



**SLOVENSKÁ  
DIABETOLOGICKÁ  
ASOCIÁCIA**



**SLOVENSKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ  
SLOVAKIAN DIABETES SOCIETY**

**Interdisciplinárne odporúčania  
pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus,  
jeho komplikácií a najvýznamnejších  
sprievodných ochorení – 2021**

**Hlavný editor**  
Emil Martinka

**Editori**  
Marián Mokáň, Katarína Rašlová, Ivan Tkáč, Zbynek Schroner, Peter Galajda

**Autori**  
I. Bartl, K. Dókuš, S. Dókušová, V. Doničová, I. Dravecká, Ľ. Fábryová, J. Figurová, P. Galajda, E. Gonçalvesová,  
M. Grofik, E. Horská, E. Huľo, P. Jackuliak, K. Kmeťková, M. Kovářová, M. Kuricová, J. Lacka, I. Lazúrová,  
E. Martinka, B. Martinková, L. Mikulová, M. Mokáň, M. Molnárová, J. Murín, A. Okša, J. Payer, M. Praženicová,  
M. Rác, K. Rašlová, M. Samoš, Z. Schroner, M. Štefáková, I. Tkáč, V. Uličiansky, P. Vaňuga

november 2021

# Obsah

<b>1</b>	<b>Diagnostika diabetes mellitus</b>	13	5.4.2	Parciálna substitučná liečba inzulínom	34
1.1	Klinické prejavy	13	5.4.3	Spôsoby podávania inzulínu	35
1.2	Skríning asymptomatických osôb a tehotných žien na prítomnosť diabetes mellitus	13	5.5	Liečba inzulínom počas postiniciálnej remisie	35
1.2.1	Asymptomatické osoby	13	5.6	Chronická fáza	35
1.2.2	Tehotné ženy	15	5.6.1	Zriedkavejšie režimy podávania inzulínu	35
1.2.2.1	Následná starostlivosť po pôrode	15	5.6.2	Režim 3-krát prandiálny analóg + 2-krát bazálny analóg	35
<b>2</b>	<b>Klasifikácia diabetes mellitus a diferenciálna diagnostika</b>	16	5.7	Režim podávania inzulínu pomocou inzulínovej pumpy	36
2.1	Klasifikácia diabetes mellitus	16	5.7.1	Postup pri nastavovaní na inzulínovú pumpu	37
2.2	Diferenciálna diagnostika	16	5.7.2	Dolaďovanie dávok (titrácia)	37
2.3	Diabetes mellitus – 1. typu versus 2. typu	16	5.7.3	Inzulínová pumpa s funkciou AHCL, LGS alebo PLGM	37
2.4	Diagnostika špecifických geneticky podmienených typov diabetu	19	5.8	Kontinuálny monitoring koncentrácií glukózy	40
<b>3</b>	<b>Prvotné vyšetrenie pacienta a jeho náplň</b>	20	5.9	Transplantácia pankreasu a Langerhansových ostrovčekov	42
3.1	Vstupné vyšetrenie	20	5.10	Sprievodné autoimunitné ochorenia	42
<b>4</b>	<b>Dispenzárne vyšetrenie a jeho náplň</b>	22	5.11	Budúcnosť a perspektívy	42
<b>5</b>	<b>Odporúčané postupy pri liečbe diabetes mellitus 1. typu</b>	25	<b>6</b>	<b>Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu</b>	43
5.1	Úvod	25	6.1	Úvod	43
5.2	Hlavné patofyziologické charakteristiky ochorenia	25	6.2	Aktuálne spektrum farmák využívaných v antidiabetickej liečbe a ich miesto v terapeutických schémach	49
5.3	Princípy a ciele liečby DM1T	26	6.2.1	Biguanidy	49
5.3.1	Ciele liečby	26	6.2.2	Agonisty GLP1-receptorov	51
5.3.2	Princípy substitučnej liečby inzulínom	28	6.2.3	Inhibítory SGLT2-kotransportu – gliflozíny	55
5.3.3	Aktuálne prípravky pre substitučnú liečbu inzulínom	29	6.2.4	Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4	59
5.3.4	Technické vybavenie	30	6.2.5	Prípravky na báze sulfonylurey	60
5.3.5	Edukácia a spolupráca pacienta zabezpečená edukáciou	30	6.2.6	PPAR $\gamma$ -agonisty – tiazolidíndióny, glitazóny	61
5.4	Režimy podávania inzulínu	31	6.2.7	Inzulín	62
5.4.1	Kompletná substitučná liečba inzulínom	31	6.3	Možnosti liečby inzulínom u pacientov s DM2T	63
5.4.1.1	Úvodne režimy podávania inzulínu pri kompletnej substitučnej liečbe	31	6.3.1	Iniciálna liečba DM2T pri veľmi vysokých hodnotách glykémie, resp. HbA <sub>1c</sub> v čase diagnózy ochorenia	63
5.4.1.2	Úvodný inzulínový režim s prípravkami humánneho inzulínu	32	6.3.2	Iniciálna liečba s cieľom dosiahnuť remisiu ochorenia	63
5.4.1.3	Úvodný inzulínový režim s prandiálnym (rýchlo/ultrarýchlo pôsobiacim) analógom inzulínu a NPH-inzulínom	32	6.3.3	Včasná liečba inzulínom v kombinácii s metformínom pri nedostatočnom efekte liečby metformínom samotným	63
5.4.1.4	Režim s využitím prandiálneho aj bazálneho analógu inzulínu	32			

6.3.4	Intenzifikácia liečby do kombinácie so všetkými skupinami perorálnych a injekčne aplikovaných antidiabetík podávaných v monoterapii, 2-kombinácii alebo 3-kombinácii	64	7.4	<b>Monitorovanie glykémie a hladiny glukózy</b>	78
6.3.5	Koncová liečba po zlyhaní liečby neinzulínovými antidiabetikami	64	7.4.1	Kontinuálne sledovanie hladiny glukózy v tehotenstve	78
6.3.6	Liečba inzulínom ako voľba za špecifických okolností (renálna insuficiencia, hepatopatia, intolerancia alebo kontraindikácia iných terapeutických možností)	64	7.5	<b>Preexistujúci diabetes mellitus</b>	78
6.3.7	Praktický postup pri liečbe inzulínom	65	7.5.1	Predkoncepčné poradenstvo a starostlivosť	78
6.3.7.1	Iniciácia liečby inzulínom	65	7.5.2	Gravidita	79
6.3.7.2	Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom	65	7.5.2.1	Liečba inzulínom	79
6.3.7.3	Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom pridaním GLP1-RA	66	7.5.2.2	Diéta a režimové opatrenia	80
6.3.7.4	Intenzifikácia pridaním bolusov prandiálneho inzulínu	67	7.5.2.3	Preeklampsia a acetylsalicylová kyselina	80
6.3.8	Deintenzifikácia (simplifikácia) predošlej liečby viacerými podaniami inzulínu prechodom na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA	67	7.5.2.4	Harmonogram a náplň kontrol v gravidite	80
6.3.9	Podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy u pacientov s DM2T	69	7.5.2.5	Laboratórne a špeciálne vyšetrenia	80
6.3.10	Diabetes špecifické nutričné terapeutické produkty	69	7.5.3	Pôrod	80
6.3.11	Ostatné farmaká využívané v liečbe diabetes mellitus 2. typu	70	7.5.4	Laktácia	81
6.4	<b>Terapeutické odporúčanie pre DM2T v súlade s aktuálnou filozofiou liečby, SPC a znením indikačných obmedzení</b>	70	7.6	<b>Gestačný diabetes mellitus</b>	81
6.4.1	Iniciálna farmakoterapia (monoterapia)	71	7.6.1	Skríning a diagnostika	81
6.4.2	Kombinácia dvoch farmák pre liečbu diabetu	72	7.6.1.1	Laboratórne a špeciálne vyšetrenia	82
6.4.3	Kombinácia troch neinzulínových antidiabetických farmák	72	7.6.2	Harmonogram a náplň kontrol v gravidite	82
6.4.4	Liečba inzulínom v kombinácii s PAD, alebo bez nich	73	7.6.3	Selfmonitoring glykémie	82
6.5	<b>Zásady pri rozhodovaní o výbere lieku a jeho preskripcii</b>	73	7.6.4	Liečba	82
6.6	<b>Záver</b>	75	7.6.4.1	Nefarmakologická liečba	82
7	<b>Odporúčané postupy pri liečbe diabetes mellitus počas tehotenstva a gestačného diabetes mellitus</b>	77	7.6.4.2	Farmakologická liečba	82
7.1	Klasifikácia a epidemiológia diabetu v tehotnosti	77	7.7	<b>Popôrodná starostlivosť</b>	82
7.2	Fyziológia metabolizmu inzulínu v gravidite	77	8	<b>Odporúčané postupy pri liečbe špecifických foriem diabetes mellitus</b>	83
7.3	Glykemické ciele v gravidite	77	8.1	<b>Monogénové formy diabetes mellitus</b>	83
			8.1.2	Diabetes mellitus pri endokrinopatiách	83
			8.1.2.1	Diabetes mellitus a tyreopatie	83
			8.1.2.2	Diabetes mellitus a ochorenia nadobličiek	84
			8.1.2.3	Diabetes mellitus a autoimunitný polyglandulárny syndróm	84
			8.1.3	Diabetes mellitus pri ochoreniach pečene a pankreasu	85
			8.1.3.1	Diabetes mellitus a ochorenia pečene	85
			8.1.3.2	Choroby exogénneho pankreasu	86
			8.2	<b>Endokrinné podmienené formy diabetes mellitus</b>	86
			8.2.1	Diabetes mellitus a fungovanie endokrinného systému	86
			8.2.2	Endokrinné ochorenia s diabetogenných účinkom	86
			8.2.2.1	Akromegália	86
			8.2.2.2	Cushingov syndróm	87
			8.2.2.3	Feochromocytóm/paraganglióm	88
			8.2.2.4	Primárny hyperaldosteronizmus	88
			8.2.3	Endokrinopatie združené s DM	89
			8.2.3.1	Tyreopatie	89
			8.2.3.2	Primárna hyperparatyreóza	89
			8.2.3.3	Glukagonóm	89

8.2.3.4	Somatostatinóm	89	9.7	Chirurgická liečba diabetickej nohy	119
8.2.4	Manažment starostlivosti o pacientov s endokrinopatiami a diabetom	90	<b>10</b>	<b>Akútne komplikácie diabetes mellitus a ich vedenie</b>	122
<b>9</b>	<b>Chronické komplikácie diabetes mellitus a ich manažment</b>	91	10.1	Hypoglykémia – iatrogénna a organická	122
9.1	Retinopatia	91	10.2	Diabetická ketoacidóza	124
9.1.1	Konštatovania na základe EBM	91	10.3	Diabetický hyperosmolárny syndróm bez ketoacidózy	125
9.1.2	Glaukóm	93	<b>11</b>	<b>Akútne ochorenie u pacienta s diabetes mellitus</b>	127
9.2	Diabetická nefropatia – chronická choroba obličiek pri diabetes mellitus: diagnostika, prevencia a liečba	93	<b>12</b>	<b>Predoperačná príprava a peroperačné a pooperačné vedenie pacienta s diabetes mellitus a príprava na krátkotrvajúci zákrok alebo vyšetrenie</b>	128
9.2.1	Úvod	93	12.1	Základné súvislosti	128
9.2.2	Epidemiológia	93	12.2	Klinické vyšetrenie	128
9.2.3	Patogenéza	94	<b>13</b>	<b>Kardiovaskulárne rizikové faktory a ich manažment</b>	132
9.2.4	Diagnostika	94	<b>14</b>	<b>Artérová hypertenzia u pacienta s diabetes mellitus</b>	136
9.2.4.1	Skríning	95	14.1	Artérová hypertenzia	136
9.2.4.2	Diferenciálna diagnostika	96	14.1.1	Definícia a klasifikácia	136
9.2.5	Prevencia a liečba	96	14.1.2	Meranie krvného tlaku	136
9.2.5.1	Diétne a režimové opatrenia	96	14.1.3	Stratifikácia rizika artériovej hypertenzie	136
9.2.5.2	Kontrola glykémie	97	14.1.4	Konštatovania vychádzajúce z EBM	137
9.2.5.3	Liečba hypertenzie	97	14.2	Rezistentná hypertenzia	140
9.2.5.4	Liečba dyslipoproteinémie	99	14.3	Manažment pacientov s diabetes mellitus a artérovou hypertenziou v praxi	140
9.2.6	Spolupráca nefrológa a diabetológa	100	<b>15</b>	<b>Diabetes mellitus a antiagregačná liečba</b>	141
9.3	Diabetická neuropatia	100	15.1	Protidoštičková liečba u diabetika (primárna a sekundárna prevencia)	141
9.4	Periférne artérové ochorenie u diabetika	103	15.1.1	Kyselina acetylsalicylová (acidum acetylsalicylicum)	141
9.4.1	Diagnostika	104	15.1.2	Odporúčania pre ASA	142
9.4.2	Liečba	104	15.2	Protidoštičková liečba diabetika s akútnym koronárnym syndrómom	142
9.5	Periférne artérové ochorenie dolných končatín	107	15.2.1	Protidoštičkový manažment AKS u diabetika	143
9.5.1	Diagnostika periférneho artérového ochorenia	108	15.2.1.1	Klopidogrel	143
9.5.2	Liečba periférneho artérového ochorenia dolných končatín	108	15.2.1.2	Prasugrel	143
9.5.2.1	Medikamentózna liečba	109	15.2.1.3	Tikagrelor	144
9.5.2.2	Revascularizácia a ďalšie rekonštrukčné výkony	109	15.3	Záver	146
9.5.2.3	Amputácia	109			
9.6	Diabetická noha z pohľadu diabetológa	110			
9.6.1	Definícia a hlavné príčiny diabetickej nohy	110			
9.6.2	Klasifikácia	111			
9.6.3	Chronické dlhodobé sa nehojace ulcerácie na nohách diabetikov	111			
9.6.4	Možnosti lokálnej liečby chronických diabetických ulcerácií	111			
9.6.5	Liečba infekcie diabetickej nohy	114			
9.6.6	Celková a podporná liečba	118			
9.6.7	Edukácia	118			

<b>16</b>	<b>Srdcové zlyhávanie: diagnostika, prevencia a zásady farmakologickej liečby</b>	147	18.7.6	Inkretínové mimetiká/agonisty GLP1-receptorov	178
16.1	Definícia a klasifikácia	147	18.7.7	Inhibítory dipeptidyl peptidázy IV	178
16.2	Diagnostika	148	18.7.8	Látky pôsobiace antifibroticky: simtuzumab, inhibítory galektínu 3	178
16.3	Prevencia a liečba srdcového zlyhávania z hľadiska úlohy diabetológa	149	18.8	Záver	179
16.3.1	Konštatovania ohľadom antidiabetickej liečby na podklade EBM	149	<b>19</b>	<b>Obezita a jej manažment</b>	180
16.3.2	Farmakoterapia srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou	150	19.1	Definícia obezity	180
16.3.2.1	Nechirurgická prístrojová liečba srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou	150	19.2	Epidemiológia obezity	180
16.3.3	Terapia srdcového zlyhávania s mierne redukovanou ejekčnou frakciou	150	19.3	Klasifikácia obezity u dospelých jedincov	180
16.3.4	Terapia srdcového zlyhávania s o zachovanou ejekčnou frakciou	150	19.4	Príčiny nadhmotnosti/obezity v konzumnej spoločnosti	181
<b>17</b>	<b>Dyslipidémie a ich manažment</b>	151	19.5	Patofyziológia obezity	181
17.1	Dyslipidémie a ich manažment	151	19.6	Rizikové skupiny populácie pre vznik nadhmotnosti/obezity	182
17.1.1	Dyslipidémie: definícia, klasifikácia a etiológia	151	19.7	Vyšetrenie obézneho pacienta	182
17.1.2	Odhad celkového kardiovaskulárneho rizika a cieľové hodnoty lipidov	151	19.7.1	Anamnéza	182
17.1.3	Skríning a diagnostika DLP	152	19.7.2	Fyzikálne vyšetrenie	182
17.1.4	Liečba dyslipidemií	152	19.7.3	Laboratórne a pomocné vyšetrenia	182
17.1.4.1	Nefarmakologická liečba DLP	152	19.7.4	Analýza zloženia tela, antropometrické metódy	182
17.1.4.2	Farmakologická liečba DLP	152	<b>19.8</b>	<b>Diferenciálna diagnostika príčin obezity</b>	183
17.1.5	Manažment dyslipidemií počas pandémie COVID-19	154	<b>19.9</b>	<b>Liečba obézneho pacienta</b>	183
17.1.6	Záver	155	19.9.1	Diéta, fyzická aktivita a behaviorálna terapia	184
<b>17.2</b>	<b>Familiárna chylomikronémia</b>	169	19.9.1.1	Diétoterapia	184
17.2.1	Etiológia, patogenéza a dedičnosť	169	19.9.1.2	Pohybová aktivita	185
17.2.2	Klinicko-biochemická diagnostika FCS	169	19.9.1.3	Kognitívno-behaviorálna terapia	186
17.2.3	Gravidita u FCS	169	19.9.2	Farmakologická liečba obezity	186
17.2.4	Liečba	169	19.9.2.1	Naltrexón SR/bupropión SR a liraglutid 3,0 mg	186
<b>18</b>	<b>Diabetes mellitus a ochorenia pečene</b>	171	19.9.2.2	Farmakoterapia obézneho diabetika 2. typu	187
18.1	Úvod	171	19.9.3	Bariatrická/metabolická chirurgia	187
18.2	Epidemiológia	171	19.9.3.1	Bariatrická/metabolická chirurgia u obéznych diabetikov 2. typu	187
18.3	Patogenéza NAFLD	171	19.9.4	Telemedicína	187
18.4	Prirodzený vývoj NAFLD	172	<b>19.10</b>	<b>Záver</b>	187
18.5	Patofyziologické a klinické súvislosti	172	<b>20</b>	<b>Ochorenia štítnej žľazy a diabetes mellitus: diagnostika tyreopatií a ich liečba</b>	202
18.6	Diagnostika NAFLD	174	20.1	Úvod	202
18.7	Liečba NAFLD	175	20.2	Tyreopatie	202
18.7.1	Agonisty farnesoid X-receptora (FXR)	177	20.2.1	Funkčné zmeny	202
18.7.2	PPAR $\alpha$ / $\delta$ -agonisty a elafibranor	177	20.2.1.1	Hypotyreóza	202
18.7.3	Inzulínové senzitivizéry	177	20.2.1.2	Hypertyreóza	203
18.7.4	Chemokíny a cenicriviroc	178	20.2.2	Morfologické zmeny	203
18.7.5	Konjugáty mastných a žľčových kyselín	178	20.2.3	Zápalové zmeny	204
			20.2.3.1	Chronická autoimúna tyreoiditída	204
			20.2.3.2	Subakútna tyreoiditída	205
			20.2.3.3	Akútna tyreoiditída	205

20.3	Odporúčania do praxe	205	24.3.	Požiadavky na racionálnu výživu	223
<b>21</b>	<b>Nadobličky a metabolizmus glukózy</b>	206	24.4.	Živiny a ich zdroje	224
21.1	Glukokortikoidy	206	24.4.1	Sacharidy	224
21.1.1	Addisonova choroba (primárny hypokortizmus, primárna adrenokortikálna insuficiencia)	206	24.4.1.1	Obsah sacharidov v potravine, sacharidové jednotky	224
21.1.2	Cushingov syndróm (hyperkortizolizmus)	206	24.4.1.2	Glykemický index	226
21.1.3	Primárny hyperaldosteronizmus (Connov syndróm)	207	24.4.1.3	Zdroj sacharidov	227
21.1.4	Feochromocytóm	207	24.4.2	Tuky	227
21.2	Záver	208	24.4.3	Bielkoviny	228
<b>22</b>	<b>Osteoporóza a diabetes mellitus</b>	209	24.4.4	Vitamíny, elektrolyty, minerály a stopové prvky	229
22.1	Úvod	209	24.4.5	Voda a tekutiny	229
22.2	Patogenéza osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus	210	24.4.6	Bylinné doplnky	229
22.3	Diagnostika osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus	210	24.4.7	Probiotiká	229
22.4	Liečba osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus	210	24.4.8	Ostatné nutrienty	229
<b>23</b>	<b>Diabetes mellitus a sexuálne zdravie</b>	213	24.5	Postup pri zostavovaní jedálneho lístka	230
23.1	Sexuálne zdravie a sexuálne dysfunkcie	213	24.5.1	Zostavenie jedálneho lístka podľa predpokladanej potreby živín a energie	230
23.2	Hypogonadizmus a zníženie sexuálnej túžby u muža	214	24.5.1.1	Energetické požiadavky	230
23.2.1	Definícia hypogonadizmu	214	24.5.1.2	Krytie energetickej potreby základnými živinami (makronutrientmi)	230
23.2.2	Diagnostika hypogonadizmu	215	24.5.1.3	Zdroje makronutrientov	230
23.2.3	Liečba nedostatku androgénov u mužov	215	24.5.2	Príprava jedálneho lístka podľa výpočtu energetického príjmu rozborom jedálneho lístka	231
23.2.4	Nežiaduce účinky a manažment liečby testosterónom	216	24.5.2.1	Príklad jedálneho lístka pre diabetika podľa obsahu doporučených SJ a preferovaného počtu jedál	232
23.3	Erektlná dysfunkcia	216	24.6	Ďalšie možnosti stravovania v súlade s referenčnými odporúčaniami	233
23.3.1	Definícia	216	24.6.1	Stredomorská (mediteriánska) strava	233
23.3.2	Liečba erektilnej dysfunkcie	217	24.6.2	Vegetariánstvo a vegánstvo	234
23.3.2	Vedľajšie účinky PDE5i	219	24.6.3	Semivegetariánstvo	234
23.4	Ejakulátorne dysfunkcie u mužov a DM	219	24.6.4	DASH-diéta	235
23.4.1	Definícia ejakulátornych dysfunkcií	219	24.6.5	Nordi-Healthy-diéta	236
23.4.2	Definícia a liečba predčasnej ejakulácie	220	24.6.6	Nízkotuková diéta	236
23.4.2.1	Dapoxetín	220	24.6.7	Výrazne nízkotučné diéty (Ornish a Pritikin)	236
23.4.3	Definícia a liečba retrográdnej ejakulácie	221	24.6.8	Diéty s obmedzením sacharidov	236
23.4.4	Liečba oneskorenej ejakulácie a anejakulácie	221	24.6.9	Natural Food Interaction diéta	237
23.5	Ženské sexuálne dysfunkcie	221	<b>25</b>	<b>Fyzická aktivita a diabetes mellitus</b>	238
<b>24</b>	<b>Racionálna výživa a jej význam</b>	223	25.1	Účinok fyzickej aktivity	238
24.1	Úvod	223	25.2	Druhy fyzickej aktivity a ich prínos	238
24.2	Princípy racionálnej výživy a jej zloženia	223	25.3	Posúdenie vhodnosti a stupňa fyzickej aktivity a jej vplyv na kvalitu života	238
			25.4	Zlepšenie psychického stavu a kvality života vplyvom fyzickej aktivity	238
			25.5	Výber športu pre fyzickú aktivitu	239
			25.6	Kontraindikácie fyzickej aktivity	239



<b>25.7 Fyzická aktivita pri jednotlivých typoch diabetu</b>	240	27.5.3.2 Okamžité otvorené monitorovanie glukózy	255
25.7.1 Fyzická aktivita pacientov s prediabetom a DM2T	240	27.5.3.3 Zaslepené monitorovanie glukózy	256
25.7.2 Fyzická aktivita počas gravidity s diabetom	240	27.5.3.4 Odporúčania pre výber typu CGM	256
25.7.3 Fyzická aktivita u pacientov s DM1T	240	<b>27.6 Klinické využitie</b>	256
<b>25.8 Metabolické zmeny u DM1T počas fyzickej aktivity</b>	240	27.6.1 Technológie u dospelých pacientov	256
25.8.1 Dysglykémia po fyzickej aktivite u pacientov s DM1T	240	27.6.1.1 Parametre hodnotenia liečby pri využívaní senzorových technológií	258
25.8.2 Odporúčaný postup pre doplnenie a korekcie hladiny glukózy pred začiatkom aktivity	241	27.6.2 Technológie v pediatrii	258
25.8.2.1 Odporúčané postupy na úpravu dávkovania inzulínu	242	27.6.3 Technológie v gravidite	258
25.8.2.2 Postup pri úprave bólusov	242	<b>27.7 Diagnostika a postup</b>	258
25.8.2.3 Postupy úpravy bazálnych dávok inzulínu	243	27.7.1 Výber kandidátov pre liečbu inzulínovou pumpou	259
25.8.2.4 Účinky sprievodnej liečby	244	27.7.2 Edukácia a školenie na použitie inzulínovej pumpy a kontinuálne monitorovanie glukózy	260
25.8.2.5 Stratégie využívania technológií kontinuálneho monitorovania pri fyzickej aktivite diabetikov	244	<b>27.8 Zabezpečenie a organizácia starostlivosti</b>	261
<b>25.9 Záver</b>	244	27.8.1 Odporúčania pre prax – personálne a materiálne vybavenie	261
<b>26 Liečba diabetes mellitus 1. typu v detskom veku</b>	245	<b>27.9 Použitie inzulínovej pumpy, CGM a manažment na diabetologických ambulanciách a pri hospitalizácii</b>	261
26.1 Manažment liečby DM1T u detí	245	27.9.1 Použitie inzulínovej pumpy, CGM a manažment na diabetologických ambulanciách	261
26.1.1 Základné princípy	245	27.9.2 Použitie inzulínovej pumpy v nemocničnom zariadení	261
26.1.2 Ciele manažmentu DM1T v detskom veku	245	<b>27.10 Manažment pacienta a zúčastnených strán</b>	262
26.1.3 Faktory prispievajúce k optimálnej metabolickej kontrole DM v detskom veku	246	<b>28 Dávkovanie antidiabetík, antihypertenzív a hypolipidemík pri poruchách obličiek a pečene</b>	263
26.1.4 Moderné trendy v manažmente DM	246	<b>29 Dávkovanie vybratých terapeutických skupín počas tehotenstva</b>	269
<b>27 Technológie v liečbe diabetes mellitus, použitie glukózových senzorov a inzulínových púmp</b>	252	<b>30 Indikačné obmedzenia a zoznam kategorizovaných zdravotníckych pomôcok pre pacientov s diabetes mellitus</b>	270
27.1 Prínos technológií v liečbe diabetes mellitus	252	30.1 Indikačné obmedzenia pre preskripciu liekov pre liečbu diabetes mellitus hradenú zo zdravotného poistenia	270
27.2 Význam a využitie technológií	252	30.2 Zoznam kategorizovaných zdravotníckych pomôcok pre pacientov s diabetes mellitus	275
27.3 Kompetencie a princípy CGM	252		
27.4 Základný opis metódy	252		
27.5 Klasifikácia technológií	253		
27.5.1 Liečba inzulínovou pumpou bez kontinuálneho monitorovania glukózy	253		
27.5.2 Liečba inzulínovou pumpou s kontinuálnym monitorovaním glukózy	254		
27.5.3 Kontinuálny monitoring glykémii a jeho typy	254		
27.5.3.1 Otvorené nezaslepené kontinuálne monitorovanie glukózy v reálnom čase	255		

Zoznam najdôležitejších skratiek	
↑	nárast
↓	pokles/redukcia
3P-MACE	3-bodové veľké KV-príhody (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a nefatálna CMP)/3 point Major Adverse Cardiovascular Events
5-HT	5-hydroxy tryptamín
AACE	Americká asociácia klinických endokrinológov
ABI	index členkových tlakov (pomer TK meraného na členku a ramene)/Ankle-Brachial Index
ACEi	inhibitor(y) angiotenzin konvertujúceho enzýmu/Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor(s)
ACTH	adrenokortikotropný hormón
ADA	Americká diabetologická asociácia/American Diabetic Association
ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou/Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AHA	Americká kardiologická asociácia/American Heart Association
AHCL	inzulínová pumpa s hybridnou slučkou/Advanced Hybrid Close Loop system
AHT	artérová hypertenzia
AI	autoimunitná inzulinítida
AITD	autoimunitná tyreoiditída
AKS	akútne koronárny syndróm
ALT	alanínaminotransferáza
antiTPO	protilátky proti tyreoidálnej peroxidáze
AP	angina pectoris
apoB	apolipoproteín B
APS	autoimunitný polyglandulárny syndróm
ARB	blokátor(y) AT <sub>1</sub> -receptora pre angiotenzín II (sartany)/Angiotensin II Receptor Blocker(s)
ASA	kyselina acetylsalicylová/Acetylsalicylic Acid
AST	aspartátaminotransferáza
ASZ	akútne srdcové zlyhávanie
ATB	antibiotikum/antibiotiká
ATS KVO	aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie
ATTD	Advanced Technologies & Treatments for Diabetes
B/M	bariatrický/metabolický
BKK	blokátor(y) kalciových kanálov
BMI	index telesnej hmotnosti/Body Mass Index
BNP	nátriuretický peptid typu B/Brain Natriuretic Peptide B
BUN	močovínový dusík/Blood Urea Nitrogen
CABG	aorto-koronárny bypass
CDDI	vyrášaná celková denná dávka inzulínu/Calculated Daily Dose of Insulin
CEP	celkový energetický príjem
CGM(S)	systém pre kontinuálne monitorovanie glukózy/Continuous Glucose Monitor System
CI	konfidenčný interval/Confidence Interval
CKD	chronická obličková choroba/Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	štandard výpočtu odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR) podľa Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMP	cievna mozgová príhoda

Zoznam najdôležitejších skratiek	
CMR	magnetická rezonancia srdca/Cardiovascular Magnetic Resonance
CPK	kreatinfosfokináza
Cr	kreatinín
CRP	C-reaktívny proteín
CRT	srdcová resynchronizačná liečba/Cardiac Resynchronization Therapy
CS	Cushingov syndróm
CSII	kontinuálna podkožná infúzia inzulínu/Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
CT	výpočtová tomografia/Computed Tomography
CVK	celková väzobná kapacita
CVOT	štúdia zameraná na kardiovaskulárnu bezpečnosť/Cardiovascular Outcomes Trials
DAN	diabetická autonómna neuropatia
DCCT	štúdia DCCT /DiabetesControl and Complications Trial
DES	liekový stent/Drug-Eluting Stent
DK(K)	dolná končatina (dolné končatiny)
DKA	diabetická ketoacidóza
DKMP	dilatačná kardiomyopatia
DLP	dyslipoproteinémia
DM	diabetes mellitus
DM1T	diabetes mellitus 1. typu
DM2T	diabetes mellitus 2. typu
DN	diabetická neuropatia
DNef	diabetická nefropatia
DPP4i	inhibítory dipeptidylpeptidázy 4
DR	diabetická retinopatia
DŠNTP	diabetes špecifické nutričné terapeutické produkty
DŠRP	diabetes špecifické roborujúce produkty
DTK	diastolický tlak krvi
EASD	Európska spoločnosť pre štúdium diabetu/European Association for the Study of Diabetes
EBM	medicína založená na dôkazoch/Evidence Based Medicine
EF	ejekčná frakcia
EFLK	ejekčná frakcia ľavej komory
eGFR	odhadovaná glomerulárna filtrácia/estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	elektrokardiografia, elektrokardiogram
EMA	Európska lieková agentúra/European Medicines Agency
EMB	endomyokardiálna biopsia
ESC	Európska kardiologická spoločnosť/European Society of Cardiology
ESH	Európska spoločnosť pre hypertenziu/European Society of Hypertension
ESRD	koncová fáza zlyhania obličiek/End-Stage Renal Disease
EWS	syndróm včasného zhoršenia/Early Worsening Syndrome
F1/1	fyziológický roztok 0,9 % NaCl
F1/2	tzv. polovičný fyziologický roztok (0,45 % NaCl)
FDA	americký Úrad pre potraviny a lieky/Food and Drug Administration
FDB	familiárny defekt apolipoproteínu B100/Familial Defective Apolipoprotein B-100



Zoznam najdôležitejších skratiek	
FEO/PGL	feochromocytóm/paraganglióm
FH	familiárna (monogénová) hypercholesterolémia
FIAsp	inzulín aspart s rýchlym nástupom účinku/ Fast-acting Insulin Aspart
FKH	familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia
FPG	glykémia nalačno/Fasting Plasma Glucose
G <sup>-</sup>	gramnegatívne (baktérie)
G <sup>+</sup>	grampozitívne (baktérie)
G(T)BM	glomerulová (tubulárna) bazálna membrána
G5	5 % roztok glukózy
GABA	gama-aminobutyrová kyselina/ Gamma-Aminobutyric Acid
GADA	protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámo- vej/Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies
GDM	gestačný diabetes mellitus (diabetes v ťarchavosti)
GF	glomerulová filtrácia
GI	gastrointestinálny
GIN	gastrointestinálna (autonómna) neuropatia
GIP	na glukóze závislý inzulínotropný peptid/ Glucose-dependent Insulinotropic Peptide
GIT	gastrointestinálny trakt
GLP1	peptid 1 podobný glukagónu/Glucagon-Like Peptide 1
GLP1-RA	agonisty receptora peptidu 1 podobného glukagónu/Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists
GMI	indikátor manažmentu glukózy/Glucose Management Indicator
GMT	gama-glutamyl-transferáza
grid LK MK	mriežková laserkoagulácia makuly
HbA <sub>1c</sub>	glykovaný hemoglobín dospelých/ Hemoglobin of Adults
HCC	hepatocelulárny karcinóm
HDL	lipoproteín(y) vysokou hustotou/High Density Lipoprotein(s)
HF	srdcové zlyhanie/Heart Failure
HFmrEF	SZ s ľahko redukovanou EF ĽK/Heart Failure with midle reduced Ejection Fraction
HFpEF	SZ so zachovanou EF/Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	SZ s redukovanou EF/Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HLK	hypertrofia ľavej komory
HR	pomer rizík/Hazard Ratio
hSZ	hospitalizácia pre srdcové zlyhanie
IAsp	inzulín aspart
ICD	implantabilný kardioverter-defibrilátor/ Implantable Cardioverter Defibrillator
IDeg	inzulín degludek
IDet	inzulín detemir
IFG	hyperglykémia nalačno/Impaired Fasting Glucose
IGF1	inzulínu podobný rastový faktor 1/Insulin-like Growth Factor 1
IGla	inzulín glargin
IGlu	inzulín glulizin
IGT	porucha tolerancie glukózy/Impaired Glucose Tolerance

Zoznam najdôležitejších skratiek	
ICHS	ischemická choroba srdca
IIT	intenzifikovaná inzulínová terapia
ILis	inzulín lispro
IM	infarkt myokardu
INZ	inzulín
IO	indikačné obmedzenie
IP	inzulínová pumpa
IR	inzulínová rezistencia
IRMA	intraretinálne mikrovaskulárne abnormality/ IntraRetinal Microvascular Abnormalities
IST	intersticiálna tekutina
K + C	kultivácia a citlivosť
KAN	kardiálna autonómna neuropatia
KBT	kognitívno-behaviorálna terapia
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KES	komorové extrasystoly
KCH	koronárna choroba
KNME	klinicky nesignifikantný edém makuly
KSME	klinicky signifikantný edém makuly
KV	kardiovaskulárny
KVO	kardiovaskulárne ochorenie
KVRF	kardiovaskulárne rizikové faktory
LADA	neskorý autoimunitný diabetes mellitus dospelých/Latent Autoimmune Diabetes of Adults
LAE	hypertrofia ľavej predsieni/Left Atrial Enlargement
LGE	neskoré zvýšenie gadolinia/Late Gadolinium Enhancement
LGS	nízka hodnota glukózy/Low Glucose Suspend
Lira	liraglutid
Lixi	lixisenatid
ĽK	ľavá (srdcová) komora
LPS	lipopolysacharidy
LVEF	ejekčná frakcia ľavej komory/EF of Left Ventricular
LVH	hypertrofia ľavej komory/Left Ventricular Hypertrophy
MAFLD	s metabolizmom súvisiace tukové ochorenie pečene/Metabolic Associated Fatty Liver Disease
MAOI	inhibítory monoaminoxidázy
MDI	liečba viacerými dennými podaniami inzulínu/ Multiple Daily Injections
MDRD4	štandard výpočtu odhadovanej glomerulár- nej filtrácie (eGFR) podľa Modification of Diet in Renal Disease Study Group
ME	makulárny edém
MEN (1,2)	syndróm mnohopočetnej endokrínnej neoplázie
MJ	merná jednotka
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
MRA	antagonista mineralokortikoidových receptorov
MRI	zobrazenie magnetickou rezonanciou/Magnetic resonance Imaging
MS	metabolický syndróm
NAFLD	nealkoholová tuková choroba pečene/ Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Zoznam najdôležitejších skratiek	
NAP	nestabilná angina pectoris
NASH	nealkoholová steatohepatitída/Non-Alcoholic Steatohepatitis
nf	nefatálny
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NNT	počet liečených pacientov k zabráneniu jednej príhody/Number Needed to Treat
NP	nátriuretický peptid
NPDR	neproliferatívna diabetická retinopatia
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NSAID	nesteroidné protizápalové lieky/Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NSTEMI	infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu
NT-proBNP	N-terminálny koniec prohormónu natriuretického peptidu B
NVD	neovaskularizácia(e) disku
NVE	neovaskularizácia(e) sietnice
NYHA	New York Heart Association (klasifikácia)
OGTT	orálny glukózový tolerančný test/Oral Glucose Tolerance Test
OMT	optimálna medikamentózna terapia
PAD	perorálne antidiabetiká
PAO	periférne artériové ochorenie
PCI	perkutánna koronárna intervencia
PCOS	syndróm polycystických ovárií/Polycystic Ovary Syndrome
PD	farmakodynamický/Pharmacodynamic
PDR	proliferatívna diabetická retinopatia
PET	pozitronová emisná tomografia
PGT	porucha glukózovej tolerancie
PH	primárny hyperaldosteronizmus
PK	farmakokinetický/Pharmacokinetic
PK/PD	farmakokinetika a farmakodynamika/Pharmacokinetic-Pharmacodynamic
PKI	perkutánna koronárna intervencia
PLGM	systém reagujúci na hroziaci nadmerný pokles glykémie/Predictive Low Glucose Monitoring system
PPG	postprandiálna glykémia/Postprandial Plasma Glucose
PPV	pars plana vitrektómia
PR	pacientorokov
PRP	panretinálna foto/laserkoagulácia
PTH	parathormón
PUFA	polyenasýtená(é) mastná(é) kyselina(y)/Polyunsaturated Fatty Acid(s)
QRS	QRS-komplex na EKG (vlny Q-, R-, a S-)
QW	liek podávaný 1-krát týždenne/once weekly - Quaque Week
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia/Randomized Controlled Trial
RDO	režimové a diétne opatrenia
RF	rizikové faktory
RWE	štúdia z reálnej praxe/Real World Evidence
S3-galop	3. srdečná ozva

Zoznam najdôležitejších skratiek	
SDM	špecifické (iné) typy diabetes mellitus/Screen-detected Diabetes Mellitus
SGLT2i	inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2
SJ	sacharidová jednotka
SKG	selektívna koronarografia
SMBG	selfmonitoring glykémie/Self Monitoring of Blood Glucose
SNH	syndróm nevedomovania si hypoglykémie
SNRI	inhibitor(y) vychytávania serotonínu a noradrenalínu/Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku/Summary of Product Characteristics
SPECT	jednofotónová emisná výpočtová tomografia/Single-Photon Emission Computed Tomography
SSRI	selektívny(e) inhibitor(y) vychytávania serotonínu/Selective Serotonin Reuptake Inhibitor(s)
STEMI	infarkt myokardu s eleváciou ST-segmentu
STK	systolický tlak krvi
SU	sulfonylurea
SV	supraventrikulárny
SZ	srdcové zlyhávanie
ŠŽ	štitná žľaza
TAG	triacylglycerol(y)
TAR	čas strávený nad požadovaným rozmedzím hodnôt glykémii/Time Above Range
TBR	čas strávený pod požadovaným rozmedzím hodnôt glykémii/Time Bellow Range
T-C	celkový cholesterol/Total Cholesterol
TCA	tricyklické antidepresíva/Tricyclic Antidepressants
TG	triglyceridy
TH	telesná hmotnosť
TIA	tranzitórny ischemický atak
TIR	čas v požadovanom rozmedzí hodnôt glykémii/Time In Range
TK	krvný tlak
TRH	tyreoliberín (hormón)
TSAT	saturácia transferínu
TSH	tyreotropín-stimulujúci hormón
TTE	transtorakálna echokardiografia/TransThoracic Echocardiogram
UACR	močový pomer albumínu ku kreatinínu/Urine Albumin-Creatinine Ratio
UAE	exkrécia albumínu do moču/Urinary Albumin Excretion
URLi	ultra rýchly inzulín lispro/Ultra Rapid Lispro
USG	ultrasonografia
VL	všeobecný lekár
VLCD	veľmi prísne nízkokalorické diéty/Very Low Calorie Diets
VMK	voľné mastné kyseliny
VVCH	vrodené vývojové chyby
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia/World Health Organisation

# 1 Diagnostika diabetes mellitus

Emil Martinka

## 1.1 Klinické prejavy

Diagnóza diabetes mellitus (DM) sa zakladá na hodnotách glykémie. Medzi doprovodné klinické prejavy hyperglykémie patria: polyúria, polydipsia, strata hmotnosti, polyfágia, zahmlievanie zraku, zápaly slizníc obzvlášť v perigenitálnej oblasti, slabosť a únava. Stavu často predchádza viróza alebo stres. Tieto klinické prejavy sú pravidelné pri diabete 1. typu (DM1T). Pri diabete 2. typu (DM2T) obvykle chýbajú, a preto je potrebné na diagnózu myslieť u všetkých rizikových pacientov.

Kritériá pre diagnostiku ochorenia diabetes mellitus uvádzajú tab. 1.1–3.

## 1.2 Skríning asymptomatických osôb a tehotných žien na prítomnosť diabetes mellitus

### 1.2.1 Asymptomatické osoby

Na vyšetrenie na diabetes alebo na stanovenie rizika vzniku diabetu v budúcnosti sú vhodné testy: glykémia nalačno (Fasting Plasma Glucose – FPG) alebo 75 g orálny

**Tab. 1.1 | Kritériá na diagnostiku diabetes mellitus**

diagnostické kritérium	hodnota	komentár
FPG	≥ 7,0 mmol/l	Termín „nalačno/fasting“ je definovaný ako neprijímanie žiadnych kalórií počas posledných 8 hod*
<i>alebo</i>		
glykémia v 2. hodine OGTT	≥ 11,1 mmol/l	Test by mal byť stanovený podľa postupu WHO použitím glukózovej záťaže obsahujúcej ekvivalent 75 g bezvodovej glukózy rozpustenej vo vode.*
<i>alebo</i>		
náhodné zistenie glykémie	≥ 11,1 mmol/l	u pacientov s typickými symptómami hyperglykémie
<i>alebo</i>		
HbA <sub>1c</sub>	≥ 6,5 %	Test by mal byť realizovaný v laboratóriu metodikou, ktorá je certifikovaná v rámci programu NGSP a normalizovaná testom DCCT.*

DCCT – DiabetesControl and Complications Trial FPG – glykémia nalačno/Fasting Plasma Glucose NGSP – National Glycohemoglobin Standardization Program OGTT – orálny glukózový tolerančný test/Oral Glucose Tolerance Test WHO – Svetová zdravotnícka organizácia/World Health Organisation

\*Pri absencii jednoznačnej hyperglykémie by mal byť výsledok potvrdený opakovaným testovaním.

**Tab. 1.2 | Kritériá na diagnostiku rizikových prediabetických syndrómov\***

diagnostické kritérium	hodnota	komentár
FPG	5,6 – 6,9 mmol/l	= IFG
<i>alebo</i>		
glykémia v 2. hodine testu OGTT** s použitím 75 g glukózy	7,8 – 11,0 mmol/l	= IGT
<i>alebo</i>		
HbA <sub>1c</sub>	5,7 – 6,4 %	

FPG – glykémia nalačno/Fasting Plasma Glucose OGTT – orálny glukózový tolerančný test/Oral Glucose Tolerance Test IFG – hyperglykémia nalačno/Impaired Fasting Glucose IGT – porucha tolerancie glukózy/Impaired Glucose Tolerance

\* U všetkých troch testov sa riziko zvyšuje kontinuálne a je veľmi vysoké pri hornej hranici rozsahu.

\*\* S použitím glukózovej záťaže obsahujúcej ekvivalent 75 g bezvodovej glukózy rozpustenej vo vode.

**Tab. 1.3 | Kritériá na diagnostiku gestačného diabetu**

diagnostické kritérium	hodnota	komentár
FPG	≥ 5,1 mmol/l	Termín „nalačno“ je definovaný ako neprijímanie žiadnych kalórií počas posledných 8 hod.*
<i>alebo</i>		
glykémia v 1. hodine OGTT	≥ 10,0 mmol/l	Test by mal byť stanovený podľa postupu WHO použitím glukózovej záťaže obsahujúcej ekvivalent 75 g bezvodovej glukózy rozpustenej vo vode.*
<i>alebo</i>		
glykémia v 2. hodine OGTT	≥ 7,8 mmol/l	Test by mal byť stanovený podľa postupu WHO použitím glukózovej záťaže obsahujúcej ekvivalent 75 g bezvodovej glukózy rozpustenej vo vode.*

FPG – glykémia nalačno/Fasting Plasma Glucose OGTT – orálny glukózový tolerančný test/Oral Glucose Tolerance Test WHO – Svetová zdravotnícka organizácia/World Health Organisation

\* Pri absencii jednoznačnej hyperglykémie by mal byť výsledok potvrdený opakovaným testovaním.

glukózový tolerančný test (OGTT) alebo  $HbA_{1c}$ . Zhoda medzi testami FPG, OGTT a  $HbA_{1c}$  nie je dokonalá. V porovnaní s FPG a  $HbA_{1c}$ , diagnostikuje OGTT viac pacientov s diabetom alebo prediabetom. Ak je nesúlad medzi  $HbA_{1c}$  a testami na báze glykémie, sú FPG a OGTT považované za presnejšie. Hodnotu  $HbA_{1c}$  môžu ovplyvniť aj faktory nezávislé od glykémie (anémia, hemoglobino-patie, hemodialýza, tehotenstvo, liečba HIV, vek, rasa/etnikum alebo genetické pozadie).

V prípade diagnostických rozpakov sa test alebo testovanie glykémie či  $HbA_{1c}$  môže opakovať v niektorom z nasledujúcich dní, aby sa vylúčila laboratórna chyba. Ak je diagnóza na základe klinických príznakov jednoznačná, napríklad u pacienta so symptomatológiou hyperglykémie a s náhodnou glykémiou  $\geq 11,1$  mmol/l, test sa opakovať nemusí. Je lepšie opakovať ten istý test na potvrdenie diagnózy, pretože v tomto prípade bude vyššia pravdepodobnosť zhody. Napríklad, ak je hodnota  $HbA_{1c}$  7,0 % a opakovaný výsledok testu je 6,8 %, diagnóza diabetu je potvrdená. Diagnóza diabetu je však potvrdená aj vtedy, ak sú výsledky dvoch rozdielnych testov (napr.  $HbA_{1c}$  a FPG) súčasne vyššie ako diagnostická hraničná hodnota.

Na druhej strane, ak sú k dispozícii dva rozličné testy u jedného pacienta a výsledky sú nejednoznačné, test, ktorého výsledok je vyšší ako diagnostická hraničná hodnota, by sa mal čo najskôr zopakovať, a diagnóza sa stanoví na základe potvrdeného testu. To znamená, že ak pacient spĺňa kritérium  $HbA_{1c}$  pre diabetes (dva výsledky  $\geq 6,5$  %), ale nie FPG ( $< 7,0$  mmol/l) alebo naopak, mal by byť tento pacient považovaný za diabetika.

Diabetológ sa môže rozhodnúť sledovať pacienta pri nejednoznačných výsledkoch a zopakovať vyšetrenie po 3 až 6 mesiacoch.

Vyšetrenie na prítomnosť DM diabetológ vykonáva väčšinou na žiadosť a odporúčanie všeobecného lekára

(VL) alebo iného špecialistu, ktorý má podozrenie na diabetes. Toto podozrenie u VL vzniká na základe pravidelného skríningu osôb, ktoré má vo svojej starostlivosti (tab. 1.4).

Diabetológ u odoslaného pacienta s podozrením na diabetes alebo riziko vzniku diabetu v budúcnosti vykoná interné vyšetrenie so zameraním na diabetickú anamnézu, ostatné rizikové faktory a symptómy hyperglykémie alebo komplikácií. Pri pozitívite diagnózy manifestného

**Tab. 1.5 | Kritériá na vyšetrenie gestačného diabetu u asymptomatických tehotných žien**

rizikové faktory GDM
rovnaké ako v tab. 1.4
a tieto ďalšie
vek > 35 rokov
GDM počas predošlej gravidity
pôrod dieťaťa s telesnou hmotnosťou > 4 000 g
polyhydramnión
pôrod mŕtveho plodu
opakované aborty
hypertenzia alebo preeklampsia v predchádzajúcej gravidite
syndróm polycystických ovárií

diabetes mellitus diabetológ dispenzarizuje pacienta.

Pri pozitívite zvýšenej glykémie nalačno (Impaired Fasting Glucose – IFG) a poruchy tolerancie glukózy (Impaired Glucose Tolerance – IGT) je vhodné zaradiť pacienta do dispenzarizácie u diabetológa alebo všeobecného lekára. Dispenzárne vyšetrenie možno opakovať 1-krát ročne. Postup vyšetrení je rovnaký ako pri diagnóze manifestného diabetu s cieľom odhaliť aj ďalšie rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení (KVO) a zahájiť ich liečbu.

**Tab. 1.4 | Kritériá pre vyšetrenie DM a prediabetických rizikových syndrómov u asymptomatických pacientov**

charakteristika rizikových syndrómov asymptomatického pacienta (vyšetrenie by sa malo uvážiť u všetkých dospelých týmito symptómami)	frekvencia vyšetrenia
<p><b>dospelá osoba v akomkoľvek veku s nadváhou alebo obezitou (BMI <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup>)*</b></p> <p><b>plus aspoň jeden ďalší rizikový faktor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plánované tehotenstvo (iba ženy)</li> <li>– fyzická inaktivita</li> <li>– anamnéza diabetu v rodine (prvostupňoví príbuzní s DM)</li> <li>– vysokoriziková rasa alebo etnikum</li> <li>– ženy, ktoré porodili dieťa s telesnou hmotnosťou &gt; 4 000 g alebo mali diagnostikovaný GDM</li> <li>– hypertenzia (TK <math>\geq 140/90</math> mm Hg) alebo s liečbou hypertenzie</li> <li>– hladina HDL-cholesterolu &lt; 0,90 mmol/l alebo hladina triglyceridov &gt; 2,82 mmol/l</li> <li>– prítomnosť PCOS</li> <li>– hodnota <math>HbA_{1c} \geq 5,7</math> %</li> <li>– IGT alebo IFG pri predošlom vyšetrení</li> <li>– klinické stavy spojené s inzulínovou rezistenciou (napr. závažná obezita, acanthosis nigricans)</li> <li>– anamnéza KVO</li> </ul>	<p>Ak sú testy normálne, opakovať testovanie v 3-ročných intervaloch, resp. v závislosti od počiatkových výsledkov a stavu rizika aj častejšie, v prípade príznakov diabetu skôr.</p> <p>Ak sa potvrdí prediabetes (tab. 1.2) – testovanie sa opakuje v 1-ročných intervaloch, v prípade príznakov diabetu skôr.</p>
<b>dospelí pacienti od veku <math>\geq 45</math> rokov, u ktorých nie sú prítomné vyššie uvedené charakteristiky</b>	

\* riziková hodnota BMI môže byť u niektorých etnických skupín nižšia

IFG – hyperglykémia nalačno/Impaired Fasting Glucose IGT – porucha tolerancie glukózy/Impaired Glucose Tolerance GDM – gestačný diabetes mellitus KVO – kardiovaskulárne ochorenie PCOS – syndróm polycystických ovárií/Polycystic Ovary Syndrome

U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku diabetu v budúcnosti je nutné rozpoznať a liečiť aj ostatné rizikové faktory.

### 1.2.2 Tehotné ženy

Na vyšetrenie na DM alebo na stanovenie rizika vzniku DM v budúcnosti sú vhodné testy FGP alebo test OGTT. Skriningové vyšetrenie vykonáva obvykle lekár so špecializáciou v odbore gynekológia a pôrodníctvo (PG), alebo diabetológ, ak ho o to požiada PG. Ak sa zistia hraničné alebo patologické hodnoty glykémie, odosiela lekár PG pacientku k diabetológovi na komplexnú diagnostiku.

Pri pozitívite diagnózy manifestného DM, resp. gestačného DM (tab. 1.5) diabetológ pacientku dispenzarizuje.

U tehotných žien s prítomným rizikovými faktormi sa skrining na DM vykonáva na začiatku gravidity a pri negatívnom výsledku sa test opakuje medzi 24. až 28. týždňom. Pri negatívnom výsledku so zvážením ešte jedného vyšetrenia po 30. týždni.

U žien bez rizikových faktorov sa skriningové vyšetrenie robí medzi 24. a 28. týždňom gravidity.

#### 1.2.2.1 Následná starostlivosť po pôrode

Všetky ženy s gestačným diabetom je treba vyšetriť na pretrvávanie diabetu 6–12 týždňov po pôrode s následným preklasifikovaním stavu glukózovej tolerancie.

Pacientky, ktoré prekonalí gestačný diabetes, majú byť z hľadiska rizika diabetu sledované celoživotne s kontrolami minimálne každé 2–3 roky.



## 2 Klasifikácia diabetes mellitus a diferenciálna diagnostika

Emil Martinka

### 2.1 Klasifikácia diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je heterogénne ochorenie s účasťou rôznych patofyziologických mechanizmov, ktoré sa uplatňujú na úrovni viacerých orgánov. Pre klasifikáciu DM sa aktuálne aj naďalej používa etiologická klasifikácia ADA (American Diabetes Association) z roku 1998, ktorá ochorenie rozdeľuje do 4 základných typov, a to podľa etiológie a charakteru ochorenia (tab. 2.1):

- diabetes mellitus 1. typu (DM1T)
- diabetes mellitus 2. typu (DM2T)
- špecifické typy diabetes mellitus (SDM)
- gestačný diabetes mellitus (GDM)

Etiologická klasifikácia (tab. 2.2) má viacero klinických výhod. Presné zaradenie pacienta je však mnohokrát sťažené neistotou vyplývajúcou z heterogenity ochorenia a skutočnosti, že rôzne patogénne príčiny sa môžu u rovnakého pacienta vyskytovať súčasne. Tab. 2.3, s. 18, zobrazuje hlavné klinické a laboratórne znaky charakteristické pre DM1T, resp. DM2T, resp. SDM.

### 2.2 Diferenciálna diagnostika

V bežnej klinickej praxi je často náročné odlišiť dva najčastejšie sa vyskytujúce typy diabetu, a to DM1T, ktorý je vo väčšine prípadov podmienený autoimunitnou in-

zulitídou s deštrukciou B-buniek a následným deficitom inzulínu, od DM2T, čo je veľmi heterogénne ochorenie s rôznym vzájomným pomerom zníženej citlivosti na inzulín a funkčnej poruchy sekrécie inzulínu s relatívnym nedostatkom, ale aj neskorším úbytkom inzulínu v absolútnom množstve v priebehu vývoja ochorenia. U niektorých pacientov sa jednotlivé klinické prejavy vrátane laboratórnych znakov prekrývajú a nemožno vylúčiť, že u takéhoto pacienta sa môže súčasne, paralelne alebo následne, uplatňovať kombinácia viacerých patofyziologických mechanizmov a ich klinických a laboratórnych prejavov, ktoré sú charakteristické tak pre DM1T ako aj DM2T.

### 2.3 Diabetes mellitus – 1. typu versus 2. typu

V klinickej praxi sa iniciálna klasifikácia diabetu obvykle zakladá na použití klinických charakteristík (tab. 2.3) a je často subjektívna. Nesprávna klasifikácia môže viesť k omylom pri výbere zvolenej liečby, napríklad nevhodné použitie perorálnych antidiabetík (PAD) u pacientov s DM1T a tiež k nevhodnému vedeniu pacienta. Podľa literárnych údajov 7–15 % pacientov (s veľkou regionálnou variabilitou), ktorí sú iniciálne klasifikovaní a vedení ako pacienti s DM2T, má prítomné sérologické markery autoimunitnej inzulitídy a môže u nich ísť o DM1T vyžadujú-

Tab. 2.1 | Klasifikácia diabetes mellitus zahŕňa 4 klinické triedy (typy) a rizikový prediabetický syndróm

TYP DIABETU	PODTPY	MKCH	DIAGNOSTIKA
DM1T	klasická rýchle nastupujúca forma	E10	pre potvrdenie diagnózy je potrebné vyšetriť hladinu C-peptidu a podľa dostupnosti aspoň 1 z protilátok GADA a/alebo IA2-A
	latentná forma (LADA)		
DM2T		E11	pre potvrdenie diagnózy je potrebné vyšetriť C-peptid. <b>Klasifikácia E11 zostáva aj po prechode na liečbu inzulínom</b>
SDM	diabetes pri ochorení iných orgánových systémov	E12 E13	pre potvrdenie diagnózy potrebné vylúčiť DM1T a DM2T časť SDM sú dedičné formy diabetu – na ich potvrdenie potrebná analýza DNA*
	MODY	E14	
GDM		O24	diabetes v ťarchavosti
		O24.0	predtým existujúci DM1T
		O24.1	predtým existujúci DM2T
		O24.3	GDM vzniknutý v ťarchavosti
RIZIKOVÝ PREDIABETICKÝ SYNDRÓM	IFG	R73	glykémia nalačno
	IGT		75g OGTT
	MS		HbA <sub>1c</sub>

DM – diabetes mellitus DM1T – diabetes mellitus 1. typu DM2T – diabetes mellitus 2. typu GADA – protilátky proti dekarboxyláze/Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies IA2A – protilátky proti tyrozínovým fosfatázam GDM – gestačný diabetes mellitus/diabetes v ťarchavosti IFG – hyperglykémia nalačno/Impaired Fasting Glucose IGT – porucha tolerancie glukózy/Impaired Glucose Tolerance LADA – neskorý autoimunitný diabetes mellitus dospelých/Latent Autoimmune Diabetes of Adults MKCH – medzinárodná klasifikácia chorôb MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young MS – metabolický syndróm SDM – špecifické (iné) typy diabetes mellitus

\*Analýzu DNA indikuje diabetológ (alebo detský endokrinológ a diabetológ pri negativite autoprotilátok GADA, IA2A, neprítomnosti metabolického syndrómu, pri neprítomnosti inej príčiny diabetu a splnení jednej z nasledujúcich podmienok: 1. začiatok diabetu v prvých 6 mesiacoch života alebo 2. vek diagnózy do 30 rokov a opakovaná stabilná hyperglykémia nalačno pri HbA<sub>1c</sub> do 7,5 % (DCCT) alebo 3. vek diagnózy do 30 rokov a merateľný C-peptid 3 roky po zistení diabetu alebo 4. vek začiatku do 40 rokov a obličkové cysty alebo porucha sluchu alebo atrofia optického nervu. Analýza DNA sa robí 1-krát počas života. Gén (gény), ktoré sa budú analyzovať určí podľa vyššie uvedených podmienok pracovník špecializovaného pracoviska na DNA-diagnostiku monogénových foriem diabetu.

júci odlišný terapeutický prístup. Hoci ani u pacientov so začiatkom diabetu v dospelom veku nemožno vylúčiť „klasickú formu“ DM1T s rýchlou deštrukciou B-buniek, vo väčšine prípadov je úbytok sekrécie inzulínu pozvolnejší a liečba inzulínom počas prvých mesiacov až rokov nie je nutná. Takýto priebeh DM1T sa označuje ako latentný autoimunitný DM dospelých (LADA) s menej agresívnou formou inzulinídy a pomalšie sa rozvíjajúcim deficitom inzulínu. S DM1T typu LADA sa najčastejšie stretávame u pacienta s diagnózou DM vo veku > 30 rokov, u ktorého liečba inzulínom nie je nutná minimálne počas nasledovných 6 mesiacov od diagnózy. Kritériá pre definíciu LADA sú však predmetom dlhodobých diskusií, rovnako ako aj otázka, či LADA predstavuje iba subtyp DM1T, alebo samostatnú, odlišnú klinickú jednotku. V porovnaní s klasickou formou DM1T majú pacienti s LADA vyššiu hmotnosť a majú prítomné

aj iné prejavy metabolického syndrómu. Poukazuje sa tiež na heterogenitu týchto pacientov a viacerí autori ich rozdeľujú do dvoch skupín s odlišnými klinickými, autoimunitnými aj genetickými črtami, a to podľa titra autoprotílátok. Pacienti s vysokými titrami alebo pozitívou viacerých autoprotílátok sa vo väčšine črt podobajú pacientom s DM1T, kým pacienti s nízkymi titrami a pozitívou iba jednej autoprotílátky sa podobajú (aj z hľadiska progresie úbytku sekrécie inzulínu) skôr pacientom s DM2T. Pri diferenciálnej diagnostike je okrem klinického obrazu a priebehu najdôležitejším parametrom hladina C-peptidu (marker vlastnej sekrécie inzulínu) a jeho následná dynamika. Pri nejednoznačných hodnotách C-peptidu (dolná tretina normálneho rozmedzia v čase diagnózy) sa doplní vyšetrenie dostupných markerov autoimunitnej inzulinídy, ako sú autoprotílátky pri dekarboxyláze kyseliny glutámovej (glutamic

**Tab. 2.2 | Etiologická klasifikácia diabetes mellitus**

TYP DIABETU	ETIOLÓGIA	TYP DIABETU	ETIOLÓGIA
<b>diabetes mellitus 1. typu</b>			<b>Liekmi alebo chemicky indukovaný DM</b>
	autoimunitne podmienený		vacor
	idiopatický		pentamidín
<b>diabetes mellitus 2. typu</b>			kyselina nikotínová
<b>iné špecifické typy diabetes mellitus</b>			glukokortikoid
	<b>genetické defekty B-buniek</b>		hormóny štítnej žľazy
	chromozóm 12, HNF-1a(MODY3)		diazoxid
	chromozóm 7, glukokináza (MODY2)		agonisti beta-adrenergických receptorov
	chromozóm 20, HNF-4a(MODY1)		tiazidy
	mitochondriálna DNA		dilantin
	iné		interferon-a
	<b>genetická porucha účinku inzulínu</b>		iné
	A typ inzulinovej rezistencie		<b>infekcie</b>
	Lepreuchaunizmus		kongenitálna rubeola
	Rabson-Mendenhallov syndróm		cytomegalovírus
	lipotrofický diabetes		iné
	iné		<b>zriedkavé formy autoimunitne podmieneného DM</b>
	<b>ochorenia exokrínnej časti pankreasu</b>		stiff-man syndróm
	pankreatitída		protílátky proti receptoru pre inzulín
	trauma-pankreatektómia		iné
	neoplázia		<b>iné genetické syndrómy s výskytom DM</b>
	cystická fibróza		Downov syndróm
	hemochromatóza		Klinefelterov syndróm
	fibrokalkulózná pankreatopatia		Turnerov syndróm
	<b>endokrinopatia</b>		Wolframov syndróm
	akromegália		Friedreichsova ataxia
	Cushingov syndróm		Huntingtonova chorea
	glukagonóm		Lawrencov-Moonov-Beidelov syndróm
	feochromocytóm		myotonická dystrofia
	hypertyreóza		porfýria
	somatostatinóm		Praderov-Williho syndróm
	aldosteronóm		iné
	iné		<b>gestačný diabetes mellitus</b>

acid decarboxylase antibodies – GADA), proti tyrozinovej fosfatáze (Tyrosine Phosphatase Antibodies – IA2A) a proti inzulínu (Insulin Antibodies – IAA). Okrem typických náleзов charakteristických pre DM1T alebo DM2T sa stretávame aj s rôznymi kombináciami nálezov, čo v úvode ochorenia umožňuje iba pracovnú diagnózu, ktorá sa neskôr upraví. Vysoké titre autoprotílátok a nízke hladiny C-peptidu pri relatívne krátkom trvaní diabetu nasvedčujú pre DM1T, resp. jeho menej agresívnu formu LADA. Diagnózu podporuje prítomnosť aj iných autoimunitných ochorení, najčastejšie autoimunitná tyreopatia, celiakia či vitiligo.

Takíto pacienti majú tiež vyššie hodnoty HDL-cholesterolu (HDL-C) a nižšie hodnoty triglyceridov, nižší BMI a potrebu nižších dávok inzulínu. Pokiaľ bol pacient vedený ako pacient s DM2T, je takýto nález dôvodom na preklasifikovanie na DM1T a úpravu liečby. Vysoké pozitívne titre GADA, ako aj dvojkombinácia GADA a IA2A sa u pacientov s nízkou hladinou C-peptidu združujú aj so skoršou potrebou substitúcie inzulínom. Naopak, znakmi zdôrazňujúcimi dominanciu me-

**Tab. 2.3 | Klinické a laboratórne znaky pre diferenciáciu typu diabetes mellitus**

DIAGNOSTIKA	DIFERENCIAČNÉ ZNAKY			
	TYP DM			
	DM1T	DM2T	SDM (špecifický typ diabetu)	
anamnéza	vek obvykle < 35 rokov (vyšší vek však DM1T nevylučuje)	vek obvykle > 45 rokov		
	prítomnosť klasických príznakov hyperglykémie	obvykle bez príznakov <i>alebo</i> len mierne klinické prejavy hyperglykémie		
	relatívne rýchlo nastupujúci klinický obraz pokles hmotnosti v období diagnózy			
	v anamnéze predchorobia: ▪ viróza ▪ stres ▪ chirurgický zákrok a pod	veľmi často: ▪ arteriálna hypertenzia ▪ dyslipidémia ▪ KVO ▪ sedavý spôsob života ▪ nesprávna životospráva	v anamnéze iné základné/sprievodné ochorenie: ▪ pankreasu ▪ pečene ▪ endokrinopatia ▪ užívanie niektorých liekov (kortikoidy) ▪ genetické syndrómy ▪ stav po transplantácii	
	často sú prítomné aj iné autoimunitné ochorenia: ▪ štítnej žľazy ▪ nadobličiek ▪ celiakia ▪ vitiligo	často už prítomné komplikácie diabetu	pri geneticky podmienených špecifických formách DM veľmi častý výskyt DM v rodinnej anamnéze prejavy základného ochorenia	
klinický obraz	klasické príznaky DM: ▪ polyúria ▪ polydipsia ▪ chudnutie ▪ perigenitálne zápal ▪ poruchy zrakovosti ▪ únava, slabosť	nadhmotnosť/obezita klasické príznaky DM nemusia byť plne rozvinuté niekedy príznaky už rozvinutých komplikácií	rôzny (závislý od základnej príčiny)	
	laboratórne znaky	nízke až nemeateľné hladiny C-peptidu obvykle vyššie hladiny HDL-C a nižšie hladiny TG v porovnaní s DM2T	normálne, resp. vysoké hladiny C-peptidu hyperlipoproteínémia dyslipidémia obvykle nižšie hladiny HDL-C, vyššie hladiny TG v porovnaní s DM1T	rôzne, obvykle normálne <i>alebo</i> mierne znížené hodnoty C-peptidu
		markery AI (autoprotílátky)	pozitívne u väčšiny pacientov	negatívne
genetické markery		pozitívne predispozičné HLA-alely: HLA DRB1*040x, *030x, HLA DQB1*0302, *0201	rôznorodé nálezy	charakteristický (definovaný) genetický defekt
iné znaky	potreba nižších dávok INZ	potreba vyšších dávok INZ	prejavy základného ochorenia	
	vačšia variabilita glykémii			
	častejší výskyt hypoglykémii			

AI – autoimunitná inzulinítida DM1T – diabetes mellitus 1. typu HDL-C – HDL-cholesterol INZ – inzulín KVO – kardiovaskulárne ochorenie SDM – špecifické (iné) typy diabetes mellitus TG – triglyceridy

chanizmov typických pre DM2T (inzulínová rezistencia) je vyššia hodnota BMI, obvodu pása, normálna hodnota C-peptidu, nízka hodnota HDL-C, vyššie hladiny triglyceridov, vyšší krvný tlak, častejší výskyt kardiovaskulárnych ochorení, nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD), hyperurikémia a neprítomnosť autoprotilátok GADA, IA2A.

Predmetom diferenciálne diagnostickéj neistoty bývajú:

- **Jednoznačná pozitivita autoprotilátok u pacientov s normálnou hodnotou C-peptidu**, napriek dlhšiemu trvaníu ochorenia. Takýto nález môže poukazovať:
  - že autoimunitná inzulitída (typická pre DM1T) manifestovaná protilátkovou odpoveďou nemusí mať vždy korelát v deštruktívnej inzulitíde
  - že môže poukazovať na včasné štádium autoimunitného procesu (inzulitídy), ktorý ešte nedosiahol príslušnú mieru deštrukcie
  - že autoimunitná inzulitída (typická pre DM1T) ako aj prejavy charakteristické pre DM2T (inzulínová rezistencia a iné prejavy metabolického syndrómu) sa môžu u konkrétneho pacienta vyskytovať súbežne, v rôznej miere vyjadrenia. V prítomnosti inzulínovej rezistencie sa ako klinicky významný uplatní aj menší rozsah deštrukcie B-buniek
  - že predošlý priebeh a znaky ochorenia typické pre DM2T nevyučujú možnosť neskoršieho pridania sa aj autoimunitnej inzulitídy (s rôzne vyjadrenou agresivitou), s následným rizikom úbytku vlastnej sekrécie inzulínu v budúcnosti a potreby substitučnej liečby inzulínom
  - že v prípade autoprotilátok GADA môže ísť o pozitivitu GADA aj v dôsledku iného ochorenia, napr. pri zriedkavej autoimunitne podmienenej neurologickej poruche „stiff-person syndróm“ (syndróm stuhnutej osoby). Dekarboxyláza kyseliny glutámovej (GAD) sa totiž okrem buniek pankreatických ostrovčiek nachádza najmä v centrálnom a periférnom nervovom systéme. Je zodpovedná za katalyzáciu alfa-dekarboxylázy kyseliny L-glutámovej na kyselinu gama-amino butárovú, ktorá pôsobí ako inhibičný neurotransmitter v mozgu a podieľa sa na uvoľňovaní inzulínu zo sekrečných granúl. Existuje v 2 izoformách so 71 % homológiou sekvencie aminokyselín, s molekulovou hmotnosťou 65 a 67 kDa. Pacienti s DM1T majú na rozdiel od pacientov so stiff person syndrómom autoprotilátky proti GAD65 (zriedkavo GAD67). Okrem toho pri stiff-person syndróme sú titry protilátok veľmi vysoké.

- **Hraničná pozitivita GADA s normálnou hodnotou C-peptidu.** V prípade positivity GADA s hraničnými (1–2 IU/ml) titrami ide skôr o spornú (laboratórnu) pozitivitu. Budúcnosti však môže prejsť aj do jednoznačnej positivity.

- **Nízke hladiny C-peptidu bez prítomnosti autoprotilátok**

Okrem idiopatického DM1T, ktorý nemá autoimunitný podklad a konečných štádií deštrukcie B-buniek u pacientov s DM1T s vymiznutým C-peptidom, keď dochádza k postupnému vytrácaniu sa autoprotilátok sa s takýmto nálezom môžeme stretnúť aj u pacientov s predtým vedených ako DM2T:

- Ak ide o pacienta s dlhším trvaním DM (> 15–20 rokov), najpravdepodobnejšie pôjde o dôsledok vyčerpania B-buniek. Hladiny C-peptidu sú však v takomto prípade stále merateľné a obvykle sa pohybujú okolo dolnej hranice normy. Pacient by mal byť liečený aj inzulínom.
- Ak ide o pacienta s kratším trvaním DM (< 5 rokov), nízka hladina C-peptidu poukazuje na DM1T, resp. LADA, a to aj napriek neprítomnosti autoprotilátok. Autoprotilátky GADA sú prítomné u približne 65–85% pacientov s DM1T, resp. LADA, autoprotilátky IA2A u približne 45–75 % DM1T a autoprotilátky IAA u 30–85 % pacientov s DM1T.

## 2.4 Diagnostika špecifických geneticky podmienených typov diabetu

Analýzu DNA s cieľom diagnostiky špecifických geneticky podmienených typov diabetu indikuje diabetológ (alebo detský endokrinológ a diabetológ) pri negativite autoprotilátok GADA, IA2A, neprítomnosti metabolického syndrómu, pri neprítomnosti inej príčiny diabetu a splnení jednej z nasledujúcich podmienok:

- začiatok diabetu v prvých 6 mesiacoch života, alebo
- vek diagnózy < 30 rokov a opakovaná stabilná hyperglykémia nalačno pri  $HbA_{1c} \leq 7,5\%$  (podľa štandardu Diabetes Control and Complications Trial – DCCT), alebo
- vek diagnózy < 30 rokov a merateľný C-peptid 3 roky po zistení diabetu, alebo
- vek začiatku DM < 40 rokov a obličkové cysty alebo porucha sluchu alebo atrofia optického nervu

Analýza DNA sa robí 1-krát počas života. Gén (gény), ktoré sa budú analyzovať, určí podľa vyššie uvedených podmienok pracovník špecializovaného pracoviska na diagnostiku DNA-monogénových foriem diabetu (podrobnejšie viď [kap. 8](#), s. 83n).

## 3 Prvotné vyšetrenie pacienta a jeho náplň

Emil Martinka

### 3.1 Vstupné vyšetrenie

Vstupné vyšetrenie zahŕňa zhodnotenie stavu pacienta s cieľom klasifikovať DM, identifikovať jeho prípadné komplikácie, relevantné prítomné komorbidity, zhodnotenie metabolickej kontroly (glykémia, lipidy, kyselina

močová), hmotnosti a krvného tlaku. Zhodnotenie predchádzajúcej liečby a vypracovanie komplexného terapeutického plánu (edukácia, režimové a diétne opatrenia, farmakoterapia). Vstupné vyšetrenie sumarizuje tab. 3.1.

**Tab. 3.1 | Prvotné vyšetrenie a jeho náplň**

<b>anamnéza</b>
vek a okolnosti v čase diagnózy diabetu (napr. akútne ochorenie, stres a pod)
stravovacie návyky
fyzická aktivita
stav výživy a zmeny telesnej hmotnosti
výskyt DM v rodine
nálezy porušenej glukózovej tolerancie v minulosti
prítomnosť iných rizikových faktorov a metabolických ochorení (hypertenzia, dyslipidémia, obezita a pod)
potenciálny výskyt komplikácií súvisiacich s hyperglykémiou (neuropatia, zrak a pod)
iné sprievodné a pridružené ochorenia (kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne, endokrinné, onkologické, urogenitálne, kožné, gastrointestinálne a pod) a ich liečba
u žien gynekologická anamnéza so zameraním na veľkosť plodu a výskyt gestačného DM v minulosti
zhodnotenie obdobia od poslednej kontroly so zameraním na symptómy svedčiace pre dekompenzáciu diabetu (hyperglykémia, hypoglykémia) alebo pre riziko vzniku/zhoršenia komplikácií diabetu a komorbidity (hypertenzia, prírastok hmotnosti, dyslipidémia a pod, napr. ak bol pacient sledovaný pre prediabetes)
hodnoty glykemickkej kompenzácie v období od poslednej kontroly (napr. ak bol pacient sledovaný pre prediabetes)
dodržiavanie terapeutických opatrení nastavených pri poslednej kontrole (napr. ak bol pacient sledovaný pre prediabetes)
anamnéza zameraná na výskyt hypoglykémii, ich frekvenciu závažnosť a okolnosti
anamnéza zameraná na výskyt a frekvenciu akútnych komplikácií (diabetická ketoacidóza, hyperosmolárny syndróm bez ketoacidózy)
anamnéza zameraná na výskyt chronických komplikácií DM
<b>fyzikálne vyšetrenia a pomocné vyšetrenia</b>
výška, telesná hmotnosť, BMI, obvod pása
pulz, krvný tlak (v sede, ľahu, stoj)
základné interné klinické vyšetrenie vrátane auskultácie srdca a karotíd
klinické vyšetrenie so zameraním na prítomnosť diabetickej neuropatie:
vyšetrenie povrchovej tlakovej citlivosti Semmes-Weinsteinovým monofilamentom
vyšetrenie vibračnej citlivosti 128 Hz ladičkou, resp. bioteziometrom
vyšetrenie diskriminačnej citlivosti (ostré/tupé, chladné/teplé)
vyšetrenie povrchovej taktilnej citlivosti pomocou vaty a
vyšetrenie šľachovo-okosticových reflexov (reflex Achillovej šľachy – RAŠ, patelárny reflex) .
vyšetrenia zamerané na autonómnou neuropatiu (Ewingove testy), Neurotest
klinické vyšetrenie so zameraním na postihnutie periférnych ciev (periférne pulzácie, ABI-indexy, Ratschowov test)
klinické vyšetrenie so zameraním na riziko diabetickej nohy (deformity, deformácie, ragády fisúry, otlaky hyperkeratózy, zápalové ložiská, mykotické postihnutie)
vyšetrenie kože, kožných adnex, slizníc a medziprstových priestorov
ostatné pomocné vyšetrenia: EKG a testy na KAN
<b>laboratórne vyšetrenia</b>
glykémia nalačno a postprandiálne (1,5–2 hod po jedle)
glykémia aktuálna, resp. náhodná (ak je klinicky odôvodnené)
krv (štandard): HbA <sub>1c</sub> , krvný obraz
krv (len ak je klinicky odôvodnené): genetické vyšetrenie pri podozrení na hereditárnu formu diabetu (napr. MODY, mitochondriálny diabetes atď)
sérum (štandard): celkový cholesterol, LDL, HDL, triglyceridy, kreatinín, AST, ALT, GMT, C-peptid, Na, K, Cl, Ca, P, kyselina močová, TSH (ak nie je dispenzarizovaný u endokrinológa)
sérum (len ak je klinicky odôvodnené): markery autoimunitnej inzulinodystázie (GADA) – vyšetruje sa pri hodnotách C-peptidu v dolnej tretine normy, antigliadinové protilátky.
moč (štandard): UACR alebo albuminúria v zberanom moči, chemické vyšetrenie moču + sediment
moč (len ak je klinicky odôvodnené): K+C



**Tab. 3.1 | Prvotné vyšetrenie a jeho náplň (pokračovanie)****doplňujúce vyšetrenia (realizuje spolupracujúci špecialista):**

oftalmologické: v čase diagnózy, následne podľa odporúčania oftalmológa, minimálne však 1-krát za rok

neurologické: len ak je odôvodnené predošlým klinickým vyšetrením diabetológa (prípadné kontroly podľa odporúčania neurológa)

nefrologické: ak je odôvodnené výsledkami laboratórnych a klinických vyšetrení

dopplerovské vyšetrenie DK, resp., angiologické vyšetrenie: ak je odôvodnené predošlým fyzikálnym vyšetrením diabetológa

stomatologické: ak je odôvodnené predošlým fyzikálnym vyšetrením diabetológa

kardiologické: ak je odôvodnené predošlým fyzikálnym a/alebo EKG-vyšetrením u diabetológa

vyšetrenie inými špecialistami (klinicky odôvodnené)

**všeobecná edukácia pacienta**

*Pozn.:* Edukátor nesmie vplyvať, meniť ani upravovať diabetológom odporúčanú farmakologickú a nefarmakologickú liečbu a odporúčania ani spochybňovať či navrhovať iné postupy liečby.

základné poznatky o diabete všeobecne:

čo je to diabetes, príčiny vzniku, typy diabetu, normálne hodnoty glykémii, aké zdravotné ťažkosti môže diabetes spôsobiť, základné rozdelenie komplikácií diabetu

smerovanie pacienta k zdravému životnému štýlu:

základné princípy racionálnej výživy, fyzickej aktivity, redukcie telesnej hmotnosti, zvládanie stresu, odvykanie fajčenia a požívania návykových látok

princípy psychologického získavania pacienta pre spoluprácu, zodpovednosť a aktívny prístup k liečbe

princípy samovyšetovania a samoošetrovania DK, výber preventívnej obuvi, ponožiek, kozmetiky

nasmerovanie pacienta na získavanie informácií z oficiálnych certifikovaných zdrojov (internetové stránky a časopisy certifikované SDS)

vedenie mladých žien k plánovaniu rodičovstva

psychologicko-sociálna, právna a pracovná edukácia

**medicínska edukácia (môže poskytovať iba diabetológ/diabetologická sestra)**

konkrétne témy o diabete s ohľadom na typ a charakter ochorenia individuálneho pacienta a jeho špecifiká

konkrétny návrh stravovania:

obsah sacharidových jednotiek, glykemický index, obsah bielkoviny, tuky, ich zloženie – s ohľadom na liečbu a parametre glykemickej kontroly, lipidogramu, funkcie obličiek, prítomnosť KVO a pod

konkrétny návrh pohybových aktivít (s ohľadom na komplikácie a komorbidity), spôsob prípravy na fyzickú záťaž, nečakaná fyzická záťaž, úprava liečby (dávkovanie inzulínu, dojedanie) a pod

spolupráca s pacientom na stanovení individuálnych terapeutických cieľov (glykemická kompenzácia, hladiny krvných tukov, krvný tlak, telesná hmotnosť)

edukácia o príznakoch a konkrétnych princípoch selfmanažmentu hypoglykémie

edukácia o príznakoch a konkrétnych princípoch selfmanažmentu vysokej glykémie

edukácia o princípoch selftitrácie inzulínu (u pacientov liečených inzulínom)

edukácia a nácvik činností pri akútnych ochoreniach s horúčkou, tráviacimi ťažkosťami, edukácia prípravy na vyšetrenie s realizáciou nalačno (napr. gastrofibroskopia), edukácia prípravy na krátky chirurgický zákrok a pod

inštruktáž používania glukomera

inštruktáž používania inzulínového pera

inštruktáž používania inzulínovej pumpy

inštruktáž používania kontinuálneho senzora

princípy, frekvencia a interpretácia selfmonitoringu glykémii s ohľadom na odporúčané kritériá glykemickej kontroly

edukácia mladých žien v súvislosti s otehotnením a prípravou na otehotnenie, antikoncepcia, edukácia tehotných žien

edukácia starostlivosti (samoošetrovania a samovyšetovania) o DK, obzvlášť u pacientov s diabetickou nohou

edukácia pacienta s kardiálnou autonómnou neuropatiou

edukácia pacienta so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie

edukácia pacienta pri nastavovaní na liečbu a pri zmenách liečby

edukácia pacienta pri zistení komplikácií diabetu (diabetická nefropatia, neuropatia, diabetická noha, retinopatia, dermatopatia a pod)

individuálne témy vyplývajúce z konkrétnej situácie

práca s pacientom zameraná na prehlbovanie dôvery medzi lekárom/sestrou a pacientom a získavanie pre spoluprácu pri liečbe a dosahovaní cieľov liečby

**stanovenie cieľov metabolickej kontroly (glykémia, lipidy atd), krvného tlaku a telesnej hmotnosti**

**stanovenie nefarmakologickej a farmakologickej liečby (podľa aktuálnych odporúčaní SDS)**

**stanovenie plánu dispenzárných kontrol u diabetológa**

**odporúčania pre praktického lekára a všeobecného edukátora diabetu**

**ABI** – pomer členku a ramena/Ankle-Brachial Index **DK** – dolné končatiny **GADA** – protilátky proti dekarboxyláze/Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies **KAN** – kardiálna autonómna neuropatia **K + C** – kultivácia a citlivosť **KVO** – kardiovaskulárne ochorenie **TSH** – tyreotropín-stimulujúci hormón **UACR** – močový pomer albumínu ku kreatinínu/Urine Albumin-Creatinine Ratio

## 4 Dispenzárne vyšetrenie a jeho náplň

Emil Martinka

Ide o pravidelnú kontrolu stavu s cieľom kontroly kompenzácie diabetu, vyhodnotenia dosahovania cieľov liečby a opätovnej stratifikácie pacienta podľa rizika. Odporúčanú frekvenciu dispenzárných vyšetrení zobrazuje [tab. 4.1](#).

V prípade potreby a klinického zdôvodnenia je možné zrealizovať kontrolné, resp. akútne vyšetrenie. O frekvencii vyšetrení u konkrétneho pacienta rozhodne diabetológ a súčasne v dokumentácii. Súčasne vyznačí jednotlivé odporúčania, ktoré je potrebné v medzičase reali-

zovať. V medziobdobí sa o pacienta stará všeobecný lekár, ktorý interaktívne manažuje odporúčané vyšetrenia, predpisuje odporúčanú antidiabetickú liečbu (tú však nemení) a zabezpečuje kontinuum všeobecnej edukácie. V prípade, že nálezy z kontroly u praktického lekára (klinické alebo laboratórne) svedčia pre zhoršenie kompenzácie diabetu, odošle pacienta bezodkladne k diabetológovi.

Dispenzárne vyšetrenie sumarizuje [tab. 4.2](#).

**Tab. 4.1 | Frekvencia dispenzárných vyšetrení u diabetológa za rok. Pripravené podľa Vestníka MZSR 2011**

liečba pacienta	frekvencia za rok
inzulínová pumpa	12-krát
intenzifikovaný inzulínový režim	6-krát
konvenčný inzulínový režim	4-krát
perorálne antidiabetiká	3- 4-krát
diéta, režimové opatrenia	2-krát
DM počas tehotenstva alebo gestačný DM	každé 2 týždne
hraničná porucha glukózovej tolerancie	1-krát

*Poznámka:* Pri zhoršení zdravotného stavu kontrola ihneď.

