR < 3,0 mmol/l, ako aj pre TBR < 3,9 mmol/l). V hodnotení spokojnosti s liečbou pomocou dotazníku DTSQ nebol medzi oboma skupinami rozdiel. Limitáciou štúdie je jej retrospektívny charakter.

Ešte lepší prehľad porovnania by mohla priniesť „head-to-head“ multicentrická randomizovaná klinická štúdia InRange (NCT04075513). V štúdiu InRange bude sledovaných 340 účastníkov počas 12 týždňov. Hlavným sledovaným parametrom bude TIR. Štúdia by mala byť ukončená v júni 2021. Štúdia InRange by mala poskytnúť detailný prehľad o osciláciách glykémie pomocou jednej z najpresnejších technológií Dexcom G6 Pro CGM (DexCom, Inc., San Diego, CA, USA) [3].

Autor prehlasuje, že nemá konflikt záujmov.

Literatura

1. Bailey TS, Pettus J, Roussel R et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24 hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2018; 44(1): 15–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.10.001>>.
2. Battelino T, Edelman SV, Nishimura R et al. Comparison of Second-Generation Basal Insulin Analogs: A Review of the Evidence from Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(1): 20–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2020.0180>>.
3. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593–1603. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0028>>.
4. Battelino T, Bosnyak Z, Danne T et al. InRange: comparison of the second generation basal insulin analogues glargine 300 U/mL and degludec 100 U/mL in persons with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring study design. *Diabetes Ther* 2020; 11(4): 1017–1027. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00781-6>>.
5. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 units-mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units-mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38(4): 637–643. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0006>>.
6. Becker RH, Nowotny I, Teichert L et al. Low within and between day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(3): 261–267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12416>>.
7. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose

- monitoring. *Diabetes Care* 2018; 41(11): 2275–2280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1581>>.
8. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D et al. Comparison of insulin glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care* 2017; 40(4): 554–560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0684>>.
 9. [ClinicalTrials.gov]. A trial comparing the efficacy of insulin degludec with insulin glargine on glycaemic control using continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01569841>>.
 10. Conget et al. Effectiveness and safety of Gla-300 vs IDeg 100 evaluated with continuous glucose monitoring profile in adults with type 1 diabetes in routine clinical practice in Spain: OneCARE study. EASD 2020 Virtual Meeting. Poster P-67. <<https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html>>.
 11. Danne T, Nimri R, Battelino T et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1631–1640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1600>>.
 12. Del Prato S. How conclusive is the CONCLUDE trial? *Diabetologia* 2020; 63(4): 692–697. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05086-8>>.
 13. Edelman SV, Argento NB, Pettus J et al. Clinical Implications of Real-time and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018; 41(11): 2265–2274. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc18-1150>>.
 14. Emral R, Pathan F, Cortes CAY et al. Self reported hypoglycemia in insulin treated patients with diabetes: results from an international survey on 7289 patients from nine countries. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 134: 17–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.031>>.
 15. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2016; 22(8): 1008–1021. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP161392.CS>>.
 16. Foster NC, Beck RW, Miller KM et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(2): 66–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0384>>.
 17. Galasso S, Facchinetti A, Bonora BM et al. Switching from twice daily glargine or detemir to once daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. An observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26(12): 1112–1119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.08.002>>.
 18. Heise T, Hovelmann U, Nosek L et al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(8): 1193–1201. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2015.1058779>>.
 19. Heise T, Nosek L, Bottcher SG et al. Ultra long acting insulin degludec has a flat and stable glucose lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(10): 944–950. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01638.x>>.
 20. Heise T, Norkov M, Nosek L et al. Insulin degludec: lower day to day and within day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(7): 1032–1039. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12938>>.
 21. Heller SR, Buse JB, Ratner R et al. Redefining hypoglycemia in clinical trials: validation of definitions recently adopted by the American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 398–404. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-2361>>.
 22. Henao Carrillo DC, Munoz OM, Gomez AM et al. Reduction of glycemic variability with degludec insulin in patients with unstable diabetes. *J Clin Transl Endocrinol* 2018; 12: 8–12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2018.03.003>>.
 23. Home P. How valid are the new hypoglycemia definitions for use in clinical trials? *Diabetes Care* 2020; 43(2): 272–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0056>>.
 24. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edition 2017. Dostupné z WWW: <https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf>.
 25. Iga R, Uchino H, Kanazawa K et al. Glycemic variability in type 1 diabetes compared with degludec and glargine on the morning injection: an open label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017; 8(4): 783–792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-017-0269-0>>.
 26. Iwasaki S, Kozawa J, Kimura T et al. Insulin degludec is associated with less frequent and milder hypoglycemia in insulin deficient patients with type 1 diabetes compared with insulin glargine or detemir. *Diabetol Int* 2017; 8(2): 228–236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13340-017-0303-5>>.
 27. Jinnouchi H, Koyama M, Amano A et al. Continuous glucose monitoring during basal bolus therapy using insulin glargine 300 U 1) and glargine 100 U mL 1) in Japanese people with type 1 diabetes mellitus: a crossover pilot study. *Diabetes Ther* 2015; 6(2): 143–152. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-015-0115-1>>.
 28. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW et al. [Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group]. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(14): 1464–1476. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805017>>.
 29. Kawaguchi Y, Sawa J, Sakuma N et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: a randomized, open label, cross over study using continuous glucose monitoring profiles. *J Diabetes Investig* 2019; 10(2): 343–351. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12884>>.
 30. Khunti K, Alsifri S, Aronson R et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(9): 907–915. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12689>>.
 31. Komuro M, Inoue G, Tabata M et al. Insulin degludec requires lower bolus insulin doses than does insulin glargine in Japanese diabetic patients with insulin dependent state. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9(3): 632–638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296814564396>>.
 32. Kuroda A, Tsuruo M, Aki N et al. A pilot study comparing the CGM assessed glycemic profiles of patients with type 1 diabetes on insulin degludec and insulin glargine. *Diabetol Int* 2017; 8(1): 112–115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13340-016-0289-4>>.
 33. Martinka E. Výsledky štúdie NEFRITI. Dostupné z WWW: <<https://lekar.sdia.sk/sdia-lekarske-profesne-zdruzenie-aktuality/34/nefriti/>>.
 34. Martinka E. Výsledky štúdie CARERA. Dostupné z WWW: <<https://lekar.sdia.sk/sdia-lekarske-profesne-zdruzenie-aktuality/33/care-ra-cardiovascular-and-renal-risk-assessment-prieskum-kardiovaskularneho-rizika-u-pacientov-s-diabetes-mellitus-2-typu-na-slovensku/>>.
 35. Miura H, Sakaguchi K, Otowa-Suematsu N et al. Effects of insulin degludec and insulin glargine U300 on glycaemic stability in individuals with type 1 diabetes: A multicentre, randomized controlled crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(12): 2356–2363. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14161>>.
 36. Okajima F, Nakamura Y, Yamaguchi Y et al. Basal bolus insulin therapy with Gla 300 during hospitalization reduces nocturnal hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Ther* 2018; 9(3): 1049–1059. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-018-0419-z>>.
 37. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T et al. Diabetes technology continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 3922–3937. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2534>>.
 38. Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. adult patients with type 1 diabetes: a real world study. *Diabetes Care* 2019; 42(12): 2220–2227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0830>>.

39. Philis Tsimikas A, Stratton I, Nørgård Troelsen L et al. Efficacy and safety of degludec compared to glargine 300 units/mL in insulin experienced patients with type 2 diabetes: trial protocol amendment (NCT03078478). *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13(3): 498–506. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296819841585>>.
40. Philis Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head to head CONCLUDE trial. *Diabetologia* 2020; 63(4): 698–710. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9>>.
41. Philis Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K et al. Reduced risk of hypoglycaemia and lower HbA1c with degludec compared to glargine U300 in insulin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2019; 62(1, Suppl). Dostupné z [www: <https://link.springer.com/journal/125/volumes-and-issues/62-1/supplement>](https://link.springer.com/journal/125/volumes-and-issues/62-1/supplement).
42. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre planned meta analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 175–184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12032>>.
43. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient level meta analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 859–867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12485>>.
44. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin naive type 2 diabetes: the randomized head to head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018; 41(10): 2147–2154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0559>>.
45. Takahashi H, Nishimura R, Onda Y et al. Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin detemir using continuous glucose monitoring: a randomized, cross over, pilot study. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(4): 335–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1293652>>.
46. Thalange N, Deeb L, Lotova V et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(3): 164–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/peidi.12263>>.
47. Tosaka Y, Kanazawa A, Ikeda F et al. Switching from twice daily basal insulin injections to once daily insulin degludec injection for basal bolus insulin regimen in Japanese patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 176261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/176261>>.
48. Wright LA, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(S2): S16–S26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2017.0029>>.
49. Yamamoto C, Miyoshi H, Fujiwara Y et al. Degludec is superior to glargine in terms of daily glycemic variability in people with type 1 diabetes mellitus. *Endocr J* 2016; 63(1): 53–60. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0438>>.
50. Yamabe M, Kuroda M, Hirose Y et al. Comparison of insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec using flash glucose monitoring: a randomized cross over study. *J Diabetes Investig* 2019; 10(2): 352–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12894>>.

Skúsenosti z praxe potvrdzujú výsledky štúdií RCT a RWE s empagliflozínom: kazuistiky

Practical experience confirms the results of the RCT and RWE studies with empagliflozin: case reports

Emil Martinka^{1,2}, Daniela Kollárová³, Monika Urbanová⁴

¹Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

²Fakulta zdravotníckych vied Piešťany, Univerzita Sv. Cyrila a Metoda, Trnava

³DK ORTOPÉDIA s.r.o., Nové Zámky

⁴TabletkaDia, s.r.o., Nitra

✉ **doc. MUDr. Emil Martinka, PhD** | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 13. 4. 2021

Prijaté po recenzii 2. 5. 2021

Abstrakt

Inhibitory SGLT2 kotransportu (SGLT2i) je relatívne nová skupina farmák, ktoré boli vyvinuté ako perorálne antidiabetiká za účelom úpravy zvýšených koncentrácií glukózy v krvi. Jedinečnou vlastnosťou SGLT2i je, že pokles glykémie dosahujú nezávisle od sekrécie inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín, blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek a jej následným vylučovaním do moču. Počiatočné obavy z nežiadúcich účinkov – predovšetkým rizika genitourinárnych infekcií, dehydratácie, či strát elektrolytov a minerálov sa napokon nepreukázali ako limitujúce pre použitie týchto farmák. Naopak, randomizované kontrolované štúdie (RCT), ktorých úlohou bolo posúdiť kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť jednotlivých molekúl SGLT2i, preukázali nielen bezpečnosť, ale dokonca KV-benefit. Prezentujeme dve kazuistiky z diabetologických ambulancií u pacientov, u ktorých bola liečba intenzifikovaná pridaním SGLT2i empagliflozínu. Skúsenosť z oboch kazuistík reálnych pacientov z praxe ukazuje na súlad s publikovanými výsledkami veľkých RCT a RWE štúdií, že pridanie empagliflozínu do liečby prispieva nielen k významnej úprave glykémii a telesnej hmotnosti, ale aj k významnej redukcii morbiditno-mortalitného kardiovaskulárneho a renálneho rizika.