**Tab. 4.2 | Dispenzárne vyšetrenie a jeho náplň**

anamnéza
zhodnotenie obdobia od poslednej kontroly so zameraním na symptómy svedčiace pre: <ul style="list-style-type: none"> <li>– dekompenzáciu diabetu (hyperglykémie, hypoglykémie)</li> <li>– riziko vzniku/zhoršenia komplikácií diabetu</li> <li>– vznik komorbidít (hypertenzia, prírastok hmotnosti, dyslipidémia atd)</li> </ul>
zhodnotenie hodnôt glykemickej kompenzácie v období medzi kontrolami: <ul style="list-style-type: none"> <li>– doma, pri inej návšteve lekára, pri hospitalizácii</li> <li>– zo záznamu zo sefmonitovacieho prístroja (u pacientov disponujúcich glukomerom)</li> </ul>
zhodnotenie dodržiavania medikamentózných aj nemedikamentózných terapeutických opatrení nastavených pri poslednej kontrole
pátranie po výskyte nových ochorení, hospitalizáciách, chirurgických zákrokoch, pridaní nových liekov (od poslednej kontroly)
anamnéza zameraná na výskyt akútnych komplikácií DM (diabetická ketoacidóza, hyperosmolárny syndróm)
anamnéza zameraná na výskyt hypoglykémii
anamnéza zameraná na výskyt chronických komplikácií DM
cielené otázky na problémy s trávením, močením, prejavy KV– a cerebrovaskulárnych ochorení, zmeny na koži (obzvlášť dolných končatín), urogenitálne infekcie, zmeny zrakovej ostrosti, infekcie kože a slizníc a pod
fyzikálne vyšetrenie a pomocné vyšetrenia
výška, telesná hmotnosť, BMI, obvod pása
pulz, krvný tlak (v sede, ľahu, stoj)
základné interné klinické vyšetrenie vrátane auskultácie srdca a karotíd
vyšetrenie EKG a testy na KAN
klinické vyšetrenie so zameraním na prítomnosť diabetickej neuropatie: <ul style="list-style-type: none"> <li>– vyšetrenie povrchovej tlakovej citlivosti Semmes–Weinsteinovým monofilamentom</li> <li>– vyšetrenie vibračnej citlivosti 128 Hz ladičkou, resp. bioteziometrom)</li> <li>– vyšetrenie diskriminačnej citlivosti (ostré/tupé, chladné/teplé)</li> <li>– vyšetrenie povrchovej taktilnej citlivosti pomocou vaty a</li> <li>– vyšetrenie šľachovo okosticových reflexov (reflex Achillovej šľachy – RAŠ, patelárny reflex)</li> <li>– vyšetrenia zamerané na autonómnu neuropatiu (Ewingove testy), Neurotest</li> </ul>
klinické vyšetrenie so zameraním na postihnutie periférnych ciev (periférne pulzácie, ABL–indexy, Ratschowov test)
klinické vyšetrenie so zameraním na riziko diabetickej nohy (deformity, deformácie, ragády fisúry, otlaky hyperkeratózy, zápalové ložiská, mykotické postihnutie)
vyšetrenie kože, kožných adnex, slizníc a medziprstových priestorov

**Tab. 4.2 | Dispenzárne vyšetrenie a jeho náplň (pokračovanie)**

<b>laboratórne vyšetrenia</b>
glykémia nalačno a postprandiálne (1,5–2 hod po jedle)
glykémia aktuálna, resp. náhodná (ak je klinicky odôvodnené)
krvný obraz
krv (štandard):
– HbA <sub>1c</sub> – frekvencia HbA <sub>1c</sub> štandardne 1–krát za 3 mesiace
– v prípade adekvátnej a stabilnej kompenzácie pacienta liečeného iba režimovým opatrením a diétou – frekvencia vyšetrenia HbA <sub>1c</sub> 1–krát za 6 mesiacov
– v prípade tehotenstva sa frekvencia vyšetrenia HbA <sub>1c</sub> zvyšuje na 2–mesačné intervaly
sérum (štandard):
– frekvencia 1–krát ročne pri normálnom náleze: kreatinín, ALT, AST, GMT, Na, K, Cl, Ca
– frekvencia 1–krát za 6 mesiacov pri normálnom náleze: kompletný lipidový profil (celkový cholesterol, LDL, HDL, triglyceridy), kyselina močová
– jednorazovo ak je klinicky odôvodnené: TSH, antigliadínové protilátky, fruktozamín
sérum jednorazovo (ak je klinicky odôvodnené):
– C-peptid, markery autoimunitnej inzultídy (GADA), protilátky proti inzulínu (IA–A), TSH, amyláza, CRP, antigliadínové protilátky, fruktozamín, genetické vyšetrenie na špecifikáciu diabetu (napr. typ MODY, mitochondriálny diabetes a pod)
vyšetrenie moču (štandard: chemicky + sediment)
– UACR <i>alebo</i>
– vyšetrenia na albuminúriu:
(skriningovo pri doterajšom negatívnom náleze) 1–krát ročne
(pri záchyťe) opakovať 3–krát behom 3 mesiacov
– vyšetrenie moču (len ak je klinicky odôvodnené): K + C
– výpočet glomerulárnej filtrácie (MDRD4, resp. CKD–EPI): minimálne 1–krát ročne)
<b>všeobecná edukácia pacienta</b>
<i>Pozn.:</i> Edukátor nesmie vplyvať, meniť ani upravovať diabetológom odporúčenú farmakologickú a nefarmakologickú liečbu a odporúčania ani spochybňovať či navrhovať iné postupy liečby.
základné poznatky o diabete všeobecne: čo je to diabetes, príčiny vzniku, typy diabetu, normálne hodnoty glykémií, aké zdravotné ťažkosti môže diabetes spôsobiť, základné rozdelenie komplikácií diabetu
smerovanie pacienta k zdravému životnému štýlu: základné princípy racionálnej výživy, fyzickej aktivity, redukcie telesnej hmotnosti, zvládanie stresu, odvykanie fajčenia a požívania návykových látok
princípy psychologického získavania pacienta pre spoluprácu, zodpovednosť a aktívny prístup k liečbe
princípy samovyšetovania a samoošetrovania DK, výber preventívnej obuvi, ponožiek, kozmetiky
nasmerovanie pacienta na získavanie informácií z oficiálnych certifikovaných zdrojov (internetové stránky a časopisy certifikované SDS)
vedenie mladých žien k plánovaniu rodičovstva
psychologicko–sociálna, právna a pracovná edukácia
<b>medicínska edukácia (môže poskytovať iba diabetológ/diabetologická sestra)</b>
konkrétne témy o diabete s ohľadom na typ a charakter ochorenia konkrétneho pacienta a jeho špecifiká
konkrétny návrh stravovania: obsah sacharidových jednotiek, glykemický index, obsah bielkoviny, tuky, ich zloženie – s ohľadom na liečbu a parametre glykemickej kontroly, lipidogramu, funkcie obličiek, prítomnosť KVO a pod
konkrétny návrh pohybových aktivít (s ohľadom na komplikácie a komorbidity), spôsob prípravy na fyzickú záťaž, nečakaná fyzická záťaž, úprava liečby (dávky inzulínu, dojedanie) a pod
spolupráca s pacientom na stanovení individuálnych terapeutických cieľov (glykemická kompenzácia, hladiny krvných tukov, krvný tlak, telesná hmotnosť)
edukácia o príznakoch a konkrétnych princípoch selfmanažmentu hypoglykémie
edukácia o príznakoch a konkrétnych princípoch selfmanažmentu vysokej glykémie
edukácia o princípoch selftitrácie inzulínu (u pacientov liečených inzulínom)
edukácia a nácvik činností pri akútnych ochoreniach s horúčkou, tráviacimi ťažkosťami, edukácia prípravy na vyšetrenie s realizáciou nalačno (napr. gastrofibroskopia), edukácia prípravy na krátky chirurgický zákrok a pod
inštruktáž používania glukomera
inštruktáž používania inzulínového pera
inštruktáž používania inzulínovej pumpy
inštruktáž používania kontinuálneho senzora
princípy, frekvencia a interpretácia selfmonitoringu glykémií s ohľadom na odporúčané kritériá glykemickej kontroly
edukácia mladých žien v súvislosti s otehotnením a prípravou na otehotnenie, antikoncepcia, edukácia tehotných žien
edukácia starostlivosti (samoošetrovania a samovyšetovania) o DK, obzvlášť u pacientov s diabetickou nohou
edukácia pacienta s kardiálnou autonómnou neuropatiou
edukácia pacienta so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie
edukácia pacienta pri nastavovaní na liečbu a pri zmenách liečby

**Tab. 4.2 | Dispenzárne vyšetrenie a jeho náplň (pokračovanie)**

edukácia pacienta pri zistení komplikácií diabetu (diabetická nefropatia, neuropatia, diabetická noha, retinopatia, dermatopatia a pod)

individuálne témy vyplývajúce z konkrétnej situácie

práca s pacientom zameraná na prehlbovanie dôvery medzi lekárom/sestrou a pacientom a získavanie pre spoluprácu pri liečbe a dosahovaní cieľov liečby

**stanovenie cieľov metabolickej kontroly (glykémia, lipidy atď), krvného tlaku a telesnej hmotnosti**

**stanovenie nefarmakologickej a farmakologickej liečby (podľa aktuálnych odporúčaní SDIA/SDS)**

**stanovenie plánu ďalších kontrol u diabetológa**

**odporúčania pre praktického lekára a všeobecného edukátora diabetu**

**ABI** – pomer členku a ramena/Ankle-Brachial Index **CKD-EPI** – epidemiológia chronického obličkového ochorenia/Chronic Kidney Disease Epidemiology **DK** – dolné končatiny **GADA** – protilátky proti dekarboxyláze/Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies **KAN** – kardiálna autonómna neuropatia **K + C** – kultivácia a citlivosť **KVO** – kardiovaskulárne ochorenie **MDRD4** – Modification of Diet in Renal Disease **TSH** – tyreotropín-stimulujúci hormón **UACR** – močový pomer albumínu ku kreatinínu/Urine Albumin-Creatinine Ratio

## 5 Odporúčané postupy pri liečbe diabetes mellitus 1. typu

Emil Martinka

### 5.1 Úvod

Všetci pacienti s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) patria do starostlivosti diabetológa. Pacienti vo veku do 18 rokov  $\pm$  365 dní patria do starostlivosti detského diabetológa a endokrinológa. Úlohou diabetológa, resp. detského diabetológa a endokrinológa, je skrining, prevencia, diagnostika a diferenciálna diagnostika, dispenzarizácia, vytvorenie stratégie liečebného plánu a pravidelné kontroly jeho napĺňania, vstupná a pokračujúca edukácia, pátranie po komplikáciách ochorenia, dynamike vývoja a ich prevencia a liečba, pátranie po pridružených ochoreniach (metabolických, autoimunitných, kardiovaskulárnych a endokrinných), poruchách výživy a spolupráca s inými špecialistami, s ktorými sa starostlivosť prelieňa.

**Poznatky vychádzajúce z EBM (Evidence Based Medicine/ medicína založená na dôkazoch):**

- pacienti s DM1T by mali byť liečení viacerými dennými podaniami inzulínu (MDI – Multiple Daily Injections), a to bazálnym a prandiálnym inzulínom, alebo inzulínovou pumpou – kontinuálnou podkožnou infúziou inzulínu (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)
- s cieľom minimalizácie rizika hypoglykémie by mali byť u pacientov s DM1T preferované prandiálne analógy inzulínu
- odporúča sa intenzívna glykemická kontrola s cieľom čo najviac sa priblížiť k normálnym hladinám glykémie s ohľadom na riziko hypoglykémie a ďalšie okolnosti a charakteristiky pacienta

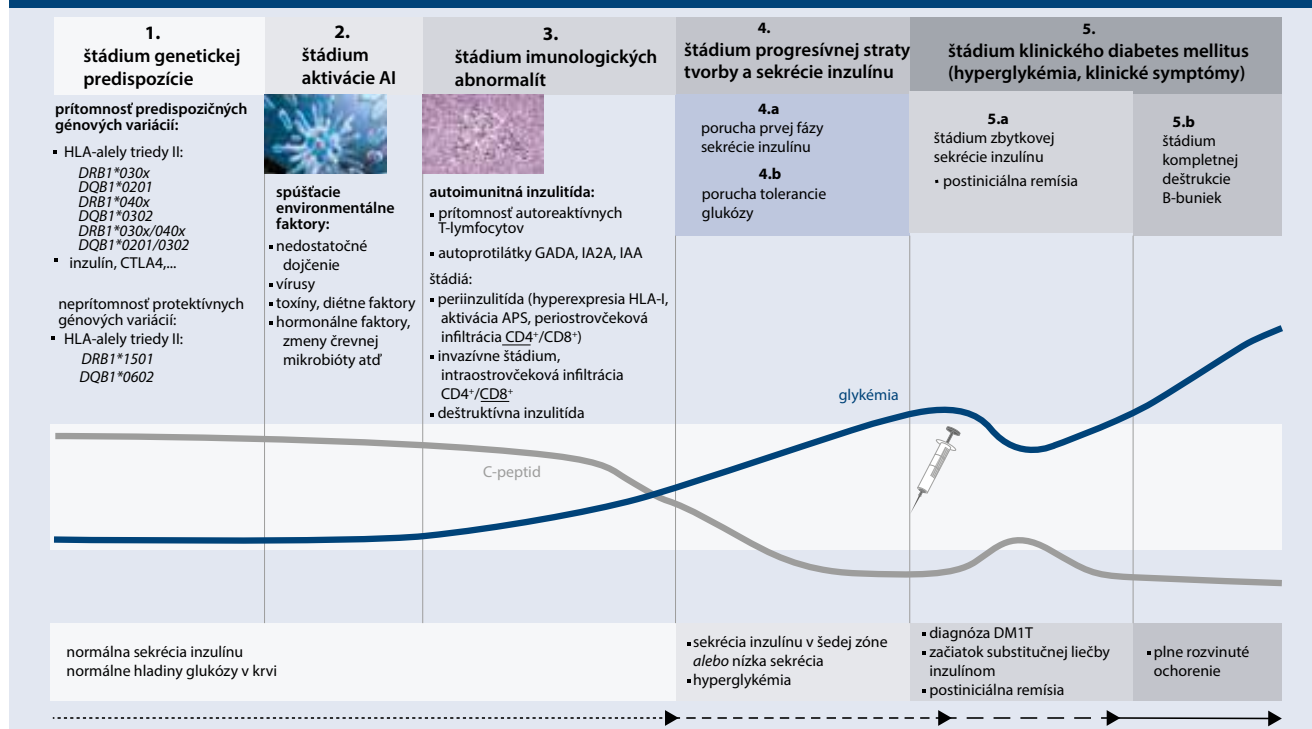
émie s ohľadom na riziko hypoglykémie a ďalšie okolnosti a charakteristiky pacienta

- bazálne analógy inzulínu, obzvlášť 2. generácie (degludek, glargín 300 U/ml) môžu prispievať k ďalšej redukcii rizika hypoglykémie
- odporúča sa edukácia zameraná na zladenie podávania prandiálneho inzulínu s príjmom sacharidov, fyzickou aktivitou, špecifikami životného štýlu a zamestnaním
- vek > 65 rokov sa nepovažuje za limitáciu pre použitie liečby pomocou inzulínovej pumpy
- perorálne antidiabetiká ani agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) sa u pacientov s DM1T v súčasnosti neodporúčajú, nakoľko takáto indikácia nie je schválená FDA ani EMA a nie je uvedená ani v SPC. Výnimkou je farmakum dapagliflozín zo skupiny inhibítorov SGLT2-kotransportu, pri ktorom sa v SPC ako terapeutická indikácia uvádza aj DM1T, ako doplnková liečba k inzulínu u pacientov s BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>, keď samotný inzulín napriek optimálnej inzulínovej terapii neposkytuje dostatočnú kontrolu glykémie. Táto liečba u pacientov s DM1T však nie je hrazená zo zdravotného poistenia.

### 5.2 Hlavné patofyziologické charakteristiky ochorenia

DM1T je druhou najčastejšou formou diabetu s podielom 5–10%. Hlavnou charakteristikou ochorenia je okrem

Schéma 5.1 | Prírodný vývoj autoimunitného diabetes mellitus 1. typu



AI – autoimunitná inzulinída



hyperglykémia nízka, resp. chýbajúca vlastná sekrecia inzulínu, ktorá je najčastejšie dôsledkom autoimunitnej, bunkami sprostredkovej deštrukcie B-buniek pankreasu, ktoré inzulín produkujú. V patogenéze ochorenia sa významne uplatňuje genetická predispozícia s prítomnosťou predispozičných génových variácií a neprítomnosťou protektívnych génových variácií (schéma 5.1, s. 25) a viaceré spúšťacie environmentálne faktory (schéma 5.1, tab. 5.1), ktoré aktivujú proces autoimunitnej inzulitídy (AI). Tá sa prejavuje infiltráciou autoreaktívnych CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T-lymfocytov a makrofágov v postihnutom tkanive ostrovčekov a prítomnosťou autoprotilátok proti antigénovým štruktúram B-buniek v sére. Dôsledkom deštruktívnej AI je progresívny úbytok hladín endogenného inzulínu, čo sa hodnotí podľa hladín C-peptidu. Samotný proces deštrukcie je sprostredkovaný bunkami (celulárna imunita) ako dôsledok imunitnej dysregulácie. Autoprotilátky sa na deštrukcii sice nezúčastňujú, sú však ľahko dostupným diagnostickým markerom.

Podľa intenzity AI rozoznávame klasickú formu DM1T s rýchlou deštrukciou B-buniek, ktorá je charakteristická pre priebeh ochorenia v detskom veku a tzv. latentnú, pomaly prebiehajúcu formu, charakteristickú pre pacientov so začiatkom ochorenia v dospelom veku. Ak deštrukcia B-buniek dosiahne určitú mieru (najčastejšie sa uvádza 60–80 %), dochádza k vzostupu glykémii a klinickej prezentácii ochorenia, keď začína aj liečba inzulínom. Hlavným diferencially diagnostickým znakom DM1T oproti DM2T a iným typom diabetu je nízka hladina C-peptidu a sérologický marker autoimunity – prítomnosť autoprotilátok proti antigénovým štruktúram B-buniek, ako sú najmä autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej (GADA), autoprotilátky proti tyrozinovej fosfatáze (IA2A, resp. ICA 512), autoprotilátky proti inzulínu (IAA), proti cytoplazmatickým proteínom B-buniek ostrovčekov (ICA). Napriek tomu, diferen-

ciálna diagnostika môže byť pomerne náročná (kap. 2, s. 16n). Krátko po začatí substitučnej liečby inzulínom obvykle dochádza k tzv. postiniciálnej remisii, počas ktorej sa vlastná sekrecia inzulínu dočasne zlepši, čo sa spája aj s lepšou kontrolou glykémii. Individuálne môže táto fáza trvať niekoľko týždňov až mesiacov. Následne dochádza ku kompletnej deštrukcii B-buniek (schéma 5.1) a ochorenie prechádza do plne rozvinutej formy – chronického štádia s potrebou kompletnej substitúcie inzulínu a s rozvojom komplikácií.

### 5.3 Princípy a ciele liečby DM1T

Všeobecné princípy a postupy vyšetrenia, diagnostiky a liečby DM1T ukazuje tab. 5.6, s. 33.

#### 5.3.1 Ciele liečby

Je známe a všeobecne akceptované, že intenzívna kontrola glykémii významne spomaľuje progresiu rozvoja chronických mikrovaskulárnych komplikácií diabetu. Všeobecným cieľom je čo najviac sa priblížiť k normálnym hodnotám glykémii od samého začiatku diagnózy ochorenia, avšak za predpokladu, že tomu nebránia iné vážne dôvody neúmerne zvyšujúce riziko a dôsledky hypoglykémie, či iných možných komplikácií liečby. Terapeutické ciele u každého pacienta je preto potrebné individualizovať. Kým tab. 5.2 zobrazuje všeobecné ciele liečby, tab. 5.3.1 zobrazuje individualizované ciele podľa konkrétnych situácií. Vo všeobecnosti, u mladších pa-

**Tab. 5.2 | Cieľové hodnoty glykemickéj kontroly**

parameter	intenzívna (cieľová) liečba
HbA <sub>1c</sub> (%)	< 7
FPG (mmol/l)	4,0–7,0
PPG (mmol/l)	4–10

FPG – glykémia nalačno/Fasting Plasma Glucose PPG – postprandiálna glykémia/Postprandial Plasma Glucose

**Tab. 5.1 | Spúšťače autoimunitnej inzulitídy**

spúšťač	prejav
nedojčenie, krátko trvajúce dojčenie	vyšší výskyt medzi deťmi, ktoré neboli dojčené, prípadne len krátko
diétne faktory	kravské mlieko, mliečne proteíny, kazeín, laktoglobulín, bovinný sérový albumín, molekulárne mimikry, bovinné kazeíny $\kappa$ , $\alpha$ 1, $\alpha$ 2 a $\beta$ , inhibícia a proliferácia črevných lymfocytov – negatívne ovplyvnenie orálnej tolerancie skoré podávanie cereálií
vírusové infekcie, „molekulové mimikry“	parotitis, hepatitis, infekčná mononukleóza, rubeola, enterovírusy – Coxackie vírus B, rotavírusy, retrovírusy molekulové mimikry Coxackie B vírus P2-C – dekarboxyláza kys. glutámovej molekulové mimikry rotavírus (CMV, hepatitis C, osýpky) – tyrozinová fosfatáza retrovírusy typu K – expresia superantigénov rubeola – alterácia imunitného systému, priame poškodenie
chemotoxíny	nitrozamíny (dusičnany – údeniny), polychlorované bifenylly
funkčný stav B-buniek	hyperglykémia, nadmerná funkčná stimulácia – zvýšená expresia antigénových štruktúr (inzulínová rezistencia)
hormonálne vplyvy	puberta, gravidita, nízka hladina vitamínu D
prítomnosť iných autoimunitných ochorení	štítna žľaza, celiakia, vitiligo
črevná mikrobióta	<b>znižené:</b> <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Blautia coccooides</i> / <i>Eubacterium rectale</i> skupina a <i>Prevotella</i> <b>zvýšené:</b> <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Veillonella</i>
očkovanie	nebolo potvrdené zvýšené riziko niektoré vakcíny (rotavírus, BCG) – nižšie riziko

cientov na začiatku ochorenia, resp. s krátkym trvaním ochorenia (< 5–10 rokov) sa volia prísnejšie kritéria ( $HbA_{1c}$  < 7 %, resp. < 6,5 %). Naopak, u starších polymorbídnych pacientov s dlhším trvaním ochorenia (> 15–20 rokov), alebo so syndrómom krehkosti, sú kritéria voľnejšie ( $HbA_{1c}$  7,5–8 %). Intenzifikáciu liečby limituje a kritéria zvoľňuje najmä pokročilý vek, neschopnosť či nevôľa pacienta aktívne spolupracovať, alkoholizmus, riziko častých a závažných hypoglykémii, výrazné a nepravidelné oscilácie glykémie, predošlé prípady diabetickej ketoacidózy, závažné sprievodné renálne, hepatálne, kardiovaskulárne, endokrinné či gastrointestinálne komorbidity limitujúce očakávanú dĺžku prežitia pacienta, poruchy kognitívnych funkcií, encefalopatia, demencia, limitácia zručnosti a pod. Za určitých okolností môžu byť pre dosiahnutie optimálnej kompenzácie limitujúcimi faktormi aj ekonomické limity a možnosti pacienta, ktoré môžu súvisieť napríklad s úhradou senzorov, doplatkov niektorých prípravkov inzulínu a pod.

Pri hodnotení glykemickej kontroly na podklade hodnôt  $HbA_{1c}$  a bodového selfmonitoringu glykémii „z prsta“ (SMBG – Self-Monitoring of Blood Glucose), ktoré sa doposiaľ využívali najčastejšie, máme k dispozícii len par-

ciálne informácie, ktoré nám neumožňujú posúdiť skutočný rozsah oscilácií glykémii počas celého dňa, ani skutočný výskyt hypoglykémii, obzvlášť asymptomatických hypoglykémii, ani ich závažnosť a trvanie. Hodnotenie tak môže byť do veľkej miery zavádzajúce. Rovnakú hodnotu  $HbA_{1c}$  môže mať pacient s vyrovnanými glykémiami, ktoré sa počas dňa len málo vzdalujú od ideálnych hodnôt, ale aj pacient s výraznými osciláciami glykémii, opakovanými hyperglykémiami a symptomatickými hypoglykémiami. Hodnota  $HbA_{1c}$  tiež môže byť ovplyvnená viacerými ochoreniami či komplikáciami diabetu. Podstatne presnejší obraz o priebehu koncentrácií glukózy v organizme počas dňa a medzi jednotlivými dňami a ich vzťahu k dennému režimu, spôsobu stravovania a spôsobu liečby poskytuje kontinuálne monitorovanie koncentrácií glukózy (CGM) v intersticiálnej subkutánnej tekutine (IST), na základe ktorého bol navrhnutý aj nový spôsob hodnotenia glykemickej kompenzácie, tzv. Time in Range International Consensus Report, prijatý v roku 2019 panelom odborníkov ATTD (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes), ktorý hodnotí niekoľko parametrov. Patria sem najmä podiely času dňa, ktorý pacient strávil v príslušných kon-

Tab. 5.3.1 | Odporúčania SDiA/SDS pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly

parameter	hodnota	poznámka
$HbA_{1c}$ (%)	< 6,5	novozistený, resp. krátko trvajúci (< 4-6 rokov) DM, mladší pacient bez KVO bez významnejších komorbidít, ak sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7	bez závažných komorbidít, bez významného rizika hypoglykémie, pri ktorom sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7,5	stredne dlhé (8–12 rokov) až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonané KVO, komorbidity
	< 8,0	pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (> 15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro- a makrovaskulárne komplikácie, prekonané KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje ťažko alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability
	< 8,5	pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo SNH, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8 % dosahuje ťažko, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby
FPG (mmol/l)	4–8	podľa kritéria $HbA_{1c}$
PPG (mmol/l)	4–10 (12)	podľa kritéria $HbA_{1c}$

DM – diabetes mellitus FPG – glykémia nalačno//Fasting Plasma Glucose KVO – kardiovaskulárne ochorenie PPG – postprandiálna glykémia/Postprandial Plasma Glucose SNH – syndróm nevedomovania si hypoglykémie

Tab 5.3.2 | Ciele pre hodnotenie koncentrácie glukózy v intersticiálnej tekutine podľa TIR International Consensus Report

TYP DIABETU	TIR (time in range) časť dňa strávená v cieľovom rozsahu		TBR (time below range) časť dňa strávená pod cieľovým rozsahom		TAR (time above range) časť dňa strávená nad cieľovým rozsahom	
	cieľový rozsah	cieľový podiel záznamov za deň (%, resp. strávený čas)	pod cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov za deň (%, resp. strávený čas)	nad cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov za deň (%, resp. strávený čas)
DM1T	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
DM2T			< 3,0 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 13,9 mmol/l	< 5 % < 1 hod 12 min
starší vysoko rizikovní pacienti DM1T, DM2T	3,9–10,0 mmol/l	> 50 % > 15 hod	< 3,9 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 10 mmol/l > 13,9 mmol/l	< 50 % (12 hod) < 10 % < 2 hod 24 min

senzom stanovených rozmedziach koncentrácie glukózy v IST, miera variability koncentrácie glukózy v IST, priemerná hladina koncentrácie glukózy v IST, odhadovaný  $HbA_{1c}$  ( $eHbA_{1c}$ ), resp. tzv. Glucose Management Indicator (GMI) a ďalšie. Za ideálne rozmedzie, v ktorom by mal pacient stráviť väčšinu času dňa (ideálne celý deň), sa považuje rozmedzie koncentrácie glukózy v IST 3,9–10,0 mmol/l. V tomto rozmedzí by mal pacient stráviť aspoň 70 % času dňa, teda viac ako 16 hod 48 min, pričom čas strávený v tomto rozmedzí sa označuje ako Time in Range (TIR), teda čas strávený v (požadovanom) rozsahu. Nad týmto rozmedzím je tzv. Time Above Range (TAR) – čas strávený v koncentrácii glukózy v IST > 10 mmol/l, v rámci ktorého je ešte špecifikovaný čas strávený v koncentrácii glukózy v IST > 13,9 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient mal stráviť < 25 % (t. j. < 6 hod), resp. < 5 % (< 1 hod 12 min) času dňa. Podobne sú určené kritériá pre nízke hodnoty < 3,9 mmol/l, tzv. Time Below Range (TBR), v rámci ktorého je ešte špecifikovaný čas strávený v koncentrácii glukózy v IST < 3,0 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient nemal stráviť viac ako 4 % času dňa (< 1 hod), resp. < 1 % (< 15 minút). U tehotných žien sú hodnoty ešte prísnejšie. U starších vysokorizikových pacientov sú voľnejšie časy strávené v TAR, naopak prísnej-

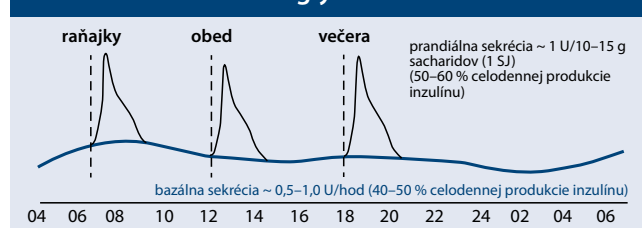
šie sú časy strávené v TBR, čas strávený v koncentrácii glukózy v IST < 3,9 mmol/l by mal byť < 1 % dňa (tab. 5.3.2, s. 27)!

Niektorí autori upozorňujú na zaostávanie koncentrácie glukózy v intersticiálnej tekutine za glykémiou (koncentrácii glukózy v krvi), a to v trvaní 5–10 min. Podľa mnohých však koncentrácia glukózy v intersticiálnej tekutine lepšie odráža koncentráciu glukózy na úrovni orgánov.

### 5.3.2 Princípy substitučnej liečby inzulínom

Kedže kľúčovým defektom pri DM1T je chýbanie inzulínu, jeho substitúcia exogénnym inzulínom je dôležitá quoad vitam. Princípom substitučnej liečby inzulínom je čo najviac napodobniť fyziologický charakter sekrécie inzulínu (schéma 5.2), ktorý je možné pomyseľne rozdeliť na bazálnu a prandiálnu sekréciu súvisiacu s príjmom potravy. Základné charakteristiky fyziologickej dynamiky sekrécie inzulínu sú zobrazené na schéme 5.2. Podobne, podľa priebehu účinku delíme aj jednotlivé prípravky inzulínu na bazálne a prandiálne. Bazálne inzulíny sa používajú na pokrytie bazálnej potreby inzulínu (počas noci a pred jedlami), zatiaľ čo prandiálne inzulíny pokrývajú potrebu inzulínu súvisiacu s príjmom potravy. Bifázické inzulíny sa u DM1T prakticky nepoužívajú. Pozostávajú z bazálneho aj prandiálneho inzulínu zmiešaného v konkrétnom pomere. Sú určitým kompromisom pre zjednodušenie liečby inzulínom. Používajú sa však skôr u pacientov s DM2T. Vo všetkých 3 skupinách sú k dispozícii prípravky na báze humánneho inzulínu a analógy inzulínu (tab. 5.4), čo sú – ciele pozmenené molekuly inzulínu s vylepšenými farmakokinetickými/farmakodynamickými vlastnosťami (schéma 5.3, tab. 5.4 a tab. 5.5). Bazálne a prandiálne in-

Schéma 5.2 | Fyziologická dynamika sekrécie inzulínu a glykémia



Tab. 5.4 | Prípravky inzulínu. Prípravky kategorizované na Slovensku

INZULÍNY			
	BAZÁLNE dlho účinkujúce	PRANDIÁLNE krátko účinkujúce	BIFÁZICKÉ premixované
HUMÁNNE	<b>NPH-inzulín</b>	<b>regular inzulín</b>	
	Humulin N	Humulin R	Humulin M3
	Insuman Basal	Insuman Rapid	Insuman Comb
	Insulatard	Actrapid	
ANALÓGY (ciele úpravy na molekule inzulínu s cieľom dosiahnuť úpravu PK/PD vlastností)	<b>glargin 100 U/ml</b>	<b>lispro</b>	<b>bifázické lispro</b>
	Lantus	Humalog	Humalog Mix 25, 50
	Abasaglar		
	Semglee		
	<b>glargin 300 U/ml</b>	<b>aspart</b>	<b>bifázický aspart</b>
	Toujeo	Novorapid	Novomix
	<b>detemir</b>	<b>glulizín</b>	IDeg + IAsp (Ryzodeg 70/30)
	Levemir	Apidra	
	<b>degludek</b>	<b>ultrarýchlo účinkujúce</b>	
	Tresiba	FIAsp (Fiasp)	
	URLi (Lyumjev)		

**FIAsp** – Fast-acting Insulin Aspart **NPH** – Neutral Protamin Hagedorn **PK** – farmakokinetický/Pharmacokinetic **PD** – farmakodynamický/Pharmacodynamic **URLi** – Ultra Rapid Lispro

zulíny sa používajú formou subkutánneho depa, z ktorého sa inzulín uvoľňuje podľa výrobcom danej kinetiky účinku. U mnohých pacientov však táto kinetika nemusí vyhovovať skutočným potrebám organizmu. Doposiaľ najdokonalejším spôsobom napodobnenia fyziologickej dynamiky sekrécie inzulínu je podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (v ďalšom texte), ktorým je možné vymodelovať lepšie zodpovedajúci priebeh účinku (schéma 5.7, s. 36).

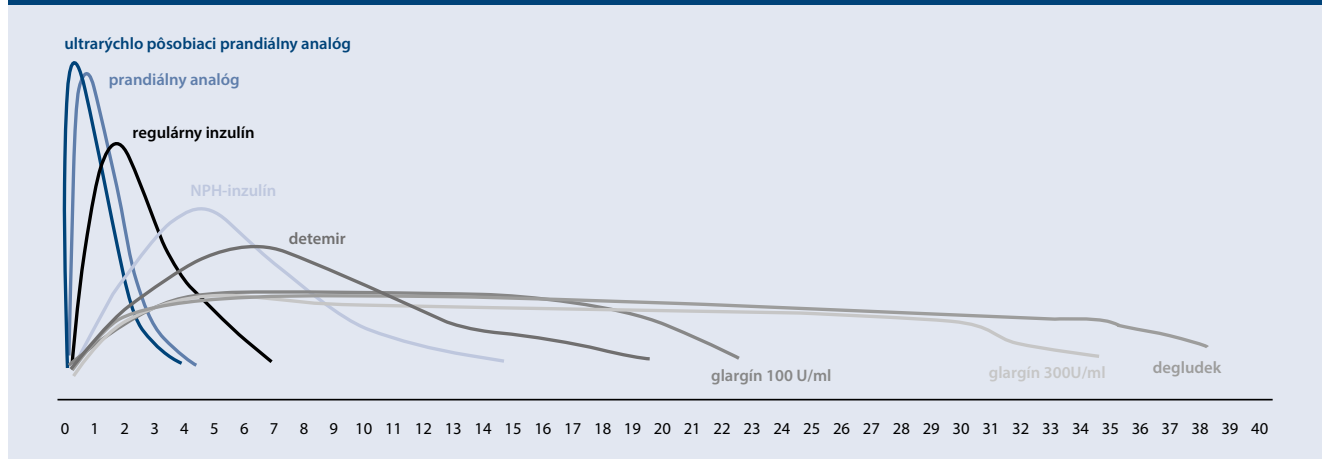
### 5.3.3 Aktuálne prípravky pre substitučnú liečbu inzulínom

**Humánne inzulíny.** Humánny prandiálny, ale tiež regulárny inzulín je prirodzený nemodifikovaný ľudský inzulín, ktorý sa používa najmä pri substitúcii prandiálnej potreby inzulínu. Pre krytie bazálnej potreby sa pri humánnych inzulínoch používa NPH-inzulín, čo je regulárny inzulín modifikovaný pridaním neutrálneho protamínu Hagedorn (NPH) – táto modifikácia spomaľuje vstrebávanie a predlžuje účinok. Avšak tak prípravky obsahujúce regulárny inzulín ako aj prípravky obsahujúce NPH-inzulín majú viaceré nedostatky, ktoré limitujú možnosti napodobniť fyziologickú sekréciu inzulínu počas dňa a noci. V porovnaní s fyziologickou prandiálnou sekréciou inzulínu je v prípade regulárneho inzulínu začiatok jeho účinku po podaní oneskorený, oploštený a predĺžený, čo súvisí s prirodzenou tendenciou inzulínu regulár k tvorbe dimérov a hexamérov. V takejto forme je aj v prípravkoch a po subkutánnom podaní sa pred vstrebávaním do obehu musia hexa-

méry najskôr rozštiepiť na diméry a monoméry. Čas na to potrebný oneskoruje začiatok a oploštuje vrchol účinku. Naopak, nevýhodou NPH-inzulínu je v porovnaní s fyziologickou bazálnou sekréciou inzulínu jeho krátko trvajúci účinok (výrazne kratší než 24 hod), pomerne výrazná vnútrodenňá aj medzidenňá variabilita účinku, úvodné a doznievajúce minimum, keď je inzulínu v porovnaní s reálnou potrebou málo, a prostredné maximum, keď je naopak, inzulínu nadbytok. Tieto obdobia s nedostatkom, resp. s nadbytkom inzulínu sa prejavujú tendenciou k hyperglykémiam resp. hypoglykémiam.

**Analógy inzulínu** boli vyvinuté s cieľom upraviť farmakokinetiku a farmakodynamiku účinku, a to tak, aby sa čo najviac podobali bazálnej aj prandiálnej fyziologickej sekrécii inzulínu (tab. 5.4). Pri prandiálnych analógoch sa cieľenými úpravami poradia, alebo zámenou aminokyselinových jednotiek na príslušných pozíciách molekuly inzulínu dosiahla nižšia tendencia k hexamerizácii, čo sa odrazilo v rýchlejšom vstrebávaní, rýchlejšom začiatku, výraznejšom vrchole a kratšom účinku. Kinetika účinku týchto inzulínov sa tak viac priblížila ku kinetike pri fyziologickej sekrécii inzulínu po príjme potravy. Naopak, pri bazálnych inzulínoch bolo cieľom modifikácií molekuly inzulínu dosiahnuť predĺženie a vyrovnanosť účinku. Zvedenie prandiálnych aj bazálnych analógov inzulínu do praxe viedlo k významnej redukcii rizika hypoglykémie, zjednodušeniu režimu liečby ako aj ďalším výhodám. Pri druhogeneračných prípravkoch sú tieto výhody ešte výraznejšie.

Schéma 5.3 | Orientačný náčrt farmakokinetiky aktuálnych prípravkov inzulínu



Tab. 5.5 | Orientačné farmakokinetické údaje pri jednotlivých formách inzulínov

inzulín	začiatok účinku (po podaní)	vrchol (hod)	trvanie (hod)
ultrarýchlo pôsobiace prandiálne analógy	cca 5 min	cca 1	3–4
prandiálne analógy	cca 15 min	cca 1	3–5
regulárny inzulín	cca 1 hod	2–4	5–8
NPH-inzulín	1–2 hod	4–10	cca 14
detemir	3–4 hod	6–8	20–24
glargín	1,5 hod	bezvrcholový	24
degludek	1 hod	bezvrcholový	42



Pri bazálnych aj prandiálnych analógoch máme v súčasnosti k dispozícii niekoľko molekúl. Pri prandiálnych analógoch rozlišujeme klasické „prvogeneračné“ rýchlo účinkujúce prandiálne analógy (lispro, aspart, glulizin) a ultrarýchlo pôsobiace analógy aspart (fast-aspart) a lispro (URLI). Tie svojou kinetikou účinku s ešte rýchlejšim začiatkom účinku a vyšším vrcholom oproti klasickým prvogeneračným prandiálnym analógom (schéma 5.3, s. 29) ešte lepšie napodobňujú fyziologickú prandiálnu sekréciu inzulínu, čo sa odráža aj v lepších charakteristikách glykemickej kontroly.

Viacere rozdiely vo farmakokinetike/farmakodynamike a variabilite účinku počas dňa sú aj pri bazálnych analógoch. Tie sa pri druhogeneračných analógoch inzulínu degludek a inzulín glargín 300 U/ml prejavujú najmä vyrovnanejším a dlhšie trvajúcim účinkom presahujúcim 24 hod, čo sa v klinickej praxi prejavuje najmä nižšou variabilitou účinku a nižším rizikom hypoglykémie, predovšetkým počas noci. Pre analog detemir je charakteristický mierny vrchol účinku medzi 8.–10. hodinou po podaní, čo sa pri podaní večer pred spaním ukázalo ako výhodné pri riešení hyperglykémie ráno nalačno a po raňajkách. Uvedené rozdiely medzi bazálnymi aj prandiálnymi inzulínmi umožňujú u konkrétneho pacienta výber takého inzulínu, ktorý najviac vyhovuje jeho potrebám.

Kedže farmakokinetika/farmakodynamika jednotlivých prípravkov inzulínu je daná výrobcom, nie je ju možné meniť. Často je však potrebná individualizácia substitúcie bazálnej ale aj prandiálnej potreby inzulínu, ktorú pomocou prípravkov pre depótnu podávanie nie je možné primerane dosiahnuť. Takúto možnosť nám poskytuje podávanie inzulínu pomocou inzulínových púmp (IP), čiže kontinuálnou podkožnou infúziou inzulínu (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion). Inzulínové pumpy pracujú na princípe opakovaného podávania malých programovateľných dávok prandiálneho inzulínu (schéma 5.7, s. 36), čím je možné namodelovať prakticky akúkoľvek, aj atypickú bazálnu potrebu inzulínu. Druhogeneračné IP okrem toho komunikujú aj s inzulínovým senzorom, resp. zariadením pre kontinuálne monitorovanie glykémie (CGM – Continuous Glucose Monitoring system) a automaticky reagujú na nadmerný pokles glykémie (systém LGS – Low Glucose Suspend), alebo dokonca už na hroziaci nadmerný pokles glykémie (systém PLGM – Predictive Low Glucose Monitoring) tým, že podávanie inzulínu dočasne zastavia (inzulínové pumpy MiniMed 640G, Minimed Paradigm 554 a 754). Najnovšie tretjegeneračné pumpy dokážu okrem toho korigovať aj tendenciu k nadmernému vzostupu glykémie (systém AHCS – Advanced Hybrid Close System), čím eliminujú nielen riziko hypoglykémie, aj hyperglykémie (inzulínová pumpa t:slim X2, inzulínová pumpa MiniMed 780G).

### 5.3.4 Technické vybavenie

Aplikácia inzulínu si vyžaduje jednoduchosť, presnosť a čo najmenšie časové nároky na pacienta, najmä ak je pracujúci. Aplikácia inzulínu pomocou inzulínového

pera alebo pomocou inzulínovej pumpy je nevyhnutnou súčasťou intenzívnej liečby. Štandardnou výbavou každého pacienta s DM1T je glukomer, alebo ešte lepšie zariadenie pre kontinuálne monitorovanie glukózy v intersticiálnej tekutine (CGM). Pokiaľ sa depótnymi prípravkami inzulínu nedarí dosiahnuť adekvátnu glykemickú kontrolu, pristupuje sa k podávaniu inzulínu pomocou inzulínovej pumpy. Pre hradenie tejto formy liečby z prostriedkov zdravotného poistenia je potrebné splniť požiadavky indikačného obmedzenia pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia (kap. 30.2, s. 275n).

### 5.3.5 Edukácia a spolupráca pacienta zabezpečená edukáciou

Pacientom s DM1T je hneď na začiatku ochorenia potrebné poskytnúť pomerne náročnú a komplexnú edukáciu, a to najmä v týchto tematických oblastiach (kap. 3 a kap. 4, s. 20n, a s. 22n):

- podstata a dôsledky DM1T pre organizmus (chýbanie inzulínu s nutnosťou jeho substitúcie, akútne a chronické komplikácie, časový horizont ich rozvoja a možnosti spomalenia ich progresie)
- nutnosť spolupráce pacienta s lekárom, adherencia k liečbe
- typy a vlastnosti jednotlivých inzulínov, správna technika aplikácie inzulínu, uchovávanie inzulínu
- význam a princípy selfmonitoringu (SMBG – Self Monitoring of Blood Glucose), schopnosť interpretácie SMBG a reagovať na adekvátnymi krokmi
- princípy racionálneho stravovania (v systéme sacharidových jednotiek a glykemického indexu) a jeho zladenia s podávaním inzulínu
- princípy zladenia podávania inzulínu a fyzickej aktivity
- zásady samovyšetrovania a samoošetrovania (obzvlášť dolných končatín)
- postup pri akútnej dekompenzácii glykemickej kontroly (postup pri vysokej glykémii, postup pri hypoglykémii)
- postup pri bežných akútnych ochoreniach (akútny dyspeptický syndróm, febrilné ochorenia)
- špeciálne situácie (cestovanie, dovolenka, spoločenské aktivity a pod)
- antikoncepcia a príprava na tehotnosť, genetická predispozícia k ochoreniu u detí pacienta s DM1T (ak DM1T má jeden rodič, ak majú ochorenie obaja rodičia a pod)
- inštruktáž používania pomôcok (pero, glukomer, pumpa, CGM)
- DM a vedenie motorového vozidla
- očkovanie, riziko infekčných ochorení
- paralelný výskyt iných autoimunitných ochorení

Ochorenie DM1T sa často združuje aj s inými autoimunitnými ochoreniami, ako sú autoimunitná tyreopatia (ATD – Autoimmune Thyroid Disease), celiakia (CD – Coeliac Disease), autoimunitná gastritída (AIG), perniciózna anémia (PA), Addisonova choroba, vitiligo. Autoimunitná choroba štítnej žľazy je najčastejšou endokrinopatiou u pacientov s DM1T (takmer 30 %). Hypotyreóza, celiakia

(4–9 %) alebo Addisonova choroba (0,5 %) u pacientov s DM1T môžu zhoršovať kontrolu glykémie, alebo môžu viesť k zvýšenému výskytu hypoglykémie. Autoimunitná gastritída, perniciózna anémia a celiakia môžu spôsobiť malabsorpciu a anémiu, ktorá navyše zhoršuje kvalitu života u pacientov s DM1T. Pre skrining a diagnostiku týchto ochorení u rizikových, resp. klinicky suspektných pacientov sa využíva najmä prítomnosť orgánovo špecifických autoantiklátok.

## 5.4 Režimy podávania inzulínu

### 5.4.1 Kompletná substitučná liečba inzulínom

Až na málo výnimiek je pri DM1T od začiatku zistenia ochorenia potrebná kompletná substitučná liečba inzulínom. Výnimkou sú pacienti s pomaly sa rozvíjajúcim DM1T označovaným aj ako latentný autoimunitný diabetes dospelých (LADA – Latent Autoimmune Diabetes of Adults), u ktorých dlhšie pretrvávajú vlastná reziduálna sekrécia inzulínu, a tiež pacienti s DM1T vo fáze postiniciálnej remisie. Tá však obvykle trvá len niekoľko týždňov až mesiacov a následne je potrebný prechod na kompletnú substitučnú liečbu.

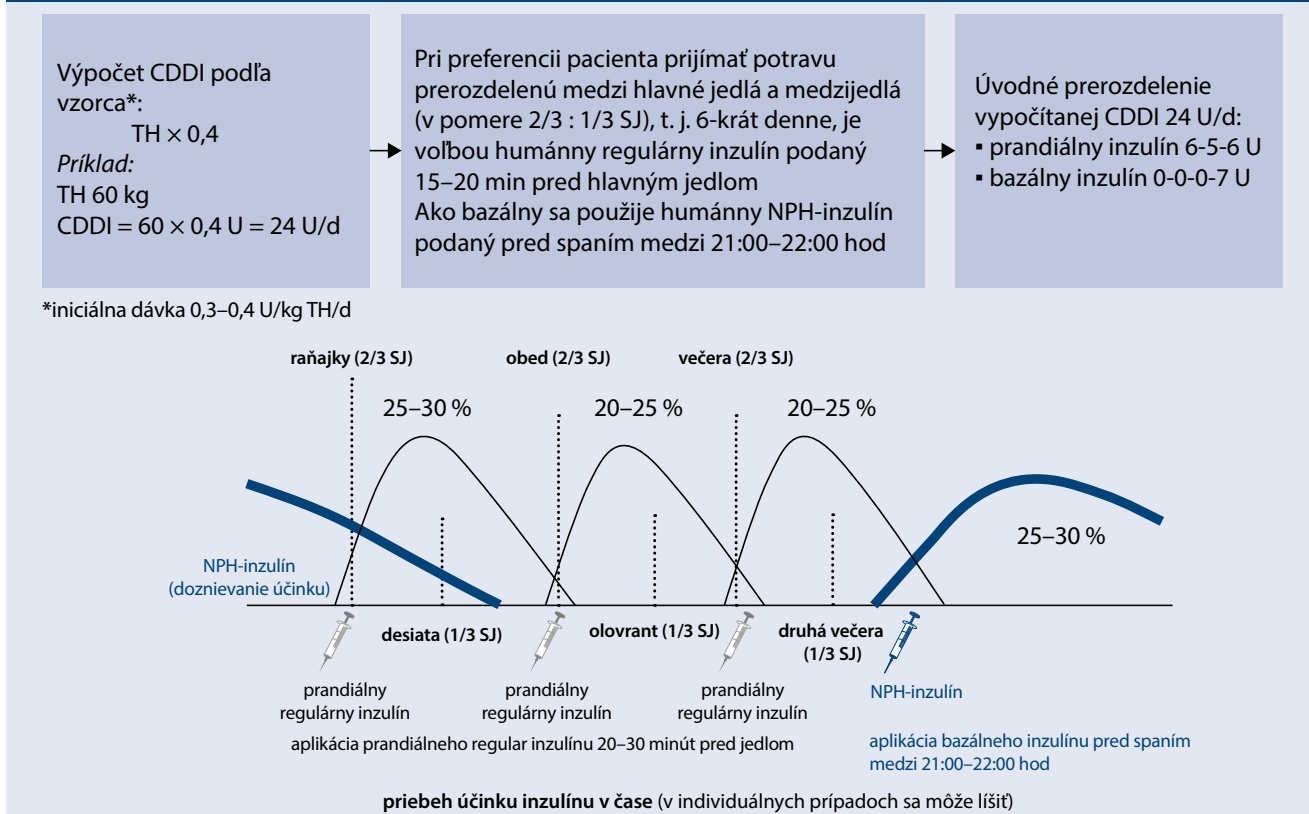
#### 5.4.1.1 Úvodne režimy podávania inzulínu pri kompletnej substitučnej liečbe

U pacientov s DM1T od začiatku ochorenia podávame prípravky humánneho inzulínu alebo inzulínové ana-

lógy (s ohľadom na limitácie znenia indikačných obmedzení pre hradenú liečbu – kap. 30.1, s. 270) v režimoch kompletnej substitučnej liečby bazálny inzulín (bazál) + prandiálny inzulín (bolus). Pri prandiálnom inzulíne umožňuje aktuálne indikačné obmedzenie výber buď humánneho prandiálneho inzulínu, alebo prandiálneho analógu (v oboch prípadoch rovnaká požiadavka – aspoň 2 dávky inzulínu denne, z toho jedna dávka je bazálny inzulín). V prípade bazálneho inzulínu však indikačné obmedzenie (IO) zatiaľ umožňuje v úvode liečby použiť iba NPH-inzulín, zatiaľ čo bazálny analóg je možné použiť až pri splnení požiadavky, ktorá znie: „u pacienta na intenzifikovanom inzulínovom režime alebo na bazálnom alebo bifázickom inzulíne s najmenej tromi dokumentovanými hypoglykémiami za mesiac, ktorí nie sú dostatočne metabolicky kompenzovaní ( $HbA_{1c} > 7\%$ ), alebo so závažnou poruchou vízu alebo motorickým postihnutím horných končatín.“

Úvodnú celodennú dávku inzulínu (CDDI) obvykle volíme v rozmedzí 0,3–0,4 U/kg telesnej hmotnosti. Takto vypočítaná CDDI sa potom rozdelí medzi bazálny inzulín a prandiálne bolusy v pomeroch, ako je zobrazené na schéme 5.4 a schéme 5.5, aby sme čo najvernejšie napodobnili charakter fyziologickej dynamiky sekrécie inzulínu. Doladovanie dávok sa realizuje titráciou v rozsahu  $\pm 1-2$  U príslušnej dávky, podľa odpovede glykémii v príslušnom čase merania v rámci glykemických profilov. Na schéme 5.4 je znázornený úvodný

**Schéma 5.4 | Úvodný inzulínový režim s prípravkami humánneho inzulínu pri preferencii častejšieho príjmu potravy**



CDDI – celodenná dávka inzulínu d – deň SJ – sacharidová jednotka TH – telesná hmotnosť



režim s prípravkami prandiálneho humánneho inzulínu, na schéme 5.5 režim pri použití prandiálnych inzulínových analógov.

#### 5.4.1.2 Úvodný inzulínový režim s prípravkami humánneho inzulínu

Úvodný inzulínový režim s prípravkami humánneho inzulínu využíva pre substitúciu prandiálnej potreby regulárny inzulín a pre substitúciu bazálnej potreby NPH-inzulín, a to najčastejšie v režime: 3-krát regulárny inzulín + 1-krát NPH-inzulín, pričom regulárny inzulín sa podáva 20–30 minút pred hlavným jedlom a NPH-inzulín večer pred uľahnutím k nočnému spánku (schéma 5.4, s. 31). Tento režim volíme u pacientov uprednostňujúcich častejší príjem potravy v menších porciách (raňajky, desiata, obed, olovrant, večera, jedlo pred spaním), alebo u ktorých je takýto spôsob stravovania objektívne vhodnejší (napr. pacienti po resekcii žalúdka, s gastroparézou, po pankreatitíde a pod). Vypočítaná celodenná dávka inzulínu sa delí medzi NPH-inzulín podielom 25–30 % a prandiálne bolusy podielom 25–30 % pred raňajkami, 20–25 % pred obedom a 20–25 % pred večerou. Keďže účinok regulárneho inzulínu pretrváva približne 6–8 hod, jednotlivé prandiálne bolusy sa vo svojom účinku počas dňa prekrývajú, čím sa podieľajú aj na substitúcii bazálnej potreby inzulínu počas dňa. Bazálnu potrebu inzulínu počas noci zabezpečuje NPH-inzulín. Jednotlivé dávky inzulínov sa následne titrujú o  $\pm 1-2$  U, podľa glykémii v SMBG, resp. CGM. Dávka nočného NPH-inzulínu sa titruje podľa glykémie ráno nalačno, dávky prandiálnych bolusov sa titrujú podľa glykémie 2,5–3,0 hod po prísluš-

nom jedle, ktorému predchádzalo podanie prandiálneho inzulínu a preprandiálnej glykémie pred nasledujúcim jedlom.

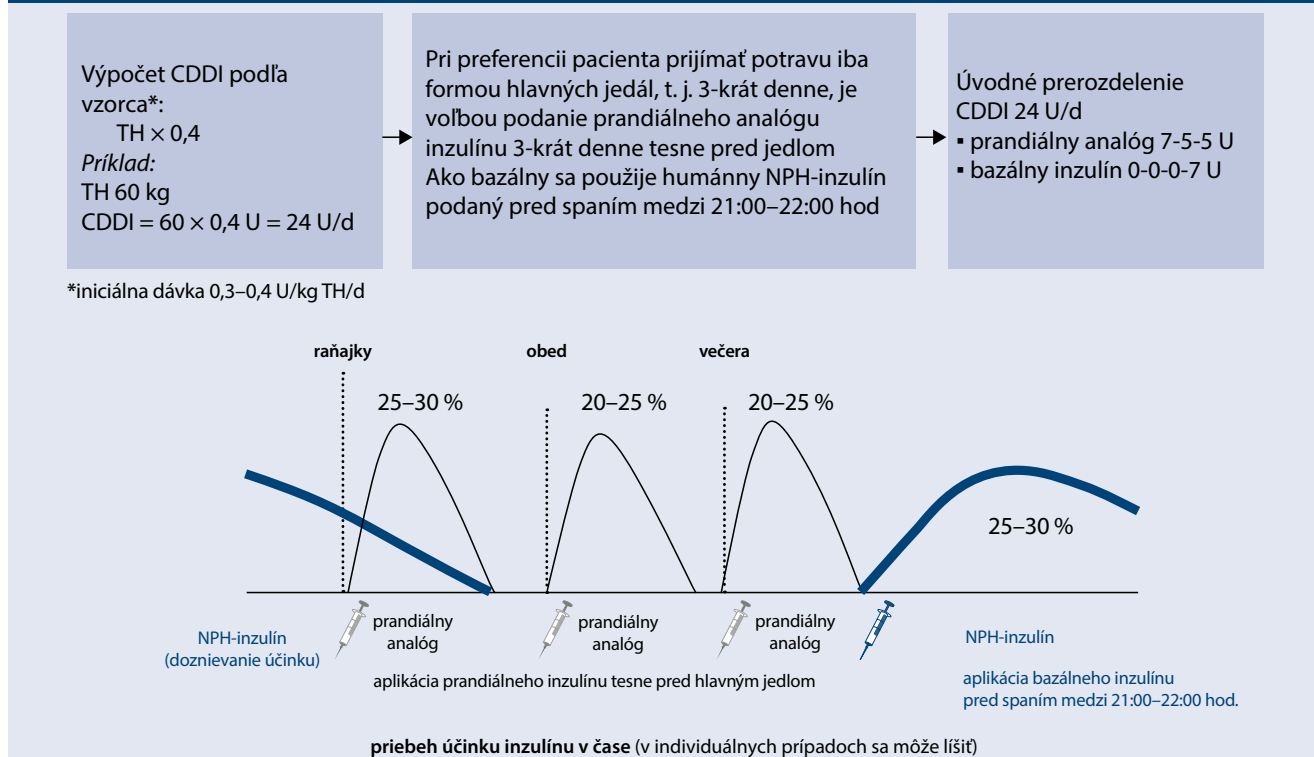
#### 5.4.1.3 Úvodný inzulínový režim s prandiálnym (rýchlo/ultrarýchlo pôsobiacim) analógom inzulínu a NPH-inzulínom

Úvodný inzulínový režim s prandiálnym analógom inzulínu a NPH-inzulínom: 3-krát prandiálny analóg inzulínu + 1-krát NPH-inzulín (schéma 5.5) volíme u pacientov vyžadujúcich väčšiu pracovnú flexibilitu s príjmom potravy 3-krát denne v plných porciách (raňajky, obed, večera), bez potreby dojedania doplnkových jedál. Režim šetrí pacientovi čas (prandiálny analóg inzulínu sa podáva tesne pred jedlom, nie je potrebné prerušenie práce v súvislosti s desiata a pod) a umožňuje aj jednoduchšie zladenie s fyzickou (pracovnou) aktivitou. Medzi hlavné výhody patrí nižšie riziko hypoglykémie, nižšie riziko prírastku hmotnosti a lepšia kontrola postprandiálnych glykémii. Vypočítanú CDDI delíme medzi jednotlivé podania inzulínu tak, ako je zobrazené na schéme 5.5. Prípadné vzostupy glykémie pred obedom a pred večerou sa riešia pridaním ranného NPH-inzulínu, aby sa hradilo chýbanie inzulínu v týchto obdobiach, resp. prechodom na bazálny analóg inzulínu.

#### 5.4.1.4 Režim s využitím prandiálneho aj bazálneho analógu inzulínu

Kombinácia bazálneho a prandiálneho analógu inzulínu je optimálnou voľbou najmä pre pracovne aktívnych pacientov, s príjmom potravy 3-krát denne. Režim okrem toho

### Schéma 5.5 | Úvodný inzulínový režim u DM1T pri preferencii stravovania 3-krát denne



CDDI – celodenná dávka inzulínu d – deň SJ – sacharidová jednotka TH – telesná hmotnosť

Tab. 5.6 | Všeobecné princípy liečby diabetes mellitus 1. typu

diagnóza DM1T	klinický obraz a laboratórne parametre (tab. 1.1, s. 13, tab. 2.3, s. 18) odlíšenie autoimunitnej a neautoimunitnej formy DM1T odlíšenie DM1T a DM1T s pozvoľným priebehom (LADA)		
vyšetrenie pacienta	iniciálne vyšetrenie (tab. 3.1, s. 20n) <i>alebo</i> dispenzárne vyšetrenia (tab. 4.2, s. 22n) <i>alebo</i> akútne vyšetrenie <i>alebo</i> špeciálne vyšetrenie		
edukácia pacienta	medicínska edukácia pacienta (témy v tab. 3.1, s. 20n) všeobecná edukácia pacienta (témy v tab. 3.1) uváženie iniciálnej hospitalizácie pacienta v diabetologickom centre vybavenie pacienta pomôckami a inštrukcia k ich používaniu		
iniciálna substitučná liečba inzulínom	<p><b>substitúcia inzulínom od začiatku ochorenia</b> (s ohľadom na vlastnú reziduálnu sekréciu inzulínu)  <b>kompletná substitučná liečba: hradí sa bazálny aj prandiálny inzulín</b>  pri DM1T charakteru LADA na začiatku ochorenia často postačuje iba parciálna substitúcia inzulínu:  hradí sa preto iba bazálna alebo iba prandiálna potreba inzulínu</p> <p><b>1. výpočet celkovej dennej dávky inzulínu (CDDI): 0,3–0,4 IU/kg telesnej hmotnosti</b>  (napr. u človeka s telesnou hmotnosťou 70 kg bude navrhnutá úvodná celodenná dávka inzulínu 21–28 IU)  pri DM1T charakteru LADA obvykle čiastočne pretrvávajú vlastná sekrécia inzulínu, preto obvykle postačujú nižšie iniciálne dávky inzulínu (0,15–0,25 IU/kg telesnej hmotnosti)</p> <p><b>2A. výber bazálneho inzulínu</b>  <b>humánný NPH-inzulín</b> – iniciálna dávka obvykle predstavuje 25 % z CDDI  <b>bazálny analóg*</b> – u pacientov s potrebou vyrovnaného účinku počas dňa alebo s rizikom nočnej hypoglykémie, rannej hyperglykémie, hyperglykémie pred obedom alebo pred večerou; iniciálna dávka obvykle predstavuje 40 % z CDDI. Pri indikácii je potrebné splnenie požiadaviek indikačného obmedzenia (IO) pre liečbu hradenú so zdravotného poistenia (kap. 30, s. 270n).</p> <p><b>2B. výber prandiálneho inzulínu</b>  <b>humánný (regular) inzulín</b> – u pacientov s preferenciou príjmu potravy rozdelenej do 6 denných dávok (raňajky, desiata, obed, olovrant, večera, druhá večera)  <b>prandiálny analóg</b> – u pacientov s preferenciou príjmu potravy v 3 denných jedlách (raňajky, obed, večera)</p>		
	3. režimy a iniciálne dávky inzulínu	<p><b>3A. iniciálne režimy podávania inzulínu</b></p> <p><b>3A1. kompletný substitučný režim s bazálnym humánnym NPH-inzulínom</b>  bazálny inzulín:  NPH 1-krát denne (25–30 % CDDI)  aplikácia inzulínu: večer pred spaním  prandiálny inzulín:  <b>regulárny inzulín</b> <i>alebo</i> <b>prandiálny analóg</b>:  raňajky 25–30 % CDDI  obed 20–25 % CDDI  večera 20–25 % CDDI  aplikácia inzulínu:  pri regulárnom inzulíne cca 20–30 minút pred jedlom  pri prandiálnom analógu tesne pred jedlom; následná titrácia dávok podľa selfmonitoringu glykémie (SMBG)</p>	<p><b>3A2. kompletný substitučný režim s bazálnym analógom inzulínu</b>  bazálny inzulín:  <b>bazálny analóg</b> 1-krát denne (40–50 % CDDI), aplikácia inzulínu: večer pred spaním (alebo ráno)  prandiálny inzulín:  <b>regulárny inzulín</b> <i>alebo</i> <b>prandiálny analóg</b>:  raňajky 20–25 % CDDI  obed 15–20 % CDDI  večera 15–20 % CDDI  aplikácia inzulínu:  pri regulárnom inzulíne cca 20–30 minút pred jedlom  pri prandiálnom analógu tesne pred jedlom; následná titrácia dávok podľa selfmonitoringu glykémie (SMBG)</p>
		<p><b>3B. Alternatívne režimy podávania inzulínu</b></p> <p>režim s bazálnym NPH-inzulínom alebo bazálnym analógom v 2 denných podaniach + prandiálny humánný inzulín <i>alebo</i> prandiálny analóg</p>	<p><b>podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (CSII)</b> – indikácia podľa indikačných obmedzení (tab. 5.7, s. 36)</p>
	4. titrácia a úprava dávok inzulínu	<p><b>bazálny inzulín:</b>  ± 1–2 U podľa glykémie nalačno (NPH-inzulín, bazálny analóg)  pri NPH inzulíne s ohľadom na glykémiu po polnoci, pri bazálnom analógu s ohľadom na glykémiu pred obedom a pred večerou</p> <p><b>prandiálny inzulín (základné princípy titrácie):</b>  1 IU prandiálneho inzulínu zníži glykémiu o cca 2 mmol/l (t. j. pridávame +1 IU na každé 2 mmol/l glykémie, o ktoré presiahla požadovanú hodnotu)  1 IU je potrebná na spracovanie 1–1,5 SJ (10–15 g sacharidov v prijatej potrave)  Okrem úpravy dávok inzulínu je možné využiť aj zmenu času podania inzulínu pred jedlom a úpravu obsahu sacharidov v jedlách a prerozdelenie počtu SJ pre jednotlivé jedlá.</p>	

Tab. 5.6 | Všeobecné princípy liečby diabetes mellitus 1. typu (pokračovanie)

liečba počas fázy postiniciálnej remisie	Keďže krátko po začatí substitučnej liečby inzulínom obvykle dochádza k dočasnému zlepšeniu vlastnej sekrécie inzulínu, často je potrebná redukcia iniciálnych dávok inzulínu až na dávku 0,2–0,1 IU/kg telesnej hmotnosti alebo ešte menej. Niekedy (dočasne) postačuje režim parciálnej substitúcie inzulínu, t. j. podáva sa iba bazálny alebo iba prandiálny inzulín v redukovaných dávkach.
chronická fáza	individualizácia dávok, ako aj výberu druhu podávaného inzulínu (obvyklé režimy 1-krát bazálny + 3-krát prandiálny inzulín, režimy s 2 dávkami bazálneho inzulínu, zmena humánneho inzulínu za analóg inzulínu (alebo naopak), prechod na inzulínovú pumpu a pod) CDDI sa obvykle udržiava v rozmedzí 0,3–0,7 U/kg telesnej hmotnosti CDDI by nemala presiahnuť 0,8–1,0U/kg telesnej hmotnosti; pri presiahnutí týchto hodnôt je potrebné prehodnotenie liečby: eliminácia výskytu hypoglykémii, pátranie po asymptomatických hypoglykémiiach či prejavoch syndrómu nevedomovania si hypoglykémie – trvalá úloha identifikácia a eliminácia príčin vedúcich k hypoglykémii a hyperglykémii, variabilite glykémii podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (CSII) – indikácia podľa indikačných obmedzení – tab. 5.7, s. 36

\*jednotlivé bazálne analógy ponúkajú špecifické rozdiely v kinetike účinku, ktoré je možné využiť pri konkrétnych situáciách

CDDI – celodenná dávka inzulínu IO – indikačné obmedzenie SJ – sacharidová jednotka SMBG – selfmonitoring glykémie/Self Monitoring of Blood Glucose

ponúka nižšie riziko hypoglykémie (obzvlášť nočnej), menší prírastok na hmotnosti a nižšiu variabilitu glykémii. Použitie tohto režimu ako úvodného režimu liečby pacienta s DM1T však limituje znenie indikačného obmedzenia pre použitie bazálneho analógu, ako liečby hra- denej zo zdravotného poistenia (kap. 30, s. 270n). Opti- málnou kombináciou k bazálnemu analógu inzulínu je prandiálny analóg, teda režim 3-krát prandiálny analóg inzulínu + 1-krát bazálny analóg inzulínu. Pri tomto režime rozdelíme vypočítanú CDDI podľa schémy 5.6, t. j. 40–50 % na bazálny analóg, 20–25 % na ranný pran- diálny analóg, 15–20 % na obedný prandiálny analóg

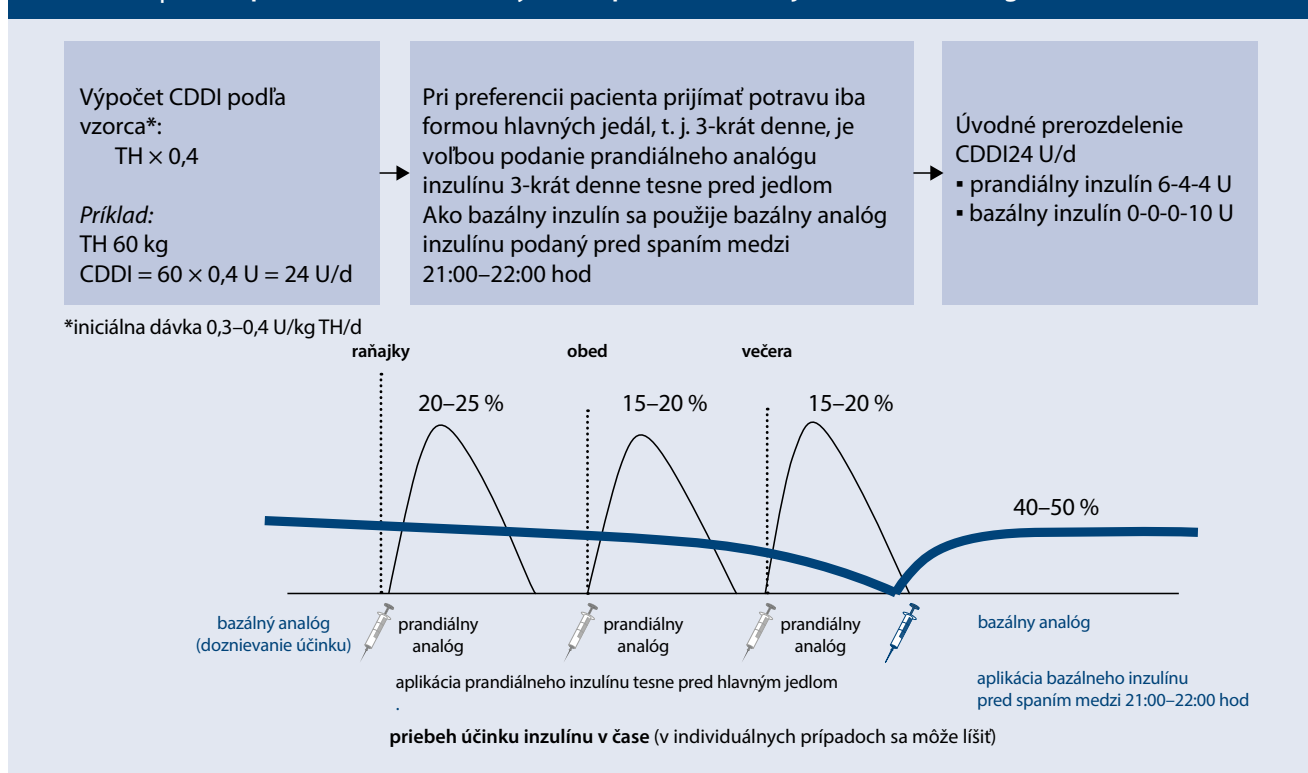
a 15–20 % na prandiálny analóg pred večerou, s násled- nou úpravou podľa glykémii v glykemickom profile.

#### 5.4.2 Parciálna substitučná liečba inzulínom

U pacientov s DM1T je parciálna substitúcia výnimočná a možno o nej uvažovať v týchto prípadoch:

- v priebehu postiniciálnej remisie
- pri latentnom autoimunitnom DM (LADA), u ktorých vlastná zvyšková sekrécia pretrváva dlhšie
- u starších pacientov s horšou komplianciou, ktorí z rôz- nych príčin odmietajú intenzifikované režimy a častej- šie podávanie inzulínu

Schéma 5.6 | Režim podávania inzulínu s využitím prandiálneho aj bazálneho analógu inzulínu



CDDI – celodenná dávka inzulínu d – deň SJ – sacharidová jednotka TH – telesná hmotnosť

Parciálnu substitúciu prandiálnym inzulínom využívame u pacientov, u ktorých dominujú postprandiálne hyperglykémie, kým bazálnu substitúciu u pacientov s dominanciou hyperglykémie nalačno a pred jedlami. Kompromisným riešením pri odmietaní režimu bazál + bolus je režim s bifázickým (premixovaným) inzulínom v 2 denných podaniach. V prípade bifázických analógov sú možné aj režimy s 3 podaniami bifázického inzulínu.

### 5.4.3 Spôsoby podávania inzulínu

Exogénny inzulín sa podáva do podkožia. Odporúčané miesta na injekciu inzulínu sú brucho a stehno, prípadne (menej vhodné) sedacia časť a nadlaktie. Je potrebné vyhýbať sa injekcii inzulínu do svalu, pretože absorpcia inzulínu zo svalu sa líši podľa aktivity svalu. Neúmyselná intramuskulárna (i.m.) injekcia môže viesť k nepredvídateľnej absorpcii inzulínu a k rôznym účinkom na glykémiu, napr. hypoglykémii, či nadmerným osciláciám. Riziko i.m. podania inzulínu sa zvyšuje u mladších, štíhlych pacientov pri injekcii do končatín a pri používaní neúmerne dlhých ihli. Dĺžka ihly by mala byť individualizovaná a brať do úvahy miesto vpichu, hrúbku kože a podkožného tkaniva. Niektoré práce podporujú použitie kratších ihli (napr. 4–6 mm) ako efektívne a dobre tolerované v porovnaní s dlhšími ihlami, a to aj u obéznych pacientov.

Dôležité je upozorniť pacienta, aby po podaní inzulínu pred vytiahnutím ihly z miesta vpichu narátal 10 sekúnd a aby inzulín nepodával opakovane do rovnakého miesta, ale aby miesta vpichu v príslušnej oblasti striedal, napríklad rotáciou, aby sa predišlo lipodystrofii podkožia ako aj fibrotickým reakciám kože a podkožia, čo následne môže viesť k zmene vlastností vstrebávania inzulínu z príslušného miesta, nepravidelnému vstrebávaniu inzulínu, zvýšenej glykemickovej variabilite a nevysvetliteľným hypoglykemickým epizódami. Pacienti by mali byť poučení o správnom striedaní miest vpichu a o tom, ako rozpoznať a vyhnúť sa oblastiam lipodystrofie.

## 5.5 Liečba inzulínom počas postiniciálnej remisie

Skoro po začatí substitučnej liečby inzulínom dochádza u väčšiny pacientov k postiniciálnej remisii (tzv. honey-moon period), ktorá sa prejavuje poklesom potrebnej dávky inzulínu, resp. začnú sa objavovať hypoglykémie, čo súvisí s dočasným zlepšením vlastnej zvyškovej sekrécie inzulínu. Tento stav môže trvať iba niekoľko týždňov, ale aj 2–3 roky. Treba ho očakávať a každého pacienta adekvátne edukovať. Počas tohto obdobia pacient často potrebuje len minimálne dávky inzulínu, napr. 0,1–0,2 U/kg/deň.

## 5.6 Chronická fáza

Po doznení postiniciálnej remisie sa potreba dávok obyčajne stabilizuje v rozmedzí 0,3–0,7 U/kg telesnej hmotnosti za deň a nemala by presiahnuť 0,8–1,0 U/kg za deň. Ak dávka inzulínu tieto hodnoty prekračuje, spôsob

a okolnosti liečby je potrebné prehodnotiť a vylúčiť možnosť tzv. „preinzulínovania“, t. j. nadmernej liečby inzulínom, čo okrem variability so striedaním hypoglykémii a hyperglykémii môže viesť k indukcii rezistencie na inzulín. V chronickej fáze sa pokračuje v kompletnej substitučnej liečbe s využitím bazálnych a prandiálnych inzulínov v klasických schémach podávania. Preferované sú analógy inzulínu, pri ktorých je nižšie riziko hypoglykémie, menšie riziko prírastku na hmotnosti a voľnejší spôsob podávania, v zmysle času podania. Pri prandiálnych analógoch je možné inzulín a jedlo podať s variáciou  $\pm 1$  hodina, bez významnejšieho dôsledku na kontrolu glykémii. Pri bazálnych analógoch inzulínu, obzvlášť pri tzv. druhogeneračných prípravkoch, ako je inzulín degludek a inzulín glargín 300 U/ml, je okrem výhody nižšieho rizika hypoglykémie aj možnosť podania s variáciou až  $\pm 2$  hodiny. Pre využitie analógov inzulínu ako liečby hradenej zo zdravotného poistenia je potrebné splniť znenie indikačného obmedzenia (kap. 30.1, s. 270n).

Optimálny univerzálny bazálny inzulín nejestvuje. Výber konkrétneho bazálneho inzulínu závisí od situácie, ktorú riešime. Ak sú bazálne, resp. preprandiálne glykémie vyrovnané, volíme inzulíny s vyrovnaným účinkom (glargín, degludek). Rovnako postupujeme, ak riešime hypoglykémie (obzvlášť nočné) a nadmerné vnútrodenné alebo medzidenné oscilácie glykémii, pri ktorých sa preferujú inzulíny s najnižšou glykemickou variabilitou, ako sú glargín 300 U/ml a degludek. Ak dominujú hyperglykémie nad ráno, vhodným riešením je inzulín detemir.

Výber prandiálneho inzulínu závisí od spôsobu stravovania a denných aktivít. Pri príjme potravy 3-krát denne sa uprednostňujú prandiálne analógy, resp. ultrarýchle pôsobiace prandiálne analógy, ktoré svojim profilom účinku dokonalejšie napodobňujú fyziologickú prandiálnu sekréciu inzulínu. Pri uprednostnení príjmu potravy 6-krát denne sa používa inzulín regulár.

### 5.6.1 Zriedkavejšie režimy podávania inzulínu

Rôzne atypické režimy podávania inzulínu používame u pacientov, u ktorých sa pomocou základných režimov nedarí dosiahnuť intenzívne kritériá. Výber režimu je individuálny a závisí od dominujúceho problémového obdobia.

### 5.6.2 Režim 3-krát prandiálny analóg + 2-krát bazálny analóg

Aj keď účinok bazálnych analógov zvyčajne trvá 20–42 hod, takže stačí jedno denné podanie, u niektorých pacientov je zrejme potreba podania v dvoch denných dávkach. Sú to pacienti, u ktorých pri jednom podaní večer pred spaním síce vyriešime ranné hyperglykémie, pretrvávajú však hyperglykémie pred večerou. Inú skupinu tvoria pacienti, ktorí v priebehu dňa vyžadujú odlišnú intenzitu bazálnej substitúcie než počas noci. Napokon keďže trvanie účinku (pri inzulíne detemir) je ovplyvnené aj dávkou podaného inzulínu, pri nižších dávkach sú obyčajne potrebné dve podania, kým pri vyšších dávkach stačí jedno podanie.

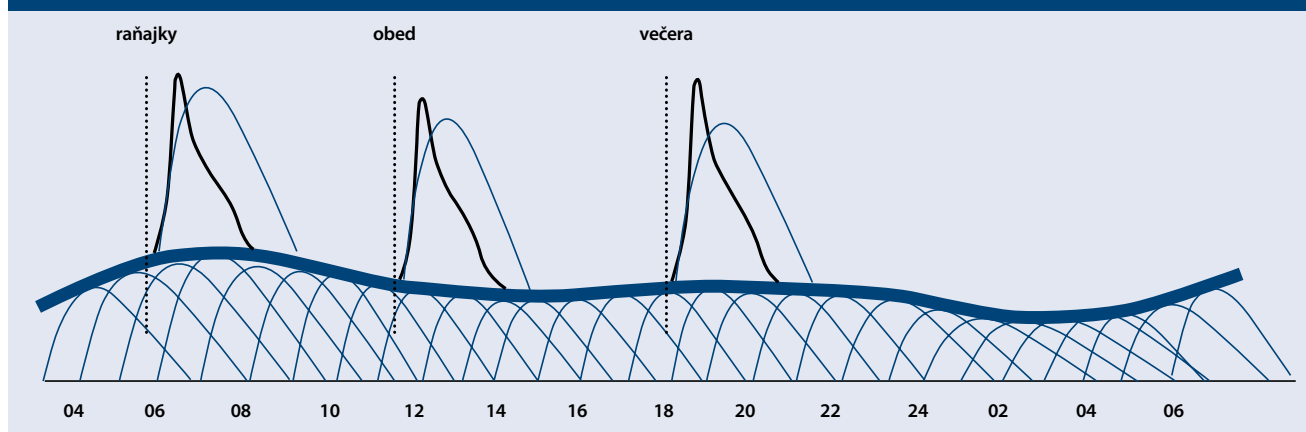
## 5.7 Režim podávania inzulínu pomocou inzulínovej pumpy

Podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (IP) sa využíva u pacientov, u ktorých sa pomocou režimov s klasickým depotným podávaním inzulínu nedarí dosiahnuť cieľové hodnoty glykemickej kontroly (indikčné obmedzenie, *kap. 30.2, s. 275*). IP umožňuje kontinu-

álne podávanie inzulínu v malých, opakovaných, vopred naprogramovaných dávkach, alebo automamicky upravených dávkach, algoritmom, podľa výsledkov merania glykémie zo spriahnutého senzora.

Dávky sa zvyčajne programujú v hodinových intervaloch a umožňujú vymodelovať optimálnu bazálnu substitúciu. Inými slovami, kým pri depotnom podávaní sa

Schéma 5.7 | Princíp vymodelovania optimálnej bazálnej potreby inzulínu



Tab. 5.7 | Indikácie pre liečbu CSII

indikácia	definícia indikácie
hypoglykémia	najmenej 3 dokumentované (denník pacienta) hypoglykémie < 2,8 mmol/l <i>alebo</i> s viac ako 1 ťažkou hypoglykémiou v priebehu posledných 3 mesiacov <i>alebo</i> so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie <i>alebo</i> nespoznané, nedokumentované asymptomatické hypoglykémie odhalené pomocou CGMS, <i>resp.</i> iPro situácie, ktoré akcentujú vhodnosť indikácie IP: nočné hypoglykémie nespoznané, asymptomatické, hypoglykémie hypoglykémie, ktoré vedú k výrazným kontraregulačným osciláciám a labilitě syndróm nevedomovania si hypoglykémii hypoglykémie pri vysokej citlivosti organizmu na zmeny dávok inzulínu, čo významne sťažuje titráciu dávok inzulínu (pri vysokej citlivosti organizmu na fyzickú aktivitu, pri chronických poruchách trávenia) pri poruchách kontraregulačných mechanizmov (endokrinné poruchy)
hyperglykémie s $HbA_{1c} > 8,0\%$ (podľa DCCT metodiky)	napriek použitiu inzulínového analógu po dobu minimálne 6 mesiacov: opakovaný (min. 2-krát v týždni) významný vzostup glykémie > 10 mmol/l – ráno pred raňajkami alebo pred večerou alebo počas noci (dokumentované denníkom pacienta) efekt liečby musí byť potvrdený pomocou predošlého odskúšania servisnou pumpou
variabilita glykémii	napriek použitiu inzulínového analógu po dobu minimálne 6 mesiacov: opakované (min. 1-krát v týždni 2 týždne po sebe, alebo 3-krát za mesiac) <i>alebo</i> výrazné vnútrodenné oscilácie glykémii presahujúce rozmedzie 3,5-13,0 mmol/l, <i>alebo</i> variabilita bazálnych glykémii (medzidenné variácie glykémie nalačno alebo pred večerou presahujúce rozmedzie 4-9 mmol/l)
potreba dosiahnutia veľmi tesnej glykemickej kontroly bez rizika hypoglykémie a oscilácií glykémie	situácie, ktoré akcentujú vhodnosť indikácie IP: tehotenstvo príprava na otehotnenie po transplantácii orgánov pacienti so zvýšeným mortalitným rizikom (pacienti, ktorí prekonalí KV-príhodu alebo cievnu mozgovú príhodu) predčasný výskyt diabetickej retinopatie <i>alebo</i> nefropatie alebo ťažkej neuropatie s klinickými prejavmi (bolesť) <i>alebo</i> následkami (diabetická noha) po menej ako 5 rokoch trvania DM <i>alebo</i> rýchla progresia komplikácií

CGMS – systém pre kontinuálne monitorovanie glukózy/Continuous Glucose Monitor System DM – diabetes mellitus IP – inzulínová pumpa KV – kardiovaskulárny



bazálny inzulín podáva v 1 až 2 podaniach pod kožu, odkiaľ sa v priebehu dňa postupne uvoľňuje podľa farmakokinetických charakteristík príslušného prípravku, v prípade inzulínovej pumpy je „depo“ inzulínu v pumpe, odkiaľ sa postupne aplikuje do podkožia v pulzných intervaloch, pričom ich intenzitu (dávku) je možné individuálne naprogramovať („vymodelovať“), **schéma 5.7**.

Pomocou pumpy si pacient aplikuje aj prandiálne bolusy. Liečba pomocou inzulínovej pumpy je indikovaná najmä u pacientov s častým výskytom hypoglykémii, výraznými alebo náhodnými/nepravidelnými osciláciami glykémii, rezistentným down-fenoménom, u pacientov, u ktorých je nevyhnutná intenzívna glykemická kontrola s minimálnym rizikom hypoglykémie a oscilácií glykémie (počas gravidity, po transplantácii orgánov, po niektorých kardiovaskulárnych výkonoch a pod) a ďalších (**tab. 5.7**).

Preferovanými inzulínmi do IP sú prandiálne analógy (lispro, aspart, glulizín) a ich zrýchlene účinkujúce varianty – ultrarýchlo účinkujúce analógy FiAsp (na báze inzulínu aspart) a URLI (na báze inzulínu lispro). Analógy lispro, aspart a glulizín je možné používať aj počas gravidity. Podľa SPC je však pri inzulíne glulizín len obmedzené množstvo údajov o použití u gravidných žien. Pri predpisovaní gravidným ženám sa má preto zvýšiť opatrnosť.

### 5.7.1 Postup pri nastavovaní na inzulínovú pumpu

Iniciálna dávka sa vypočíta tak, že od pôvodnej celodennej dávky inzulínu (CDDI) sa odráta 0–20 % a zvyšok sa rozdelí na bazálnu (40–50 %) a prandiálnu substitúciu (50–60 %). Dávka určená na bazálnu potrebu sa rozdelí do 24-hodinových intervalov tak, aby sa podobala fyziologickej sekrécii (2 denné maximá a 2 denné minimá, **schéma 5.2**). Prepočet sa robí pomocou softvéru, ale dá sa urobiť aj „ručne“, čo je však zdĺhavejšie.

### 5.7.2 Doladovanie dávok (titrácia)

Jednotlivé hodinové dávky sa titrujú podľa preprandiálnych glykémii v glykemickom profile tak, že rýchlosť (dávka) inzulínu sa zvýši/zníži o 0,1 U/hod počas 2–3 hod pred problémovým obdobím. Napríklad, ak je vysoká hodnota glykémie pred obedom, dávku podávania zvý-

šime o 0,1 U od 09:00 hod, resp. od 10:00 hod do 12:00 hod, čo súvisí s vrcholom a trvaním submaximálneho účinku podávaného prandiálneho analógu, ktorý sa objavuje medzi 1.–3. hodinou po podaní. Titráciu dávok výrazne urýchľuje súčasné použitie CGM, ktoré dokáže odhaliť viaceré „skryté“ problémové miesta, napr. pokles koncentrácie glukózy v IST s následným kontraregulačným vzostupom, výrazné vnútrodenne a medzidenne oscilácie koncentrácie glukózy v IST a pod. Dávka určená na prandiálnu substitúciu (50–60 %) sa rozdelí rovnomerne v pomere 20 % z celkovej dennej dávky pred raňajkami, 20 % pred obedom a 20 % pred večerou (resp. podľa obsahu sacharidov pri jednotlivých jedlách v pomere 10–15 g sacharidov, t. j. 1–1,5 sacharidových jednotiek na 1 U inzulínu) a následne sa titrujú podľa podobných princípov ako pri aplikácii inzulínu pomocou inzulínového pera. Pumpu možno dočasne (do 2 hod) odpojiť (napr. počas plávania a pod), predtým je však potrebné zvýšiť rýchlosť (dávku) podávania inzulínu počas 2–3 hod pred odpojením na približne 2-násobok, aby sa vytvorilo určité depo inzulínu, a glykémiu následne prekontrolovať. Doladovanie dávok na bežné denné podmienky pacienta môže trvať rôzne dlho, pričom po iniciálnom vystabilizovaní glykémii (najmä nočnej potreby) v centre možno s úpravami ďalej pokračovať v domácich podmienkach. Počas nastavovania je možné naprogramovať viacero bazálnych režimov podľa rôznych podmienok (napr. obdobie pracovného týždňa, režim počas voľných dní, tréningový režim u športovca a pod). Základnou požiadavkou pred indikáciou liečby pomocou inzulínovej pumpy je medicínska indikácia a splnenie indikačných obmedzení (**tab. 5.7**). Podmienkou je tiež predošlá edukácia a adhérenca (spolupráca) pacienta. Selfmonitoring glykémii by mal byť dokumentovaný.

### 5.7.3 Inzulínová pumpa s funkciou AHCL, LGS alebo PLGM

Najmodernejšie inzulínové pumpy sú okrem predprogramovaného dávkovania inzulínu schopné spolupracovať aj s kontinuálnym monitorovaním koncentrácií glukózy v IST a podávanie inzulínu prispôbiť aktuálnym hodnotám koncentrácií glukózy v IST, resp. trendu vývoja koncentrácií glukózy v IST, a tak reagovať na hroziaci pokles (alias

**Tab. 5.8 | Základné delenie inzulínových púmp používaných aktuálne na Slovensku**

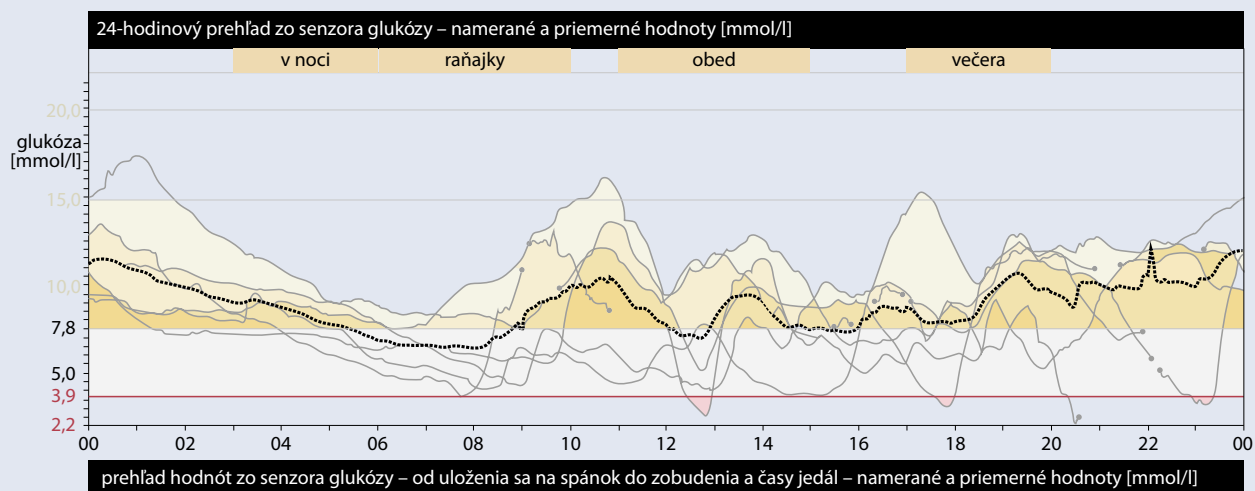
pumpy spolupracujúce s glukózovým senzorom s algoritmom AHCL	pumpa inzulínová t:slim X2
	pumpa inzulínová MiniMed 780G
pumpy spolupracujúce s glukózovým senzorom s algoritmom PLGM/LGS	pumpa inzulínová MiniMed 640G
	Medtronic Minimed Paradigm 554
	Medtronic Minimed Paradigm 754
pumpy so základnými funkciami, ktoré nedokážu komunikovať a aktívne odpovedať na údaje z glukózového senzora	pumpa inzulínová Accu-Chek Insight
	pumpa inzulínová Accu-Chek Spirit Combo
	pumpa inzulínová EQUIL
	pumpa inzulínová infúzna DANA Diabecare RS
	pumpa DANA DIABECARE R D92325

**AHCL** – Advanced Hybrid Closed Loop system **PLGM/LGS** – Predictive Low Glucose Management/Low Glucose Suspend



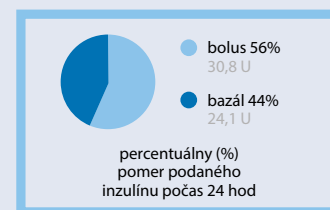
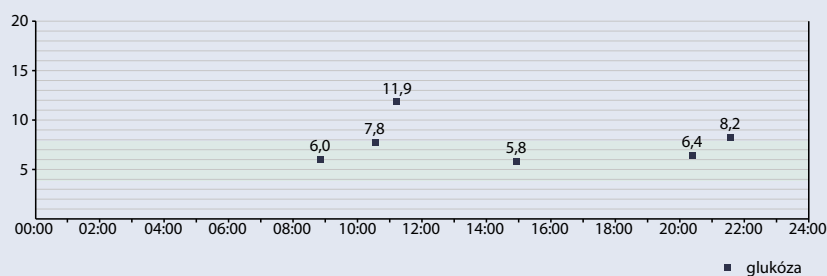
**Obr. 5.1 | Komplexný obraz o priebehu glykémie počas dňa prináša CGM (5.1.1), s CGM je možné spriahnuť pumpu s funkciou PLGM (5.1.2) a schéma bezdrôtového prenosu dát (5.1.3) – príklady grafického zaznamenania glykémie a dávkovania inzulínov a spôsobu fungovania týchto systémov rôznych výrobcov**

5.1.1

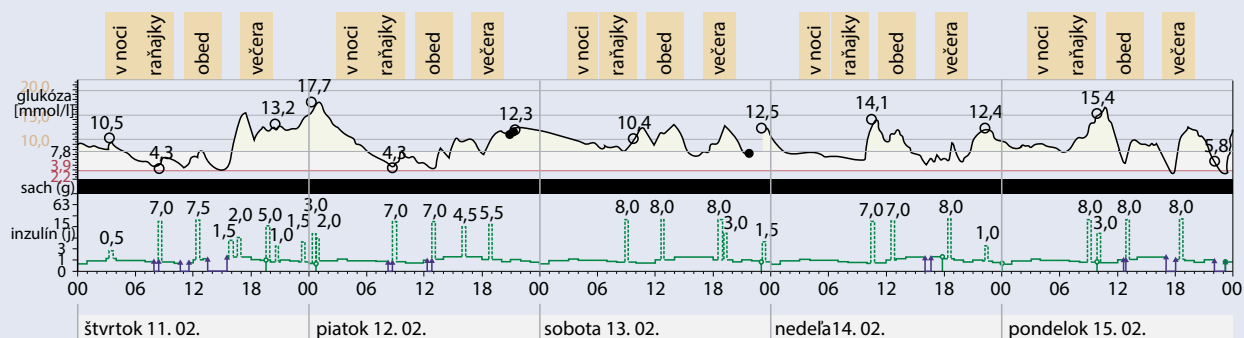


5.1.1

hodnoty zo senzora v momente kalkulovania bolusu (24 hod.)



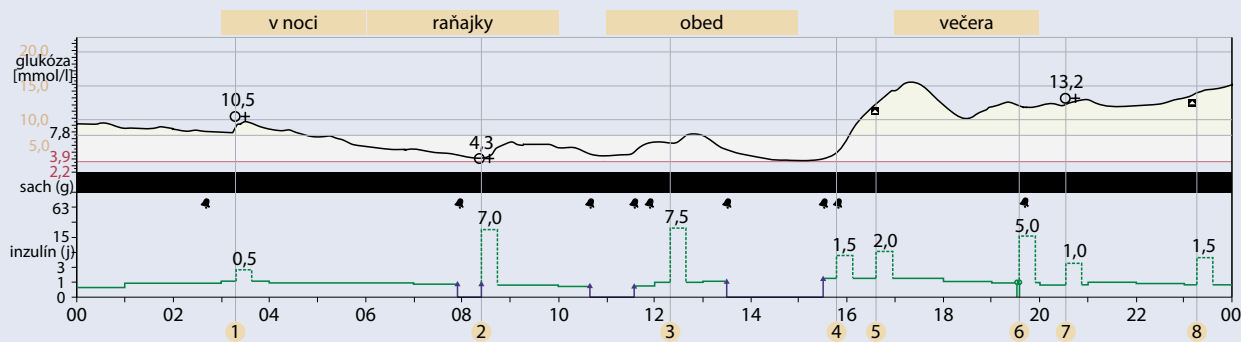
5.1.2



CGM – kontinúálny monitoring glykémie/Continuous Glucose Monitoring system PLGM – Predictive Low Glucose Management

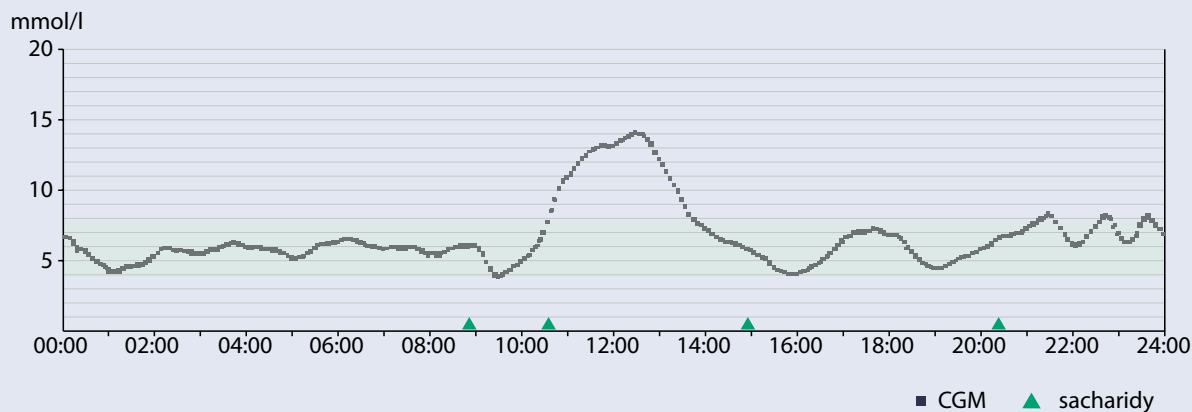
**Obr. 5.1 | Komplexný obraz o priebehu glykémie počas dňa prináša CGM (5.1.1), s CGM je možné spriahnuť pumpu s funkciou PLGM (5.1.2) a schéma bezdrôtového prenosu dát (5.1.3) – príklady grafického zaznamenávania glykémie a dávkovania inzulínov a spôsobu fungovania týchto systémov rôznych výrobcov**

## 5.1.1



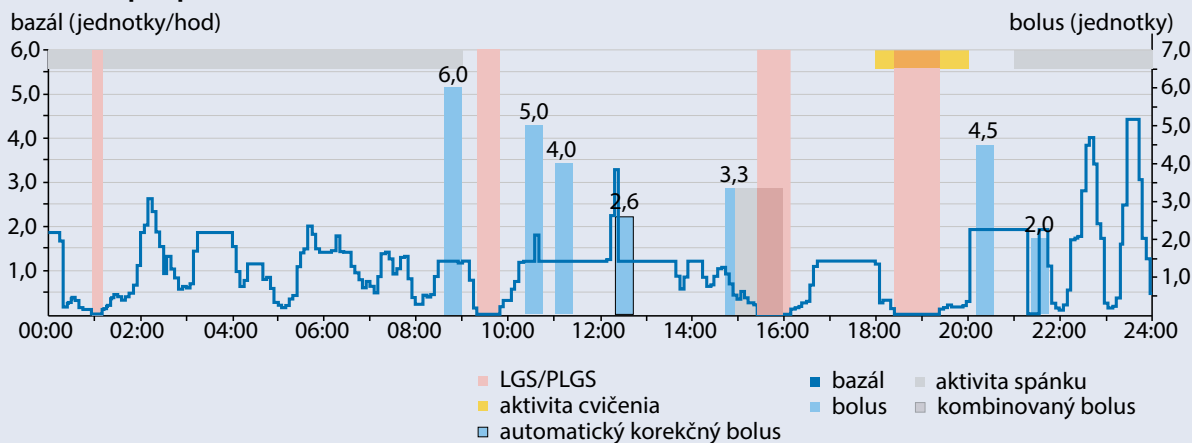
## 5.1.1

## merenia CGM Dexcom G6 (24 hod)



## 5.1.2

## inzulínová pumpa TANDEM t:slim X2 – sumár (24 hod)



**Obr. 5.1 | Komplexný obraz o priebehu glykémie počas dňa prináša CGM (5.1.1), s CGM je možné spriahnuť pumpu s funkciou PLGM (5.1.2) a schéma bezdrôtového prenosu dát (5.1.3) – príklady grafického zaznamenávania glykémie a dávkovania inzulínov a spôsobu fungovania týchto systémov rôznych výrobcov (pokračovanie)**

## 5.1.3.1



CGM – kontinuálny monitoring glykémie/Continuous Glucose Monitoring system

hypoglykémii) a najnovšie aj na hroziaci vzostup (alias hyperglykémii) koncentrácie glukózy v IST. Tieto pumpy sú vybavené funkciou AHCL (Advanced Hybrid Close Loop system – technicky najvyspelejší systém, ktorý obsahujú pumpy t:slim X2 a MiniMed 780G). Funkcia pumpy tak automaticky riadi podávanie bazálneho inzulínu. Aktívnym zastavením podávania inzulínu v prípade trendu nadmerného poklesu koncentrácie glukózy chráni pred hypoglykémii, a naopak aktívnym pridávaním „korekčných bolusov“ v prípade trendu k nadmernému vzostupu koncentrácie glukózy v IST chráni pred hyperglykémii. Táto funkcia má neoceniteľnú hodnotu najmä u pacientov s výraznými idiopatickými vnútrodnými, ale aj medzi dennými variáciami glykémie, ktoré sa zatiaľ nedajú zvládnuť žiadnym iným spôsobom. Systém PLGM (Predictive Low Glucose Management – prediktívny systém riadenia nízkej hladiny glukózy) je oproti AHCL technicky „starší“ systém, ktorý síce rovnako reaguje na údaje zo senzora, riadi však len manažment predchádzania hypoglykémii tým, že v prípade hroziacej hypoglykémie dočasne pozastaví podávanie inzulínu. Najstarší ochranný systém LGS (Low Glucose Suspend – funkcia automatického zastavenia podávania inzulínu v prípade hypoglykémie) reaguje zastavením podávania inzulínu v prípade signálu zo senzora o dosiahnutí hypoglykémie (podľa nastavenia). Nastavovanie špecifických funkcií jednotlivých púmp podľa funkcií (napr. nastavenie prahovej hodnoty nízkej hladiny, cieľová hodnota a pod) závisí od príslušnej pumpy. Prehľad inzulínových púmp používaných aktuálne na Slovensku prináša tab. 5.8, s. 37. Hradená liečba pomocou inzulínovej pumpy podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Pacienti sa na liečbu pomocou inzulínovej pumpy nastavujú v centrách a niektorých ambulanciách.

Minimálne 6 mesiacov po nastavení je pacient sledovaný aj v centre/špecializovanej ambulancii, a to po 1., 3. a 6. mesiaci od nastavenia liečby. Pre pokračovanie indikácie po skončení životnosti pumpy (4 roky) musí byť potvrdené zlepšenie metabolickej kontroly v parametroch, pre ktoré bola pumpa indikovaná.

#### centrá pre dospelých pacientov

- Diabetologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa
- I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré mesto, Bratislava
- V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
- I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin
- IV. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

#### centrá pre detských pacientov

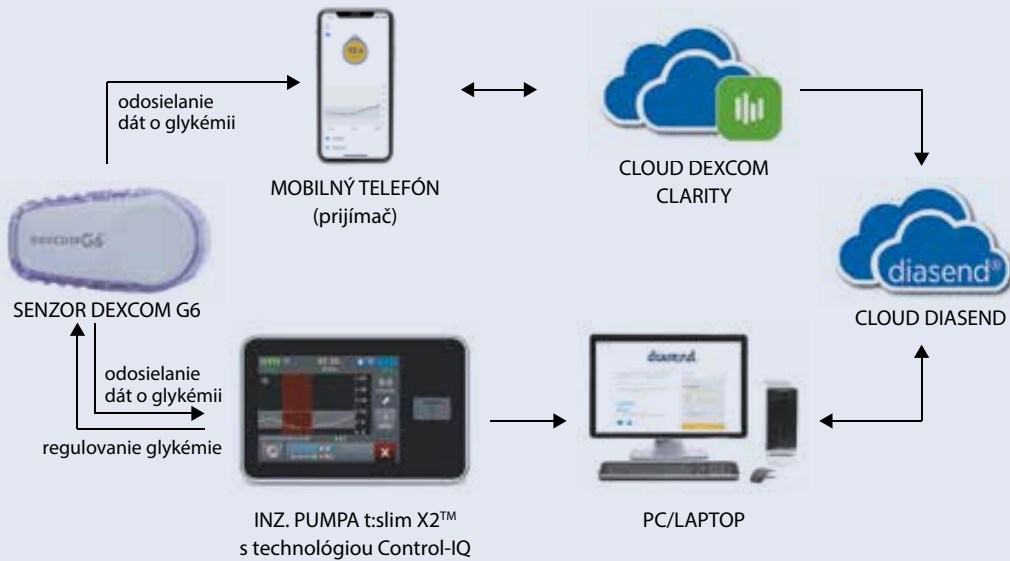
- Detské oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa
- Detské diabetologické centrum SR, I. detská klinika DFNSP, Bratislava
- Klinika detí a dorastu, Regionálne detské diabetologické centrum DFNSP, Košice
- Klinika detí a dorastu, Regionálne detské diabetologické centrum UN Martin

## 5.8 Kontinuálny monitoring koncentrácií glukózy

Kontinuálny monitoring koncentrácií glukózy (CGM) v intersticiálnej tekutine (IST), prináša komplexný obraz o priebehu regulácie metabolizmu glukózy počas dňa (obr. 5.1, tab. 5.9). Zoznam a limity pre zdravotné pomôcky súvisiace so CGM uvádza kap. 30.2, s. 275n.

**Obr. 5.1 | Komplexný obraz o priebehu glykémie počas dňa prináša CGM (5.1.1), s CGM je možné spriahnuť pumpu s funkciou PLGM (5.1.2) a schéma bezdrôtového prenosu dát (5.1.3) – príklady grafického zaznamenania glykémie a dávkovania inzulínov a spôsobu fungovania týchto systémov rôznych výrobcov (pokračovanie)**

5.1.3.2



Kontinuálny monitoring glykémii sa najčastejšie odporúča:

- ako diagnostická metóda v súvislosti s hľadáním príčín neuspokojivej glykemickej kontroly (hľadanie nepoznaných/skrytých hypoglykémii, nadmerných oscilácií, vzťahov glykémie k rôznym aktivitám, terapeutickým výkonom (napr. počas dialýzy) a pod
- ako súčasť terapeutického režimu kontinuálneho podávania inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (CSII) s funkciou LGS, PLGM alebo AHCL
  - pacienti s rizikom náhlej smrti alebo závažných morbiditných dôsledkov ako IM, CMP, závažné arytmie, epiparoxysmy, pády, úrazy, a pod, v súvislosti s ťažkou hypoglykémiou, alebo výraznými osciláciami glykémii, ako sú pacienti so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie alebo opakovanými ťažkými hypoglykémiami, pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, pacienti s výraznými vnútrodennými osciláciami glykémii alebo medzidennými variáciami glykémii, ktorých stav okrem ochrany

pred hypoglykémiou vyžaduje opakované korekčné bolusy a úpravy dávkovania bazálneho inzulínu

- pacienti, u ktorých je potrebná čo najtesnejšia glykemická kontrola (t. j. čo najviac sa priblížiť k normálnym hodnotám glykémie) bez rizika hypoglykémie a výrazných oscilácií glykémie s cieľom dosiahnutia odporúčaných cieľov TIR (Time In Range), ako sú tehotné ženy s potrebou liečby inzulínom, ženy v predkoncepčnej príprave, deti do veku 18 rokov (+ 365 dní), pacienti po orgánovej transplantácii, po CMP, s rizikom vzniku závažných arytmií a pod
- pacienti s cieľom dosiahnutia zlepšenia glykemickej kontroly, čo sa nedarí riešiť bežným spôsobom napriek adekvátnej spolupráci pacienta a adhenecii k liečbe

Opakovane bolo dokázané, že CGM prispieva k významne lepšej kontrole glykémii u pacientov, ktorí ho používajú.

**Tab. 5.9 | Základné delenie glukózových senzorov používaných aktuálne na Slovensku**

glukózové senzory pre real-time CGM (rtCGM) spolupracujúce s inzulínovou pumpou so systémom AHCL, aktuálne technologicky najvyspelejšie senzory	Dexcom G6 Guardian 3
glukózové senzory pre real-time CGM (rtCGM) spolupracujúce s inzulínovou pumpou so systémom LGS/PLGM	EnLite Dexcom G6 Guardian 3
glukózové senzory pre real-time CGM (rtCGM) so základnými funkciami, ktoré <b>nedokážu</b> komunikovať s inzulínovou pumpou	GluNovo GlucoMen Day
glukózové senzory pre intermitentné (flash) skenovanie (isCGM) a pre real-time CGM (rtCGM), ktoré <b>nedokážu</b> komunikovať s inzulínovou pumpou	FreeStyle Libre (aktuálne prebieha kategorizácia)

AHCL – Advanced Hybrid Closed Loop system CGM – kontinuálny monitoring glykémie/Continuous Glucose Monitoring system

PLGM/LGS – Predictive Low Glucose Management/Low Glucose Suspend

## 5.9 Transplantácia pankreasu a Langerhansových ostrovčiek

Transplantácia pankreasu a transplantácia izolovaných Langerhansových ostrovčiek sú v súčasnosti jediné liečebné metódy, ktoré dokážu u pacientov s DM1T dlhodobo navodiť fyziologické hladiny glukózy v krvi bez rizika hypoglykémie a zmierniť mikrovaskulárne komplikácie DM1T. Po úspešnej transplantácii je možné ihneď ukončiť liečbu inzulínom. Transplantáciu pankreasu ani Langerhansových ostrovčiek však zatiaľ nemožno považovať za bežné terapeutické metódy, ale ešte stále viac za individuálny prístup v indikovaných prípadoch. Pacienti, ktorí absolvovali transplantáciu vyžadujú celoživotnú imunosupresiu, aby sa zabránilo odmietnutiu štepu alebo opätovnej autoimunitnej deštrukcii ostrovčiek. Vzhľadom na potenciálne nepriaznivé účinky imunosupresívnej liečby by mala byť transplantácia pankreasu vyhradená pre pacientov s DM1T, ktorí podstupujú súčasnú transplantáciu obličiek, po transplantácii obličiek, alebo pre pacientov s opakovanou ketoacidózou alebo ťažkou hypoglykémiou napriek štandardnej liečbe vrátane CSII s využitím senzorov, a to z dôvodu nežiaducich účinkov imunosupresívnej liečby, keď benefit súvisí najmä s transplantáciou obličiek. Ide o metódu pre pacienta pomerne náročnú, a to technicky, imunologicky, ale hlavne z hľadiska náročnosti na darcu (okrem imunologických požiadaviek je náročná požiadavka na „čerstvosť“ orgánu). Náročná je aj celá organizácia výkonu: chirurgicky – spôsob vyvedenia tráviacich štiav (vyvádzajú sa do močového mechúra alebo do čreva), s nutnosťou už spomutej imunosupresívnej liečby, ktorá znižuje obranyschopnosť so všetkými dôsledkami a rizikami (vrátane vyššieho rizika nádorov) ako aj možnými toxickými prejavmi.

Transplantácia samotných izolovaných Langerhansových ostrovčiek sa na Slovensku v súčasnosti nerobí. Väčšie skúsenosti (od roku 2005) majú v Českej republike (IKEM, Praha). Bunky sa po predošlej náročnej a zložitej izolácii implantujú do pečene, a to prostredníctvom portálnej žily. Výhodou pre pacienta je teda neporovnateľne jednoduchší zákrok a skutočnosť, že odpadá problém s vyvedením exokrinnnej časti pankreasu, ktorá tvorí tráviace šťavy, a tiež že výkon možno viackrát zopakovať. Dlhodobé výsledky glykemickej kontroly bez potreby exogénneho inzulínu sú však horšie než v prípade transplantácie celého pankreasu. Navyše, aj tu je potrebná imunosupresívna liečba so všetkými nežiadúcimi dôsledkami. Výkony teda nie sú vhodné pre každého pacienta, ale práve naopak pre pacientov, u ktorých sa ochorenie nedá dostatočne kontrolovať štandardnou liečbou a časté hyperglykémie alebo hypoglykémie pacienta ohrozujú na živote. Problémom u pacientov DM1T je aj, že ide o autoimunitné ochorenie, pri ktorom organizmus útočí na vlastné štruktúry, v tomto prípade na B-bunky pankreasu. Transplantovaný pankreas, resp. Langerhansove bunky sú teda vystavené jednak „bežnej“ postransplantačnej imunitnej reakcii – rejekcii, ktorou sa organizmus snaží odvrhnúť transplantát, jednak autoimunitnému útoku proti samotným B-bunkám. Skúšajú sa metódy, pri ktorých sa

ostrovčiky (B-bunky) „ukrývajú“ do kapsúl z polymérnych membrán, ktoré zabezpečujú ich výživu a funkcie a súčasne by ich mali chrániť pred imunitným tokom a znížiť požiadavky na imunosupresívnu liečbu. Zatiaľ je však pre hodnotenie týchto postupov málo skúseností.

## 5.10 Sprievodné autoimunitné ochorenia

Vzhľadom k tomu, že DM1T je autoimunitne podmienené ochorenie, odporúča sa krátko po jeho diagnostikovaní pátrať aj po prítomnosti iných autoimunitných ochorení a zrealizovať skrining na prítomnosť dysfunkčných autoimunitných ochorení štítnej žľazy a celiakie a následný periodický skrining. Okrem autoimunitných ochorení štítnej žľazy a celiakie sa u pacientov s DM1T častejšie vyskytujú aj iné autoimunitné ochorenia ako je Addisonova choroba (primárna nedostatočnosť nadobličiek), autoimunitná hepatitída, autoimunitná gastritída, dermatomyozitída či myasthenia gravis. Prvostupňovým príbuzným pacientov by malo byť odporúčané testovanie na autoprotilátky proti antigénom ostrovčiek, na včasnú diagnostiku predklinického DM1T.

**Skrining na autoimunitné ochorenia štítnej žľazy** zahŕňa vyšetrenie autoprotilátok proti tyreoglobulínu, proti tyreoperoxidáze a TSH. Ak sú hodnoty normálne, kontrolné vyšetrenie sa realizuje každé 1–2 roky, alebo skôr, ak má pacient pozitívne protilátky proti štítnej žľaze, alebo sa u neho objavia príznaky naznačujúce dysfunkciu štítnej žľazy, zväčšenie štítnej žľazy alebo inak nevyvetliteľnú variabilitu glykémii.

**Skrining na celiakiu** zahŕňa hodnotenie autoprotilátok IgA na tkanivovú transglutaminázu (tTG) s dokumentáciou normálnych hladín celkového sérového IgA, alebo IgG na tTG a deamidované protilátky proti gliadínu, ak je IgA nedostatočný. Skrining sa opakuje do 2 rokov od diagnostikovania DM1T a potom znova po 5 rokoch. Pacienti s potvrdenou celiakiou by mali byť liečení bezlepkovou diétou, aby sa predišlo komplikáciám; mali by tiež konzultovať s dietológom, ktorý má skúsenosti s liečením cukrovky a celiakie.

## 5.11 Budúcnosť a perspektívy

Okrem pokrokov v inzulínoterapii (nové inzulíny s farmakokinetikou lepšie napodobňujúcou fyziologickú sekréciu inzulínu) alebo i inzulínových púmp s hybridnou slučkou (AHCL) prebieha v súčasnosti viacero klinických štúdií zameraných aj na ďalšie možnosti terapeutického pôsobenia, ktoré hodnotia efekt imunomodulačnej liečby, napr. monoklonálnych protilátok antiCD3, antiCD20 (rituximab), antiIL1 (kanakinumab), antiIL1R (anakinra), antiIL21, antiIL2, modulácie aktivity regulačných T-buniek antitymocytoým globulínom, CTLA4 Ig (abatacept), kostimulačného blokátora T-buniek a hydroxychlorochinu, efektu extraktov pupočníkovej krvi, kmeňových buniek a ich mobilizácie, vystavením imunitného systému nanočasticiam potiahnutým pankreatickými peptidmi, ktoré sú naviazané na hlavný proteín histokompatibilného komplexu triedy II, inkretínmi, inhibítormi SGLT2, enkapsuláciou B-buniek, a ďalšími postupmi.



## 6 Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu

Emil Martinka, Ivan Tkáč, Marián Mokáň, Katarína Rašlová, Ľubomíra Fábryová, Peter Galajda, Zbynek Schroner, Silvia Dókušová, Barbara Martinková, Viera Doničová, Jozef Lacka

### 6.1 Úvod

Všetci pacienti s diabetes mellitus 2. typu patria do starostlivosti diabetológa. Pacienti vo veku do 18 rokov  $\pm$  365 dní patria do starostlivosti detského diabetológa a endokrinológa. Úlohou diabetológa, resp. detského diabetológa a endokrinológa, je skrining, prevencia, diagnostika a diferenciálna diagnostika, dispenzarizácia, vytvorenie stratégie liečebného plánu a pravidelné kontroly jeho napĺňania, vstupná a pokračujúca edukácia, pátranie po komplikáciách, ich prevencia a liečba, pátranie po pridružených predovšetkým kardiovaskulárnych (KV), renálnych, hepatálnych a endokrinných ochoreniach, poruchách výživy a spolupráca s inými špecialistami, s ktorými sa starostlivosť prelieňa.

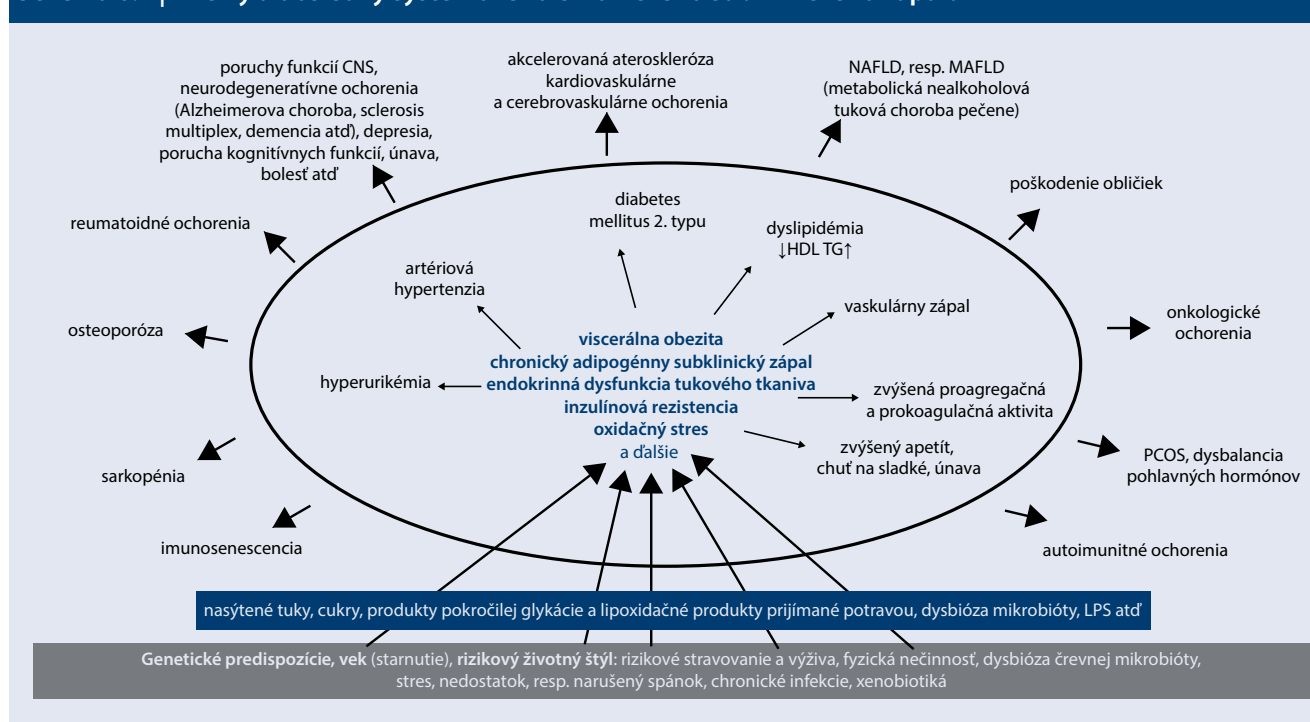
Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je veľmi časté a závažné ochorenie, ktoré vedie k poškodeniu prakticky všetkých tkanív a orgánových systémov ľudského organizmu. Diagnóza DM2T býva mnohokrát oneskorená, preto niektoré dôsledky môžu byť prítomné už v čase diagnózy, čo zhoršuje možnosť ich prevencie a liečby. Ide o veľmi komplexné ochorenie, pri ktorom sa okrem porúch metabolizmu glukózy prejavujú aj ďalšie poruchy intermediárneho metabolizmu. V rozvoji ochorenia zohráva dôležitú úlohu viscerálna obezita s endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva a chronickým adipogénnym a vaskulárnym subklinickým zápalom, inzulí-

novou rezistenciou a oxidačným stresom, ktoré sa ukazujú ako dôležité patogenetické súčasti aj pri rozvoji komplikácií a pridružených kardiovaskulárnych, renálnych, onkologických a iných ochoreniach (schéma 6.1). DM2T sa združuje s dyslipidémiou, artériovou hypertenziou, dysfunkciou endotelu, zmenami cievnej reaktivity, zvýšenou proagregačnou a prokoagulačnou aktivitou, hyperurikémiou a mnohými ďalšími patofyziologickými poruchami zúčastňujúcimi sa na urýchlení procesu aterosklerozy, poškodení obličiek, rozvoji nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD), poruchách kognitívnych funkcií, rozvoji neurodegeneratívnych ochorení a iných ochoreniach často doprevádzajúcich DM2T. Glukotoxičita, lipotoxičita a iné dôsledky rozvinutého DM2T následne navodzujú ďalšie poruchy, ako sú znížený inkretínový efekt, poruchy sekrécie inzulínu a viaceré poruchy na úrovni buniek rôznych orgánov a ich poškodenie.

Na komplexnom „podhubí“ iniciálnych porúch sa okrem genetickej predispozície, starnutia a rizikového životného štýlu podieľa aj dysbióza črevnej mikrobióty, chronické infekcie, nedostatok spánku či xenobiotiká (schéma 6.1).

Situáciu pri klinickom vedení DM2T komplikuje aj skutočnosť, že nejde o jedno ochorenie, ale o heterogénnu skupinu, keď na vzostupe glykémie a ďalších prejavoch sa podieľa viacero patofyziologických mechanizmov na

Schéma 6.1 | Príčiny a dôsledky systémového chronického subklinického zápalu



LPS – lipopolysacharidy NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene/Non-Alcoholic Fatty Liver Disease PCOS – syndróm polycystických ovárií/ Polycystic Ovary Syndrome TAG – triacylglycerol

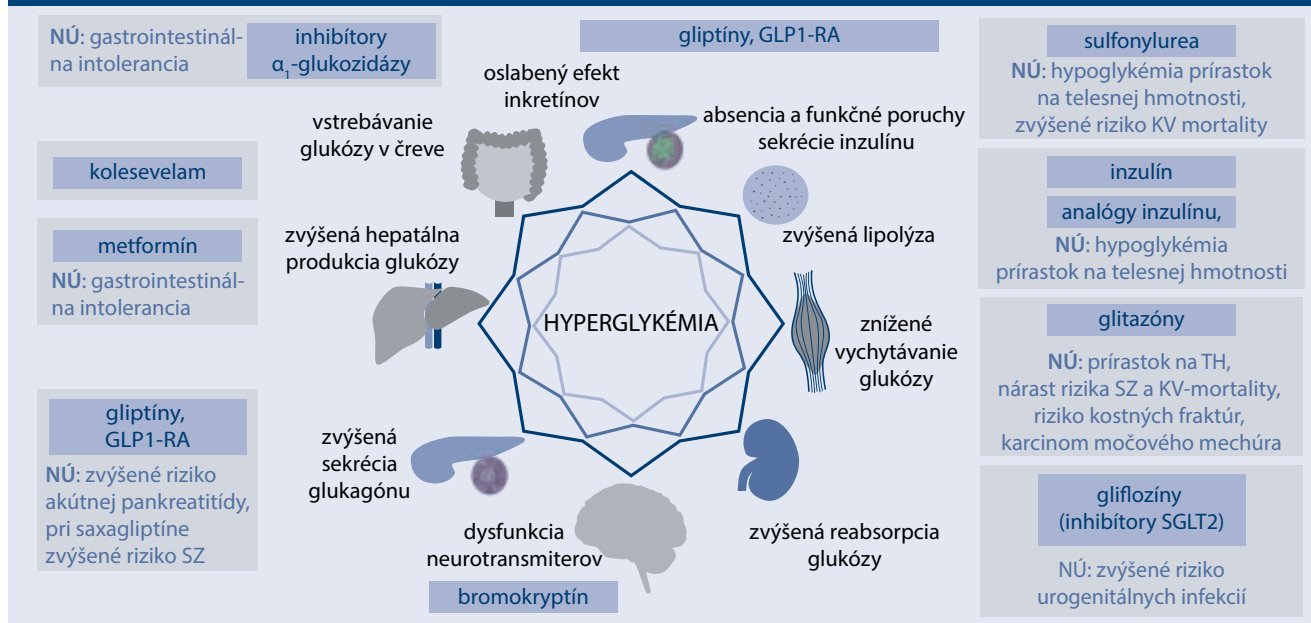


úrovni viacerých orgánov, v rôznom pomere zastúpenia (schéma 6.2). Navyše, s trvaním ochorenia, vekom pacienta a prítomnosťou jednotlivých komplikácií a komorbidít sa významne mení „základný terén“ pacienta. To vyžaduje kontinuálnu úpravu liečby, jej filozofie, cieľov a priorít. Terapeutický prístup ku každému pacientovi s DM2T tak vyžaduje individualizáciu a obvykle kombinovanú a komplexnú liečbu s využitím nefarmakologickej liečby, ako aj farmák s účinkom na rôznych úrovniach pôsobenia.

Hlavnou príčinou morbiditu a mortality pacientov s DM2T sú kardiocerebrovaskulárne ochorenia (schéma 6.3) a chronická choroba obličiek, ktoré sú u týchto pacientov 2- až 4-krát častejšie než v populácii bez diabetu. Pokles

odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGF) a albuminúria sú pritom u pacientov s DM2T nezávislé rizikové faktory KV-príhod a úmrtia, a naopak, KV-ochorenie (KVO) u diabetika, obzvlášť prítomnosť kongestívneho srdcového zlyhávania predikuje chronickú chorobu obličiek. Podľa výsledkov štúdie NEFRITI malo na Slovensku v roku 2014, resp. 2018 niektorých z foriem aterosklerózou podmieneného KVO (ATS KVO) alebo srdcové zlyhávania (SZ) 36,7 %, resp. 37 % bežných ambulantných pacientov s DM2T, pričom po 4 rokoch sledovania v skupine tých istých pacientov podiel stúpol na 46,2 %. V čase diagnózy DM2T podiel pacientov s KVO predstavoval 22 % a v čase intenzifikácie predošlej liečby metformínom (teda približne po 6 rokoch známeho trvania DM2T)

### Schéma 6.2 | Jednotlivé úrovne patogénnych mechanizmov DM2T a možnosti ich ovplyvnenia farmakologickou liečbou



GLP1-RA – agonisty GLP1-receptorov NÚ – nežiaduce účinky SZ – srdcové zlyhávania TH – telesná hmotnosť

### Schéma 6.3 | Kategórie KV-rizika pri DM

<b>veľmi vysoké riziko</b>	pacienti s DM a preukázaným KVO alebo iným orgánovým poškodením (proteinúria, eGF < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , hypertrofia LK, retinopatia), alebo ≥ 3 závažnými rizikovými faktormi (vek, fajčenie, artériová hypertenzia, dyslipidémia, obezita), alebo skorý začiatok dlhotrvajúceho DM1T (> 20 rokov)
<b>vysoké riziko</b>	pacienti s DM trvajúcim > 10 rokov (bez orgánového poškodenia) + iný závažný rizikový faktor (vek, fajčenie, artériová hypertenzia, dyslipidémia, obezita)
<b>stredné riziko*</b>	mladí pacienti (DM1T < 35-roční, DM2T < 50-roční) s trvaním DM < 10 rokov bez iných rizikových faktorov

\*všetci pacienti s DM2T majú prinajmenšom stredne zvýšené kardiiovaskulárne riziko!!!

eGF – odhadovaná glomerulárna filtrácia/estimated Glomerular Filtration KVO – kardiiovaskulárne ochorenie LK – ľavá komora

31 %. Okrem toho, väčšina pacientov s DM2T má vysoké alebo veľmi vysoké KV-riziko, keď cca 60 % pacientov s DM2T na Slovensku je obéznych, 77 % má dyslipidémiu a 82 % má artériovú hypertenziu. Pre porovnanie, podľa výsledkov štúdie CAPTURE v 13 krajinách sveta, z toho 4 krajín EÚ, v roku 2020 dosahovala celosvetová prevalencia KVO 34,8 %. Podľa inej štúdie využívajúcej údaje databáz a vedeckých podujatí predstavoval výskyt KVO u pacientov s DM2T vo svete 32,2 % a v Európe 30 % (17–50 %).

Pokiaľ ide o renálne funkcie, podľa výsledkov slovenskej štúdie CARERA, na súbore viac ako 5 600 pacientov s DM2T odhadovanú glomerulárnu filtráciu (eGF) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> malo 14,1 % pacientov a zvýšenú albuminúriu 31,3 % bežných ambulantných pacientov s DM2T. Výsledky štúdie NEFRITI v skupine pacientov s DM2T sledovaných počas 4 rokov ukazujú, že v roku 2014 malo hodnotu eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> celkom 17,3 % a v roku 2018 (po 4 rokoch) už 20,4 % pacientov. Pre porovnanie, štúdia DEMAND v Európe uvádza až 24 % podiel pacientov s eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 36 % podiel pacientov so zvýšenou albuminúriou.

Aj keď viaceré randomizované kontrolované (RCT – Randomized Control Study) štúdie so statínmi (štúdie HPS, CARDS) a iné ako aj inhibítormi renín-angiotenzín-aldosteronového systému (štúdie HOPE, ADVANCE a iné) preukázali významnú redukciu KV-príhod a KV-mortality aj u pacientov s DM2T, a to tak v primárnej, ako aj sekundárnej prevencii, reziduálne KV-riziko zostáva vysoké. Pokiaľ ide o glykemickú kompenzáciu, jej úprava má nepochybný význam pri redukcii rizika mikrovaskulárnych komplikácií, vo vzťahu k riziku KVO je však jej význam skôr rozpačitý a snaha o normalizáciu glykémii u pacientov s už prítomným KVO môže zvyšovať riziko mortality. Aj štúdia STENO2 u pacientov s DM2T ukázala, že liečba zameraná na komplexnú paralelnú intenzívnu kontrolu kompenzácie glykémii, krvných lipidov a krvného tlaku u pacientov s DM2T síce vedie k významnej redukcii kumulatívnej incidencie KV-úmrtí, ako aj ATS KV-príhod, súčasne však poukázala na pretrvávajúce vysoké reziduálne KV-riziko, ktoré je u pacientov s DM2T významne vyššie než v populácii bez diabetu. Napokon na tento problém poukázali aj mnohé epidemiologické štúdie, podľa ktorých zvýšené KV-riziko u diabetikov oproti populácii bez diabetu pretrváva aj napriek celkovému poklesu KV-morbidity. Okrem toho, u pacientov s DM2T je významne častejší aj výskyt srdcového zlyhávania (SZ), a to aj u pacientov bez predošlého ATS KVO či iných bežných známych príčin SZ, pričom prognóza pacientov s DM2T a SZ je významne horšia než u pacientov so SZ bez diabetu. Výskyt SZ u diabetikov je pritom na Slovensku pravdepodobne výrazne podhodnotený, keď podľa údajov štúdie NEFRITI bolo SZ uvádzané u 6,6 %, zatiaľ čo údaje vo svete (14,9 %) a v Európe (19 %) sú približne 3-krát vyššie. Okrem toho, problematika SZ je u DM2T komplikovaná aj skutočnosťou, že viaceré antidiabetiká, ako sú glitazóny, saxagliptín alebo deriváty sulfonylurey môžu zvyšovať

riziko SZ a úmrtia. Aj z tohto dôvodu je jednou z hlavných požiadaviek liekových agentúr FDA (U.S. Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency), aby liek na liečbu diabetu KV-riziko nezvyšoval.

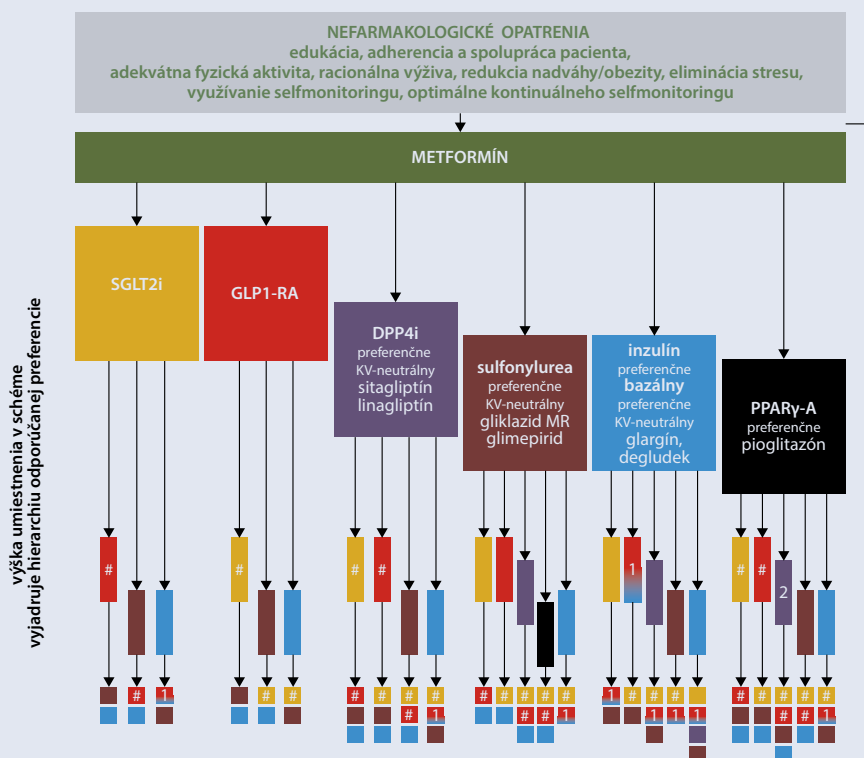
**Zníženie reziduálneho rizika ATS KVO a rozvoja SZ sú dôležitými a naliehavými výzvami súčasnej diabetológie.**

V posledných 5 rokoch boli publikované výsledky niekoľkých štúdií zameraných na testovanie KV-bezpečnosti (tzv. CVOT štúdie/Cardiovascular Outcome Trials) novších farmák na liečbu DM2T, ktoré vzbudili mimoriadnu pozornosť a stali sa jednými z najvýznamnejších v diabetológii. Ukázali totiž, že farmaká zo skupiny inhibítorov SGLT2-kotransportu (SGLT2i) a agonistov GLP1-receptorov (GLP1-RA) nielenže sú kardiovaskulárne bezpečné, ale ich pridanie do liečby sa združuje so významnou redukciou ukazovateľov KV- a renálnej morbidity a mortality, a to aj pri predtým vyťaženej kardioprotektívnej liečbe. Zjednodušene, pridanie SGLT2i viedlo k redukcii hospitalizácií pre SZ (hSZ), a to aj u pacientov na predtým vyťaženej liečbe pre SZ, redukcii kumulatívneho výskytu hlavných koronárnych príhod, redukcii ukazovateľov vzniku a progresie chronickej choroby obličiek (CKD) a individuálne aj k redukcii KV- a celkovej mortality, a pridanie GLP1-RA viedlo k redukcii ATS KV-príhod (infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda), ukazovateľov chronickej obličkovej choroby (CKD – Chronic Kidney Disease) a individuálne aj k redukcii KV- a celkovej mortality. Obe skupiny farmák teda prispievajú k významnej redukcii reziduálneho KV-rizika, pričom každá iným spôsobom, čo význam týchto farmák ešte zvyšuje. Ak vychádzame z predošlých poznání, že viaceré farmaká z iných skupín (glitazóny, viaceré deriváty sulfonylurey a niektoré inhibítory DPP4 ako saxagliptín a čiastočne aj alogliptín) sa spájajú so zvýšeným KV-rizikom, potom význam farmák zo skupiny SGLT2i a GLP1-RA zásadným spôsobom vplyva aj na filozofiu antidiabetickej liečby DM2T, a to už od jej samotného začiatku, obzvlášť keď prinášajú viaceré výhody aj vo všeobecnej rovine, ako sú vysoká efektivita na úpravu glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie, priaznivom efekte na telesnú hmotnosť, viscerálnu obezitu, krvný tlak, krvné lipidy, parametre chronickeho subklinického zápalu, oxidačný stres a ďalšie patofyziologické deje.

**Aká je aktuálna filozofia antidiabetickej liečby DM2T?** Keďže liečime diabetes – ochorenie, pre ktoré je typický nadmerný vzostup cukru v krvi, určite jeho individualizovaná úprava, pretože bolo dokázané, že úprava glykémie redukuje rozvoj mikrovaskulárnych komplikácií a tiež preto, že v opačnom prípade by už nešlo o antidiabeticкую liečbu. Medzi jednotlivými antidiabetikami sú však veľké rozdiely, a to nielen v efektivite a bezpečnosti úpravy glykémii a združených kardiometabolických ukazovateľov, ale najmä v priaznivom vs rizikovom účinku na riziko kardiocerebrovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality.

Podľa referenčných odporúčaní EASD/ADA ako aj názoru SDiA/SDS sa za preferovanú iniciálnu farmakologickú liečbu DM2T považuje metformín a za prefero-

### Schéma 6.4 | Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T (všetci pacienti s DM2T majú prinajmenšom stredne vysoké KV-riziko – schéma 6.3, s. 44). U pacientov, ktorí majú vysoké a veľmi vysoké riziko, pokračujú podľa schémy 6.5



Liečba inzulínom a jej intenzifikácia (všetky prípravky a formy podávania vrátane CSII). Pri intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom sa preferuje prídanie agonistu GLP1-RA – aktuálne možné formou fixnej kombinácie bazálneho analógu inzulínu a GLP1-RA.

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, inzulín alebo PPAR $\gamma$ -A. Za určitých okolností je potrebné liečbu začať inzulínom. Tieto okolnosti sú uvedené v kap. 6.3, s. 63.

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 viacero benefitov a 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 #.

Uvedená hierarchia výberu okrem princípov redukcie KV-rizika a rizika CKD (pozri schému 6.5) odráža aj redukciu rizika hypoglykémie a prírastku na telesnej 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.

Použitie farmák, ktoré na príslušných neskorších pozíciách nie sú uvedené, obmedzuje SPC. Ide najmä o PPAR $\gamma$ -A a DPP4i

SGLT2-inhibitor
agonista GLP1-receptorov
DPP4-inhibitor
sulfonylurea
inzulín
fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1-RA
PPAR $\gamma$ -agonista

# IO: nie je hradenou liečbou

1 IO: hradená je iba fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1-RA

2 IO: hradená je iba fixná kombinácia pioglitazónu a alogliptínu

ATS – aterosklerotický

CKD – chronická choroba obličiek

CMP – cievna mozgová príhoda

CSII – kontinuálna subkutánná infúzia inzulínu (podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy)

ICHS – ischemická choroba srdca

IM – infarkt myokardu

IO – indikačné obmedzenie

KI – kontraindikácia

KV – kardiovaskulárne

KVO – kardiovaskulárne ochorenie

PPAR $\gamma$ -A – PPAR $\gamma$ -agonista

ICHS – ischemická choroba srdca

IM – infarkt myokardu

IO – indikačné obmedzenie

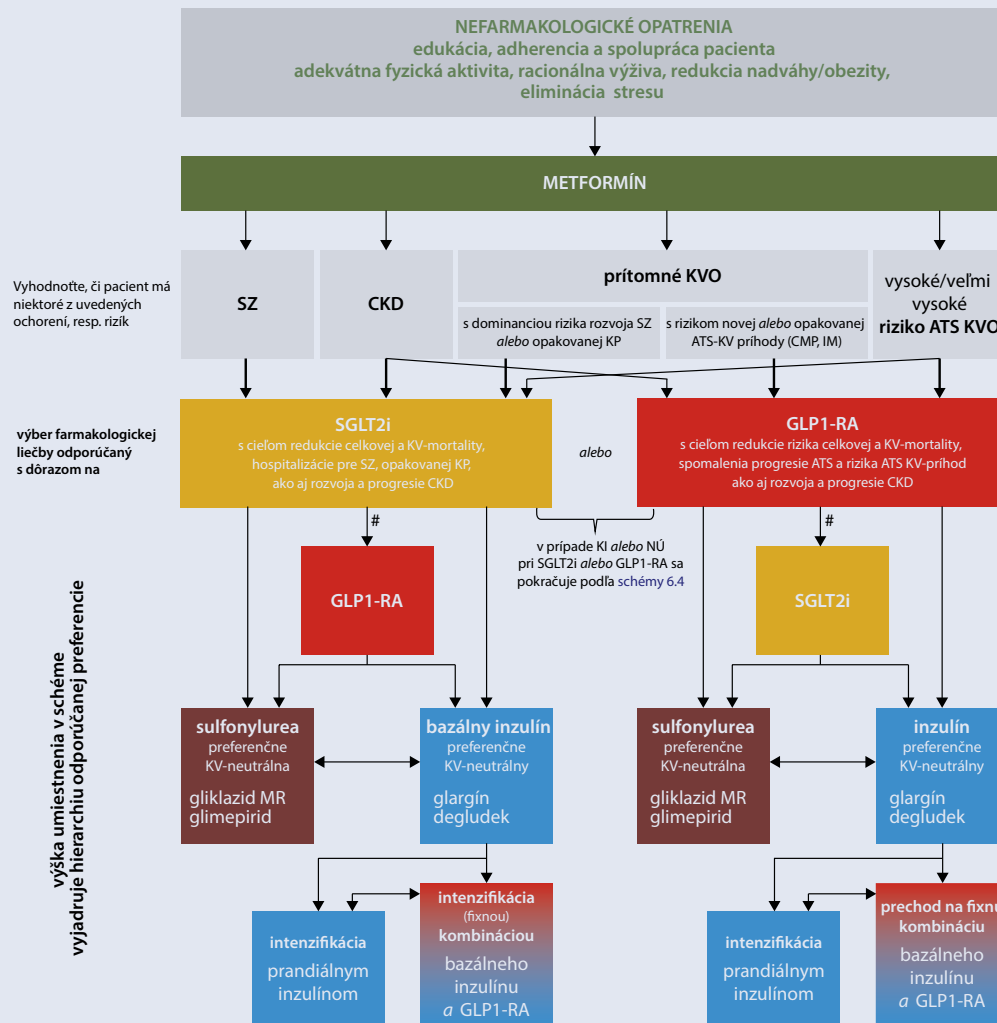
KI – kontraindikácia

KV – kardiovaskulárne

KVO – kardiovaskulárne ochorenie

PPAR $\gamma$ -A – PPAR $\gamma$ -agonista

Schéma 6.5 | Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T s vysokým a veľmi vysokým KV-rizikom alebo prítomným 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) ako hradenú liečbu umožňuje na tejto úrovni použiť SGLT2i, DPP4i, derivát sulfonylurey, inzulín alebo PPAR $\gamma$ -A. Za určitých okolností je potrebné liečbu začať inzulínom. Tieto okolnosti sú uvedené v kap. 6.3, s. 63.

**Výber farmaka v 2. línii, t. j. do kombinácie k metformínu má u pacientov s prítomným KVO a/alebo chronickou chorobou obličiek (CKD) alebo s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom dôrazne odporúčanú hierarchiu.**

Hierarchia vychádza z EBM-dôkazov morbiditno mortalitnej prognózy – benefitov/rizik, 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 $\gamma$ -A), ich použitie v uvedenej kombinácii neuvádza SPC.

# IO: nie je hradenou liečbou

ATS – aterosklerotický/ateroskleróza  
CKD – chronická choroba obličiek  
CMP – cievna mozgová príhoda  
EBM – medicína založená na dôkazoch  
GLP1-RA – agonisty GLP1-receptorov  
ICHS – ischemická choroba srdca  
IM – infarkt myokardu  
IO – indikačné obmedzenie

KI – kontraindikácia  
KP – koronárna príhoda  
KV – kardiovaskulárny  
KVO – kardiovaskulárne ochorenie  
NÚ – nežiaduce účinky  
MR – riadene uvoľňovanie/Modified-Release  
SGLT2i – inhibítory kotransportu SGLT2  
SZ – srdcové zlyhávanie

vanú voľbu do kombinácie s metformínom sa považuje GLP1-RA alebo SGLT2i. Tieto farmaká sú preferované nielen z dôvodu výrazného efektu na úpravu glykémii pri nízkom riziku hypoglykémie a priaznivom efekte na telesnú hmotnosť, ale najmä z dôvodu potvrdeného kardiovaskulárneho, cerebrovaskulárneho a renálneho benefitu. Ak GLP1-RA alebo SGLT2i nie je možné použiť, v hierarchii výberu nasleduje DPP4i s potvrdenou KV-bezpečnosťou, a to sitagliptín alebo linagliptín. Na 3. priečke hierarchie výberu sú deriváty sulfonylurey (SU – preferenčne glimepirid a gliklazid MR) a inzulín, a napokon za výber rezervovaný skôr len pre určité typy pacientov považujeme glitazóny, spomedzi ktorých je preferovaný pioglitazón (schéma 6.4 a schéma 6.5, s. 46–47).

Uvedená hierarchia výberu je vhodná pre všetkých pacientov s DM2T, obzvlášť je však odporúčaná u pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom KV-príhody, SZ alebo CKD a s dôrazom odporúčaným výberom u pacientov s už prítomným ATS KVO, SZ alebo cerebrovaskulárnym ochorením (CVO) alebo CKD.

Ak pacient má prejavy alebo znaky SZ, alebo má CKD, alebo ATS/nonATS KVO s dominanciou rizika rozvoja srdcového zlyhávania, alebo má vysoké KV-riziko, je za preferovaný postup považovaná voľba SGLT2i s cieľom redukcie KV- a celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávania (hSZ), opakovaného výskytu hlavných koronárnych príhod, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGF), schéma 6.5. Ak pacient prekonal ATS KVO (infarkt myokardu – IM, cievnú mozgovú príjodu – CMP, ochorenie periférnych artérií), alebo má vysoké riziko ATS KV-príhody, alebo má CKD, potom je za preferovaný postup považovaná voľba GLP1-RA s cieľom redukcie rizika KV- a celkovej mortality, spomalenia progresie ATS a rizika ATS KV-príhody, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie). Všeobecným argumentom preferencie GLP1-RA a SGLT2i do kombinácie s metformínom je v porovnaní s inými skupinami farmák aj výrazný efekt na HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie, redukcia telesnej hmotnosti a priaznivý efekt na viaceré KV-rizikové faktory (krvný tlak, krvné lipidy, chronický subklinický zápal). Iné skupiny farmák v porovnaní s GLP1-RA a SGLT2i neposkytujú žiadne zásadné výhody. Výhodou gliptínov, odporúčaných na pozícii po SGLT2i a GLP1-RA, je nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita, nízke riziko komplikácií a nežiaducich účinkov. Účinok na úpravu glykémie je však miernejší a nepreukázali ani morbiditno-mortalitný benefit. Ich najväčšou prednosťou je možnosť použitia v celom spektre klesajúcich funkcií obličiek vrátane pacientov s konečným štádiom chronického zlyhávania obličiek. Tieto vlastnosti sú výhodné najmä u starších pacientov.

Zaradenie SGLT2i alebo GLP1-RA do liečby u pacientov s KVO, resp. CKD alebo vysokým rizikom KVO sa odporúča nielen pri intenzifikácii glykemickej kontroly, ale aj nezávisle od nej, ako kardioprotektívna, resp. nefroprotektívna liečba, a to pridaním k predošlej liečbe alebo náhradou za iné antidiabetické farmaká. Rovnako pri intenzifikácii glykemickej kontroly farmakom z inej sku-

piny sa odporúča SGLT2i alebo GLP1-RA ponechať. Uvedené princípy sa objavili už v odporúčaniach SDS z roku 2016 a boli vôbec jednými z prvých, ktoré inkorporovali výsledky nedávnych CVOT štúdií do preferenčného výberu liečby u konkrétneho pacienta, s cieľom znížiť konkrétne morbiditno-mortalitné riziko. V súčasnosti je takýto prístup už štandardnou súčasťou všetkých referenčných odporúčaní, ako sú aktuálne odporúčania EASD, ADA, AACE, ESC, CDA, CEEDEG a ďalších. Napriek uvedenému, je využívanie SGLT2i a GLP1-RA na Slovensku z nejasného dôvodu výrazne nižšie, než by zodpovedalo terapeutickému hodnote týchto farmák, a je tiež nižšie než v okolitých krajinách, čo je predmetom opakovanej kritiky. Hoci príčinou tohto stavu je do určitej miery ešte stále indikačné obmedzenie pre SGLT2i a GLP1-RA, výrazne sa prejavuje aj klinická inercia. Tá sa prejavuje nielen celkovým nedostatočným používaním kardio- a nefroprotektívnych antidiabetík, ale aj tým, že rozdiel v používaní nebol ani u pacientov s prítomným KVO a bez neho, a naopak, nadmerne sa stále používajú rizikové deriváty sulfonylurey. V poslednej dobe sa situácia zlepšuje a namiesto otázky: „Prečo by pacient mal mať?“, sa predmetom odbornej diskusie stáva otázka: „Prečo pacient ešte nemá?“ v terapeutickom schéme zástupcu SGLT2i alebo GLP1-RA, najmä ak ide o pacienta s prítomným KVO alebo CKD alebo vysokým KV-rizikom, čo je spoločný názor nielen diabetológov, ale aj kardiológov a nefrológov. Obzvlášť, keď priaznivé KV- a nefroprotektívne výsledky boli zistené aj u pacientov so srdcovým zlyháváním, či chronickou chorobou obličiek bez diabetu. U každého pacienta s DM2T je preto potrebné myslieť na 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 pod. Jednou z veľkých výhod je aj veľmi rýchly efekt SGLT2i a GLP1-RA, ktorý sa prejavuje už v priebehu prvých dní od pridania. A netreba tiež zabúdať na skutočnosť, že liečba SGLT2i a GLP1-RA oddŕuže potrebu liečby inzulínom alebo aspoň umožňuje redukciu jeho dávok a tiež že je výhodná aj z hľadiska šetrenia nákladov.

Dôležitú úlohu zohráva interdisciplinárna spolupráca, pri ktorej v kontexte redukcie rizika KV- a renálnej morbidity a mortality je kľúčová spolupráca diabetológa s kardiológom, nefrológom a neurológom, najmä s cieľom zlepšenia skorej identifikácie KV- a renálnych ochorení ako aj následnej optimalizácie liečby. Potrebná je tiež edukácia pacienta, ktorá okrem všeobecných tém by mala byť zameraná aj na problematiku rizika a možností



ovplyvnenia KVO a diabetickej choroby obličiek, nakoľko úroveň týchto vedomostí je vo všeobecnosti medzi pacientmi nízka. Napokon, konečný výber liečby a terapeutických cieľov výrazne ovplyvňuje vek pacienta. Stúpajúci vek sa združuje so širším spektrom a závažnosťou pridružených ochorení, súčasťou liečbou viacerými farmakami, zvýšeným rizikom hypoglykémie a často aj zmenenými prejavmi hypoglykémie a syndrómom nevedomovania si hypoglykémie, prítomnosťou syndrómu krehkosti, poruchami kognitívnych funkcií, pamäte, demenciou, dezorientovanosťou, zmätenosťou, sociálne ekonomickými rizikami, odkázanosťou, osamelosťou, inkontinenciou, zvýšeným rizikom dehydratácie, sarkopéniou, vyšším rizikom závratov, pádov a zlomenín. Diabetik senior je teda komplikovanejší a zraniteľnejší, a preto aj výber liečby a jej intenzita musí tieto faktory zohľadňovať. S ohľadom na vyššie uvedené aspekty ide pritom o pomerne heterogénnu skupinu pacientov vyžadujúcu individualizáciu terapeutického prístupu. Aktuálne vo veku nad 65 rokov je na Slovensku viac ako polovica pacientov s DM2T.

**Nové terapeutické odporúčania SDiA/SDS** pre liečbu pacientov s DM2T okrem iného uvádzajú hierarchiu terapeutických skupín tak, ako by mali byť používané v liečbe v kontinuu súčasných poznatkov. Kým iniciálnym výberom farmakologickej liečby naďalej zostáva metformín, pozície ďalšieho výberu do kombinácie k metformínu sú jasne diferencované. Na prvej preferenčnej pozícii hierarchie výberu sú GLP1-RA alebo SGLT2i. Až v prípade intolerancie alebo kontraindikácií GLP1-RA, resp. SGLT2i sú na druhom mieste výberu KV-neutrálne DPP4i. Na tretej pozícii sú spoločne KV-neutrálne sulfonylurea a inzulín, a na štvrtej pozícii agonisty PPAR $\gamma$ -receptorov.

Na [schéme 6.4](#) a [schéme 6.5](#) (s. 46–47) odporúčanú hierarchiu výberu graficky znázorňuje výška umiestnenia. Tá vyplýva z aktuálnych poznatkov na základe výsledkov RCT-CVOT-štúdií a názorov na liečbu DM2T podľa referenčných odporúčaní EASD/ADA, pričom okrem úpravy glykémie, s ohľadom na riziko hypoglykémie, prírastok na telesnej hmotnosti a iné metabolické účinky, sa do popredia dostáva najmä otázka morbiditno mortalitného benefitu, resp. rizika.

Preferencia GLP1-RA a SGLT2i je podobná ako pri odporúčaní EASD/ADA. Na rozdiel od nich je však táto schéma odporúčaná u všetkých pacientov s DM2T, a nevyčleňujú sa ani podskupiny s „potrebou minimalizovať hypoglykémii“ a „s potrebou minimalizovať prírastok na hmotnosti“, nakoľko tieto požiadavky sú spoločným cieľom u všetkých pacientov, a aj tu medzi preferované opäť patria najmä GLP1-RA a SGLT2i. Neuvádza sa ani podskupina „kde hlavným fokusom je cena liečby“, nakoľko sa tu nejedná o postup vychádzajúci z poznatkov EBM. Odporúčanie SDiA/SDS je tak v silnom súlade s odporúčaním EASD/ADA aj v tej časti, v ktorej sa GLP1-RA a SGLT2i posúvajú aj do primárnej prevencie, pričom je potrebné zdôrazniť, že všetci pacienti s DM2T majú prírastok stredne vysoké KV-riziko, väčšina však má vysoké alebo veľmi vysoké KV-riziko. Ak ide o pacienta s vysokým alebo veľmi vysokým KV-rizikom alebo s už prekonanou KV-príhodou, resp. prítomným KVO alebo CKD, je preferencia GLP1-RA alebo SGLT2i odporúčaná s dôrazom, čo znamená, že otázkou u týchto pacientov už nie je: „Prečo by pacient mal mať takúto liečbu?“, ale: „Prečo ju ešte nemá?“ Napokon, dôvodom pre preferenciu GLP1-RA a SGLT2i je aj skutočnosť, že iné skupiny antidiabetík nemajú oproti nim žiadne medicínske výhody. Naopak, pri mnohých (sulfonylurea, agonisty PPAR $\gamma$ -receptorov, saxagliptín) je zvýšené riziko KV-morbiditno a mortality, prírastku na telesnej hmotnosti alebo hypoglykémii.

GLP1-RA sa odporúčajú s cieľom redukcie rizika KV a celkovej mortality, spomalenia progresie ATS a rizika ATS KV-príhod, ako aj rozvoja a progresie CKD. SGLT2i sa odporúčajú s cieľom redukcie KV a celkovej mortality, hospitalizácie pre SZ, opakovanej KV-príhody ako aj rozvoja a progresie CKD.

## 6.2 Aktuálne spektrum farmák využívaných v antidiabetickej liečbe a ich miesto v terapeutických schémach

### 6.2.1 Biguanidy

Metformín ([tab. 6.1](#)) sa považuje za antidiabetikum s dôkazom makrovaskulárneho prínosu, primárnej preven-

**Tab. 6.1 | Metformín (prípravky kategorizované na Slovensku)**

#### Metformín

Zlepšuje metabolizmus glukózy a lipidov prostredníctvom aktivácie proteínkinázy aktivovanej adenosínmonofosfátom (AMPK) v pečeni a kostrovom svale vplyvom na expresiu génov. Znižuje hepatálnu produkciu glukózy. Stimuluje sekréciu GLP-1, adiponektínu, visfatínu a prejavuje efekt redukcie chronického subklinického zápalu, endotelprotektívny efekt a ďalšie. Potenciálny KV-benefit. Gastrointestinálne nežiaduce účinky sú pomerne časté. Môže viesť k deficitu vitamínu B<sub>12</sub>. Kontraindikáciu okrem precitlivenosti predstavuje redukcia renálnych funkcií (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)\*, akýkoľvek typ metabolickej acidózy, dehydratácia, akútne ochorenia, ktoré môžu ovplyvniť funkcie obličiek (závažná infekcia, šok), ochorenia ktoré môžu spôsobiť tkanivovú hypoxiu (dekompenzované srdcové zlyhávanie, respiračné zlyhávanie, intoxikácia alkoholom, alkoholizmus, akútny IM. Opatrnosť pri liečbe NSAID, diuretikách alebo dočasné prerušenie pri vyšetrení kontrastnou látkou, chirurgickom zákroku, dehydratácii).

metformín	Glucophage, Siofor, Metfogama, Stadamet, Metformín Mylan, Diareg, Normaglyc Metformín Vitabalans, Metformín TEVA (500, 850, 1 000 mg)	bez indikačného obmedzenia
metformín s predĺženým uvoľňovaním	Glucophage XR (500, 750, 1 000 mg)	obvykle nepresahuje dávku 2 000 (2 550) mg/deň (SPC až 3 000 mg)
		potrebné rešpektovať znenie indikačného obmedzenia

\*bližšie v texte



cie infarktu myokardu a redukcie úmrtia z akejkoľvek príčiny, ak sa podáva vo včasnom štádiu DM2T. Nie je však známe, či metformín prejavuje priaznivý účinok na KV-morbiditu a mortalitu aj v pokročilejších štádiách a u pacientov po prekonaní niektorej z KV-príhod. Treba však zdôrazniť, že väčšina pacientov zaradených v RCT-CVOT štúdiách s SGLT2i a GLP1-RA bola predtým alebo súčasne liečená metformínom. Navyše, úprava glykémii je účinná, bezpečná a spája sa s nízkym rizikom hypoglykémie a hmotnostnou neutralitou. S liečbou metformínom sú dlhodobé skúsenosti a nie je finančne náročná. Aj keď podľa výsledkov štúdie UKPDS ani následného follow-up tejto štúdie metformín nepreukázal redukcii mikrovaskulárnych komplikácií, ako tomu bolo v prípade sulfonylurey a inzulínu, metformín zostáva preferovanou liečbou prvej voľby vo všetkých referenčných terapeutických odporúčaníach, vrátane aktuálnych odporúčaní ADA 2021, a mal by byť (aj s ohľadom na ďalšie potenciálne prínosy) trvalou súčasťou terapeutického schémy aj v neskorších štádiách DM2T. Mechanizmus účinku metformínu nie je celkom jasný a vysvetľuje sa aktiváciou AMPK (protein-kináza aktivovaná adenosín-monofosfátom) v pečeni a kostrovom svalu, čo vedie k inhibícii acetyl-koezým A karboxylázy (zohráva dôležitú úlohu v mechanizme syntézy mastných kyselín) a podpore oxidácie mastných kyselín. Okrem toho aktivácia hepatálnej AMPK potláča expresiu SREBP1 (Sterol-Regulatory-Element-Binding-Protein 1 – transkripčného faktora zúčastneného v patogenéze inzulínovej rezistencie, dyslipidémie a diabetu), čo vedie k zníženiu génovej expresie lipogénnych enzýmov a prispieva k ďalšiemu

potlačeniu syntézy triglyceridov a steatózy pečene. Aktivácia AMPK sa teda javí ako dôležitý regulátor metabolizmu tukov a glukózy a kľúčový krok metformínom sprostredkovanou redukcii hepatálnej produkcie glukózy a zvýšeného vychytávania glukózy kostrovým svalom. KV-benefit metformínu nesúvisí „iba“ s vplyvom na glykémiu, ale uplatňuje sa zrejme celý rad ďalších účinkov. Metformín potláča hepatálnu produkciu glukózy a zlepšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín. Stimuláciou sekrecie a expresie génu pre proglukagón zvyšuje hladinu GLP1. Stimuluje sekreciu adiponektínu, visfatínu a RBP4 (Retinol Binding Protein 4). Prejavuje priaznivý efekt na krvné lipidy, endotel, redukuje hladiny markerov chronického subklinického zápalu (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ ), prostredníctvom PI3K-Akt inhibuje aktiváciu zápalovej dráhy NF $\kappa$ B v makrofágoch, v ľudských hladkých svalových bunkách, znižuje hladiny inhibítora plazminogénového aktivátora 1 (PAI1), doštičkového faktora 4 (PF4), beta-tromboglobulínu ( $\beta$ -TGb) a v niektorých prípadoch sa mu pripisuje aj antikarcinogénny efekt. Metformín zatiaľ zostáva liečbou prvej línie a trvalou súčasťou („kostrou“) liečby aj v aktuálnom odporúčaní SDiA/SDS. Nedávno bola v SPC lieku Glucophage obsahujúcom metformín rozšírená možnosť jeho používania aj u pacientov s CKD až do hodnoty eGF 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v redukovanej maximálnej dávke do 1 000 mg (schéma 6.6). Kontraindikáciou okrem precitlivenosti a redukcie renálnych funkcií je aj akýkoľvek typ metabolickej acidózy, dehydratácia, akútne ochorenia, ktoré môžu ovplyvniť funkcie obličiek (závažná infekcia, šok), ochorenia, ktoré môžu spôsobiť tkanivovú hypoxiu (dekompensované

Schéma 6.6 | Použitie antidiabetík v závislosti od funkcií obličiek

eGF (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	metformín	sulfonylurea	PPAR $\gamma$ -A (pioglitazón)	DPP4i	GLP1-RA	SGLT2i	inzulín
> 60							
45–60	maximálna dávka 2 000 mg			SITA, VILDA, SAXA, ALO redukcia dávky na 50 %	LINA	KANA maximálna dávka 100 mg EMPA maximálna dávka 10 mg DAPA bez zmeny dávky	
30–45	maximálna dávka 1 000 mg				LINA	KANA maximálna dávka 100 mg	
15–30		GLIQUI		VILDA, SAXA redukcia dávky na 50 %	LINA DULA, SEMA LIXI, EXENA	KANA maximálna dávka 100 mg	
< 15			eGF > 4 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	SITA, ALO redukcia dávky na 25 %	LINA	KANA maximálna dávka 100 mg	

možnosť podávania a potenciálny benefit/riziko

	ÁNO, avšak bez špecifického nefroprotektívneho účinku.		ÁNO, so špecifickým nefroprotektívnym účinkom. S intenzitou farby stúpa rozsah priaznivého účinku.		NIE
	ÁNO, bez špecifického nefroprotektívneho účinku. Liečba však má podľa SPC určité limitácie. Môže začínať alebo pokračovať len s uvedenou redukovanou dávkou.		ÁNO, so špecifickým nefroprotektívnym účinkom. Liečba však má podľa SPC určité limitácie. Môže pokračovať s uvedenou redukovanou dávkou, ale by sa už nemala začínať.		Popis v okne označuje molekulu (dávku), pre ktorú platí uvedené.

**špecifický nefroprotektívny efekt poskytujú:**  
 SGLT2i: EMPA, KANA, DAPA  
 GLP1-RA: LIRA, SEMA, DULA  
 DPP4i: LINA

ALO – alogliptín PPAR $\gamma$ -A – agonisty PPAR $\gamma$ -receptorov DAPA – dapagliflozín DPP4i – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 DULA – dulaglutid EMPA – empagliflozín EXENA – exenatid GLIQUI – gliquidon GLP1-RA – agonisty GLP1-receptorov KANA – kanagliflozín LINA – linagliptín LIRA – liraglutid LIXI – lixisenatid SGLT2i – inhibítory SGLT2-kotransportu SAXA – saxagliptín SEMA – semaglutid SITA – sitagliptín VILDA – vildagliptín

srdcové zlyhávanie, respiračné zlyhávanie, intoxikácia alkoholom, alkoholizmus, akútny IM). Opatrnosť je treba pri liečbe nesteroidnými antireumatikami, diuretikami, ako aj dočasné prerušenie liečby pri vyšetrení kontrastnou látkou, pri chirurgickom zákroku, pri dehydratácii). Podľa nedávneho prieskumu NEFRITI metformín na Slovensku v roku 2014, resp. 2018 užívalo 78,7, resp. 78,8 % pacientov s DM2T.

**Metformín** zostáva liečbou prvej línie a trvalou súčasťou („kostrou“) liečby DM2T. Považuje sa za antidiabetikum s dôkazom makrovaskulárneho prínosu, primárnej prevencie infarktu myokardu a redukcie úmrtnosti z akejkoľvek príčiny, ak sa podáva vo včasnom štádiu DM2T. Úprava glykémii je účinná, bezpečná a spája sa s nízkym rizikom hypoglykémie a hmotnostnou neutralitou. Je dobre znášaná, pomerne časté sú však gastrointestinálne nežiaduce účinky. Môže tiež viesť k deficitu vitamínu B<sub>12</sub>. Riziko laktátovej acidózy pri dodržaní kontraindikácií je nízke. Odporúčanie metformínu ako úvodnej farmakologickej liečby pacientov s DM2T vychádza aj z dlhodobých klinických skúseností a nízkych finančných nákladov.

### 6.2.2 Agonisty GLP1-receptorov

Podstatou svojho účinku na úpravu glykémie sú agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) najviac príbuzné gliptínom (tab. 6.2). Ich účinok však nezávisí od hladiny a sekrécie vlastných inkretínových hormónov, ale receptory pre GLP1 stimulujú priamo. Účinok na pokles glykémie je výraznejší než pri gliptínoch, riziko hypoglykémie je však nízke. GLP1-RA tiež vedú k významnému poklesu telesnej hmotnosti a výraznejší je aj efekt na pokles krvného tlaku. Zlepšujú profil krvných lipidov, znižujú hla-

diny markerov chronického subklinického zápalu, prejavy oxidačného stresu, zvyšujú tvorbu oxidu dusnatého (NO), zlepšujú mikrovaskulárny recruitment a mikrovaskulárny prietok krvi, prejavujú priaznivý efekt na endotel ciev, antiproliferatívny účinok na bunky hladkého svalstva ciev a bunky endotelu, a iné biomarkery KV-rizika. Týmto mechanizmami prejavujú antiaterotrombotický efekt a môžu spomaľovať progresiu aterosklerózy.

V porovnaní s inými farmakami ako SU, DPP4i, gliptazóny ako aj inzulín prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie nalačno (FPG – Fasting Plasma Glucose) aj postprandiálne (PPG – PostPrandial Glucose) a úpravu HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie. Poskytujú tiež lepší efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku, krvných lipidov a ďalších rizikových faktorov. Tieto výhody boli dokázané v RCT štúdiách programov LEAD, SUSTAIN so semaglutidom či AWARD s dulaglutidom ako aj RWE (Real World Evidence) štúdiách ako PATHWAY, EXPERT, SPARE a ďalších. GLP-1RA sú tak ideálnou voľbou do včasnej kombinácie s metformínom ako aj ďalších kombinácií vrátane kombinácií s inzulínom u všetkých pacientov s DM2T, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované.

Okrem výhod využitia vo všeobecnej rovine liečby DM2T zohrávajú GLP1-RA veľmi dôležitú úlohu a patria medzi s dôrazom odporúčanú, preferovanú liečbu u pacientov s vysokým rizikom KV-príhody alebo s už jestvujúcim ATS KVO (schéma 6.5, s. 47). Táto preferenčná pozícia v referenčných a národných terapeutických odporúčaní vyplynula z výsledkov RCT-CVOT štúdií s GLP1-RA.

Kým v poradí prvá RCT-CVOT štúdia ELIXA (6 068 pacientov s DM2T s nedávnou koronárnou príhodou u všetkých účastníkov, s mediánom sledovania 2,1 roka) s GLP1-RA lixisenatidom vs placebo preukázala neutrálny efekt pri-

**Tab. 6.2 | Agonisty GLP1-receptorov (prípravky kategorizované na Slovensku)**

Charakteristika				
Agonisty GLP1-receptorov účinkujú prostredníctvom priamej stimulácie GLP1-receptorov. Fyziologickým účinkom je glukózovo-dependenčná stimulácia sekrécie inzulínu a supresia sekrécie glukagónu, spomalenie vyprázdňovania žalúdka a navodenie pocitu sýtosti. Pri liraglutide a semaglutide dôkaz morbiditno-mortalitného kardiovaskulárneho a nefroprotektívneho prínosu. Bezpečnostné upozornenie FDA „black box“ týkajúce sa rizika tyreoidálnych tumorov C-buniek. Možné nežiaduce gastrointestinálne účinky.				
rozdelenie	krátkodobo účinkujúce	dlhodobo účinkujúce	poznámka	
exenatid	Byetta 2× denne 60 min pred jedlom (5 µg, 10 µg)	Bydureon 1× týždenne (2 mg)	potrebné rešpektovať znenie indikačného obmedzenia	
liraglutid	Victoza 1× denne (0,6; 1,2; 1,8 mg)			
lixisenatid	Lixumia 1× denne 60 min pred jedlom (10 µg, 20 µg)			
dulaglutid		Trulicity 1× týždenne (1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg)		
semaglutid		Ozempic 1× týždenne (0,25 mg; 0,5 mg; 1,0 mg)		
fixná kombinácia				
liraglutid + IDeg	Xultophy 100 U/ml + 3,6 mg/ml injekčný roztok v predplnenom pere			
lixisenatid + IGla	Suliqua 100 U/ml + 33 µg/ml injekčný roztok v predplnenom pere Suliqua 100 U/ml + 50 µg/ml injekčný roztok v predplnenom pere	1× denne (kedykoľvek v priebehu dňa, zvyčajne ráno, najlepšie v rovnakom čase v rámci dňa, dávka sa titruje)		

IDeg – inzulín degludek IGla – inzulín glargin

dania lixisenatidu na mieru rizika KV-morbidita a mortality, výsledky v poradí druhej RCT-CVOT štúdie LEADER s GLP1-RA liraglutidom preukázali, že pridanie liraglutidu v porovnaní s placebom viedlo k významnej redukcii 3P-MACE (primárneho kombinovaného ukazovateľa zloženého z KV-úmrta, nefatálneho infarktu myokardu/nfIM a nefatálnej mozgovej príhody/nfCMP). Spomedzi jednotlivých zložiek dominovala významná redukcia úmrta z KV-príčin o 22 % a došlo tiež k redukcii výskytu nfIM o 12 % na hranici štatistickej významnosti a štatisticky nevýznamnej redukcii nfCMP o 11 %. Okrem toho, došlo aj k významnej redukcii úmrta z akejkoľvek príčiny o 15 %. Štúdia LEADER bola realizovaná na populácii s viac ako 9 000 pacientmi s DM2T s vysokým KV-rizikom, kde predošlé KVO malo 81 % účastníkov. Medián sledovania bol 3,8 roka.