Kľúčové slová: antidiabetiká – empagliflozín – inhibitory SGLT2 – koncentrácie glukózy

Abstract

SGLT2 Cotransporter (SGLT2i) Inhibitors is a relatively new group of pharmaceuticals that have been developed as oral antidiabetics to control elevated blood glucose levels. A unique feature of SGLT2i is that they achieve a decrease in glycemia independently of insulin secretion and tissue sensitivity to insulin, by blocking the reabsorption of glucose from primary urine in the proximal renal tubule and its subsequent excretion into the urine. Initial concerns about side effects - in particular the risk of genitourinary infections, dehydration or loss of electrolytes and minerals - have finally not been proven as limiting the use of these drugs. Quite the reverse, randomized controlled trials (RCTs) to assess the cardiovascular safety of individual SGLT2i molecules have demonstrated not only safety but even cardiovascular benefit. We present two case reports from diabetological outpatient clinics concerning patients whose treatment was intensified by the addition of SGLT2i empagliflozin. Experience of both the case reports indicates consistency with the published results of the large RCT and RWE studies, stating that the addition of empagliflozin to treatment contributes not only to the significant control of glycemias and body weight, but also to a significant reduction of morbidity-mortality, cardiovascular and renal risk.

Key words: antidiabetic drugs – empagliflozin – inhibitors SGLT2 – glucose concentrations

Úvod

Inhibitory SGLT2 kotransportu (SGLT2i) jú relatívne novou skupinou farmák, ktoré boli vyvinuté ako perorálne anti-diabetiká (PAD) za účelom úpravy zvýšených koncentrácií glukózy v krvi. Jedinou vlastnosťou SGLT2i je, že pokles glykémie dosahujú nezávisle od sekrécie inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín, blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek a jej následným vylučovaním do moču. Dosahuje sa tak významný a spoľahlivý účinok na kontrolu glykémie nielen pri monoterapii, ale aj aditívny efekt pri všetkých kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Cennou vlastnosťou je aj skutočnosť, že úprava glykémie sa dosahuje pri minimálnom riziku hypoglykémie, a navyše dochádza k redukcii zvýšenej telesnej hmotnosti s redukciami viscerálneho tuku [34].

Počiatkové obavy z nežiadúcich účinkov – predovšetkým rizika genitourinárnych infekcií, dehydratácie, či strát elektrolytov a minerálov sa napokon nepreukázali ako limitujúce pre použitie týchto farmák. Naopak, randomizované kontrolované štúdie (Randomized Controlled Trial – RCT), ktorých úlohou bolo posúdiť kardiovaskulárnu (KV) bezpečnosť jednotlivých molekúl SGLT2i, preukázali nielen bezpečnosť, ale dokonca KV-benefit. Ten sa v rámci celej skupiny prejavoval hlavne redukciami hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a spomalením progresie chronickej choroby obličiek a pri empagliflozíne navyše aj redukciami KV- a celkovej mortality [21,22,31–33]. Výsledky boli pritom dosiahnuté v teréne vyťaženej liečby farmakami so známym KV-protetivným efektom, ako sú statíny, ACE-inhibitory či sartany, a efekt nesúvisel ani s úpravou glykémie, krvného tlaku ani redukciami telesnej hmotnosti [31–33]. Liečba tak prispievala k významnej redukcii reziduálneho KV-rizika, na čom sa podieľa viacero faktorov. Priaznivé KV-výsledky RCT-štúdií týkajúce sa významne nižšej miery hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a mortality potvrdili aj štúdie z reálnej praxe (Real-World Evidence – RWE) [18–20]. Okrem toho, novšie analýzy RCT-štúdií, ktoré hodnotili KV-riziko/benefit nielen na základe prvej príhody, ale aj ich celkový počet, poukázali aj na redukcii KV-príhod na podklade aterosklerózy [15]. Uvedené benefity, ale aj ďalšie priaznivé výsledky štúdií s SGLT2i boli už na základe prvých štúdií tak presvedčivé, že viedli k prepracovaniu referenčných terapeutických odporúčaní EASD/ADA ako aj väčšiny národných odporúčaní vrátane SDS/SDiA [1,5,6,13,14,27]. Tie aktuálne favorizujú SGLT2i v celom spektre liečby ochorenia diabetes mellitus 2. typu (DM2T), a to aj z dôvodu, že iné PAD, ako sú deriváty sulfonylurey, inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i) či glitazóny, neposkytujú oproti SGLT2i žiadnu medicínsku výhodu. Naopak, viaceré účinné látky z týchto skupín sa spájajú s potenciálne zvýšeným morbiditno-mortalitným KV-rizikom, obzvlášť v súvislosti so srdcovým zlyhávaním [24–28]. U pacientov, ktorí už prekonali KV-príhodu, alebo majú príznaky či prejavy srdcového zlyhávania, alebo chronickú chorobu obličiek, alebo majú vysoké alebo veľmi

vysoké KV-riziko, sa liečba SGLT2i odporúča dôrazne, s cieľom redukcii KV-mortality, celkovej mortality, hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie ako aj rozvoja a progresie renálneho poškodenia pri ich liečbe a prevencii [1–6,27].

Hoci plnohodnotné využitie benefitov SGLT2i limituje do veľkej miery aktuálne znenie indikačného obmedzenia, liečba bola z nejasného dôvodu používaná výrazne menej než zodpovedá terapeutickému hodnotu týchto farmák, čo bolo predmetom kritiky [26]. V poslednej dobe sa situácia obracia a predmetom odbornej diskusie sa stáva otázka, prečo pacient nemá v terapeutickom schéme zástupcu SGLT2i, obzvlášť ak ide o pacienta s vysokým KV-rizikom alebo prítomným KV-ochorením (KVO) alebo chronickou chorobou obličiek, čo je spoločný názor nielen diabetológov, ale aj kardiológov a nefrológov. Obzvlášť, keď priaznivé kardiovaskulárne a nefroprotektívne výsledky boli zistené aj u pacientov so srdcovým zlyhávaním či chronickou chorobou obličiek bez diabetu [11,16,17]. A netreba tiež zabúdať na skutočnosť, že liečba SGLT2i odďaluje potrebu liečby inzulínom alebo aspoň umožňuje redukcii jeho dávok a tiež že je výhodná aj z hľadiska šetrenia nákladov [29].

Čo hovoria najnovšie terapeutické odporúčania?

Najnovšie terapeutické odporúčania SDiA/SDS podobne ako odporúčania EASD/ADA [1,5,6,27] členia hierarchiu výberu (preferenciu) antidiabetických farmák do kombinácie s metformínom (a následných krokov) do 4 skupín. V prvej skupine (s najvyššou preferenciou) sú SGLT2i a receptorové agonisty GLP1 (GLP1 RA), v druhej skupine, ak SGLT2i alebo GLP1 RA nie je možné použiť, sú odporúčané inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i), v tretej skupine inzulín a vybrané deriváty sulfonylurey a v štvrtnej skupine glitazóny, ktoré je potrebné používať veľmi individuálne. U pacienta s prítomným KVO, vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom (schéma 1), alebo chronickou chorobou obličiek sú SGLT2i alebo GLP1 RA dôrazne preferovanými skupinami (schéma 2 a schéma 3).

Diabetológ by mal na použitie SGLT2i myslieť:

- U každého pacienta s DM2T s vysokým alebo veľmi vysokým KV-rizikom (na základe prítomnosti rizikových faktorov, schéma 1) alebo s už prítomným KVO (alebo KV-príhodou) na podklade aterosklerózy, alebo srdcovým zlyhávaním či chronickou chorobou obličiek, a to nezávisle od glykemického kontroly [1–6,27]. Podľa viacerých prieskumov, vysoké riziko majú viac ako 2/3 pacientov s DM2T a už prítomné KVO viac ako 1/3 pacientov s DM2T [14]. Ak je pacient v čase pridania SGLT2i už liečený dvoj- alebo viackombináciou iných antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre HbA_{1c}, sa z hľadiska eliminácie rizika hypoglykémie odporúča redukcii dávky alebo zastavenie podávania inej účinnej látky.
- U pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou (HbA_{1c} > 7 %), a to aj u pacientov liečených inzulínom v kombinácii s PAD alebo samostatne, obzvlášť ak ide

o pacienta s nadváhou alebo obezitou, s rizikom hypoglykémie, či vysokými dávkami inzulínu s prítomným/neprítomným KVO alebo chronickou chorobou obličiek alebo ich vysokým rizikom [1–6,27].

Kazuistiky z praxe potvrdzujú výsledky RCT- a RWE-štúdií

Prezentujeme dve kazuistiky z diabetologických ambulancií u pacientov, u ktorých bola liečba intenzifikovaná pridaním SGLT2i empagliflozínu.