Štatisticky významný benefit redukcii v rovnakom primárnom kombinovanom ukazovateli 3P-MACE o 26 % preukázala aj ďalšia RCT-CVOT štúdia SUSTAIN6, v ktorej bol do liečby pridávaný semaglutid vs placebo. V rámci jednotlivých komponentov semaglutid síce nevedol k redukcii KV-úmrta ani k redukcii výskytu nfIM, viedol však k významnej redukcii nfCMP, a to až o 39 %, a k redukcii potreby koronárnej alebo periférnej revascularizácie o 35 %. Štúdia SUSTAIN6 bola zrealizovaná na súbore 3 297 pacientov s DM2T, v rámci ktorého malo predošlé KVO 83 % účastníkov. Medián sledovania bol 2,1 roka. V poradí ďalšou publikovanou bola RCT-CVOT štúdia EXSCAL s exenatidom QW, v ktorej liečba exenatidom QW síce viedla len k hraničnej redukcii primárneho 3P-MACE, v sekundárnych exploratívnych analýzach sa však spájala so významným poklesom úmrta z akejkoľvek príčiny o 14 %. Štúdia EXSCAL bola zrealizovaná na súbore 14 752 pacientov s DM2T, z ktorých malo predošlé KVO 73 % a medián sledovania predstavoval 3,2 roka. Ďalšou významnou a vo viacerých otázkach aj

klúčovou bola RCT CVOT štúdia REWIND s dulaglutidom, ktorá na rozdiel od predošlých zahŕňala nielen účastníkov s už známym predošlým KVO (31 %) ale aj pacientov bez KVO, teda pacientov, ktorí sa výskytom KVO a KV-rizika podobali bežným ambulantným pacientom s DM2T. Štúdia v ramene s pridávaním dulaglutidu preukázala v porovnaní s placebom významnú redukcii primárneho kombinovaného ukazovateľa 3P-MACE o 12 % ako aj významnú redukcii nfCMP o 24 %, a to tak u pacientov s predošlým KVO, ako aj u pacientov bez KVO. Efekt na redukcii nfIM a KV-mortality sa nepreukázal. Zníženie celkovej mortality o 10 % bolo však len tesne nad hranicou štatistickej významnosti ( $p = 0,067$ ). KV-benefit liečby dulaglutidom sa teda v tejto štúdii preukázal nezávisle od prítomnosti, resp. neprítomnosti predošlého KVO. Štúdia REWIND bola zrealizovaná na súbore 9 901 pacientov a bola doteraz najdlhšie trvajúcou CVOT-štúdiou s mediánom sledovania až 5,4 roka. Výsledky štúdie REWIND boli v odporúčaniach ADA a EASD aj hlavným argumentom pre posun GLP1-RA už do primárnej prevencie.

Zaujímavé sú tiež výsledky RCT-CVOT štúdie HARMONY s albiglutidom na súbore 9 463 pacientov so 100 % prítomnosťou predošlého KVO a mediánom sledovania 1,6 roka, v ktorej liečba albiglutidom v porovnaní s placebom okrem významnej redukcii primárneho kombinovaného ukazovateľa 3P-MACE o 22 % viedla aj k významnej redukcii samotného nfIM o 25 %. Napokon, zaujímavou je aj bezpečnostná RCT-CVOT štúdia PIONEER6 so semaglutidom prispôbeným na perorálne použitie. Liečba perorálnym semaglutidom vs placebo preukázala KV-bezpečnosť a naznačila aj redukcii primárneho kombinovaného ukazovateľa 3P-MACE o 21 %, čo však nebolo štatisticky významné. V štúdii bola pozorovaná aj významná redukcia úmrta z KV-príčin až o 50 %, ako aj úmrta z akejkoľvek príčiny až o 49 %. Tieto výsled-

Tab. 6.3 | Porovnanie výsledkov CVOT s GLP1-RA

	lixisenatid HR (95% CI)	liraglutid HR (95% CI)	semaglutid HR (95% CI)	exenatid HR (95% CI)	albiglutid HR (95% CI)	dulaglutid HR (95% CI)	semaglutid p.o. HR (95% CI)
primárny výsledok*	1,02 (0,89–1,17)	<b>0,87</b> ( <b>0,78–0,97</b> )	<b>0,74</b> ( <b>0,58–0,95</b> )	0,91 (0,83–1,00)	<b>0,78</b> ( <b>0,68–0,90</b> )	<b>0,88</b> ( <b>0,79–0,99</b> )	0,79 (0,57–1,11)
úmrta z KV-príčin	0,98 (0,78–1,22)	<b>0,78</b> ( <b>0,66–0,93</b> )	0,98 (0,65–1,48)	0,88 (0,76–1,02)	0,93 (0,73–1,19)	0,91 (0,78–1,06)	<b>0,49</b> ( <b>0,27–0,92</b> )
fatálny a nefatálny IM	1,03 (0,87–1,22)	<b>0,86</b> ( <b>0,73–1,00</b> )	0,74 (0,51–1,08)	0,97 (0,85–1,10)	<b>0,75</b> ( <b>0,61–0,90</b> )	0,96 (0,79–1,15)	1,04 (0,66–1,66)
fatálna a nefatálna CMP	1,12 (0,79–1,58)	0,86 (0,71–1,06)	<b>0,61</b> ( <b>0,38–0,99</b> )	0,85 (0,70–1,03)	0,86 (0,66–1,14)	<b>0,76</b> ( <b>0,62–0,94</b> )	0,76 (0,37–1,56)
hospitalizácia pre SZ	0,96 (0,75–1,23)	0,87 (0,73–1,05)	1,11 (0,77–1,61)	0,94 (0,78–1,13)		0,93 (0,77–1,12)	0,86 (0,48–1,55)
progresia nefropatie		<b>0,78</b> ( <b>0,67–0,92</b> )	<b>0,64</b> ( <b>0,46–0,88</b> )			<b>0,85</b> ( <b>0,77–0,93</b> )	
celková mortalita	0,94 (0,78–1,13)	<b>0,85</b> ( <b>0,74–0,97</b> )	1,05 (0,74–1,50)	<b>0,86</b> ( <b>0,77–0,97</b> )	0,95 (0,79–1,16)	0,90 (0,80–1,01)	<b>0,51</b> ( <b>0,31–0,84</b> )

\*kompozit úmrta z KV-príčin, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP

signifikantné výsledky sú zvýraznené tučným písmom

CI – konfidenčný interval CMP – cievná mozgová príhoda HR – pomer rizík/Hazard Ratio IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárny SZ – srdcové zlyhanie

ky je však možné považovať len za exploratívne, nakoľko výsledok v primárnom kombinovanom ukazovateli nebol signifikantný. Nepreukázala sa ani redukcia nFIM a nFCMP. Štúdia PIONEER6 bola zrealizovaná na súbore 3 183 pacientov, v rámci ktorého malo prítomné KVO alebo CKD 85 %. Medián sledovania bol iba 15,9 mesiacov. Po potvrdení KV-bezpečnosti aktuálne prebieha s perorálnym semaglutidom RCT CVOT štúdia SOUL, ktorej cieľom je preukázať KV-benefit.

Porovnanie výsledkov jednotlivých CVOT-štúdií s GLP1-RA zobrazuje tab. 6.3. Priaznivý efekt s redukciami miery rizika v primárnom kompozitnom ukazovateli 3P-MACE bol dosiahnutý prakticky vo všetkých štúdiách s výnimkou štúdie ELIXA, EXSCCEL a PIONEER6. Pri štúdií ELIXA s lixisenatidom je však potrebné poukázať na niektoré významné odlišnosti v sledovanej populácii pacientov, ktorých výber sa zamerával na pacientov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom (AKS), čo je vysokoriziková skupina, v ktorej boli počty príhod v oboch ramenách 2-krát vyššie než vo väčšine ostatných štúdií, čo mohlo efekt liečby maskovať. Dizajn štúdie by tak mohol do veľkej miery vplyvať na konečný výsledok.

V rámci viacerých RCT-CVOT štúdií s GLP1-RA boli hodnotené aj renálne ukazovatele. Signifikantná redukcia novej alebo zhoršenia jestvujúcej nefropatie bola preukázaná v štúdií LEADER s liraglutidom, SUSTAIN6 so semaglutidom a v štúdiách REWIND a AWARD 7 s dulaglutidom a v štúdií ELIXA s lixisenatidom, v rámci kombinovaného ukazovateľa aj jeho jednotlivých zložiek.

V štúdií LEADER s liraglutidom bol kombinovaný renálny ukazovateľ definovaný ako pretrvávajúca makroalbuminúria, trvalé zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére alebo trvalá potreba náhradnej liečby dialýzou alebo transplantáciou. Liečba liraglutidom sa v porovnaní s placebom spájala so signifikantnou redukciami kombinovaného ukazovateľa o 22 %, signifikantnou redukciami makroalbuminúrie o 26 %. Rozdiel v 2-násobnom vzostupe sérového kreatinínu, ani potreba náhradnej liečby dialýzou/transplantáciou nedosiahli štatistický význam. V štúdií SUSTAIN6 so semaglutidom bol kombinovaný renálny ukazovateľ definovaný ako pretrvávajúca makroalbuminúria, trvalé zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére alebo eGF < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo trvalá potreba náhradnej liečby dialýzou alebo transplantáciou. Liečba semaglutidom sa spájala so signifikantnou redukciami kombinovaného ukazovateľa o 36 %. V štúdií REWIND s dulaglutidom bol kombinovaný renálny ukazovateľ definovaný ako nová makroalbuminúria, pretrvávajúci pokles eGF o > 30 %, alebo dialýza/transplantácia. Liečba dulaglutidom sa spájala so signifikantnou redukciami kombinovaného ukazovateľa o 15 %, v rámci čoho dominoval najmä signifikantný efekt na redukciu novej makroalbuminúrie o 23 %. Okrem toho, štúdia AWARD7 preukázala redukciu poklesu eGF a spomalenie progresie ochorenia u pacientov s DM2T so stredne ťažkou až ťažkou CKD. Napokon, podľa výsledkov post-hoc-analýzy výsledkov štúdie ELIXA prejavoval renálny

benefit aj lixisenatid, a to redukciami progresie albuminúrie (UACR) u pacientov s makroalbuminúriou a nižším rizikom novo vzniknutej makroalbuminúrie, po úprave na východiskovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> a ďalšie tradičné renálne rizikové faktory. V kohortovej registrovej škandinávskej štúdií sa liečba GLP1-RA v porovnaní s DPP4i združovala aj s nižším výskytom závažných renálnych príhod (dialýza, úmrtie, hospitalizácia z renálnych príčin). Renálny benefit preukázaný v doterajších štúdiách s GLP1-RA sa opiera najmä o pokles albuminúrie, nie však o eGF, konečné štádium renálneho zlyhávania, či úmrtie z renálnej príčiny. To súvisí so skutočnosťou, že doterajšie štúdie boli dizajnované primárne na hodnotenie KV-bezpečnosti a renálne kazovatele boli sekundárnym ukazovateľom alebo vyplynuli z exploratívnej analýzy, čo mohlo oslabovať silu detekcie renálneho benefitu. Aktuálne prebieha štúdia FLOW so semaglutidom s primárnym renálnym ukazovateľom, výsledky sa očakávajú v roku 2024.

Na základe vyššie uvedených informácií o GLP1-RA, ako je priaznivý efekt na väčšinu KV-rizikových faktorov, telesnú hmotnosť a najmä výsledky CVOT-štúdií, v ktorých došlo k redukcii výskytu ATS KVO, sa predpokladá, že GLP1-RA by mohli ovplyvňovať samotný proces aterogenézy. Takéto vysvetlenie KV-benefit GLP1-RA podporujú aj viaceré experimentálne štúdie s pozorovaním priaznivého účinku na markery chronického subklinického zápalu, oxidačný stres, bunky endotelu, hladké svalstvo ciev či funkcie makrofágov.

Pri niektorých zástupcoch GLP1-RA (dulaglutid, semaglutid, exenatid QW) postačuje podanie 1-krát za týždeň. Výhodou dulaglutidu a semaglutidu je možnosť podávania aj pri poklese eGF do 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pri exenatide a lixisenatide do 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (schéma 6.6, s. 50). Liraglutid, resp. lixisenatid, ktoré sa podávajú 1-krát denne, sú už aj súčasťou fixných kombinácií s bazálnym inzulínom, ako sú IDegLira a IGLarLixi.

V aktuálnom terapeutickom odporúčaní, zohľadňujúc intenzitu efektu GLP1-RA na úpravu glykémie, telesnej hmotnosti, nízke riziko hypoglykémie, multifaktoriálny benefit na viaceré KV-rizikové faktory a obzvlášť priaznivé kardioprotektívne a nefroprotektívne výsledky RCT-CVOT štúdií, SPC, ale aj aktuálne znenie indikačných obmedzení (IO), možno GLP1-RA považovať za optimálnu voľbu do 2-kombinácie s metformínom, do 3-kombinácie s metformínom a sulfonylureou a do kombinácie s inzulínom. Tá je možná jednak vo forme fixnej kombinácie bazálneho analógu inzulínu a GLP1-RA, ako sú prípravky IDegLira a IGLarLixi, ak sa intenzifikuje predošlá liečba bazálnym inzulínom, alebo pridaním bazálneho analógu inzulínu k predošlej liečbe GLP1-RA a aspoň jedným perorálnym antidiabetikom v maximálne tolerovanej dávke (viď IO pre bazálne analogy inzulínu – kap. 30.1, s. 270n), ak sa intenzifikuje predošlá liečba GLP1-RA. Pri tomto postupe, t. j. pridaním bazálneho inzulínu k GLP1-RA je možné naplno využiť aj KV- a renálny benefit GLP1-RA, ktoré majú takýto benefit preukázaný.



EBM (Evidence Based Medicine) podklady pre intenzifikáciu predošlej liečby bazálnym inzulínom pridaním GLP1-RA, resp. prechodom na IDegLira alebo IGLarLixi pochádzajú najmä zo štúdií Dual VII (IDegLira vs bazálny inzulín + prandiálny inzulín), Lixilan-L (rameno s IGLarLixi) vs GetGoal Duo-2 (rameno bazálny inzulín + prandiálny inzulín). EBM podklady pre intenzifikáciu predošlej liečby GLP1-RA prechodom na fixnú kombináciu pochádzajú zo štúdií program DUAL 1–8 a LixiLan-G. Prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA, ako aj voľná kombinácia GLP1-RA a bazálneho inzulínu má v porovnaní s MDI (multiple daily injections – viacerými dennými podaniami inzulínu) viacero výhod, a to menej injekčných podaní, voľnejší čas aplikácie, menšie riziko opomenutia a omylov pri podávaní, nižšie dávky inzulínu aj GLP1-RA oproti samostatným podaniam, menej stresujúca liečba, potreba nižšej frekvencie selfmonitoringu, potreba menej striktného prepočítavania sacharidových jednotiek a časového režimu jedál, menej nárokov pri riešení zladení liečby s fyzickou aktivitou a samozrejme nižšie riziko hypoglykémii a prírastku na hmotnosti. Intenzifikácia predošlej liečby bazálnym analógom inzulínu prechodom na fixnú kombináciu bazálny inzulín + GLP1-RA sa preto považuje za preferovaný spôsob intenzifikácie. Pri voľnej kombinácii sa ako efektívna ukázala aj kombinácia GLP1-RA s prandiálnym inzulínom. V štúdií AWARD-4 kombinácia dulaglutidu s inzulínom lispro umožňovala dosiahnuť lepšiu glykemickú kontrolu v porovnaní s režimom bazálny inzulín + prandiálny inzulín aj u pacientov predtým liečených bazálnym a prandiálnym inzulínom.

Ako už bolo uvedené, GLP1-RA sú pre svoje výhody a priaznivý KV a renálny účinok preferovaným výberom liečby, resp. s dôrazom odporúčanou liečbu (schéma 6.4 schéma 6.5, s. 46–47). Niektoré kroky liečby odporúčané referenčnými odporúčaniami a kombinácie s inými farmakami však aktuálne blokuje znenie indikačného obmedzenia pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia, ktoré neumožňuje kombináciu GLP1-RA s SGLT2i a limitujúcou podmienkou je tiež podmienka prítomnej obezity.

Pri indikácii liečby je podobne ako pri iných liekoch potrebné rešpektovať kontraindikácie a upozornenia uvedené v SPC. Podľa SPC, GLP1-RA sa nemajú podávať

pacientom s gastroparézou a so zápalovými ochoreniami čriev a opatrnosť je potrebná u pacientov s ochoreniami štítnej žľazy, rizikom dehydratácie, anamnézou prekonanej pankreatitídy či s rizikom akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liečba vysadiť, a ak sa pankreatitída potvrdí, nemá sa znovu používať. V doteraz ukončených CVOT-štúdiách s GLP1-RA sa zvýšené riziko akútnej pankreatitídy ani karcinómu pankreasu nepotvrdilo. V štúdiách LEADER a SUSTAIN6 bol zaznamenaný vyšší výskyt cholelitiázy a akútnej cholecystitídy v skupine liečených liraglutidom, resp. semaglutidom.

Riešeným problémom je ešte stále nízke využívanie GLP1-RA v praxi, ktorý zdôrazňuje aj aktuálne odporúčanie. Na Slovensku sa v roku 2014, resp. 2018 GLP1-RA užívali len u 1 %, resp. 3,9 % pacientov, čo bolo 5- až 10-krát menej než v iných európskych krajinách. V posledných rokoch však aj vďaka zavedeniu fixných kombinácií s inzulínom podiel pacientov na GLP1-RA výrazne narastá.

**GLP1-RA** sú ideálnou voľbou do včasnej kombinácie s metformínom u všetkých pacientov s DM2T, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými farmakami prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie (FPG aj PPG) a úpravu HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie. Okrem toho, prejavujú celý rad fyziologických účinkov, ktoré sa uplatňujú na úrovni viacerých orgánov a poskytujú priaznivý efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku, krvných tukov, markerov chronického subklinického zápalu a ďalších kardio-metabolických rizikových faktorov. Prejavujú tiež ochranný efekt na funkcie B-buniek.

U pacientov s už rozvinutým aterosklerotickým KVO alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia, alebo chronickou chorobou obličiek sú GLP1-RA preferovanou a s dôrazom odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hladiny HbA<sub>1c</sub> a na akomkoľvek stupni liečby s cieľom redukcie rizika KV- aj celkovej mortality, redukcie progresie aterosklerózy a aterosklerotických KV-príhod (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda), a redukcie novej alebo progresie jestvujúcej chronickej choroby

**Tab. 6.4 | Inhibítory SGLT2-kotransportu (prípravky kategorizované na Slovensku)**

Charakteristika		
Inhibítory SGLT2-kotransportu pokles glykémie dosahujú blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2-kotransportu. Efekt gliflozínov na pokles glykémie je nezávislý od sekrécie inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín. Pri empagliflozine a čiastočne aj kanagliflozine sú dôkazy významných KV-morbiditno-mortalitných a nefroprotektívnych benefitov. Zvýšený výskyt genitourinárnych infekcií.		
dapagliflozín 10 mg	Forxiga	potrebné rešpektovať znenie indikačného obmedzenia
kanagliflozín 100 mg	Invokana	
empagliflozín 10 a 25 mg	Jardiance	
<b>fixné kombinácie</b>		
dapagliflozín + metformín (5/1 000 mg)	Xigduo	
kanagliflozín + metformín (50/1 000 mg, 150/1 000 mg)	Vokanamet	
empagliflozín + metformín (5/850 mg, 5/1 000 mg, 12,5/850 mg a 12,5/1 000 mg)	Synjardy	



obličiek (redukcia albuminúrie). Ak je pacient v čase pridania GLP1-RA už na 2- alebo viackombinácii iných antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre HbA<sub>1c</sub>, z hľadiska redukcie rizika hypoglykémie, sa odporúča redukcia dávky alebo zastavenie podávania inej účinnej látky.

Niektoré kroky liečby odporúčané referenčnými odporúčaniami však aktuálne blokuje znenie indikačného obmedzenia pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia, ktoré neumožňuje kombináciu GLP1-RA s SGLT2i, a limitujúcou podmienkou je tiež podmienka prítomnej obezity. V odporúčanej hierarchii zastávajú spolu s SGLT2i prvú pozíciu výberu k metformínu.

### 6.2.3 Inhibítory SGLT2-kotransportu – gliflozíny

Inhibítory SGLT2-kotransportu (SGLT2i) – gliflozíny sú novou skupinou perorálnych antidiabetík s viacerými špecifickými vlastnosťami a so zásadným prínosom pre medicínsku prax, ako aj pre vývoj vedeckých poznatkov (tab. 6.4). Pokles glykémie sa dosahuje blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2-kotransportu. Dôležitým faktom je, že účinok SGLT2i (gliflozínov) na úpravu glykémie je nezávislý od sekrécie inzulínu aj od citlivosti tkanív na inzulín. Gliflozíny tak poskytujú 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 redukciou viscerálneho tuku s úpravou rovnováhy adipokínov. Okrem toho, gliflozíny vedú k poklesu krvného tlaku s redukciami after-loadu, bez vzostupu frekvencie srdca. Vedú tiež k poklesu triacylglycerolov, k vzostupu HDL, poklesu kyseliny močovej, tuhosti ciev, plazmatických hladín PAI-1. Prejavujú diuretický účinok vedúci k redukcii extracelulárneho objemu a zníženiu pre-loadu a priaznivý účinok na remodeláciu srdca. Zvyšujú hladiny pro-vaskulárnych progenitorových buniek, redukujú ischemicko-reperfúzne poškodenie myokardu a vedú k tzv. off-target inhibícií Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> výmenníka myokardu. Prostredníctvom aktivácie AMP-kinázy spolu so zníženou autofágiou a nižšími hladinami CD36 a kardiotoxických lipidov v srdci chránia srdce pred energetickým vyčerpaním (LPS indukovanou depléciou ATP/ADP) a vedú tiež k redukcii prejavov chronického subklinického zápalu zvýšenou expresiou protizápalových markerových proteínov v makrofágoch s redukciami hladín hsCRP. V kardiomyocytoch a makrofágoch empagliflozín zoslaboval expresiu TNF $\alpha$  a iNOS indukovanú LPS. Podľa niektorých autorov môžu gliflozíny zlepšovať energetický metabolizmus myokardu aj uprednostňovaním využívania substrátov menej náročných na kyslík, ako sú ketolátky vs voľné mastné kyseliny (VMK). Energetický metabolizmus srdca je u pacientov s DM2T a inzulínovou rezistenciou (IR) zmenený. Metabolizmus glukózy je zredukovaný a zvyšuje sa podiel metabolizmu VMK, ktoré sú náročné na spotrebu kyslíka. Zvýšenie podielu využívania ketolá-

tok (výrazne menej náročných na spotrebu kyslíka) by tak mohlo byť pre myokard výhodné.

Ako ukázali početné RCT-CVOT-štúdie, liečba gliflozínmi prináša viaceré morbiditno-mortalitné benefity zásadného významu (tab. 6.5, s. 56). Výsledky prvej publikovanej CVOT-štúdie EMPA-REG OUTCOME na populácii viac ako 7 000 pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom a prekonaným KVO/KV-príhodou preukázali signifikantnú redukcii relatívneho rizika primárneho kompozitného ukazovateľa zloženého z KV-úmrta, nFIM a nFCMP o 14 %. V rámci jednotlivých zložiek dominovala signifikantná redukcia KV-mortality, a to až o 38 %, ktorá sa ukázala aj ako rozhodujúca zložka, zatiaľ čo efekt na výskyt nFIM a nFCMP zostal neutrálny. Túto diskrepanciu vysvetlila sekundárna analýza výsledkov, ktorá poukázala na výraznú redukcii potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (hSZ) o 35 % a hSZ alebo úmrtia pre srdcové zlyhávanie až o 39 %. K redukcii rizika hSZ a KV-úmrta viedla liečba empagliflozínom konzistentne nezávisle od predchozej prítomnosti, resp. neprítomnosti SZ pred liečbou. Liečba empagliflozínom tiež viedla k redukcii celkovej mortality o 32 %. Efekt empagliflozínu na mortalitu znamenal, že pri liečbe asi 1 000 pacientov sa zachráni 25 životov, alebo sa predíde 3 z 3 KV-úmrť. Jedna z post-hoc-analýz štúdie EMPA-REG OUTCOME zameraná na časové vyhodnotenie priaznivých KV-účinkov v priebehu trvania liečby empagliflozínom ukázala, že redukcia hSZ sa uplatňuje už od 17. dňa liečby, redukcia kombinovaného ukazovateľa zloženého z úmrta pre KV-príčinu alebo hSZ už od 27. dňa liečby a redukcia samotného úmrta pre KV-príčinu už od 59. dňa liečby a tieto pretrvávali počas celého priebehu liečby. Iná analýza ukázala, že liečba empagliflozínom oddaľuje potrebu iniciácie liečby inzulínom u predtým inzulínom neliečených pacientov s DM2T a KVO, a to až o 54 %, a u pacientov s DM2T a KVO, ktorí už boli liečení inzulínom, liečba empagliflozínom viedla k 57 % redukcii potreby navýšenia dávky inzulínu o viac ako 20 %. Ďalšia analýza ukázala, že terapeutický benefit empagliflozínu sa ešte prehĺbuje, ak sa analyzuje výskyt nielen prvej, ale všetkých epizód sledovaných KV-ukazovateľov. Analýza ukázala, že v porovnaní s redukcii rizika prvej príhody v rámci 3P-MACE o 14 %, predstavovala redukcia všetkých príhod 3P-MACE (pri rovnakom počte zaradených pacientov) až 22 % a 4P-MACE (3P-MACE + hospitalizácia pre nestabilnú anginu pectoris) 18 %. Podobne v porovnaní s redukcii počtu prvých príhod nFIM o 13 % (kde nebol dosiahnutý signifikantný rozdiel) sa pri celkovom počte príhod nFIM ukázala signifikantná redukcia, a to až o 21 %. Rovnaký efekt liečby empagliflozínom bol zistený aj pri porovnaní prvej a celkového počtu hlavných koronárnych príhod (nFIM alebo koronárna revaskularizácia) o 20 % a širšieho spektra koronárnych príhod (nFIM, koronárna revaskularizácia alebo nestabilná angina pectoris) o 17 %. Okrem toho sa benefit liečby empagliflozínom zvýraznil aj pri redukcii hSZ, keď zatiaľ čo pri analýze prvej príhody hSZ redukcia predstavovala 35 %, pri celkovom počte hSZ sa ukázal pokles až 42 %. A tiež pri analýze prvej a všetkých príhod kom-

pozitného ukazovateľa pozostávajúceho z hSZ a úmrtia z KV-príčin z 34 % na 44 %. Ďalšia post-hoc-analýza štúdie EMPA-REG OUTCOME ukázala, že pri liečbe empagliflozínom s mediánom trvania 2,6 roka a sledovaní s mediánom 3,4 roka, empagliflozín signifikantne redukoval riziko všetkých príhod/hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a úmrtí z akejkoľvek príčiny o 19 %, pričom spomedzi hospitalizácií boli najčastejšou príčinou KVO, infekcie a ochorenia nervového systému. S cieľom prevencie 1 príhody úmrtia alebo hospitalizácie bolo potrebné liečiť 5,4 pacientov počas 3 rokov (Number Needed to Treat – NNT). Zásadný význam všetkých týchto zistení podčiarkuje skutočnosť, že uvedené prínosy boli dosiahnuté v teréne už predošlej vyžatej liečby statínmi a ACE-inhibítormi, ktoré boli donedávna považované za jediné skupiny s dokázaným KV-benefitom. Navyše, efekt empagliflozínu vo vyjadrení na počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby sa predišlo jednému úmrtiu, tzv. NNT – Number Needed to Treat, bol nižší než v prípade simvastatínu či ramiprilu. Empagliflozín sa ukázal ako účinná a bezpečná liečba aj u starších pacientov, s vekom však narastá rizikovosť terénu, ako sú napríklad dehydratácia, inkontinencia, hypotenzia, urogenitálne infekcie a pod, prítomnosť ktorých môže znamenať prekážku používania SGLT2i.

V druhej polovici roka 2020 bola ukončená aj ďalšia RCT-štúdia s empagliflozínom – EMPEROR-Reduced, v ktorej boli zaradení pacienti s DM2T, ale aj bez diabetu, s chronickým srdcovým zlyhávaním a zníženou ejekčnou frakciou (EF ≤ 40 %). Štúdia ukázala, že liečba empagliflozínom sa v porovnaní s placebom združovala so signifikantnou redukciou príhod primárneho kompozitného ukazovateľa zloženého z KV-úmrtia alebo hospitalizácie pre KV-príčinu o 25 %, v rámci ktorého dominovala signifikantná redukcia hSZ o 13,2 %. Signifikantná miera redukcie sa preukázala aj v sekundárnych ukazovateľoch ako celkový počet hospitalizácií, urgentné

vyšetrenie pre SZ, hSZ vyžadujúca príjem na jednotke intenzívnej starostlivosti, intenzifikácii liečby diuretikami, ale tiež novej diagnózy DM2T u pacientov, ktorí predtým DM nemali.

Celkom nedávno boli zverejnené aj výsledky štúdie EMPEROR-Preserved, v ktorej liečba empagliflozínom znížila riziko príhod primárneho kompozitného ukazovateľa zloženého z KV-úmrtia alebo hSZ o 21 % u pacientov so SZ so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF) bez ohľadu na prítomnosť, alebo neprítomnosť DM. Tento významný benefit, obzvlášť pre kardiológiu, súvisel predovšetkým s nižším rizikom hSZ o 27 %. Doterajšie možnosti liečby HFpEF boli totiž pomerne limitované a doposiaľ neexistovala žiadna terapia, ktorá by presvedčivo znižovala morbiditu alebo mortalitu u pacientov s HFpEF.

Okrem KV-protetívneho efektu empagliflozín prejavuje aj významný nefroprotektívny efekt. V štúdi EMPA-REG OUTCOME, empagliflozín v porovnaní s placebom po pridaní k štandardnej liečbe pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom signifikantne redukoval vznik novej nefropatie, alebo zhoršenie existujúcej nefropatie o 39 %, progresiu do makroalbuminúrie o 38 %, progresiu do zdvojnásobenia hodnoty kreatinínu v sére o 44 % a začiatok potreby dialýzy alebo transplantácie obličiek o 55 %. Renálny benefit bol zhodný u pacientov s už existujúcou chronickou chorobou obličiek ako aj bez nej, a dostavil sa ako efekt „naviac“ k liečbe inhibítorom renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS). Aktuálne prebieha štúdia EMPA-Kidney, pri ktorej je hlavným ukazovateľom primárny renálny kompozitný ukazovateľ, a to u pacientov s CKD a DM2T, ale aj bez diabetu.

Priaznivý KV a renálny efekt liečby gliflozínmi preukázala aj štúdia CANVAS s kanagliflozínom. Liečba kanagliflozínom viedla k významnej redukcii relatívneho rizika príhod kompozitného ukazovateľa 3P-MACE o 14 %, významnej redukcii potreby hSZ o 33 % a tiež k významnej redukcii progresie nefropatie o 27 % (progresie albu-

Tab. 6.5 | Porovnanie výsledkov CVOT s SGLT2i

	empagliflozín HR (95% CI)	kanagliflozín HR (95% CI)	dapagliflozín HR (95% CI)	ertugliflozín HR (95% CI)
primárny výsledok*	<b>0,86</b> (0,74–0,99)	<b>0,86</b> (0,75–0,97)	<b>0,93</b> (0,84–1,03)	0,97 (0,85–1,11)
úmrtie z KV-príčin	<b>0,62</b> (0,49–0,77)	0,87 (0,72–1,06)	0,98 (0,82–1,17)	0,92 (0,77–1,11)
fatálny a nefatálny IM	0,87 (0,70–1,09)	0,89 (0,73–1,09)	0,89 (0,77–1,01)	1,04 (0,86–1,26)
fatálna a nefatálna CMP	1,18 (0,89–1,56)	0,87 (0,69–1,09)	1,01 (0,84–1,21)	1,06 (0,82–1,37)
hospitalizácia pre SZ	<b>0,65</b> (0,50–0,85)	<b>0,67</b> (0,52–0,87)	<b>0,73</b> (0,61–0,88)	<b>0,70</b> (0,54–0,90)
progresia nefropatie	<b>0,61</b> (0,53–0,70)	<b>0,60</b> (0,47–0,77)	<b>0,53</b> (0,43–0,66)	0,81 (0,63–1,04)
celková mortalita	<b>0,68</b> (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93 (0,82–1,04)	0,93 (0,80–1,08)

\*kompozit úmrtia z KV-príčin, nefatálneho IM alebo nefatálnej CMP

signifikantné výsledky sú zvýraznené tučným písmom

CI – konfidenčný interval CMP – cievná mozgová príhoda HR – pomer rizík/hazard ratio IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulárny SZ – srdcové zlyhávanie

minúrie) až 40 % (redukcia eGF, dialýza, transplantácia alebo úmrtie pre renálnu príčinu).

Štúdia CREDENCE, ktorej primárnym cieľom boli renálne ukazovatele a v ktorej boli zaradení pacienti s chronickou chorobou obličiek s eGF 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a UACR 300–5 000 mg/g preukázala signifikantnú redukciu primárneho kompozitného ukazovateľa zloženého z koncového štádia ochorenia obličiek (ESRD – End-Stage Renal Disease), zdvojnásobenia kreatinínu v sére alebo úmrtia z renálnej alebo KV-príčiny o 30% ako aj jeho jednotlivých zložiek s výnimkou renálneho úmrtia a hraničným štatistickým významom KV-úmrtia ( $p < 0,0502$ ) nezávisle od vstupnej hodnoty eGF. Hranične významná bola aj redukcia potreby dialýzy a transplantácie obličiek. Signifikantnú mieru redukcie nadobudli aj sekundárne KV-ukazovatele ako 3P-MACE o 20 % a KV-úmrtie alebo hospitalizácia hSZ o 31 %.

Ďalšia RCT-CVOT-štúdia DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozínom sa od predchádzajúcej štúdie výrazne líšila, pretože zahŕňala 60 % pacientov len s rizikovými KV-faktormi (primárna KV-prevenícia) a len 40 % pacientov, ktorí už prekonalí aterosklerotické ochorenie (sekundárna KV-prevenícia). S ohľadom na sledovanú populáciu nebolo preukázané štatisticky významné zníženie prvého primárneho kombinovaného cieľa 3P-MACE, ale v celej populácii sa preukázalo významné zníženie druhého primárneho cieľa úmrtia KV-príčin/hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania o 17 %, resp. samotej hospitalizácie z dôvodu SZ o 26 %. Zároveň bol preukázaný výrazný účinok dapagliflozínu na zníženie nového alebo progredujúceho už existujúceho CKD.

Vopred zadefinovaná subanalýza štúdie DECLARE-TIMI 58 zahŕňala podskupinu pacientov po infarkte myokardu. V subanalýze boli sledované 2 primárne ciele – MACE a kompozitný cieľ pozostávajúci z úmrtia z KV-príčin alebo hospitalizácie z dôvodu SZ. Parameter MACE bol u pacientov po infarkte myokardu znížený o 16 %, riziko ďalšieho IM o 22 % a hospitalizácia z dôvodu SZ o 29 %. Všetky výsledky boli štatisticky významné.

Ďalšia vopred zadefinovaná subanalýza štúdie DECLARE-TIMI 58 bola zameraná na pacientov so srdcovým zlyháváním a hodnotila účinok dapagliflozínu na mortalitu z KV-príčin alebo hospitalizácie z dôvodu SZ. U pacientov so SZ so zníženou ejekčnou frakciou (EF), ktorá bola definovaná ako EF < 45 %, bola štatistická významnosť dosiahnutá pri všetkých parametroch. Kombinovaný cieľ pozostávajúci z úmrtia z KV-príčin/hospitalizácie z dôvodu SZ bol znížený o 38 %. KV-mortalita bola znížená o 45 % a celková mortalita o 41 %. Okrem toho, v ďalšej štúdií s dapagliflozínom DAPA-HF bol efekt liečby na srdcové zlyhávanie priamo primárnym ukazovateľom. V súbore boli zahrnutí pacienti s už známym srdcovým zlyháváním s redukovanou ejekčnou frakciou (HEEF), avšak nielen s DM2T, ale aj bez diabetu. Štúdia preukázala signifikantnú redukciu v primárnom kompozitnom ukazovateli zloženom z KV-úmrtia, hSZ, urgentného vyšetrenia pre SZ o 25 % u pacientov s DM2T, resp. 27 % u pacientov bez DM, ako aj samotného zhoršenia SZ o 23 %, resp. 38 % a všetkých príčin

úmrtia o 22 % (DM2T). Nedávno bola ukončená aj štúdia DAPA-CKD, ktorej primárny kombinovaný ukazovateľ bol zameraný zas priamo na renálne funkcie a do ktorej boli opäť okrem pacientov s DM2T zahrnutí aj pacienti bez diabetu, s chronickou chorobou obličiek s eGF v rozsahu 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou 200–5 000 mg/g. Štúdia ukázala, že liečba dapagliflozínom viedla aj tu, nezávisle od prítomnosti DM2T k signifikantnej redukcii primárneho kombinovaného renálneho ukazovateľa zloženého s poklesu eGF o 50 %, konečného štádia renálneho zlyhávania (ESRD), alebo úmrtia pre renálnu alebo KV-príčinu o 44 %. Na základe týchto štúdií bolo SPC dapagliflozínu rozšírené aj o indikáciu symptomatického srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou.

Okrem RCT-štúdií sú k dispozícii aj výsledky RWE-štúdií, ako sú štúdie programu CVD REAL či štúdia EMPRISE, ktoré potvrdili výsledky RCT-štúdií redukcie mortality, potreby hSZ a progresie poklesu renálnych funkcií. Štúdia CVD-REAL porovnávala hodnotené parametre medzi pacientmi, ktorí v sledovanom období začali liečbu SGLT2i oproti pacientom na iných antidiabetikách. V štúdií boli zahrnuté akékoľvek SGLT2i, pre zrovnanie súborov bola použitá metóda propensity score matching v pomere 1 : 1 a do vyhodnotenia bolo následne zaradených > 300 000 pacientov (> 150 000 v každej skupine). Výsledky štúdie CVD-REAL ukázali, že užívanie SGLT2i v porovnaní s inými antidiabetikami bolo spojené s nižšou mierou hSZ o 39 %; úmrtia o 51 % a hSZ o 46 %. Výsledky CVD-REAL 2 ukázali, že použitie SGLT2i oproti iným antidiabetikám sa združovalo so signifikantne nižším rizikom úmrtia o 49 %, hSZ o 36 %, úmrtia alebo hSZ o 40 %, nFIM o 19 % a nFCMP o 32 %. A napokon, výsledky CVD-REAL 3 ukázali, že použitie SGLT2i oproti iným antidiabetikám sa združovalo so signifikantne nižším rizikom progresie poklesu funkcií obličiek o 51 %. Štúdia EMPRISE je pokračujúca štúdia s priebežnými analýzami. V jednej kohorte porovnáva hodnotené parametre medzi pacientmi, u ktorých bola v sledovanom období začatá liečba empagliflozínom vs DPP4i, a v druhej kohorte výsledky medzi pacientmi liečenými empagliflozínom vs GLP1-RA. Pre zrovnanie súborov bola použitá metóda propensity score matching s použitím viac ako 140 premenných v pomere 1 : 1 a v každej skupine bolo zaradených viac ako 39 000 pacientov. Výsledky priebežnej analýzy po troch rokoch ukázali, že porovnaním pacientov liečených empagliflozínom a pacientov liečených DPP4i sa v súlade s výsledkami RCT-štúdií zistila signifikantne nižšia miera mortality pacientov na empagliflozíne, a to až o 48 %. Riziko incidencie aterosklerotických príhod ako IM, CMP, nestabilná angina pectoris či potreba koronárnej revascularizácie bolo porovnateľné, signifikantne nižšia však v súlade s RCT-štúdiami bola aj kumulatívna incidencia potreby hSZ, a to až o 49 %. Signifikantne nižšia incidencia hSZ pri rovnakom efekte na mieru incidencie aterosklerotických KV-príhod bola zistená aj pri porovnaní pacientov liečených empagliflozínom a pacientov liečených GLP1-RA. Výsledky štúdie EMPRISE sú zaujímavé aj z hľadiska nákladov hradenej zdravotnej starostlivosti



a ekonomickej argumentácie, keď liečba empagliflozínom sa spájala aj s nižšou mierou potreby hospitalizácií z akýchkoľvek príčin o 22 %, s nižšou mierou potreby návštev urgentného príjmu o 20 % ako aj s kratším trvaním hospitalizácie o 1,4 dňa. Podobne v kohortovej registrovej škandinávskej štúdiu sa liečba SGLT2i v porovnaní s DPP4i združovala s nižším rizikom srdcového zlyhávania, úmrtia zakejkoľvek príčiny ako aj s nižším výskytom závažných renálnych príhod (dialýza, úmrtie, hospitalizácia z renálnych príčin).

Pokiaľ ide o riziká a nežiaduce účinky, pôvodná obava z výskytu uroinfekcií sa neukázala ako zásadný klinický problém. Je však potrebné na túto komplikáciu myslieť. Výskyt genitálnych infekcií, hlavne kandidovej etiológie, bol však signifikantne zvýšený, a to viac u žien. Opatrnosť pri liečbe gliflozínmi je potrebná aj u pacientov so sklonom k dehydratácii a jej následkom a pravdepodobne tiež u pacientov po cievej mozgovej príhode (CMP), hoci SPC takúto obavu priamo neuvádza. Pokiaľ ide o podávanie gliflozínov u pacientov s poklesom eGF do hodnoty 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nie sú potrebné žiadne úpravy dávok pri žiadnej z troch molekúl (empagliflozín, kanagliflozín, dapagliflozín) aktuálne používaných na Slovensku (schéma 6.6, s. 50). Pri poklese eGF medzi 60–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je možné pokračovať v liečbe empagliflozínom v maximálnej dávke 10 mg, liečba by sa však už nemala začínať. Pri dapagliflozíne je postup rovnaký, dávku však nie je potrebné redukovať. Pri kanagliflozíne je na základe výsledkov štúdie CREDENCE možné začať liečbu aj pokračovať v liečbe až do hodnoty eGF 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, avšak v dávke maximálne 100 mg, pričom pri eGF < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je podmienkou indikácie kanagliflozínu aj pomer albumínu a kreatinínu v moči (UACR) > 300 mg/g. V liečbe je možné pokračovať aj pri eGF < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s maximálnou dávkou 100 mg, nemala by sa však už začínať. Pri potrebe dialyzačnej liečby je však liečbu kanagliflozínom potrebné ukončiť.

V súvislosti s renálnymi funkciami bolo nedávno upravené aj SPC lieku empagliflozín. U pacientov s DM2T a súčasným KVO je možné použiť liek v redukovanej dávke 10 mg aj pri eGF 30–45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, bez ohľadu na albuminúriu. U pacientov s eGF < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sa však už liečba neodporúča. Ak však ide o pacienta so srdcovým zlyháváním s DM2T alebo bez neho je možné liek v dávke 10 mg použiť až do eGF 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

U niektorých pacientov bola opísaná tzv. euglykemická diabetická ketoacidóza. Jej výskyt pravdepodobne súvisel s nesprávnou indikáciou SGLT2i pacientom s diabetes mellitus 1. typu (DM1T), resp. nepoznaným latentným autoimunným diabetom (LADA), alebo nepoznaným pankreatogénnym diabetom. Za potenciálne spúšťacie mechanizmy sa považuje interkurentné ochorenie, dehydratácia, chirurgický zákrok, stres, znížený príjem potravy a tekutín, redukcia dávok inzulínu, nízka funkčná rezerva B-buniek, zvýšené nároky na inzulín, požitie alkoholu.

Odporúčanie SDiA/SDS s ohľadom na intenzitu efektu na úpravu glykémie, telesnej hmotnosti, nízke riziko hy-

poglykémie, multifaktoriálny benefit na viaceré KV-rizikové faktory a obzvlášť priaznivé kardio- a nefroprotektívne výsledky RCT-štúdií, SPC a v súlade s odporúčaniami referenčných odporúčaní EASD a ADA, favorizujú gliflozíny v celom spektre liečby DM2T, a to aj z dôvodu, že iné perorálne antidiabetiká, ako sú deriváty sulfonylurey, DPP4i či glitazóny neposkytujú oproti nim žiadnu medicínsku výhodu, naopak, viaceré účinné látky z týchto skupín predstavujú potenciálne zvýšené morbiditno-mortalitné KV-riziko obzvlášť v súvislosti so srdcovým zlyháváním. 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 (gliflozínmi) odporúča dôrazne, s cieľom redukcie KV-mortality, celkovej mortality, hospitalizácií pre srdcové zlyhávania ako aj rozvoja a progresie renálneho poškodenia pri ich liečbe a prevencii (schémy 6.4–5, s. 47n, a schéma 6.6, s. 50)

Napriek uvedeným priaznivým účinkom je plnohodnotné využívanie benefitov SGLT2i ešte stále limitované znením indikačného obmedzenia pre hradenú liečbu, ktoré tak nezodpovedá terapeutickému hodnote týchto farmák ani referenčným odporúčaniami EASD a ADA. Aj keď v posledných mesiacoch došlo k významnému posunu (pozri kap. 30.1 Aktuálne indikačné obmedzenia, s. 270n) v prospech využívania SGLT2i aj v skorších krokoch liečby, pokračovanie v liečbe limituje požiadavka poklesu HbA<sub>1c</sub> a neumožňuje sa ani pridanie SGLT2i k liečbe GLP1-RA či DPP4i (schéma 6.6).

*Poznámka:* Vzájomná kombinácia SGLT2i a GLP1-RA je aktuálne možná len pri postupe, keď ku predošlej kombinovanej liečbe SGLT2i + inzulín (v rámci ktorého je obsiahnutý bazálny inzulín) ± metformín, možno namiesto inzulínu pridať fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA (IDegLira, IGLarLixi).

Podľa údajov prieskumu NEFRITI boli v roku 2018 SGLT2i využívané len u necelých 6 % pacientov, čo bolo menej než v ostatných krajinách EU, a nebol zaznamenaný ani rozdiel v používaní medzi pacientmi s prítomným vs neprítomným KVO. Silné dôkazy o ich morbiditno-mortalitnom benefite však v posledných dvoch rokoch túto situáciu začali významne meniť v prospech používania tejto modernej liečby.

**SGLT2i** sú ideálnou voľbou do včasnej kombinácie s metformínom u všetkých pacientov s DM2T, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými perorálnymi antidiabetikami prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie aj úpravu HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie. Navyše, poskytujú priaznivý efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku, a väčšiu kardiometabolických rizikových faktorov.

U pacientov so srdcovým zlyháváním, už prítomným KVO s dominanciou rizika rozvoja srdcového zlyhávania alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia, rizikom novej KV-príhody alebo chronickou chorobou obličiek sú SGLT2i preferovanou a s dôrazom odporúčanou lieč-

bou, a to nezávisle od hladiny HbA<sub>1c</sub>, na akomkoľvek stupni liečby, s cieľom redukcie rizika kardiovaskulárnej aj celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, opakovaných KV-príhod a redukcie novej alebo progresie existujúcej chronickej choroby obličiek (redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGF). Ak je pacient v čase pridania SGLT2i už na 2-, alebo viackombinácii iných antidiabetík, alebo ak už dosiahol cieľ pre HbA<sub>1c</sub>, z hľadiska eliminácie rizika hypoglykémie sa odporúča redukcia dávky alebo zastavenie podávania inej účinnej látky. V odporúčanej hierarchii zastávajú spolu s GLP1-RA prvú pozíciu výberu k metformínu. Niektoré kroky liečby odporúčané referenčnými odporúčaniami aktuálne blokuje znenie indikačného obmedzenia pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia, ktoré neumožňuje kombináciu SGLT2i s GLP1-RA ani s DPP4i.

#### 6.2.4 Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4

Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i, gliptíny) sú relatívne širokou skupinou farmák, ktoré účinkujú prostredníctvom inhibície štiepenia inkretínových hormónov produkovaných črevom, predovšetkým glukagónu podobného peptidu 1 (GLP1 – Glucagon-Like Peptide 1) a od hladiny glukózy závislého inzulínotropného peptidu (GIP – Glucose-dependent Insulinotropic Peptide), čím zvyšujú ich hladiny (tab. 6.6), ale aj mnohých ďalších substrátov ako BNP (Brain Natriuretic Peptide), PYY (Peptide YY), GLP2, NPY (NeuroPeptide Y), SDF1a (Stromal cell-Derived Factor 1a) a iné. V súčasnosti sem patria molekuly sitagliptín, vildagliptín, alogliptín, linagliptín, saxagliptín, gemigliptín, anagliptín, teneliglip-

tín, evogliptín a ďalšie. Na Slovensku je kategorizovaných prvých päť z nich. Vďaka komplexnému efektu na kontrolu glykémie (stimulácia sekrécie inzulínu, supresia sekrécie glukagónu, spomalenie vyprázdňovania žalúdka) možno pri týchto farmakách očakávať síce mierny, ale spoľahlivý prídavný efekt na úpravu glykémie a HbA<sub>1c</sub> pri monoterapii, ale aj pri všetkých terapeutických kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Hlavnou výhodou gliptínov (obzvlášť v porovnaní s prípravkami sulfonylurey) je nízky výskyt hypoglykémie, hmotnostná neutralita a málo nežiaducich účinkov. Za ďalšie prínosy možno považovať priaznivý efekt na redukcii krvného tlaku, úpravu hladín krvných tukov, redukcii hladín parametrov chronického subklinického zápalu, podporu recruitmentu kmeňových angiogénnych buniek v ischemickom myokarde a ďalšie. V klinických RCT-CVOT štúdiách zameraných na KV-morbiditu a mortalitu sa však prínos týchto farmák neprejavil. Naopak, pri niektorých, ako saxagliptín a čiastočne aj alogliptín, vznikla obava zo zvýšeného rizika srdcového zlyhávania, ak sa podávali pacientom s vysokým KV-rizikom. Nejde však o „class-effect“, keďže pri iných prípravkoch (sitagliptín v štúdiu TECOS a linagliptín v štúdiu CARMELINA) sa takéto riziko nepreukázalo. Výhodou linagliptínu je tiež možnosť jeho použitia aj u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek bez potreby redukcii dávky (schéma 6.6, s. 50). Zásadnou bezpečnostnou otázkou, ktorá vzišla z klinických štúdií a bola rôzne interpretovaná aj pri viacerých metaanalýzach, je pretrvávajúca obava zo zvýšeného rizika akútnej pankreatitídy, ktorá bola potvrdená, a rizika karci-

Tab. 6.6 | Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (prípravky kategorizované na Slovensku)

účinná látka	obchodný názov	poznámka k preskripcii	poznámka
sitagliptín 50 mg a 100 mg	Januvia		preferovaný pre kardiovaskulárnu bezpečnosť
vildagliptín 50 mg	Galvus		! (možné hepatálne poškodenie, potreba monitorovania hepatálnych enzýmov v 3-mesačných intervaloch)
linagliptín 5 mg	Trajenta		preferovaný pre bezpečnosť aj pri renálnej insuficiencii
alogliptín 12,5 mg a 25 mg	Vipidia		! (srdcové zlyhávanie)
saxagliptín 5 mg	Onglyza		! (srdcové zlyhávanie)
<b>fixné kombinácie</b>		potrebne rešpektovať znenie indikačného obmedzenia	
sitagliptín + metformín 50/850 a 50/1 000 mg	Janumet		
vildagliptín + metformín 50/850 mg a 50/1 000 mg	Eucreas		
linagliptín + metformín 2,5/850 mg a 2,5/1 000 mg	Jentadueto		
alogliptín + metformín 12,5/850 mg a 12,5/1 000 mg	Vipdomet		
pioglitazón + alogliptín (25/30mg)	Incresync		



nómu pankreasu, ktoré nebolo potvrdené. Odporúčaním SDiA/SDS je preto vnímať a zohľadňovať toto riziko aj pri preskripcii a následnom sledovaní pacienta, nepodávať DPP4i pacientom s prekonanou pankreatitídou a uvážiť vhodnosť ich podávania aj u pacientov s prítomnými rizikovými faktormi pre jej vznik. V aktuálnych odporúčaníach SDiA/SDS sú gliptíny, preferenčne sitagliptín a linagliptín z dôvodu KV-bezpečnosti a renálnej bezpečnosti a tiež s ohľadom na SPC a indikačné obmedzenia alternatívou iniciálnej monoterapie pri intolerancii alebo kontraindikácii metformínu, jednou z možností výberu do 2-kombinácie s metformínom, do 3-kombinácie s metformínom a sulfonylureou, ako aj do kombinácie s inzulínom spolu so súčasťou liečbou metformínom alebo bez neho, obzvlášť u pacientov s výraznejšou redukciiou renálnych funkcií (eGF), rizikom dehydratácie, hypotenzie, či urogenitálnych infekcií. Taktiež sú vhodnou voľbou pre starších pacientov s DM2T liečených viacerými farmakami, keďže majú pri zachovanej účinnosti aj veľmi dobrý bezpečnostný profil s nízkym rizikom interakcií, ako bolo potvrdené v subanalýze RCT-CVOT TECOS. Indikačné obmedzenie je pomerne široké a umožňuje naplniť väčšinu medicínskych požiadaviek. Zatiaľ však neumožňuje používať gliptíny v kombinácii s gliflozínmi (SGLT2i) alebo glitazónmi (agonistami PPAR $\gamma$ -receptorov). V prípade glitazónov je výnimkou možnosť použitia kombinovaného prípravku alogliptínu a pioglitazónu za predpokladu, že liečbe predchádzala liečba pioglitazónom samostatne alebo v kombinácii s metformínom s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou. Podľa prieskumu NEFRITI sa gliptíny v roku 2014, resp. 2018 využívali u 18,9 % a v roku 2018 u 20,4 % pacientov s DM2T.

**DPP4i** sú pomerne širokou skupinou antidiabetických farmák. Kým sitagliptín a linagliptín sú kardiovaskulárne neutrálne, saxagliptín a čiastočne aj alogliptín môžu zvyšovať riziko srdcového zlyhávania. Výhodou DPP4i je v porovnaní s derivátmi sulfonylurey nižšie riziko hypoglykémie a nízke riziko nežiaducich účinkov, ako aj možnosť použitia v celom spektre renálnych funkcií vrátane konco-

vých štádií zlyhania obličiek. Taktiež sú vhodnou voľbou pre starších pacientov s DM2T liečených viacerými farmakami, keďže majú pri zachovanej účinnosti aj veľmi dobrý bezpečnostný profil s nízkym rizikom interakcií, ako bolo potvrdené v subanalýze RCT-CVOT TECOS. V odporúčanej hierarchii zastávajú druhú líniu výberu k metformínu po SGLT2i a GLP1-RA (schéma 6.4 a schéma 6.5, s. 46 a 47). Preferovaným výberom sú sitagliptín a linagliptín.

### 6.2.5 Prípravky na báze sulfonylurey

Účinné látky na báze sulfonylurey (SU) sú jednou z najstarších a najobsiahlejších skupín perorálnych antidiabetík (glibenklamid, glimepirid, gliklazid, glipizid, gliquidon), tab. 6.7. Spoločným menovateľom je stimulácia sekrécie inzulínu, relatívne výrazný efekt na pokles glykémii a nízka cena. Prípravky SU majú potvrdený prínos v redukcii mikrovaskulárnych komplikácií. KV-bezpečnosť je však sporná a väčšina analýz zdôrazňuje potenciálne zvýšené riziko KV-mortality, a to nielen u pacientov s jestvujúcim KVO, resp. KV-príhodou, ale aj u pacientov bez predošlej KV-príhody. FDA v tejto súvislosti uvádza špeciálne varovanie. Nevýhodou je tiež zvýšené riziko hypoglykémie a prírastok na hmotnosti. Tieto nevýhody v súčasnosti vytláčajú prípravky SU v terapeutických odporúčaníach zo včasných pozícií na neskoršie stupne. V roku 2014 však boli podľa prieskumu NEFRITI využívané až u 42 % pacientov s DM2T.

Ukazuje sa že preferenčné postavenie medzi derivátmi sulfonylurey by mohli mať gliklazid MR a glimepirid, ktoré sa javia ako KV-bezpečné a v porovnaní s glibenklamidom sa združujú aj s nižším rizikom mortality. Nižšia je aj miera prírastku na hmotnosti a riziko hypoglykémie, ktoré je podobné ako pri DPP4i. V prospech KV-bezpečnosti nepriamo poukazuje štúdia ADVANCE a viaceré systematické metaanalýzy. V RCT štúdií ADVANCE, v ramene s intenzívnou kontrolou glykémie, ktorého súčasťou bola vždy liečba gliklazidom MR, bola v porovnaní so štandardným ramenom dosiahnutá významná redukcia

**Tab. 6.7 | Prípravky na báze sulfonylurey a deriváty meglitínidu\* (prípravky kategorizované na Slovensku)**

Charakteristika		
Prípravky na báze sulfonylurey stimulujú sekréciu inzulínu prostredníctvom väzby na SU receptory spriahnutých s ATP-dependentnými K <sup>+</sup> kanálmi, ktoré zatvárajú. Redukcia mikrovaskulárnych komplikácií. S výnimkou gliklazidu MR prejavujú zvýšené riziko KV-mortality, zvýšené riziko hypoglykémie a prírastku na hmotnosti.		
glibenklamid	Maninil	bez indikačného obmedzenia
glimepirid	Amaryl, Glimepirid Sandoz, Melyd, Oltar, Glibezid	
gliklazid MR	Diaprel MR, Gliclada, Gliklazide MR Stada, Gliklazid Sandoz	
glipizid	Glucotrol XL	
gliquidon	Glurenorm	
<b>fixné kombinácie</b>		
glibenklamid – metformín	Glibomet	
<b>glinidy*</b>		
repaglinid	Novonorm	potrebné rešpektovať indikačné obmedzenie

\* v časti 6.3.11 Ostatné farmaká využívané v liečbe diabetes mellitus 2. typu, s. 70

miery rizika kombinovaných hlavných makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod o 10 %, na čom sa podieľala najmä významná redukcia miery rizika novej alebo zhoršujúcej sa nefropatie o 21 % a novo vzniknutej mikroalbuminúrie o 9 %. Účinok na makrovaskulárne príhody, úmrtie pre KV-príčiny alebo smrť z akejkoľvek príčiny bol neutrálny. KV-bezpečnosť glimepiridu preukázala RCT-štúdia CAROLINA, ktorá zahŕňala viac ako 6 000 účastníkov s trvaním DM2T približne 6,3 roka, s vysokým KV-rizikom a sledovaných počas mediánu 6,3 roka preukázal noninferioritný efekt na primárny kombinovaný ukazovateľ KV-rizika – 3P-MACE zložený z KV-úmrtnia, nřIM a nřCMP, porovnateľný s linagliptínom, ktorý je na základe štúdie CARMELINA považovaný za KV-bezpečný.

Gliklazid MR a glimepirid sú preto preferovanými prípravkami spomedzi derivátov sulfonylurey (SU) aj v aktuálnom odporúčaní SDiA/SDS. Miesto prípravkov SU je predovšetkým v kombinácii s metformínom a inými anti-diabetikami vrátane inzulínu a tiež ako jedna z alternatív iniciácie liečby DM2T pri intolerancii alebo kontra-indikácii metformínu, alebo ako iniciálna liečba 2-kombináciou s metformínom u pacientov s  $HbA_{1c} > 9\%$  v čase diagnózy DM2T. Deriváty sulfonylurey však nepatria medzi preferované farmaká prvej voľby na žiadnej z uvedených pozícií pred inými alternatívami, ako

sú SGLT2i, GLP1-RA či DPP-4i (schéma 6.4 a schéma 6.5, s. 46 a 47). Naopak, mali by byť využívané až po predošlom preferenčnom výbere týchto skupín, oproti ktorým neposkytujú žiadne výhody, ale práve naopak. V roku 2014, resp. 2018 na Slovensku deriváty sulfonylurey užívalo 40,2, resp. 37,6 % pacientov s DM2T.

**Deriváty sulfonylurey** sú postupne opúšťanou skupinou antidiabetických farmák. Ide o pomerne širokú skupinu farmák rozdelených do viacerých generácií. Kým glimepirid a gliklazid MR sú svojim vplyvom na kardiovaskulárny aparát neutrálne, ostatné deriváty sulfonylurey nemajú dokázanú KV-bezpečnosť, ba naopak, môžu sa spájať s potenciálne zvýšeným rizikom mortality. Problémom je tiež vyššie riziko hypoglykémie a prírastok na hmotnosti. V odporúčanej hierarchii zastávajú 3. pozíciu výberu k metformínu.

### 6.2.6 PPAR $\gamma$ -agonisty – tiazolidíndióny, glitazóny

PPAR $\gamma$ -agonisty sú diskutovanou skupinou perorálnych antidiabetík, ktoré sa po úvodnej obľube v posledných rokoch z klinickej praxe takmer vytratili (tab. 6.8). Dôvodom boli nepriaznivé ukazovatele rizika KV-morbidity a mortality v metaanalýze výsledkov rosiglitazónu (štúdie DREAM, ADOPT) a niekoľko menších štúdií. Na

**Tab. 6.8 | Agonisty PPAR $\gamma$ -receptorov (prípravky kategorizované na Slovensku)**

Charakteristika		potrebné rešpektovať znenie indikačného obmedzenia
Agonisty PPAR $\gamma$ -receptorov účinkujú prostredníctvom aktivácie nukleárných PPAR $\gamma$ -receptorov, a to predovšetkým v tukovom tkanive. Zvyšujú expresiu a transkripciu génov zúčastnených v metabolizme glukózy a tukov. Modulujú uvoľňovanie adipocytokínov (zvýšenie adiponektínu, zníženie TNF $\alpha$ , IL6, CRP a leptínu). Zlepšujú citlivosť na inzulín a zvyšujú periférnu utilizáciu glukózy. Vedú však tiež k retencii sodíka a tekutín s rizikom tvorby edémov a srdcového zlyhávania, pre ktoré FDA pri glitazónoch uvádza bezpečnostné varovanie, tzv. „black box“.		
pioglitazón (15, 30 alebo 45 mg)	Actos, Pioglitazone Accord, Pioglitazone Actavis	
<b>fixné kombinácie</b>		
pioglitazón + metformín (15/850 mg)	Competact	
pioglitazón + alogliptín (30/25 mg)	Incresync	

**Tab. 6.9 | Prípravky inzulínu (prípravky kategorizované na Slovensku). Pri všetkých inzulínoch je potrebné rešpektovať znenie indikačného obmedzenia**

	bazálne (dlho účinkujúce)	prandiálne (rýchlo účinkujúce)	bifázické (premixované)
<b>humánne inzulíny</b>	NPH-inzulín	Regular inzulín	
	Humulin N, Insuman Basal, Insulatard,	Humulin R, Insuman Rapid, Actrapid	Humulin M3, Insuman Comb
<b>analógy inzulínu</b> (cieľené úpravy na molekule inzulínu s cieľom dosiahnuť úpravu PK/PD vlastností)	IGla 100U/ml (Lantus, Abasaglar)	ILis (Humalog)	bifázický ILis (Humalog Mix 25, 50)
	IGla 300U/ml (Toujeo)	IAsp (Novorapid)	bifázický IAsp (Novomix)
	IDet (Levemir)	IGlu (Apidra)	IDeg + IAsp (Ryzodeg 70/30)
	IDeg (Tresiba)	ultraráchlo pôsobiaci IAsp (FiAsp)	
<b>fixné kombinácie</b>	IDeg + liraglutid (Xultophy)	ultraráchlo pôsobiaci ILis (Lyumjev)	
	IGla + lixisenatid (Suliqua)		

IAsp – inzulín aspart IDeg – inzulín degludek IDet – inzulín detemir IGla – inzulín glargín IGlu – inzulín glulizín ILis – inzulín lispro  
PK/PD – farmakokinetika a farmakodynamika

druhej strane, viaceré analýzy štúdií s pioglitazónom u vysokorizikových pacientov s DM2T poukázali na potenciálne prínosy (sekundárna prevencia IM a akútneho koronárneho syndrómu u pacientov s predošlým IM, sekundárna prevencia CMP u pacientov s predošlou CMP, redukcia mortality pacientov na hemodialýze, redukcia prejavov zápalu pri nealkoholovej steatohepatitíde, redukcia markerov zápalu v makrofágoch, neutrofiloch a dendritických bunkách so zlepšením hepatálnej a periférnej citlivosti na inzulín, zlepšenie chronického vaskulárneho zápalu, či redukcia rizika hepatocelulárneho karcinómu, ktoré však zostávajú v tieni zvýšeného rizika makulárneho edému, srdcového zlyhávania (pre ktoré FDA pri glitazónoch uvádza bezpečnostné varovanie, tzv. black box), zlomenín kostí a podozrenia na zvýšené riziko karcinómu močového mechúra. Zvýšené riziko SZ a tvorba edémov súvisí s retenciou sodíka a vody, ku ktorým glitazóny vedú. Riziko karcinómu močového mechúra sa podľa novších údajov nepotvrdilo a očakávala sa „rehabilitácia“ pioglitazónu, ku ktorej však zatiaľ oficiálne nedošlo.

PPAR $\gamma$ -agonisty zlepšujú citlivosť tkanív (pečeň, kostrový sval, tukové tkanivo) na inzulín, a to prostredníctvom aktivácie PPAR $\gamma$ -receptorov s následnou reguláciou expresie/transkripcie viacerých génov zúčastnených v metabolizme lipidov a sacharidov. V adipocytoch, v ktorých sú PPAR $\gamma$ -receptory najviac exprimované, vedú k redukcii lipolýzy a úprave sekrécie viacerých adipokínov ako pokles TNF $\alpha$ , leptínu, vzostup adiponektínu.

V našom terapeutickom odporúčaní pioglitazón síce zostal súčasťou terapeutického schémy, podobne ako v odporúčaní ADA/EASD, v súčasnosti ho však v dôsledku viacerých bezpečnostných obáv nepovažujeme za preferovaný terapeutický výber. Kandidátmi na liečbu pioglitazónom sú najmä pacienti s výraznou inzulínovou rezistenciou, identifikovateľnou napríklad podľa obvodu pásu, nízkej hladiny HDL, vysokej hladiny triacylglycerolov a nealkoholovej tukovej choroby pečene. V roku 2014, resp. 2018 na Slovensku užívalo pioglitazón 1,1 %, resp. 1,4 % pacientov s DM2T.

**PPAR $\gamma$ -agonisty – glitazóny** zostávajú spornou skupinou antidiabetík. Spájajú sa s rizikom viacerých významných nežiadúcich účinkov, ako je retencia tekutín, riziko srdcového zlyhávania, zlomenín a možného rizika karcinómu močového mechúra. V odporúčanej hierarchii preto zastávajú až 4. líniu výberu.

### 6.2.7 Inzulín

U pacientov s DM2T je liečba inzulínom najčastejšie dôsledkom prirodzeného vývoja ochorenia s postupným ubúdaním sekrécie vlastného inzulínu. Hoci sa u týchto pacientov vlastná sekrécia dostáva pod hranicu, ktorú ešte považujeme za normálnu, iba výnimočne, uplatňuje sa relatívny nedostatok inzulínu pri prítomnosti inzulínovej rezistencie. Kým je však potreba substituenej liečby inzulínom v štádiu jeho nedostatku prirodzená, diskutovanou otázkou zostáva liečba inzulínom v skorších štádiách, alebo dokonca už v čase diagnózy DM2T ako úvodnej liečby (tab. 6.9, s. 61).

Inzulín je prirodzená a telu vlastná substancia a liečba inzulínom je najstaršou a najdlhšie používanou liečbou diabetu. Zohráva úlohu pri raste, diferenciácii a regenerácii B-buniek, podporuje ich prežívanie a šetrí vlastnú sekrécii inzulínu. Liečba inzulínom spomaľuje progresiu dysfunkcie B-buniek a u pacientov s prediabetickým stavom (porucha tolerancie glukózy, hyperglykémia nalačno) viedla k oddialeniu začiatku diabetu. Inzulín tiež prejavuje viacero potenciálnych vaskulárnych benefitov, ako sú antiinflamačný a antioxidantný účinok. Tie zahŕňajú supresiu NF $\kappa$ B (nukleárny faktor kappa B), E-selektínu, NADPH oxidázy, MCP1 (chemoatraktívny proteín monocytov), CRP (C-reaktívny proteín), supresiu tvorby reaktívnych foriem kyslíka (ROS), expresie adhezívnych molekúl či antiapoptotický efekt. Inzulín prejavuje aj antitrombotický efekt, indukuje expresiu NO-syntázy v endotelových bunkách, čo vedie k zvýšenej tvorbe oxidu dusnatého (NO) a vazodilatácii. Znižuje koncentráciu PAI-1 (inhibitor aktívatora plazminogénu 1), TF (tkanivový faktor) a stimuluje klonogénny potenciál angiogénnych endotelových progenitorových buniek. Inzulín tiež môže podporovať preferenčné využívanie glukózy, zdroja energie menej náročného na kyslík v myokarde, pred využívaním mastných kyselín a zlepšovať funkciu dysfunkčného myokardu. Intenzívna liečba inzulínom sa v porovnaní s konvenčnou liečbou spája aj so signifikantne nižšími hladinami koncových produktov pokročilej glykácie (AGE – Advanced Glycation End-products), ktoré okrem iného poškodzujú DNA mitochondriálnych respiračných proteínov, čo môže byť jedným z mechanizmov uplatňujúcich sa v procesoch metabolickej pamäte, predpokladanej najmä na základe výsledkov UKPDS a následného sledovania. Z hľadiska KV-rizika/benefitu sa inzulín považuje za neutrálny a bezpečný aj z hľadiska onkologického rizika. V RCT-štúdií ORIGIN na súbore viac ako 12 500 účastníkov s mediánom sledovania 6,2 roka, v ktorej sa podával inzulín glargín s cieľom dosiahnutia normálnych hladín glykémii, sa táto liečba združovala s neutrálnym vplyvom na mieru incidencie výskytu makrovaskulárnych komplikácií v primárnom kombinovanom 3P-MACE ukazovateli zloženom z KV-úmrta, nFIM a nFCMP, a neutrálny efekt sa preukázal aj na mieru incidencie onkologických ochorení. Hoci v subanalýzach sa ukázala signifikantná redukcia nových prípadov anginy pectoris, tento efekt sa vytratil vo follow up štúdií ORIGINALE.

Nevýhody liečby inzulínom spočívajú vo väčšej náročnosti na spoluprácu pacienta, v nutnosti pravidelného injekčného podávania a dodržiavania diétnych a režimových opatrení, v častejšom selfmonitoringu glykémii a potrebe opakovaných titrácií dávok, v potrebe zladenia režimu so životným štýlom a zamestnaním a ďalších požiadavkách, čo zvyšuje riziko chýb a omylov pri liečbe a horšej adherencie pacienta k liečbe.

Okrem toho pri depotnom s.c. podávaní inzulínu sa inzulín do organizmu dostáva nefyziologickou cestou, keď namiesto poradia pečeň  $\rightarrow$  periféria je toto poradie zmenené za periféria  $\rightarrow$  pečeň, čo má viaceré patofyziologické dôsledky. Hyperinzulinémia a hyperinzulin-

emická normoglykémia/hypoglykémia sú ďalšími faktormi, ktoré majú vplyv na retenciu  $\text{Na}^+$  a vody, indukciu inzulínovej rezistencie, makrovaskulárnu/mikrovaskulárnu hemodynamiku či rozvoj komplikácií. Významným nežiaducim účinkom liečby inzulínom je prírastok na hmotnosti, riziko hypoglykémie a retencia sodíka a tekutín. Otázny je aj KV-efekt veľmi vysokých dávok inzulínu. Napokon z praxe je tiež známe, že liečba inzulínom od určitého momentu už ďalším zvyšovaním dávok zvyšuje efektívnosť len minimálne.

### 6.3 Možnosti liečby inzulínom u pacientov s DM2T

Možnosti a indikácie liečby inzulínom u pacientov s DM2T možno rozdeliť do niekoľkých skupín:

- iníciaľna liečba DM2T pri veľmi vysokých hodnotách glykémie v čase diagnózy ochorenia
- iníciaľna liečba s cieľom dosiahnuť remisiu ochorenia
- včasná liečba inzulínom v kombinácii s metformínom pri nedostatočnom efekte liečby metformínom samotným
- intenzifikácia liečby do kombinácie so všetkými skupinami perorálnych a injekčne aplikovaných antidiabetík
- ako koncová liečba po zlyhaní liečby neinzulínovými antidiabetikami
- liečba inzulínom ako voľba za špecifických okolností (renálna insuficiencia, hepatálna insuficiencia, intolerancia alebo kontraindikácia iných terapeutických možností)

V roku 2014, resp. 2018 bolo na Slovensku inzulínom liečených 28,4 %, resp. 30,2 % pacientov s DM2T.

#### 6.3.1 Iníciaľna liečba DM2T pri veľmi vysokých hodnotách glykémie, resp. $\text{HbA}_{1c}$ v čase diagnózy ochorenia

Liečba inzulínom ± perorálnym antidiabetikom (PAD) ako úvodná liečba sa odporúča, resp. je nevyhnutnou stratégiou u pacientov s novo diagnostikovaným DM2T s veľmi neuspokojivou glykemickou kompenzáciou: s  $\text{HbA}_{1c} > 10\%$ , alebo pri glykémiiach  $> 14$  mmol/l nalačno a/alebo  $> 16$  mmol/l kedykoľvek v priebehu dňa, alebo s klinickými prejavmi hyperglykémie (polyúria, polydipsia), alebo katabolizmu (úbytok hmotnosti, ketonúria, ketoacidóza), alebo pri nejasnej vstupnej klasifikácii diabetu, keď nemožno vylúčiť DM1T charakteru LADA, či iný deficit sekrécie inzulínu (ochorenie pankreasu). Po úvodnej liečbe inzulínom sa u väčšiny pacientov stav obvykle rýchlo zlepšuje do tej miery, že možno liečbu inzulínom ukončiť a pokračovať len liečbe PAD. U niektorých pacientov dokonca často postačujú len diétna a režimové opatrenia.

Pri iníciaľnej liečbe inzulínom sa najčastejšie využíva bazálny inzulín v jednom dennom podaní večer pred spaním podľa všeobecných pravidiel, ktoré sú uvedené v ďalšom texte a na schéme 6.4, 46.

Indikačné obmedzenie (IO) v tejto indikácii však umožňuje ako hradenú liečbu podávať iba humánnu inzulín v liekovke, ktorý nepodlieha indikačnému obmedzeniu (ktoré je predmetom našej trvalej kritiky), s aplikáciou

pomocou inzulínových striekačiek. Výnimkou sú pacienti s ťažkou poruchou zraku a pacienti s ťažkou poruchou motoriky horných končatín, ktorí môžu byť liečení inzulínom NPH pomocou pera – vid' IO kap. 30.1, s. 270n). Následne, ak sa ukáže potreba dlhodobej liečby inzulínom, je možný prechod na inzulín NPH, alebo bazálny analóg inzulínu podávaný perom s ohľadom na znenie IO, najčastejšie s uplatnením požiadavky „na liečbe minimálne jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke“, ak sa PAD podávalo. V prípade novo zisteného DM2T s veľmi vysokými hodnotami glykémii a  $\text{HbA}_{1c} (> 11\%)$  je vhodné uvážiť aj iníciaľny režim s viacerými podaniami inzulínu, vrátane kompletnej substitučnej liečby bazálnym a prandiálnym inzulínom. V takom prípade je možné od začiatku liečby použiť akýkoľvek prandiálny inzulín a inzulín NPH s aplikáciou inzulínovým perom. Typ prandiálneho inzulínu (regulár vs analóg) sa obvykle vyberá podľa počtu denných jedál. Analógy prandiálneho inzulínu obzvlášť ultrarýchlo pôsobiace analógy lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu a spájajú sa s nižším rizikom hypoglykémie a možnosťou podania tesne pred jedlom, šetria pacientovi čas, preto ich vo všeobecnosti považujeme za preferovanú voľbu. Pacienta, u ktorého je potrebná iníciaľna liečba viacerými podaniami inzulínu, je vhodné hospitalizovať, keďže okrem samotného nastavenia antidiabetickej liečby je potrebné, aby čo najskôr zvládol celý rad edukačných tém, technických zručností a aby sa zrealizovali základné vyšetrenia na prítomnosť komplikácií. Rozhodnutie v prospech hospitalizácie podporuje aj prítomnosť komorbidít, klinických prejavov glukotoxicity, lipotoxicity, dlhšie trvajúcich hyperglykémii, vyšší vek, horšie sociálne zázemie pacienta a mentálne prejavy a schopnosti naznačujúce pravdepodobnosť horšej úrovne spolupráce.

#### 6.3.2 Iníciaľna liečba s cieľom dosiahnuť remisiu ochorenia

V literatúre je niekoľko prác, ktoré ukázali, že ak sa liečba inzulínom začne dostatočne včas po prepuknutí ochorenia a dosiahne sa pomocou nej prakticky normalizácia glykémii, môže viesť k remísii ochorenia, ktorá pretrváva aj po 2 rokoch u viac ako 50 % pacientov. Najpreukázanejší efekt bol zistený u pacientov, ktorým sa inzulín podával pomocou inzulínovej pumpy (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) a u ktorých sa dosiahla najlepšia glykemická kontrola. Liečba inzulínom pritom postačovala iba prechodná, v trvaní 2–3 týždňov, s dosiahnutím úpravy glykémii v priebehu 2–14 dní. Takýto postup však zatiaľ nie je v odporúčaní preferovanou a s ohľadom na IO ani možnou stratégiou liečby, a to najmä z dôvodu ekonomickej náročnosti, ale aj nedostatku údajov z dlhšieho sledovania

#### 6.3.3 Včasná liečba inzulínom v kombinácii s metformínom pri nedostatočnom efekte liečby metformínom samotným

Inzulín je substanciou s najsilnejším potenciálom redukcie glykémie a cieľové hodnoty  $\text{HbA}_{1c}$  sa pri liečbe



inzulínom v porovnaní s neinzulínovými antidiabetikami dosahujú u väčšieho podielu pacientov. Pridanie inzulínu k metformínu je jednou zo stratégií intenzifikácie liečby metformínom uvádzaných referenčnými aj národnými odporúčaniami, vrátane odporúčaní SDiA/SDS.

Podstata včasnej liečby inzulínom je založená na dôkaze viacnásobných benefítov vrátane eliminácie glukotoxického efektu hyperglykémie, čím sa dosahuje navodenie funkčného kľudu B-buniek, šetrenie masy B-buniek a tiež zlepšenie citlivosti tkanív na inzulín. V štúdií ORIGIN s inzulínom glargín bola skorá iniciácia liečby (t. j. ešte pred progresívnou stratou B-buniek) z hľadiska dlhodobého účinku efektívnejšia než substitučná liečba v neskorších štádiách a umožňovala dosiahnuť dlhodobú (> 6 rokov trvajúcu) normalizáciu glykémii, pri relatívne nízkych dávkach inzulínu a nízkom riziku hypoglykémie. Predpokladá sa, že dosiahnutie intenzívnej glykemickkej kontroly v skorých štádiách DM2T môže prostredníctvom komplexného účinku inzulínu a tzv. metabolickej pamäte poskytovať aj dlhodobú ochranu pred progresiou komplikácií, vrátane makrovaskulárnych. Štúdia UKPDS u pacientov s novo diagnostikovaným DM2T poukázala na benefit intenzívnej liečby inzulínom, ktorá sa už počas kontrolovanej intervencie prejavila v jednoznačnej redukcii mikrovaskulárnych komplikácií a v následnom období sledovania po 10 rokoch aj v redukcii infarktu myokardu a KV-mortality u tých pacientov, u ktorých sa počas kontrolovanej intervencie dosiahla intenzívna glykemická kontrola. Tento tzv. legacy efekt sa pri liečbe inzulínom vysvetľuje okrem iného redukciami tvorby AGE vplyvujúcich na funkcie mitochondrií (ale aj iných celulárnych štruktúr a funkcií).

Napriek viacerým benefítom sa však z pohľadu aktuálnej filozofie liečba inzulínom nepovažuje za včasný preferovaný výber, ale preferujú sa farmaká s potvrdeným morbiditno mortalitným kardiocerebrovaskulárnym a renálnym benefítom, zakomponovanie ktorých by malo predchádzať liečbe inzulínom, obzvlášť ak ide o pacientov s prítomným ATS KVO, SZ alebo CKD, alebo s vysokým rizikom týchto ochorení. Rozhodnutiu začať liečbu pridaním inzulínu by mala preto predchádzať úvaha použitia GLP1-RA alebo SGLT2i, ktoré by mali predchádzať liečbe inzulínom a ktoré okrem vysokej efektivity na úpravu glykémie poskytujú aj viacero ďalších, veľmi dôležitých výhod. Dôvody preferencie GLP1-RA a SGLT2i boli opísané v [kap. 6.2.2](#), s. 51, a [kap. 6.2.3](#), s. 55.

Pre liečbu bazálnym inzulínom v kombinácii s metformínom sa v klinickej praxi obvykle rozhodujeme najmä u pacientov s neuspokojivou glykemickou kompenzáciou s HbA<sub>1c</sub> presahujúcim cieľovú hodnotu o > 2 %, pri úbytku hmotnosti a pri iných prejavoch katabolizmu, pri nižších hodnotách C-peptidu, pri podozrení na diabetes mellitus 1. typu charakteru LADA, pri dominancii hyperglykémii nalačno a preprandiálnych hyperglykémii. Preferovanou voľbou sú bazálne analógy inzulínu, ako je inzulín glargín 100 U/ml, inzulín glargín 300 U/ml, inzulín detemir či inzulín degludek, ktorých výhodou je

možnosť podávania 1-krát denne, obvykle večer pred spaním, a ktoré umožňujú dosiahnutie intenzívnych kritérií glykemickkej kontroly s nižším rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti. Výhodou pri bazálnych analógoch glargín 100 U/ml a degludek je tiež KV- a onkologická bezpečnosť potvrdená v RCT-štúdiách. Naopak, v neprospech liečby inzulínom poukazuje prírastok na hmotnosti, častejší výskyt hypoglykémii, retencia tekutín či predpoklad zlej spolupráce pacienta z dôvodu náročnosti liečby. Pravidlá titrácie a intenzifikácia liečby sú uvedené v ďalšom texte a na [schéme 6.8](#), s. 66.

#### 6.3.4 Intenzifikácia liečby do kombinácie so všetkými skupinami perorálnych a injekčne aplikovaných antidiabetík podávaných v monoterapii, 2-kombinácii alebo 3-kombinácii

Inzulín možno kombinovať so všetkými ostatnými farmakami vrátane novších molekúl, a to pri dodržaní príslušných podmienok stanovených indikačným obmedzením pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia.

Ak sa inzulín pridáva k PAD, ponecháva sa metformín, SGLT2i (gliflozín) alebo gliptín. Kombinácia inzulínu s gliflozínom je aktuálne možná s metformínom, ako aj bez súčasnej liečby metformínom. Rovnako je tomu pri gliptínoch. Pri prípravkoch sulfonylurey je po začatí liečby inzulínom vhodné uvážiť ukončenie ich podávania. Inzulín, konkrétne bazálny analóg, je možné pridať aj k predošlej liečbe GLP1-RA za podmienky, že súčasne bolo podávané aj aspoň jedno PAD v maximálne tolerovanej dávke. Inzulín v kombinácii s glitazónom je na úvahe a zdôvodnení lekára podľa špecifických okolností (napr. súčasne prítomná metabolická nealkoholová tuková choroba pečene/steatohepatitída) s ohľadom na riziká a kontraindikácie. Indikačné obmedzenie umožňuje túto kombináciu len za predpokladu kontraindikácie alebo intolerance metformínu.

#### 6.3.5 Koncová liečba po zlyhaní liečby neinzulínovými antidiabetikami

Inzulín ako najefektívnejšie antidiabetikum dokáže upraviť glykémiu aj pri stavoch, keď iné spôsoby už nedokážu udržať adekvátnu glykemickú kompenzáciu. Aj v tomto prípade sa obvykle začína bazálnym inzulínom s preferenciou bazálnych analógov. Ak sa však liečba inzulínom začína neskoro, často sú potrebné aj komplexnejšie režimy vrátane kompletnej substitučnej liečby bazálnym aj prandiálnym inzulínom ([schéma 6.7](#)).

#### 6.3.6 Liečba inzulínom ako voľba za špecifických okolností (renálna insuficiencia, hepatopatia, intolerancia alebo kontraindikácia iných terapeutických možností)

Ochorenia obličiek, pečene, kontraindikácie, či intolerancia antidiabetík sú pomerne častým dôvodom pre liečbu inzulínom aj u pacientov, u ktorých by za neprítomnosti týchto okolností bola preferovaná iná liečba.



## 6.3.7 Praktický postup pri liečbe inzulínom

### 6.3.7.1 Iniciácia liečby inzulínom

Najčastejším spôsobom začiatku (iniciácie) liečby inzulínom je podávanie bazálneho inzulínu (schéma 6.7). Preferovanou voľbou sú bazálne analógy inzulínu, ako sú inzulín glargín 100 U/ml, inzulín detemir a druhogeneračné bazálne analógy, ako sú inzulín glargín 300 U/ml a degludek, ktoré majú oproti prvogeneračným bazálnym analógom predĺžený účinok, nižšiu vnútrodnú aj medzidennú variabilitu účinku a nižšie riziko hypoglykémie, obzvlášť nočnej. Znenie IO pre bazálne analógy je pomerne ústretové a vyžaduje predošlú liečbu aspoň jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke. Iničiálna dávka pri liečbe bazálnym inzulínom je 0,1–0,15 U/kg telesnej hmotnosti (TH) s titráciou o  $\pm$  1–2 U/deň podľa priemeru glykémie nalačno (FPG) za predošlé 3 dni, s frekvenciou 1- až 2-krát v týždni, a to až do dosiahnutia požadovaných parametrov glykemickej kontroly, resp. do dosiahnutia cieľovej hodnoty FPG, alebo celkovej dennej dávky bazálneho inzulínu 0,5 U/kg TH. Po dosiahnutí tejto dávky už efektívnosť titrácie bazálneho inzulínu obvykle výrazne

klesá. Ak však pacient aj pri dosiahnutí tejto dávky naďalej odpovedá bezpečnou a adekvátnou úpravou glykémii, možno v titrácii pokračovať. Ďalšie možnosti iniciácie liečby inzulínom uvádza schéma 6.8, s. 66.