Kazuistika 1

Príbeh 78-ročného pacienta s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

Monika Urbanová

Kazuistika predstavuje pacienta v úvode s nedostatočnou kompenzáciou diabetu a pri dominujúcich makrovaskulárnych komplikáciách s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, u ktorého bola potrebná optimalizácia metabolickej kontroly v teréne nevyťaženej liečby PAD, za neustáleho odmietania injekčnej formy aplikácie liekov počas celého obdobia liečby a trvania DM. Ide o 78-ročného pacienta, dôchodcu, ktorý žije s manželkou, predtým administratívny pracovník, sedavé zamestnanie. Býva v paneláku, ale vlastní aj malú záhradku, kde pracuje najmä na jar a v lete. Podľa klinického vyšetrenia ide o obézneho pacienta s metabolickým syndrómom s BMI 33,8 kg/m². Pacient je cca 20 rokov liečený pre arteriálnu hypertenziu, kombinovanú hyperlipoproteínémiu, hyperurikémiu a autoimunitnú tyreoiditídu s hypotyreózou. Vo februári 2014 mu ako 72-ročnému bola pri preventívnej prehliadke zistená ischemická choroba srdca (IChS) ako prejav tichej ischemie u diabetika. Pri realizovanom 2D-echokardiografickom vyšetrení bol verifikovaný ambulantly prekonaný infarkt myokardu spodnej steny, pri dobrej ejekčnej frakcii ľavej komory (EF ĽK) 50–55 %. Pri následnej selektívnej koronarografii (SKG) bolo dia-

gnostikované 2-cievne postihnutie na ramus interventricularis anterior (RIA) a arteria coronaria dextra (ACD), realizovaná perkutánna koronárna intervencia (PCI) na RIA s implantáciou liekom potahovaného stentu (Drug Eluting Stent – DES) vo februári 2014 a ďalšia PCI na ACD s implantáciou DES v apríli 2014. Ďalšie 4 roky bez významných ťažkostí pri stabilizovanom stave. Vo februári 2018 atak nestabilnej anginy pectoris, na opakovanej SKG bez významnej stenózy, dobrý efekt po PCI na RIA a ACD z roku 2014. Došlo však k poklesu EF ĽK na 35 % a rozvoju chronického srdcového zlyhávania s klinickými prejavmi.

Priebeh diabetes mellitus a jeho doterajší manažment

DM2T bol diagnostikovaný v roku 2002 s úvodným HbA_{1c} 10,3 % štandardu DCCT s prítomnými mikrovaskulárnymi komplikáciami vo forme diabetickej senzitivnej polyneuropatie dolných končatín (DK). Bola začatá liečba metformínom s postupnou titráciou až na 2 550 mg a postupne bol pridaný derivát sulfonylurey – glimepirid, pri stále neuspokojivom HbA_{1c} 9,1 %. V ďalšom priebehu bol pridaný DPP4i sitagliptín do kombinovanej liečby, ale bez výraznejšieho efektu v kompenzácii a efekte na HbA_{1c}. Opakovane a vytrvalo pacient odmietal akúkoľvek injekčnú liečbu, pre údajný strach z injekcií zakorenený ešte v detstve. Do dispenzarizácie do našej ambulancie prichádza pacient v júli 2019 na aktuálnej liečbe glimepiridom 6 mg + metformin 2 000 mg + sitagliptín 100 mg (v maximálnych možných terapeutických dávkach). Vstupný HbA_{1c} 9,10 % DCCT s glykémiou nalačno 10,04 mmol/l. Vzhľadom na slabý efekt aktuálnej liečby, nedostatočnú metabolickú kompenzáciu, striktné odmietanie injekčnej formy a veľmi vysoké KV-riziko prechádzame na SGLT2i (empagliflozín) v kombinácii s metformínom a glimepiridom v zachovanej dávke. Pri kontrole o 3 mesiace dochádza k významnému poklesu

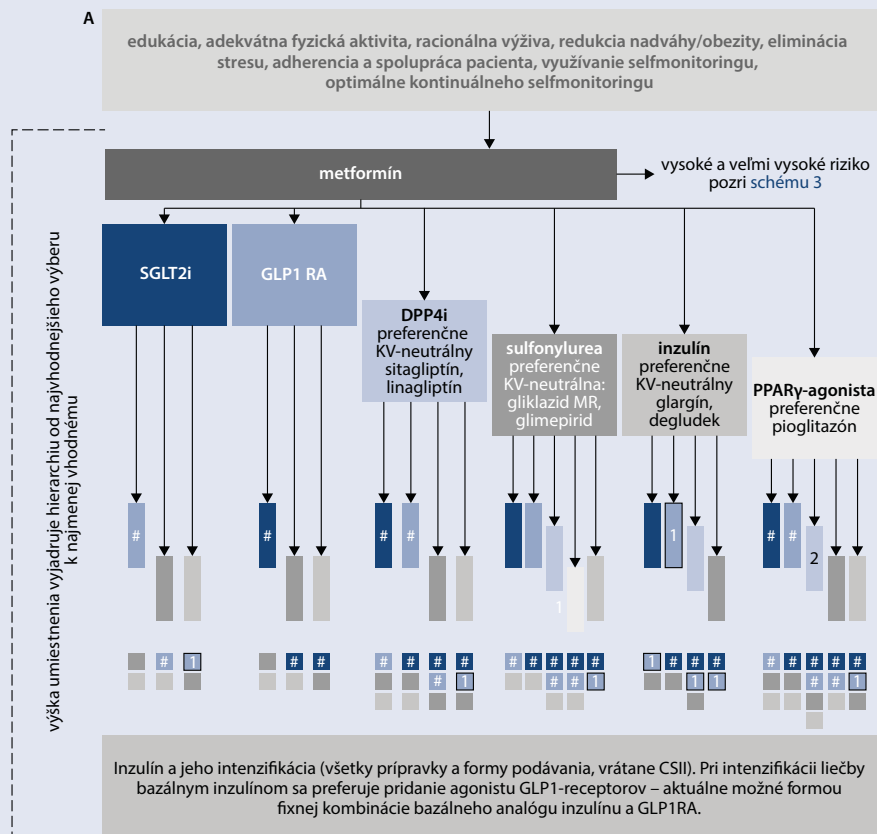
Schéma 1 | Stratifikácia KV-rizika pri DM. Upravené podľa [5]

veľmi vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> pacienti s DM a preukázaným KVO iné orgánové poškodenie (proteinúria, eGF < 30 ml/min/1,73 m², hypertrofia ĽK, retinopatia) 3 a viac závažných rizikových faktorov (vek, fajčenie, AH, DLP, obezita) skorý začiatok dlhotrvajúceho DM1T (> 20 rokov)
vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> pacienti s DM trvajúcim > 10 rokov, bez orgánového poškodenia, s iným závažným rizikovým faktorom (vek, fajčenie, arteriálna hypertenzia, dyslipidémia, obezita)
stredné riziko*	<ul style="list-style-type: none"> mladí pacienti (DM1T < 35 roční, DM2T < 50 roční) s trvaním DM < 10 rokov bez iných rizikových faktorov

*Všetci pacienti s DM majú prinajmenšom stredne zvýšené KV-riziko!!!

AH – arteriálna hypertenzia DPL – dyslipidémia ĽK – ľavá komora KV – kardiovaskulárny KVO – kardiovaskulárne ochorenie

Schéma 2 | Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T



Základný a kľúčový krok predstavuje optimalizácia režimu diétnych opatrení a získanie pacienta pre spoluprácu

V prípade intolerancie alebo kontraindikácie (KI) metformínu je podľa SPC možné ako iniciálnu liečbu použiť všetky skupiny uvedené na druhej pozícii. Indikačné obmedzenie (IO) ako hradenú liečbu umožňuje na tejto úrovni použiť SGLT2i, DPP4i, derivát sulfonylurey, inzulin alebo PPARy-agonistu. Za určitých okolností je potrebné liečbu začať inzulínom.

Výber farmaka na druhú pozíciu, t. j. do kombinácie k metformínu má svoju hierarchiu aj u pacientov bez vysokého a veľmi vysokého KV-rizika. Hierarchia zohľadňuje viaceré benefity a riziká, ktoré sú uvedené v texte. V schéme hierarchiu vyjadruje výška umiestnenia od najvhodnejšieho výberu k najmenej vhodnému. Niektoré cesty pre hradenú liečbu limituje indikačné obmedzenie (IO). Limitovaný postup označuje znak „#“.

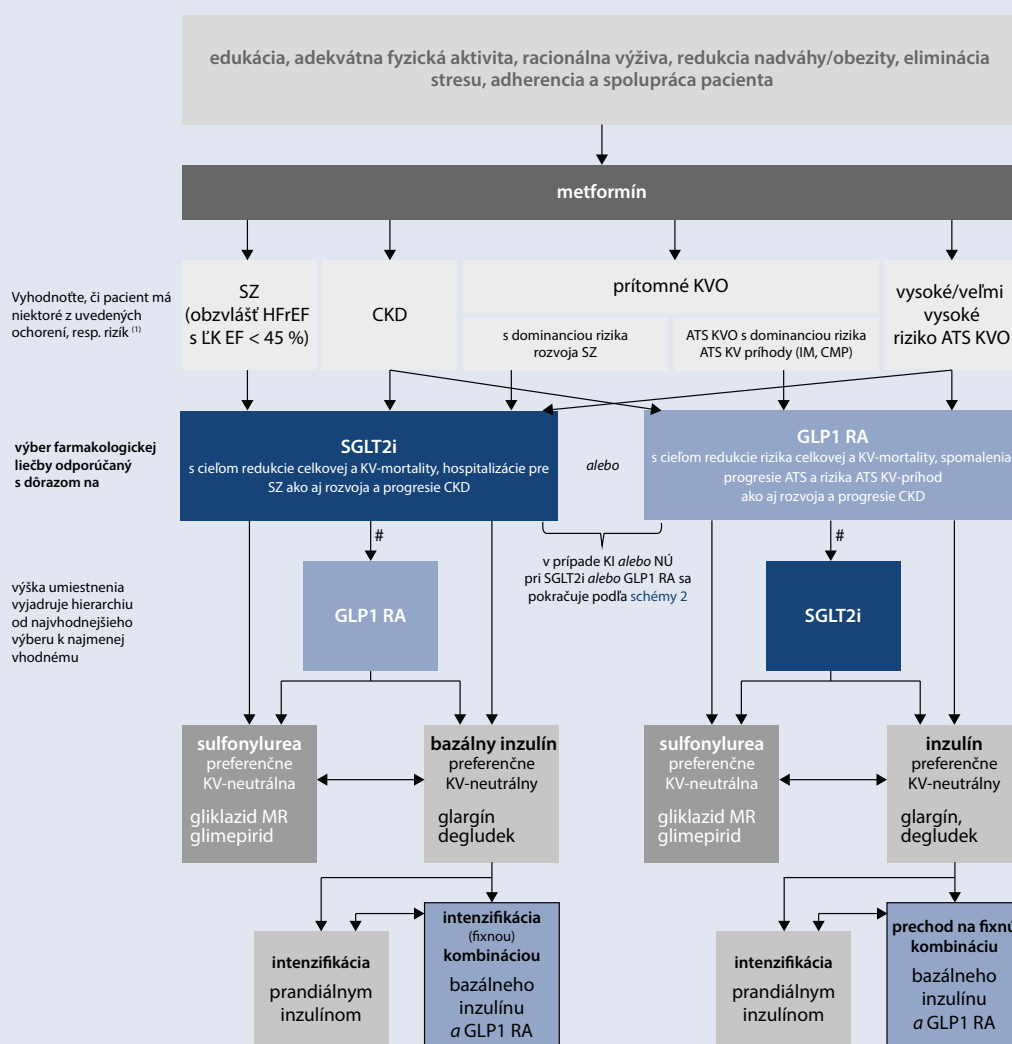
Uvedená hierarchia výberu okrem princípov redukcie KV-rizika a rizika CKD (viď schéma 3) odráža aj redukciu rizika hypoglykémie a prírastku na hmotnosti, priaznivého účinku na krvný tlak a krvné tuky.

Pokiaľ je hlavným výberom len cena liečby, nejedná sa o postup založený na poznatkoch EBM, a preto túto kategóriu neuvádzame.

Farmaká neuvedené na príslušných neskorších pozíciách - ich použitie obmedzuje SPC. Ide najmä o PPARy-agonisty a inhibitory DPP4.

SGLT2-inhibitor	# IO: nie je hradenou liečbou	CKD – chronická choroba obličiek
agonista GLP1-receptorov	1 IO: hradená je iba fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1 RA	IO – indikačné obmedzenie
DPP4-inhibitor	2 IO: hradená je iba fixná kombinácia pioglitazónu a alogliptínu	KI – kontraindikácia
sulfonylurea	ATS – aterosklerotický	CSII – kontinuálna subkutánna infúzia inzulínu (podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy)
inzulín	KV – kardiovaskulárne	
fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1 RA	KVO – kardiovaskulárne ochorenie	
PPARy-agonista	IM – infarkt myokardu	
	CMP – cievná mozgová príhoda	
	ICHS – ischemická choroba srdca	

Schéma 3 | Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T s vysokým a veľmi vysokým KV-rizikom alebo prítomnou chronickou chorobou obličiek (CKD)



základný a kľúčový krok predstavuje optimalizácia režimu a diétnych opatrení

V prípade intolerancie alebo kontraindikácie (KI) metformínu je podľa SPC možné ako iniciálnu liečbu použiť všetky skupiny uvedené na druhej pozícii. Indikačné obmedzenie (IO) však ako hradenú liečbu umožňuje použiť len inhibítory DPP4, derivát sulfonylurey, inzulín alebo PPAR γ -agonistu. Za určitých okolností je potrebné začať iniciálnu liečbu inzulínom aj bez podmienky KI alebo intolerancie metformínu. Tieto okolnosti sú uvedené v texte.

Výber farmaka v 2. línii, t. j. do kombinácie k metformínu má u pacientov s prítomným KVO a/alebo chronickou chorobou obličiek alebo s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom dôrazne odporúčanú hierarchiu. Hierarchia vychádza z EBM-dôkazov morbiditno mortalitnej prognózy – benefitov/rizík, ktoré sú uvedené v texte. V schéme hierarchiu vyjadruje výška umiestnenia od najvhodnejšieho výberu k najmenej vhodnému. Niektoré cesty pre hradenú liečbu limituje indikačné obmedzenie (IO). Limitovaný postup označuje značka „#“.

Farmaká, ktoré na príslušných pozíciách nie sú uvedené (DPP4i, PPAR γ -agonisty), ich použitie v uvedenej kombinácii neuvádza SPC.

# IO: nie je hradenou liečbou	CKD – chronická choroba obličiek
ATS – aterosklerotický	GLP1 RA – agonisty GLP1 receptorov
KV – kardiovaskulárne	SGLT2i – inhibítory kotransportu SGLT2
KVO – kardiovaskulárne ochorenie	IO – indikačné obmedzenie
IM – infarkt myokardu	KI – kontraindikácia
CMP – cievna mozgová príhoda	NÚ – nežiaduce účinky
ICHS – ischemická choroba srdca	EBM – medicína založená na dôkazoch

HbA_{1c} na 7,80 % DCCT, čo je pokles o 1,3 % DCCT za 3 mesiace (na hodnotu < 8 % DCCT sa pacient za celú dobu trvania DM ešte nedostal). V ďalšom období sledovania ešte klesá HbA_{1c} na 7,3 % DCCT, ale pacient udáva pred obedom mierne hypoglykémie približne 3,9 mmol/l, zle subjektívne tolerované a bez významnejšej fyzickej aktivity v priebehu dopoludnia a nevynechaní malej desiatej. Preto meníme glimepirid na menej agresívnu sulfonylureu a u starších pacientov bezpečnejší gliklazid MR v počiatkovej dávke 60 mg. Kontrolný HbA_{1c} po pol roku je uspokojivý HbA_{1c} 7,10 % DCCT pri dobrej tolerancii, bez hypoglykémii a bez nežiaducich účinkov aktuálnej liečby.

Stratifikácia KV-rizika u daného pacienta

Veľmi vysoké riziko

Aktuálna liečba (všetky lieky vrátane denných dávok)

gliklazid MR 60 mg 1–0–0, fixná kombinácia empagliflozín/metformín 5 /1 000 mg 1–0–1, kyselina thioctová 600 mg 1–0–0, bisoprolol 5 mg 1–0–1, amlodipín 5 mg 1–0–0, furosemid 40 mg 1–0–0, klopidogrel 75 mg 1–0–0, atorvastatín 40 mg 0–0–1, molsidomín 4 mg 1–0–1, trandolapril 4 mg 1–0–0, levotyroxín 150 µg 1–0–0, nitroglycerín p.o.

Aktuálne laboratórne výsledky

Posledné výsledky: glykémia nalačno 5,90 mmol/l, glykémia po raňajkách 8,2 mmol/l, HbA_{1c} 7,10 % DCCT, eGF 1,05 ml/s; renálne parametre, hepatálne testy, ako aj lipidové spektrum v medziach normy, inak v sledovaní kardiológa.

Odôvodnenie zmeny liečby

K zmene liečby sme pristúpili jednak na základe dlhoročnej neuspokojivej metabolickej kompenzácie a veľmi vysokého KV-rizika, v ktorom sa pacient nachádzal. Oporou pre toto rozhodnutie nám boli tiež výsledky kardiovaskulárne orientovaných štúdií (Cardiovascular Outcome Trial – CVOT) zameraných na redukcii mortality z KV-príčin a pozitívne ovplyvnenie prejavov srdcového zlyhávania, na základe ktorých sa liečba SGLT2-inhibítormi rozhodne odporúča.

Úspešnosť liečby a diskusia

Pridanie empagliflozínu do liečby bolo efektívnou, účinnou a pohodlnou liečbou s veľmi dobrým bezpečnostným profilom a malo komplexný kardiometabolický efekt. Jednak SGLT2i významne znižujú glykémiu bez rizika hypoglykémie, majú efekt na pokles krvného tlaku, zlepšenie prejavov srdcového zlyhávania a podľa KV-orientovaných štúdií preukázali významný benefit na redukcii kardiovaskulárnej mortality a zníženie rizika jednotlivých KV-príhod. V súčasnosti sú podľa posledných algoritmov indikované ako druholíniová (u nás pre indikačné obmedzenia treťolíniová) liečba preferovaná u diabetikov s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom, KVO, srdcovým zlyháváním a chronickým ochorením obličiek.

Hlavné odkazy a výstupy prínosné pre klinickú prax

Fixná kombinácia empagliflozín/metformín s nízkou dávkou gliklazidu MR v uvedenej kazuistike potvrdila bezpečnosť a účinnosť liečby diabetu u pacienta s nedostatočne kompenzovaným DM2T a veľmi vysokým KV-rizikom bez potreby začatia inzulínovej liečby alebo injekčnej formy GLP1 RA.

Komentár (E. Martinka)

Táto kazuistika je veľmi pekným príkladom komplexného využitia empagliflozínu u veľmi častého príkladu pacienta v diabetologickej ambulancii – DM2T s neuspokojivou glykemickou kontrolou a veľmi vysokým KV-rizikom, s potvrdenou koronárnou chorobou srdca a rozvinutým srdcovým zlyháváním s nízkou ejekčnou frakciou, ako aj prítomnou chronickou chorobou obličiek s redukovanou eGF. Pridanie empagliflozínu (resp. nahradenie DPP4i empagliflozínom) je v súlade s terapeutickými odporúčaniami a spĺňa hneď niekoľko indikácií, dôvodov a cieľov. Okrem výrazného zlepšenia glykemickej kontroly bolo indikáciou pre pridanie SGLT2i empagliflozínu aj vysoké KV-riziko, obzvlášť prejavy srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou a tiež prítomnosť chronickej choroby obličiek. Tieto tri kľúčové indikácie ďalej podčiarkuje prítomnosť obezity a metabolického syndrómu, jednoduchosť liečby a možnosť oddialenia liečby inzulínom. U pacienta sa nevyskytli nežiaduce účinky liečby a liečba bola dobre tolerovaná. Okrem už potvrdeného zlepšenia parametrov glykemickej kontroly bude u tohto pacienta nepochybne zaujímavé sledovať aj vývoj renálnych parametrov a KV-parametre, obzvlášť ejekčnú frakciu ľavej komory srdca.

Kazuistika 2

Empagliflozín výrazne zlepšil metabolickú kompenzáciu a preukázal svoje pridané hodnoty

Daniela Kollarová

53-ročný pacient liečený na DM2T od r. 2004, u ktorého bol pre nedostatočný efekt predchádzajúcej liečby PAD a tiež GLP1 RA potrebný prechod na intenzifikovanú inzulínovú terapiu (IIT). Počas IIT v kombinácii s metformínom pretrvávala nedostatočná metabolická kompenzácia aj napriek narastajúcim dávkam inzulínu. Po pridaní empagliflozínu došlo k výraznému zlepšeniu stavu i motivácie pacienta.

Pacient je ženatý, inžinier, súkromný podnikateľ (obchod s pneumatikami), nefajčiar, príležitostný konzument alkoholu. Pracovná vyťaženosť mu znemožňovala pravidelne športovať a dodržiavať potrebnú diabetickú diétu. Od mladosti trpí obezitou. Od r. 2004 sa lieči na artériovú hypertenziu, DM2T a dyslipoproteinémiu.