### 6.3.7.2 Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom

Hoci je liečba bazálnym inzulínom efektívny spôsob kontroly glykémie po zlyhaní liečby pomocou PAD, jej možnosti sú limitované a vrcholila pri dosiahnutí dávky cca 0,5 U/kg TH za deň. Ďalšie zvyšovanie dávky už obvykle nevedie k efektívnej úprave, nakoľko dominanciu preberajú postprandiálne glykémie. Intenzifikáciu liečby bazálnym inzulínom je v klinickej praxi možné realizovať viacerými spôsobmi, pričom ich konkrétny výber závisí od viacerých faktorov. K pôvodným možnostiam pridať prandiálneho inzulínu v 1 (tzv. bazál-plus režim) až 3 podaniach (intenzifikovaný režim podávania inzulínu) a prechodu na bifázický inzulín v 2 až 3 podaniach pribudla v posledných rokoch aj možnosť pridať GLP1-RA vo voľnej alebo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom, pričom fixná kombinácia je hrazená z prostriedkov zdravotného poistenia. Navyše tento spôsob intenzifikácie je

## Schéma 6.7 | Iničiácia a intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom – základná schéma

### BAZÁLNY INZULÍN – PREFEROVANÝ POSTUP PRI INIČIÁCII LIEČBY INZULÍNOM VO VÄČŠINE SITUÁCIÍ

**preferovaný výber:** bazálny analóg (IGla 100 U/ml, IGla 300 U/ml, IDet, alebo IDeg) po zlyhaní liečby aspoň jedným PAD  
alebo  
NPH-inzulín po zlyhaní liečby aspoň dvoma PAD

iničiálna dávka: 0,1–0,15 U/kg TH  
podanie: v 1 dennej dávke, obvykle večer pred spaním

**titrácia:** podľa FPG:  
 $\pm$ 1–2 U/deň alebo  $\pm$ 10 % 1–2-krát v týždni podľa priemeru FPG za predošlé 3 dni do dosiahnutia požadovanej glykemickej kontroly, resp. celkovej dennej dávky 0,5 U/kg TH

Iničiácia inzulínoterapie bazálnym inzulínom je najčastejším spôsobom iničiálnej liečby inzulínom. Liečba je jednoduchá a bezpečná a umožňuje dosiahnuť najmä kontroly bazálnych a preprandiálnych glykémii.

Iničiácia inzulínoterapie bifázickým inzulínom, prandiálnym inzulínom alebo kompletnou substitúciou bazálny + prandiálny inzulín (IIT) je rezervovaná pre charakteristické situácie vyžadujúce komplexnejšiu substitúciu inzulínu alebo liečbu cieľenú (aj) na výrazné postprandiálne glykémie.

IIT sa ako iničiálna inzulínoterapia často využíva u pacientov s veľmi zlou glykemickou kontrolou, pričom môže ísť o dočasnú ale aj trvalú voľbu.

### INTENZIFIKÁCIA LIEČBY BAZÁLNYM INZULÍNOM

#### PREFEROVANÝ SPÔSOB INTENZIFIKÁCIE

**Prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA** – inzulín degludek + liraglutid (IDegLira), resp. inzulín glargín + lixisenatid (IGLaLixi).

**Podanie** – obvykle ráno. Výhodou je jednoduchosť podávania, nízke riziko hypoglykémie, redukcia hmotnosti, menej frekventný SMBG.

**prechod na bifázický analóg inzulínu v 2–3 podaniach**

Postupné (alebo naraz) pridanie 1–3 dávok prandiálneho inzulínu (analóg alebo regular)

**Uváženie deintenzifikácie, ak napríklad potreba IIT bola len dočasná** (pozri schému 6.10 a schému 6.11, s. 70–71):

**Prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA:**

inzulín degludek + liraglutid (IDegLira), resp.

inzulín glargín + lixisenatid (IGLaLixi).

**Podanie** – obvykle ráno. Výhodou je jednoduchosť podávania, nízke riziko hypoglykémie, redukcia hmotnosti, menej frekventný SMBG

**Prechod na kompletnú substitúciu bazálnym + prandiálnym inzulínom (IIT), alebo, ak pacient bol na liečbe fixnou kombináciou IDegLira, resp. IGlarLixi, pridanie bolusov prandiálneho inzulínu.**

AK SA DOSIAHNU DÁVKY INZULÍNU PRESAHUJÚCE  $> 0,8 - > 1,0$  U/kg TH, JE POTREBNÉ LIEČBU PREHODNOTIŤ, POKÚSIŤ SA IDENTIKOVAŤ PRÍČINY (napr. zlá kompliance a nespolupráca pacienta, hypotyreóza, chronické zápalové ochorenie a pod). Za kroky k úprave sa považuje: riešenie vyššie uvedených situácií, pridanie PAD (metformín, SGLT2i, gliptín, GLP1-RA (vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom), zmena inzulínu, prehodnotenie diéty (za nevhodný sa považuje najmä nadmerný príjem živočíšnych tukov a cukrov).

IDeg – inzulín degludek IDet – inzulín detemir IGla – inzulín glargín

preferovanou voľbou aj podľa referenčných odporúčaní ADA a ESAD ako aj SdIA/SDS a stáva sa čoraz viac preferovaným prístupom aj v bežnej klinickej praxi.

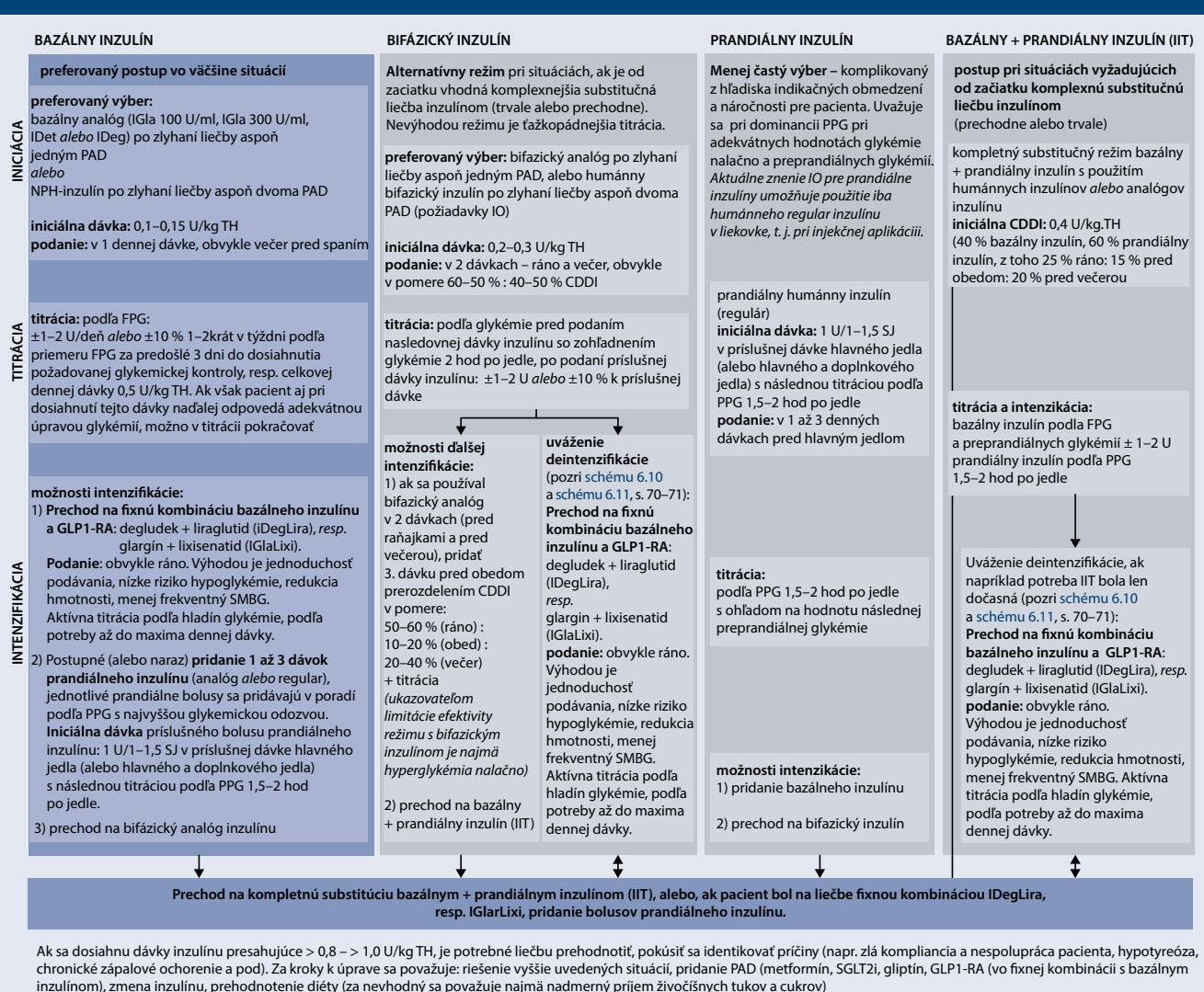
### 6.3.7.3 Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom pridaním GLP1-RA

Kombinovaná liečba bazálnym inzulínom a GLP1-RA má viacero fyziologických ako aj praktických klinických výhod. Medzi fyziologické výhody patrí najmä synergické dopĺňanie sa účinkov pre riešenie viacerých patofyziologických defektov, keď kým bazálny inzulín (BI) odľahčuje a šetrí vlastnú sekréciu inzulínu, potláča hepatálnu produkciu glukózy a stimuluje vychytávanie glukózy svalom, obzvlášť v postprandiálnom období, GLP1-RA stimuluje vlastnú sekréciu inzulínu fyziologickou cestou – teda v poradí pečene, periféria, potláča hepatálnu produkciu glukózy aj supresiou glukagónu a spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím spomaľuje a oploštuje postprandiálny vzostup glykémie. Paralelnou výhodou je minimalizácia vedľajších účinkov spojených s ktoroukoľvek zo zložiek, ak sa používajú samostatne. Praktickými klinickými vý-

hodami kombinácie bazálneho inzulínu a GLP1-RA v porovnaní s intenzifikáciou pridaním prandiálnych bolusov je potreba menej striktného prepočítavania sacharidov a časového rozloženia jedál, menej frekventná potreba selfmonitoringu, menej nárokov na riešenie fyzickej aktivity, menšie riziko opomenutia a omylov, menej stresujúca liečba, ale najmä nižšie riziko hypoglykémie, prírastku na hmotnosti, lepšia adhérenca k liečbe a lepšia kvalita života, ako aj potenciálny priaznivý účinok na KVO a CKD. Výhodné sú najmä fixné kombinácie, ako je kombinácia inzulínu glargín a lixisenatidu (IGlarLixi) alebo inzulínu degludek a liraglutidu (IDegLira), keď praktickou výhodou je podanie oboch zložiek v jednej injekcii. Aktuálne IO pre obe fixné kombinácie umožňuje využiť intenzifikáciu predošlej liečby bazálnym inzulínom prechodom na IDegLira alebo IGlarLixi aj ako liečbu hradebnú zo zdravotného poistenia (schéma 6.7, s. 65).

Preferencia intenzifikácie pomocou GLP1-RA vyplývala z výsledkov RCT-štúdií DUAL VII (IDegLira vs bazálny inzulín + prandiálny inzulín) a Lixilan-L (rameno s IGlarLixi) vs GetGoal Duo-2 (rameno štúdie s bazálnym inzulí-

## Schéma 6.8 | Iniciácia a intenzifikácia liečby inzulínom – postup pri jednotlivých spôsoboch iniciácie liečby inzulínom



IDeg – inzulín degludek IGla – inzulín glargín

nom + prandiálnym inzulínom), ktoré preukázali efektívitu a bezpečnosť takejto liečby, ktorá má oproti intenzifikácii pridaním prandiálnych bolusov inzulínu (hoci aj s preferenciou prandiálnych analógov) viaceru medicínskych výhod, ako aj výhod pre pacienta (schéma 6.9, s. 68).

Dual VII bola multicentrická, randomizovaná otvorená štúdia, ktorej hlavným cieľom bolo posúdiť efekt a bezpečnosť IDegLira vs režim bazálny inzulín + prandiálne bolusy u DM2T, u pacientov predtým liečených inzulínom glargín v dávke 20–50 U/deň ± metformín. V štúdiu bolo zaradených 506 pacientov a trvala 26 týždňov. Pokles HbA<sub>1c</sub> bol v priebehu aj na konci štúdie medzi oboma ramenami porovnateľný. V ramene s IDegLira bol však významne nižší výskyt hypoglykémii a rovnako, kým pri režime bazál + prandiálne bolusy telesná hmotnosť stúpala takmer o 3 kg, pri IDegLira poklesla o 1 kg, signifikantne bol vyšší aj podiel pacientov, u ktorých sa dosiahla hladina HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez hypoglykémie a bez prírastku na hmotnosti pri porovnateľnom výskyte nežiaducich účinkov. Okrem toho pri IDegLira postačovali nižšie dávky inzulínu.

Výhody fixnej kombinácie IDegLira vs iné stratégie intenzifikácie liečby bazálnym inzulínom ukázala aj tzv. pooled analýza, keď liečba pomocou IDegLira bola najefektívnejšia pri poklese HbA<sub>1c</sub> s najnižším výskytom hypoglykémie: viedla k poklesu telesnej hmotnosti, poklesu krvného tlaku, triglyceridov a LDL-cholesterolu a dosiahla aj najvyšší podiel pacientov s HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez hypoglykémie a bez prírastku na hmotnosti v porovnaní s pokračujúcou titráciou bazálneho inzulínu, pridaním prandiálnych bolusov inzulínu alebo voľným pridaním GLP1-RA. Štúdia Lixilan-L bola randomizovaná multicentrická otvorená štúdia, ktorá porovnávala efektívitu a bezpečnosť IGLarLixi oproti liečbe samotným inzulínom glargín u pacientov s DM2T predtým nedostatočne kontrolovaných liečbou akýmkoľvek bazálnym inzulínom. Štúdia ukázala, že u pacientov liečených IGLarLixi sa dosiahol signifikantný a takmer 2-násobne lepší pokles HbA<sub>1c</sub> a rovnako cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 7 %, resp. < 6,5 % sa dosiahli u 2-krát vyššieho podielu pacientov v ramene s IGLarLixi. Okrem toho, kým v ramene so samotným inzulínom glargín došlo k nárastu telesnej hmotnosti (TH), v ramene s IGLarLixi došlo naopak k poklesu s terapeutickým rozdielom na konci štúdie 1,4 kg. Výskyt hypoglykémii bol porovnateľný.

Nepriame porovnanie výsledkov vybratých ramien RCT-štúdie Lixilan-L (rameno s intenzifikáciou predošlej liečby bazálnym inzulínom prechodom na IGLarLixi) a RCT-štúdie GetGoal Duo-2 (rameno s pridaním bolusov prandiálneho inzulínu) ukázalo, že prechod na IGLarLixi oproti pridaníu bolusov prandiálneho inzulínu sa združoval so signifikantne výraznejším poklesom HbA<sub>1c</sub>, poklesom TH a nižším výskytom hypoglykemických príhod. Naopak, podiel pacientov, ktorí dosiahli pokles HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez hypoglykémie a bez nárastu TH, bol signifikantne vyšší. Vstupné kritériá boli v oboch štúdiách porovnateľné a obe ramená boli pred hodnotením zrovnávané pomocou metódy tzv. propensity-score matching.

Napokon, lepšie výsledky intenzifikácie liečby bazálnym inzulínom prechodom na IGLarLixi v porovnaní s inými režimami boli dokumentované aj v Bayesian network meta-analýze, ktorá ukázala, že liečba IGLarLixi sa združovala s lepšou úpravou HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s bifázickým inzulínom, režimom bazál-plus (bazálny inzulín + 1 podanie prandiálneho inzulínu) a ďalšej intenzifikácii bazálneho inzulínu. Pri porovnaní s režimom s pridaním 3 prandiálnych bolusov rozdiel nebol významný. Okrem toho, pri prechode na IGLarLixi boli v porovnaní s bifázickým režimom, režimom bazál-plus ako aj režimom bazálny inzulín + prandiálne bolusy potrebné nižšie dávky inzulínu a bol nižší aj výskyt hypoglykémii.

Pre intenzifikáciu fixnou kombináciou sú obzvlášť preferovaní pacienti s objektívnymi prekážkami pre optimálnu adherenciu, ako sú starší, osamele žijúci pacienti, pacienti s náročným pracovným režimom, obézni pacienti, pacienti so zvýšeným rizikom hypoglykémie a pod. Pri realizácii intenzifikácie sa postupuje podľa odporúčaní SPC s následnou titráciou podľa terapeutickú odpovede v 2- až 3-dňových intervaloch o ± 1–4 U.

#### 6.3.7.4 Intenzifikácia pridaním bolusov prandiálneho inzulínu

Intenzifikácia pridaním bolusov prandiálneho inzulínu je preferovanou voľbou pri prejavoch katabolizmu ako aj pri nedostatočnej vlastnej sekrécii inzulínu. V prípade neistoty sa preto odporúča vyšetriť hladinu C-peptidu. Hodnota HbA<sub>1c</sub> pri rozhodovaní je pomocným, nie však rozhodujúcim kritériom. Za vysokými hodnotami HbA<sub>1c</sub> sa totiž môžu skrývať viaceré faktory, ako je napríklad nedostatočná adherencia k predošlej liečbe, chyby v režime, diéte a pod. Postup pri inicializácii a intenzifikácii liečby pridaním prandiálnych bolusov inzulínu je uvedený na schéme 6.9. Podávajú sa 1–3 prandiálne bolusy, s preferenciou prandiálnych analógov, ak to situácia umožňuje. Pri voľbe iniciálnej dávky sa vychádza zo vzťahu: 1 U prandiálneho inzulínu na pokrytie 1–1,5 sacharidovej jednotky (SJ) v príslušnom jedle. Prandiálne analógy sú preferované obzvlášť u pacientov s preferenciou 3 plnohodnotných jedál denne, so sklonom k hypoglykémii a tiež pri zamestnaní pacienta, ktoré neumožňuje stravovanie 6-krát denne a aplikáciu inzulínu s predstihom 20–30 minút pred jedlom. Regulár inzulín sa uprednostňuje u pacientov s preferenciou 6 (hlavných a doplnkových) jedál ako aj spomalenom vyprázdňovaní žalúdka.

#### 6.3.8 Deintenzifikácia (simplifikácia) predošlej liečby viacerými podaniami inzulínu prechodom na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA

Filozofia „simplifikácie“ vychádza z niekoľkých aspektov. Liečba inzulínom sa často začínala predčasne, ako riešenie s núdze a nedostatku iných terapeutických prostriedkov, v čom sa však v súčasnosti situácia zásadne zmenila. Väčšina pacientov liečených pomocou komplexných inzulínových režimov má zachovanú vlastnú normálnu až zvýšenú sekrécii inzulínu, a nutnosť sub-

stiučnej liečby inzulínom je preto často otázna. Liečba inzulínom môže v dôsledku viacerých nežiaducich účinkov (prírastok na hmotnosti, indukcia inzulínovej rezistencie, hyperinzulinémia) viesť k rozvoju komplikujúcich situácií s neefektívnym zvyšovaním dávok inzulínu, čo celú situáciu ešte komplikuje. Účinok inzulínu je príliš jednostranný. Navyše, ako už bolo spomenuté, intenzívna liečba inzulínom vo viacerých denných podaniach je pre pacienta pomerne náročná. Okrem viacerých injekčných podaní, nárokov na selfmonitoring a zladenie so stravovaním a fyzickou aktivitou sa združuje aj s najvyšším rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti, čo môže viesť k horšej adherencii pacienta k liečbe, chybám a vynechávaniu podania inzulínu. U mnohých pacientov je možné tieto problémy efektívne riešiť deintenzifikáciou, alebo zjednodušením – prechodom z viacerých, obvykle 4–5 podaní inzulínu na 1 podanie fixnej kombinácie bazálneho inzulínu a GLP1-RA, ako sú IDegLira alebo IGlarLixi.

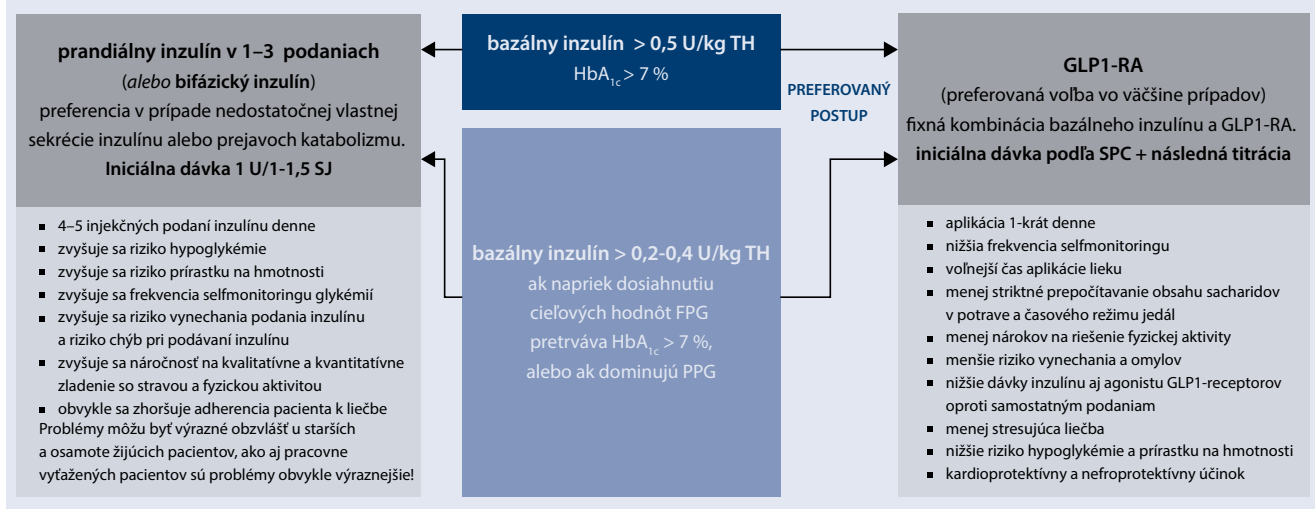
Prechod z viacerých podaní inzulínu na IDegLira bol hodnotený v štúdiu DUAL II Japan, v štúdiu maďarských autorov a v RWE-štúdiu EXTRA, čo je retrospektívna štúdia z bežnej klinickej praxe. V post-hoc-analýze štúdie DUAL II Japan, čo bola RCT „treat-to-target“ štúdia v trvaní 26 týždňov, bola predmetom hodnotenia efektivita a bezpečnosť liečby IDegLira u pacientov s DM2T, ktorí prešli z režimu s bifázickým inzulínom na IDegLira vs bazálny inzulín degludek. Prechod na IDegLira viedol k zlepšeniu glykemicko-kontroly, a to tak FPG, ako aj PPG a poklesu HbA<sub>1c</sub> aj telesnej hmotnosti. Nižší bol tiež výskyt ťažkej alebo potvrdenej hypoglykémie a nižšie boli aj dávky inzulínu.

Prechod z viacerých podaní inzulínu u DM2T s relatívne dobrou glykemickou kontrolou (HbA<sub>1c</sub> < 7,5 %) a nízkou celodennou dávkou inzulínu (< 0,6 U/kg telesnej hmotnosti) počas priemerného času sledovania

99,2 dňa bol hodnotený v nerandomizovanej maďarskej štúdiu. Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> poklesla signifikantne o 0,3 % a signifikantne sa znížila aj telesná hmotnosť o 3,1 kg a BMI. Priemerná dávka IDegLira bola na konci sledovania cca 21 U a potreba inzulínu klesla z 0,47 na 0,23 U/kg TH. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna dokumentovaná alebo potvrdená hypoglykémia, klesol zo 45 % na 9,7 %. Štúdia tak ukázala na možnosť efektívneho zjednodušenia terapeutického režimu z viacerých podaní inzulínu na jedno podanie fixnej kombinácie IDegLira.

Napokon, RWE-štúdia EXTRA bola medzinárodná (Nemecko, Spojené kráľovstvo, Švajčiarsko, Švédsko, Rakúsko) multicentrická, retrospektívna, neintervenčná štúdia z bežnej klinickej praxe, ktorá vyhodnocovala medicínske záznamy pacientov, ktorí boli prevedení na IDegLira z viacerých predošlých terapeutických režimov (PAD, GLP1-RA ± PAD, bazálny inzulín ± PAD, inzulín + GLP1-RA ± PAD, režim s viacerými podaniami inzulínu). Liečba IDegLira trvala aspoň 6 mesiacov. Indikácia IDegLira teda nebola vo všetkých prípadoch úplne v zhode s vtedajším znením SPC a v zhode s SPC nebola ani iniciálna dávka IDegLira, ktorá sa pohybovala od 10 U do 80 U!, vo väčšine (83,7 %) prípadov v rozmedzí 10–30 U. V skupine pacientov na viacerých denných podaniach priemerná iniciálna dávka predstavovala 21,2 U a v priebehu 6 mesiacov vzrástla o 8,5 U, pričom z celkového počtu 153 pacientov v tejto skupine, 15 z nich (asi 10 %) presahovalo dávku 50 U. Po 6 mesiacoch liečby hodnota HbA<sub>1c</sub> klesla v rámci všetkých podskupín priemerne o 0,9 % a významne vzrástol aj podiel pacientov, ktorí dosiahli hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %, < 7 %, < 7,5 % a < 8 %. V skupine pacientov, ktorí boli predtým liečení viacerými podaniami inzulínu, hodnota HbA<sub>1c</sub> klesla o 0,7 %. Telesná hmotnosť v celom súbore klesla priemerne o 0,7 kg,

### Schéma 6.9 | Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom pridaním GLP1-RA. Ak dávka bazálneho inzulínu presiahla 0,5 U/kg TH a pretrváva HbA<sub>1c</sub> > 7 %, odporúča sa uvážiť pridanie GLP1-RA\* alebo prandiálneho inzulínu



\*pridanie GLP1-RA okrem riešenia glykémie aj s cieľom redukcie rizika KV- a celkovej mortality, spomalenia progresie ATS a rizika ATS KV-príhod, ako aj rozvoja a progresie CKD

FPG – glykémia nalačno/Fasting Plasma Glucose PPG – postprandiálna glykémia/PostPrandial Glucose SJ – sacharidová jednotka (10 g sacharidov)



v skupine s viacerými podaniami inzulínu až o 2,4 kg. Liečba IDegLira viedla tiež k redukcii dávok iných farmák aj dávok GLP1-RA. U pacientov na inzulíne klesla dávka inzulínu priemerne o 9,2 U. V skupine na viacerých dávkach inzulínu klesla dávka inzulínu ešte výraznejšie, a to zo 65,7 U na 45 U, pričom až 60,5 % pacientov, ktorí pôvodne dostávali aj prandiálny inzulín, podávanie tohto inzulínu po 6 mesiacoch ukončili. Celkový výskyt hypoglykémii bol nízky a bol po 6 mesiacoch liečby IDegLira nižší (0,28 vs 0,06 príhody na pacienta a rok) oproti výskytu na pôvodnej liečbe pred začatím IDegLira. Liečbu IDegLira ukončilo 7,4 % pacientov z dôvodu, ktorý bol uvedený ako „iný“ a zrejme súvisel s úhradovou politikou IDegLira v jednotlivých krajinách. Aj keď SPC lieku IDegLira odporúča ako úvodnú dávku 16 U s titráciou 2-krát v týždni a maximálnou dávkou 50 U, v štúdiu EXTRA bola priemerná iniciálna dávka 22 U, pričom vyššie dávky sa použili u pacientov, ktorí už boli liečení GLP1-RA, a teda sa zrejme neočakával nárast nežiaducich gastrointestinálnych účinkov. Celková dávka po 6 mesiacoch sa pohybovala na úrovni 30,2 U pri HbA<sub>1c</sub> 7,5 %. Zostávala teda rezerva pre ďalšiu titráciu IDegLira a ďalší pokles HbA<sub>1c</sub>. Štúdia EXTRA, hoci mala ako RWE-štúdia niekoľko logických limitácií, potvrdila výsledky RCT-štúdií programu DUAL. Štúdie DUAL II Japan, maďarská štúdia aj štúdia EXTRA boli aj jednými z podkladov pre následnú úpravu SPC do dnešnej podoby umožňujúcej prechod na IDegLira nielen z bazálneho inzulínu, ale aj z viacerých denných podaní inzulínu.

Nedávno boli prezentované aj výsledky prvej RCT „head-to-head“ štúdie porovnávajúcej fixnú kombináciu IGLarLixi s bifázickým inzulínom u dospelých pacientov s DM2T, u ktorých bola potrebná intenzifikácia. Výsledky preukázali lepšiu účinnosť aj bezpečnosť pri jednoduchšom liečebnom režime. IGLarLixi preukázal noninferioritu a následné hierarchické testovanie preukázalo superioritu IGLarLixi v redukcii HbA<sub>1c</sub> ako aj v zmene telesnej hmotnosti a bol preukázaný aj nižší výskyt hypoglykémii.

Najčastejšími kandidátmi na deintenzifikáciu (simplifikáciu) sú najmä starší pacienti, osamele žijúci pacienti, pracovne vyťažení pacienti, pacienti so zhoršenou manuálnou zručnosťou, ale aj pacienti s výskytom častých hypoglykémii či s prírastkom na hmotnosti na liečbe viacerými podaniami inzulínu a na liečbe vysokými dávkami inzulínu s nízkou efektívnosťou. Výhodou deintenzifikácie je lepšia adhérenca k liečbe, lepšia kvalita života, potreba menej intenzívneho selfmonitoringu glykémii, menej injekčných podaní, menej pridružených nárokov na liečbu, redukcia telesnej hmotnosti, redukcia rizika hypoglykémii, komplexnejší spôsob liečby s vplyvom na viacerých úrovniach a ďalšie. Tieto výhody sa napokon odrážajú aj v lepšej glykemickej kontrole. Deintenzifikácia sa robí počas hospitalizácie, alebo ambulantne. Rozhodnutie závisí od celkovej predošlej dávky inzulínu, glykemickej kompenzácie, ale aj ďalších faktorov, ktoré musí ošetrojúci diabetológ vyhodnotiť. Hlav-

nou podmienkou deintenzifikácie je zachovaná vlastná sekrécia inzulínu.

Pri predošlej celodennej dávke inzulínu < 0,6–0,7 U/kg TH, resp. < 60–70 U/deň je obvykle možné deintenzifikáciu zrealizovať ambulantne, v jednom kroku, čo znamená ukončenie liečby viacerými dennými podaniami inzulínu a prechod na IDegLira alebo IGLarLixi, obvykle v rannom podaní, v počiatočnej dávke, ktorá je asi polovicou predošlej celodennej dávky inzulínu, s následnou titráciou. Pri voľbe dávky je však potrebné rešpektovať SPC a neprekračovať odporúčanú iniciálnu dávku, a to z dôvodu možného gastrointestinálneho nežiaduceho účinku v úvode liečby. Pri predošlej celodennej dávke inzulínu > 0,6–0,7 U/kg TH, resp. > 60–70 U/deň sa odporúča deintenzifikáciu realizovať počas hospitalizácie vo viacerých krokoch. Odporúčateľný postup ukazuje [schéma 6.10](#), s. 70, a [schéma 6.11](#), s. 71. Výhody oproti viacerým denným podaniam inzulínu sú rovnaké, ako je zosumarizované na [schéme 6.10](#).

### 6.3.9 Podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy u pacientov s DM2T

Dôvody, indikácie a princípy liečby pomocou inzulínovej pumpy (CSII) sú uvedené v kapitole 5, ktorá sa venuje liečbe diabetes mellitus 1. typu (DM1T). Potreba podávania inzulínu pomocou CSII je u pacientov s DM2T skôr zriedkavá a najčastejšie sa objavuje u pacientov, u ktorých je nedostatočná vlastná sekrécia inzulínu, resp. u ktorých v skutočnosti ide o DM1T. Postup, princípy a pravidlá liečby sú rovnaké ako u DM1T ([kap. 5](#), s. 25n)

**Inzulín** je prirodzená a telu vlastná substancia a liečba inzulínom je najstaršou a najdlhšie používanou liečbou diabetu. Nevýhodou je všeobecne vyššie riziko hypoglykémie, prírastku na hmotnosti a retencie sodíka a tekutín. Preferované sú bazálne a prandiálne analógy inzulínu, ktoré majú nižšie riziko hypoglykémie a prírastku na hmotnosti. Inzulín glargín a degludek majú potvrdenú kardiovaskulárnu a onkologickú neutralitu. V odporúčanej hierarchii zastávajú 3. pozíciu výberu.

### 6.3.10 Diabetes špecifické nutričné terapeutické produkty

Diabetes špecifické nutričné terapeutické produkty (DŠNTP), presnejšie nutričné terapeutické produkty špecifické pre diabetes mellitus sú súčasťou mnohých národných terapeutických odporúčaní pre liečbu diabetes mellitus. DŠNTP sú terapeutické (nie roboračné) nutričné prípravky, ktoré boli vyvinuté s cieľom podporiť liečbu diabetes mellitus. Majú nízky glykemický index, čo sa dosahuje ich zložením, keď pri rovnakej kalorickej hodnote majú nižší obsah sacharidov a vyšší obsah MUFA (mononenasýtené mastné kyseliny/MonoUnsaturated Fatty Acid). Používajú sa ako ekvivalentná náhrada časti dennej potravy na redukcii postprandiálnej glykémie, glykemickkej variability, na zníženie HbA<sub>1c</sub>, redukcii výskytu hypoglykémii a redukcii telesnej hmotnosti. Pri liečbe dochádza tiež k poklesu TK a úprave lipidov a zápalových parametrov.



Okrem diabetes špecifických nutričných terapeutických produktov sú k dispozícii aj diabetes špecifické roborujúce produkty (DŠRP) enterálnej výživy, ktoré sú indikované u pacientov s prejavmi malnutricie. Podobne ako pri DŠTP sú tieto prípravky výhodné pre diabetikov tým, že oproti bežným roboráčnym prípravkom vedú k nižšej glykemickej odozve.

### 6.3.11 Ostatné farmaká využívané v liečbe diabetes mellitus 2. typu

**Deriváty meglitinidu (glinidy)**, repaglinid, nateglinid (tab. 6.7, s. 60) Účinkom aj nežiaducimi účinkami sú podobné prípravkom sulfonylurey. Účinok je rýchlejší a krátkodobejší. Majú akcentovaný efekt na kontrolu postprandiálnej glykémie, no so zvýšeným rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti. Kým u pacientov bez predošlej KV-príhody sú z hľadiska KV-rizika neutrálne (štúdia NAVIGATOR), u pacientov s prekonanou KV-príhodou riziko skôr zvyšujú.

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

**Bromokryptín** Je súčasťou liečby DM2T podľa odporúčania ADA/EASD aj Americkej asociácie klinických endokrinológov (AACE). FDA ho pre indikáciu v liečbe DM2T schválila v roku 2009. Bromokryptín pravdepodobne účinkuje na cirkadiánnu neuronálnu aktivitu v hypotalame, čím ovplyvňuje hypotalamickú reguláciu metabolizmu. Zvyšuje dopaminergnú aktivitu, znižuje sympatikovú a sérotoninergnú aktivitu. Potláča hepatálnu produkciu glukózy, zlepšuje citlivosť na inzulín, znižuje hladiny triacylglycerolov. Prispieva k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 0,4–0,8 % bez rizika hypoglykémie, vedie k poklesu telesnej hmotnosti. Medzi nežiaduce účinky patrí závrat, slabosť, nauzea, rinitída. Efekt bromokryptínu na KV-príhody bol testovaný v štúdiu Cycloset Safety Trial, ktorá trvala 52 týždňov a randomizovaných bolo

3 095 pacientov s DM2T. Riziko KV-príhody (kombinovaný KV-ukazovateľ – nflM, nfCMP, koronárna revaskularizácia, hospitalizácia v dôsledku nestabilnej anginy pectoris alebo kongestívneho srdcového zlyhávania) sa pri liečbe bromokryptínom znížilo počas jedného roka o 40 % vs placebo (HR 0,60; 95% CI 0,35–0,96). Ak bola následne zahrnutá aj KV-mortalita do kombinovaného KV-ukazovateľa, pretrvávalo 39 % zníženie KV-rizika. V súčasnosti nie je stabilnou súčasťou odporúčania SDiA/SDS.

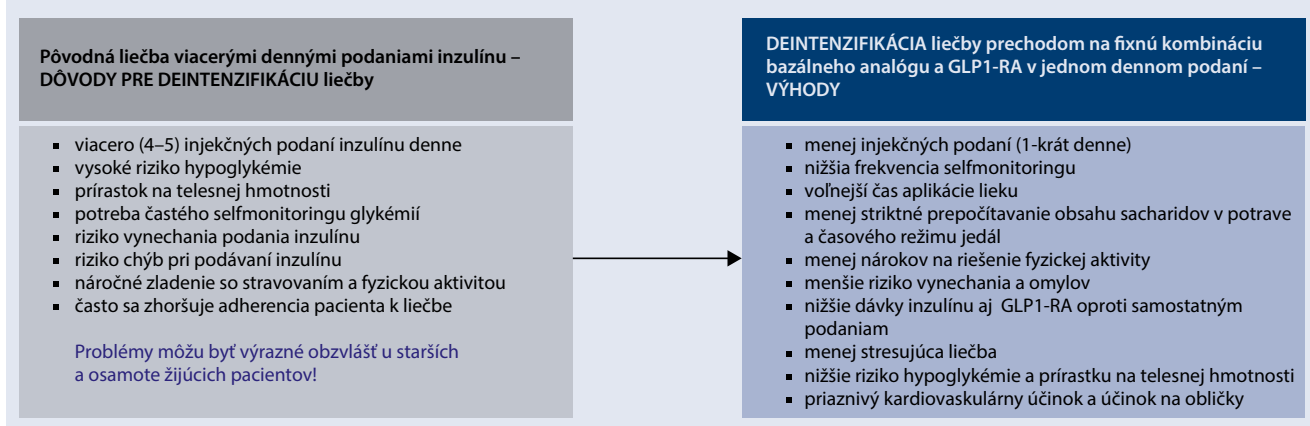
**Kolesevelam** je sekvestrant žľových kyselín druhej generácie, ktorý prejavuje efekt tak na hladiny glykémie, ako aj lipidov. Efekt na glykémiu sa vysvetľuje supresiou hepatálnej produkcie glukózy a vzostupom hladín inkretínov. Výhodou je, že nevedie k hypoglykémii a súčasne znižuje hladinu LDL-cholesterolu. Nevýhodou je relatívne malý efekt na HbA<sub>1c</sub>, zápcha a vzostup triacylglycerolov. Podobne ako bromokryptín je už aj súčasťou terapeutického algoritmu pre liečbu DM2T ADA/EASD aj Americkej asociácie klinických endokrinológov (AACE) v kombinácii s metformínom, sulfonylureou alebo inzulínom. FDA ho na indikáciu v liečbe DM2T schválila v roku 2008. Zatiaľ nie je stabilnou súčasťou odporúčania SDiA/SDS.

**Amylínové mimetiká** – pramlintid aktivuje amylínové receptory. Potláča sekreciu glukagónu. Mimetiká spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a zvyšujú pocit sýtosti. Znižujú postprandiálnu glykémiu a telesnú hmotnosť. Medzi nežiaduce účinky patrí nauzea, hypoglykémia. Zatiaľ nie sú stabilnou súčasťou odporúčania SDiA/SDS.

### 6.4 Terapeutické odporúčanie pre DM2T v súlade s aktuálnou filozofiou liečby, SPC a znením indikačných obmedzení

Schéma 6.4 a schéma 6.5 (s. 46–47) uvádza všetky aktuálne terapeutické „cesty“, ktoré sú v súlade s aktuálnou filozofiou liečby a SPC. Znenie IO pre jednotlivé farmaká viaceré z týchto ciest limituje. Limity sú vyznačené značkou „#“, resp. poznámkami 1–3 upresňujúcimi podmienky hranej liečby. Základný a kľúčový terapeutický krok predstavuje optimalizácia režimu, diétnych opatrení a získanie pacienta pre spoluprácu, čo sa dosahuje edukáciou

#### Schéma 6.10 | Deintenzifikácia liečby inzulínom vo viacerých denných podaniach prechodom na fixnú kombináciu GLP1-RA + bazálny analóg inzulínu v jednom podaní



pacienta zameranou na racionálnu výživu, redukciu nadváhy/obezity, elimináciu stresu a fajčenia, adekvátnu fyzickú aktivitu a adhérenciu pacienta k liečbe a vyšetrovaniam odporúčaných lekárom.

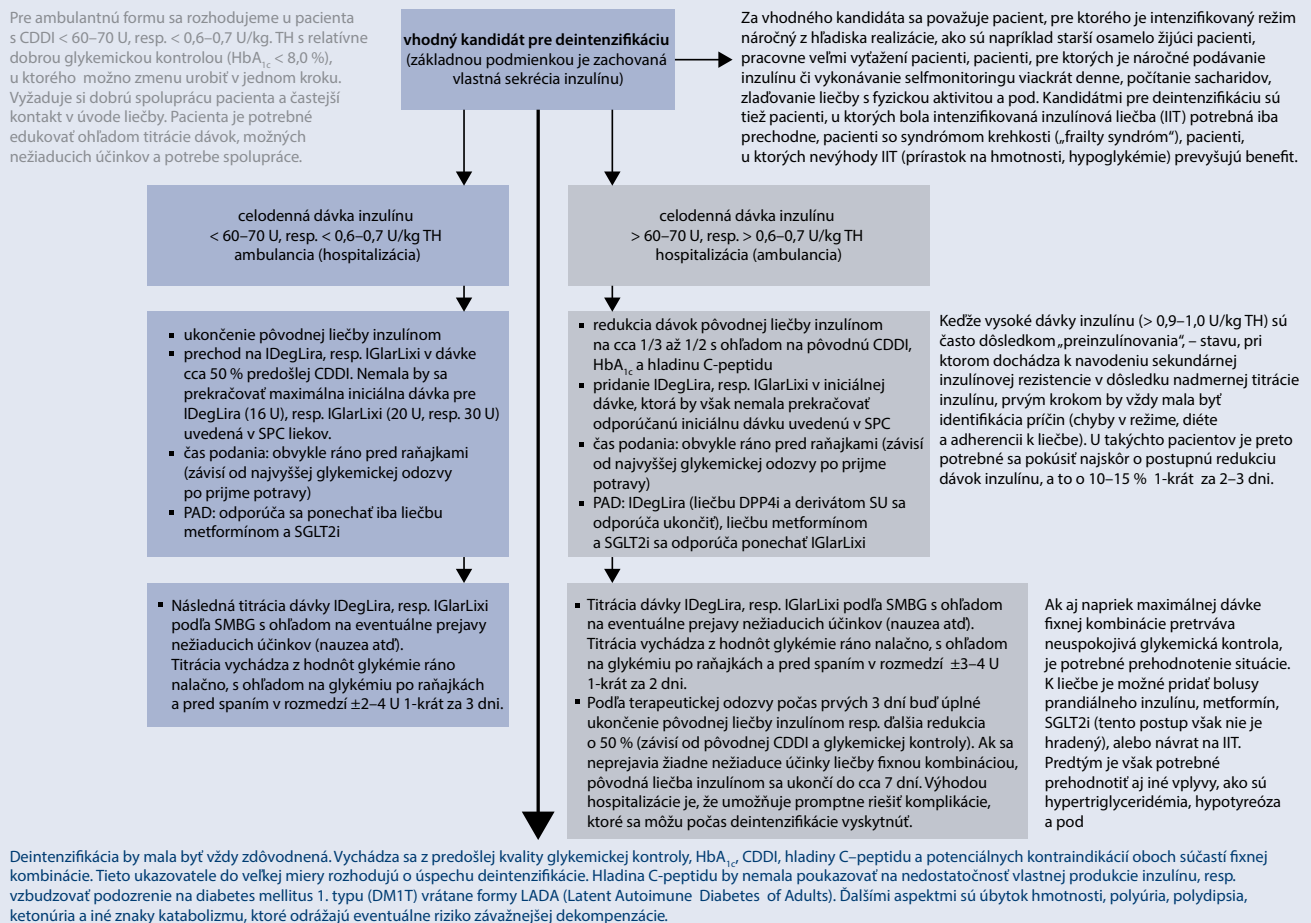
### 6.4.1 Iniciálna farmakoterapia (monoterapia)

Za preferovaný výber iniciálnej farmakologickej liečby sa zatiaľ stále považuje metformín, hoci v poslednom čase túto pozíciu viacerí autori prehodnocujú. V prípade intolerance alebo kontraindikácie (KI) metformínu je podľa SPC možné ako iniciálnu liečbu použiť GLP1-RA, SGLT2i, DPP4i (gliptíny), derivát sulfonylurey alebo pioglitazón. Znenie IO pre hradenú liečbu na tejto pozícii umožňuje liečbu SGLT2i, DPP4i, derivátom sulfonylurey alebo pioglitazónom. Liečbu GLP1-RA ako iniciálnu liečbu zatiaľ neumožňuje. Pri vstupných hodnotách  $HbA_{1c} > 9\%$  v čase diagnózy DM2T je vhodné uvážiť ako iniciálnu liečbu 2-kombináciu PAD. Kým SPC umožňuje všetky kombinácie zobrazené na schéme 6.4 a schéme 6.5 (s. 46–47), IO odbremzuje iniciálnu 2-kombináciu iba na kombináciu metformínu so sulfonylureou. Za určitých okolností (nefropatia, hepatopatia, intolerancia alebo kontraindikácia PAD), alebo pri veľmi neuspokojivej glykemickej kompenzácii v čase diagnózy ( $HbA_{1c} > 10\%$ , glykémie  $> 14$  mmol/l nalačno alebo  $> 16$  mmol/l kedykoľvek v prie-

behu dňa, klinické prejavy hyperglykémie – pozri tiež kap. 6.3.1, s. 63), je potrebné ako iniciálnu liečbu použiť liečbu inzulínom, obvykle spolu s metformínom alebo podľa okolností aj iným PAD. IO v tejto indikácii však umožňuje ako hradenú liečbu podávať iba ľudský inzulín v liekovke, ktorý nepodlieha indikačnému obmedzeniu, s aplikáciou pomocou inzulínových striekačiek, čo je predmetom našej dlhodobej kritiky. Výnimkou sú pacienti s ťažkou poruchou vízu a pacienti s ťažkou poruchou motoriky horných končatín, ktorí môžu byť liečení inzulínom NPH pomocou pera – vid' IO A10AC01). Následne, ak sa ukáže potreba dlhodobej liečby inzulínom, je možný prechod na inzulín NPH, alebo bazálny analóg inzulínu podávaný perom s ohľadom na znenie IO – A10AE04 až A10AE06, najčastejšie s uplatnením požiadavky „na liečbe minimálne jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke“, ak sa PAD podávalo.

V prípade veľmi vysokých hodnôt glykémii a  $HbA_{1c} (> 11\%)$  je vhodné uvážiť aj iniciálny režim s viacerými podaniami inzulínu, vrátane kompletnej substitučnej liečby bazálnym a prandiálnym inzulínom. V takom prípade je možné od začiatku liečby použiť akýkoľvek prandiálny inzulín a inzulín NPH s aplikáciou inzulínovým perom. Typ prandiálneho inzulínu (regulár vs analóg) sa obvykle vyberá podľa počtu denných jedál. Analógy prandiálneho

### Schéma 6.11 | Deintenzifikácia liečby viacerými podaniami inzulínu za deň prechodom na fixnú kombináciu inzulínu a GLP1-RA



inzulínu, obzvlášť ultrarýchlo pôsobiace analógy (FiAsp, URLI), tab. 6.9, s. 61, lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu a spájajú sa s nižším rizikom hypoglykémie, preto ich vo všeobecnosti považujeme za preferovanú voľbu výberu. Pacienta, u ktorého je potrebná iníciačná liečba viacerými podaniami inzulínu, je vhodné hospitalizovať, keďže okrem samotného nastavenia anti-diabetickej liečby je potrebné, aby čo najskôr zvládol celý rad edukačných tém, technických zručností a aby sa zrealizovali základné vyšetrenia na prítomnosť komplikácií. Rozhodnutie v prospech hospitalizácie podporuje aj prítomnosť komorbidít, klinických prejavov glukotoxicity, lipotoxicity, dlhšie trvajúcich hyperglykémii, vyšší vek, horšie sociálne zázemie pacienta a mentálne prejavy a schopnosti naznačujúce pravdepodobnosť horšej úrovne spolupráce.

#### 6.4.2 Kombinácia dvoch farmák pre liečbu diabetu

Kombinácia dvoch perorálnych antidiabetík (PAD) z rôznych skupín alebo PAD a GLP1-RA, alebo PAD a inzulínu sa využíva pri nedostatočnom účinku monoterapie. Pri nedostatočnom efekte metformínu v monoterapii je potrebné liečbu intenzifikovať. Hoci je do 2-kombinácie možné pridať v podstate zástupcu akejkoľvek inej skupiny PAD, výber farmaka by sa mal riadiť podľa zodpovedajúcej hierarchie. Tá zohľadňuje celkové benefity a riziká jednotlivých farmák. V terapeutických schémach 6.4 a 6.5, s. 46–47, hierarchiu vyjadruje výška umiestnenia od najvhodnejšieho výberu (GLP-1RA alebo SGLT2i) k najmenej vhodnému (PPAR $\gamma$ -agonista – glitazón). Táto hierarchia je zdôvodnená EBM na podklade RCT- aj RWE-štúdií, je uvedená aj v referenčných odporúčaniach EASD/ADA aj ESC/EASD a umožňuje ju tiež SPC. Znenie IO pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia však zatiaľ niektoré z týchto ciest limituje. Limitovaný postup na schéme označuje značka „#“.

Podľa referenčných odporúčaní ako aj názoru SDiA/SDS sa za optimálnu kombináciu k metformínu považuje GLP1-RA alebo SGLT2i. Tieto farmaká sú preferované najmä z dôvodu potvrdeného kardiovaskulárneho, cerebrovaskulárneho a renálneho benefitu, ktorý je podrobne opísaný v kap. 6.2.2, s. 51n, a kap. 6.2.3, s. 55n, a tiež z dôvodu výrazného efektu na úpravu glykémii pri nízkom riziku hypoglykémie a priaznivom efekte na telesnú hmotnosť. Liečbu kombináciou metformínu s GLP1-RA ako aj kombináciou metformínu s SGLT2i umožňuje ako hradenú aj aktuálne indikačné obmedzenie. Ak GLP1-RA alebo SGLT2i nie je možné použiť, nasleduje v hierarchii výberu DPP4i s potvrdenou KV-bezpečnosťou, ako sú sitagliptín a linagliptín. Na 3. priečke výberu sú deriváty sulfonylurey a inzulín. Pri sulfonylurei by mali byť preferované farmaká s bezpečným KV-profilom, ako sú gliklazid MR a glimepirid. Vo výbere inzulínov preferujeme bazálne analógy. Výber glitazónu je na najnižšej priečke a je pre liečbu rezervovaný len za určitých okolností. Preferovanou molekulou je pioglitazón. Uvedená hierarchia výberu 2-kombinácie je vhodná pre všetkých pacientov s DM2T,

obzvlášť je však odporúčaná u pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom KV-príhody, SZ alebo CKD a s dôrazom odporúčaným výberom u pacientov s už prítomným KVO alebo CKD. Dôvody preferencie zahŕňajú efektívnu a bezpečnú úpravu glykémii, multifaktoriálny benefit na viaceré KV-rizikové faktory a najmä potvrdený kardiovaskulárny, cerebrovaskulárny a renálny morbiditno-mortalitný prospech.

Schéma 6.5 (s. 47) naznačuje aj preferenciu výberu medzi SGLT2i a GLP1-RA. Ak pacient má prejavy alebo znaky SZ, obzvlášť formy s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory < 45 % (HFrEF), alebo má CKD, alebo ATS/nonATS kardiovaskulárne ochorenie, alebo má vysoké riziko týchto ochorení, je za preferovaný postup považovaná voľba SGLT2i s cieľom redukcie KV- a celkovej mortality, hospitalizácie pre SZ, opakovanej koronárnej príhody, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGF). Ak pacient má ATS KVO s dominanciou rizika novej (ďalšej) ATS KV-príhody, prekonal ATS KV-príhodu (IM, CMP), alebo má vysoké riziko novej (ďalšej) ATS KV-príhody, alebo má CKD, potom je za preferovaný postup považovaná voľba GLP1-RA s cieľom s cieľom redukcie rizika KV- a celkovej mortality, spomalenia progresie ATS a rizika ATS KV-príhod, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie). Všeobecným argumentom preferencie GLP1-RA a SGLT2i do kombinácie s metformínom je v porovnaní s inými skupinami farmák aj výrazný efekt na HbA<sub>1c</sub> pri nízkom riziku hypoglykémie, redukcia telesnej hmotnosti a priaznivý efekt na viaceré KV-rizikové faktory (krvný tlak, krvné lipidy, chronický subklinický zápal). Iné skupiny farmák v porovnaní s GLP1-RA a SGLT2i neposkytujú žiadne zásadné výhody. Výhodou gliptínov, odporúčaných až na pozícii po SGLT2i a GLP1-RA je nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita, nízke riziko komplikácií a nežiaducich účinkov. Účinok na úpravu glykémie je však miernejší a nepreukázali ani morbiditno-mortalitný benefit. Ich najväčšou prednosťou je možnosť použitia v celom spektre klesajúcich funkcií obličiek vrátane pacientov s konečným štádiom chronického zlyhávania obličiek. Tieto vlastnosti sú výhodné najmä u starších pacientov.

#### 6.4.3 Kombinácia troch neinzulínových antidiabetických farmák

Liečba kombináciou 3 účinných látok z rozličných skupín antidiabetík je v súčasnosti všeobecne akceptovaným postupom pri liečbe DM2T. Jednotlivé možnosti a ich preferencie znázorňuje schéma 6.4 a schéma 6.5. Ako naznačuje výška umiestnenia jednotlivých skupín antidiabetík, je aj tu vyjadrená preferencia konkrétnych výberov do 3-kombinácie v závislosti od predošlej 2-kombinácie.

V prípade oboch preferovaných 2-kombinácií – metformín + SGLT2i, resp. metformín + GLP1-RA sa do 3-kombinácie ako optimálny výber odporúča druhé z referovaných farmák – GLP1-RA, resp. SGLT2i. Vzájomné použitie SGLT2i a GLP1-RA však limituje IO, ktoré umožňuje pridať k metformínu + SGLT2i a metformínu + GLP1-RA

iba derivát sulfonylurey alebo inzulín. Naviac nie je možné ani pridanie gliptínu, nakoľko takúto kombináciu neuvádza ani SPC gliptínov. Aj v prípade predošlej 2-kombinácie metformín + gliptín je opäť pridanie SGLT2i alebo GLP1-RA limitované indikačným obmedzením a možné je pridať len derivát sulfonylurey alebo inzulín. Paradoxne, najväčšie možnosti 3-kombinácie umožňuje predošlá 2-kombinácia metformínu a derivátu sulfonylurey, ktorá umožňuje pridať všetky PAD vrátane SGLT2i, GLP1-RA aj bazálny inzulín. A podobne, široké možnosti 3-kombinácie aj v súlade s IO umožňuje aj predošlá 2-kombinácia metformínu s bazálnym inzulínom, ktorá umožňuje pridať SGLT2i, GLP1-RA (prechodom na fixnú kombináciu IDegLira alebo IGlarLixi), gliptín alebo derivát sulfonylurey.

Znázornená preferencia jednotlivých výberov farmák aj tu vyplýva z EBM dokázanej efektivity, bezpečnosti a morbiditno-mortalitného benefitu vs rizika jednotlivých skupín farmák.

Pri kombináciách obsahujúcich derivát sulfonylurey (iný než glimepirid a gliklazid MR), glitazón, saxagliptín alebo alogliptín je vždy potrebné uvážiť potenciálne riziká týchto kombinácií a rizikovosť terénu pacienta, predovšetkým riziko srdcového zlyhávania. V odporúčaníach SDiA/SDS sa preto tieto kombinácie nepovažujú za vhodné.

#### 6.4.4 Liečba inzulínom v kombinácii s PAD, alebo bez nich

Liečba inzulínom pri DM2T bola podrobne opísaná v kap. 6.3, s. 63n, a na schéme 6.4, s. 46, na schéme 6.8, s. 66, a na schéme 6.9, s. 68. Preferuje sa iniciácia liečby bazálnym analógom inzulínu. Pri intenzifikácii sa uprednostňuje pridanie GLP1-RA.

#### 6.5 Zásady pri rozhodovaní o výbere lieku a jeho preskripcii

Keďže základnou požiadavkou a súčasne pomerne častým problémom vedúcim k chybnému terapeutickému rozhodnutiu je správna klasifikácia diabetu, je potrebné v klinicky nejednoznačných prípadoch využívať dostupné markery na oddiferencovanie DM2T od DM1T. Tými sú hladina C-peptidu a autoprotilátky proti antigénovým štruktúram B-buniek pankreasu. Nesprávna klasifikácia môže viesť k zásadným omylom pri výbere zvolenej liečby.

Pri indikácii (výbere) jednotlivých farmák lekár postupuje na základe svojej klinickej úvahy, pri ktorej by mal zohľadniť charakteristiky a rizikový profil ako aj možnosti a ciele liečby, ktoré sú potrebné a reálne dosiahnuteľné u daného pacienta (tab. 6.10, s. 70) a samozrejme EBM poznatky na základe štúdií RCT a RWE pri jednotlivých účinných látkach a postupoch. Je žiaduce, aby boli rešpektované princípy národných terapeutických odporúčaní, ktoré tieto fakty zahŕňajú.

Pri výbere liečby sa okrem možnosti efektívnej a bezpečnej úpravy glykemickej kontroly zohľadňuje najmä prítomnosť alebo riziko ATS KVO príhod, SZ a CKD, ktoré zásadným spôsobom ovplyvňujú terapeutický postup.

Je preto nutné pravidelne pátrať a vyhodnocovať KV-riziko a prítomnosť KV-ochorení ako aj funkcií obličiek. Medzi ďalšie ovplyvňujúce ukazovatele patria vek, trvanie DM2T, schopnosť a vôľa pacienta spolupracovať, predošlá liečba a jej úspešnosť, výskyt nežiaducich účinkov, riziko hypoglykémie, hmotnosť a prírastok na hmotnosti, prítomnosť komplikácií diabetu a iných pridružených komorbidít, sociálno-ekonomické možnosti pacienta s ohľadom na doplatky za lieky, rodinné zázemie, závislosť (alkohol, fajčenie) a pod. Pri snahe o minimalizáciu finančných nákladov liečby si je potrebné uvedomiť, že takáto liečba obvykle nevedie k využívaniu aktuálnych poznatkov EBM a nie je v súlade s odporúčaniami. Pokiaľ sa rieši doplatok pacienta u starších pacientov, je potrebné zdôrazniť, že tento je od určitej sumy zdravotnou poisťovňou pacientovi vrátený.

Terapeutický cieľ glykemickej kompenzácie podľa individuálnych okolností je uvedený v tab. 6.10 a tab. 6.11, s. 71, a zobrazuje nielen cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub>, ale aj jednotlivé glykémie a ich variabilitu. Vo všeobecnosti u mladších pacientov na začiatku ochorenia, resp. s krátkym trvaním ochorenia (< 5–10 rokov) sa volia prísnejšie kritéria (HbA<sub>1c</sub> < 7 %, resp. < 6,5 %). Naopak, u starších polymorbídnych pacientov s dlhším trvaním ochorenia (> 15–20 rokov), so syndrómom krehkosti, sú kritéria voľnejšie (HbA<sub>1c</sub> 7,5–8 %). Intenzifikáciu liečby limituje a kritéria zvoľňuje najmä pokročilý vek, zlá spolupráca pacienta, riziko častých a závažných hypoglykémii, závažné komorbidity limitujúce očakávanú dĺžku prežitia pacienta, poruchy kognitívnych funkcií, encefalopatia, demencia, limitácia zručností a ďalšie (tab. 6.10).

Pri hodnotení glykemickej kontroly na podklade hodnôt HbA<sub>1c</sub> a bodového selfmonitoringu glykémii (SMBG – Self Monitoring of Blood Glucose), ktoré sa doposiaľ využívali najčastejšie, je potrebné si uvedomiť, že pri týchto parametroch máme k dispozícii len parciálne informácie, ktoré nám neumožňujú posúdiť skutočný rozsah oscilácií glykémii počas celého dňa, ani skutočný výskyt hypoglykémii, najmä asymptomatických hypoglykémii, ani ich závažnosť a trvanie. Hodnotenie tak môže byť do veľkej miery zavádzajúce. Rovnakú hodnotu HbA<sub>1c</sub> môže mať tak pacient s vyrovnanými glykémiami, ktoré sa počas dňa len málo vzdalujú od ideálnych hodnôt, ale aj pacient s výraznými osciláciami glykémii, opakovanými hyperglykémiami a symptomatickými hypoglykémiami. Hodnota HbA<sub>1c</sub> tiež môže byť ovplyvnená viacerými ochoreniami či komplikáciami diabetu. Podstatne presnejší obraz o priebehu koncentrácií glukózy v organizme počas dňa a medzi jednotlivými dňami a ich vzťahu k dennému režimu, spôsobu stravovania a spôsobu liečby poskytuje kontinuálne monitorovanie koncentrácií glukózy (CGM) v intersticiálnej tekutine (IST), na základe ktorého bol navrhnutý aj nový spôsob hodnotenia glykemickej kompenzácie, tzv. Time in Range International Consensus report prijatý v roku 2019 panelom odborníkov ATTD, ktorý hodnotí niekoľko parametrov. Patria sem najmä podiely času dňa, ktorý pacient strávil v príslušných konsenzom stanovených rozmedziach kon-



centrácie glukózy v IST, miera variability koncentrácie glukózy v IST, priemerná hladina koncentrácie glukózy v IST, odhadovaný HbA<sub>1c</sub> (eHbA<sub>1c</sub>), resp. tzv. glucose management indicator (GMI) a ďalšie parametre. Za ideálne rozmedzie, v ktorom by mal pacient stráviť väčšinu času dňa (ideálne celý deň), sa považuje rozmedzie koncentrácie glukózy v IST 3,9–10,0 mmol/l. V tomto rozmedzí by mal pacient stráviť aspoň 70 % času dňa, teda viac ako 16 hod 48 min, pričom čas strávený v tomto rozmedzí sa označuje ako Time in Range (TIR), teda čas strávený v (požadovanom) rozsahu. Nad týmto rozmedzím je tzv. Time Above Range (TAR), teda čas strávený v koncentrácii glukózy v IST > 10 mmol/l, v rámci ktorého je ešte špecifikovaný aj čas strávený v koncentrácii glukózy v IST > 13,9 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient mal stráviť < 25 % (t. j. < 6 hod), resp. < 5 % (< 1 hod 12 min) času dňa (tab. 6.11). Podobne sú určené kritériá pre nízke hodnoty < 3,9 mmol/l, tzv. Time Below Range (TBR), v rámci ktorého je ešte špecifikovaný čas strávený

v koncentrácii glukózy v IST < 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 koncentrácii glukózy v IST < 3,9 mmol/l by mal byť < 1 % dňa! (tab. 6.11). Používanie konsenzu TIR, ktorý sa vo svete stáva štandardom hodnotenia glykemickkej kompenzácie diabetu vyžaduje dostupnosť senzorov a ostatných zariadení potrebných pre CGM. Toto je však na Slovensku aktuálne absolútne nedostatočné a vyžaduje neodkladné riešenie.

Opakovane bolo dokázané, že intenzívna glykemická kontrola redukuje progresiu mikrovaskulárnych komplikácií bez ohľadu na trvanie ochorenia a prítomnosť komplikácií. Okrem toho, ak bola intenzívna glykemická kontrola dosiahnutá už v úvode ochorenia a udržiavaná aspoň 10 rokov, môže prispievať aj k primárnej preven-

Tab. 6.10 | Odporúčania SDiA/SDS pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly

parameter	hodnota	poznámka
HbA <sub>1c</sub>	< 6,5 %	novozistený, resp. krátko trvajúci (< 4–6 rokov) DM, mladší pacient, bez KVO, bez významnejších komorbidít, pri liečbe RDO, monoterapiou, dvojkombináciou PAD (aGLP-1R) alebo inzulín (bazálny), ak sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7 %	monoterapia, dvojkombinácia, trojkombinácia PAD, inzulín (bazálny, bifazický, IIT), bez závažných komorbidít, pri ktorom sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7,5 %	stredne dlhé (8–12 rokov) až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonané KVO, inzulín IIT, komorbidity
	< 8,0 %	pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (> 15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro- a makrovaskulárne komplikácie, prekonané KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje ťažko alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability
	< 8,5 %	pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo SNH, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8 % dosahuje ťažko, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby
FPG	4–8	podľa kritéria HbA <sub>1c</sub>
PPG	5–10 (12)	podľa kritéria HbA <sub>1c</sub>

GLP1-RA – agonisty GLP-1 receptorov DM – diabetes mellitus FPG – glykémia nalačno KVO – kardiovaskulárne ochorenie PAD – perorálne antidiabetiká PPG – postprandiálna glykémia RDO – režim a diétna opatrenia IIT – intenzívna liečba inzulínom

Tab. 6.11 | Ciele pre hodnotenie koncentrácie glukózy v intersticiálnej tekutine podľa TIR International Consensus Report

TYP DIABETU	TIR (time in range) časť dňa strávená v cieľovom rozsahu		TBR (time below range) časť dňa strávená pod cieľovým rozsahom		TAR (time above range) časť dňa strávená nad cieľovým rozsahom	
	cieľový rozsah	cieľový podiel záznamov za deň (%, resp. strávený čas)	pod cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov za deň (%, resp. strávený čas)	nad cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov za deň (%, resp. strávený čas)
DM1T	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
DM2T			< 3,0 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 13,9 mmol/l	< 5 % < 1 hod 12 min
starší vysoko rizikovní pacienti DM1T, DM2T	3,9–10,0 mmol/l	> 50 % > 15 hod	< 3,9 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 10 mmol/l > 13,9 mmol/l	< 50 % (12 hod) < 10 % < 2 hod 24 min



cii KV-príhod a sekundárnej prevencii nefatálneho IM. Snaha o normalizáciu glykémii u pacientov s vysokým KV-rizikom však súčasne môže zvyšovať riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny a srdcového zlyhávania. Vysvetlenie tejto asociácie nie je celkom jasné a nedá sa vysvetliť ani častejším výskytom hypoglykémii v intenzívne liečenej skupine pacientov. Počas stresu a ischémie sa v myokarde zvyšuje oxidácia mastných kyselín (MK), a to obzvlášť v teréne inzulínovej rezistencie (IR) alebo pri nízkych hladinách inzulínu, čo za normálnych okolností znižuje hladiny MK supresiou ich uvoľňovania z tukových buniek. Zvýšená oxidácia MK v myokarde inhibuje využitie glukózy a laktátu a naopak, inhibícia oxidácie MK zvyšuje vychytávanie a oxidáciu glukózy a laktátu. V podmienkach ischémie dochádza k stimulácii glykolyzy a zvýšenej tvorbe pyruvátu, avšak s poruchou jeho oxidácie v mitochondriách a zvýšenou konverziou na laktát, čo vedie ku akumulácii laktátu a  $H^+$ , poklesu pH a kontraktility.

Počas posledných 5 rokov, v súvislosti s EBM poznatkami z nedávnych RCT-CVOT-štúdií, RCT-štúdií s primárnym ukazovateľom zameraným na SZ a RCT-štúdií zameraných na primárne renálne ukazovatele došlo k zásadnému prehodnoteniu filozofie liečby, ktorá okrem bezpečnej a efektívnej úpravy glykémii s čo najnižším rizikom hypoglykémii a prírastku na hmotnosti zdôrazňuje potrebu redukcie kardiovaskulárnej, cerebrovaskulárnej a renálnej morbidita a mortality, čo je v súčasnosti možné dosiahnuť aj preferenčným výberom konkrétnej antidiabetickej liečby. Medzi farmaká s potvrdenými účinkami na redukcii rizika KV- aj celkovej mortality, incidencie ATS KV-príhod, hospitalizácií pre SZ a vzniku novej a progresie jestvujúcej CKD patria SGLT2i a GLP1-RA. Farmaká z týchto skupín, s benefitmi potvrdenými v RCT-štúdiách, by mali byť preto preferované, a to obzvlášť u pacientov s už prítomným KV- alebo renálnym ochorením, ako aj vysokým rizikom týchto ochorení. Zdôvodnená je však aj preferencia vo všeobecnej rovine glykemickej kontroly u pacientov so stredne vysokým rizikom, ktoré je u pacientov s DM2T prítomné už v začiatku ochorenia aj pri neprítomnosti iných rizikových faktorov.

Okrem toho, podľa referenčných odporúčaní EASD 2019 a ADA 2020, u pacientov s prekonaným ATS KVO, prejavmi SZ, alebo CKD a vysokým KV-rizikom by SGLT2i alebo GLP1-RA mali byť do liečby pridané nezávisle od glykemickej kompenzácie a eventuálne riziko hypoglykémie by malo byť riešené redukcii alebo ukončením liečby z iných skupín, ako sú deriváty sulfonylurey, inzulín, glitazóny, či iDDP4. Deriváty sulfonylurey, DPP4i ani glitazóny neposkytujú totiž oproti SGLT2i žiadne výhody, naopak, pri viacerých z týchto skupín je diskutované zvýšené riziko SZ a KV-mortality.

## 6.6 Záver

EBM poznatky z kľúčových RCT-štúdií už dávnejšie poukázali na dôležitosť intenzívnej glykemickej kontroly, predovšetkým z hľadiska redukcie rizika mikrovaskulárnych komplikácií, ktoré sú dôsledkom najmä pretrvávajúcej

júcej hyperglykémie a ňou indukovaných patofyziologických pochodov. Hlavnou príčinou morbidita a mortality pacientov s DM2T sú však hlavne kardiovaskulárne ochorenia. Ako ukázali viaceré štúdie, napriek intenzívnej kontrole hlavných rizikových faktorov, ako je artérová hypertenzia, dyslipidémia, hyperglykémia, pretrvávajúce vysoké reziduálne riziko. Naviac snaha o normalizáciu glykémii je z hľadiska KV-morbidita a mortality z KV-príčin predmetom diskusií a mnohé antidiabeticke farmaká (glitazóny, saxagliptín, prípravky sulfonylurey) majú potenciálne negatívny KV-efekt. Nedávne RCT-CVOT-štúdie s novšími farmakami pre liečbu diabetes mellitus zo skupiny SGLT2i a GLP1-RA preukázali významnú redukcii reziduálneho rizika, a to aj pri vyťaženej liečbe hlavných rizikových faktorov inými farmakami s potvrdeným morbiditno-mortalitným benefitom. Redukcia rizika sa prejavila v redukcii rizika KV- aj celkovej mortality, incidencie ATS KVO, hSZ a rozvoja novej a spomalenia progresie už jestvujúcej CKD. Okrem toho, GLP1-RA a SGLT2i prejavujú v porovnaní s inými antidiabetikami efektívnu úpravu glykémii s nízkym rizikom hypoglykémie a priaznivým účinkom na telesnú hmotnosť, krvný tlak a väčšinu kardiometabolických rizikových faktorov.

Základný terapeutický krok vždy predstavuje edukácia, adekvátna fyzická aktivita, racionálna výživa, redukcia nadváhy/obezity, eliminácia stresu, adherencia a spolupráca pacienta. V rámci iniciálnej farmakologickej liečby sa zatiaľ stále preferuje metformín. Výber farmaka do 2-kombinácie k metformínu má odporúčanú hierarchiu, ktorá vychádza z efektívnosti a bezpečnosti príslušných farmák a najmä z EBM dôkazov KV- a renálnej morbiditno-mortalitnej prognózy. Hierarchia výberu je v poradí: 1. pozícia – SGLT2i alebo GLP1-RA, 2. pozícia – DPP4i (preferenčne sitagliptín, linagliptín), 3. pozícia deriváty sulfonylurey s preferenciou gliklazidu MR a glimepiridu a inzulín s preferenciou bazálnych analógov, 4. pozícia PPAR $\gamma$ -agonisty. U pacientov s prítomným KVO alebo CKD, alebo s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom je táto hierarchia výberu dôrazne odporúčaná.

Na schéme 6.4 a schéme 6.5 (s. 46n) hierarchiu vyjadruje výška umiestnenia od najvhodnejšieho výberu k najmenej vhodnému. Niektoré cesty pre hradenú liečbu však limituje znenie IO.

**GLP1-RA** sú farmaká s potvrdenou redukcii ATS KV-príhod (CMP, IM), rozvoja novej a progresie jestvujúcej CKD a v prípade liraglutidu aj KV- a celkovej mortality. Výhodou je vysoká efektivita úpravy glykémii s duálnym glukózodependentným efektom pri nízkom riziku hypoglykémie a s priaznivým účinkom na telesnú hmotnosť, krvný tlak a väčšinu KV-rizikových faktorov.

**SGLT2i** sú farmaká s potvrdenou redukcii hSZ, rozvoja novej a progresie jestvujúcej CKD a v prípade empagliflozínu aj KV- aj celkovej mortality a redukcie ďalších koronárnych príhod. Výhodou je vysoká efektivita na redukcii glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie s mechanizmom účinku nezávislým od vlastnej sekrécie inzulínu a inzulínovej rezistencie a tiež priaznivý účinok na telesnú hmotnosť, krvný tlak a iné KV-rizikové faktory.

**DPP4i**, ako sú linagliptín a sitagliptín, sú KV-neutrálne farmaká s nízkym rizikom hypoglykémie a nízkym rizikom nežiaducich účinkov. Je ich možné používať v celom spektre renálnych funkcií vrátane koncových štádií zlyhania obličiek. Saxagliptín a čiastočne aj alogliptín však môžu zvyšovať riziko SZ a ich používanie nie je odporúčané.

**Deriváty sulfonylurey** glimepirid, gliklazid MR sú KV-neutrálne. Ostatné deriváty sulfonylurey nemajú dokázanú KV-bezpečnosť a môžu sa spájať s potenciálne zvýšeným rizikom KV-mortality. V posledných rokoch je od derivátov SU trend k všeobecnému ústupu.

**Inzulín**, preferované sú bazálne a prandiálne analógy inzulínu. Inzulín glargín aj degludek majú potvrdenú KV- a onkologickú neutralitu. Nevýhodou je všeobecne vyššie riziko hypoglykémie, prírastku na hmotnosti a retencie sodíka a tekutín.

**Glitazóny** sú diskutovanou skupinou a sú považované skôr za rizikové, s rizikom retencie tekutín, srdcového zlyhania a karcinómu močového mechúra. Sú rezervované pre špecifické situácie s posúdením benefitu a rizika.

Konečné rozhodnutie výberu liečby je však vždy individuálne a spočíva na rozhodnutí lekára a okrem EBM terapeutických odporúčaní musí zohľadňovať indiká-

cie/kontraindikácie, nežiaduce účinky a potenciálne riziká uvedené v SPC liekov, ale aj požiadavky samotného pacienta a jeho životný štýl.

Efektivitu liečby treba kontrolovať pravidelne, obvykle v 3- až 6-mesačných intervaloch, ani intervaly medzi jednotlivými rozhodovacími procesmi intenzifikácie alebo zmeny liečby by nemali presiahnuť 6 mesiacov. V rámci hodnotenia efektivity a bezpečnosti liečby je okrem hodnotenia glykemickej kontroly potrebná pravidelná kontrola telesnej hmotnosti, krvného tlaku, lipidogramu, vrátane apoB, a ostatných KV-rizikových faktorov vrátane prítomnosti KVO, ukazovateľov funkcií obličiek, pečene, kardiovaskulárne funkcie a tiež možné kontraindikácie, interakcie, intolerancie a nežiaduce účinky liečby. SPC je potrebné vnímať za medicínsko-právne záväzný materiál a jeho dodržiavanie vyžaduje aj správna klinická prax. Rovnako je potrebné dodržať indikačné obmedzenie, čo je ekonomické obmedzenie liečby hraanej zo zdravotného poistenia. Ak sa liek predpisuje mimo indikačného obmedzenia, pacient si musí liek hrať sám. Znenie aktuálnych indikačných obmedzení možno nájsť na <<https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>>.

## 7 Odporúčané postupy pri liečbe diabetes mellitus počas tehotenstva a gestačného diabetes mellitus

Silvia Dókušová, Karol Dókuš

Vzhľadom k zvyšujúcej sa kvalite zdravotnej starostlivosti, charakterizovanej zavádzaním nových technológií a preparátov inzulinovej liečby inzulinové systémy s uzavretou slučkou – tzv. closed-loop, (inzulinové pumpy so senzormi pre kontinuálny monitoring hladiny glukózy – CGM, inzulinové perá, analógy humánneho inzulínu) stúpa aj podiel žien s DM1T, ktoré v súčasnosti môžu úspešne počať a porodiť zdravé dieťa. U žien s dobre kompenzovaným diabetom sú šance na otehotnenie prakticky identické ako u zdravých žien. Častejšie sa však u nich objavujú závažné komplikácie gravidity a pôrodu, ktoré sú príčinou zvýšenej novorodeneckej a materskej chorobnosti, ale aj úmrtnosti. Riziko výskytu týchto komplikácií významne súvisí s úrovňou kompenzácie a závažnosťou pridružených komplikácií diabetu, ktoré u žien existuje pred ako aj počas ich gravidity.

### 7.1 Klasifikácia a epidemiológia diabetu v tehotnosti

U tehotných žien sa môžu vyskytovať všetky základné typy diabetu, ktoré sú známe z klasifikácie Americkej diabetologickej asociácie (ADA, 2021):

- **preexistujúci diabetes mellitus**, t. j. diabetes, ktorý sa u tehotnej ženy vyskytoval už pred tehotnosťou a v rámci neho rozlišujeme:
  - **DM1T (1–2 % tehotných žien)**, pri ktorom je v dôsledku deštrukcie B-buniek pankreasu potrebná liečba inzulínom
  - **DM2T (1–2 % tehotných žien)** vznikajúci v dôsledku porúch sekrécie inzulínu na podklade zvýšenej inzulinovej rezistencie a zvyčajne je liečený diétou a perorálnymi antidiabetikami
  - zriedkavé **špecifické typy** diabetu vznikajúce na podklade genetických porúch B-buniek a účinkovania inzulínu (monogénny diabetes), ochorenia exokrínnej časti pankreasu (cystická fibróza) alebo ako následok liekového poškodenia pankreasu (imunosupresíva, antiretrovirotiká a pod), či tzv. posttransplantačný diabetes mellitus.
- **gestačný (tehotenský) diabetes mellitus (GDM)** – diabetes vznikajúci až počas tehotenstva (**asi 4 % tehotných žien**), najmä v druhej polovici gravidity, ktorý po pôrode väčšinou mizne. U 50–70 % týchto žien do budúcnosti (15–25 rokov) predstavuje rizikový faktor pre vznik porúch glukózovej tolerancie a manifestného diabetu. Uvádzané riziko je možné znížiť normalizáciou telesnej hmotnosti a stravovacích návykov.

V ekonomicky vyspelých krajinách je za posledné roky zaznamenaný nárast prípadov DM2T aj u vekovo mladej populácie a tehotných žien, u ktorých v nerozpozna-

nej forme môže komplikovať už včasné fázy tehotnosti. Takýto nepriaznivý epidemiologický vývoj úzko súvisí s globálnym nárastom nadváhy a obezity u vekovo mladej populácie.

### 7.2 Fyziológia metabolizmu inzulínu v gravidite

Vzhľadom na to, že včasné tehotenstvo je obdobím zvýšenej citlivosti na inzulín a nižších hladín glykémie, je potreba inzulínu u žien s DM1T nižšia, čím sa zároveň zvyšuje riziko hypoglykémie. Od 16. týždňa tehotenstva sa zvyšuje inzulinová rezistencia a celková denná dávka inzulínu lineárne rastie asi o 5 % za týždeň až do 36. týždňa. Zvyčajne to vedie k zdvojnásobeniu dennej dávky inzulínu v porovnaní s potrebami pred tehotenstvom. V dôsledku placentárneho starnutia sa potreba inzulínu ku koncu 3. trimestra znižuje. Rýchle zníženie potreby inzulínu môže signalizovať vývoj závažnej placentárnej insuficiencie.

### 7.3 Glykemické ciele v gravidite

Na dosiahnutie optimálnej glykémie je odporúčané sledovať glykémiu nalačno a postprandiálne tak pri gestačnom, ako aj preexistujúcom typu diabetes mellitus. Cieľové hodnoty glykémie sú nasledovné:

- plazmatická glykémia nalačno < 5,3 mmol/l
- 1-hodinová postprandiálna < 7,8 mmol/l
- 2-hodinová postprandiálna < 6,7 mmol/l

U niektorých žien s preexistujúcim diabetom je potrebné sledovať hladinu glykémie aj preprandiálne.

Pre zvýšený obrat červených krviniek v tehotenstve je hodnota HbA<sub>1c</sub> o niečo nižšia ako u netehotných žien. Ideálna hodnota HbA<sub>1c</sub> je < 6 %, ak je ju možné dosiahnuť bez významnej hypoglykémie. Aby sa zabránilo hypoglykémii, cieľovú hodnotu je možné zmierniť na < 7 %.

Okrem sledovania pre- a postprandiálnej glykémie je pre dosiahnutie cieľov HbA<sub>1c</sub> v tehotnosti možné využiť aj nepretržité monitorovanie hladiny glukózy (CGM – Continuous Glucose Monitoring). CGM umožňuje u tehotných žien s DM1T znižovať výskyt makrosómie plodu a neonatálnej hypoglykémie. CGM má byť doplnkom a nie náhradou selfmonitoringu glykémie (SMBG – Self-Monitoring Blood Glucose).

Tehotenstvo žien s normálnym metabolizmom glukózy charakterizujú nižšie hodnoty glykémie nalačno ako mimo tehotnosti, čo je dôsledkom vychytávania glukózy plodom a placentou nezávislého na inzulíne, ako aj vplyvom miernej postprandiálnej hyperglykémie a intolerance sacharidov v dôsledku diabetogénneho pôsobenia placentárnych hormónov.

## 7.4 Monitorovanie glykémie a hladiny glukózy

Na základe fyziológie účinku inzulínu sa u gravidných diabetičiek odporúča sledovanie hladiny glykémie nalačno, preprandiálne a postprandiálne.

Odporúčané cieľové hodnoty glykémie pre ženy s preexistujúcim DM1T a DM2T sú nasledovné:

- nalačno, preprandiálne 4,0–5,3 mmol/l
- 1-hodinová postprandiálne 6,1–7,8 mmol/l
- 2-hodinová postprandiálne 5,6–6,7 mmol/l

Spodné limity rozmedzí vychádzajú z priemeru normálnych hodnôt glykémie v tehotenstve. V praxi však môže byť náročné u žien DM1T dosiahnuť vyššie uvedené ciele bez výskytu hypoglykémie, najmä pri anamnéze opakovaných hypoglykémii. V takom prípade je možné uplatniť menej prísne ciele a individualizovať tak starostlivosť.

### 7.4.1 Kontinuálne sledovanie hladiny glukózy v tehotenstve

Štúdia CONCEPTT (Kontinuálne monitorovanie glukózy u tehotných žien s diabetom 1. typu) potvrdila prínos CGM v tehotenstve komplikovanom diabetom 1. typu v zmysle mierneho zlepšenia HbA<sub>1c</sub> bez zvýšenia rizika hypoglykémie, ďalej zníženia frekvencie pôrodov veľkých plodov pre daný gestačný vek a zníženie výskytu hypoglykémie novorodenca.

## 7.5 Preexistujúci diabetes mellitus

Najčastejšie ide o DM1T alebo DM2T. Ako hlavné odporúčanie tu platí **plánovanie tehotnosti** tak, aby počatie prebehlo vo fáze čo možno najlepšej kompenzácie dia-

betu, o čom je potrebné všetky ženy diabetičky poučiť. Za optimálnu je považovaná aspoň 3 mesiace trvajúca stabilizácia hladiny glykémie pred počatím, ktorá výrazne znižuje riziko vzniku vrodených vývojových chýb (VVCH) u ich detí.

Potenciálne dôsledky počas tehotenstva a pôrodu pre matku a plod u žien s preexistujúcim diabetom ukazuje **tab. 7.1**.

### 7.5.1 Predkoncepčné poradenstvo a starostlivosť

Jedným z hlavných cieľov predkoncepčnej starostlivosti u diabetičiek je zníženie rizika vzniku VVCH u ich dieťaťa (**tab. 7.2**). Je známe, že:

- VVCH sú vedúcou príčinou mortality a morbidoty detí žien s diabetom
- riziko vzniku VVCH:
  - koreluje s mierou hyperglykémie (HbA<sub>1c</sub>) do konca 10. týždňa tehotnosti
  - rastie už pri vzostupe HbA<sub>1c</sub> o viac ako 1 % oproti norme
  - neexistuje hodnota HbA<sub>1c</sub>, pod ktorou riziko VVCH nie je

Najvýznamnejším opatrením v prevencii vzniku VVCH u detí diabetičiek je dosahovanie výbornej metabolickej kompenzácie ochorenia už pred graviditou a ideálne, ak hodnota HbA<sub>1c</sub> je už pred graviditou a ideálne ak hodnota HbA<sub>1c</sub> je < 6,5 %. V tomto smere sú nápomocné edukácia pacientiek a osvojenie si efektívnych postupov liečby diabetu s využitím diéty, intenzifikovanej inzulínovej liečby (IIT), selfmonitoringu glykémii

**Tab. 7.1 | Potenciálne dôsledky diabetu počas tehotenstva a pôrodu pre matku a plod u žien s preexistujúcim diabetom**

potenciálne nepriaznivé dôsledky	
pre matku	pre plod
pôrodné poranenia	vrodené malformácie
sekcia	spontánny potrat/narodenie mŕtveho dieťaťa
predčasný pôrod	mikrosómia
zvýšená úmrtnosť, (napr. eklampsia)	makrosómia/visceromegália
závažná hypoglykémia	asfyxia/syndróm respiračnej nedostatočnosti
zhoršovanie komplikácií súvisiacich s diabetom (napr. retinopatia, nefropatia)	poškodenie pri pôrode (dystokia ramienok, fraktúry, poškodenie brachiálneho plexu)
	metabolické abnormality (napr. hypoglykémia)
	dlhodobé komplikácie (napr. neuropsychické poruchy)

**Tab. 7.2 | Predkoncepčná starostlivosť a opatrenia u žien s preexistujúcim diabetom**

#### edukácia k plánovanému rodičovstvu

o význame plánovania tehotnosti poučiť ženy na začiatku puberty/pri zistení diabetu

**optimálna hodnota HbA<sub>1c</sub>** v čase otehotnenia by mala byť stabilná a blízko norme (< 6,5–7 %) bez výskytu hypoglykémii

**podpora a angažovanie** sa pacientky na jej liečbe

poučenie o možnostiach **antikoncepcie** až do doby optimálnej kompenzácie

absolvovanie **komplexnej zdravotnej prehliadky** s liečbou retinopatie, nefropatie, neuropatie a eventuálne KVO

zhodnotenie **rizika aktuálnej liečby** (ACEI, ARB, statíny kontraindikované v tehotnosti!)

pozor na liečbu žien vo fertilnom veku – **väčšina tehotností je stále neplánovaná!**



(SMBG) ev. nastavenia žien na liečbu pomocou inzulínovej pumpy (CSII) s možnosťou kontinuálneho monitorovania hladiny glukózy (CGM). Touto cestou môže viac ako 80 % diabetičiek 1. aj 2. typu dosiahnuť optimálnu kompenzáciu už pred tehotnosťou, čo znižuje výskyt závažných VVCH u ich plodov z 10,9 % na 1,7 % v porovnaní so ženami, u ktorých došlo k optimalizácii kompenzácie až počas gravidity [1,2].