Priebeh diabetes mellitus a jeho doterajší manažment

Na DM2T sa lieči od r. 2004. Do r. 2016 bol nastavený na 2-kombinačnú liečbu metformínom 2 000 mg/deň

a gliklazidom 120 mg/deň. V máji 2016 vzhľadom na zhoršenie stavu (glykémie 10–15 mmol/l, HbA_{1c} 8,0 %, hmotnosť 124 kg, BMI 39,14) bol pridaný exenatid 2 mg QW (1-krát týždenne). Po polročnej liečbe pretrvávala nedostatočná metabolická kompenzácia (HbA_{1c} 9,7 %, hmotnosť 128 kg, BMI 40,4 %), pacient navyše netoleroval svrbivé uzlíky tvoriace sa v mieste subkutánnych aplikácií GLP1 RA. Z týchto dôvodov, ako aj pre nesplnenie indikačných obmedzení pre ďalšie pokračovanie liečby hradenej zdravotnou poisťovňou, sme exenatid QW nahradili bazálnym inzulínovým analógom pred spaním. V júli 2017 pri denných dávkach gliklazidu 120 mg, metformínu 2 000 mg a glargínu 28 jednotiek naďalej zisťujeme priemerné glykémie 14 mmol/l, HbA_{1c} 9,3 %, hmotnosť sa zvýšila na 130 kg, preto sme prešli na intenzifikovanú inzulínovú terapiu (inzulín lispro + glargín) v kombinácii s metformínom 2 000 mg/deň. Pri uvedenej liečbe sme síce dosiahli pokles glykémii takmer na cieľové hodnoty, avšak za cenu zvyšujúcej sa spotreby inzulínu a priberania na hmotnosti. V októbri 2017, keď pacientova hmotnosť presiahla 135 kg a celková denná dávka inzulínu 80 jednotiek/deň, HbA_{1c} 7,4 %, pridáme empagliflozín v kombinovanom preparáte s metformínom (2 × 5/1 000 mg/deň). Po uvedenej zmene liečby zaznamenávame postupný pokles hmotnosti aj glykémii. Edukovaný pacient si sám adekvátne dokázal znížovať dávky prandiálneho i bazálneho inzulínu. Zároveň sprísnil diabetickú diétu, začal pravidelne cvičiť. V novembri 2018 zisťujeme HbA_{1c} 6,2 %, hmotnosť 119 kg (úbytok 16 kg/rok od zahájenia liečby empagliflozínom), celková dávka lispra 15 jednotiek/deň, glargín 12 jednotiek/deň), glykémie na cieľových hodnotách, preto inzulín lispro vynechávame, ponechávame len kombináciu empagliflozínu s metformínom 2 × 5/1 000 mg a doporučujeme ďalej pokračovať v znižovaní dávky glargínu až po jeho vynechanie z liečby. V júni 2019 hmotnosť pacienta 106 kg (BMI 33,5), glykémie 5,8–7,8 mmol/l, HbA_{1c} 6 %. Sérové parametre lipidov a obličkových funkcií boli v norme. V nasledujúcich mesiacoch pacient naďalej pokračoval v redukcii hmotnosti (od začiatku liečby empagliflozínom schudol 34 kg) a až do súčasnosti pretrvávajú cieľové hodnoty glykémii, HbA_{1c} a lipidémie.

Stratifikácia KV-rizika

Pacient s veľmi vysokým rizikom, keďže má 3 závažné rizikové faktory (tab).

Aktuálna liečba

empagliflozín + metformín 2 × 5/1 000 mg, atorvastatín 10 mg, bisoprolol 2,5 mg, moxonidín 0,4 mg, perindopril/indapamid 1 × 10/2,5 mg

Aktuálne laboratórne výsledky

S(sérový)-kreatinín: 80,60 μmol/l [54,00–100,00], S-cholesterol: 4,15 mmol/l [3,20–5,00], S-triacylglyceroly: 0,56 mmol/l [0,40–1,82], S-HDL-cholesterol: 1,76 mmol/l [1,00–2,00], S-LDL-cholesterol: 2,40 mmol/l [1,00–3,00], S-CK(kreatinkináza): 2,22 μkat/l [0,60–3,10], GF podľa

rovnice CKD EPI: 1,63 ml/s/1,73 m², B-HbA_{1c}: 5,80 % [4,0–6,0], B-HbA_{1c} (IFCC): 39,9 mmol/mol [20,0–42,0], leukocyty [WBC]: 7,84 10⁹/l [3,80–10,70], erytrocyty [RBC]: 4,59 10¹²/l [4,40–5,80], hemoglobín [HGB]: 149,00 g/l [135,00–175,00], hematokrit [HCT]: 0,44 pomer [0,38–0,52], stred. obj. RBC [MCV]: 96,60 fL [82,00–98,00], trombocyty [PLT]: 240,0 10⁹/l [140,0–420,0], U-kreatinín jedn.: 6,60 mmol/l [5,70–14,70], U(v moči)-mikroalbuminúria jedn.: 1,35 mg/l [0,00–30,00], index albumín/kreatinín jedn.: 0,20 mg/mmol [0,00–2,50]

Odôvodnenie zmeny liečby

Dôvodom pridania empagliflozínu bol nedostatočný efekt predchádzajúcej, štandardne intenzifikovanej terapie – pretrvávajúce zlej metabolickej kompenzácie a narastanie hmotnosti, ako aj nutnosť zvyšovania dávok inzulínu.

Úspešnosť liečby a diskusia

Pridanie empagliflozínu ku inzulínovej liečbe v kombinácii s metformínom malo vynikajúci efekt spočívajúci v úprave laboratórnych ukazovateľov a v úbytku telesnej hmotnosti. Hodnoty TK, ktoré boli pred nasadením empagliflozínu prevažne nadhraničné, sa po zmene terapie normalizovali, a to bez potrebnej zmeny anti-hypertenzívnej liečby. Počas celej doby terapie sa u pacienta nevyskytli hypoglykémie, ani žiadne iné nežiaduce účinky. Výrazné zlepšenie celkového stavu pacienta motivovalo k radikálnej zmene životossprávy smerom k pravidelnému a diétnemu stravovaniu, ako aj k pravidelnej pohybovej aktivite.

Záver

Empagliflozín poskytuje spoľahlivé zníženie HbA_{1c}, a to po pridaní k rôznym typom existujúcich terapií, vrátane inzulínu. Pridanou hodnotou je výhoda zníženia telesnej hmotnosti, takisto v rôznych liečebných režimoch. Navyše, liečba je bezpečná a dobre tolerovaná. Vďaka svojim dokázaným kardioprotektívnym benefitom má významné postavenie v terapii diabetu pacienta s veľmi vysokým KV-rizikom.

Komentár (E. Martinka)

Táto kazuistika je výborným príkladom efektivity liečby empagliflozínom na glykemickú kontrolu, a to aj v prípade zlyhania iných spôsobov liečby. U pacienta boli pred pridaním empagliflozínu vyskúšané viaceré spôsoby liečby vrátane GLP1 RA a kompletnej substituúnej liečby inzulínom, čo sa vzhľadom k rezistentnej hyperglykémii javilo ako nutná, avšak vzhľadom k výraznej obezite a vysokému KV-riziku nie celkom optimálna možnosť. Na túto situáciu bolo správne reagované pridaním SGLT2i empagliflozínu, ktorého účinok je nezávislý od citlivosti tkanív na inzulín ako aj vlastnej sekrécie inzulínu, čo prispieva k očakávanému a spoľahlivému významnému poklesu glykémii a vedie k zlepšeniu citlivosti na inzulín a možnosti redukcii jeho dávok. Tak tomu bolo aj v dokumentovanej kazuistike. Pridanie

empagliflozín viedlo k zlepšeniu glykemickej kontroly, a to až do tej miery, že bolo možné postupne ukončiť aj liečbu inzulínom. Liečba pridaním empagliflozínu tiež viedla k významnej redukcii telesnej hmotnosti, čo bol pre pacienta nepochybne dôležitý stimul pre zlepšenie spolupráce, čo sa podieľalo aj na ďalšom zlepšení výsledkov. Okrem metabolického efektu bolo výhodou a tiež indikáciou pre pridanie empagliflozínu aj veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko, keď pacient okrem DM2T a obezity sa liečil aj pre artériovú hypertenziu a dyslipidémiu.

Obe kazuistiky sú v súlade s odporúčaniami EASD/ADA 2020 ako aj s odporúčaniami SDiA/SDS [1,5,6,13,14,27]. Skúsenosť z oboch kazuistik reálnych pacientov z praxe ukazuje aj na súlad s publikovanými výsledkami veľkých RCT- a RWE-štúdií, že pridanie empagliflozínu do liečby prispieva nielen k významnej úprave glykémii a telesnej hmotnosti, ale aj k významnej redukcii morbiditno-mortalitného KV- a renálneho rizika [18–20]. U každého pacienta s DM2T je preto potrebné myslieť na vysoké/veľmi vysoké KV riziko, stratifikovať ho a tento faktor zohľadniť aj pri výbere/úprave, resp. pravidelnom prehodnocovaní liečby. Rovnaká stratifikácia je potrebná v pravidelnom vyhodnocovaní renálnych parametrov. Táto filozofia prístupu k liečbe by sa mala uplatňovať aj u pacientov na jestvujúcej liečbe s dobrou glykemickou kontrolou. Pravidelné prehodnocovanie by malo brať do úvahy aktuálne KV- a renálne riziko, ktoré sa v priebehu času mení, progreduje, prekonanie KV-príhody, čo významne zvyšuje aj riziko srdcového zlyhávania, prejavy srdcového zlyhávania (aj bez predošlého KVO na podklade aterosklerózy), užívanie farmakoterapie s možným zvýšeným KV-rizikom a podobne. Jednou z veľkých výhod je aj veľmi rýchly efekt SGLT2i, ktorý sa prejavuje už v priebehu prvých dní od pridania [30].

Záver

SGLT2i sú ideálnou voľbou do včasnej kombinácie s metformínom ako aj do kombinácie s inými antidiabetikami vrátane inzulínu u všetkých pacientov s DM2T, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými PAD prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie aj úpravu HbA_{1c} pri nízkom riziku hypoglykémie. Oddalujú potrebu liečby inzulínom a umožňujú redukcii dávky inzulínu. Okrem toho, poskytujú priaznivý efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku, a väčšinu kardiometabolických rizikových faktorov. U pacientov so srdcovým zlyháváním, už prítomným KVO s dominanciou rizika rozvoja srdcového zlyhávania alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia, alebo chronickou chorobou obličiek sú SGLT2i preferovanou a dôrazne odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hladiny HbA_{1c}, na akomkoľvek stupni liečby, s cieľom redukcii rizika kardiovaskulárnej aj celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie a redukcii novej alebo progresie jestvujúcej chronickej choroby obličiek (redukcii albuminúrie a progresie poklesu eGF). Ak je pacient v čase pridania SGLT2i už na dvoj- alebo viackombinácii iných

antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre HbA_{1c}, z hľadiska redukcii rizika hypoglykémie sa odporúča redukcii dávky alebo zastavenie podávania inej účinnej látky. Niektoré kroky liečby odporúčané referenčnými odporúčaniami aktuálne blokuje znenie indikačného obmedzenia pre liečbu hrađenú zo zdravotného poistenia.

Prezentované kazuistiky bežných ambulatných pacientov potvrdzujú poznatky získané v RCT- a RWE-štúdiách, predovšetkým výrazný efekt na pokles glykémie, a to aj u pacienta predtým na neúspešnej liečbe kompletnou substitúciou inzulínu, pričom liečba empagliflozínom umožnila postupne ukončiť liečbu inzulínom. Liečba empagliflozínom tiež viedla k výraznému poklesu telesnej hmotnosti a priaznivému vplyvu na kontrolu krvného tlaku. Vysoké KV-riziko u oboch pacientov zdôrazňuje potrebu zaoberať sa stratifikáciou KV-rizika u všetkých pacientov s DM2T, toto pravidelne prehodnocovať a podľa výsledku prehodnocovať aj liečbu.

Autor prehlasuje, že nemá konflikt záujmov.

Literatúra

- [American Diabetes Association]. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Supplement 1): S111–S124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S009>>.
- [American Diabetes Association]. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Supplement 1): S125–S150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S010>>.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(10): e177–e232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>>.
- Butler J, Packer M, Anker SD et al. Empagliflozin for the treatment of chronic heart failure and a reduced ejection fraction in patients with and without diabetes: new results of the EMPEROR-Reduced trial. *EASD* 2020. Dostupné z WWW: <<https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html>>.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>>.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)>.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A „Thrifty Substrate“ Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39(7): 1108–1114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0330>>.

10. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
11. Heerspink HJ, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.
12. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al. Empagliflozin Reduces the Total Burden of All-cause Hospitalizations. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 131-LB. Dostupné z DOI: <<https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources>>.
13. Martinka E, Tkáč I, Mokáč M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(2 Suppl 1): 5–153.
14. Martinka E. Implementujeme aktuálne odporúčania ADA/EASD do liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu dostatočne? *Forum Diab* 2019; 8(2): 63–70.
15. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12): 949–959. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)>.
16. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
17. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
18. Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. 133-LB – Cardiovascular outcomes in older adults initiating Empagliflozin vs. DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: a subgroup analysis from the EMPRISE study. Dostupné z WWW: <https://plan.core-apps.com/tristar_ada20/abstract/ff32b460-6aeb-47be-87a4-99cd64ce1381>.
19. Patorno E, Pawar A, Lily G et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: interim results from the EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty (EMPRISE) study. Poster. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 134-LB. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-134-LB>>.
20. Pawar A, Patorno E, Deruaz-Luyet A et al. Health-care costs and medication burden in routine care initiators of empagliflozin: a first analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Diabetes*. 2019; 68(Supplement 1):1193-P. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db19-1193-P>>.
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
22. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(9): 691–704. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)>.
23. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. [CAROLINA Investigators]. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322(12): 1155–1166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.13772>>. Erratum in: *JAMA* 2019; 322(21): 2138.
24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
25. Schernthaner G, Drexel H, Moshkovich E et al. SGLT2 inhibitors in T2D and associated comorbidities—differentiating within the class. *BMC Endocr Disord* 2019; 19(1): 64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12902-019-0387-y>>.
26. Schernthaner G, Shehadeh, N, Ametov AS et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-020-01154-w>>.
27. Schernthaner, G, Lehmann, R, Prázný et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0622-7>>.
28. Schramm TK, Gislason GH, 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>>.
29. Vaduganatham M et al. Empagliflozin delays need for insulin initiation in patients with and lowers insulin requirements in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Finding from EMPA-REG OUTCOME. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 30_OR. Dostupné z DOI: <<http://DOI:10.2337/db20-30-OR>>.
30. Verma S, Leiter LA, Sharma A et al. How early after treatment initiation are the CV benefits of empagliflozin apparent? A post hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions 2020, June 12–16. Virtual Meeting. 28-OR. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db20-28-OR>>.
31. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.
32. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
34. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Chen Y-H et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(2): e007165. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007165>>.

Liečba diabetického edému makuly intravitreálnym dexametazónom: kazuistika

Diabetic macular oedema treatment with intravitreal dexamethasone: case report

Jana Štefaničková

Klinika oftalmológie LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ MUDr. Jana Štefaničková, PhD. | jstefanicka@gmail.com | www.unb.sk

Doručené do redakcie 14. 1. 2021

Prijaté po recenzii 12. 4. 2021

Abstrakt

Diabetický edém makuly (DEM) je multifaktoriálne ochorenie, v ktorého patogenéze účinkuje množstvo angiogénnych, cievnych a zápalových procesov s následným vznikom charakteristických zmien v makule. V liečbe DEM sú účinné blokátory cievneho endotelového faktoru (VEGF) – bevacizumab, ranibizumab a aflibercept a predstavujú liečbu 1. voľby. Mechanizmus účinku blokátorov VEGF je však zameraný iba na jednu zložku komplexnej patológie DEM, a preto približne 50 % pacientov s DEM odpovedá na blokátory VEGF nedostatočne. Pre týchto pacientov môžu byť účinnou alternatívou liečby intravitreálne aplikované steroidy, ktoré fungujú odlišným patomechanizmom. Podávanie steroidov môže znížiť expresiu VEGF, potlačiť leukostázu, presakovanie z ciev a znížiť produkciu prozápalových cytokínov. Táto kazuistika pacienta, ktorý po niekoľkoročnej liečbe antiVEGF-preparátmi prestal na liečbu odpovedať (pokles NKCOZ a nárast opuchu na OCT), ale po zmene preparátu na depotný kortikosteroid dexametazónu intravitreálne došlo k zlepšeniu anatomických a funkčných parametrov, to dokladá.

Kľúčové slová: aflibercept – bevacizumab – blokátory VEGF – dexametazón – diabetický edém makuly – (depotný) kortikosteroid – ranibizumab

Abstract

Diabetic macular edema (DME) is a multifactorial disease the pathogenesis of which is affected by a number of angiogenic, vascular and inflammatory processes with the subsequent development of characteristic changes in the macula. Vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers – bevacizumab, ranibizumab and aflibercept – are effective in the treatment of DME and they are first-line drugs. However, the mechanism of action of VEGF blockers is focused on only one component of the complex pathology of DEM, and therefore approximately 50% of patients with DEM do not respond adequately to VEGF blockers. For these patients, intravitreal steroids that have different pathomechanisms may be an effective treatment alternative. Administration of steroids may reduce VEGF expression, suppress leukostasis, vascular leakage and reduce pro-inflammatory cytokine production. The evidence of this is the case report of a patient who stopped responding to treatment after several years of treatment with antiVEGF drugs (decrease in central visual acuity after the best correction and increase in swelling shown in OCT), but his anatomical and functional parameters improved after switching to intravitreally administered depot dexamethasone corticosteroid.

Key words: aflibercept – bevacizumab – (depot) corticosteroids – dexamethasone – diabetic macular edema – ranibizumab – VEGF-blockers

Úvod

Diabetický edém makuly (DEM) je multifaktoriálne ochorenie, v ktorého patogenéze účinkuje množstvo angiogénnych, cievnych a zápalových procesov s následným vznikom zmien v makule charakteristických pre DEM. Blokátory cievneho endotelového faktoru (Vascu-

lar Endothelial Growth Factor – VEGF) – bevacizumab, ranibizumab a aflibercept sú všetky účinné v liečbe DEM a všeobecne sa používajú ako prvá voľba pri liečbe centrum zahŕňajúceho DEM [1–2]. Mechanizmus účinku týchto látok je však zameraný iba na jednu zložku komplexnej patológie DEM, a preto približne 50 % pacien-

tot s DEM odpovedá na blokátory VEGF nedostatočne [3]. Pre týchto pacientov môžu byť intravitreálne aplikované steroidy účinnou alternatívou liečby, ktorá má súčasne protizápalové, antiangiogénne a antivaskulárne účinky [4].

Intravitreálne aplikovaný depotný implantát dexametazónu (Ozurdex, AbbVie/Allergan) je schválený EMA na liečbu DEM, edému makuly spojeného s oklúziou žily sietnice a neinfekčnej zadnej uveitídy [5]. Je to injekčný biopolymér, ktorý sa postupne rozpadá na vodu a oxid uhličitý za súčasného uvoľňovania molekúl dexametazónu do dutiny sklovca po dobu niekoľkých mesiacov.