Napriek odporúčaniam sú nakoniec až dve tretiny všetkých tehotností u diabetičiek neplánované. O zvýšenom riziku vzniku VVCH pri zlej kompenzácií diabetu a možnostiach antikoncepcie by mali byť diabetičky preto informované už pri nástupe puberty, resp. v čase zistenia ich ochorenia. Výber vhodnej antikoncepcie bol v minulosti limitovaný. Moderná nízкодávkovaná hormonálna antikoncepcia je vhodná aj pre diabetičky, pričom jej užívanie nevedie k nárastu dávok inzulínu ani lipidémie. Potrebné je rešpektovať absolútne a relatívne kontraindikácie hormonálnej liečby, najmä v prípade už rozvinutého orgánového postihnutia (retinopatia, nefropatia a KVO). Vnútromaternicové teliesko je odporúčané najmä ženám, ktoré už rodili, ale výnimky sú medicínsky akceptovateľné. Sterilizácia je dobrou alternatívou pre ženy so závažným orgánovým postihnutím, u ktorých by prípadná gravidita mohla poškodiť ich zdravie alebo ohroziť ich život.

Ženy s preexistujúcim diabetom plánujúce tehotenstvo by mali byť sledované a manažované multidisciplinárnym tímom odborníkov, medzi ktorých patrí najmä endokrinológ, gynekológ pôrodník (materno-fetálny špecialista), dietológ (nutričný poradca) a diabetológ. Okrem kladenia dôrazu na dosahovanie glykemických cieľov má byť u nich pozornosť zameraná na výživu, edukáciu a skrining pridružených ochorení a komplikácií diabetu. Potrebné je informovať o riziku vzniku a progresie diabetickej retinopatie. Rozšírené očné vyšetrenie má byť realizované pred alebo v 1. trimestri tehotnosti, ďalej každý trimester a počas 1. roka po pôrode.

Odporúčaná je aj preventívna gynekologická prehliadka, vrátane skriningu pohlavne prenosných chorôb. Žena má byť gynekológom poučená o význame a potrebe užívania kyseliny listovej (400–1 000 µg/deň) a škodlivom vplyve fajčenia, alkoholu, drog (marihuana) a užívaných liekov (ACE-inhibítory, ARB-blokátory receptorov angiotenzínu a statíny) na vývoj plodu. Najväčší význam má však dosiahnutie glykemických cieľov už pred počatím a laboratórne vyšetrenia majú preto zahrňovať stanovenie HbA<sub>1c</sub>, kreatinínu a pomeru albumín/kreatinín v moči.

## 7.5.2 Gravidita

V gravidite je odporúčané častejšie ako bežné sledovanie glykémie cestou selfmonitoringu (SMBG). V tab. 7.3 sú uvedené hodnoty cieľových glykémii a HbA<sub>1c</sub>, ktoré sú v tehotnosti s preexistujúcim DM1T a DM2T považované za optimálne. Ich podmienkou je absencia výskytu hypoglykémii.

Za optimálnych okolností by hladina HbA<sub>1c</sub> nemala presiahnuť 6,5 %, maximálne tolerovateľné je jej zvýše-

nie o 2 %. Na rozdiel od netehotných žien sú v gravidite potrebné častejšie kontroly HbA<sub>1c</sub> raz za 2 mesiace. Dôvodom je kratšie prežívanie erytrocytov počas gravidity.

Tehotenstvo je ketogénny stav a ženy s DM1T, a v menšej miere aj s DM2T, sú vystavené riziku diabetickej ketoacidózy (DKA) už aj pri nižších glykémiiach ako mimo tehotenstva. Týmto ženám by mali byť predpisované ketónové prúžky a mali by byť poučené o prevencii a detekcii DKA. DKA nesie vysoké riziko odumretia plodu v maternici. Ženy v DKA, ktoré nie sú schopné perorálneho príjmu, si vyžadujú infúziu liečbu 10 % dextrózou s inzulínom na krytie existujúcich potrieb glukózy pre placentu a plod.

### 7.5.2.1 Liečba inzulínom

Štandardom je intenzifikovaná inzulínová liečba (IIT) aplikovaná v 4- až 5-denných dávkach injekčne (3-krát krátkodobo pôsobiaci inzulín pred jedlom a 1- až 2-krát dlhodobo pôsobiaci inzulín) alebo za pomoci inzulínovej pumpy. V tehotnosti je možné podávať humánne inzulíny, ale potvrdená bola aj bezpečnosť použitia krátkodobo účinkujúcich analógov inzulínu **lispro** a **aspart** (Humalog®, Novorapid®), či dlhodobo účinkujúceho analógu **glargín** (Lantus®) a **detemir** (Levemir®). Pokiaľ sa nedarí dosahovať optimálnu kompenzáciu pomocou IIT, je indikovaná liečba pomocou inzulínovej pumpy s možnosťou využitia kontinuálneho monitorovania hladiny glukózy senzorom (CGM).

V priebehu tehotnosti sa mení potreba inzulínu s jej miernym poklesom (o cca 10 %) počas 1. a na začiatku 2. trimestra, ktorý strieda jej postupný nárast v dôsledku zvyšujúcej sa inzulínorezistencie (od 24. až do 34.–36. týždňa tehotnosti). Konečná potreba takto môže narásť na 2- až 3-násobok pôvodnej dennej dávky inzulínu. V snahe o dosiahnutie tesnej kompenzácie sa tak počas prvých mesiacov tehotnosti môžu častejšie vyskytovať hypoglykémie. Pozornosti môže uniknúť najmä ich výskyt počas noci. Ich charakteristickým následkom býva ranná hyperglykémia sprevádzaná bolesťou hlavy. Inokedy to môžu byť poruchy spánku a zvýšená potivosť. Situáciu pomôže objasniť vyšetrenie nočnej glykémie medzi polnocou a 3 :00 hod ráno. Riziko hypoglykémii rastie aj pri bežnej tehotenskej nevoľnosti a vracaní, ktoré sprevádza znížená chuť k jedlu. Podobné ťažkosti musia vždy nabádať k opatrnosti a preventívnej redukcii dávok inzulínu vo včasnej gravidite. Z hľadiska efektívneho riešenia hypoglykémie je vhodné, aby tehotná

Tab. 7.3 | Cieľové glykémie a HbA<sub>1c</sub> pri preexistujúcom diabete

cieľové hodnoty	
glykémie preprandiálne, pred spaním a v noci	4,0–5,3 mmol/l
glykémie postprandiálne	1 hod postprandiálne < 7,8 mmol/l 2 hod postprandiálne < 6,7 mmol/l
HbA <sub>1c</sub> (kontroly každé 2 mesiace)	< 6,5 (7,0) %



nosila pri sebe injekčný glukagón, boli poučení jej rodinní príslušníci a ev. bola už predkonceptčne nastavená na inzulínovú pumpu s možnosťou CGM.

Hoci bývajú inzulínové pumpy v tehotenstve dnes často uprednostňované, nebolo zatiaľ jednoznačne preukázané, že sú lepšie ako injekčný inzulín podávaný viackrát denne. Hybridné inzulínové pumpy s uzavretou slučkou (tzv. closed-loop systémy), ktoré umožňujú dosahovanie glykemických cieľov nalačno a postprandiálne, môžu zároveň znižovať aj výskyt hypoglykémie a umožniť tak agresívnejšie prandiálne dávkovanie inzulínu a ešte lepšiu glykemickú kontrolu.

Od asi 4. mesiaca gravidity spotreba inzulínu naopak stúpa. Príčinou zvýšených nárokov je nárast inzulínorezistencie v druhej fáze tehotnosti spôsobenej placentárnou produkciou antiinzulárnych hormónov (**humánny placentárny laktogén, kortizol, placentárny rastový hormón** a pod). Udržať si dobrú kompenzáciu pomôžu pravidelné kontroly glykémie a adekvátna korekcia denných dávok inzulínu. Treba zdôrazniť, že počas, ale najmä po pôrode, potreba inzulínu prudko klesá a u šestonedielky diabetičky hrozí opäť riziko závažnej hypoglykémie.

Z hľadiska plodu bol preukázaný teratogénny efekt najmä hyperglykémie a ketoacidózy (1. trimester), zatiaľ čo negatívny dopad hypoglykémie na vývoj plodu sa skôr predpokladá. Známe však je, že oba extrémny glykémie zvyšujú šance na spontánny potrat.

Niektoré pacientky s diabetom 2. typu dosahujú dobrú kompenzáciu aj na samotnej diéte. Pokiaľ žena užíva perorálne antidiabetiká, je potrebné ich pred tehotnosťou, resp. pri jej potvrdení, vysadiť a ak je to potrebné, a prejsť na inzulínovú liečbu. Ak tehotenstvo prebieha nekomplikované, tehotné a ich plody je možné diabetológom sledovať ambulantne.

### 7.5.2.2 Diéta a režimové opatrenia

Diétne režimy nie je počas tehotnosti nutné výraznejšie korigovať. Potrebný denný kalorický príjem u tehotnej stúpa v priemere asi o 300 kcal/deň a v čase dojčenia o 300 až 500 kcal. Skutočné energetické nároky počas laktácie a dojčenia tak zvyšujú dennú spotrebu o asi 640 kcal/deň. Optimálny kalorický príjem závisí aj od hmotnosti ženy pred tehotnosťou. U žien s ideálnou telesnou hmotnosťou predstavuje 30 kcal/kg/deň. Pri hmotnosti vyššej o 20–50 % nad ideálnu je potrebné redukovať energetický príjem na 24 kcal/kg/deň, o 50 % nad ideál na 12–18 kcal/kg/deň. Ženy s hmotnosťou nižšou o viac ako 10 % pod optimum majú mať kalorický príjem 36–40 kcal/kg/deň. Odporúčaný kalorický príjem by mal byť zo 40–50 % pokrytý príjmom sacharidov, 20 % bielkovín a 30–40 % tukov.

Železo zohráva kľúčovú úlohu pri správnom vývoji plodu, placenty a krvných erytrocytov. Jeho celková potreba v gravidite a počas laktácie narastá celkovo o cca 1 000 mg denne, a je preto odporúčané v strave prijímať asi 15–30 mg železa. Pri tehotenskej anémii je potrebné zvýšiť jeho príjem na 30–120 mg/deň.

Predkonceptčné obdobie je zvlášť významné z hľadiska adekvátneho príjmu kyseliny listovej (5 mg denne) potrebnej pre normálny vývoj mozgu a miechy zárodka a plodu. Uzatvorenie nervovej trubice prebehne medzi 18. až 26. dňom od počatia, t. j. v čase, kedy nebýva tehotnosť ešte častokrát rozpoznaná. To poukazuje na význam plánovania tehotnosti.

Počas nekomplikovaného priebehu gravidity je ženám odporúčaná primeraná fyzická aktivita. Tehotná žena by sa mala vyhýbať cvičeniam a dlhšiemu ľahu na chrbte (tzv. supinačný syndróm spojený s kompresiou dolnej dutej žily) a minimalizovať možnosti pádu a poranení. Často odporúčaná býva chôdza, a to aspoň 30 minút denne. Pri fyzickej aktivite majú byť samozrejmosťou častejšie kontroly glykémie a opatrenia pre efektívne riešenie prípadnej ťažkej hypoglykémie (glukagón, poučenie príbuzných, inzulínová pumpa s CGM).

### 7.5.2.3 Preeklampsia a acetylsalicylová kyselina

Ženám s DM1T a DM2T by mali byť ordinované nízke dávky acetylsalicylovej ASA 100–150 mg/deň počnúc 12. až 16. týždňom tehotenstva, aby sa u nich znížilo riziko rozvoja preeklampsie.

### 7.5.2.4 Harmonogram a náplň kontrol v gravidite

Frekvencia sledovania diabetológom je individuálna a riadi sa štandardom dosahovanej kompenzácie ( $HbA_{1c}$ ), úroveňou spolupráce a štádiom tehotnosti. Bežné je plánovanie kontrol v intervale 1 – 2 týždňov. V rámci kontrol sú analyzované profily glykémii z denníka, event. stiahnuté z glukomeru, inzulínovej pumpy prípadne CGM senzoru. Tieto dáta sa stávajú podkladom pre úpravu liečby a dávok inzulínu. Výhodou je možnosť konzultácií glykemických profilov aj telefonicky event. cez internet.

V rámci kontrol je potrebné zmerať krvný tlak (TK), vyšetriť moč na proteínúriu, posúdiť telesnú hmotnosť, jej prírastok a prítomnosť edémov. Tehotným diabetičkám je odporúčané udržiavať TK v rozmedzí 110–135/85–105 mm Hg. Nižšie hodnoty TK sa spájajú s rizikom vzniku rastovej reštrikcie u plodu a nízkou pôrodnou hmotnosťou detí.

### 7.5.2.5 Laboratórne a špeciálne vyšetrenia

- vyšetrenie  $HbA_{1c}$  (každé 2 mesiace)
- skrining tyreopatie (TSH, aTPo, aTG)
- hepatálne testy a mineralogram
- oftalmologické vyšetrenie v 1. trimestri (potom raz za trimester a sledovanie do 1 roka po pôrode ev. podľa potreby)
- každý mesiac – albuminúria/proteínúria, GFR, sérový kreatinín, nefrologické vyšetrenie v prípade potreby
- ECHO srdca

### 7.5.3 Pôrod

Pre udržanie normoglykémie počas pôrodu je možné inzulín podávať kontinuálne intravenózne v infúzií s roztokom glukózy. Po pôrode potreba inzulínu prudko klesá asi na polovicu hodnôt dávky inzulínu pred pôro-

dom a blíži sa dávke na začiatku tehotnosti. Pozor, hrozí tu hypoglykémia!

Ak je tehotná nastavená na liečbu inzulínovou pumpou, možnosti sú nasledovné:

- prerušiť liečbu pumpou (CSII) a prejsť na kontinuálnu infúziu glukózy s inzulínom
- ponechať rodičku na CSII režime aj počas pôrodu, napr. počas cisárskeho rezu je vhodné redukovat' bazálnu dávku inzulínu na dvoch tretinách pôvodnej a po operácii asi na polovici pôvodnej dávky

V prípade spontánneho pôrodu je možné dávky inzulínu znížiť hneď na polovicu pôvodnej hodnoty. Kontroly glykémie je potrebné robiť v hodinových intervaloch, resp. podľa potreby častejšie. Prvú noc po pôrode je vhodné bazálnu dávku v inzulínovej pumpe redukovat' až na tretinu.

### 7.5.4 Laktácia

Ženám s preexistujúcim diabetom je dojčenie vo všeobecnosti odporúčané. Nároky na energetický príjem v tomto období rastú o cca 300–500 kcal/deň a zväčša je potrebné aj mierne redukovat' dávky inzulínu (o 10 %) pre sklon k hypoglykémiám.

## 7.6 Gestačný diabetes mellitus

Po mnoho rokov bol za gestačný diabetes mellitus (GDM) považovaný akýkoľvek stupeň poruchy glukózovej tolerancie (IGT) vzniknutý alebo prvýkrát diagnostikovaný v tehotnosti, a to bez ohľadu na to, či takýto stav existoval pred tehotnosťou alebo pretrvával po jej skončení. Táto definícia síce viedla k jednotnému po-

stupe diagnostiky a klasifikácie GDM, avšak bola zaťažená nepresnosťami.

Podľa WHO je za GDM považovaná porucha metabolizmu glukózy rôzneho stupňa, ktorá sa objavuje v tehotnosti a spontánne odznieva v priebehu šestonedelia (WHO, 2013). Počas tehotnosti môže byť okrem GDM zachytený aj tzv. manifestný diabetes mellitus, ktorý spĺňa diagnostické kritériá diabetu platné pre všeobecnú populáciu (glykémia nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l alebo glykémia v 120. minúte OGTT  $\geq 11,1$  mmol/l) a spravidla pretrváva aj po šestonedelí. Pravdepodobnosť záchytu manifestného diabetu rastie s narastajúcou prevalenciou obezity a DM2T u žien v reprodukčnom veku. Z tohto dôvodu je potrebné u tehotných žien s rizikovými faktormi (tab. 7.4) pátrať po skrytom DM2T už pri prvej návšteve prenatálnej poradne, a to podľa kritérií uvedených v tab. 7.4. Pozitívny výsledok testovania potom potvrdzuje prítomnosť manifestného (preexistujúceho) DM2T, avšak zriedka aj DM1T, alebo monogénneho diabetu.

GDM je v užšom slova zmysle definovaný ako **diabetes zachytený v 2. alebo 3. trimestri tehotnosti u žien bez anamnézy manifestného (preexistujúceho) DM pred tehotnosťou** (ADA, 2018).

### 7.6.1 Skrining a diagnostika

- skrining vykonáva gynekológ pôrodník, ev. diabetológ
- určený je všetkým tehotným ženám
- u rizikových tehotných žien (tab. 7.4) je potrebné už pri prvej návšteve prenatálnej poradne pomocou OGTT pátrať po manifestnom DM2T na základe kritérií uvedených v tab. 7.5 a tab. 7.6, s. 82
- u ostatných tehotných žien je skrining GDM vykonaný uvedeným spôsobom v období od 24. do 28. týždňa tehotnosti

**Tab. 7.4 | Tehotné ženy s rizikom výskytu DM2T – rizikové faktory**

rizikové faktory výskytu DM2T v tehotenstve
nadváha (BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> )
<i>a niektorý z nasledujúcich rizikových faktorov:</i>
nedostatočná fyzická aktivita
prvostupňový príbuzný má diabetes (rodič, súrodenec, dieťa)
riziková rasa (afroameričanky, latinoameričanky, aziatky, ev. pôvod z Tichomorja)
predchádzajúci pôrod dieťaťa s pôrodnou hmotnosťou $\geq 4000$ g
GDM v osobnej anamnéze
artériová hypertenzia (TK $\geq 140/90$ mm Hg) <i>alebo</i> jej aktuálna liečba
plazmatická hladina HDL-cholesterolu $\leq 0,9$ mmol/l <i>alebo</i> TAG $\geq 2,82$ mmol/l
anamnéza PCOS
HbA <sub>1c</sub> $\geq 5,7$ %
IGT alebo IFG v anamnéze
stavy spojené s inzulínovou rezistenciou (ťažká obezita, acanthosis nigricans)
KVO v anamnéze

**BMI** – index telesnej hmotnosti/body mass index **GDM** – gestačný diabetes mellitus **HbA<sub>1c</sub>** – glykovaný hemoglobín **HDL** – lipoproteín s vysokou hustotou **IFG** – hyperglykémia nalačno/Impaired Fasting Glucose **IGT** – porucha tolerancie glukózy/Impaired Glucose Tolerance **KVO** – kardiovaskulárne ochorenie **PCOS** – polycystický ovariálny syndróm/ Polycystic Ovary Syndrom **TAG** – triacylglycerol

**Tab. 7.5 | Štandardný protokol pre test OGTT**

príprava pred testom	
Realizácia ráno nalačno (aspoň 8 hod lačnenia), tehotná však smie piť čistú vodu	
3 dni pre testom bežné stravovacie návyky, deň pred testom vylúčiť zvýšenú fyzickú námahu	
priebeh testu	
podanie 75 g glukózy rozpustenej v 250 ml vody počas 3–5 min	
odbery krvi	
<b>všetky odbery robiť zo žily</b> (venózna krv, nie kapilárna krv odobieraná štandardne z prsta)	
krv odobrať 3-krát a 3-krát stanoviť plazmatickú glykémiu	<b>nalačno</b> <b>po 1. hodine</b> <b>po 2. hodine</b>
štandardný postup vyšetrenia glykémie	
zo štandardnej skúmavky najneskôr <b>do 30 min od odberu</b>	
zo skúmavky s 3-zložkovým antiglykolytickým činidlom (NaF + EDTA + citrát sodný) najneskôr do 24 hod od odberu	
podmienky nutné pre objektivitu testu	
po celý čas testu je žena v klude, pred a počas testu nesmie fajčiť	
lieky s antiinzulínovým efektom (kortikoidy, tyroxín, betamimetiká, progesterón) užije v daný deň až po skončení testu	
dôvodom odloženia testu je akútne ochorenie (viróza, hypereméza tehotných a pod)	

- u žien s GDM je potrebné s odstupom 6 až 12 týždňov po pôrode vylúčiť manifestný DM na základe OGTT a diagnostických kritérií pre netehotné ženy
- u žien s GDM je potrebné celoživotne pátrať po diabete, resp. prediabete (aspoň raz za 3 roky)
- u žien s GDM, u ktorých sa neskôr zistí prediabetes, je potrebná intenzívna úprava životného štýlu, stravovacích návykov

#### 7.6.1.1 Laboratórne a špeciálne vyšetrenia

V prípade potvrdenia GDM je potrebné:

- stanovenie HbA<sub>1c</sub> (nie je potrebné opakovať ak je hodnota v norme, tehotná je normoglykemická a GDM bol diagnostikovaný po 24. týždni)
- stanovenie kreatinínu v sére a hepatálne testy
- skrining tyreopatie (TSH, TPO pred 32. týždňom gravidity)
- sledovanie výsledkov ultrasonografických vyšetrení vývoja plodu (USG-vyšetrenia zvyčajne v 3-týždňových intervaloch)

#### 7.6.2 Harmonogram a náplň kontrol v gravidite

Ďalšie sledovanie a intervaly kontrol si riadi diabetológ individuálne podľa hodnôt glykémie a nastavenej liečby, zvyčajne je to v intervale 2 týždňov. V medziobdobí je vhodná možnosť konzultácií glykemických profilov telefonicky ev. prostredníctvom internetu. Náplňou kontrol je zhodnotenie glykemických profilov (denník diabetika ev. stiahnutie dát z glukomeru) a podľa výsledkov reedukácia o diéte a režimových opatreniach, prípadne zváženie prechodu na inzulínoterapiu. Súčasťou kontrol má byť vyšetrenie TK, proteínúrie a zhodnotenie telesnej hmotnosti a jej prírastku.

**Tab. 7.6 | Kritériá pre diagnostiku GDM (test OGTT)**

hodnoty venóznej plazmatickej glykémie	
nalačno	≥ 5,1 mmol/l
po 1. hod	≥ 10,0 mmol/l
po 2. hod	≥ 7,8 mmol/l
pri nameraní aspoň 1 z vyššie uvedených hodnôt je u pacientky prítomný GMD	

GDM – gestačný diabetes mellitus OGTT – orálny glukózový tolerančný test/ Oral Glucose Tolerance Test

**Tab. 7.7 | Cieľové glykémie pri liečbe GDM**

cieľové hodnoty glykémie	
nalačno	< 5,3 mmol/l
1 hod postprandiálne	< 7,8 mmol/l
2 hod postprandiálne	< 6,7 mmol/l

#### 7.6.3 Selfmonitoring glykémie

Tehotné diabetičky majú mať k dispozícii glukomer. Kontroly glykémie sú realizované formou glykemických profilov, a to počas prvých 2 týždňov 4-krát denne (nalačno a 1–2 hodiny postprandiálne). Hodnoty cieľových glykémii počas liečby GDM sú uvedené v tab. 7.7. Pri výborných hodnotách glykémie počas dňa je možné intenzitu profilov znížiť na 3- až 4-krát do týždňa.

#### 7.6.4 Liečba

##### 7.6.4.1 Nefarmakologická liečba

Základom liečby GDM je diabetická diéta a primeraná pohybová aktivita. Až u ¾ tehotných žien je možné týmto spôsobom dosiahnuť výbornú kompenzáciu diabete. V rámci diéty je odporúčané obmedziť príjem sacharidov na 250–300 g/deň resp. 30–34 kcal/kg hmotnosti. V prípade nadváhy a obezity sa odporúča redukcia až na 225 g/deň, resp. 23–25 kcal/kg hmotnosti.

Podobne ako v prípade preexistujúceho diabete je odporúčaná primeraná pohybová aktivita, vhodná je najmä chôdza minimálne 30 minút denne, vyhýbať sa cvičeniu a ležaniu na chrbte a vyvarovať sa pádom a poraneniam.

##### 7.6.4.2 Farmakologická liečba

Indikáciou na začatie inzulínovej liečby je nedosiahovanie glykemických cieľov napriek diétnym a režimovým opatreniam. Vyššie glykémie by však mali byť zaznamenané aspoň v 3 glykemických profiloch. Ďalším dôvodom na iniciáciu liečby inzulínom býva akcelerácia rastu plodu hodnotená na základe ultrazvukového vyšetrenia plodu. Pri farmakoterapii GDM je v súčasnosti odporúčané používať výhradne humánne inzulíny, resp. schválené analógy inzulínu. Spomínané preparáty sú uvedené pri farmakoterapii preexistujúceho diabete.

#### 7.7 Popôrodná starostlivosť

Po pôrode je odporúčané inzulín vysadiť a 1–3 dni sledovať glykemické profily. Pretože za niektorými prípadmi GDM sa môže skrývať DM2T, je potrebné u všetkých žien s GDM po 6–12 týždňoch od pôrodu na základe OGTT testu vylúčiť manifestný diabetes. Vzhľadom na liečbu GDM v tehotnosti nebýva stanovenie HbA<sub>1c</sub> v tomto prípade diagnosticky relevantné. U žien s anamnézou GDM však naďalej pretrvávajú zvýšené riziko vzniku manifestného diabete a je potrebné ich preto dispenzarizovať. Ak sa u nich OGTT testom zistí prediabetes, odporúčané sú režimové, ktoré znižujú riziko vzniku manifestného diabete v budúcnosti.

## 8 Odporúčané postupy pri liečbe špecifických foriem diabetes mellitus

### 8.1 Monogénové formy diabetes mellitus

Zbynek Schroner

Prehľad monogénových foriem prináša tab. 8.1.

Tab. 8.1   Monogénové formy diabetes mellitus	
forma diabetu	liečebná schéma
neonatálny diabetes	úvodná liečba – takmer výlučne inzulín kauzálna liečba – deriváty SU, preferenčne glibenklamid (u nosičov mutácií <i>KCNJ11</i> a <i>ABCC8</i> ), u pacientov bez mutácií <i>KCNJ11</i> a <i>ABCC8</i> liečba inzulínom
rodinný výskyt diabetu so skorým začiatkom	lieky voľby – deriváty SU (často dostačujúca nízka dávka), s postupujúcim vekom pacientov u väčšiny nutný postupný prechod na liečbu inzulínom
glukokinázový diabetes (GCK-MODY, MODY-2)	väčšinou stačia diétne a režimové opatrenia, ak je prenatálne zistené, že dieťa matky s GCK- MODY nie je nosičom mutácie – pre riziko vzniku makrosómie plodu je indikovaná liečba inzulínom u matky
diabetes s mimopankreatickými príznakmi	liečba diabetu s obličkovými cystami (HNF1B-MODY, MODY5) – takmer výlučne inzulínom liečba mitochondriálneho diabetu spočiatku často PAD (deriváty SU), neskôr s progresiou ochorenia je potrebná liečba inzulínom

PAD – perorálne antidiabetiká SU – sulfonylurea

#### 8.1.2 Diabetes mellitus pri endokrinopatiách

##### 8.1.2.1 Diabetes mellitus a tyreopatie

Mechanizmy zmien metabolizmu glukózy pri ochoreniach štítnej žľazy sú komplexné (tab. 8.2) a môžeme ich schematicky rozdeliť na:

- priame pôsobenie hormónov štítnej žľazy na metabolizmus sacharidov
- pôsobenie hormónov štítnej žľazy, tyreostimulačného hormónu (TSH) a tyreoliberínu (TRH) na sekréciu, účinnosť a metabolizmus iných hormónov zasahujúcich do glukoregulácie
- sekundárne podmienené zmeny metabolizmu sacharidov

Aj keď uvedené vplyvy pôsobia na sacharidový metabolizmus, nie je však dokázané, že by viedli k vzniku klinicky manifestného DM.

##### Diabetes mellitus a autoimunitné tyreopatie

Z autoimunitných tyreopatií je najfrekvencovanejšia chronická autoimunitná tyreoiditída (AITD). AITD ohrozuje klinický stav diabetika hlavne nepriamo cez vzniknuté poruchy funkcie štítnej žľazy. AITD je najčastejšou príčinou hypotyreózy nielen u diabetikov. Pre klinický priebeh DM so súčasne prítomnou AITD je tiež významné, že u takýchto pacientov dochádza v porovnaní s diabetikmi bez AITD k podstatne rýchlejšiemu zániku vlastnej sekrécie inzulínu.

Osobitnú pozornosť treba venovať diagnostike autoimunitných tyreopatií u gravidných diabetičiek.

Pozitivita protilátok proti tyreoidálnej peroxidáze (antiTPO) je u gravidných spojená:

- horšou kompenzáciou DM v 2. a 3. trimestri a popôrodnom období
- s nepriaznivým vplyvom na vývoj plodu – vyšší výskyt potratov, pôrodných komplikácií
- s vyšším výskytom porúch funkcie štítnej žľazy u matky behom gravidity a v popôrodnom období

##### Diabetes mellitus a hypotyreóza

Hypotyreóza má komplexný vplyv na metabolizmus glukózy:

- pokles kapacity glukoneogenézy → tendencia k nízkym hodnotám glykémie nalačno
- pokles účinnosti kontraregulácie → znížené možnosti korekcie hypoglykémie
- pokles účinnosti inzulínu → postprandiálna protrahovaná hyperglykémia

Hypotyreóza u diabetikov urýchľuje tiež rozvoj dlhodobých, predovšetkým makroangiopatických komplikácií hlavne tým, že výrazne zhoršuje lipidogram.

##### Diabetes mellitus a hypertyreóza

Hypertyreóza má komplexný vplyv na metabolizmus glukózy:

- zvýšená glukoneogenéza → zvýšená endokrinná produkcia glukózy, tendencia k hyperglykémii, potreba vyšších dávok inzulínu
- zvýšená účinnosť a hladina glukagónu → hyperglykémia, ketogenéza, zvýšený katabolizmus
- zvýšená účinnosť a hladina katecholamínov → srdcová elektrická labilita



Tab. 8.2 | Diabetes mellitus pri tyreopatiách

komorbidita DM	komentár
diabetes mellitus a autoimunitné tyreopatie	<p><b>chronická AITD</b> – najfrekvencovanejšia z autoimunitných tyreopatií, ohrozuje klinický stav diabetika hlavne nepriamo cez vzniknuté poruchy funkcie štítnej žľazy.</p> <p>AITD najčastejšou príčinou hypotyreózy nielen u diabetikov</p> <p>Pre klinický priebeh DM so súčasne prítomnou AITD je významné, že u pacientov dochádza k podstatne rýchlejšiemu zániku vlastnej sekrécie inzulínu v porovnaní s diabetikmi bez AITD</p> <p>gravidné diabetičky – treba venovať diagnostike autoimunitných tyreopatií osobitnú pozornosť</p> <p>pozitivita antiTPO u gravidných spojená:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>s horšou kompenzáciou DM v 2. a 3. trimestri a v popôrodnom období</li> <li>s nepriaznivým vplyvom na vývoj plodu- vyšší výskyt potratov, pôrodných komplikácií</li> <li>s vyšším výskytom porúch funkcie ŠŽ u matky behom gravidity a v popôrodnom období</li> </ul>
diabetes mellitus a hypotyreóza	<p>Hypotyreóza má komplexný vplyv na metabolizmus glukózy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pokles kapacity glukoneogenézy → tendencia k nízkym hodnotám glykémie nalačno</li> <li>pokles účinnosti kontraregulácie → znížené možnosti korekcie hypoglykémie</li> <li>pokles účinnosti inzulínu → postprandiálna proťahovaná hyperglykémia</li> </ul> <p>Hypotyreóza u diabetikov urýchľuje tiež rozvoj dlhodobých, predovšetkým makroangiopatických komplikácií hlavne tým, že výrazne zhoršuje lipidogram</p>
diabetes mellitus a hypertyreóza	<p>Hypertyreóza má komplexný vplyv na metabolizmus glukózy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zvýšená glukoneogenéza → zvýšená endokrinná produkcia glukózy, tendencia k hyperglykémii, potreba vyšších dávok inzulínu</li> <li>zvýšená účinnosť a hladina glukagónu → hyperglykémia, ketogenéza, zvýšený katabolizmus</li> <li>zvýšená účinnosť a hladina katecholamínov → srdcová elektrická labilita</li> </ul>

AITD – autoimunitná tyreoiditída antiTPO – protilátky proti tyreoidálnej peroxidáze ŠŽ – štítna žľaza

### 8.1.2.2 Diabetes mellitus a ochorenia nadobličiek

Prehľad vzťahu ochorení nadobličiek a vzniku DM prináša tab. 8.3.

Tab. 8.3 | Diabetes mellitus a ochorenia nadobličiek

komorbidita DM	komentár
Cushingov syndróm	Nadbytok glukokortikoidov vedie u diabetikov k zhoršeniu kompenzácie DM a potrebe vyšších dávok inzulínu. Syntetickými kortikoidmi vyvolaný tzv. „steroidný“ DM vzniká približne u 14–28 % pacientov liečených glukokortikoidmi. Tento typ DM sa väčšinou upravuje spontánne po znížení alebo vynechaní kortikoidov, u predisponovaných osôb môžu kortikoidy viesť k manifestácii trvalého DM.
primárny hyperaldosteronizmus (Connov syndróm)	Porucha glukoregulácie vzniká pravdepodobne len u geneticky predisponovaných osôb, pričom vyvolávajúcim faktorom je deficit kálie v B-bunkách Langerhansových ostrovčekov s následnou poruchou sekrécie inzulínu.
feochromocytóm	Hlavným patogenetickým mechanizmom vzniku porúch glukoregulácie je inhibícia sekrécie inzulínu (prostredníctvom alf-2-adrenergických receptorov lokalizovaných na B-bunkách Langerhansových ostrovčekov), pri súčasne zvýšenej endogénnej produkcii glukózy (najskôr zvýšená svalová glykogenolýza, v ďalšej fáze aktivácia pečenej ale aj obličkovej glukoneogenézy).

### 8.1.2.3 Diabetes mellitus a autoimunitný polyglandulárny syndróm

DM1T sa často vyskytuje ako súčasť APS II. a obzvlášť APS III. typu. Klinický priebeh, stabilita a metabolická kompenzácia diabetu vyskytujúceho sa v rámci APS II. a III. typu je tiež negatívne ovplyvňovaná asociovanou endokrinopatiou, obzvlášť ak je táto komplikovaná poru-

chou funkcie (najčastejšie je to hypotyreóza, menej často hypertyreóza, len zriedka adrenokortikálna nedostatočnosť). DM1T s Addisonovou chorobou v rámci APS II. typu predstavuje vážne riziko pre život chorého, pokiaľ ochorenie nadobličiek nie je včas diagnostikované a liečené. Hypokorticismus vedie k výraznému sklonu k hypoglykémiam a prudkému poklesu spotreby inzulínu.



### 8.1.3 Diabetes mellitus pri ochoreniach pečene a pankreasu

#### 8.1.3.1 Diabetes mellitus a ochorenia pečene

Prehľad medikácie u diabetikov pri ochoreniách pečene a pankreasu prináša tab. 8.4.

<b>Tab. 8.4   Podávanie antidiabetík pri rôznych stupňoch poškodenia pečene.</b>			
Upravené podľa Haluzík M (2012) a súhrnov charakteristických vlastností liekov			
skupina antidiabetík	podávanie pri poškodení pečene		
	insuficiencia pečene		
	ľahká	stredná	ťažká
<b>sulfonylurea</b>			
glibenklamid	zníženie dávky		kontraindikácia
gliklazid, gliklazid MR	nie je potrebná úprava dávky		kontraindikácia
glimepirid	nie je potrebná úprava dávky		kontraindikácia
glipizid, glipizid GITS	nie je potrebná úprava dávky		kontraindikácia
gliquidón	kontraindikácia		
<b>glinidy</b>			
repaglinid	neboli vykonané sledovania u pacientov s porušenou činnosťou pečene		
<b>biguanidy</b>			
metformín	kontraindikácia <i>pozn.</i> u pacientov so steatózou pečene s miernou eleváciou pečeňových testov podávanie metformínu môže stav zlepšovať		
<b>inhibítory <math>\alpha</math>-glukozidázy</b>			
akarbóza	nie je potrebná úprava dávky		
<b>tiazolidíndióny/glitazóny</b>			
pioglitazón	nesmie sa používať		
<b>inhibítory dipeptidyl-peptidázy 4 (gliptíny)</b>			
sitagliptín	nie je potrebná úprava dávky	neskúmané	
vildagliptín	nepoužívať (včítane tých čo majú ALT alebo AST > 3-násobok normy pred liečbou)		
saxagliptín	nie je potrebná úprava dávky	opatrné užívanie	
linagliptín	nie je potrebná úprava dávky		
<b>agonisty GLP1-receptorov (analógy GLP-1, inkretínové mimetiká)</b>			
exenatid	nie je potrebná úprava dávky		
exenatid QW s predĺženým uvoľňovaním „once weekly“	nie je potrebná úprava dávky		
liraglutid	nedostatok skúseností		
lixisenatid	nie je potrebná úprava dávky		
<b>inzulín a inzulínové analógy</b>			
nutnosť zhodnotiť celkový klinický stav			
<b>prandiálne inzulíny</b> rýchlo pôsobiaci inzulín (solubilný, regulárny inzulín) krátko pôsobiace inzulínové analógy (lispro, glulizín, aspart)			
<b>bazálne inzulíny</b> stredne dlho pôsobiace NPH-inzulíny dlhodobobo pôsobiace inzulínové analógy (glargín, detemir, degludek)			
nie je potrebná úprava dávky			
<b>premixované (bifázické) inzulíny</b> premixované humánne inzulíny premixované (bifázické) inzulínové analógy (lispro + protamín-Zn-lispro, aspart + protamín-Zn-aspart, degludek + aspart)			

## 8.1.3.2 Choroby exogénneho pankreasu (tab. 8.5, tab. 8.6)

typ choroby	výskyt
pankreatitída – akútna	2 %
pankreatitída – chronická	15–30 %
pankreatitída – chronická kalcifikujúca	60–70 %
hemochromatóza	75 %
cystická fibróza	10 %
karcinóm pankreasu	40–50 %
pankreatektómia – resekcia 90 %	60 %
totálna pankreatektómia	100 %

ochorenie	liečba
<b>chronická pankreatitída</b>	<b>substitúcia inzulínom</b> u pacientov s dostatočnou reziduálnou sekréciou inzulínu možné aj PAD (hlavne deriváty SU)
<b>hemochromatóza</b>	liečba inzulínom
<b>cystická fibróza</b>	podobne ako pri chronickej pankreatitíde
<b>karcinóm pankreasu</b>	často väčšinou nutná liečba inzulínom
<b>pankreatektómia</b>	liečba inzulínom

## 8.2 Endokrinné podmienené formy diabetes mellitus

Jana Figurová, Ingrid Dravecká

## 8.2.1 Diabetes mellitus a fungovanie endokrinného systému

Diabetes mellitus (DM) je skupinou chronických, etiopatogeneticky heterogénnych ochorení, ktorých základným rysom je hyperglykémia. Vzniká v dôsledku nedostatočného účinku inzulínu pri jeho absolútnom alebo relatívnom nedostatku a je sprevádzaný komplexnou poruchou metabolizmu cukrov, tukov, bielkovín, minerálov a vody. DM a endokrinopatie sa môžu vyskytovať vo viacerých vzájomných spojeniach a ich vzťah by sme mohli schematicky rozdeliť do 3 skupín:

- endokrinné choroby s diabetogénnym účinkom
- endokrinopatie združené s DM, ktoré vznikajú na základe autoimunitného deštruktívneho procesu, vyskytujú sa v rámci autoimunitných polyglandulárnych syndrémov
- účinok trvalo zvýšenej glykémie v dôsledku DM na endokrinné funkcie organizmu – vyvolanie k porúch sekrécie alebo účinku hormónov

Tzv. prediabetes, ktorý zahŕňa zvýšenú glykémiu nalačno a poruchu glukózovej tolerancie (PGT) a DM sú manifestáciou viacerých dobre definovaných endokrinných ochorení (tab. 8.7). Ich prevalencia pri jednotlivých endokrinopatiách široko varíruje v rozsahu 2–90 %.

Hlavné mechanizmy, ktorými endokrinopatie vedú u pacientov k hyperglykémii, sú: inzulínová rezistencia (IR), zvýšená hepatálna produkcia a výdaj glukózy,

znížená produkcia a uvoľňovanie inzulínu z B-buniek pankreasu a zvýšená glukózová intestinálna resorpcia glukózy. Za tieto abnormality je zodpovedná nadprodukcia hormónov s kontraregulačnou aktivitou voči inzulínu, ktoré ovplyvňujú viaceré intermediárne mechanizmy účinku inzulínu v cieľových tkanivách. Porozumenie týchto mechanizmov a diagnostických stratégií je dôležité predovšetkým pri správnom manažmente pacientov s endokrinné podmienenými formami DM.

Klasifikácia DM podľa WHO (1999) a Americkej diabetologickej asociácie (ADA, 1997) tieto formy diabetes mellitus zahŕňa do skupiny III – Ostatné špecifické typy diabetes mellitus, medzi ktoré zaradzujeme aj endokrinné podmienené formy DM.

## 8.2.2 Endokrinné ochorenia s diabetogénnym účinkom

## 8.2.2.1 Akromegália

Akromegália je ochorenie spôsobené excesívnou sekréciou rastového hormónu (Growth Hormone – GH) v dospelosti, ktorá je najčastejšie podmienená adenómom hypofýzy. Ochorenie je zriedkavé (40–60 pacientov/1 milión obyvateľov), ale zároveň je jedným z častých hyperfunkčných syndrémov hypofýzy. Prevalencia DM u pacientov s akromegáliou varíruje v rozsahu 12–37 %, PGT je prítomná u viac ako 50 % z nich. Prevalencia DM a PGT v tejto selektovanej skupine pacientov rastie s vekom,

endokrinné choroby s diabetogénnym účinkom	zastúpenie	endokrinopatie združené s DM	zastúpenie
akromegália	10–40 %	hyperparatyreóza	8 %
Cushingov syndróm	10–15 % 40–90 % (prediabetes)	tyreopatie	
		hypertyreóza	2–3 %
		hypotyreóza	10 %
feochromocytóm	30 %	glukagonóm	68–80 %
primárny hyperaldosteronizmus	21–30 %	somatostatínóm	75 %

BMI (Body Mass Index), pozitívnu rodinnou anamnézou DM a trvaním akromegálie. DM môže byť prítomný už v čase stanovenia diagnózy, preto všetci pacienti s novodiagnostikovanou akromegáliou majú mať realizovaný skrining na poruchy glukózového metabolizmu. Ukazuje sa, že hladiny IGF1 korelujú s rizikom rozvoja DM, čo svedčí o tom, že biochemická aktivita ochorenia vplyva na riziko rozvoja porúch glukózovej homeostázy.

Rastový hormón, ako kontraregulačný hormón inzulínu, je secernovaný počas epizód hypoglykémie. Hlavnou abnormalitou u pacientov s akromegáliou je IR, ktorá je indukovaná priamo GH – sprostredkovanou lipolýzou, čo rezultuje do zvýšenej ponuky voľných mastných kyselín, ktoré znižujú utilizáciu glukózy vo svaloch, navyše predstavujú substrát pre hepatálnu glukoneogézu. Rovnako inhibícia postreceptorových signálnych mechanizmov na inzulínovom receptore hrá dôležitú úlohu v procese IR. Ďalším mechanizmom prispievajúcim k hyperglykémii je zvýšená hepatálna glukoneogéza. Pacienti so sekundárnym DM pri akromegálii sú často štíhlejší, s nižšími hodnotami BMI ako pacienti s diabetes mellitus 2 typu (DM2T). V medikamentóznej liečbe využívame perorálne antidiabetiká (PAD) zo skupiny inzulínových senzitivízorov (metformín), neexistujú však dostupné klinické štúdie porovnávajúce efektívnosť jednotlivých skupín PAD u pacientov s akromegáliou. Liečba inzulínom je nutná u 17–30 % pacientov. Dáta dokumentujú, že prítomnosť aktívnej formy akromegálie s eleváciou IGF1 zvyšuje riziko rozvoja mikrovaskulárnych komplikácií DM. Efekt akromegálie na rozvoj makrovaskulárnych komplikácií je nejasný.

Úspešná chirurgická resekcia tumoru znižuje hladiny inzulínu nalačno, upravuje hyperglykémie a parametre glukózového metabolizmu. Tie sa zvyknú normalizovať u 23–58 % pacientov s predoperačným DM. Metaanalýza 31 štúdií so 619 pacientmi s akromegáliou liečenými analógmi somatostatínu, dokumentovala pokles hladín inzulínu a glukózy počas OGTT, autori nezaznamenali zmeny glykémie nalačno a hodnôt glykovaného hemoglobínu. Chýbanie benefitu týchto liekov na glukózovú homeostázu môže byť spôsobené inhibíciou inzulínovej sekrécie, ktorá nedokáže kompenzovať rozvinutú IR. Ukazuje sa, že liečba 1-generačnými analógmi somatostatínu (oktreotid, lanreotid) má mierny alebo neutrálny efekt na metabolizmus glukózy, naopak liečba pasireotidom (2-generačný analóg somatostatínu) zhoršuje glukózovú homeostázu a môže viesť k manifestácii DM. Za tento nežiaduci efekt je zodpovedná znížená sekrécia inzulínu a znížený inkretínový efekt pri liečbe pasireotidom. Naopak, liečba pegvisomantom (antagonista receptov pre GH) jednoznačne zlepšuje inzulínovú senzitivitu a dochádza pri nej k poklesu glykémie. Liečba bromokryptínom a kabergolínom môže zlepšovať glukózovú homeostázu.

### 8.2.2.2 Cushingov syndróm

Endogénny hyperkortizolizmus je spôsobený nadprodukciou kortizolu kôrou nadobličky. Hyperkortizolémia môže byť mediovaná centrálnou zvýšenou produkciou adrenokortikotropného hormónu (ACTH) adenómom

hypofýzy (80 %) – Cushingova choroba (ACTH-dependentný hyperkortizolizmus) alebo zriedkavejšie ekto-pickou produkciou ACTH alebo kortikoliberínu (CRH) tumormi z neuroendokrinných buniek (20 %). Periférny hyperkortizolizmus (20–25 % prípadov endogénneho hyperkortizolizmu) je spôsobený nadmernou sekréciou kortizolu adenómom alebo karcinómom kôry nadobličky. Väčšina klinicky manifestných foriem, s ktorými sa stretávame v klinickej praxi, je podmienená exogénnym podávaním glukokortikoidov (jatrogénny hyperkortizolizmus). Incidencia ochorenia predstavuje 1–3 prípady/1 milión obyvateľov/rok. Výskyt DM sa popisuje u 20–47 % pacientov, kým PGT až u 21–64 %. Podľa dostupných dát prevalencia DM závisí aj od etiológie Cushingovho syndrómu (CS; pituitárne masy 33 %, ekto-pický 74 %, adrenálny adenóm 34 %). Rizikovými faktormi pre rozvoj DM sú vek, obezita a rodinný výskyt DM. Elevácia kortizolu častejšie vedie k vyšším postprandiálnym glykémiami v popoludňajších a večerných hodinách. Užívanie exogénnych kortikoidov so stredne dlhým účinkom v 1 rannej dávke spôsobuje predovšetkým postprandiálne hyperglykémie, naopak užívanie dlho účinkujúcich kortikoidov alebo ich aplikácia v 2 a viacerých denných dávkach vedie k zvýšeniu glykémie nalačno ako aj prandiálnej glykémie. Naopak prevalencia CS u pacientov s DM je nejasná, štúdie prezentujú výsledky so širokým rozptylom 0–9 %. Aktuálne sa však rutinný skrining CS u pacientov s DM neodporúča. Realizácia skriningu DM je odporúčaná v selektovaných skupinách pacientov s DM (negatívna rodinná anamnéza na DM), mladí pacienti, pacienti s klinickými príznakmi typickými pre CS, pacienti s DM a nedostatočne kontrolovanou glykémiou a/alebo hypertenziou.

Kortikoidy narúšajú metabolizmus glukózy indukciou IR v pečeni a svalovom tkanive a stimuláciou hepatálnej glukoneogézy. Ich efekt je komplexný, zasahujú na viacerých úrovniach metabolizmu glukózy: (a) priamo zvyšujú expresiu enzýmov glukoneogézy (b) stimulujú proteolýzu a lipolýzu, ktorá vedie k zvýšenej dostupnosti glycerolu, voľných mastných kyselín a aminokyselín, ktoré predstavujú hlavné substráty pre glukoneogézu (c) indukujú IR ovplyvnením postreceptorových signálnych mechanizmov na inzulínovom receptore, ktoré rezultujú do zníženého vychytávania glukózy v svaloch a tukovom tkanive (d) zvyšujú účinok glukagónu. Špecifická chirurgická liečba CS podľa vyvolávajúcej etiológie vedie k zlepšeniu glukózovej homeostázy a v mnohých prípadoch aj k odoznenu DM. U pacientov s perzistujúcim hyperkortizolizmom je nutné pokračovať vo farmakologickej liečbe. Štúdie ukazujú, že liečba ketokonazolom, metyraponom, mifepristonom a kabergolínom zlepšuje parametre glukózového metabolizmu, naopak liečba pasireotidom metabolizmus glukózy zhoršuje.

Vzhľadom na hlavný mechanizmus hyperglykemizujúceho účinku kortikoidov – IR, v liečbe preferujeme PAD zo skupiny inzulínových senzitivízorov. Treba zdôrazniť fakt, že glitazóny môžu zvyšovať riziko osteoporózy, ktoré sa kumuluje s rizikom osteoporózy pri hyperkor-

tizolizme. Pre prevahu postprandiálnych hyperglykémii sú v manažmente DM veľmi účinné inhibitory DPP4, GLP1-analógy a inhibitory alfa-glukozidáz. V prípade potreby inzulínoterapie sa vyžaduje vyššia spotreba rýchlo účinkujúcich inzulínov v porovnaní s bazálnymi (zvyčajne 70 % dávky inzulínu ako prandiálna potreba a 30 % ako bazálna). Vzhľadom na výraznú IR majú títo pacienti vyššiu celodennú spotrebu inzulínu.

Pacienti s CS majú vyššie riziko rozvoja mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií, a preto je u nich nevyhnutný komplexný manažment všetkých rizikových faktorov aterosklerózy – sprievodnej dyslipidémie a artériovej hypertenzie. Vaskulárne zdravie pacientov s dlhotrvajúcou remisiou CS je porovnateľné s kontrolnou skupinou rovnakého pohlavia, BMI a veku. Každý pacient s CS by mal byť skrínigovo vyšetrený na prítomnosť porúch glukózového metabolizmu. Hodnoty glykémie nalačno sú často normálne, patológia sa objaví najskôr počas OGTT, preto preferujeme skrínigovo vyšetrovať týchto pacientov pomocou OGTT a hodnôt glykovaného Hb.

### 8.2.2.3 Feochromocytóm/paraganglióm

Jedná sa o tumory z chromafinných buniek sympatického nervového systému produkujúce jeden alebo viaceré katecholamíny – adrenalín, noradrenalín, dopamín. Je to pomerne vzácne ochorenie, prevalencia u pacientov s hypertenziou varíruje v rozsahu 0,2–0,6 %. Môže mať sporadický alebo hereditárny výskyt (najčastejšie v rámci von Hippelovho-Lindauovho syndrómu, syndrómu mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie (MEN2A, MEN2B), neurofibromatózy 1. typu) a je dôležitou príčinou sekundárnej hypertenzie a zvýšenej kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Mechanizmy, ktorými sa katecholamíny podieľajú na rozvoji PGT a DM, sú viaceré. Adrenalín inhibuje sekréciu inzulínu stimuláciou alfa<sub>2</sub>-adrenergických receptorov B-buniek pankreasu, zvyšuje sekréciu glukagónu cestou beta alebo alfa<sub>1</sub>-receptorov v pankrease. V pečeni aktiváciou beta<sub>2</sub>-adrenoreceptorov zvyšuje glykogenolýzu a glukoneogézu. Periférna utilizácia glukózy je zhoršená priamym účinkom adrenalínu na beta<sub>2</sub>-receptory, katecholamíny zvyšujú intestinálnu resorpciu glukózy.

Retrospektívna štúdia s analýzou 204 pacientov s histologicky verifikovaným feochromocytómom dokumentovala poruchu sacharidového metabolizmu u 49,5 % pacientov, 30,4 % pacientov malo manifestný diabetes a 19,1 % prediabetes. Iná štúdia dokumentuje prevalenciu diabetu v rozsahu 15–40 % a PGT u 50 % pacientov s feochromocytómom. Pacienti s diabetom alebo prediabetom mali signifikantne vyššie hladiny močových metanefrínov/normetanefrínov a boli starší v čase diagnózy v porovnaní s pacientmi s feochromocytómom a normálnou glukózovou toleranciou. Diabetes sa rozvíjal predominantne u pacientov s nadprodukciou adrenalínu. Tretina pacientov dosiahla dobrú glykemickú kontrolu pri liečbe PAD (54 % z nich užívalo preparáty metformínu v monoterapii), tretina pacientov si vyžadovala predoperačnú stabilizáciu glykémii inzulínoterapiou. Zaujima-

vosťou sú aj sporadické práce primomanifestácie alebo extrémne zriedkavej komplikácie feochromocytómu vo forme diabetickej ketoacidózy. Diferenciálna diagnostika feochromocytómu sa v týchto situáciách opierala o závažnú hypertenziu, ktorá je veľmi neobvyklá pri manifestácii diabetu s vysokými glykémiami a ketoacidózou. V popísaných prípadoch sa jednalo o mladých jedincov s náhlou hyperglykémiou, hypertenziou s palpítaciami. Odstránenie tumoru vedie u 60–90 % pacientov k úprave PGT a DM. Po chirurgickej resekcii tumoru sa u približne 5 % pacientov objavili epizódy hypoglykémie, väčšina týchto epizód sa vyskytovala v priebehu prvých 24 hodín po operácii a ich výskyt koreloval s veľkosťou tumoru a hladinou močových metanefrínov. Korelačná analýza ukazuje negatívnu koreláciu medzi hladinami močových metanefrínov a reverzibilitou porúch glukózového metabolizmu. Reverzibilita DM teda závisí od závažnosti DM, predoperačných hodnôt metanefrínov, veku a váhy pacienta. V prípade neúspechu chirurgického riešenia môže u pacientov s feochromocytómom zlepšiť užívanie alfablokátorov a betablokátorov IR a glukózovú homeostázu.

### 8.2.2.4 Primárny hyperaldosteronizmus

Primárny hyperaldosteronizmus (PH) predstavuje heterogénnu skupinu ochorení charakterizovanú nadprodukciou aldosterónu, ktorá je neadekvátna k sodíkovému statusu v organizme a relatívne autonómna od hlavných regulačných sekrečných mechanizmov aldosterónu (angiotenzín II, hladiny kaliémie). PH je najčastejšie spôsobený bilaterálnou idiopatickou hyperpláziou kôry nadobličiek (60 %) a aldosterón-produkujúcim adenómom (30 %). Zriedkavejšie príčiny predstavujú unilaterálnu adrenálnu hyperpláziu (2 %), adrenokortikálny karcinóm kôry nadobličky (menej ako 1 %) alebo familiárne formy PH (1–3 %) – familiárny hyperaldosteronizmus I–III. Prierezové štúdie ukazujú, že PH je prítomný u viac ako 5 % a pravdepodobne až u 10 % pacientov s AH. PH je najčastejšou príčinou sekundárnej endokrinne podmienenej hypertenzie a je spojený so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych, renálnych a cerebrovaskulárnych komplikácií v porovnaní s pacientmi s esenciálnou hypertenziou.

Dáta o prevalencii PGT a DM pri PH sa rôznia. Štúdia japonských autorov sledovala prevalenciu DM na vzorke 2 210 pacientov s PH, autori popisujú výskyt DM u 21,6 % pacientov v porovnaní s 12,1 % prevalenciou DM vo vekovo a pohlavím identickej kontrolnej vzorky. Laterálna PH nemala efekt na prevalenciu DM, avšak prevalencia prediabetu bola signifikantne vyššia pri bilaterálnej idiopatickej hyperplázii.

Priamy efekt aldosterónu na inzulínovú senzitivitu nie je nateraz dostatočne pochopený. Niektorí autori zdôrazňujú, že práve hypokaliémia pri PH vedie k oneskorenej reakcii inzulínu na glukózu, znižuje inzulínovú sekréciu a je zodpovedná za poruchu glukózovej homeostázy pri PH. Výsledky posledných štúdií upriamujú pozornosť aj na priamy vplyv aldosterónu na inzulínovú



senzitivitu. Hyperaldosteronémia zhoršuje 1. fázu inzulínovej sekrécie pri PH. Ďalej sa udáva, že hormón má priamy negatívny efekt na funkciu B-buniek, čo potvrdzuje aj nález zlepšenia glukózou indukovanej 1. fázy sekrécie inzulínu po adenalektómii. Aldosterón redukuje inzulínovú sekréciu a indukuje IR zhoršením postreceptorovej signalizácie. Iní autori naopak popisujú významný podiel subklinického hyperkortizolizmu na manifestácií porúch glukózovej homeostázy u pacientov s PH.

Vplyv liečby primárneho hyperaldosteronizmu adenalektómiou na regresiu porúch glukózovej homeostázy bol dokumentovaný významným poklesom v prevalencii DM (21,3 % vs 16,7 %) a glykémie nalačno. Iní autori dokumentovali významný pokles inzulínémie a glykémie po realizovanej adenalektómii. Významné zmeny v glukózovom metabolizme sa u pacientov s PH po liečbe spironolaktómom nezaznamenali. Adrenaléktómia bola teda asociovaná so zlepšením glukózového metabolizmu v porovnaní s liečbou PH spironolaktómom (OR; 95% CI 2,07; 1,10–3,90).

## 8.2.3 Endokrinopatie združené s DM

### 8.2.3.1 Tyreopatie

#### Hypertyreóza

Najčastejšími príčinami hypertyreózy sú v našich podmienkach Gravesova-Basedowova choroba, toxický adenóm, toxická polynodózna struma a subakútna tyreoiditída. Incidencia všetkých typov tyreotoxikózy je približne 20/100 000/rok. Rôzny stupeň glukózovej intolerancie bol pri hypertyreóze popísaný v 50 % prípadov, manifestný diabetes sa však objavuje len v 2–3 %. Zhoršenie glukózovej tolerancie je pri hypertyreóze pripisované zvýšenej resorpcii glukózy v čreve a zvýšenej portálnej cirkulácii. Produkcia glukózy sa v pečeni zvyšuje pri zvýšenej glukoneogenéze, glykogenolýze a zvýšenej aktivite glukózového transportéra GLUT2. K hyperglykémii prispieva aj IR v pečeni a periférnych orgánoch a dysfunkcia B-buniek so zhoršením uvoľňovania inzulínu po stimulácii glukózou. Gravesova-Basedowova choroba sa často vyskytuje spolu s DM1T v rámci autoimunitného polyglandulárneho syndrómu.

#### Hypotyreóza

Hypotyreóza je najčastejšie sa vyskytujúcou endokrinopatiou a jej prevalencia dosahuje 6–8 %, má vyššiu prevalenciu u žien, jej incidencia rastie s vekom, výraznejšie vo veku 40–50 rokov. Jej najčastejšími príčinami sú chronická autoimunitná tyreoiditída a stavy po strumektómii. Porušená glukózová tolerancia sa vyskytuje u 20–30 % hypotyreózných pacientov a asi 10 % pacientov s hypotyreózou má manifestný DM. Pri hypotyreóze sa popisuje znížená účinnosť inzulínu v cieľových tkanivách a pokles transportu glukózy do buniek a jej ďalšieho intracelulárneho metabolizmu. Chronická autoimunitná tyreoiditída sa častejšie vyskytuje s DM1T.

### 8.2.3.2 Primárna hyperparatyreóza

Primárna hyperparatyreóza je najčastejšie podmienená adenómom (80–85 %) alebo primárnou hyperpláziou prítomného telieska (10–15 %), pri ktorej autonómna nadprodukcia parathormónu vedie ku generalizovanej poruche kalciového, fosfátového a kostného metabolizmu. Jej prevalencia v celkovej populácii predstavuje 0,1–0,2 % s maximom výskytu v 5. a 6. decéniu. Z literárnych zdrojov vieme, že približne 40 % pacientov s hyperparatyreózou má PGT. Prevalencia DM pri primárnej hyperparatyreóze je uvádzaná v rozsahu 8 %, naopak primárna hyperparatyreóza sa u pacientov s DM vyskytuje s prevalenciou 1 %. Obe hodnoty sú 3-násobne vyššie ako je očakávaná prevalencia ochorení v bežnej populácii. Pacienti s oboma ochoreniami sú zvyčajne starší ako 40 rokov a približne 80 % z nich predstavujú ženy. Hlavným patofyziologickým mechanizmom vedúcim k poruchám glukózovej tolerancie je IR, ktorá najpravdepodobnejšie rezultuje zo zvýšených hladín intracelulárneho ionizovaného kalcia. Tá poklesom inzulínom stimulovaného transportu glukózy zvyšuje požiadavky na potrebu inzulínu. Dlhšie trvajúca IR vedie k rozvoju PGT a DM. Paratyreidektómia bola nasledovaná regresiou DM a PGT u niektorých, ale nie u všetkých pacientov. Odporúča sa 1-krát ročne urobiť skrining PGT a DM u pacientov s hyperparatyreózou a rovnako v období pred plánovaným chirurgickým zákrokom. Rovnako u pacientov s DM majú byť realizované kontroly sérového kalcia v pravidelných intervaloch, hoci len 1 % z nich môže mať hyperparatyreózu.

### 8.2.3.3 Glukagonóm

Glukagonómy sú vzácne tumory z A-buniek pankreasu, ktorých odhadovaná globálna incidencia sa udáva v rozsahu 1/20 milión obyvateľov. Maximum ich lokalizácie zahŕňa telo a chvost pankreasu, môžu sa vyskytovať sporadicky alebo zriedkavo v približne 3 % prípadov v rámci MEN1 a von Hippelovho-Lindauovho syndrómu. Ich hlavným klinickým príznakom je hmotnostný úbytok, hnačky a nekrotické migrujúce erytémy. Stupeň vzostupu sérových hodnôt glykémie koreluje s veľkosťou tumoru a prítomnosťou metastáz, vyššie hodnoty glykémii korešpondujú s výraznejšou progresiou glukagonómu. DM je popisovaný v 68–80 % prípadov, je zvyčajne mierny. Vysoká hladina glukagónu spôsobuje zvýšenie hepatálneho výdaja glukózy priamou glykogenolýzou a zvýšením aktivity glukoneogenetických enzýmov. Až 75 % pacientov potrebuje liečbu inzulínom. Chirurgická resekcia tumoru vedie väčšinou k remisii DM.

### 8.2.3.4 Somatostatinóm

Somatostatinómy sú extrémne vzácne tumory z delta-buniek pankreasu s prevalenciou 1/40 miliónov pacientov, s maximom výskytu medzi 40.–60. rokom života bez rozdielov medzi pohlaviami. Najčastejšie sú lokalizované v tele a chvoste pankreasu, zriedkavejšie v duodene a v oblasti Vaterovej papily. Väčšinou ich nachádzame v asociácii s neurofibromatózou 1. typu, tuberóznou skleró-



zou a Von Hippelovým-Lindauovým syndrómom. Somatostatín má široké inhibičné pôsobenie na endokrinné a exokrinné funkcie pankreasu, potlačuje sekréciu inzulínu, ako aj glukagónu. Hlavnou klinickou manifestáciou je triáda príznakov – DM, steatorea/hnačka, žlčové kamene. Takmer 75 % pacientov s pankreatickými somatostatínómami má DM, kým u pacientov s intestinálnou lokalizáciou sa DM vyskytuje len u približne 10 %. DM, ktorý sa vyskytuje pri ochorení je obvykle mierny, bez sklonu ku ketoacidóze, zväčša sa zvládne diétnymi opatreniami a/alebo PAD, zriedkavo s nutnosťou nízkych dávok inzulínu. Hlavným problémom somatostatínómov je ich vysoká malignita a zlá prognóza, diabetes sa zriedkavo rozvíja do štádia chronických komplikácií.

#### 8.2.4 Manažment starostlivosti o pacientov s endokrinopatiami a diabetom

Endokrinné ochorenia a diabetes mellitus sú v rôznej miere vzájomne prepojené. Poznanie ich vzájomných vzťahov nás má v dennej praxi priviesť k odhaleniu prítomnosti porúch glukózovej homeostázy a DM u pacientov s endokrinopatiami a zohľadniť ich pri manažmente týchto pacientov.

Vyšetrenie metabolizmu glukózy – glykémia nalačno, postprandiálna glykémia, glykovaný Hb, eventuálne

OGTT a vyšetrenie C-peptidu by sa mali stať súčasťou manažmentu pacientov s novodiagnostikovanou akromegáliou, s endogénnym ako aj iatrogénnym hyperkortizolizmom, s primárnou hyperparatyreózou, primárnym hyperladosteronizmom, rovnako pacientov s raritnými neuroendokrinnými tumormi gastrointestinálneho traktu – somatostatínóm, glukagonóm. Vyšetrenie metabolizmu glukózy ako aj lipidového metabolizmu realizujeme aj u pacientov s tyreopatiami v štádiu hypotyreózy a hypertyreózy.

Rovnako nález PGT a DM diabetológom u pacientov, ktorých subjektívne ťažkostí svedčia pre možnosť prítomnosti endokrinopatie, má viesť ku nasmerovaniu pacienta na komplexné endokrinologické vyšetrenie.

Táto úzka medziodborová spolupráca endokrinológa a diabetológa je cestou k správne manažmentu porúch glukózovej tolerancie u pacientov s endokrinopatiami a minimalizovaniu rizík ich akútnych a chronických komplikácií. Spoločným a priaznivým znakom endokrinne podmienených foriem DM je, že hyperglykémia je vo väčšine prípadov reverzibilná a ustupuje po odstránení vyvolávajúcej príčiny týchto stavov a to obvykle odstránenie hormóny secernujúceho tumoru.

## 9 Chronické komplikácie diabetes mellitus a ich manažment

### 9.1 Retinopatia

Mária Molnárová, Mária Praženicová

Diabetická retinopatia (DR) je špecifická vaskulárna komplikácia DM1T ako aj DM2T s prevalenciou narastajúcou s trvaním DM a zhoršujúcou sa glykemickou kontrolou. Vo vyspelých krajinách je DR najčastejšou príčinou nových prípadov slepoty u dospelých vo veku 20–74 rokov. Glaukóm, katarakta a iné ochorenia oka sú rovnako častejšie u ľudí s DM. Okrem trvania DM, medzi faktory, ktoré zvyšujú riziko alebo sú spojené s DR, patria chronická hyperglykémia, diabetické ochorenie obličiek, artériová hypertenzia a dyslipidémia.

#### 9.1.1 Konštatovania na základe EBM

**Intenzívna kontrola glykémii** prispieva k prevencii, oddialeniu začiatku a spomaleniu progresie DR, a môže viesť k zlepšeniu vizuálnych funkcií.

**Zintenzívnenie režimu liečby** a dosiahnutie lepšej kontroly glykémie u predtým neuspokojivo liečených pacientov však paradoxne môže viesť k zhoršeniu DR (tzv. syndróm včasného zhoršenia – angl. early worsening syndrome/EWS). Súvisí pravdepodobne so vzostu-

pom hladiny IGF1. Na mieru rizika EWS umožňuje usudzovať hladina HbA<sub>1c</sub> pred začatím intenzifikovaného režimu. Riziko EWS však nie je dôvodom na oddiaľovanie intenzifikácie glykemickej kontroly. Treba však naň pamätať a pred jej začatím indikovať vyšetrenie očného pozadia. Intenzifikácia glykemickej kontroly by mala byť postupná, v priebehu niekoľkých mesiacov:

- úprava krvného tlaku spomaľuje progresiu DR; znižovanie systolického TK < 120 mm Hg však nevedie k ďalšiemu benefitu
- ACEi aj ARB sú účinnými spôsobmi v liečbe DR
- u pacientov s dyslipidémiou môže progresiu DR spomaliť pridanie fenofibrátu, obzvlášť ak sa jedná o veľmi miernu neproliferatívnu DR (NPDR) v čase zahájenia liečby
- gravidita u pacientiek s DM1T môže zhoršovať progresiu DR obzvlášť pri nedostatočnej glykemickej kompenzácii v čase otehotnenia
- laserová fotokoagulačná liečba znižuje riziko straty zraku

**Tab. 9.1 | Štandard vyšetrení pre skrining a klinické monitorovanie retinopatie a iných očných komplikácií diabetu**

TYP DM	PROGRAM VYŠETRENÍ
DM1T	iniciálne vyšetrenie po 5 rokoch od diagnózy a následne v 1-ročných intervaloch, resp. podľa frekvencie odporúčenej oftalmológom
DM2T	v čase diagnózy DM, následne v 1-ročných intervaloch, resp. podľa frekvencie odporúčenej oftalmológom
počas tehotenstva a pri plánovanom tehotenstve	ženy s preexistujúcim DM, ktoré plánujú otehotnieť, alebo ktoré otehotneli, by mali mať zrealizované dôsledné očné vyšetrenie a zhodnotenú riziko rozvoja alebo progresie diabetickej retinopatie očné vyšetrenie by sa malo zrealizovať v 1. trimestri s úzkou nadväznosťou kontrol počas tehotenstva a po dobu 1 roka po pôrode ženy, u ktorých sa rozvinul gestačný DM, nevyžadujú očné vyšetrenia počas tehotenstva a zdá sa, že u týchto žien nie je počas tehotenstva zvýšené ani riziko vzniku DR
<b>LIEČBA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimalizácia glykemickej kontroly s cieľom redukcie rizika alebo spomalenia progresie retinopatie</li> <li>▪ optimalizácia kontroly krvného tlaku s cieľom redukcie rizika alebo spomalenia progresie retinopatie</li> <li>▪ pacientov s akýmkoľvek nálezom makulárneho edému neproliferatívnej diabetickej retinopatie (NPDR) či s akoukoľvek proliferatívnou diabeticou retinopatiou (PDR) je potrebné promptne odoslať k oftalmológovi so skúsenosťami v manažmente a liečbe diabetickej retinopatie</li> <li>▪ liečba laserovou fotokoaguláciou je indikovaná s cieľom redukcie rizika straty zraku u pacientov s vysokorizikovou proliferatívnou diabeticou retinopatiou, klinicky významným makulárnym edémom a pri niektorých prípadoch ťažkej neproliferatívnej diabetickej retinopatie (NPDR)</li> <li>▪ liečba intravitreálnou aplikáciou antiVEGF je indikovaná pre liečbu diabetickeho centrálne umiestneného makulárneho edému</li> <li>▪ liečba intravitreálnou aplikáciou depotných steroidov na nosiči je indikovaná u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, u pseudofakických pacientov a nonresponderov na intravitreálnu antiVEGF liečbu, prípadne v kombinácii s antiVEGF</li> <li>▪ chirurgická liečba je indikovaná pri proliferatívnej diabetickej retinopatii s tzv. vysokým rizikom (hemoftalmus a početné fibrovaskulárne pruhy a membrány s rizikom vývoja trakčnej amócie sietnice)</li> <li>▪ prítomnosť retinopatie nie je kontraindikáciou pre liečbu KAS v rámci kardioprotekcie, aspirin nezvyšuje riziko retinálneho krvácania</li> </ul>	

DR – diabetická retinopatia

**Komplexné očné vyšetrenie** a jeho interpretácia je viazané na špecializáciu oftalmológ. Čiastočnou alternatívou je vykonanie kvalitnej fotografie fundu lekárom, ktorý nemusí byť oftalmológ, má však certifikát pre vykonávanie fotografie fundu; interpretáciu nálezu však aj v tomto prípade vykonáva oftalmológ. Úlohou diabetológa je odoslať (zabezpečiť) pacienta na skríningové oftalmologické vyšetrenie s frekvenciou, ako je uvedené v tab. 9.1, s. 91, tab. 9.2 a tab. 9.3. Pri patologickom náleze frekvenciu ďalších vyšetrení, ich náplň, ako aj spôsob liečby riadi oftalmológ. Diabetológ sa na liečbe podieľa optimalizáciou glykemickej kontroly

s cieľom redukcie rizika alebo spomalenia progresie retinopatie, optimalizáciou kontroly krvného tlaku (s preferenciou ACEi alebo ARB) s cieľom redukcie rizika alebo spomalenia progresie retinopatie. U pacientov s dyslipidémiou môže progresiu DR spomaliť aj pridanie fenofibrátu, obzvlášť ak sa jedná o veľmi miernu neproliferatívnu DR (NPDR) v čase zahájenia liečby.

Popri liečbe laserovou fotokoaguláciou a intravitreálnou aplikáciou antiVEGF sa ordinuje aj dlhodobá symptomatická a podporná medikamentózna liečba. Najčastejšie používanými farmakami sú: dobesilát kalcia, prípravky s obsahom výťažku z ginko biloba (pozor na

**Tab. 9.2 | Klasifikácia diabetickej retinopatie: frekvencia kontrol a vedenie liečby**

štádium podľa závažnosti postihnutia	nález v mydriáze	frekvencia kontrol	dispenzarizácia a vedenie liečby
1 bez retinopatie	bez abnormalít	1-krát ročne	diabetológ
2 mierna NPDR	len sporadické mikroaneuryzmy	2-krát ročne	diabetológ oftalmológ riziko prechodu do PDR 5 %
3 stredne závažná NPDR	viac mikroaneuryziem ale menej ako pri závažnej forme NPDR	3-krát ročne	diabetológ oftalmológ riziko prechodu do PDR 12–24 %
4 ťažká NPDR (preproliferatívna diabetickej retinopatia ; pravídlom 4 : 2 : 1)	> 20 intraretinálnych hemorágií v každom zo 4 kvadrantov flebopatia v 2 kvadrantoch IRMA aspoň v 1 kvadrante	4-krát ročne laserkoagulácia – stredná PRP	diabetológ oftalmológ (50 % riziko prechodu do PDR)
5 proliferatívna diabetickej retinopatia	preretinálne alebo sklovcové hemorágie	každé 3 mesiace laserkoagulácia – plná PRP	diabetológ oftalmológ
	začínajúca	každé 2 mesiace plná PRP, event. PPV	
	vysokoriziková	podľa potreby, PPV s plynom alebo SO	
	pokročilá s komplikáciami	podľa potreby PPV + tamponády silikónovým olejom alebo plynom	

IRMA – intraretinálne mikrovaskulárne abnormality NPDR – neproliferatívna diabetickej retinopatia NVD – neovaskularizácie disku NVE – neovaskularizácia sietnice PDR – proliferatívna diabetickej retinopatia PRP – panretinálna foto/laserkoagulácia PPV – pars plana vitrektómia

**Tab. 9.3 | Diabetický edém makuly: frekvencia kontrol a vedenie liečby**

podľa závažnosti	nález v mydriáze	frekvencia kontrol/liečba	dispenzár
neprítomný alebo subklinický (klinicky nesignifikantný) edém makuly (KNME)	neprítomné zhrubnutie sietnice ani tvrdé exsudáty na zadnom póle	podľa DR	diabetológ oftalmológ
prítomný ME fokálny alebo difúzny, klinicky signifikantný edém makuly (KSME)	zhrubnutie sietnice alebo tvrdé exsudáty na zadnom póle	každé 3 mesiace (podľa výšky edému IVT antiVEGF alebo laser MK)	diabetológ oftalmológ
▪ fokálny s výškou ≤ 400 μm	zhrubnutie sietnice alebo tvrdé exsudáty na zadnom póle s vynechaním centra makuly	fokálna LK MK	
▪ fokálny s výškou > 400 μm	zhrubnutie sietnice alebo tvrdé exsudáty približujúce sa k centru makuly, ale nepostihujúce centrum	intravitreálna aplikácia antiVEGF alebo dexametazónu alebo fokálna LK MK alebo modifikovaná grid LK MK	
▪ difúzny edém	zhrubnutie sietnice alebo tvrdé exsudáty v centre makuly	intravitreálna aplikácia anti-VEGF alebo dexametazónu alebo grid LK, ev. tzv. včasná PPV	

**Poznámka:**

Pri vyšetrení makuly sa vyžaduje stereoskopické vyšetrenie. Ischemická makulopatia sa laserom neošetruje.

IVT – intravitreálna aplikácia ME – diabetický edém makuly KNME – klinicky nesignifikantný edém makuly KSME – klinicky signifikantný edém makuly grid LK MK – mriežková laserkoagulácia makuly

interakciu s warfarínom alebo s kyselinou acetylsalicylovou – môže vyvolať krvácanie), vazodilatanciá (naftidofuryl), aescín, sulodexín, antioxidanty, hemostypiká (napr. etamsylát) – pri čerstvom krvácaní na sietnici alebo do sklovca (podanie PAMBA je kontraindikované pre podporu fibroproliferácie), intravitreálna aplikácia **triamcinolonu** a iné. Výber a dávkovanie konkrétneho lieku je v pôsobnosti oftalmológa.

### 9.1.2 Glaukóm

DM predstavuje rizikový faktor pre rozvoj glaukómového ochorenia (GL). Spoločnou črtou všetkých typov GL je progresívna neuropatia nervus opticus spojená s postupnou stratou zorného poľa. Dôkaz zvýšeného vnútroočného tlaku nie je pre diagnózu GL nevyhnutný. GL môže viesť k úplnej ireverzibilnej slepote. Môže prebiehať asymptomaticky alebo so symptómami (bolesť oka, bolesť hlavy, červené oko, svetloplachosť, zahmlenie videnia, nevoľnosť a zvracanie). V prípade náhle vzniknutých symptómov, väčšinou v prípade glaukómov s uzáverom uhla, je potrebné pacienta odoslať ihneď na oftalmologické vyšetrenie. Klasifikácia glaukómu je uvedená v tab. 9.4. Glaukómové ochorenie vyžaduje dispenzarizáciu u oftalmológa a frekvenciu kontrol podľa výsledku funkčných a štrukturálnych vyšetrení.

**Neovaskulárny (sekundárny) glaukóm** má špeciálne zastúpenie v prípade DM. V dôsledku retinálnej ischemie dochádza ku vzniku iridotrabekulárnej fibrovaskulárnej membrány, ktorá postupne uzatvára odtokové cesty.

## 9.2 Diabetická nefropatia – chronická choroba obličiek pri diabetes mellitus: diagnostika, prevencia a liečba

Odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti – UPDATE 2021  
Adrián Okša, Zbynek Schroner, Katarína Rašlová, Emil Martinka, Vladimír Uličiansky

### 9.2.1 Úvod

Chronická choroba obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD) je podobne ako diabetes mellitus celosvetovým zdravotníckym problémom. Jej výskyt narastá do epidemických rozmerov v rozvinutom aj rozvojovom svete. Na základe všeobecne akceptovanej klasifikácie CKD podľa KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes (tab. 9.5, s. 94) sa jej prevalencia v rôznych krajinách odhaduje na 9–13 %, t. j. asi 850 miliónov ľudí. Pacienti s terminálnym zlyhaním obličiek, resp. dialyzovaní tvoria len nepatrnú časť populácie (< 0,1 %), no vzhľadom na finančnú náročnosť zdravotnej starostlivosti v tomto štádiu CKD spotrebúvajú rádovo väčší podiel zo zdravotníckych rozpočtov vo vyspelých krajinách. Väčšina chorých sa nachádza v prvých 3 štádiách s normálnou až stredne zníženou glomerulovou filtráciou (GF), ale práve tieto štádiá CKD zostávajú často nediagnostikované, čo prispieva k progresii choroby až do zlyhania obličiek. V Európe, USA a vo väčšine krajín sveta je v súčasnosti diabetes mellitus najčastejšou príčinou terminálneho zlyhania obličiek s podielom okolo 40 %. Navyše predstavuje CKD, rovnako ako diabetes, vý-

znamný faktor kardiovaskulárneho (KV) rizika a kombinácia oboch rapídne zhoršuje celkovú prognózu pacienta.

### Medikamentózna liečba GL:

- **lokálna** (alfa-agonisti, betablokátory, inhibítory karboanhydrázy, parasimpatikomimetiká, deriváty prostaglandínov, prostamidy, neuroprotektíva)
- **celková** (neuroprotektíva, nootropiká, acetazolamid)
- **laserová** (iridotomia, iridoplastika, trabekuloplastika, cyklofotokoagulácia)
  - event. nelaserová **cyklokryoterapia**
- **incízná chirurgia** (široké spektrum výkonov podľa nálezu a preferencie chirurga)

### Pri liečbe akútneho glaukómu sa indikuje:

- **lokálna liečba** (betablokátory, alfa2-agonisti, pilokarpín, steroidy)
- **celková liečba** (acetazolamid p.o., manitol 10–20 % i.v., prípadne furosemid)
- **laserová liečba** (laserová iridotómia, aj profylaktická na druhom oku, iridoplastika, cyklofotokoagulácia)
  - event. nelaserová **cyklokryoterapia**
- **chirurgická** (iridektómia, event. riešenie katarakty)

Tab. 9.4 | Glaukóm: klasifikácia

I. detský glaukóm	primárny sekundárny
II. glaukóm s otvoreným uhlom	primárny sekundárny
III. glaukóm so zatvoreným uhlom	primárny sekundárny

znamný faktor kardiovaskulárneho (KV) rizika a kombinácia oboch rapídne zhoršuje celkovú prognózu pacienta.

### 9.2.2 Epidemiológia

Epidemiologické údaje o diabetickej nefropatii (DN) sú spoľahlivejšie u diabetikov 1. typu, u ktorých je možné presnejšie stanoviť trvanie diabetu. V tejto skupine bývala prevalencia DN (bez ohľadu na jej štádium) 30–40 % po 15–20 rokoch trvania diabetu. Novšie štúdie z viacerých európskych krajín uvádzajú podstatne nižší výskyt manifestnej DN (< 10 %) ako aj progresie do zlyhania obličiek (< 3 %) pravdepodobne v súvislosti s lepšou kontrolou glykémie a krvného tlaku. U diabetikov 2. typu existujú v prevalencii DN veľké etnické rozdiely, ale v Európe je v súčasnosti renálne riziko porovnateľné s diabetom 1. typu. Štatistické údaje komplikuje aj nejednotná terminológia: v niektorých krajinách sa novšie používa pojem **diabetická choroba obličiek** (Diabetic Kidney Disease – DKD), ktorý má širší význam a zahŕňa aj štruktúrne a funkčné zmeny v obličkách spôsobené komorbiditami (ateroskleróza, esenciálna hypertenzia, chronické srdcové zlyhávanie, obezita, recidivujúce pye-

lonefritídy, refluxová nefropatia pri neurogénom močovom mechúri a iné). Nové odporúčania KDIGO 2020 uprednostňujú pojem **CKD pri diabetes mellitus**.

Podľa štatistickej ročenky NCZI malo u nás v roku 2019 „obličkové komplikácie“ 12,8 % všetkých diabetikov a zlyhanie obličiek na podklade DN 33,6 % pacientov v pravidelnej dialyzačnej liečbe. Podľa výsledkov slovenskej štúdie CARERA malo v súbore viac ako 5 600 ambulantných pacientov s diabetes 2. typu odhadovanú GF < 1 ml/s 14,1 % a zvýšenú albuminúriu 31,3 % chorých. V podobnej epidemiologickej štúdii NEFRITI bola v roku 2014 odhadovaná GF < 1 ml/s u 17,3 % diabetikov 2. typu a v roku 2018 u 20,4 % pacientov.

### 9.2.3 Patogenéza

Diabetická nefropatia je závažná chronická mikrovaskulárna komplikácia diabetes mellitus. Pre vznik DN je rozhodujúce **diabetické prostredie** s chronickou hyperglykémiou, ktorá spôsobuje zmeny v štruktúre a funkcii všetkých súčastí filtračnej bariéry – endotelu, glomerulovej bazálnej membrány (GBM) a podocytov, ako aj mezangia a tubulárnych buniek. Na tomto procese sa podieľajú viaceré mechanizmy: neenzýmová glykácia proteínov s tvorbou produktov pokročilej glykácie (Advanced Glycation Endproducts – AGEs), polyolová cesta metabolizmu glukózy, zvýšená aktivita intrarenálneho renín-angiotenzínového systému (RAS), zvýšená produkcia rastových faktorov a cytokínov s prozápalovými a proliferatívnymi účinkami v mezangiu, endotelová dysfunkcia, znížený obsah fyziologických glykozaminoglykanov v GBM, znížená expresia nefrínu a iných proteínov filtračnej bariéry produkovaných podocytmi a iné. Súčasne sa od skorého štádia vývoja DN uplatňujú **hemodynamické zmeny** so zvýšenou perfúziou glomerulov, intraglomerulovou hypertenziou a hyperfiltráciou, ktoré potencujú vývoj glomerulosklerózy a sekundárnej tubulointersticiálnej fibrózy. Pre účasť **genetických faktorov** na patogenéze DN svedčí jej čas-

tejší výskyt v rodinách pacientov pri oboch typoch diabetu: identifikoval sa možný podiel génových polymorfizmov viacerých zložiek RAS, aldózoreduktázy, proteínkinázy C a iných.

Diabetická nefropatia nemá špecifický **morfologický obraz**. V prvých štádiách sa pozoruje zhrubnutie GBM, neskôr expanzia mezangia s hromadením extracelulárnej hmoty a rozvojom glomerulosklerózy (typická je nodulárna, ale častejšia difúzna forma), ktorá vedie postupne k oklúzii kapilárnych slučiek a zániku glomerulov. V pokročilom štádiu DN býva prítomná hyalinóza arteriol, atrofia tubulov a fibróza interstícia.

### 9.2.4 Diagnostika

**Perzistentná mikroalbuminúria** je zvyčajne prvým klinickým prejavom DN pri diabete 1. typu (DM1T) a markerom vzniku DN pri diabete 2. typu (DM2T). Typický vývoj DN pri DM1T podľa Mogensena je zhrnutý v [tab. 9.6](#). Takýto priebeh môže byť dnes významne modifikovaný modernou antihyperglykemickou liečbou, ako aj štandardným používaním inhibítorov RAS: oba postupy znižujú albuminúriu/proteinúriu a spomaľujú pokles GF ([kap. 9.2.5](#), s. 96).

Kým pri DM1T existuje pomerne dobrá korelácia medzi trvaním diabetu, histopatologickým nálezom v obličkách a stupňom albuminúrie či poklesom GF (štádiá DN podľa Mogensena), situácia pri DM2T je odlišná: v biopťických štúdiách u pacientov s DM2T s mikroalbuminúriou malo asi 40 % zmeny typické pre DN, 30 % normálny nález a 30 % nediabetické zmeny. Priebeh DN je pri DM2T ovplyvnený vyšším vekom a komorbiditami (ateroskleróza, esenciálna hypertenzia, chronické srdcové zlyhávanie, obezita a iné). U časti diabetikov 1. aj 2. typu sa poškodenie obličiek prejavuje najskôr **poklesom GF bez prítomnosti mikroalbuminúrie**, preto skrining DN má zahŕňať aj výpočet GF. Diferenciálna diagnostika nefropatie u diabetika je zhrnutá v [kap. 9.2.4.2](#) (s. 96).

Tab. 9.5 | Klasifikácia CKD podľa KDIGO 2012

				kategórie albuminúrie		
				A1	A2	A3
				normálna až mierne zvýšená < 3 mg/mmol	stredne zvýšená 3–30 mg/mmol	výrazne zvýšená > 30 mg/mmol
kategória GF	G1	normálna až ↑ GF	≥ 1,5 ml/s			
	G2	mierne ↓ GF	1,0–1,49 ml/s			
	G3a	mierne až stredne ↓ GF	0,75–0,99 ml/s			
	G3b	stredne až výrazne ↓ GF	0,50–0,74 ml/s			
	G4	výrazne ↓ GF	0,25–0,49 ml/s			
	G5	zlyhanie obličiek	< 0,25 ml/s / dialýza			

GF – glomerulová filtrácia ↓ – zníženie ↑ – zvýšenie

Kategória A2 zodpovedá mikroalbuminúrii, A3 makroalbuminúrii (klinickej proteinúrii), hodnoty v tabuľke vyjadrujú pomer koncentrácie albumínu a kreatinínu v jednorazovom moči.

Na označenie štádia CKD sa kombinujú kategórie GF a albuminúrie, napr. G1A1, G3aA2 a pod.

Farba políčok vyjadruje riziko progresie nefropatie od nízkeho (zelená) cez zvýšené (žltá), vysoké (oranžová) až po veľmi vysoké (červená).



### 9.2.4.1 Skrining

Skrining DN vykonáva spravidla diabetológ alebo detský endokrinológ a diabetológ v rámci špecializovanej ambulantnej zdravotnej starostlivosti. Skrining DN zahŕňa **vyšetrenie albuminúrie a výpočet GF**. Oba parametre by sa mali stanovovať najmenej raz do roka, a to po 5 rokoch trvania DM1T a od určenia diagnózy DM2T. Diagnostické kritériá DN pri rôznych spôsoboch stanovenia albuminúrie sú uvedené v **tab. 9.7**. Vyšetrenie pomeru koncentrácie albumínu a kreatinínu v náhodnej (väčšinou rannej) vzorke moču má dostatočnú senzitivitu a špecifickosť v porovnaní so zbernými metódami (> 85 %) a odstraňuje ich nevýhody. Pre možnosť spontánnej alebo liečbou navodenej regresie vyžaduje nález mikroalbuminúrie potvrdenie aspoň v 2 vzorkách z 3 odobratých v rozmedzí 3–6 mesiacov. Súčasne je potrebné vylúčenie interferencie (falošnej pozitivity) najčastejšie pri fyzickej záťaži, (uro)infekcii, horúčke, výraznej hyperglykémii, hypertenzii a srdcovom zlyhavaní.

Na **výpočet GF** sa dnes preferujú rovnice CKD EPI alebo MDRD4, ktoré okrem koncentrácie sérového kreatinínu zohľadňujú vek, pohlavie a rasu (viď vzorec nižšie).

Výpočet GF má svoje úskalia, o ktorých musí najmä nefrológ vedieť: nezohľadňuje faktory ovplyvňujúce

koncentráciu kreatinínu v sére, ako je podiel živočíšnych bielkovín v strave, výživové doplnky s obsahom kreatínu (metabolizuje sa na kreatinín), svalová záťaž (kreatín → kreatinín), zmeny v tubulárnej sekrécii kreatinínu, lieky (fibráty!), extrarenálny clearance kreatinínu a pod. Výpočet väčšinou nadhodnocuje skutočnú GF, a to tým viac, čím je vyššia a nedá sa použiť pri náhlých zmenách GF. Tieto poznatky treba vziať do úvahy pri diagnostike a klasifikácii štádia DN.

Ďalšie metódy výpočtu GF sa v súčasnosti overujú. Najviac prebádaný je v tomto smere endogénny marker **cystatín C**, ktorého koncentrácia v sére síce oveľa menej závisí od svalovej hmoty, ale tiež nie je konštantná: zvyšuje sa napr. u starých ľudí, diabetikov, obéznych, fajčiarov, pri zápalových chorobách a iných. Rovnice na odhad GF založené na cystatíne C preto neboli doteraz presnejšie ako CKD EPI, určité zlepšenie priniesla len kombinácia oboch markerov v jednej rovnici. Nevýhodou cystatínu C zostáva jeho cena a nedostatočná štandardizácia.

Starší spôsob výpočtu clearance kreatinínu podľa Cockcrofta a Gaulta je menej presný (najmä pri oboch krajných hodnotách GF, u obéznych a starších ľudí). Samotný sérový kreatinín je veľmi hrubým ukazovateľom renálnych funkcií a nemal by sa v diagnostike CKD používať bez súčasného výpočtu GF, ktorý umožňuje aj určenie štádia nefropatie (**tab. 9.5**, s. 94). Kalkulácia GF

$$\text{GF CKD EPI [ml/s/1,73 m}^2\text{]} = 141 \times \min(Kr_s / \kappa, 1)^\alpha \times \max(Kr_s / \kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{vek}} \times (1,018 \text{ u žien}) \times (1,159 \text{ u Afroameričanov})$$

$Kr_s$  – kreatinín v sére ( $\mu\text{mol/l}$ )  $\kappa$  – je 61,9 u žien a 79,6 u mužov  $\alpha$  – je -0,329 u žien a -0,411 u mužov  
**min** – minimum pomeru  $Kr_s / \kappa$  alebo 1 **max** – maximum pomeru  $Kr_s / \kappa$  alebo 1

$$\text{GF MDRD4 [ml/s/1,73 m}^2\text{]} = 547,1535^* \times Kr_s^{-1,154} [\mu\text{mol/l}] \times \text{vek}^{-0,203} \times (0,742 \text{ u žien}) \times (1,21 \text{ u Afroameričanov})$$

\*pri medzinárodne štandardizovanej metóde stanovenia  $Kr_s$  má koeficient hodnotu 515,3832

**Tab. 9.6 | Vývoj diabetickej nefropatie pri DM1T**

štádium DN	trvanie DM1T (roky)	morfológia	GF	albuminúria
hypertrofia a $\uparrow$ GF	začiatok	hypertrofia obličiek (glomeruly)	zvýšená až o 50 %	normálna až zvýšená
normoalbuminúria	< 5	hrubnutie GBM	normálna až zvýšená	normálna
incipientná DN	5–15	zhrubnutá GBM/TBM, expanzia mezangia	normálna až zvýšená	mikroalbuminúria
manifestná DN	15–25	difúzna a nodulárna skleróza glomerulov	znížená	klinická proteinúria (až nefrotická)
zlyhanie obličiek	> 25	zánik glomerulov, hyalinóza arteriol, fibróza interstícia	< 0,25 ml/s	klinická proteinúria

G(T)BM – glomerulová (tubulárna) bazálna membrána  $\uparrow$  – zvýšenie

**Tab. 9.7 | Vyšetrenie albuminúrie**

albuminúria	albumín v zbieranom moči		albumín/kreatinín v jednorazovej vzorke moču	
	mg/24 hod	$\mu\text{g/min}$	mg/mmol	mg/g
normo-	< 30	< 20	< 3	< 30
mikro-	30–300	20–200	3–30	30–300
makro-	> 300	> 200	> 30	> 300

by sa mala stať bežnou súčasťou vyšetrenia kreatinínu v každom biochemickom laboratóriu.

#### 9.2.4.2 Diferenciálna diagnostika

U väčšiny diabetikov s CKD sa dá predpokladať jej diabetický pôvod, ak je prítomná:

- makroalbuminúria (klinická či manifestná proteinúria) alebo
- mikroalbuminúria spolu s diabetickou retinopatiou, resp. mikroalbuminúria pri DM1T trvajúcim najmenej 10 rokov

V ostatných prípadoch treba starostlivo zvážiť aj možnosť nediabetickej nefropatie, ktorá vyžaduje odlišný terapeutický postup. V diferenciálnej diagnostike pomáha, ak sa súčasne berie do úvahy nielen stupeň albuminúrie, ale aj GF (štádium CKD), **tab. 9.8**.

Typické a dokonca aj pokročilé diabetické zmeny na glomeruloch sa dajú nájsť u časti pacientov s normálnou alebo mierne zníženou GF (CKD 1–2). Na začiatku rozvoja DN totiž obličky hyperfiltrujú a nález tzv. normálnej GF môže znamenať už významnú stratu funkcie. Preto majú aj títo pacienti zvýšené riziko DN, najmä ak sú prítomné ďalšie rizikové faktory ako nedostatočná kontrola glykémie, dlhšie trvanie diabetu, hypertenzia, retinopatia, tzv. vyššia normálna albuminúria, iná než biela rasa a rodinná anamnéza DM2T, DN, hypertenzie, či kardiovaskulárnych chorôb. Ďalší pokles GF < 1 ml/s pri normoalbuminúrii síce prítomnosť DN nevyklučuje, ale pravdepodobnejšie sú nediabetické zmeny podobne ako pri výraznom znížení GF (CKD 4–5) s mikroalbuminúriou. Diferenciálno-diagnostické úvahy komplikuje aj fakt, že liečba blokátormi RAS môže spôsobiť posun od makro- do mikroalbuminúrie, resp. od mikro- do normoalbuminúrie.

Čiastočnú pomoc pri diferenciálnej diagnostike nefropatie u diabetika predstavuje nález diabetickej retinopatie. Senzitivita a špecifickosť retinopatie ako markera DN sa významne líši podľa stupňa albuminúrie. Pri mikroalbuminúrii je vysoká predovšetkým negatívna prediktívna hodnota (takmer 100 %), t. j. absencia retinopatie svedčí s vysokou pravdepodobnosťou proti DN. Pri makroalbuminúrii je naopak vyššia pozitívna prediktívna hodnota, t. j. prítomnosť retinopatie poukazuje s vysokou pravdepodobnosťou na DN.

**Tab. 9.8 | Pravdepodobnosť diabetickej nefropatie u diabetika podľa albuminúrie a GF**

GF (ml/s)	štádium CKD	albuminúria		
		normo-	mikro-	makro-
> 1,0	1 + 2	↑ riziko DN	možná DN	DN <sup>+</sup>
0,5–1,0	3	DN <sup>-</sup>	možná DN	DN <sup>+</sup>
< 0,5	4 + 5	DN <sup>-</sup>	DN <sup>-</sup>	DN <sup>+</sup>

DN<sup>-</sup> – diagnóza DN nepravdepodobná DN<sup>+</sup> – diagnóza DN pravdepodobná **riziko DN**: vysvetlenie v texte

Okolnosti, pri ktorých treba u diabetika myslieť na nediabetickú nefropatiu, možno zhrnúť nasledovne:

- chýbanie diabetickej retinopatie (najmä u pacientov s DM2T s mikroalbuminúriou)
- nízka GF s normo- a mikroalbuminúriou
- rýchly pokles GF
- rýchly nárast proteinúrie
- rezistentná hypertenzia
- pokles GF > 30 % behom 1–2 mesiacov po začatí liečby blokátormi RAS alebo zvýšení dávky
- príznaky inej systémovej choroby

V odôvodnených prípadoch je indikovaná renálna biopsia.

#### 9.2.5 Prevencia a liečba

V prevencii a liečbe DN, resp. CKD pri diabete majú zásadný význam diétne a režimové opatrenia, kontrola glykémie, liečba hypertenzie a dyslipoproteinémie.

##### 9.2.5.1 Diétne a režimové opatrenia

Prítomnosť CKD stavia diabetika pred náročnú úlohu modifikovať doterajšiu diabetickú diétu, a to predovšetkým **znížením príjmu bielkovín**. Podľa **KDIGO 2020** má byť strava individualizovaná s dostatkom zeleniny, ovocia (*cave!* pokročilá CKD s rizikom hyperkaliémie), celozrnných obilnín, vlákniny, strukovín, rastlinných bielkovín, nenasýtených tukov a orechov, a naopak s obmedzením spracovaného mäsa, rafinovaných sacharidov a sladkých nápojov. V otázke nízkobielkovinovej diéty sú odporúčania KDIGO pomerne liberálne s obmedzením na **0,8 g/kg váhy/deň u všetkých diabetikov s CKD s výnimkou dialyzovaných**, u ktorých má byť príjem bielkovín 1,0–1,2 g/kg/deň. Nie sú jednoznačné dôkazy z randomizovaných kontrolovaných štúdií, resp. ich metaanalýz (málo štúdií, nízky počet účastníkov, krátke trvanie), že diéta s ešte nižším obsahom bielkovín (< 0,6 g/kg/deň) spomaľuje progresiu CKD u diabetikov a podobne nie je ani možné odporučiť rôznych príjem bielkovín pre rôzne štádiá CKD. Diéta s veľmi nízkym obsahom bielkovín zvyšuje riziko proteínovo-energetickej malnutrie, a to viac práve u diabetikov.

Podrobnejšie nutričné odporúčania **KDOQI 2020** pripúšťajú **u diabetikov s CKD 3–5 (okrem dialyzovaných) redukcii príjmu bielkovín na 0,6–0,8 g/kg váhy/deň** (pri slabej úrovni dôkazov – „opinion“). Tento postup sa odlišuje od diéty u metabolicky stabilných pacientov s CKD 3–5 bez diabetu, kde je možná ešte väčšia reštrikcia bielkovín (< 0,6 g/kg/deň), ev. v kombinácii s ketoanalógmi aminokyselín v dostatočnej dávke na spomaľenie progresie nefropatie. Nie sú dostatočné dôkazy pre odporúčanie určitého typu proteínov (rastlinné vs živočíšne) vo vzťahu k ich efektu na celkový stav nutricie, metabolizmus minerálov alebo lipidov. V prevencii proteínovo-energetickej malnutrie sa u metabolicky stabilných pacientov s CKD 1–5 (vrátane dialyzovaných a transplantovaných) odporúča **dostatočný energetický príjem 25–35 kcal/kg váhy/deň** so zohľadnením

veku, pohlavia, fyzickej aktivity, cieľovej hmotnosti, štádia CKD a komorbidít.

V ideálnom prípade lekár pri edukácii, motivácii a kontrole diétnych opatrení spolupracuje s diétnou sestrou, resp. nutričným terapeutom. Podrobnejší opis diéty vrátane výživových doplnkov a mikronutrientov je nad rámec tejto publikácie.

U pacientov s diabetom a CKD je vhodná **pravidelná fyzická aktivita** strednej intenzity (metabolický ekvivalent 3–6, t. j. rýchlá chôdza, bicyklovanie, jóga, plávanie) v rozsahu aspoň 150 minút/týždeň s ohľadom na vek a komorbiditu.

Fajčenie (aktívne aj pasívne) zvyšuje kardiovaskulárne aj renálne riziko, preto by pacienti s diabetom a CKD nemali fajčiť. O vplyve elektronických cigariet v tejto populácii zatiaľ nie je dost' informácií.

### 9.2.5.2 Kontrola glykémie

Randomizované kontrolované štúdie ukázali, že zníženie koncentrácie  $HbA_{1c} < 7\%$  pri intenzifikovanom inzulínovom režime spomaľuje rozvoj mikroalbuminúrie, resp. jej progresiu do makroalbuminúrie u oboch typov diabetu. Slabšie sú dôkazy o tom, že takýto postup spomaľuje aj pokles GF (väčšinou malé súbory pacientov s nižšou štatistickou silou). Spoločným nedostatkom uvedených štúdií je, že zahrnuli len málo pacientov s pokročilejšou CKD v štádiu 3–5. U týchto diabetikov (najmä DM1T) je riziko hypoglykémie pri intenzifikovanej liečbe niekoľkonásobne vyššie pre znížený clearance inzulínu, ako aj zníženú glukoneogézu v obličkách. S poklesom GF sa znižuje aj eliminácia niektorých perorálnych antidiabetík alebo ich aktívnych metabolitov obličkami. Prehľad **použitelnosti jednotlivých antidiabetík a inzulínov pri zníženej GF** uvádza [tab. 9.9](#), s. 98.

Aj u diabetikov s CKD je  $HbA_{1c}$  preferovaným markerom glykemickej kontroly, ale cieľové hodnoty majú byť individualizované na  $< 6,5\text{--}8\%$  podľa závažnosti CKD, makrovaskulárnych komplikácií, komorbidít, veku a rizika hypoglykémie. Hodnoty  $HbA_{1c}$  môžu byť zvýšené pri zápale, oxidačnom strese, metabolickej acidoze, karbamylácii hemoglobínu, a naopak znížené pri anémii, liečbe železom, erytropoetínmi alebo krvnými transfúziami. Spoľahlivosť  $HbA_{1c}$  ako markera glykemickej kontroly je pri pokročilej CKD 4–5 a najmä u pacientov na dialýze nízka, preto sa u nich odporúča skôr kontinuálne monitorovanie glykémie, alebo aspoň častý self-monitoring.

Liekom prvej voľby u diabetikov 2. typu s CKD a  $GF \geq 0,5$  ml/s je **metformín** ako účinný, bezpečný a lacný antidiabetický preparát. Pre jeho renálnu elimináciu treba dávku metformínu redukovať pri  $GF < 0,75$  ml/s o polovicu (u niektorých pacientov už pri  $GF < 1,0$  ml/s) a pri  $GF < 0,5$  ml/s už nepodávať pre zvýšené riziko nežiaducich účinkov. U pacientov na dlhodobej liečbe metformínom ( $> 4$  roky), resp. ohrozených deficitom vitamínu  $B_{12}$  je vhodné monitorovať koncentráciu vitamínu  $B_{12}$  v sére.

Podľa súčasných odporúčaní ADA a EASD sú u pacientov s CKD a  $GF \geq 0,5$  ml/s alebo albuminúriou (najmä makroalbuminúriou) liekmi druhej voľby **inhibitory ko-transportéra pre sodík a glukózu typu 2 (SGLT2i)**, a to aj nezávisle od východiskových či cieľových hodnôt  $HbA_{1c}$ . Tieto lieky preukázali signifikantný renoprotektívny účinok (spomalenie poklesu GF a zníženie albuminúrie), ako aj kardioprotektívne pôsobenie v štúdiách zameraných na primárne renálne (CREDENCE – kanagliflozín, DAPA-CKD – dapagliflozín), resp. KV-cieľové ukazovatele (EMPA-REG OUTCOME – empagliflozín, CANVAS – kanagliflozín, DECLARE-TIMI 58 – dapagliflozín). Podľa KDIGO 2020 je pre väčšinu diabetikov 2. typu s CKD a  $GF \geq 0,5$  ml/s vhodná už iniciálna kombinácia metformínu a SGLT2i (v nižších dávkach), ktorá vhodne dopĺňa efekt metformínu na zníženie  $HbA_{1c}$  o orgánovú protekciu SGLT2i (nezávislú od  $HbA_{1c}$ ) a má nízke riziko hypoglykémie. Úprava dávkovania SGLT2i podľa súčasných indikačných obmedzení platných v SR je uvedená v [tab. 9.9](#).

Pri intolerancii alebo kontraindikácii SGLT2i, resp. pri nedostatočnom efekte na cieľové hodnoty  $HbA_{1c}$  sa odporúčajú **agonisty receptora pre GLP1 (GLP1-RA)**, ktoré v štúdiách zameraných na primárne KV-cieľové ukazovatele preukázali potenciálny renoprotektívny efekt (zníženie rizika kombinovaného renálneho cieľového ukazovateľa a albuminúrie, nie však spomalenie poklesu GF). Výber ostatných antidiabetických prípravkov a ich kombinácií by sa mal riadiť úrovňou GF, komorbiditami, preferenciou pacienta a indikačnými obmedzeniami.

Aj u diabetikov na hemodialýze alebo peritoneálnej dialýze má dobrá glykemická kompenzácia význam pre spomalenie progresie ostatných mikro- a makrovaskulárnych komplikácií a dokázateľne zlepšuje prežívanie pacientov.

### 9.2.5.3 Liečba hypertenzie

Liečba hypertenzie u diabetikov s CKD má byť individualizovaná s ohľadom na vek, komorbiditu a inú farmakoterapiu. Podľa odporúčaní **ESC/EASD 2019** má byť **cieľový krvný tlak (TK)  $< 130/80$  mm Hg (bez ohľadu na výšku albuminúrie), ale dlhodobo nie  $< 120/70$  mm Hg**. U starších chorých ( $> 65$  rokov) môžu byť cieľové hodnoty systolického krvného tlaku vyššie ( $< 140$  mm Hg); je potrebné ich dosahovať postupne s častým monitorovaním možných vedľajších účinkov liečby (ortostatická hypotenzia, elektrolytová dysbalancia, akútne poškodenie obličiek).

Nové odporúčania **KDIGO 2021** na liečbu hypertenzie u pacientov s CKD posúvajú hodnoty **cieľového systolického TK  $< 120$  mm Hg** (bez ohľadu na prítomnosť diabetu, okrem dialyzovaných a transplantovaných) s veľkým dôrazom na **štandardizované meranie TK v ambulancii** a dobrú toleranciu zo strany pacienta. Štandardizované meranie TK na rozdiel od rutinného zahŕňa adekvátnu prípravu pacienta, validovaný a periodicky kalibrovaný tlakomer a správnu techniku merania (podrobnosti sú nad rámec tejto publikácie). V individuálnych prípadoch môže byť doplnené ambulantlym alebo domá-

Tab. 9.9 | Použitie antidiabetík v rôznych štádiách CKD

skupina antidiabetík/štádium CKD	G2	G3a	G3b	G4	G5			
	miernie znížená GF	miernie až stredne znížená GF	stredne až výrazne znížená GF	výrazne znížená GF	zlyhanie obličiek			
	GF/1,73 m <sup>2</sup>							
	1,0–1,49 ml/s	0,75–0,99 ml/s	0,50–0,74 ml/s	0,25–0,49 ml/s	< 0,25 ml/s, resp. dialýza			
Kreatinín								
60–89 ml/min					45–59 ml/min	30–44 ml/min	15–29 ml/min	< 15 ml/min, resp. dialýza
<b>sulfonylurea</b>								
glibenklamid	ÁNO	NIE	NIE	NIE	NIE			
gliklazid, gliklazid MR	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE			
glimepirid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE			
glipizid, glipizid GITS	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE			
gliquidón	ÁNO	ÁNO	ÁNO	zvýšená opatnosť				
<b>glinidy</b>								
repaglinid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO			
<b>biguanidy</b>								
metformín	ÁNO	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %	NIE	NIE			
<b>inhibítory alfa-glukozidázy</b>								
akarbóza	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE			
<b>tiazolidindióny/glitazóny</b>								
pioglitazón	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	u dialyzovaných nie sú skúsenosti			
<b>inhibítory dipeptidyl-peptidázy-4</b>								
sitagliptín	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %		ÁNO – zníženie dávky o 75 %				
vildagliptín	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %						
saxagliptín	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %			NIE			
linagliptín	ÁNO – bez nutnosti úpravy dávky							
alogliptín	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %		ÁNO – zníženie dávky o 75 %				
<b>GLP1-RA (analógy GLP1, inkretinové mimitiká)</b>								
exenatid	ÁNO	ÁNO – možné zníženie dávky		NIE				
exenatid s predĺženým uvoľňovaním	ÁNO	nedostatok skúseností			NIE			
liraglutid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE				
dulaglutid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	nedostatok skúseností				
semaglutid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	nedostatok skúseností	NIE			
<b>inhibítory SGLT2</b>								
empagliflozín	ÁNO	ÁNO 10 mg	ÁNO – 10 mg iba pacienti s DM2T s diagnostikovaným KVO	u pacientov s DM2T bez srdcového zlyhávania SA LIEČBA NEODPORÚČA				
				ÁNO – 10 mg – iba pacienti so srdcovým zlyháváním s DM2T alebo bez neho	< 20 ml/min/1,73m <sup>2</sup> LIEČBA SA NEODPORÚČA			
kanagliflozín	ÁNO	ÁNO 100 mg	ÁNO 100 mg – iba pacienti s UACR > 300 mg/g	ÁNO 100 mg – pokračovať v dávke až po dialýzu alebo renálnu transplantáciu				
				LIEČBU NEZAČÍNAŤ				
dapagliflozín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO*	LIEČBU NEZAČÍNAŤ			
<b>inzulín a inzulínové analógy</b>								
<b>prandiálne inzulíny</b> rýchlo pôsobiaci inzulín (solubilný, regulárny inzulín); krátko pôsobiace inzulínové analógy (lispro, glulizín, aspart)	ÁNO		ÁNO – vyššie riziko hypoglykémie pre znížený metabolizmus inzulínu					
<b>bazálne inzulíny</b> stredne dlho pôsobiaci NPH inzulín; dlhodobopôsobiace inzulínové analógy (glargín, detemir)								
<b>premixované (bifázické) inzulíny</b> premixované humánne inzulíny; bifázické inzulínové analógy								

\*možné nasadiť pri GF ≥ 25 ml/min (0,42 ml/s)

cim monitorovaním TK. Skupina expertov KDIGO vychádzala najmä zo záverov štúdie SPRINT a metaanalýz, ktoré ukázali, že zníženie systolického TK < 120 mm Hg v porovnaní s hodnotami < 140 mm Hg je spojené s poklesom KV-morbidity a mortality (ale nie s renoprotektívnym účinkom!) u väčšiny pacientov s CKD. Dôkazy sú však **menej zrejme u diabetikov** pri CKD v štádiu 4–5 alebo proteinúrii > 1 g/deň. U pacientov po transplantácii obličky zostáva doterajšie odporúčanie cieľového TK < 130/80 mm Hg pri štandardizovanom meraní.

Liekmí voľby sú u pacientov v štádiu CKD 1–4 s albuminúriou (kategórie A2, A3) **inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo blokátory angiotenzínových receptorov (ARB)**, ktoré znižujú albuminúriu a spomaľujú progresiu nefropatie viac ako iné antihypertenzíva (**renoprotektívny efekt** nezávislý od zníženia krvného tlaku). U pacientov bez albuminúrie (A1) sa účinok ACEI alebo ARB na progresiu CKD (primárna prevencia) zatiaľ jednoznačne nepotvrdil. Blokátory RAS sa majú použiť v maximálnych tolerovaných dávkach. Duálna blokáda ACEI a ARB sa neodporúča pre vysoké riziko akútneho poškodenia obličiek a hyperkaliémie, a to najmä u pacientov s vysokým KV-rizikom. Podobne riziková môže byť kombinácia ACEI alebo ARB s inhibítorom renínu aliskirenom, resp. s antagonistami aldosterónu najmä vo vyšších štádiách CKD. Odporúča sa kontrola TK, sérového kreatinínu a káliea behom 2–4 týždňov po začatí liečby ACEI/ARB alebo po zvýšení ich dávky: prechodné zvýšenie sérového kreatinínu do 30 % nie je dôvodom na prerušenie liečby. Pri hyperkaliémii (DM2T ako rizikový faktor!) je potrebné uprednostniť opatrenia na zníženie kaliémie pred ukončením liečby ACEI/ARB (strava, iné lieky, podanie diuretík, bikarbonát pri metabolickej acidóze, ionomeniče). Nie je jasné, či sa má liečba ACEI/ARB ukončiť pri progresii do CKD 5 s cieľom oddialiť nástup dialýzy.

U väčšiny chorých sa dá cieľový TK dosiahnuť len **kombináciou antihypertenzív**. Najúčinnějšía je kom-

binácia ACEI alebo ARB s **diuretikom**, ktoré efekt blokátorov RAS potencieje, bráni hyperkaliémii a retencii sodíka a vody. V malých dávkach a najmä v kombinácii s blokátormi RAS nie sú nepriaznivé metabolické účinky diuretík významné. Vhodná je aj úvodná kombinácia s **blokátormi kalciových kanálov**: dihydropyridínové blokátory kalciových kanálov sa majú používať len v kombinácii s ACEI alebo ARB, nakoľko samotné môžu zvyšovať albuminúriu v dôsledku hyperfiltrácie. Výnimkou sú pacienti po transplantácii obličky, u ktorých sú liekmí voľby ARB alebo dihydropyridínové blokátory kalciových kanálov (KDIGO 2021). Použitie ostatných antihypertenzív ako aj nefarmakologických opatrení (zníženie príjmu soli < 5 g/deň, redukcia nadváhy, fyzická aktivita a pod) sa riadi všeobecnými zásadami liečby hypertenzie.

#### 9.2.5.4 Liečba dyslipoproteinémie

Odporúčania ESC/EAS 2019 pre manažment dyslipidemií, ako aj odporúčania ESC/EASD 2019 zaraďujú diabetikov s CKD (bez ohľadu na typ diabetu) do kategórie **veľmi vysokého KV-rizika** (riziko u diabetika s CKD je 2- až 4-krát vyššie ako u diabetika bez nefropatie). **Cieľový LDL-cholesterol u týchto pacientov má byť < 1,4 mmol/l**. Základom liečby sú **statíny**, ktoré dokázateľne znižujú KV-riziko u diabetikov s CKD v štádiu 1–4 (pre štádium 5 nie sú dôkazy jednoznačné). Preferuje sa atorvastatín alebo rosuvastatín, ktoré majú predpoklad rýchleho dosiahnutia cieľového LDL-cholesterolu. Výhodná je **kombinácia statínu s ezetimibom** (v jednej tablete), ktorá znižuje LDL-cholesterol viac ako zdvojnásobenie dávky statínu. Pri vysokej koncentrácii triacylglycerolov (> 5 mmol/l) je možná kombinácia s **fibrátom**, aj keď u pacientov s CKD nie je všeobecne prijímaná. Možné zvýšenie koncentrácie sérového kreatinínu pri liečbe fibrátmi je dôsledkom interferencie s tubulárnou sekréciou kreatinínu a po prerušení liečby je plne reverzibilné. Hoci sa statíny eliminujú prevažne peče-

Tab. 9.10 | Odporúčané maximálne denné dávky hypolipidemík pri CKD

	G2	G3a	G3b	G4	G5
	miernie znížená GF	miernie až stredne znížená GF	stredne až výrazne znížená GF	výrazne znížená GF	zlyhanie obličiek
hypolipidemikum/štádium CKD	GF/1,73 m <sup>2</sup>				
	1,0–1,49 ml/s	0,75–0,99 ml/s	0,50–0,74 ml/s	0,25–0,49 ml/s	< 0,25 ml/s, resp. dialýza
	60–89 ml/min	45–59 ml/min	30–44 ml/min	15–29 ml/min	< 15 ml/min, resp. dialýza
atorvastatín	bez obmedzenia	bez obmedzenia	20 mg	20 mg	20 mg
rosuvastatín	bez obmedzenia	20 mg	10 mg	NIE	NIE
simvastatín	bez obmedzenia	bez obmedzenia	bez obmedzenia	40 mg s opatrnosťou	
fluvastatín	bez obmedzenia				
fenofibrát	bez obmedzenia	100 mg	100 mg	NIE	NIE
fenofibrát mikronizovaný	bez obmedzenia	67 mg	67 mg	NIE	NIE
ezetimib	bez obmedzenia				



ňou, vzhľadom na zvýšené riziko myopatie /rabdomyolýzy pri CKD a častú polypragmáziu s rizikom liekových interakcií sa u týchto pacientov odporúča **úprava dávok statínov podľa GF** (tab. 9.10, s. 99). Fenofibrát sa eliminuje hlavne obličkami, preto treba dávku tiež prispôbiť GF. Ezetimib úpravu dávky nevyžaduje. Skúsenosti s inhibítormi PCSK9 u pacientov s CKD sú zatiaľ obmedzené.

U pacientov na dialýze sa neodporúča liečbu statínmi začať (napriek významnej redukcii LDL-cholesterolu v doterajších štúdiách väčšinou neznižili KV-morbidity a mortalitu), ale má sa v nej pokračovať, ak ju dostávali už pred začatím dialýzy.

Dyslipooproteinémia môže zvyšovať albuminúriu a urýchliť progresiu nefropatie, ale **renoprotektívny účinok statínov** v kontrolovaných štúdiách nebol jednoznačný. Viaceré metaanalýzy však potvrdili efekt statínov na zníženie proteinúrie aj spomalenie poklesu GF.

### 9.3 Diabetická neuropatia

Milan Grofik

Diabetická neuropatia (DN) je heterogénna skupina porúch s rôznorodou klinickou manifestáciou. Z hľadiska prognózy je potrebné včasné rozpoznanie a adekvátne vedenie ochorenia. DN je diagnóza per exclusionem (po vylúčení iných príčin). U pacientov s DM môžu byť prítomné aj nediabetické neuropatie. Až 50 % periférnych DN môže byť asymptomatických. Rozpoznanie a liečba autonómnej neuropatie (AN) môže zlepšiť symptómy, redukovať následky a zlepšiť kvalitu života pacienta (tab. 9.11).

Špecifickú liečbu DN, inú než optimalizáciu glykemickej kontroly, v súčasnosti nemáme k dispozícii. Intenzívna glykemická kontrola vedie k efektívnej prevencii

### 9.2.6 Spolupráca nefrológa a diabetológa

Spolupráca nefrológa s diabetológom, prípadne s inými špecialistami je v prevencii a liečbe CKD pri diabete kľúčová. Jej cieľom je odhaliť nefropatiu vo včasnom štádiu a zabrániť jej progresii a vývoju sprievodných extrarenálnych (najmä KV) komplikácií. Vzhľadom na nezanedbateľný podiel nediabetických nefropatií u diabetikov 2. typu, ako aj možnosť atypického priebehu samotnej DN (pozri kap. 9.2.4.2, s. 96) je včasná diferencálna diagnostika nefrológom veľmi dôležitá. **Od úrovne GF < 1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> trvajúcej najmenej 3 mesiace (štádium CKD 3a a vyššie) alebo pri makroalbuminúrii, resp. klinickej proteinúrii > 0,5 g/24 hod by mal byť diabetik dispenzarizovaný aj v nefrologickej ambulancii.**

DN a kardiálnej AN (KAN) u DM1T a môže spomaliť ich progresiu u DM2T, nedokáže však zvrátiť nervové poškodenie. Terapeutické stratégie (farmakologické a nefarmakologické) môžu zmierniť bolesť a zlepšiť kvalitu života (schéma 9.1, s. 103).

U všetkých pacientov s DM a DN je potrebné zvážiť aj iné príčiny neuropatie než diabetes mellitus: toxíny (alkohol), neurotoxická medikácia (chemoterapia), deficit vitamínu B<sub>12</sub>, hypotyreóza, choroby obličiek, malignity (mnohopočetný myelóm, bronchogénny karcinóm), infekcie (HIV), chronická zápalová demyelinizačná neuropatia, vrodené neuropatie a vaskulitidy.

Tab. 9.11 | Neuropatia: frekvencia a náplň vyšetrení a liečba (tab. 9.12–15, s. 101–102)

VYŠETRENIE			
typ neuropatie	typ DM	program	rozsah
distálna symetrická periférna neuropatia	DM1T	5 rokov po diagnóze DM, následne minimálne 1-krát za rok	anamnéza využitie jednoduchých klinických testov (tab. 9.12)
	DM2T	v čase diagnózy DM, následne minimálne 1-krát za rok	elektrofyzikálne vyšetrenia sú potrebné zriedkavo, napr. pri atypických klinických príznakoch (realizuje neurológ)
autonómna neuropatia	DM1T	5 rokov po diagnóze DM a následne minimálne 1-krát za rok	využitie jednoduchých klinických testov (tab. 9.13 a tab. 9.14): ortostáza, tachykardia v kľude, Ewingove testy (testy na prítomnosť kardiálnej autonómnej neuropatie) Neurotest (diagnostický test pre sudomotorickú dysfunkciu)
	DM2T	v čase diagnózy DM a následne 1-krát za rok	
LIEČBA			
Optimálna glykemická kontrola je jediná stratégia s presvedčivým efektom na prevenciu a oddialenie rozvoja diabetickej polyneuropatie vrátane kardiálnej autonómnej neuropatie u pacientov s DM1T aj DM2T a pre spomalenie progresie neuropatie u niektorých pacientov s DM2T. Podávanie kyseliny tioktovej a benfotiamínu redukuje intenzitu symptomatických prejavov a zlepšuje kvalitu života. Symptomatická liečba neuropatickej bolesti a prejavov autonómnej neuropatie sa odporúča s cieľom zlepšenia kvality života. Ako iníciaľna farmakoterapia bolestivej DN sa odporúča gabapentin, pregabalin alebo duloxetin (tab. 9.15)			

DN – diabetická neuropatia

**Tab. 9.12 | Formy vyšetrení pre skrining distálnej symetrickej senzomotorickej polyneuropatie****anamnéza**

Najčastejšie včasné symptómy sú zapríčinené poškodením tenkých nervových vlákien a zahŕňajú **bolesť a dysestézie** (neprijemné pocity pálenia a brnenia).

Poškodenie hrubých nervových vlákien môže spôsobovať **znecitlivenie a stratu ochrannej citlivosti**. Strata ochrannej citlivosti poukazuje na prítomnosť distálnej senzomotorickej polyneuropatie a predstavuje rizikový faktor rozvoja diabetickej ulcerácie na nohe.

**fyzikálne vyšetrenie**

Pri hodnotení funkcií tenkých a hrubých vlákien a ochrannej citlivosti je možné využiť nasledovné testy:

- **vyšetrenie citlivosti**
  - **funkcie hrubých vlákien:**
    - vyšetrenie povrchovej taktilnej citlivosti chumáčikom vaty
    - vyšetrenie povrchovej tlakovej citlivosti 10 g monofilamentom (protektívna citlivosť)
    - vyšetrenie hlbokoj vibracnej citlivosti 128 Hz ladičkou, resp. bioteziometrom
  - **funkcie tenkých vlákien:**
    - vyšetrenie rozlišovacej schopnosti medzi teplým a chladným podnetom
    - vyšetrenie rozlišovacej schopnosti medzi ostrým a tupým podnetom (pin-prick sensation)
    - vyšetrenie sudomotorickej dysfunkcie Neurotestom
- **vyšetrenie členkového reflexu (reflexu Achillovej šľachy)**

**KOMBINÁCIA 2 A VIAC VYŠETRENÍ MÁ VIAC AKO 87 % SENZITIVITU**

**Tab. 9.13 | Spôsob vyšetrenia a liečba jednotlivých orgánových foriem autonómnej diabetickej neuropatie**

Po symptómoch a príznakoch DAN je potrebné pátrať pri anamnéze a fyzikálnom vyšetrení.

**klinická manifestácia DAN – hlavné symptómy:**

nevedomovanie si hypoglykémie, pokojová tachykardia, ortostatická hypotenzia, gastroparéza, obstipácia, hnačky, inkontinencia, erektilná dysfunkcia, neurogénny močový mechúr a porucha sudomotorických funkcií (buď zvýšená alebo znížená potivosť)

**KARDIÁLNA AUTONÓMNA NEUROPATIA****diagnostika**

KAN združuje sa so zvýšenou mortalitou nezávisle od iných KV-rizikových faktorov. V úvodných štádiách môže byť asymptomatická a detekovateľná iba na základe zníženej variability srdcového rytmu pri hlbokom dýchaní. Pokročilá porucha sa spája s tachykardiou v kľude (> 100/min) a ortostatickou hypotenziou (pokles STK alebo DTK o > 20 mm Hg alebo > 10 mm Hg, po postavení sa bez adekvátneho zvýšenia srdcovej frekvencie).

Liečba KAN sa zameriava na zmiernenie príznakov.

**liečba ortostatickej hypotenzie**

nefarmakologické prístupy:

adekvátny príjem sodíka, predchádzanie medikácii, ktorá agravuje hypotenziu, alebo používanie kompresívnych pančúch.

fyzická aktivita a cvičenie sa s cieľom predísť strate kondície, ktorej strata exacerbuje ortostatickú intoleranciu; zásadné je predchádzanie dep-  
lécii objemu

farmakologická liečba:

pre liečbu ortostatickej hypotenzie sú FDA schválené midodrine a droxidopa

**GASTROINTESTINÁLNA AUTONÓMNA NEUROPATIA****diagnostika**

GIN môže postihovať ktorúkoľvek časť GIT s manifestáciou vo forme ezofageálnej dysmobility, gastroparézy, obstipácie, hnačky, inkontinencie. Gastroparézu je možné predpokladať u pacientov s variabilitou glykémii alebo s prejavmi príznakov horného GIT bez inej známej príčiny. Vylúčenie organickej príčiny je potrebné pred stanovením diagnózy alebo špeciálnymi testami na gastroparézu. Zlatým diagnostickým štandardom pre gastroparézu je meranie plnenia žalúdka počas scintigrafie digestibilnými soľami v 15-minútových intervaloch po 4 hodinách po prijíme potravy.

**liečba**

Zmeny v stravovaní ako napríklad príjem viacerých malých jedál a znižovanie príjmu tukov a vlákniny. Odstránenie liekov s nepriaznivými účinkami na GI-motilitu vrátane opioidov, anticholinergík, TCA, GLP1-RA, pramlintidu a zrejme aj inhibítorov DPP4 môže tiež zlepšiť intestinálnu motilitu. V prípade ťažkej gastroparézy je potrebná farmakoterapia (metoklopramid). Avšak, úroveň dôkazov týkajúcich sa prínosu metoklopramidu na liečbu gastroparézy je nízka vzhľadom na riziko závažných nežiaducich účinkov (extrapyramidové príznaky, ako sú akútne dystonické reakcie, parkinsonizmus vyvolaný liekmi, akatázia a tardívna dyskíneza), jeho použitie v liečbe gastroparézy po viac ako 12 týždňoch už neodporúča FDA ani EMA. Mala by byť vyhradená pre závažné prípady, ktoré nereagujú na iné formy terapie. Ďalšie liečebné možnosti zahŕňajú domperidon a erytromycín, ktorý je určený len na krátkodobé použitie z dôvodu tachyflexie. Gastrická elektrická stimulácia používajúca chirurgicky implantované zariadenie je schválená FDA, hoci jej účinnosť je variabilná a použitie limitované pre pacientov, ktorí sú refraktérni na iné formy liečby.

**GENITOURINÁRNA AUTONÓMNA NEUROPATIA****diagnostika**

GUAN môže tiež spôsobiť poruchy genitourinárneho traktu, sexuálnu dysfunkciu a dysfunkciu močového mechúra. U mužov môže GUAN spôsobiť erektilnú dysfunkciu alebo retrográdnú ejakuláciu. Ženská sexuálna dysfunkcia sa vyskytuje častejšie u pacientiek s cukrovkou a prejavuje sa ako znížená sexuálna túžba, zvýšená bolesť počas pohlavného styku, znížené sexuálne vzrušenie a nedostatočná lubrikácia. Symptómy dolných močových ciest sa prejavujú ako inkontinencia moču a dysfunkcia močového mechúra (nyktúria, časté močenie, naliehavé močenie a slabý prúd moču). Hodnotenie funkcie močového mechúra by sa malo vykonať u jedincov s diabetom, ktorí majú rekurentné infekcie močových ciest, pyelonefritídu, inkontinenciu alebo palpovateľný močový mechúr.

**liečba**

Okrem liečby hypogonadizmu, ak je prítomný, liečba erektilnej dysfunkcie môže zahŕňať inhibitory fosfodiesterázy 5, intrakorporálne alebo intrauretrálne prostaglandíny, vakuové zariadenia alebo penilné protézy. Rovnako ako pri liečbe DPN tieto intervencie nezmenia základnú patológiu a prirodzený priebeh ochorenia, ale môžu zlepšiť kvalitu života pacienta.

**DAN** – diabetickej autonómna neuropatia **DPP4** – dipeptidyl peptidáza 4 **GIN** – gastrointestinálna autonómna neuropatia **GI** – gastrointestinálny **GIT** – gastrointestinálny trakt **GLP1-RA** – agonisty receptorov glukagónu podobného peptidu 1 **GUAN** – genitourinárna autonómna neuropatia **KAN** – kardiálna autonómna neuropatia **TCA** – tricyklické antidepresíva

Tab. 9.14 | Základné vyšetrenia a liečebné možnosti diabetickej neuropatie

klinická diagnóza DSPN +/- neuropatické symptómy			
základné opatrenia	úprava životného štýlu, glykemická kontrola, kontrola kardiovaskulárnych a iných rizikových faktorov, adekvátne starostlivosť o nohy		
	vyhodnotenie relevantných abnormálnych laboratórnych nálezov (napr. vitamín B <sub>12</sub> , elektroforéza bielkovín séra, eGF, TSH, krvný obraz, hepatálne enzýmy, vitamín D, magnézium)		
vyhodnotenie komorbidít a možných liekových interakcií			
špecifické terapeutické možnosti	<b>asymptomatická, mierna až stredne ťažká DSPN (až 50 % prípadov)</b>	<b>symptomatická, nebolestivá DSPN (parestézia, necitlivosť, senzorické poruchy)</b>	<b>bolestivá DSPN</b>
	patogeneticky orientovaná liečba* kyselina alfa-lipoová	patogeneticky orientovaná liečba* kyselina alfa-lipoová benfotiamín	symptomatická liečba neuropatickej bolesti (analgetická farmakoterapia a nefarmakologické možnosti) + patogeneticky orientovaná liečba*

\* ak je k dispozícii a v súlade s SPC lieku

DSPN – diabetickej senzomotorickej polyneuropatia eGF – odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie TSH – hormón stimulujúci štítnu žľazu

Tab. 9.15 | Manažment bolestivej diabetickej neuropatie

#### FARMAKOTERAPIA NEUROPATICKEJ BOLESTI

Neuropatická bolesť môže byť závažná a obvykle vplyva aj na kvalitu života, obmedzuje mobilitu a prispieva k depresii a sociálnej dysfunkcii. Nie sú žiadne presvedčivé dôkazy na podporu kontroly glykémie alebo manažmentu životného štýlu, ako terapie neuropatickej bolesti pri diabete alebo prediabete, čo ponecháva priestor iba pre farmakoterapiu.

**Pregabalín**, ligand podjednotky  $\alpha_2$ - $\delta$ -kalciového kanála, je najrozšírenejším liekom pre bolestivú DN. Väčšina štúdií skúmajúcich pregabalín preukázala priaznivý vplyv s aspoň 30–50 % znížením bolesti. Avšak, nie všetky štúdie s pregabalínom boli priaznivé, najmä pri liečbe pacientov s pokročilou refraktérnou bolestivou DN. Používa sa v dávkach 150–600 mg/deň.

Najčastejšie nežiaduce účinky: závraty, ospalosť, sucho v ústach a periférne opuchy. Nežiaduce účinky môžu byť závažnejšie u starších pacientov a možno ich zmierniť nižšími počiatočnými dávkami a postupnou titráciou.

**Gabapentín** má podobný mechanizmus účinku a terapeutický efekt ako pregabalín. Iničiálna dávka gabapentínu je 300 mg/ deň, počas týždňa sa môže zvyšovať až na 900 mg/ deň. Maximálna dávka podľa tolerancie býva 1 200 až 3 600 mg denne.

Na rozdiel od pregabalínu nemá riziko svalového poškodenia. Medzi nežiaduce účinky patrí hlavne somnolencia, závrat a niekedy ataxia.

**Duloxetín** je selektívny inhibitor spätného vychytávania norepinefrínu a serotonínu. V multicentrických randomizovaných štúdiách preukázali dávky 60 a 120 mg/deň účinnosť pri liečbe bolesti spojené s DN. Zdá sa, že duloxetín zlepšuje aj kvalitu života súvisiacu s neuropatiou. V dlhodobějších štúdiách bol u pacientov s DM liečených duloxetínom zaznamenaný mierny nárast HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s placebom. Nežiaduce účinky môžu byť u starších pacientov výraznejšie, ale možno ich zmierniť nižšou dávkou a pomalšou titráciou duloxetínu. Odporúča sa pomalá titrácia od 30 mg/deň na bežnú dávku 60 mg/deň.

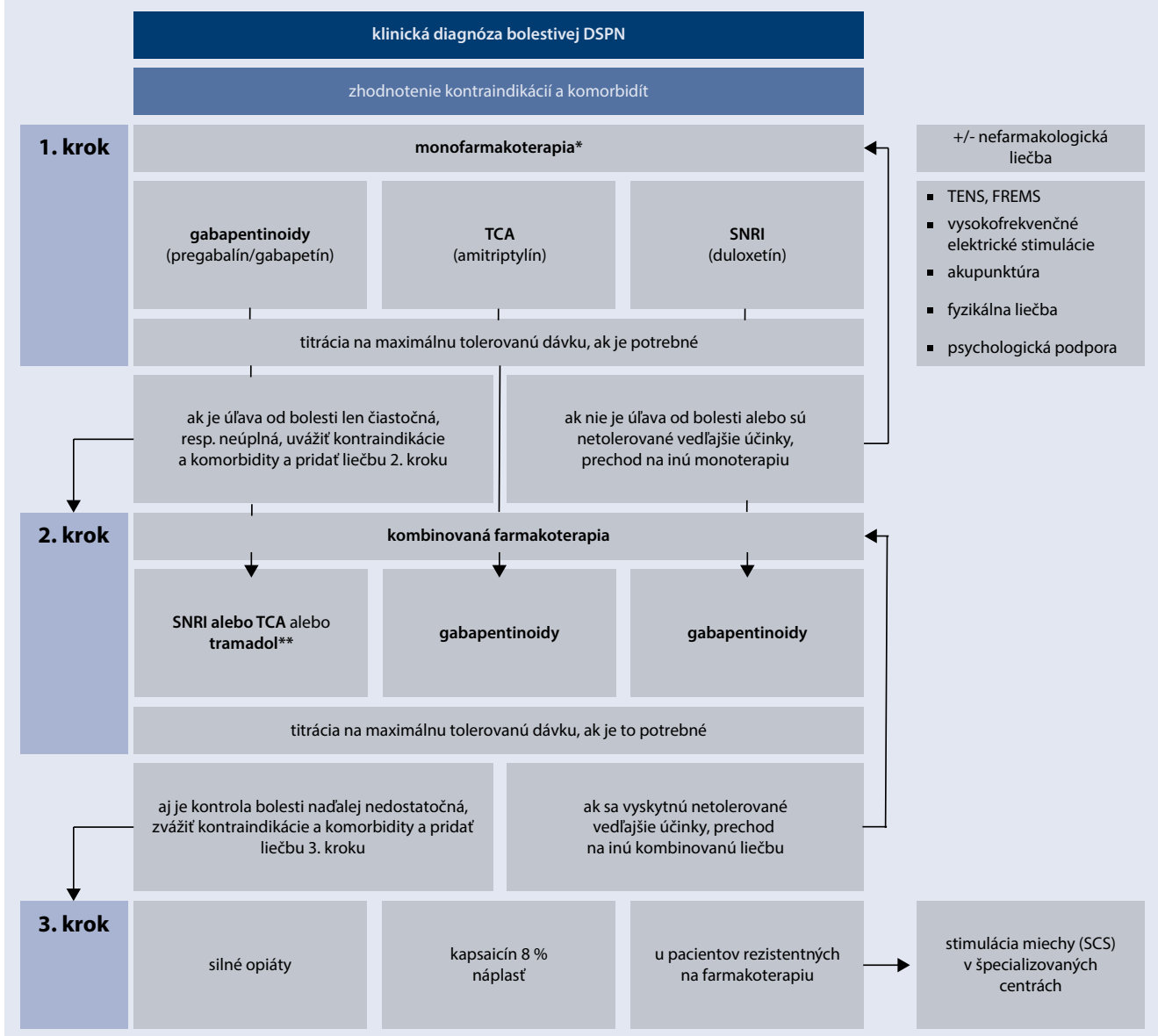
Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí nauzea, somnolencia, zápcha, závraty a sucho v ústach. U pacientov, ktorí neodpovedajú dostatočne na dávku 60 mg/deň, je možné zvýšiť ju na 120 mg/deň.

**Tricyklické antidepresíva** (napr. amitriptylín v dávke 25–75 mg denne) sa pre široké spektrum nežiaducich účinkov používajú zriedkavo.

Prechodne možno použiť aj **slabé opioidy** (tramadol v dávke 200–400 mg denne) alebo **silné opioidy** (tapentadol v dávke 200–500 mg denne), do úvahy prichádza lokálna liečba 0,05 % kapsaicínovým krémom alebo 8 % kapsaicínovou náplastou.

DN – diabetickej neuropatia

Schéma 9.1 | Algoritmus analgetickej liečby bolestivej diabetickej neuropatie



\*môžu sa zväžiť aj patogenicky orientované prístupy k liečbe

\*\*len na krátkodobé použitie

DSPN – diabetická senzomotorická polyneuropatia TCA – tricyklické antidepresíva SNRI – inhibítory vychytávania serotonínu a noradrenalínu  
TENS – transkutánná elektrická nervová stimulácia FREMS – frekvenčne modulovaná elektromagnetická nervová stimulácia

## 9.4 Periférne artériové ochorenie u diabetika

Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová

Periférne artériové ochorenie je veľmi časté ochorenie, ktorého incidencia a prevalencia stúpa s vekom na viac ako 10 % populácie u 60- a 70-ročných. Z hľadiska terminológie sa pre ochorenia periférnych tepien končiace ischemiou používa názov periférne artériové ochorenie (PAO)/Peripheral Arterial Disease (PAD). Termín PAO teda nezahŕňa len ochorenia končatinových artérií, ale aj ochorenia iných tepnových riečisk, s výnimkou koronárnych artérií. Hoci je aj v odbornej verejnosti pojem PAO ešte stále vnímaný skôr ako ochorenie tepnového riečiska dolných končatín, pre toto ochorenie v anglosaskej

literatúre poznáme aj pojem Lower Extremity Artery Disease (LEAD), čiže artériové ochorenie dolných končatín. V slovenskej literatúre sa stretne s pojmom periférne artériové ochorenie dolných končatín (PAO DK).

DM je rizikový faktor aterosklerotického postihnutia ciev vedúceho k zvýšenej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite. Ateroskleróza u pacientov s DM zvyšuje mortalitu o 44 %. S DM asociovaná progresia aterosklerózy **postihuje cievy všetkých diametrov**, vrátane koronárnych artérií, karotíd a artérií dolných končatín. DM patrí teda popri fajčení (OR 1,88) medzi najzávažnejší rizikový

faktor PAO (OR 2,72). DM sa vyskytuje u 20–30 % pacientov s PAO. Uvedený vzťah platí aj opačne, napríklad podľa Faglia u 22% novo diagnostikovaných pacientov s DM 2. typu (DM2T) sa vyskytuje PAO. U pacientov s diabetickou nohou a vredom je výskyt PAO DK viac ako 50 %. Vek, trvanie DM a periférna neuropatia sú asociované s vyšším rizikom PAO u pacientov s preexistujúcim DM. UKPDS štúdia ukázala, že každé zvýšenie glykovaného hemoglobínu o 1 % korelovalo s 28 % nárastom incidencie PAO, vyššou mierou úmrtia, mikrovaskulárnych komplikácií a amputácií. DM je asociovaný so závažnejším postihnutím ciev predkolenia, zatiaľ čo fajčenie je asociované skôr s postihnutím proximálnych artérií v aorto-femorálnom úseku. Súbeh oboch rizikových faktorov môže predstavovať pre pacientov reálne riziko nepriaznivého vývoja. Anatomická distribúcia PAO DK sa líši medzi diabetikmi a nediabetikmi. **U diabetikov častejšie postihuje podkolenné tepny, býva symetrické a multisegmentálne, pričom kolaterálne tepenné riečisko môže byť tiež postihnuté stenózami.** Závažnosť sa u uvedených dvoch populácií tiež líši, diabetici majú väčší počet stenóz/obliterácií v hlbkovej femorálnej, popliteálnej, peroneálnej, prednej a zadnej tibálnej artérii, či dokonca na plantárnych tepnách. Patofyziológia PAO u pacientov s DM je uvedená v tab. 9.16.

#### 9.4.1 Diagnostika

Základný a najčastejší klinický príznak – **intermitentné klaudikácie** (claudicatio intermittens), býva u pacienta s DM zriedkavejší, čo predlžuje čas do stanovenia diagnózy a častokrát sa zistí PAO až vo výrazne pokročilom štádiu. Príčinou býva diabetická neuropatia v dôsledku poruchy percepcie (hlavne nocicepcie). To predisponuje k vzniku závažných štádií PAO v zmysle vzniku ischemického ulkusu alebo gangrény. Taktiež prevalencia amputácií je u pacientov s PAO s koincidujúcim DM 5- až 15-krát vyššia než u nediabetickej populácie.

Samozrejme, prvým krokom v diagnostike je vždy odber anamnézy – zameriavame sa na všeobecné údaje ohľadom rizikových faktorov aterosklerózy, ohľadom prejavov obštrukcií iných častí riečiska (napr. koronárnej choroby).

Na základe okolností vzniku klaudikačných bolestí, či ich prítomnosti potom pacientov klasifikujeme, najčastejšie podľa Fontaina alebo Rutheforda (tab. 9.17). Treba si uvedomiť, že u niektorých pacientov, najmä diabetikov s mnohými komorbiditami je nezriedka prvým príznakom infekcia, alebo aj nekróza po banálnom poranení. Pri fyzikálnom vyšetrení sa najmä dôsledne snažíme vyšetriť palpačne pulz na periférnych artériách (oslabené či chýbajúce pulzácie na periférii končatín), všimame si rôzne kožné zmeny, poranenia, či nekrózy, je možná auskultácia šelestov nad aortou a veľkými tepnami – a. femoralis a a. poplitea (šelest sa objavuje pri zúžení lúmenu tepny o 30–40 %, ale pri zúžení viac ako 85 % spravidla šelest vymizne).

**ABI index** – členkovo-brachiálny index (Ankle Brachial Index), je základné, jednoduché a lacné vyšetrenie s relatívne vysokou výpovednou a prediktívnou hodnotou (tab. 9.18). Abnormálne hodnoty ABI v pokoji sú  $\leq 0,90$ ,

hraničné 0,91–0,99, normálne 1,0–1,4 a hodnoty ABI  $> 1,40$  hodnotíme ako nonkompresibilné. ABI  $\leq 0,9$  má 75 % senzitivitu a 86 % špecificitu pre PAO DK, jeho senzitivita však klesá u pacientov s DM a v pokročilých štádiách chronického obličkového ochorenia vzhľadom na prítomnú mediokalcinózu. ABI index  $> 1,40$  poukazuje na to, že artérie sú ťažšie kompresibilné v dôsledku extenzívnej kalcifikácie cievnej steny. Normálne hodnoty ABI však nevylučujú PAO DK. V prípade klinických pochybností môžeme doplniť pozáťažové vyšetrenie ABI alebo duplexné ultrasonografické (USG) vyšetrenie artérií (DUS). V prípade pacientov s ABI  $\geq 1,4$  doplníme tzv. TBI (Toe-Brachial index/palcovo-brachiálny index), ktorý meria rozdiel medzi brachiálnym tlakom krvi (TK) a systolickým TK v úrovni palca, pretože tieto cievy sú zvyčajne bez kalcifikácií. Za normálnych podmienok tlak v oblasti palca je asi o 30 mm Hg nižší než v oblasti členka a normálne TBI je  $> 0,71$ . Hodnota TBI  $< 0,71$  je indikátorom PAO. Absolútna hodnota tlaku v oblasti palca  $> 50$  mm Hg indikuje suficientnú perfúziu a úspešnosť hojenia defektov. Naopak tlak  $< 50$  mm Hg (TBI  $< 0,3$ ) indikuje kritickú končatinovú ischémiu. Aj vzhľadom na uvedené meranie TBI sa stalo súčasťou štandardných liečebných postupov u pacientov s ABI  $\geq 1,4$  (trieda odporúčania I, úroveň dôkazu B).

Ďalšou diagnostickou možnosťou je aj využitie bežecského pásu (tzv. treadmill test), ktorý môže demaskovať napríklad stredne závažné stenózy. Pozáťažový pokles členkového systolického tlaku o  $> 30$  mm Hg alebo pokles ABI o  $> 20$  % sú diagnostické pre PAO DK.

DUS umožňuje posúdenie morfológických a funkčných zmien cievneho stromu s 85–90 % senzitivitou a  $> 95$  % špecificitou pre stenózy  $> 50$  %. Podľa niektorých autorov DUS predstavuje dostačujúce vyšetrenie na určenie pacientov s nutnosťou revaskularizácie.

Medzi ďalšie diagnostické metódy patria predovšetkým CT-angiografia a MR-angiografia. CT-angiografia má odhadovanú vysokú  $> 95$  % senzitivitu aj špecificitu pre aortoiliacké, resp. femoropopliteálne stenózy. Jej výhodou býva aj vizualizácia rôznych anatomických špecifik (bypassy, klipy, stenty, aneurizmy). Úskalím bývajú väčšie kalcifikácie, najmä v distálnom riečisku, brániace presné zhodnotenie stenóz. Výhodou MR-angiografie býva presnejšie zhodnotenie distálnych artérií. Digitálna subtrakčná angiografia je dnes často potrebná pri periférnych intervenciách, alebo pre znázornenie podkolenných artérií najmä u pacientov s chronickou končatinou ohrozujúcou ischémiou vzhľadom na problémy pri zobrazení distálneho artériového riečiska inými modalitami.

#### 9.4.2 Liečba

U všetkých pacientov s PAO je indikované dodržiavanie „nešpecifických“ opatrení ako kontrola glykémie, lipidémie, hodnôt tlaku krvi. Je známe, že neuspokojivá metabolická kompenzácia je asociovaná s vyššou prevalenciou PAO a komplikácií s tým súvisiacich (amputácie, bypass, úmrtie). Zlá metabolická kompenzácia DM tak-



tiež zhoršuje výsledky angiochirurgických zákrokov. Vzhľadom na uvedené základom manažmentu je dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie. Súčasťou sú samozrejme aj režimové opatrenia ako absolútny zákaz fajčenia, redukcia hmotnosti, nízkotuková diéta. Veľmi významnou liečebnou modalitou je záťažová liečba, preferenčne pod dohľadom odborného pracovníka. Už len pravidelný tréning dokáže predĺžiť klaudikačný interval a zvýšiť kvalitu života. Z hľadiska špecifickej medikamentózne liečby PAO je potrebné spomenúť **protidoštičkovú a vazodilatačnú liečbu**. V rámci sekundárnej prevencie sa u symptomatických pacientov s DM a PAO odporúča **kyselina acetylsylicylová** (75–100 mg denne) alebo klopidoogrel (75 mg denne). Duálna protidoštičková terapia nie je bežne odporúčaná. U asymptomatických pacientov s PAO nie je protidoštičková liečba podľa európskych odporúčaní indikovaná, hoci ostatné americké odporúčania považujú takúto liečbu za racionálnu pri redukcii rizika infarktu myokardu, mozgovej porážky a vaskulárnej smrti (trieda odporúčania IIa, úroveň dôkazu C). Duálna protidoštičková liečba sa odporúča

len u pacientov po intervencii v trvaní 1 mesiaca. U pacientov vyžadujúcich antikoagulačnú liečbu (napríklad pacienti s fibriláciou predsiení alebo pacienti s venóznym tromboembolizmom) sa protidoštičková liečba pridáva ku antikoagulanciám len u pacientov s nízkym rizikom krvácania po perkutánnej intervencii spravidla na 1 mesiac. Prostanoidy (napr. intravenózna infúzia prostacyklínu PGI<sub>2</sub>) by nemali byť alternatívou k revaskularizačnému výkonu pacientov – diabetikov s PAO. Podľa

Tab. 9.18 | Hodnotenie ABI indexu

ABI index	hodnotenie
> 1,0	norma
0,9–1,0	zmeranie indexu po záťaži (pokles o 20 % = periférne artériové ochorenie)
0,7–0,9	mierne až stredne závažný obliterujúci proces
0,6–0,7	závažný obliterujúci proces
< 0,6	obliterácia artérie
< 0,5	kritická končatinová ischémia
> 1,3	mediokalcinóza

Tab. 9.16 | Patomechanizmy vzniku PAO u pacientov s DM

vaskulárny zápal	CRP potencuje adhéziu trombocytov, koaguláciu, chemotaxiu, inhibuje endotelálnu NO syntetázu, ↓ fibrinolýzu
	TNFα a IL6 aktivujú NFκβ, čo vedie k trombogéneze, potencujú migráciu leukocytov a ich adhéziu, čo zvyšuje instabilitu/ruptúru plátu
endotelálna dysfunkcia	↓ produkcia NO inhibuje vazodilatáciu
	↑ produkcia AGE je proinflamačná, indukuje chemotaxiu leukocytov, ich adhéziu a transformáciu do penových buniek
poškodenie hladkých svalových buniek cievnej steny	produkcia tkanivového faktora (proaterogénny a prokoagulačný efekt)
	FGF a TGFα – tvorba extracelulárnej matrix
	porucha syntézy kolagénu – destabilizácia plátu
	apoptóza hladkého svalstva ciev – ↑ riziko ruptúry plátu a trombózy
porucha funkcie trombocytov	↑ produkcia endotelínu 1, angiotenzínu II a prostanoidov – vazokonstrikcia
	↑ vychytávanie glukózy – ↑ oxidačný stres a ↓ produkcia NO
	up-regulácia receptorov P-selektínu, GPIb a GPIIb/IIIa – ↑ adhéziu trombocytov a ich agregáciu
hyperkoagulačný stav	dysregulácia kalciového metabolizmu – ↑ agregabilitu trombocytov
	↑ produkcia tkanivového faktora a FVII – ↑ koagulabilitu
reologické zmeny prúdenia krvi	↓ syntéza a antitrombínu a proteínu C – ↑ koagulabilitu
	↑ viskozita krvi
	↑ tvorba fibrinogénu
	porušená arteriogenéza
	↓ signalizácia monocytov a rastového faktora

AGE – koncové produkty pokročilej glykácie/Advanced Glycation End-products CRP – C-reaktívny proteín FGF – rastový faktor fibroblastov/Fibroblast growth factor FVII – faktor 7 GPIb – glykoproteín Ib GPIIb/IIIa – glykoproteín IIb/IIIa IL6 – interleukín 6 NFκβ – nukleárny faktor kappa beta/Nuclear Factor-κβ; NO – oxid dusnatý TGFα – transformujúci rastový faktor alfa/Transforming Growth Factor α TNFα – tumor nekrotizujúci faktor alfa/Tumor Necrosis Factor-α

Tab. 9.17 | Porovnanie Fontainovej a Ruthefordovej klasifikácie

Fontainova klasifikácia		Ruthefordova klasifikácia		
štádium	symptómy	stupeň	kategória	symptómy
I	bez symptómov	0	0	bez symptómov
II	IIa mierne klaudikácie > 200 m	I	1	mierne klaudikácie
	IIb stredne-silné klaudikácie < 200 m	I	2	stredne silné klaudikácie
III	ischemická kľudová bolesť	I	3	silné klaudikácie
		II	4	ischemická kľudová bolesť
IV	ulcerácie alebo gangréna	III	5	malá strata tkaniva
		III	6	veľká strata tkaniva

systematickej metaanalýzy prostaoidy nemajú zmysuplný dlhotrvajúci klinický prospech pacientov s kritickou končatinovou ischémiou. Avšak ovplyvnenie bolesti v období pred revaskularizáciou a zlepšenie postrevaskularizačnej ischémie sú indikácie na ich podávanie. V americkom písomníctve sa odporúča cilostazol ako účinný prepa-

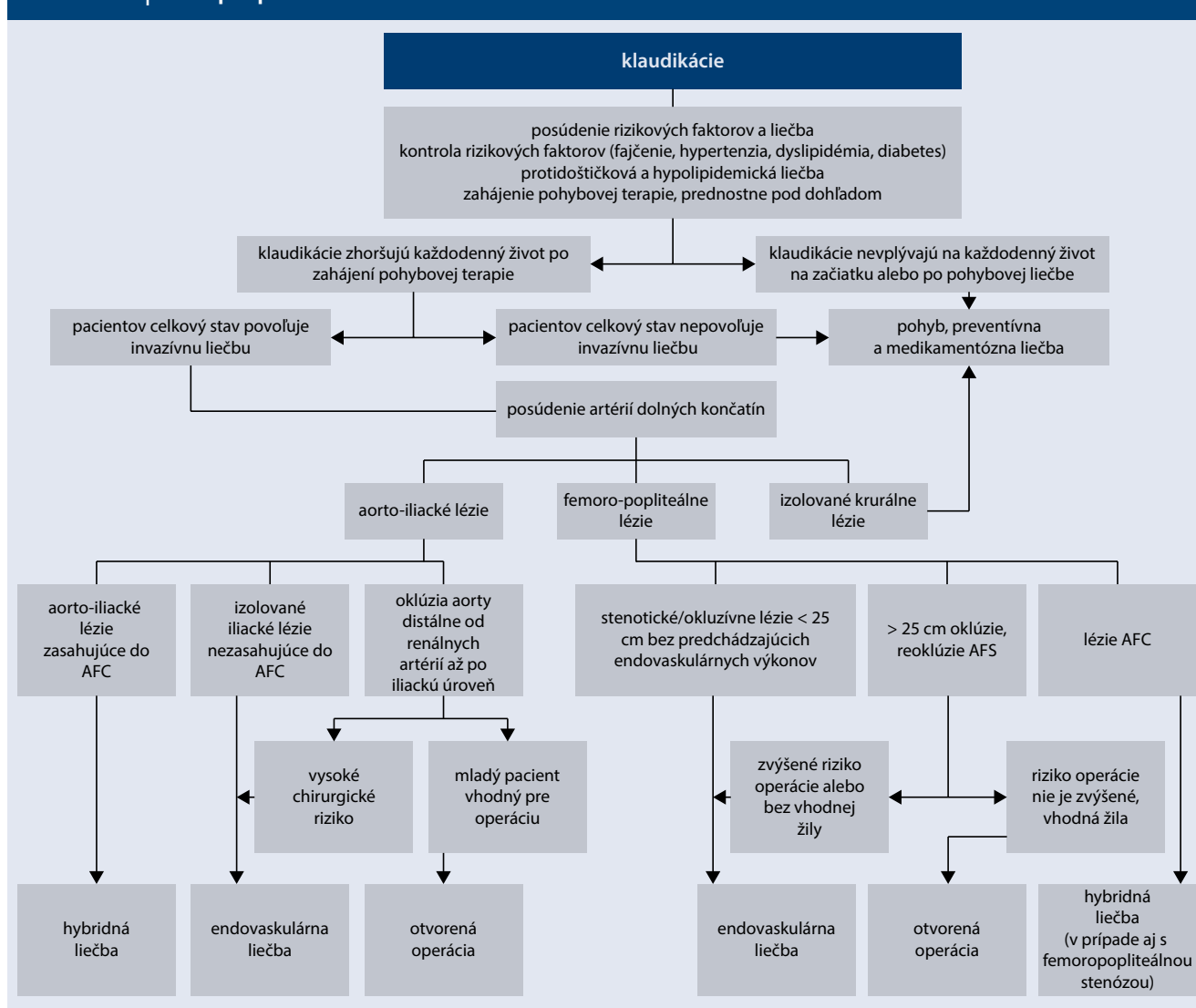
rát na zlepšenie symptómov a predĺženie klaudikačného intervalu (trieda odporúčania I, úroveň dôkazu A). Medzi ďalšie študované molekuly patria naftidrofuryl, pentoxyfýlín, buflomedil, karnitín, propionyl-L-karnitín, pre ktoré máme len limitované dáta o ich vplyve na priebeh ochorenia. Všeobecné odporúčania pre liečbu POA podľa Eu-

**Tab. 9.19 | Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre liečbu periférneho artériového ochorenia**

odporúčania	trieda	úroveň
nefajčiť sa odporúča u všetkých pacientov s PAO	I	B
zdravá strava a fyzická aktivita sa odporúča u všetkých pacientov s PAO	I	C
statíny sú odporúčané u všetkých pacientov s PAO	I	A
pri pacientoch s PAO sa odporúča znížiť LDL-C na < 1,8 mmol/l alebo znížiť ≥ 50 %, pokiaľ východiskové hodnoty boli menšie ako 1,8–3,5 mmol/l	I	C
pri diabetických pacientoch s PAO sa odporúča striktná kontrola glykémie	I	C
protidoštičková terapia sa odporúča u pacientov so symptomatickou formou PAO	I	C
pri pacientoch s PAO a vysokým krvným tlakom sa odporúča kontrolovať krvný tlak < 140/90 mm Hg	I	A
ACEi alebo ARB sú prvotnou liečbou pri pacientoch s PAO a vysokým krvným tlakom	II a	B

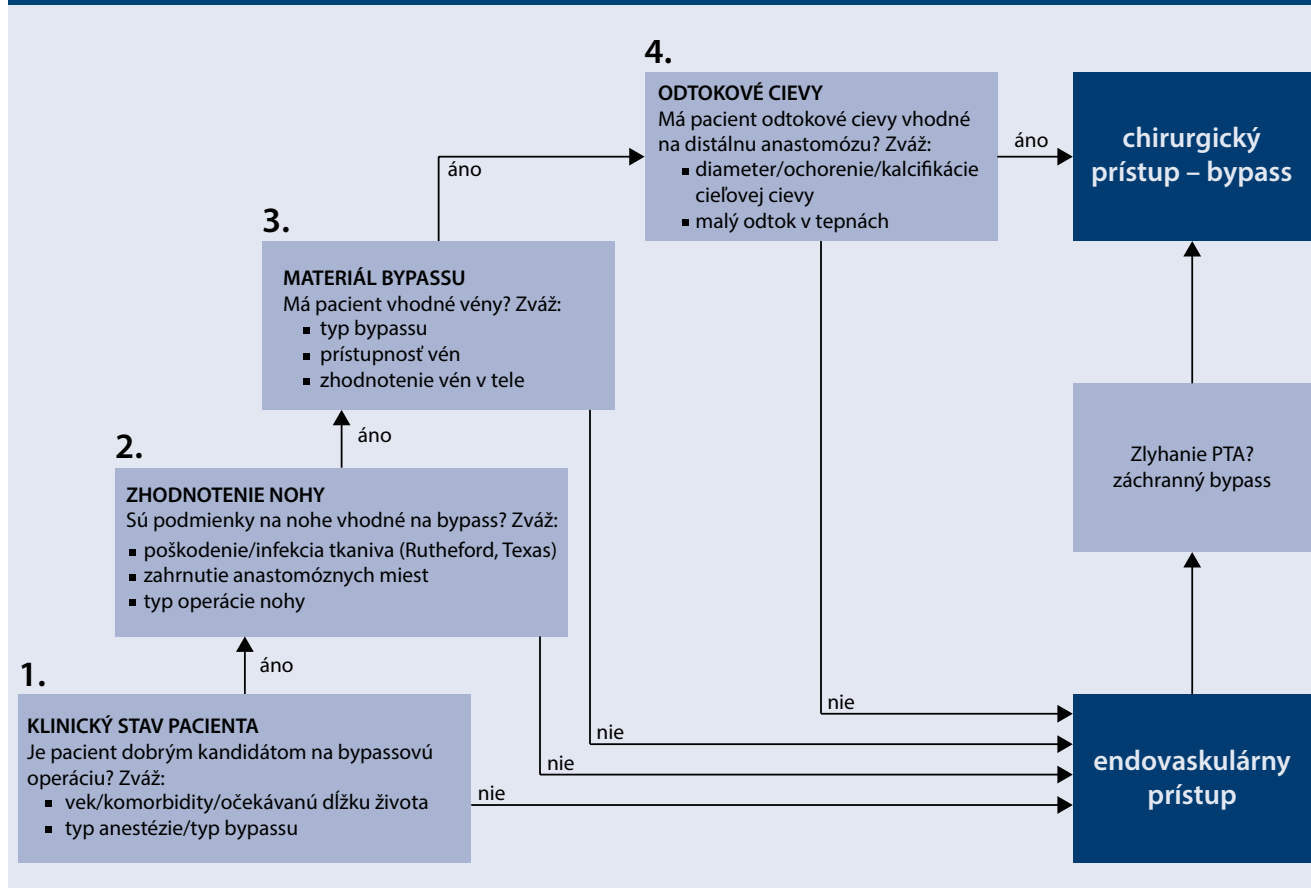
PAO – periférne artériové ochorenie ACEi – inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ARB – blokátory angiotenzínových receptorov  
trieda – trieda odporúčania úroveň – úroveň dôkazu

**Schéma 9.2 | Postup u pacientov s claudicatio intermittens**



AFS – arteria femoralis superficialis AFC – arteria femoralis communis

### Schéma 9.3 | Revaskulizačná stratégia u diabetických pacientov s kritickou končatinovou ischémiou pri extenzívnom postihu femoropopliteálnej oblasti alebo infapopliteálnych ciev



AFS – arteria femoralis superficialis AFC – arteria femoralis communis

rópskej kardiologickej spoločnosti z roku 2017 sú prehľadne uvedené v tab. 9.19.

#### Revaskularizačná liečba

Všeobecne možno povedať, že revaskularizácia je odvodnená u pacientov s život limitujúcimi klaudikáciami s nedostatočnou odpoveďou na konzervatívnu liečbu.

Rovnako u každého pacienta s kritickou končatinovou ischémiou by sa mala revaskularizácia realizovať vždy keď je to možné. V zásade sa používajú jednak endovaskulárne, chirurgické alebo hybridné techniky. Schematické odporúčania na revaskularizáciu u pacientov s PAO sú na schéme 9.2 a schéme 9.3.

## 9.5 Periférne artériové ochorenie dolných končatín

Katarína Kmeťková

Periférne artériové ochorenie dolných končatín (PAO DK) je najčastejšie spôsobené aterosklerózou. Jedná sa o stenoticko-obliterujúce postihnutie artérií dolných končatín. Periférne artériové ochorenie u pacientov s diabetes mellitus (DM) má nasledovné špecifiká: postihuje mladších pacientov, progresia ochorenia je rýchlejšia. U pacientov s diabetes mellitus má postihnutie artérií dolných končatín multisegmentálny charakter, typické je postihnutie krurálnych a pedálnych artérií. Ochorenie môže prebiehať asymptomaticky, prejavovať sa námaňovými bolesťami – klaudikáciami. Najzávažnejšie štádiá (pokojové bolesti, defekt na dolnej končatine) majú spoločné označenie **chronická končatinu ohrozujúca ischémiá** (CLTI – Chronic Limb-Threatening Ischemia).

Súčasne rozvinutá polyneuropatia dolných končatín môže u pacientov s diabetes mellitus zapríčiniť absenciu symptómov charakteru klaudikácií, resp. pokojových bolestí. Preto je u pacientov s DM diagnóza periférneho artériového ochorenia mnohokrát stanovená v závažnejšom štádiu. U týchto pacientov je nehojaci sa defekt často prvým prejavom periférneho artériového ochorenia DK.

Klasifikácie používané pre PAO dolných končatín sú založené na klinickej manifestácii (tab. 9.20 a tab. 9.21, s. 108).

III. a IV. štádium podľa Fontainea, resp. 4.–6. kategória podľa Rutherforda zodpovedajú stavu chronickej končatinu ohrozujúcej ischémiie.

Pre presnejšie zhodnotenie lokálneho nálezu na dolnej končatine u pacientov s chronickou končatinou ohrozujúcou ischémiou bola zavedená **Wifl klasifikácia** (tab. 9.22), ktorá zároveň umožňuje do určitej miery predpovedať

úspešnosť revaskularizácie a zhodnotiť riziko amputácie (tab. 9.23).

**Tab. 9.20 | Klasifikácia PAO DK podľa Rutherforda**

stupeň	kategória	klinický prejav
0	0	asymptomatický pacient
I.	1	mierne klaudikácie
I.	2	stredné klaudikácie
I.	3	závažné klaudikácie
II.	4	pokožová ischemická bolesť
III.	5	malé poškodenie tkaniva
III.	6	veľké poškodenie tkaniva

### 9.5.1 Diagnostika periférneho artériového ochorenia

Ako už bolo uvedené, u pacientov s diabetes mellitus môže periférne artériové ochorenie DK dlho prebiehať asymptomaticky. Preto je dôležité skriningové vyšetrenie, ktoré by sa u pacientov s DM malo vykonávať 1-krát ročne (tab. 9.24).

### 9.5.2 Liečba periférneho artériového ochorenia dolných končatín

Liečba pacientov s periférnym artériovým ochorením dolných končatín zahŕňa režimové opatrenia, medikamentóznú liečbu a revaskularizačné výkony.

**Tab. 9.21 | Klasifikácia PAO DK podľa Fontainea**

I. štádium – asymptomatické	subjektívne bez bolestí (môže byť pocit chladu a perestézie) objektívne prítomné odchýlky od normy (napr. šelesty nad veľkými tepnami)
II. štádium klaudikačné	bolesti končatín pri chôdzi, ustupujúce po zastavení IIa. klaudikačná vzdialenosť > 200 m IIb. klaudikačná vzdialenosť < 200 m IIc. klaudikačná vzdialenosť < 50 m
III. štádium pokojových bolestí	bolesť hlavne v noci v horizontálnej polohe, zmiernujúca sa po zvesení končatiny IIIa. členkový tlak > 50 mm Hg, prstový tlak > 30 mm Hg IIIb. členkový tlak < 50 mm Hg, prstový tlak < 30 mm Hg
IV. štádium trofických defektov	4a. ohraničené nekrózy 4b. šíriace sa nekrózy, flegmóna a gangréna

**Tab. 9.22 | Wifl klasifikácia chronickej končatinu ohrozujúcej ischémie.**

	skóre	popis
<b>W</b> rana (Wound)	0	bez rany (pokožová ischemická bolesť)
	1	malá povrchová rana distálne, bez gangrény
	2	hlbšia rana s odhalenou kosťou, kĺbom alebo šľachou gangréna obmedzená na prsty
	3	extenzívna hlboká ulcerácia, postihnutie päty extenzívna gangréna
<b>I</b> ischémia	0	ABI > 0,80; členkový tlak > 100; TBI > 60
	1	ABI 0,60–0,79; členkový tlak 70–100; TBI 40–59
	2	ABI 0,40–0,59; členkový tlak 50–70; TBI 30–39
	3	ABI < 0,40; členkový tlak < 50; TBI < 30
<b>fl</b> infekcia nohy (foot Infection)	0	bez symptómov/známok infekcie
	1	lokálna infekcia v rozsahu kože a podkožného tkaniva
	2	lokálna infekcia zasahujúca hlbšie štruktúry ako koža a podkožné tkanivo
	3	systémová zápalová reakcia

**Tab. 9.23 | Zhodnotenie 1-ročného rizika amputácie na základe Wifl klasifikácie**

	ischémia - 0				ischémia - 1				ischémia - 2				ischémia - 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	M	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

W – rana/Wound fl infekcia rany/foot Infection VL – veľmi nízke riziko/Very Low L – nízke riziko/Low M – stredné riziko/Medium H – vysoké riziko/High

Tab. 9.24 | Diagnostika periférneho artériového ochorenia dolných končatín

rizikové faktory a anamnéza	fajčenie cigariet
	artériová hypertenzia
	hyperlipoproteinémia/dyslipoproteinémia
	obvykle je prítomná aj iná makroangiopatia (ischemická choroba srdca, ischemická choroba mozgu)
	klaudikácie, bolesti (krč, tlak, pocit stiahnutia, únava) v lýtkach, alebo chodidlách pri námahe s úľavou po zastavení
(CAVE! ich intenzita môže byť modifikovaná súčasnou neuropatiou!)	chladné nohy
	v anamnéze ulcerácie, angioplastika alebo cievno-chirurgický zákrok
	retinopatia
	chronická choroba obličiek
fyzikálne vyšetrenie	chladná bledá alebo lividná koža na nohe
	oslabené alebo nehmatné periférne pedálne pulzácie na a. dorsalis pedis, a. tibialis posterior
	trofické zmeny na koži
meranie členkovo brachiálneho indexu (ABI)	ABI < 0,90 (80 % senzitivita a 95 % špecificita) u pacientov s DM limitované mediokalcinózou predkolenných tepien
meranie prstových tlakov (TBI)	suspektné symptómy ale normálne hodnoty ABI < 70
zobrazovacie metódy	duplexná sonografia
	MR/CT-angiografia
	digitálna subtrakčná angiografia

### 9.5.2.1 Medikamentózna liečba

U pacientov v štádiu klaudikačných bolestí sa odporúča tréning chôdze pod vedením inštruktora v trvaní 30–45 minút najmenej 3-krát týždenne s cieľom predĺženia klaudikačného intervalu (pravidelné cvičenie vedie k vzniku kolaterálneho cievneho riečiska).