Blokátory VEGF, ktoré sú zlatým štandardom v liečbe mnohých ochorení sietnice vrátane DEM, však nemusia u niektorých pacientov preukázať dostatočný terapeutický efekt. V tejto kazuistike demonštrujeme prípad, keď bol použitý intravitreálny dexametazón 0,7 mg (Ozurdex, AbbVie/Allergan) potom, čo pacient s DEM prestal reagovať na liečbu antiVEGF-látkami

Kazuistika

Anamnéza pacienta a terajšie ochorenie

V kazuistike opisujeme priebeh ochorenia u 50-ročného muža s diabetom 1. typu trvajúcim 27 rokov. Počas celej

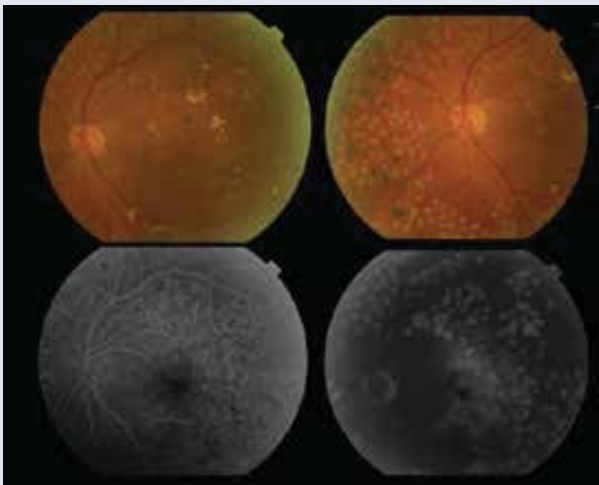
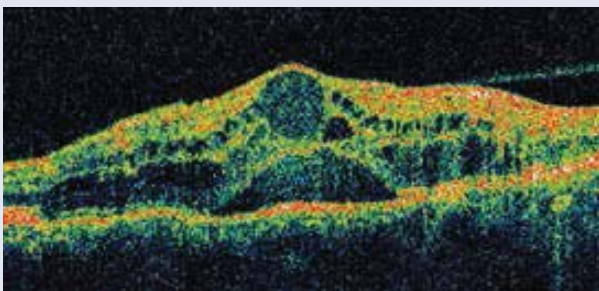
doby sledovania sa hodnoty HbA_{1c} pohybovali v rozmedzí 7,2–7,9 % DCCT. Ďalším pridruženým ochorením bola kompenzovaná hypertenzia. Pre ťažkú neproliferatívnu diabetickú retinopatiu (NPDR) bola zrealizovaná na obidvoch očiach ešte v roku 2004 panretinálna laserkoagulácia sietnice a pred 10 rokmi operácie sivých zákalov bilaterálne.

Priebeh ochorenia a liečby

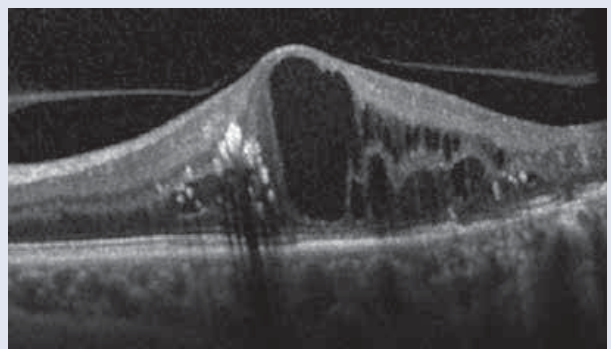
V decembri 2007 bol diagnostikovaný klinicky významný edém makuly na ľavom oku, ktorý bol ošetrený fokálnou laserkoaguláciou makuly, najlepšia korigovaná centrálna ostrosť zraku (NKCOZ) 6/12. Od februára 2011 do júna 2013 bolo podaných 12 aplikácií ranibizumabu pre centrum zahŕňajúce DEM na ľavom oku, vstupná NKCOZ bola 20/63; 62 písmen, centrálna hrúbka sietnice (Central Subfield Thickness – CST) na optickej koherenčnej tomografii (OCT) 421 μm (obr. 1). Po 6 mesiacoch sme doplnili fokálnu podprahovú/subtreshold laserovú koaguláciu na zvyškové miesta presakovania pre DEM. Po úvodnej dobrej odpovedi na liečbu NKCOZ sa zlepšila na 20/40, 71 písmen, CST 158 μm , pacient prestáva odpovedať na liečbu ranibizumabom s nárastom CST na 611 μm , poklesom NKCOZ na 20/50, 64 písmen. Pre vznik vitreomakulárnej trakcie bola vykonaná pars plana vitrektómia (PPV) so zlúpnutím membrana limitans interna (MLI), obr. 2. Po 3 mesiacoch od operácie bola NKCOZ 20/80, 56 písmen s vysokým edémom v makule 683 μm . Rozhodli sme sa podať kombinovanú liečbu ranibizumabu s triamcinolom acetonid spolu 2-krát, ale bez výraznejšieho anatomického i funkčného efektu. Následne bol podaný 5-krát aflibercept, tiež bez výraznejšieho anatomického a funkčného zlepšenia.

Od roku 2015 máme k dispozícii na liečbu DEM depotný dexametazón na intravitreálnu aplikáciu. Po prvej intravitreálnej aplikácii depotného dexametazónu sa NKCOZ zlepšila už po 1. mesiaci liečby z 20/80, 55 písmen na 20/50, 67 písmen a CST poklesla z 689 μm na 150 μm (obr. 3.1 a obr. 3.2). Od 4. mesiaca liečby bol prítomný nárast hrúbky CST na OCT, ale NKCOZ poklesla až po 6 mesiacoch (obr. 3.3). Ďalšia aplikácia depotného dexa-

Obr. 1 | Diabetický edém makuly: 1.1 cystoidné zmeny v makule, CST 421 μm , s odlúčením neurosenzória a odlučujúcou sa zadnou kôrou sklovca (Stratus OCT, Zeiss, USA). **1.2** na fluoresceínová angiografia rozšírená foveolárna avaskulárna zóna a presakovanie v neskorých fázach. Snímky – archív autorky.



Obr. 2 | OCT-obraz, vitreomakulárna trakcia s cystoidným edémom makuly, vo fovee rozsiahlejšia cysta, CST 611 μm . Nález pred PPV. Snímky – archív autorky.



metazónu bola zrealizovaná až po 11 mesiacoch pre pokles NKCOZ na 20/80, 53 písmen a nárast CST na 625 μm . Skôr sme nemohli aplikovať, lebo daný preparát nebol dostupný na trhu. Po aplikácii bol zaznamenaný ihneď pokles CST na 173 μm a zlepšenie NKCOZ na 20/50, 67 písmen. V súčasnosti je pacient 5 mesiacov po aplikácii depotného dexametazónu spolu 3-krát, NKCOZ 20/50, 66 písmen a CST 405 μm (obr. 3.4). Na OCT sa objavuje centrálna cysta a cystoidný edém makuly, plánujeme ďalšiu aplikáciu dexametazónu intravitreálne. Počas liečby sme nezaznamenali žiadne komplikácie ako endoftalmitídu alebo vzostup vnútroočného tlaku > 25 Torr.

Diskusia

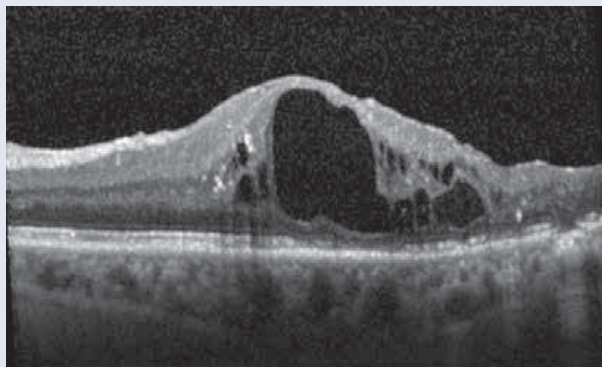
Terapia blokátormi VEGF zostáva základom liečby DEM. V mnohých prípadoch ale samotná táto liečba nedokáže úplne ovplyvniť vstrebanie edému makuly pri diabete. Nie je to neočakávaný výsledok, pretože klinické štúdie dokázali výrazne zlepšiť NKCOZ a kompletne vstrebanie DEM u menej ako 50 % pacientov [1–4]. Pre oči, ktoré primárne neodpovedajú alebo prestanú odpovedať na antiVEGF-preparáty, môžu byť metódou voľby kortiko-

steroidy, ktoré fungujú odlišným patomechanizmom. Tento účinok možno dať do súvisu so silnými protizápalovými a antiedémovými vlastnosťami dexametazónu. Podávanie steroidov môže znížiť expresiu VEGF, potlačiť leukostázu a presakovanie z ciev a znížiť produkciu prozápalových cytokínov [6]. U edémov refraktérnych na antiVEGF-liečbu sa predpokladá, že pri vzniku ochorenia majú dôležitejšiu úlohu prozápalové mediátory ako samotné molekuly VEGF [4]. Aj v našej kazuistike pacient po niekoľkoročnej liečbe antiVEGF-preparátmi prestal odpovedať na liečbu s následným poklesom NKCOZ a nárastom opuchu na OCT. Pri zmene preparátu na depotný kortikosteroid dexametazónu intravitreálne sme opäť zaznamenali zlepšenie anatomických a funkčných parametrov.

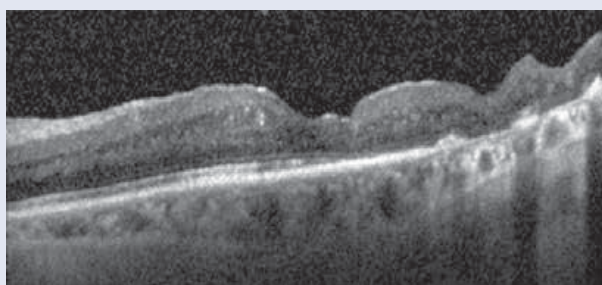
Záver

Diabetická edém makuly vzniká kombináciou viacerých faktorov ako angiogenézy (VEGF) a zápalových mediátorov. Použitie depotných kortikosteroidov umožňuje pacientom profitovať z lepšej účinnosti a aj z dlhšieho trvania účinku. S rozrastajúcou sa kategóriou steroidov s prolongovaným uvoľňovaním sa rozširujú aj naše terapeutické možnosti u pacientov s chronickým edémom makuly pri diabete.

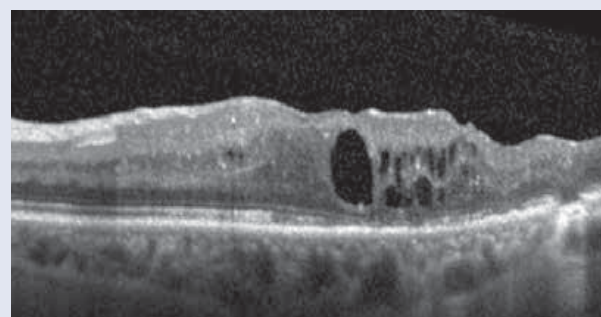
Obr. 3.1 | OCT obraz. Pred 1. aplikáciou depotného dexametazónu: cystoidný edém makuly už s veľkou cystou, atrofiou Müllerových buniek a poškodením vonkajších vrstiev fotoreceptorov, NKCOZ 20/80, 55 písmen, CST 689 μm . *Snímky – archív autorky.*



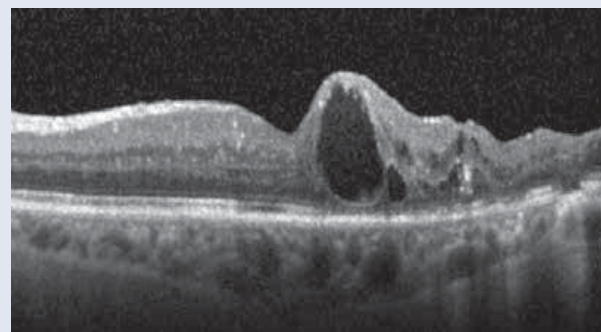
Obr. 3.2 | OCT obraz. Už 1 mesiac po aplikácii depotného dexametazónu pozorujeme vymiznutie edému sietnice, zlepšenie NKCOZ 20/50, 67 písmen a CST 150 μm . *Snímky – archív autorky.*



Obr. 3.3 | OCT obraz. Po 4 mesiacoch postupne nárast hrúbky CST 376 μm , vzniká malý cystoidný edém, NKCOZ zostáva zatiaľ nezmenená 20/50. *Snímky – archív autorky.*



Obr. 3.4 | OCT obraz. 5 mesiacov po poslednej 3. aplikácii depotného dexametazónu, NKCOZ 20/50, 66 písmen a CST 405 μm , plánujeme ďalšiu aplikáciu. *Snímky – archív autorky.*



Autorka prehlasuje, že nemá konflikt záujmov.

Literatúra

1. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 789–801. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.039>>.
2. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. [Diabetic Retinopathy Clinical Research Network]. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372(13): 1193–1203. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1414264>>.
3. Elman MJ, Bressler NM, Qin H et al. [Diabetic Retinopathy Clinical Research Network]. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 609–614. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.033>>.
4. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr. et al. [Ozurdex MEAD Study Group]. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(10): 1904–1914. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.024>>.
5. Ozurdex. Skrátená informácia o prípravku. Informácie dostupné z WWW: <https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=21707>. 27. 2. 2021.
6. Cabrera M, Yeh S, Albin TA. Sustained-release corticosteroid options. *J Ophthalmol* 2014; 2014:164692. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1155/2014/164692>>.

Autodidaktický test hodnotený kreditmi ARS CME

Dana Prídavková

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

1. Skeletálny účinok parathorómu je:
 - a) na trabekulárnu kosť anabolický
 - b) na kortikálnu kosť katabolický
 - c) *a+b* sú správne
 - d) katabolický na trabekulárnu kosť
2. Na Slovensku je definovaná riziková dávka prednizónu na:
 - a) ≥ 10 mg denne
 - b) $\geq 7,5$ mg denne počas 3 mesiacov
 - c) 2,7 g kumulatívnej ročnej dávky
 - d) *b+c* sú správne
3. TBS (Trabecular Bone Score) koreluje:
 - a) pozitívne s počtom trabekúl
 - b) negatívne s priemerným počtom otvorov medzi trámami
 - c) *a+b* je správne
 - d) negatívne s počtom trabekúl
4. Základným pilierom všetkých preventívnych i terapeutických režimov pri predchádzaní kortikoidmi indukovanej osteoporózy je:
 - a) podávanie kalcia v dávke 1 000–1 200 mg denne
 - b) podávanie vitamínu D₃ v dávke aspoň 800 IU denne
 - c) podávanie pyridoxínu v dávke 20 mg denne
 - d) odpoveď *a+b* je správna
5. U dospelých pacientov s deficitom rastového hormónu je:
 - a) znížený kostný obrat
 - b) kosť je mierne rezistentná na účinok parathormónu
 - c) typický je obraz nízkoobratovej osteoporózy predilekčne v oblasti kortikálnej kosti
 - d) všetky odpovede sú správne
6. Riziko vzniku fraktúr oproti nediabetickej populácii je:
 - a) u DM1T zvýšené 2- až 6-násobne
 - b) u DM2T zvýšené 1,2- až 3-násobne
 - c) *a+b* je správne
 - d) u DM1T aj DM2T zvýšené 6,5-násobne
7. Glitazóny (tiazolidíndióny):
 - a) zvyšujú adipozitu kosti
 - b) potencujú diferenciáciu osteoblastov
 - c) znižujú aromatázovú aktivitu
 - d) všetky odpovede sú správne
8. Liekové formy metformínu s pomalým uvoľňovaním oproti bežnej forme prinášajú:
 - a) zvýšenie adherencie k liečbe zo 62 % na 81 %
 - b) pokles vedľajších nežiaducich účinkov
 - c) významne lepšiu glykemickú kontrolu
 - d) všetky odpovede sú správne
9. Bazálny inzulín:
 - a) šetrí sekréciu vlastného inzulínu
 - b) potláča endogénnu hepatálnu produkciu glukózy
 - c) stimuluje vychytávanie glukózy svalom, obzvlášť v postprandiálnom stave
 - d) všetky odpovede sú správne
10. Agonisti receptora pre glucagone-like peptid (GLP1 RA):
 - a) stimulujú vlastnú sekréciu inzulínu fyziologickou cestou – v poradí pečeň, periféria
 - b) potláčajú hepatálnu produkciu glukózy
 - c) spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, čím spomaľuje a oploštuje postprandiálny vzostup glykémie
 - d) všetky odpovede sú správne
11. Pri prechode z liečby inzulínom je odporúčaná počiatočná dávka lieku IDegLira (fixná kombinácia inzulínu degludek 100 IU/ml a 3,6 mg/ml liraglutidu):
 - a) 30 dávkovacích jednotiek
 - b) 16 dávkovacích jednotiek
 - c) 1/3 dávky z pôvodnej dávky bazálnej inzulínu
 - d) 1/2 dávky z pôvodnej dávky bazálneho inzulínu
12. Podľa viacerých prieskumov (NEFRITI, CARERA) na Slovensku bola priemerná hodnota HbA_{1c} v roku 2014, resp. 2018 u pacientov s DM2T liečených inzulínom:
 - a) 8,4 %, resp. 8,12 %
 - b) 9,0 %, resp. 8,9 %
 - c) 7,5 %, resp. 8,2 %
 - d) žiadna odpoveď nie je správna
13. Medzi bazálne analógy 2. generácie patria:
 - a) inzulín levemir
 - b) inzulín degludec (100 U/ml)
 - c) inzulín glargin (300 U/ml)
 - d) *b+c* sú správne

14. Za ideálne rozmedzie, v ktorom by mal pacient stráviť väčšinu času dňa (ideálne celý deň), sa považuje rozmedzie glykémie koncentrácie glukózy v intersticiálnej subkutánnej tekutine 3,9–10,0 mmol/l. V tomto rozmedzí by mal pacient stráviť:
- aspoň 55 % času dňa
 - aspoň 50 % času dňa
 - aspoň 70 % času dňa
 - aspoň 60 % času dňa
15. Čas strávený v hyperglykémii > 13,9 mmol/l počas dňa by nemal byť presiahnuť:
- 5 %
 - 25 %
 - 10 %
 - 15 %
16. Čas strávený v hypoglykémii < 3,9 mmol/l počas dňa by nemal byť väčší ako:
- 15 %
 - 10 %
 - 8 %
 - 4 %
17. Pacienti s DM trvajúcim > 10 rokov, bez orgánového poškodenia a s iným závažným rizikovým faktorom (vek, fajčenie, artériová hypertenzia, dyslipidémia, obezita), patria do kategórie:
- stredného rizika
 - vysokého rizika
 - veľmi vysokého rizika
 - nízkeho rizika
18. U pacientov so srdcovým zlyhávaním, už prítomným KV-ochorením s dominanciou rizika rozvoja srdcového zlyhávania alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia, alebo chronickou chorobou obličiek sú preferovanou a dôrazne odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hladiny HbA_{1c}, na akomkoľvek stupni liečby, s cieľom redukcie rizika KV- aj celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie a redukcie novej alebo progresie existujúcej chronickej choroby obličiek (redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGF):
- inhibítory SGLT2-kontransportu
 - agonisti receptora pre GLP-1
 - intenzifikovaný inzulínový režim
 - glitazóny
19. Na liečbu diabetického edému makuly, edému makuly spojeného s oklúziou žily sietnice a neinfekčnej zadnej uveitídy je možné využiť:
- intravitreálne podaný hydrokortizón
 - depotný implantát dexametazonu, ktorý sa postupne rozpadá na vodu a oxid uhličitý za súčasného uvoľňovania molekúl dexametazonu do dutiny sklovca po dobu niekoľkých mesiacov
 - systémové glukokortikoidy
 - žiadna odpoveď nie je správna
20. Na liečbu diabetického edému makuly blokátormi vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) odpovedá nedostatočne približne:
- 50 % pacientov
 - 75 % pacientov
 - 15 % pacientov
 - 5 % pacientov

Správne môžu byť aj viaceré odpovede.

Hodnotenie testu kreditmi ARS CME

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

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


Časopis je indexovaný v:

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

Redakčná rada:

Vedúci odborný redaktor: prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin, I. interná klinika, UNM, Martin a Jesseniova LF UK v Martine
Zástupcovia vedúceho redaktora: prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC, V. interná klinika UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava a LF UK v Bratislave | doc. MUDr. Emil Martinka, PhD., Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Lubochňa

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

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2021 

Forum diabetologicum, časopis vychádzajúci v spolupráci so Slovenskou diabetologickou asociáciou, garantovaný Slovenskou diabetologickou spoločnosťou a Slovenskou internistickou spoločnosťou SLS | **Periodicita:** Vychádza 3-krát ročne | **Registračná značka MK ČR:** E 20712 | ISSN 1805-3807 (print) | ISSN 1805-9279 (online) | **Vydavateľ:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, Česká republika, IČO 28298110, tel. +420 737 985 593, mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Šéfredaktor:** PhDr. Boris Skalka | **Zodpovedný redaktor:** PhDr. Eliška Skalková | **Vedúci odborný redaktor:** prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin | **Grafické spracovanie:** Facta Medica, s.r.o. | **Jazykový redaktor:** redakcia časopisu | **Preklady:** redakcia časopisu | **Skratka pre citácie:** Forum Diab
Toto číslo vychádza dňa 31. 5. 2021 | Nasledujúce číslo 30. 6. 2021 | Rukopisy, objednávky, námety a pripomienky zasielajte na adresu redakcie: fama@fa-ma.cz

www.forumdiabetologicum.sk