Z liekov sa na ovplyvnenie klaudikačnej vzdialenosti v súčasnosti odporúčajú statíny, ktoré zároveň zlepšujú prognózu kardiovaskulárneho pacienta.

K doterajšej protidoštičkovej liečbe (kyselina acetylsalicylová, klopidogrel) pribudla liečba rivaroxabanom v dávke 2,5 mg 2-krát denne v kombinácii s anopyrínom 100 mg 1-krát denne. Ako ukázali výsledky štúdie COMPASS, táto liečba znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod ako aj výskyt vysokých amputácií.

Medikamentózna liečba na ovplyvnenie cirkulácie – naftidrofuryl, pentoxifylin, prostaglandíny, cilostazol, sulodexid majú len obmedzené dáta.

### 9.5.2.2 Revaskularizácia a ďalšie rekonštrukčné výkony

Revaskularizácia je indikovaná u všetkých pacientov s chronickou končatinou ohrozujúcou ischemiou, u ktorých je uskutočniteľná. Amputácia má byť zvažovaná až po vyčerpaní revaskularizačných možností.

Pacient s diagnostikovanou chronickou končatinou ohrozujúcou ischemiou by mal byť čo najskôr riešený tímom špecialistov (angiológ, cievny chirurg, intervenčný radiológ). Primárnym cieľom revaskularizácie (endovaskulárnej alebo chirurgickej) je zabezpečiť dostatočný prítok krvi do ischemických oblastí, a takto odstrániť bolesti

a zahojiť trofické zmeny alebo posunúť amputačnú líniu natoľko, aby bolo možné stav riešiť nízkou amputáciou.

Ku konzervatívnej liečbe pristupujeme vtedy, ak nie je možné vykonať revaskularizačný výkon, respektíve ak bol takýto výkon neúspešný.

Rozhodnutie o spôsobe revaskularizácie má byť výsledkom posúdenia rozsahu a lokalizácie artériového postihnutia v kontexte s celkovým stavom a komorbiditami pacienta.

Časť pacientov potrebuje na zhojenie rany opakované revaskularizačné výkony, a to už v priebehu 3 mesiacov. Preto sú po akejkoľvek revaskularizácii potrebné pravidelné kontroly efektu revaskularizácie až do zhojenia defektu na dolnej končatine.

**Endovaskulárne výkony** zahŕňajú najmä PTA (perkutánna transluminálna angioplastika), ev. PTA s primárnou implantáciou stentu, prípadne ďalšie špeciálne intervenčné postupy (subintimálna rekanalizácia, aterek-tómia a pod).

**Cievno-chirurgické rekonštrukčné výkony** zahŕňajú najmä periférne bypassy (femoropopliteálne, aortofemorálne, bypassy na pedálnych artériách).

### 9.5.2.3 Amputácia

Amputácia je indikovaná pri konzervatívne nezládnuteľnej progresii gangrény, septickej reakcii napriek antibiotickej liečbe. Vždy by mala byť snaha uchovať čo najväčšiu časť končatiny s možnosťou ortoprotetického riešenia.



## 9.6 Diabetická noha z pohľadu diabetológa

Emil Martinka

Diabetická noha je častou a medicínsky závažnou komplikáciou diabetes mellitus (DM) s významným sociálno-ekonomickým dopadom, ako aj dopadom na kvalitu života pacienta. Je najčastejšou (85 %) príčinou amputácií na dolných končatinách a spája sa s mortalitou na úrovni viacerých onkologických ochorení, resp. ich mortalitou ešte prevyšuje, čo zdôrazňuje nutnosť sa tejto problematike venovať a hľadať nové možnosti liečby. Podľa jednej zo štúdií autorov Armstrong et al predstavovala 5-ročná mortalita pacientov s neuropatickou ulceráciou 45 %, čo bolo viac než v prípade karcinómu prostaty (8 %), karcinómu prsníka či Hodgkinovho lymfómu (18 %). Ešte vyššia mortalita bola u pacientov, ktorí sa podrobili amputácii, tu predstavovala 47 % a u pacientov s ischemickou ulceráciou 55 %, čo bolo viac než pri karcinóme hrubého čreva 48 %. Podobne v systematickom prehľade autorov Jupiter et al bola 5-ročná mortalita pacientov s diabetickou ulceráciou približne 40 %. V nedávnej práci austrálskych autorov 5-ročná mortalita predstavovala 24,6 % a 10-ročná 45,4 %. Epidemiologické údaje o prevalencii a incidencii diabetickej nohy a o amputáciách pre diabetickú nohu sú v literatúre pomerne rôznorodé a aj v rovnakých krajinách sa líšia podľa regiónu. Diabetická noha sa v priebehu života môže rozvinúť až u 15 % pacientov s DM, s incidenciou 1–4 % a prevalenciou 2,3–10,5 % (tab. 9.25). Incidencia amputácií sa uvádza v rozsahu 0,25–1,8 % za rok, resp. 0,64–13,7/1 000 pacientov za rok (PR), najčastejšie však v rozsahu cca 2–5/1 000 ptr, pričom je vyššia u mužov a vo veku nad 60 rokov. V prevahe prípadov ide o neuropatické a neuroischemické ulcerácie.

Na Slovensku bolo podľa údajov NCZI v roku 2019 v diabetologických ambulanciách evidovaných 8 843 (prevalencia 2,4 %) pacientov s diabetickou nohou s defektom a viac ako 4 184 (prevalencia 1,13 %) pacientov s anamnézou amputácie pre diabetickú nohu. Ročnú incidenciu diabetickej nohy s léziou NCZI uvádza na úrovni 1 325 nových prípadov (3,20/1 000 PR) a ročnú incidenciu amputácií na úrovni 413 prípadov (1,30/1 000 PR).

Incidencia a prevalencia diabetickej nohy a amputácií pre diabetickú nohu na Slovensku sú teda porovnateľné s priemerom v európskych krajinách či USA (tab. 9.25). Priame porovnanie týchto údajov je však limitované viacerými potenciálnymi vplyvmi a rozdielmi.

### 9.6.1 Definícia a hlavné príčiny diabetickej nohy

Klinických definícií diabetickej nohy je viacero. Obvykle sa opisuje ako prítomnosť ulcerácií a iných deštruktívnych procesov alebo gangrény na nohe v dôsledku neuropatie alebo ischemie alebo iných dôsledkov postihnutia tkanív nohy v súvislosti s DM, ktoré môžu byť komplikované infekciou. Boulton, jeden z popredných autorov, definuje diabetickú nohu ako akúkoľvek patológiu, ktorá je priamym dôsledkom diabetu a jeho chronických komplikácií. Ako diabetická noha sa teda označuje aj stav s dokumentovaným postihnutím tkanív nohy v dôsledku DM bez poruchy kožného krytu, ktoré však riziko významne zvyšuje. Takýmito stavmi sú klinicky významná neuropatia, ischemia, deformity a deformácie nohy či trofické zmeny na koži. Rovnako definuje diabetickú nohu aj Slovenská diabetologická asociácia a Slovenská diabetologická spoločnosť, čo má význam aj z hľadiska preskripcie preventívnej obuvi pre pacientov s DM s cieľom prevencie rozvoja ulcerácií.

Medzi najčastejšie vrodené, resp. získané deformity a deformácie uplatňujúce sa pri rozvoji diabetickej nohy patria najmä ploché nohy, vysoký priehlavok, kladivkovité prsty, kostné prominencie, halluces valgus, obmedzená hybnosť kĺbov nohy, pazúrovité prsty a chybná biomechanika postoja a chôdze. Prejavy porúch výživy kože pre neuropatiu, ischemiu a nadmerné lokálne preťažovanie nôh, ktoré vedú k tvorbe ulcerácií, sú otlaky, suchosť kože, hyperkeratózy, ragády, fisúry, zarastajúce nechty, onychomykóza, interdigitálne macerácie a opuchy. Najčastejším provokujúcim faktorom a spúšťačom vzniku ulcerácie u diabetika je opakovaná traumatizácia nevhodnou obuvou.

Tab. 9.25 | Prevalencia a incidencia syndrómu diabetickej nohy na Slovensku v porovnaní s údajmi v literatúre

parameter	NCZI 2019 prevalencia (%)	NCZI 2019 incidencia n = počet nových prípadov n/1 000 pacientov/rok (% za rok)	štúdia NEFRITI-II 2018 prevalencia (%)	literatúra prevalencia (%)	literatúra incidencia n/1000/rok (%/rok)
diabetická noha s defektom	2,39	1 325 3,20 0,37	0,95	2,3–10,5 5,1 ČR	7/1 000 UK 1–4
amputačný výkon	1,13	413 1,17 0,17	0,85	1,23 ČR	0,25–1,8*

ČR – Česká republika NCZI – Národné centrum zdravotníckych informácií, zdrojové citácie UK – Spojené kráľovstvo/United Kingdom

\* napr. Švédsko 1,92 ženy – 1,97 muži/1 000 pacientov/rok vs 0,22–0,24 bez diabetu; UK 2,51/1 000 vs 0,11 bez diabetu, 0,64–5,25 vs 0,03–0,24 bez diabetu Rusko 2,1–13,7/1 000 USA 4–5/1 000

## 9.6.2 Klasifikácia

Diabetické ulcerácie delíme podľa dominujúcej príčiny na neuropatické (najčastejšie), ischemické a neuroischemické. Hlavné charakteristiky a rozdiely medzi neuropatickými a ischemickými ulceráciami sú uvedené na tab. 9.26.

V praxi najčastejšie používame klasifikáciu podľa Wagnera (tab. 9.27), ktorá vychádza z príčiny, rozsahu a charakteru ulcerácie a má aj prognostickú hodnotu. Podľa tejto klasifikácie sú ulcerácie Wagner 1 až Wagner 3 neuropatické a Wagner 4 a 5 ischemické ulcerácie. Určenie hĺbky a rozsahu defektu môže byť náročné vzhľadom na prítomnosť hyperkeratózy či nekrotického tkaniva, ktoré ho pokrývajú. Pre posúdenie reálneho rozsahu defektu je preto potrebné najskôr odstrániť prerastajúce vrstvy a podľa nálezu následne vykonať sondáž povrchu a okrajov defektu. Často, najmä v prípade infikovaných ulcerácií, sa využíva aj klasifikačný systém PEDIS (tab. 9.28, s. 112).

## 9.6.3 Chronické dlhodobé sa nehojace ulcerácie na nohách diabetikov

Charakteristickým medicínskym problémom diabetickej nohy je komplexnosť patofyziológie, zlyhanie/insuficencia reparačných procesov, zvýšená tendencia k infekcii hlb-

ších štruktúr s častou účasťou multirezistentných kmeňov baktérií, chronický zápal zaťažujúci a vyčerpávajúci organizmus, neodpovedanie na lokálnu liečbu a prechod do chronicity. Chronická hyperglykémia oslabuje imunitnú odpoveď a je tiež spúšťačom viacerých procesov, ktoré vedú k prozápalovému, prooxidačnému a prodegradatívne stavu. Medzi typické znaky chronických nehojajúcich sa defektov patria zvýšený obsah proteáz, zrýchlené starnutie buniek, zvýšená bakteriálna záťaž a tiež deficit rastových faktorov zúčastnených na hojení, ako sú PDGF, FGF, VEGF, EGF, NGF a GM-CSF, čo narúša prirodzený proces hojenia. Tkanivá nohy sú v dôsledku procesov, ako je glykácia, mikrobiálna infekcia, chronický zápal, neuropatia, angiopatia, ischemia, degradácia proteázami, funkčne aj anatomicky zmenené. Zmenená je aj kožná mikrobióta, resp. vzniká negatívne pôsobiaci mikrobiálny biofilm ulcerácie. Tieto dôsledky negatívne ovplyvňujú aj odpoveď na liečbu.

## 9.6.4 Možnosti lokálnej liečby chronických diabetických ulcerácií

Počas hojenia prechádza každá rana niekoľkými fázami, ktoré pre zjednodušenie je možné rozdeliť na fázu hemostázy, fázu zápalu s elimináciou infekcie (ak je prítomná) zjednodušene označovanú aj ako čistiaca fáza,

Tab. 9.26 | Hlavné diferenciálno-diagnostické charakteristiky neuropatického a ischemického defektu nohy

NEUROPATICKÝ DEFEKT	ISCHEMICKÝ DEFEKT
<b>anamnéza</b>	
dlhšie trvanie DM (> 10 rokov)	poruchy prekrvenia dolných končatín
prejavy neuropatie (strata protektívnej citlivosti)	prítomnosť aj iných makroangiopatických ochorení
prítomnosť aj iných mikroangiopatických komplikácií (nefropatia, retinopatia)	hyperlipoproteinémia
	artériová hypertenzia
	fajčenie
	anémia, polyglobúlia, zvýšená proagregačná a prokoagulačná pohotovosť krvi
<b>fyzikálny nález</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ noha teplá</li> <li>▪ koža ružová, suchá</li> <li>▪ periférne pulzácie hmatateľné</li> <li>▪ náplň dorzálnych vén zvýšená</li> <li>▪ defekty – zvyčajne lokalizované na stupaji v miestach zvýšeného tlaku (napr. nad výrastkami alebo deformitami kostí či kĺbov), oválne, pravidelné, s hyperkeratóznym valom a suchou spodinou; sú nebolestivé, a to aj pri lokálnom ošetrovaní nástrojmi</li> <li>▪ často je prítomná mediokalcinóza (RTG nohy a predkolenia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ noha je chladná</li> <li>▪ koža je bledá alebo lividná, v mieste defektu fialová, tmavo hnedo-červená až čierna; mumifikovaná čierna koža pri suchej gangréne je mimoriadne tuhá a tvrdá</li> <li>▪ periférne pulzácie sú hmatateľné len slabo, resp. vôbec</li> <li>▪ defekty – obvykle lokalizované akrálne (končeky prstov, medziprstné priestory, päta, laterálny okraj nohy, pod nechtami), mimoriadne citlivé, pri ošetrovaní už pri ľahkom dotyku nástroja; časté je pluzgierovité odlučovanie pokožky v okolí defektu, najmä v oblasti medzi prstami, na dorze nohy a na laterálnych okrajoch nohy</li> </ul>

Tab. 9.27 | Wagnerova klasifikácia diabetickej nohy

STUPEŇ	CHARAKTERISTIKA
0	neporušený kožný kryt, sú však prítomné rizikové faktory: zlá glykemická kontrola, periférna neuropatia so stratou alebo oslabenou ochrannou nervovou citlivosťou, fajčenie, deformity a deformácie nohy, kožné zmeny ako hyperkeratóza, periférne arteriálne ochorenie, anamnéza ulcerácií, amputácia, poruchy zraku, ochorenie obličiek (obzvlášť dialýza)
1	povrchová ulcerácia
2	ulcerácia v subkutánnom tkanive, siahajúca k šľachám, kĺbu, kosti, ale bez ich postihnutia
3	hlboká ulcerácia s abscesom, flegmónou, osteomyelitickým postihnutím kosti či kĺbu
4	lokalizovaná povrchová gangréna (napr. prst, päta)
5	gangréna väčšej časti nohy

proliferatívnu fázu alebo tiež fázu granulácie a epitelizácie a fázu remodelácie. V tab. 9.29 sú uvedené možnosti lokálnej liečby v jednotlivých štádiách hojenia. Ich výber závisí od typu defektu. Základom je vždy odľahčenie končatiny, dôsledný a pravidelný debridement a lokálna liečba, adekvátna liečba infekcie (bližšie v kap. 9.6.5, s. 114n), adekvátna metabolická kontrola, liečba ischémie (kap. 9.4, s. 103n, a kap. 9.5, s. 107n), neuroprotektívna liečba (kap. 9.3, s. 100n), liečba edému, výber vhodných krytí a zabezpečenie pravidelných prevázov.

Medzi základné výkony pri lokálnom ošetrovaní nekomplikovaných neuropatických defektov v štádiu čistenia, resp. eliminácie mikrobiálneho biofilmu, bez klinických prejavov infekcie, patria debridement a vlhké metódy krytia (TenderWet/HydroClean, Suprasorb) striedavo s nemacerujúcim a nevysušujúcim antimikrobiálnym krytím (Actisorb, Silvercel, Aquacel, Eclipse), tab. 9.29.

Pri klinických prejavoch infekcie postup závisí od jej závažnosti. Ťažká infekcia je indikáciou na hospitalizáciu a parenterálnu liečbu ATB, v úvode s empirickým výberom ATB (tab. 9.31, s. 115, a tab. 9.32, s. 116) s následnou úpravou podľa kultivácie a citlivosti s preferenciou odberu tkaniva zo spodiny a okrajov defektu. Jednoduchý ster tyčinkou nepostačuje. Obvykle je potrebná konzultácia chirurga, resp. angiológa pri prejavoch ischémie. Lokálna liečba okrem opakovaného debridementu (mechanický, enzymolytický, autolytický), zahŕňa antiseptické roztoky, lokálnu aplikáciu ATB, antimikrobiálne krytie s frekvenciou preväzu a výmeny krytia 1-krát denne. Efektívna môže byť aplikácia vzdušnej plazmy a exogénneho oxidu dusnatého (NO) s využitím prístroja Plazón, biologický debridement larvami bzučivky zelenej (tzv. maggot therapy), riadený podtlak – VAC (Vacuum

Assisted Closure) s preplachom a instiláciou antimikrobiálnych roztokov. Indikácia a princípy výberu celkovej ATB-liečby a rozhodovanie medzi konzervatívnou a chirurgickou liečbou sú opísané v kap. 9.6.5, s. 114n.

Pri miernej infekcii hospitalizácia obvykle nie je potrebná a postačuje podávanie ATB p.o. Pri stredne ťažkej infekcii potreba hospitalizácie závisí od zhodnotenia celkového stavu a potrebnej liečby, obvykle je však preferovanou a odporúčanou voľbou, obzvlášť v rizikovom teréne polymorbídneho pacienta. Efektivita lokálnej bežne dostupnej antibiotickej liečby pri miernej infekcii je podľa niektorých autorov sporná. Frekvencia prevázov 1-krát za dva dni.

V štádiu granulácie a epitelizácie neuropatických defektov sa uprednostňujú vlhké metódy krytia (TenderWet/HydroClean, Suprasorb) striedavo s prípravkami s obsahom medu austrálskych včiel, resp. manuka medu a manuka oleja (Actilite, Activon) a prípravky s obsahom kolagénu (Biopad, Suprasorb C), tab. 9.29. Pre intenzívnejšiu podporu granulácie sa používa liečba podtlakom. Pre podporu viaznucej epitelizácie sa ako veľmi efektívne používajú hojivé membrány z buniek kože (napr. živý kožný ekvivalent Apligraf pozostávajúci z fibroblastov a keratinocytov) alebo z amniovej membrány (napr. Amnioderm – lyofilizovaný transplantát z ľudskej amniovej membrány – dHAM), ktoré sa kladú priamo na okraje a spodinu rany, do ktorej uvoľňujú bioaktívne molekuly, ako sú rastové faktory, cytokíny/interleukíny, fibronektín, laminín, inhibítory metaloproteinázy, kolagén a iné latky podporujúce prirodzené hojenie. Podporný efekt na granuláciu a pre vytvorenie vhodného prostredia pre hojenie môžu mať lokálne podávané laktoferín a ďalšie látky obsiahnuté v krémoch s obsahom kozieho kolostra, preväzy s obsahom medu austrálskych včiel.

Tab. 9.28 | Klasifikácia ulcerácie diabetickej nohy podľa systému PEDIS

klasifikačný systém PEDIS				
kategória	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4
<b>postihnuté tkanivo/hĺbka</b>	povrchový nepenetrujúci hlbšie než do dermis	hlboký defekt penetrujúci pod dermu do subkutánnych štruktúr vrátane fascií, svalov alebo šliach	postihnuté všetky tkanivá nohy vrátane kosti alebo kĺbu (odkrytá kosť, sondáž kosti)	NA
<b>infekcia</b>	bez prejavov infekcie	infekcia obmedzujúca sa na kožu a subkutánne tkanivo (bez postihnutia hlbších štruktúr)	erytém > 2 cm plus jeden z náleзов opísaných pri stupni 2 (opuch, bolesť, teplo, výtok) alebo	akákoľvek infekcia nohy so systémovou zápalovou odpoveďou s aspoň 2 z nasledujúcich prejavov:
		bez celkových prejavov infekcie výskyt aspoň 2 z nasledujúcich prejavov:	infekcia hlbších tkanív než koža a subkutánne tkanivo (absces, osteomyelitída, septická artritída, fasciitída)	telesná teplota > 38 °C alebo < 36 °C
		lokálny opuch alebo indurácia	bez prejavov systémovej zápalovej reakcie	tachykardia > 90 tepov/min
		erytém 0,5–2,0 cm okolo defektu		tachypnoe > 20 dychov/min
		lokálna citlivosť alebo bolesť		paCO <sub>2</sub> < 32 mm Hg
		lokálne preteplenie		leukocytóza > 12 000 10 % nezrelých foriem
		purulentná sekrécia (hustá, opacitná až belavá či sangvinolentná sekrécia)		

Pri **ischemickom defekte (gangréne)** prognóza aj výber lokálnej liečby závisí od miesta, rozsahu a charakteru postihnutia. Lepšiu prognózu majú menšie, povrchové, suché, ohraničené neinfikované nekrózy, resp. gangrény, bez významnejšej zápalovej reakcie okolia, ktoré sa pri správne vedenej liečbe a lokálnom ošetrovaní môžu vyhojiť. Vždy je potrebná spolupráca s cievnym chirurgom, resp. intervenčným angiológom/radiológom, ktorý by mal uvážiť príslušný revaskularizačný výkon

na cievnom riečisku nohy (angioplastika, pedálny bypass a pod, [kap. 9.5](#), s. 107n), aby sa urýchlilo hojenie a zabránilo recidívam v budúcnosti. Podstatou konzervatívnej liečby je podpora prekrvenia ([kap. 9.4](#), s. 103n, a [kap. 9.5](#), s. 107n) antiagregačná liečba (kyselina acetylsalicylová – ASA, klopidogrel), resp. antikoagulačná liečba (rivaroxabam) a adekvátne metabolická kompenzácia (glykémia, cholesterol). Pri lokálnej liečbe sa uprednostňuje suchý antimikrobiálny preväz s obsahom povidon jodátu (napr. Inadine)

**Tab. 9.29 | Možnosti lokálnej liečby diabetickej nohy podľa fázy hojenia**

zápalová/čistiaca fáza (eliminácia infekcie)	podpora granulácie	podpora epitelizácie
odľahčenie končatiny		
<b>debridement:</b> – jednoduchý mechanický – chirurgický – osmotický (TenderWet) – enzymolytický (Fibrolan) – autolytický (Purilon, Hydrogel, Debricasan) – biologický (larvy bzučivky zelenej) <b>nekrektómnia</b> <b>chirurgická drenáž, resekcia, amputačný výkon</b>	vlhké preväzové techniky (TenderWet/HydroClean, Suprasorb) prípravky s obsahom kolagénu (Biopad, Suprasorb C)	vlhké preväzové techniky (TenderWet/HydroClean, Suprasorb) silikónové preväzy
<b>preväzy s antimikrobiálnymi vlastnosťami:</b> – alginát s obsahom striebra a aktívneho uhlia (Actisorb, Silvercel, Aquacel, Eclipse) – antimikrobiálne preväzy s obsahom povidon jodátu (Inadine, Betadine) – H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> – chlorhexidin – polyhexametylen biguanid (PHMB: Prontosan, Hydroclean, Suprasorb X) – kyselina chlórna (Nexodyn) – koncentrovaný neionický surfaktantový gel (Plurogel) <b>riadený podtlak</b> – VAC (Vacuum Assisted Closure) s možnosťou preplachu a instilácie antimikrobiálnych roztokov <b>aplikácia vzdušnej plazmy a NO (Plazón)</b>	VAC (Vacuum Assisted Closure) – terapia riadeným podtlakom	prípravky (preväzový materiál) s obsahom medu austrálskych včiel (Actilite, Activon) prípravky s obsahom kozieho kolostra
<b>lokálne ATB</b> (Garamycin, Framykoin, Ialugen)	aplikácia endotelových progenitorových buniek (obzvlášť pri ischémii tkanív nohy)	hojivé membrány z buniek kože (napr. živý kožný ekvivalent Apligraf) alebo z amniovej membrány – napr. Amnioderm – lyofilizovaný transplantát z ľudskej amniovej membrány (dHAM), ktoré do rany uvoľňujú bioaktívne molekuly podporujúce prirodzené hojenie
	granuláciu môže podporovať: – oxygenoterapia – aplikácia vzdušnej plazmy a NO (Plazón) – larvoterapia – hojivé membrány z buniek kože (napr. živý kožný ekvivalent Apligraf) alebo z amniovej membrány – napr. Amnioderm – lyofilizovaný transplantát z ľudskej amniovej membrány (dHAM), ktoré do rany uvoľňujú bioaktívne molekuly podporujúce prirodzené hojenie	„pinch skin grafting“ plastiky dermo-epidermálne kožné plastiky

Najčastejšími patogénmi u predtým neliečených ulcerácií s miernou až stredne ťažkou infekciou sú grampozitívne baktérie (G<sup>+</sup>) ako *Staphylococcus aureus* a beta-hemolytické streptokoky. Závažné chronické alebo v minulosti už liečené infekcie sú obvykle polymikrobiálne a zahŕňajú mixtúru aeróbných G<sup>+</sup>, G<sup>-</sup> (napr. *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*) a anaeróbných organizmov (napr. *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* a *Peptostreptococcus*). Defekty/ulcerácie bez dôkazu infekcie mäkkých tkanív alebo kosti nevyžadujú antibiotickú liečbu. Mnohé diabeticke defekty v dôsledku zlyhania reparačných procesov prechádzajú do chronicity. Pre chronické nehojace sa defekty sú charakteristické: funkčné aj anatomické zmeny tkanív (glykácia), urýchlené starnutie buniek, mikrobiálny biofilm, zvýšená bakteriálna záťaž, infekcia, oslabená imunitná odpoveď, prozápalový, prooxidačný, prodegradatívny stav (dôsledky hyperglykémie), zvýšený obsah proteáz, deficit rastových faktorov, rezistencia na ATB, čo vedie k strate odpovede na liečbu

*Pozn.:* Mnohé uvedené postupy a prípravky prejavujú viaceré účinkov, antimikrobiálne a súčasne stimulujuce hojenie. Obvykle sa využívajú viaceré prístupy súčasne, ktoré sa navzájom podporujú napr. pri degradácii bakteriálneho biofilmu, na stimuláciu granulácie a pod.



s postupnou, resp. jednorazovou nekrektómiou. Pre komplexné čistenie spodiny je okrem mechanického debridementu možné (a z pohľadu našich skúseností efektívne) použiť aj aplikáciu NO a enzymolytický debridement (tab. 9.29, s. 113) podľa indikácie spolu s lokálnou aplikáciou ATB a antiseptickými roztokmi. Pri hlbších defektoch s odhalenou kosťou, kĺbom alebo šľachou, alebo pri prejavoch infekcie (flegmóna, vlhká infikovaná gangréna, laboratórne parametre zápalu) je indikovaná celková cieleňá ATB-liečba a chirurgická liečba (kap. 9.7, s. 119n). Pri extenzívnych (Wagner 5), šíriacich sa nejasne ohraničených a infikovaných gangrénach je okrem ATB-liečby indikované chirurgické a cieveno-chirurgické riešenie (revascularizačný výkon). Problematika ischemických ulcerácií je podrobnejšie rozpísaná v kap. 9.4 (s. 103n) a kap. 9.5 (s. 107n), chirurgická liečba v kap. 9.7 (s. 119n). Liečba infekcie a zápalu je opísaná v kap. 9.6.5.

**Charcotova osteoartropatia.** V akútnom štádiu musí byť liečba zahájená čo najskôr, aby sa predišlo neskorším deformáciám nohy a fraktúram. Základom liečby je snaha o maximálne odľahčenie končatiny (sadrová fixácia,

semirigidná kontaktná fixácia, špeciálne ortézy, používanie bariel), často počas 3–6 mesiacov s postupnou rehabilitáciou. Význam má aj antiresorpčná liečba bisfosfonátmi. Pri bolestiach sa podávajú analgetiká. Pri RTG-znakoch patologických fraktúr trvá hojenie 2-krát dlhšie ako pri bežných zlomeninách. Dôsledkom sú deformácie nohy s následným zvýšeným rizikom tvorby chronických recidivujúcich defektov. Dôležitou súčasťou liečby a prevencie je špeciálna ortoprotetická obuv. Možnosti chirurgickej liečby sú podrobne uvedené v kap. 9.7 (s. 119n).

Pri všetkých typoch defektov, v prípade potreby amputačného riešenia by táto mala byť čo najšetrnejšia, s možnosťou ortopedického doriešenia.

### 9.6.5 Liečba infekcie diabetickej nohy

Infekcie diabetickej nohy sú časté a zvyšujú morbiditu aj mortalitu pacientov. Zásadným spôsobom spomaľujú hojenie ulcerácie a zvyšujú riziko amputácie. Podľa závažnosti ich delíme na ľahké stredne ťažké a ťažké (tab. 9.30). U pacientov s DM je potenciálne závažná každá in-

**Tab. 9.30 I WGDF klasifikácia infekcie diabetickej nohy a jej diagnostický manažment\***

infekcia: (aspoň 2 z prejavov: lokálny opuch/indurácia, erytém > 0,5 cm okolo rany (ulcerácie), lokálna citlivosť/bolesť, zvýšená lokálna teplota kože, purulentná sekrécia)			
vylúčenie iných príčin zápalu kože: trauma, dna, Charcotova osteoartropatia, fraktúra, trombóza, venostatické ochorenie			
klasifikácia závažnosti infekcie diabetickej nohy	charakteristika	rozsah vyšetrení pre posúdenie závažnosti a monitorovania progresu infekcie	kultivácia, citlivosť a ATB-liečba
bez infekcie	žiadne lokálne ani systémové prejavy infekcie		ak klinický obraz nepoukazuje na infekciu, odber nie je potrebný, nakoľko stav nevyžaduje ATB-liečbu
mierna	infekcia bez systémovej manifestácie postihujúca iba povrchové tkanivá (koža, subkutánne tkanivo, nie hlbšie tkanivá); prítomný erytém presahuje okraj rany < 2 cm	kompletný krvný obraz RTG (abnormality kostí, nález plynu v tkanivách, cudzie teleso?) markery zápalu (CRP, FW, prokalcitonín)	pri všetkých adekvátne diagnostikovaných infekciách diabetickej nohy/ulcerácie by sa mala vyšetriť kultivácia, aby sa zistili príslušné patogény a stanovila sa citlivosť na ATB
stredne ťažká	infekcia bez systémovej manifestácie postihujúca aj hlbšie tkanivá než koža a podkožie (šľacha, sval, kĺb, kosť); prítomný erytém presahuje okraj rany > 2 cm	MRI, leukoscintigrafia (ak je u pacienta prítomnosť osteomyelitídy neistá, alebo pred plánovaným chirurgickým výkonom)	lepšiu a špecifickejšiu informáciu poskytujú vzorky tkaniva odobraté kyretážou alebo biopsiou než bežné stery z povrchu ulcerácie; pri osteomyelitíde poskytujú kultivácia z kosti presnejšiu informáciu o patogénoch a spravidla preukazuje menej patogénov než kultivácia z mäkkých aj hlbokých odberov
ťažká	prítomnosť alebo nález systémovej zápalovej reakcie (horúčka > 38 °Celsia alebo teplota <36 °Celsia, tachykardia > 90/min, tachypnoe > 20/min, leukocytóza > 12 000 alebo < 4 000/mm <sup>3</sup> alebo > 10 % nezrelých foriem, vysoké CRP)	definitívna dg. osteomyelitídy vyžaduje aseptický odber tkaniva kosti (počas chirurgického zákroku alebo perkutánne); nález pozitívnej kultúry alebo histologický dôkaz zápalu a nekrózy (najlepšie oboch) sú kritériom štandardnej diagnózy osteomyelitídy	hemokultúry sa využívajú u pacientov s prejavmi sepsy
<b>osteomyelitída:</b> podľa IWDGF 2020 nie je súčasťou delenia na ľahkú, stredne ťažkú alebo ťažkú infekciu, ale je samostatnou entitou	stredne ťažká alebo ťažká infekcia zasahujúca kosť	<i>Pozn.:</i> Viditeľné a sondovateľné kosti hovoria v prospech podozrenia na osteomyelitídu u pacientov s diabeticou nohou. Osteomyelitída je nepravdepodobná pri normálnej sedimentácii (FW), naopak, FW > 70/hod mm podporuje podozrenie na osteomyelitídu.	

\*Upravené podľa Lipsky BA et al. IWGDF guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. Diabet Metab Res Rev. In press. Dostupné z WWW: <<http://www.iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/05-IWGDF-infection-guideline-2019.pdf>>. Boulton AJM et al. Diagnosis and management of diabetic foot infections. 2019 by the American Diabetes Association. Bader MS et al. Diabetic Foot Infection. American Family Physician 2008; 78(1).



fekcia. V rámci infekcií nohy sa vyskytujú defekty od povrchových paronychii až po hlboké ulcerácie zasahujúce kosti. Typy infekcií zahŕňajú celulitídu, myozitídu, absces, nekrotizujúcu fascitídu, septickú artritídu, tendinitídu a osteomyelitídu.

Najčastejšími patogénmi u predtým neliečených ulcerácií s miernou až stredne ťažkou infekciou sú grampozitívne baktérie (G<sup>+</sup>), ako *Staphylococcus aureus* a *beta-hemolytické streptokoky*. Závažné, chronické alebo v minulosti už liečené infekcie sú obvykle polymikrobiálne a zahrňajú mixtúru aerobných G<sup>+</sup>, G<sup>-</sup> (napr. *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*) a anaeróbných organizmov (napr. *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* a *Peptostreptococcus*). Anaeróbne baktérie sú obvykle súčasťou zmiešanej infekcie u pacientov s ischemiou nohy alebo gangrénov. Meticilín-rezistentný *S. aureus* (MRSA) je zas najčastejší patogén u pacientov, ktorí boli predtým hospitalizovaní, alebo ktorí dostávali

ATB. Infekcia MRSA sa však môže objaviť aj bez prítomnosti uvedených rizikových faktorov.

Diagnóza infekcie diabetickej nohy sa zakladá na klinických prejavoch, laboratórnych markeroch zápalu, mikrobiologickom vyšetrení a výsledkoch pomocných zobrazovacích vyšetrení (tab. 9.30).

Pri všetkých adekvátne diagnostikovaných infekciách diabetickej nohy/ulcerácie by sa malo zrealizovať vyšetrenie na kultiváciu, aby sa identifikovali príslušné patogény a stanovila sa citlivosť na antibiotiká (ATB). Lepšiu a špecifickejšiu informáciu poskytujú vzorky tkaniva odobraté kyretážou alebo biopsiou než bežné stery z povrchu ulcerácie. Pri osteomyelitide poskytuje kultivácia z kosti presnejšiu informáciu o patogénoch než kultivácia z mäkkých tkanív, hoci aj z hlbokých odberov. Optimálnou metódou odberu nekontaminovaných vzoriek kosti je chirurgická alebo perkutánna kostná biopsia.

Tab. 9.31 | Empirický výber antibiotík pri liečbe infekcie diabetickej nohy\*

závažnosť infekcie	trvanie liečby	podávanie	výber antibiotika
mierna infekcia (mäkké tkanivá)	ambulantná liečba 1–2 týždne	perorálne	<p>empirické zameranie na kožnú flóru vrátane streptokokov a <i>Staphylococcus aureus</i>: cefalexín, dikloxacilín, amoxicilín/klavulanát alebo klindamycín</p> <p>pri podozrení na infekciu meticilín rezistentným <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA): klindamycín, trimetoprim/sulfametoxazol, doxycyklín alebo linezolid</p> <p>pri podozrení na gramnegatívne aeróby alebo anaeróby: trimetoprim/sulfametoxazol + amoxicilín/klavulanát klindamycín + fluórchinolón (ciprofloxacín, levofloxacín, moxifloxacín)</p> <p>pri alergii alebo intolerancii beta-laktámových ATB: klindamycín, fluorochinolony, makrolidy, doxycyklín, trimetoprim/sulfametoxazol</p> <p>pri nedávnej expozícii ATB: amoxicilín/klavulanát, ampicilín/sulbaktam trimetoprim/sulfametoxazol fluórchinolóny (ciprofloxacín, levofloxacín, moxifloxacín)</p>
stredne ťažká alebo ťažká	<p>hospitalizácia 2–4 týždne; v prípade osteomyelitídy 4–6 týždňov (12 týždňov)</p> <p>ATB-liečba osteomyelitídy tab. 9.32, s. 116</p>	parenterálne alebo perorálne	<p>empirické zameranie – streptokoky, MRSA, aeróbnne gramnegatívne organizmy, bacily a anaeróby: MRSA: vankomycín, linezolid, daptomycín, trimetoprim/sulfametoxazol, doxycyklín</p> <p>gramnegatívne aeróbnne organizmy a anaeróby: ampicilín/sulbaktam, piperacilín/tazobaktam, meropenem, ertapenem, alternatívne ceftriaxon, cefepím, ciprofloxacín, levofloxacín, moxifloxacín alebo aztreonam + metronidazol</p> <p>pri ischemii, nekróze, tvorbe plynu: klindamycín + metronidazol, ampicilín/sulbaktam, amoxicilín/klavulanát, piperacilín/tazobaktam, ertapenem, imipenem, meropenem, ceftriaxon + klindamycín alebo metronidazol</p> <p>macerované ulcerácie: piperacilín/tazobaktam, dikloxacilín + ceftazidím alebo + ciprofloxacín, imipenem, meropenem</p> <p>pri nedávnej expozícii ATB: piperacilín/tazobaktam, ceftriaxon, ceftazidím, cefepím, ertapenem</p>

\*Upravené podľa: Lipsky BA et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev 2020, 35(S1): e3280. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/dmrr.3280>>. Lipsky BA, Uckay I. Treating Diabetic Foot Osteomyelitis: A Practical State-of-the-Art Update. Medicina 2021, 57(4). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/medicina57040339>>. Bronze MS et al. Diabetic Foot Infections Medication. Dostupné z DOI: <<https://emedicine.medscape.com/article/237378-medication>>. Barwell ND et al. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. Int J Clin Pract 2017; 71: e13006. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/ijcp.13006>>.

Hemokultúry sa využívajú u pacientov s prejavmi sepsy. Nedávne štúdie s použitím molekulárnych mikrobiologických (genotypových) techník preukázali, že v porovnaní so štandardným fenotypovým mikrobiologickým vyšetrením sa zisťuje podstatne viac mikroorganizmov rôznych druhov (obzvlášť anaeróby). Nejasnou zostáva otázka, či je klinicky prospešné smerovať ATB liečbu proti všetkým identifikovaným mikroorganizmom, z ktorých mnohé nie sú klasickými patogénmi.

Infekcia môže veľmi rýchlo progredovať, a preto kým sa čaká na kultiváciu, je často potrebné zahájiť empirickú ATB-liečbu. Pri infekciách, ktoré nie sú ťažké a neprebiehajú vo zvýšene rizikovitom teréne, za ktorý považujeme chronickú infekciu, predošlú a opakovanú ATB-liečbu, rezistenciu na ATB, opakované hospitalizácie z dôvodu diabetickej nohy, ischémiu (gangrénu, neuropatiu) postačuje často ATB-liečba s užším spektrom proti kmeňom *Staphylococcus* a *Streptococcus* podávané ambulantne p.o. Pri ťažších infekciách a pri infekciách v rizikovitom teréne je vhodnejší výber širokospektrálnych ATB a hospitalizácia pacienta. U klinicky stabilných pacientov pri už prebiehajúcej ATB-liečbe je s cieľom predísť falošnej negativite vhodné dočasne prerušiť podávanie ATB pred kultivačným vyšetrením. Pri ťažkých infekciách sa liečba ATB obvykle začína parenterálne (počas niekoľkých dní) a pokračuje sa v perorálnom podávaní. Pri výbere a podávaní ATB je v súlade s SPC potrebné myslieť na možnú alergiu, nežiaduce účinky, interakcie, potenciálnu toxicitu (nefrotoxicitu, hepatotoxicitu,

neurotoxicitu). Pre negatívny vplyv na črevnú mikroflóru sa odporúča podávať súčasne probiotiká. Pri empirickej liečbe je potrebné, aby lekár sledoval klinickú odpoveď pacienta a po získaní výsledkov kultivácie liečbu adekvátne upravil. Tab. 9.31, s. 115, a tab. 9.32 zobrazujú empirický výber antibiotík podľa charakteru infekcie.

Empirická ATB-liečba závisí od lokalizácie a závažnosti infekcie. Pri **miernej infekcii mäkkých tkanív** postačuje perorálna ambulantná ATB-liečba v trvaní 1–2 týždne. Voľbou sú amoxicilín/klavulanat (Augmentín, Amoksilav, Medoclav, Megamox, Betaklav, Penlac), cefalexín (Ospexin), klindamycín (Dalacin, Klimicin), doxycyklín (Deoxymykoin, Doxyhexal) alebo sulfametoxazol/trimetoprim (*Biseptol*). Pri **stredne ťažkej infekcii mäkkých tkanív v teréne zvýšeného rizika polymikrobiálnej infekcie a rezistencie** (t. j. infekcie v teréne chronickej ulcerácie, s opakovanou ATB-liečbou, opakovanou hospitalizáciou z dôvodu diabetickej nohy, alebo prítomnosťou ischémie/gangrény a neuropatie), trvá ATB-liečba 2–4 týždne s perorálnou alebo parenterálnou aplikáciou ATB. Voľbou sú ampicilín/sulbaktam (Unasyn, Bitammon), ceftriaxon (Ceftriaxon) plus klindamycín alebo metronidazol (Efloran, Entizol), levofloxacin (Levofloxacin) alebo ciprofloxacín alebo moxifloxacin (Avelox, Moloxin) plus klindamycín, meropenem, ertapenem (Invanz).

Pri **ťažkých infekciách** ATB-liečba trvá 2–4 týždne, resp. podľa odpovede na liečbu. V úvode liečby sa ATB podávajú parenterálne následne p.o. Voľbou môže byť ciprofloxacín (Ciprofloxacín, Medociprin, Ciprinol, Ciplox, Cip-

Tab. 9.32 | Empirický výber antibiotík pre liečbu osteomyelitídy diabetickej nohy\*

závažnosť infekcie	patogén	výber možných ATB
mierna	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilín senzitívny (MSSA) <i>Streptococcus spp.</i>	levofloxacin amoxicilín/klavulanát cefalexín dikloxacilín klindamycín
	meticilín-rezistentný <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	doxycyklín trimetoprim/sulfametoxazol
stredne ťažká/ťažká	MSSA; <i>Streptococcus spp.</i> enterobacteriaceae obligátne anaeróby	ertapenem ampicilín-sulbaktam imipenem-cilastatin (iné karbapenémy) levofloxacin alebo ciprofloxacín + klindamycín moxifloxacin ceftriaxon
	MRSA	linezolid tigecyklín vankomycín daptomycín
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	piperacilín-tazobaktam
	MRSA, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , anaeróby	vankomycín + piperacilín-tazobaktam, alebo ceftazidím, cefepím, alebo ertapenem, imipenem, meropenem

\*Upravené podľa: Lipsky BA, Uckay I. Treating Diabetic Foot Osteomyelitis: A Practical State-of-the-Art Update. *Medicina* 2021, 57(4). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/medicina57040339>>.

Pozn.: Pri výbere ATB je potrebné uvážiť alergiu, nežiaduce/toxické účinky, podľa SPC liekov komorbiditu, predošlé hospitalizácie a predošlú liečbu ATB a pod.

rolon) + klindamycín, piperacilín/tazobaktam (Piperacilin/Tazobactam), imipenem/cilastatin (Imipenem/Cilastatin), vancomycin + ciprofloxacín + metronidazol a ďalšie.

**Infekcia kostí alebo kĺbov.** Tradičný prístup u pacientov s DM a osteomyelitídou nohy bol chirurgický – amputácia. Jeho výhodou je, že sa priamo odstraňujú nekrotické a infikované kosti a iné postihnuté tkanivá. Tento prístup sa však spája aj s biomechanickými zmenami na chodidle a následnými zmenami v rozložení tlakov a rizikom reulcerácií na iných miestach nohy a tiež s výrazným zhoršením kvality života. Aktuálne sa preto, ak to situácia umožňuje, uprednostňuje tzv. konzervatívna chirurgia – odstránenie nekrotickej (a z veľkej časti infikovanej) kosti a mäkkých tkanív bez amputácie akejkoľvek časti chodidla, s akceptovateľnou mierou rekurencie infekcie cca 4,6 % a odhadovanou využiteľnosťou u takmer polovice pacientov s osteomyelitídou diabetickej nohy. Najkonzervatívnejším prístupom je liečba ATB, tá sa však zasa môže združovať s vyššou mierou reulcerácií (často na

rovnakom mieste), a je preto limitovanou voľbou pri určitých stavoch a za určitých okolností. Podľa niektorých štúdií v prípade miernych a stredne závažných neischemických neuropatických ulcerácií prednej časti chodidla (nohy) komplikovaných osteomyelitídou, môže byť ATB-liečba rovnako efektívna ako liečba chirurgická. V porovnávacích štúdiách neboli zaradení pacienti s osteomyelitídou strednej alebo zadnej časti nohy, s ťažkou infekciou, šíriacou sa infekciou mäkkých tkanív, nekrózou, ischémiou dolných končatín, alebo zmenami v rámci Charcotovej osteoartropatie. Výber postupov a ich kombinácia preto vždy závisí od konkrétnej situácie a vyžaduje skúsenosti. Naznačuje ho **tab. 9.33**. Trvanie liečby ATB závisí od prítomnosti, resp. neprítomnosti reziduálneho infikovaného tkaniva. Ak je prítomná infikovaná mŕtva kosť, je možné použiť schémy ATB uvedené v **tab. 9.32** v trvaní 8–12 týždňov (v úvode i.v., následne p.o.). Ak je prítomná infikovaná, ale živá kosť, je možné použiť schémy ATB (intravenózne a následne perorálne) uve-

**Tab. 9.33 | Charakter infekcií diabetickej nohy, pri ktorých by mohla postačovať liečba ATB a pri ktorých je potrebná chirurgická liečba\***

antibiotická liečba	chirurgická liečba
nekomplikovaná osteomyelitída prednej časti nohy (chodidla), ak je realizovateľná biopsia kosti	ťažká infekcia, nekrotizujúca infekcia, gangréna, šíriaca sa infekcia mäkkých tkanív alebo deštrukcia obalu mäkkých tkanív, kompartment syndróm, hlboký absces
vysoká pravdepodobnosť zlej pooperačnej biomechaniky nohy	infekcie spojené s výraznou nekrózou kostí alebo progresívnou deštrukciou kosti napriek liečbe ATB
pacienti, ktorí sú pre chirurgické riešenie príliš rizikovní/labilní	osteomyelitída spojená s deformáciami alebo biomechanickými poruchami, ktoré sú chirurgicky korigovateľné
	infekcia patogénmi, ktoré sú rezistentné na dostupné ATB

*Pozn.:* Výber a liečba pomocou ATB je často limitovaná rezistenciou. Za vyliečenú možno považovať osteomyelitídu po uplynutí doby približne 1 roka po liečbe.

\*Upravené podľa Lipsky BA et al. IWGDF guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. Diabet Metab Res Rev. In press. Dostupné z WWW: <<http://www.iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05-IWGDF-infection-guideline-2019.pdf>>. Boulton AJM et al. Diagnosis and management of diabetic foot infections. 2019 by the American Diabetes Association. Bader MS et al. Diabetic Foot Infection. American Family Physician 2008; 78(1).

**Tab. 9.34 | Základy edukácie pacienta**

#### denná samokontrola nôh

viackrát denne: ráno, večer a vždy po vyzutí topánok, podľa potreby s použitím zrkadla a pomocou rodinných príslušníkov, pátrať po impresiách z obuvi, začervenaníach či iných zmenách farby kože

pátrať po hyperkeratózach a prasklinách na koži, zarastených nechtoch, otlakoch, maceráciách a prejavoch plesňového postihnutia (najmä v medzipsťových priestoroch a na stupaji)

denné prehmatanie obuvi zvnútra (všímať si nerovnosti v topánke)

#### denná hygiena a samoošetrovanie

aspoň 1-krát denne vymeniť ponožky, 2-krát denne hygiena nôh: umyť vo vlažnej vode neдрáždivým mydlom, následne dobre osušiť, zvlášť medzi prstami, nohy precvičiť a podľa potreby ošetriť protiplesňovým zásypom alebo krémom; teplota vody nesmie byť ani horúca, ani studená

denné odstraňovanie hyperkeratóz pemzou; prevlhčenie kože hydratačným krémom

správna pedikúra (strihanie nechtoch), krémovanie pri suchosti kože (nie medzi prstami)

nechodiť naboso, používať ponožky bez švov a vyhovujúcu obuv

#### príznaky zápalu (infekcie) a tvorby ulcerácie

pacient by mal poznať príznaky zápalu a tvorby defektu – zmeny farby, opuchy, pluzgiere, praskliny, poranenia a pod; tieto nálezy nepodceňovať a čo najskôr vyhľadať lekára!

#### obuv

obuv by mala byť kožená alebo z iného pevného a vzdušného materiálu, bez podpätku, pružná, s dostatočne vysokou a správne vytvarovanou tlak absorbujúcou vložkou, noha by mala byť fixovaná šnurovaním

priestor pre prsty (šírka a výška topánky) by mal umožňovať voľný pohyb

obuv nesmie stláčať a deformovať nohu, noha sa v topánke nesmie kĺzať (príkladom nesprávnej obuvi sú lodičky na vysokom podpätku s fixáciou nohy popruhmi)

dené v tabuľke v trvaní 4–6 týždňov. Ak je prítomné len mäkké reziduálne infikované tkanivo, je možné použiť schému ATB (i.v. alebo p.o.) uvedené v tabuľke v trvaní 2–4 týždne. Ak nie je prítomné reziduálne infikované tkanivo, je možné použiť schému ATB (i.v. alebo p.o.) uvedené vyššie v trvaní 1–2 týždne. Paralelnou súčasťou liečby je lokálne ošetrovanie – debridement alebo extenzívnejšia resekcia kosti a mäkkých tkanív.

U pacientov s komplikovanou infekciou, ako je kompartment syndróm, nekrotizujúca fasciitída alebo plynová gangréna, je potrebný urgentný chirurgický zákrok.

### 9.6.6 Celková a podporná liečba

Okrem optimalizácie glykemickej/metabolickej kontroly a odľahčenia končatiny (vhodná obuv, barle, invalidný vozík) je potrebná podporná neuropatická liečba (kap. 9.3, s. 100n) a liečba ischémie (kap. 9.4, s. 103n, a kap. 9.5, s. 107n). Liečbe infekcie pomocou ATB sa venuje kap. 9.6.5, s. 114n.

### 9.6.7 Edukácia

Následná starostlivosť pri všetkých typoch defektov zahŕňa edukáciu (tab. 9.34, s. 117) a dispenzarizáciu (tab. 9.35). Edukácia sa zameriava na samovyšetrovanie a samošet-

**Tab. 9.35 | Rozsah vyšetrení nôh pri jednotlivých návštevách a frekvencia kontrol podľa rizika**

riziková kategória	rizikový profil	frekvencia kontrol nálezu na nohách na diabetologickej ambulancii, resp. na špecializovanom pracovisku	rozsah a náplň vyšetrení
0	bez klinického nálezu neuropatie, ischémie a významných deformít a deformácií nohy bez porúch výživy kože	pri každej návšteve diabetologickej ambulancie, minimálne však 1-krát ročne	riziková anamnéza (fajčenie, predošlé ulcerácie, amputácie, revaskularizačná liečba, renálna insuficícia, retinopatia, ischemická choroba srdca a pod) komplexné vyšetrenie nôh pre identifikáciu rizikových faktorov: – vyšetrenia na prítomnosť neuropatie (kap. 9.3, s. 100n) – vyšetrenia na prítomnosť ischémie (kap. 9.4, s. 103n, a kap. 9.5, s. 107n) – pátranie po vrodených a získaných deformitách a deformáciách ako ploché nohy, vysoký priehlavok, kladivkové prsty, kostné prominencie, haluces valgii, obmedzená hybnosť kĺbov nohy, pazúrovité prsty, chybná biomechanika postoja a chôdze pátranie po poruchách výživy kože (hyperkeratózy, otlaky, ragády, fisúry, ulcerácie, interdigitálne macerácie) opuchy, onychomykóza, zarastajúce nechty a pod. edukácia zameraná na samovyšetrovanie a samošetrenie nôh
1	patologický nález pri vyšetrení dotykovej alebo vibračnej citlivosti poruchy výživy súvisiace neuropatiou dobrá palpácia periférnych pulzácií ABI > 0,8 bez významnejších deformácií a deformít nohy	pri každej návšteve, minimálne však 3-krát ročne (diabetologická ambulancia)	ako v kategórii rizika 0 liečba neuropatie (kap. 9.3, s. 100n) preventívna obuv
2	patologický nález pri vyšetrení dotykovej alebo vibračnej citlivosti nehmatateľné pulzácie periférnych artérií ABI < 0,8 prítomnosť významných deformácií a deformít nohy (valgózne haluxy, kladivkovité prsty, prominencia metatarzálnych hlavičiek, Charcotova osteoartropatia a pod)	4-krát ročne diabetologická ambulancia 1-krát ročne na špecializovanom pracovisku, resp. podľa odporúčania	ako pri kategórii 0 a 1 liečba neuropatie (kap. 9.3, s. 100n) manažment ischémie v spolupráci s angiológom, cievny chirurgom, invazívnym angiológom, invazívnym radiológom (angiologické vyšetrenie, zobrazovacie cievne vyšetrenie, liečba ischémie – cvičenie, farmakologická liečba, revaskularizačná liečba), kap. 9.4, s. 103n, a kap. 9.5, s. 107n konzultácia, resp. paralelné vedenie pacienta v podiatrickom centre multidisciplinárny prístup (podiatier, ortoprotetik, neurológ, angiológ, dermatológ, príp. ďalšie odbory) ortopedické korekcie
3	predošlé ulcerácie alebo amputácia	4-krát ročne diabetologická ambulancia 2-krát ročne na špecializovanom pracovisku, resp. podľa odporúčania	ako pri kategórii 2 Pri všetkých kategóriách včasné rozpoznanie a liečba ulcerácií podľa typu a štádia.

Pozn.: Riziko zvyšuje prítomnosť závažných komorbidít (ischemická choroba srdca, ischemická choroba mozgu, chronická choroba obličiek, ochorenia pečene, poruchy zraku, poruchy imunity a pod)

rovanie dolných končatín s cieľom prevencie, ale aj spolupráce pacienta pri liečbe diabetickej ulcerácie. V tab. 9.34, s. 117, sú uvedené aj hlavné požiadavky na vhodnú preventívnu obuv. Preventívna obuv je dostupná na predpis v špecializovaných lekárňach a výdajniach zdra-

votníckych pomôcok. V prípade potreby špeciálnej obuvi je dôležitá spolupráca s ortoprotetickým pracoviskom. Rovnako dôležitá je aj správna rehabilitácia pacienta a prevencia relapsov.

## 9.7 Chirurgická liečba diabetickej nohy

Edward Huľo

Za uplynulých 20 rokov stúpla celosvetová incidencia diabetu 3-násobne (zo 151 na 425 miliónov osôb) a spolu s ňou významne stúpla aj incidencia (2 %) a prevalencia (7 %) diabetickej ulcerácie, ktorá je hlavnou príčinou hospitalizácie a komplikácií u diabetikov. Diabetická ulcerácia (DFU – Diabetic Foot Ulceration) vedie k závažným medicínskym, finančným a sociálnym dôsledkom nielen pre pacientov, ale aj pre ich rodiny a spoločnosť ako celok. Vzniká u každého štvrtého diabetika a u štvrtiny z nich spôsobuje invalidizáciu, zhoršenie kvality života, zvyšuje riziko amputácie, morbiditu a mortalitu. Mortalita diabetikov s diabeticou ulceráciou je významne vyššia ako u diabetikov bez ulcerácie a je dokonca vyššia ako u niektorých nádorových ochorení.

### DFU-mortalita:

- 5-ročná mortalita 22 % vs 3 % bez DFU
- 10-ročná mortalita 71 % vs 5 % bez DFU
- priemerné prežívanie 7,72 rokov vs 12,6 rokov

K mortalite prispieva najmä trvanie diabetu > 10 rokov, nefropatia a nízka alebo vysoká amputácia. Medzi najčastejšie príčiny jej vzniku patrí periférna neuropatia, ischemia, deformita nohy, vonkajšia trauma, periférny edém a najmä predošlá ulcerácia alebo amputácia. U viac ako polovice pacientov dochádza po 3 rokoch k rekurencii ulcerácie. Vzhľadom na spomínané fakty, k najlepšej starostlivosti o diabetikov patrí prevencia vzniku ulcerácie. K tomu je však potrebná multidisciplinárna spolupráca so zahrnutím obvodného lekára, diabetológa, podiatra, angiológa, chirurga, intervenčného rádiológa, neurológa

a ďalších špecialistov. Odporúča sa 1-krát ročne kontrola končatín obvodným lekárom, diabetológom a podiatrom (každé 3 mesiace u vysoko rizikových pacientov), 1-krát ročne kontrola angiológom, cievny chirurgom alebo intervenčným rádiológom a 1-krát ročne testovanie neuropatie Semmesovým-Weinsteinovým testom. Neopomenuteľné sú edukácia pacienta a jeho rodiny, odľahčovanie postihnutej končatiny (diabetická obuv za účelom zníženia tlaku na plantárnu kožu pri chôdzi) a kontrola glykémie s dosiahnutím  $HbA_{1c} < 7\%$ .

K štandardnej liečbe diabetickej ulcerácie patrí odľahčovanie, pravidelné kontroly ulcerácie, starostlivosť o ňu s dodržiavaním princípov TIME manažmentu, diagnostika a manažment osteomyelitídy a diagnostika a liečba periférneho tepenného postihnutia (schéma 9.4).

Medzi základné chirurgické výkony pri diabetickej ulcerácii patrí incízia, ostrý debridement, drenáž a nekrektómia. Ich cieľom je drenáž abscesov, odstránenie nekrotického a infikovaného tkaniva a dekompresia jednotlivých kompartmentov nohy. Incidencia amputácie u diabetikov je 10- až 15-násobne vyššia ako u nediabetickej populácie: 40–60 % netraumatických amputácií je vykonaných pre diabetickej komplikácie. U diabetikov predchádza amputácii až v 85 % ulcerácia. Amputácie sú nízke, pod členkom, patria k nim najmä amputácie prstov, transmetatarzálne amputácie a amputácie v Lisfrankovom a Chopartovom sklbení. Vysoké amputácie sú amputácie pod kolenom v oblasti predkolenia a nad kolenom. Medzi rizikové faktory prispievajúce k amputácii patrí ischemia dolných končatín, periférna neuropatia, fajčenie, nízky BMI, mužské pohlavie, ischemická choroba srdca, cerebrovaskulárne ochorenia, trvanie ulcerácie viac ako 1 mesiac (stupeň 4 a viac podľa Wagnerovej klasifikácie), proteinúria, leukocytóza, infekcia rany, osteomyelitída a gangréna. 5-ročná mortalita u vysokých amputácií dosahuje až 90 % a medzi rizikové faktory mortality patrí vek, renálne ochorenie, vysoká amputácia a ischemia dolných končatín.

### Mortalita amputácie dolných končatín:

- 5-ročná mortalita po amputácii pod kolenom 40–82 %
- 5-ročná mortalita po amputácii nad kolenom 40–90 %

### Rizikové faktory mortality:

- vek
- renálne ochorenie
- proximálna amputácia
- periférne artériové ochorenie dolných končatín

Nízke amputácie sú amputácie článkov prstov, celých prstov, transmetatarzálne, v Lisfrankovom sklbení, v Cho-

### Schéma 9.4 | Štandard starostlivosti o diabetickej ulceráciu

<b>odľahčovanie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sádrová dlaha</li> <li>▪ ortéza typu Walker</li> <li>▪ špeciálna obuv</li> </ul>	<b>diagnostika a manažment osteomyelitídy</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ probe-to-bone</li> <li>▪ RTG/MRI/PET</li> <li>▪ biopsia – histologizácia, kultivácia</li> </ul>
<b>pravidelná kontrola ulcerácie 1–4-krát/T</b>	<b>diagnostika a liečba PAOD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-krát ročne ABI a členkovo-pedálny dopplerovské vyšetrenie alebo palcový systolický</li> <li>▪ tlak alebo transkutánný tlak kyselika revascularizácia – endovaskulárne, chirurgický bypass</li> </ul>
<b>TIME manažment</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ debridement 1–4-krát/T</li> <li>▪ diagnostika a manažment infekcie</li> <li>▪ „vlhká terapia“</li> </ul>	

T – týždeň



partovom sklbení a parciálne amputácie pätovej kosti podľa Boyda alebo Pirogoffa. Na rozdiel od vysokých amputácií nemajú taký výrazný dopad na kvalitu života pacienta s diabetickou ulceráciou a nie sú považované za zlyhanie liečby.

Hlavným predstaviteľom nízkych amputácií je transmetatarsálna amputácia (TMA), ktorej cieľom a výhodou je okrem odstránenia nekrotického a infikovaného tkaniva aj zachovanie strednej a zadnej časti nohy, čo pacientovi dáva schopnosť nezávislej chôdze a možnosť nosenia bremena. Indikovaná je u pacientov s dobrým potenciálom na rehabilitáciu. Spôsobuje však určité ťažkosti pri chôdzi po schodoch a dvíhaní vecí zo zeme. Zvyšuje sa aj riziko poranenia kontralaterálneho chodidla, preto je nevyhnutné pacienta edukovať a indikovať správnu diabetickú obuv a ortopedické pomôcky tak, aby zaťaženie a distribúcia tlaku boli na dolných končatinách rovnomerne rozložené. Najviac reoperácií je nutných v prvých 6 mesiacoch po iniciálnej transmetatarsálnej amputácii. Až tretina TMA končí vysokou amputáciou, a to najmä kvôli komplikáciám hojenia, ktoré sú pomerne časté (40–70%) a sú spôsobené ischémiou, zvýšeným tlakom na amputačnú líniu, hyperglykémiou a infekciou. Každý druhý pacient po nízkej amputácii v priebehu 5–6 rokov vyžaduje ďalšiu amputáciu. Mortalita nízkych amputácií je síce nižšia ako po vysokých, ale stále po 10 rokoch sa približuje 60 %, preto je nutné si uvedomiť, že aj nízka amputácia je rozhodujúcim momentom v živote pacienta s diabetom.

Aj preto je z chirurgického hľadiska snaha o čo najšetrnejší prístup v liečbe diabetickej ulcerácie. Hovoríme o takzvanej **minimálne invazívnej chirurgii**, alebo chirurgickom odľahčovaní. Z chirurgických výkonov tu patria osteotómie, ostektómie, tenotómie a kapsulotómie. Osteotómia sa realizuje pod RTG-kontrolou a jej princípom je prerušenie kosti bez jej extrakcie. Cieľom je zmena distribúcie tlaku skeletu na mäkké tkanivá s obnovou plantárnej paraboly a zväčša je tento výkon spojený s tenotómiami. Tenotómie flexorov a extenzorov zväčša sprevádzajú osteotómie a indikované sú z dôvodu nápravy deformít a flekčných kontraktúr pri skrátaní šliach spôsobených periférnou neuropatiou. Úprava postavenia skeletu nohy významne prispieva k zmene distribúcie plantárneho tlaku, a tým k prevencii vzniku ulcerácie, ev. k jej zhojeniu. Takýto chirurgický prístup je minimálne traumatizujúci, nevyžaduje osteosyntézu, znižuje riziko infekcie, vaskulárnych komplikácií a problematického hojenia, znižuje tlak na ulceráciu, znižuje poškodenie mäkkých tkanív, obnovuje metatarsálnu parabolu, čo je prevenciou poškodenia kože a umožňuje okamžitú pooperačnú záťaž.

**Ulcerácia v oblasti päty** je druhou najčastejšou lokalizáciou diabetickej ulcerácie. Vzniká skôr na plantárnej strane na rozdiel od dorzálnej časti u dekubitov. K štandardnej starostlivosti tu patrí revaskularizácia, manažment infekcie a odľahčovanie. Pri osteomyelitíde je zlatým štandardom amputácia pod kolenom, čo so sebou prináša neefektívnu chôdzu a fyzickú aktivitu

s 5-ročnou mortalitou až 70 %. Preto z chirurgického hľadiska ako alternatíva amputácie pod kolenom prichádza do úvahy parciálna alebo totálna kalkanektómia. Totálna kalkanektómia vyžaduje externú fixáciu s odľahčením zadnej časti chodidla a prekrytie voľnými kožnými lalokmi alebo acelulárnymi kožnými transplantátmi. Parciálne kalkanektómie majú vysokú, až 80 % úspešnosť zhojenia. V 5,5 % je potrebná totálna kalkanektómia a následná amputácia pod kolenom je potrebná v 17,7 %. Mortalita po kalkanektómii je oproti amputáciám pod kolenom významne nižšia, 13,4 vs 70 %.

Špecifickou problematikou je **Charcotova neuro-osteootropatia**, čo je progresívna, zväčša nebolestivá deštrukcia kostí a kĺbov nohy. Jej incidencia je 0,1–5,0 % a je spôsobená periférnou neuropatiou s následnou deformitou, ulceráciou a osteomyelitídou, ktoré často vedú k amputácii. Vzniká medzi 4. a 6. dekadou života. Pacienti jej vznik pociťujú ako zmenu chôdze, nesedia im bežná obuv, pociťujú bolesť alebo diskomfort v oblasti chodidla a neudávajú špecifickú traumu. Primárnou liečbou je neoperačný manažment s indikáciou správnej diabetickej obuvi, ortopedických pomôcok alebo sádrovej fixácie. Operačné riešenie závisí od lokalizácie postihnutia, či sa jedná o prednú, strednú alebo zadnú časť nohy. Indikované je pri instabilite, deformácii, nonplantigrádnom postavení alebo osteomyelitíde. Kontraindikovaná je pri vaskulárnej insuficiencii alebo na nezachrániteľnej končatine. Pri osteomyelitíde je potrebná etapová rekonštrukcia. Iničiálne je realizovaný debridement s parciálnym odstránením infikovanej kosti a imobilizácia do naloženia fixácie. Následne je naložená dočasná externá alebo sádrová fixácia (s otvorom pre prístup k ulcerácii) a pokračuje antibiotická liečba. V ďalšej etape nasleduje definitívna rekonštrukcia, ktorá zahŕňa exostektómie, osteotómie, artrodézy, tenotómie a fixáciu, či už vnútornú, vonkajšiu alebo ich kombináciu. Rekonštrukcia je založená na koncepte takzvaného superkonstruktú, čo znamená fúziu kostí presahujúcu poškodenie, dostatočnú resekciu kosti s redukciou deformity a fixáciu najpevnjším osteosyntetickým materiálom v polohe maximalizujúcej biomechanickú stabilitu nohy.

Periférna neuropatia vedie k **skráteniu Achillovej šľachy**, čo spôsobuje zvýšenú plantárnu flexiu členku so zvýšením plantárneho tlaku. Toto prispieva k vzniku a nehojeniu ulcerácie. Indikovaná je preto jej tenotómia alebo takzvané predĺženie, ktorej cieľom je zvýšenie dorziflexie členku so zlepšením distribúcie plantárneho tlaku, čo vedie k prevencii poškodenia kože a kolapsu skeletu.

Pri **reepitelizácii diabetickej ulcerácie** je hlavným determinantom jej zlyhania stav spodiny rany. Za účelom podpory reepitelizácie je možnosťou liečby použitie dermo-epidermálnych náhrad kože. Ich použitie je indikované v prípade, že sa ulcerácia nezmenší o 40 % po 4 týždňoch štandardnej liečby pri povrchovej, čistej, neischemickej rane nepostihujúcej šľachy, kĺbneho púzdra alebo kosti. Dermo-epidermálne náhrady kože ponúkajú dočasné alebo trvalé uzatvorenie rany. K dispozícii máme rôzne autografty, alografty, xenografty a bioinži-

niersky vytvorené náhrady kože. Ich účinok je prostredníctvom up-regulácie expresie rastových faktorov a cytokínov. Pravdepodobnosť re-epitelizácie pri ich použití je 1,67-násobne vyššia v porovnaní so štandardnou liečbou. Na efektívnom prekrytí excízie defektu po diabetickej ulcerácii sa podieľajú aj rôzne typy kožných lalokov.

Diabetická ulcerácia je jednou z najčastejších komplikácií diabetu predstavujúca hlavnú príčinu hospitalizácie a nontraumatických amputácií. Multidisciplinárny manažment, edukácia pacienta, kontrola glykémie, debridement, odľahčovanie, manažment infekcie a adekvátne perfúzia sú zásadné piliere štandardnej starostlivosti a liečby.

## 10 Akútne komplikácie diabetes mellitus a ich vedenie

Marián Mokáň, Peter Galajda

### 10.1 Hypoglykémia – iatrogénna a organická

Hypoglykémia predstavuje najvýznamnejší faktor limitujúci intenzifikáciu glykemicko-kontroly. Definícia, klasifikácia a odporúčania pre liečbu hypoglykémie sú zhrnuté v tab. 10.1. Významná časť pacientov v dôsledku hypoglykémie nedosahuje požadované kritériá liečby. Dôsledkom je horšia prognóza pacienta, ako aj vyššie

náklady na liečbu (komplikácie, častejšie hospitalizácie a pod).

Hypoglykémia sa združuje so zvýšenou celkovou aj kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou. Hypoglykémia je tiež považovaná za marker identifikujúci pacientov so zvýšeným celkovým morbiditno-mortalitným rizikom.

**Tab. 10.1 | Hypoglykémia: definícia, klasifikácia a liečba**

DEFINÍCIA
Hypoglykémia sa diagnostikuje <b>na základe laboratórnych parametrov</b> ako pokles glykémie pod dolnú hranicu normy (3,9 mmol/l), pričom za klinicky významný sa považuje pokles < 3,3 mmol/l, resp. < 2,8 mmol/l. Pokles < 2,5 mmol/l sa považuje u dospelých za abnormálne nízke hodnoty.
Na stanovenie absolútnej hranice hypoglykémie je najlepšou <b>deskriptívna definícia</b> (Whippleho triáda), ktorá zahŕňa 3 podmienky:
1. prítomnosť typických klinických symptómov hypoglykémie
2. nízku koncentráciu plazmatickej glukózy
3. vymiznutie prejavov hypoglykémie po podaní glukózy
<b>ADA Workgroup on hypoglycemia (2012)</b>
<b>Definícia hypoglykémie u pacienta s DM:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>všetky epizódy zníženej glykémie, vystavujúce pacienta potenciálnemu riziku poškodenia: glykémia &lt; 3,9 mmol/l,</li> <li>ťažká hypoglykémia = pacient vyžaduje externú pomoc alebo intervenciu</li> </ul>
KLASIFIKÁCIA
<b>podľa symptomatológie:</b>
asymptomatická hypoglykémia
symptomatická hypoglykémia
<b>podľa závažnosti:</b>
mierna hypoglykémia – epizóda, ktorú rozpozná a zvládne sám pacient, pričom významne nenaruší jeho každodenný život
závažná (ťažká) hypoglykémia – epizóda, pri ktorej pacient nie je schopný postarať sa sám o seba a vyžaduje asistenciu inej osoby, prípadne hospitalizáciu
<b>NOVÁ KLASIFIKÁCIA (ADA 2020)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>stupeň 1.</b> varovné hladiny hypoglykémie/hypoglycemia alert value (&lt; 3,9 mmol/l) ako hraničný prah pre sekréciu kontraregulačných hormónov</li> <li><b>stupeň 2.</b> klinicky významná hypoglykémia (&lt; 3,0 mmol/l) ako hraničný prah pre neuroglykopenické príznaky, obvyčajne spojená s príznakmi hypoglykémie; ak sú pacienti bez varovných adrenergických príznakov, majú veľkú pravdepodobnosť vývoja syndrómu nevedomenia si hypoglykémie; opakovaná hypoglykémia 2. stupňa je indikovaná na urgentnú zdravotnícku intervenciu</li> <li><b>stupeň 3.</b> závažná hypoglykémia (bez špecificky definovanej hladiny glykémie) – hypoglykémia asociovaná so závažným poklesom kognitívnych funkcií, vyžadujúca asistenciu inej osoby na obnovu vedomia, opakovaná závažná hypoglykémia sa spája s vyšším mortalitným rizikom a rozvojom demencie, je indikovaná na urgentnú zdravotnícku intervenciu</li> </ul>
ANAMNÉZA A KLINICKÉ PREJAVY
zhodnotenie prítomnosti alebo chýbania symptómov hypoglykémie (fenomén nevedomenia si hypoglykémie) a tzv. Whippleho triády
<b>klinické príznaky hypoglykémie:</b>
<b>adrenergné</b> (autonómne, neurogénne, varovné) symptómy – vo vzťahu k uvoľneniu kontraregulačných hormónov (hlavne adrenalínu: potenie, palpácie, úzkosť, pocit hladu)
<b>neuroglykopenické symptómy</b> – dôsledok nedostatku glukózy v mozgu; podľa pôvodu ich možno rozdeliť do 2 skupín
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>neurologické:</b> zníženie koncentrácie, bolesť hlavy, zhoršenie vizu, dvojité videnie, zmena mimiky, porucha koordinácie, poruchy reči, poruchy vedomia (somnolencia, stupor, kóma), kŕče, parézy, plégie</li> <li><b>psychiatrické:</b> nezvyčajné správanie, zmeny povahy, zmeny nálady (depresia – eufória), apatia, nepokoj, poruchy myslenia (bludy, halucinácie), agresivita, násilie</li> </ul>
LABORATÓRNE VYŠETRENIA
dôkaz hypoglykémie laboratórne alebo glukomerom, najlepšie počas spontánnej symptomatickej epizódy
pri potvrdení hypoglykémie pred terapeutickou intervenciou odobrať krvné vzorky na stanovenie plazmatickej koncentrácie inzulínu (proinzulínu), C-peptidu a kontraregulačných hormónov

**Tab. 10.1 | Hypoglykémia: definícia, klasifikácia a liečba (pokračovanie)**

pomer inzulínémie (IU/ml) a glykémie (mmol/l) > 5,5 spolu so zvýšenými hladinami inzulínu, proinzulínu a C-peptidu môže svedčiť pre prítomnosť endogénneho hyperinzulinizmu
plazmatická koncentrácia proinzulínu > 20 pmol/l v prítomnosti hypoglykémie je silným prediktívnym dôkazom inzulínómu, nezávisle od hodnot plazmatického inzulínu a C-peptidu
pri koncentrácii plazmatického proinzulínu < 20 pmol/l pri dokazanom endogénnom hyperinzulinizme (t. j. neprimeraná hyperinzulinémia > 30 pmol/l, C-peptid > 100 pmol/l) treba myslieť na úmyselne vyvolanú hypoglykémiu sulfonylureovými prípravkami (doplniť laboratórnym skríningom sulfonylurey)
72-hodinový hladový test ako zlatý štandard pri vyšetrení endogénneho hyperinzulinizmu (inzulinómu): asi u tretiny pacientov sa symptómy vyvinú už v priebehu 12 hod, najmenej u 80 % v priebehu 24 hod, u 90 % do 48 hod a u 100 % do 72 hod
vyšetrenie celkových plazmatických IGF1 a IGF2 a najmä E-domény (veľkého/big) IGF2 v diagnostike hypoglykémie pri non B-bunkových tumoroch
vyšetrenie (auto)protilátok proti inzulínu pri podozrení na autoimunitný inzulínový syndróm

**ZOBRAZOVACIE TECHNIKY A INVAZÍVNE LOKALIZAČNÉ TECHNIKY**

Využívajú sa pri diagnostike hypoglykémie spôsobenej endogénnym hyperinzulinizmom, ktorý je vo viac ako 95 % prípadov zapríčinený jedným (85 %) alebo viacerými (10 %) diskretnými tumorami. Na lokalizáciu inzulínómu sa využíva USG, CT a MRI, ktoré však majú relatívne nízku senzitivitu. Najcitlivejšou lokalizačnou metódou je endoskopická USG. Intraoperačná USG lokalizácia má vysokú senzitivitu, i keď nenahrádza manuálnu palpáciu, ktorá často odhalí nádory prehľadnuteľné voľným okom chirurga. Využitie rádioizotopovej oktreotidovej scintigrafie je užitočné na lokalizáciu iných typov pankreatických neuroendokrinných tumorov, v prípade inzulínómov má však nízku senzitivitu.

**LIEČBA****ľahká hypoglykémia**

(ak pacient má príznaky hypoglykémie a je pri vedomí, resp. ak u pacienta liečeného inzulínom je glykémia < 3,9 mmol/l)

Pacient si hypoglykémiu vyrieši obvykle sám perorálnym príjmom rýchlo vstrebateľných sacharidov s preferenciou glukózy (napr. hroznový cukor). Množstvo podaných sacharidov treba individualizovať podľa stavu, glykémie a individuálnej odpovede pacienta. Pri edukácii o dávkovaní vychádzame z princípu, že podanie 10–15 g glukózy (t. j. 1,0–1,5 SJ) by malo zvýšiť glykémiu asi o 2,0–2,5 mmol/l počas 30 min, podanie 20 g glukózy (2 SJ) asi o 3,0–3,5 mmol/l v priebehu 45 min:

pri glykémii 3,9–3,3 mmol/l	podat'	1,5 SJ
pri glykémii 3,3–2,8 mmol/l	podat'	2 SJ
pri glykémii < 2,8 mmol/l	podat'	2,5–3,0 SJ

resp. postupujeme podľa stavu vedomia a spolupráce pacienta parenterálnou liečbou (glukóza i.v., glukagón i. m.).

pri ľahšej hypoglykémii by príznaky po včasnom podaní sacharidov mali ustúpiť do 10–15 min

pri **stredne ťažkej hypoglykémii** môžu príznaky pretrvávať dlhšie a podanie sacharidov je potrebné zopakovať

pri prekročení dávky sacharidov, napr. v dôsledku obavy z prolongovanej hypoglykémie, dochádza k následnému vzostupu a rozkolísaniu glykémii (zvýšeniu variability)

**ťažká hypoglykémia**

(pacient je v bezvedomí alebo vyžaduje pomoc inej osoby)

Postup závisí od situácie a od toho, či ju poskytuje laik alebo lekár/zdravotník s adekvátnym vybavením.

- Pomoc poskytuje laik (napr. príbuzní pacienta). Podáva sa glukagón 1 mg i.m. (pacient s rizikom hypoglykémie by ho mal mať vo svojej výbave a príbuzní pacienta by mali byť poučení o spôsobe jeho použitia). Po nadobudnutí vedomia pacient požije sacharidy alebo sa podáva 5–10 % glukózy v intravenózne inžúzi (podľa okolností)
- Pomoc poskytuje lekár. Uprednostňuje sa podanie koncentrovanej glukózy i.v. Podá sa 40–60 ml 40 % glukózy i.v.\*\* a následne sa napojí inžúzia 10–20 % glukózy rýchlosťou 100 ml/hod až do úpravy a stabilizácie stavu (glykémia spočiatku udržiavať v rozsahu 10–15 mmol/l)

Po nadobudnutí vedomia buď pokračujeme v i.v. podávaní roztokov 5 % alebo 10 % glukózy, alebo pacient požije sacharidy

Vždy je nutná identifikácia príčiny hypoglykémie

Pri prolongovanej a opakovanej hypoglykémii, resp. pri hypoglykémii pretrvávajúcej napriek uvedenej liečbe, je indikovaná hospitalizácia pacienta

U pacientov, u ktorých hypoglykémia vznikla nadmernou dávkou alebo akumuláciou veľkého množstva dlho účinkujúceho inzulínu alebo sulfonylureových prípravkov, je niekedy potrebná kontinuálna inžúzia 10 % alebo 20 % glukózy počas 24–72 hod

Ak sa napriek kontinuálnemu i.v. podávaniu glukózy nedosiahne zlepšenie stavu vedomia, k liečbe sa na nevyhnutne dlhý čas pridáva hydrokortizón (prípadne aj glukagón, diazoxid)

Ak sa predpokladá prítomnosť alebo vývoj mozgového edému, je indikovaná antiedematózna liečba (200 ml 20 % manitolu i.v. počas 20 min a 6 mg dexametazónu každých 6 hod, glykémiu udržiavať v rozsahu 10–15 mmol/l)

**USG** – ultrasonografia, **CT** – výpočtová tomografia **MRI** – zobrazenie magnetickou rezonanciou **SJ** – sacharidových jednotiek

**Poznámka:**

Pri každom bezvedomí u pacienta s diabetom treba uvažovať aj o hypoglykémii, a tak aj pristupovať k liečbe!

\*Podanie glukagónu (mobilizuje glukózu zo zásob v pečeni) však rieši situáciu len dočasne a po prebratí sa pacienta je potrebný adekvátny príjem sacharidov. Navyše, pri podaní glukagónu môže nastať viacero problematických situácií. Problém môže nastať pri nedostatočnej zásobe glykogénu v pečeni – napr. po predošlej konzumácii alkoholu, dlhodobom hladovaní, po intenzívnej fyzickej záťaži a pod. Po podaní sa môže dostaviť nauzea a vracanie.

\*\*V prípade obáv zo sklerotizujúceho a osmotického efektu 40 % glukózy (hoci ide zväčša o jednorazovú dávku) sa odporúča podať väčší objem 10 % alebo 20 % glukózy.

## 10.2 Diabetická ketoacidóza (tab. 10.2)

Tab. 10.2   Postup pri diagnostike a liečbe diabetickej ketoacidózy			
<b>INICIÁLNE ZHODNOTENIE</b>			
osobná anamnéza			
fyzikálne vyšetrenie: dehydratácia, hypotenzia, tachykardia, prehlbené a zrýchlené dýchanie, rôzny stupeň poruchy vedomia			
monitorovanie stavu vedomia a vitálnych funkcií (krvný tlak, pulz, diuréza), príjem tekutín a pod			
laboratórne vyšetrenie:			
ASTRUP, glykémia, elektrolyty, kreatinín, urea, ALT, amylázy, osmolarita séra, anion-gap s prepočtom na hladinu albumínu, krvný obraz, moč chemicky			
prístrojové vyšetrenie:			
EKG, RTG hrudníka (podľa klinickej úvahy lekára)			
ďalšie vyšetrenia v rámci diferenciálnej diagnostiky (podľa klinickej úvahy lekára)			
zaistenie intravenózneho prístupu a napojenie roztoku F1/1 iniciálnou rýchlosťou 1 000 ml/hod			
hospitalizácia na JIS s monitorovaním vitálnych funkcií			
<b>DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ</b>			
glykémia	> 16,7 mmol/l		
pH	< 7,3		
bikarbonáty	< 15 mmol/l		
ketonémia, ketonúria	+		
osmolarita	< 320 mOsm/l		
„angion-gap“	> 12 ± 2 mmol/l		
<b>LIEČBA</b>			
<b>substitúcia tekutín</b>	<b>podávanie inzulínu</b>	<b>substitúcia draslíka (kália, K<sup>+</sup>)</b>	<b>podanie bikarbonátu</b>
spôsob podania			
intravenózne	intravenózne	intravenózne	intravenózne
predpokladaná strata tekutín: 5–8 l	<b>POZOR!</b> iniciálna koncentrácia K <sup>+</sup> nesmie byť < 3,3 mmol/l	roztok KCl, resp. KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , dávka podľa iniciálnej koncentrácie K <sup>+</sup>	podat iba pri pH < 7,0
roztok F1/1, neskôr F1/2, rýchlosť i.v. infúzie podľa stavu pacienta (TK, pulz, diuréza)	regulárny inzulín i.v., úvodný bolus + infúzia, ďalej dávkovanie podľa glykémie		infúzia 4,2 % roztoku NaHCO <sub>3</sub> v dávke 50–100 mmol v 500–1 000 ml F1/2 počas cca 60 min s následnou kontrolou pH; po dosiahnutí pH > 7,0 infúziu bikarbonátu ukončíme
<b>začiatok liečby</b>	<b>začiatok liečby</b>	<b>iniciálna koncentrácia K<sup>+</sup> a spôsob úhrady:</b>	
prvých 30–60 min: F1/1 cca 1 000 ml	bolus inzulínu 10 IU i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 3 mmol/l – podať 40–60 mmol/l za hod až do dosiahnutia koncentrácie 3,3 mmol/l (s podávaním inzulínu nezačínať skôr, než sa hodnota K<sup>+</sup> nezvýši &gt; 3,3 mmol/l)</li> </ul>	
30.–120. minúta: F1/1 cca 1 000 ml /hod ak pretrváva hypotenzia: opäť F1/1 v dávke 1 000 ml	<b>následne</b> infúzia inzulínu v roztoku F1/1 v úvode rýchlosťou 0,05–0,075 IU/kg/hod (pred začatím infúzie prepláchnuť infúznou súpravou 50 ml roztoku inzulínu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3–4 mmol/l – podať 30–40 mmol K<sup>+</sup> na každý liter podaných tekutín</li> </ul>	
po úprave a stabilizácii TK a diurézy, resp. 3.–4. hod: výber roztoku podľa korigovanej* plazmatickej koncentrácie sodíka:	v ďalšom priebehu rýchlosť infúzie inzulínu podľa poklesu glykémie pri úvodnej rýchlosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4–5 mmol/l – podať 20–30 mmol K<sup>+</sup> na každý liter podaných tekutín</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Na<sup>+</sup> &lt; 150 mmol/l: F1/1 300–500 ml/hod</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 5 mmol/l K<sup>+</sup> nepodávať, kontrolovať hladinu K<sup>+</sup> po 2 hod (po začatí liečby môže hladina K<sup>+</sup> rýchlo poklesnúť)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Na<sup>+</sup> &gt; 150 mmol/l: F1/2 300–500 ml/hod</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ K<sup>+</sup> hradíme roztokmi KCl a KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></li> <li>▪ obvykle v pomere 2 : 1 (7,45 % roztok KCl: 1 ml = 1 mmol)</li> </ul>	



**Tab. 10.2 | Postup pri diagnostike a liečbe diabetickej ketoacidózy (pokračovanie)**

nasledujúce 4 hod: výber roztoku podľa korigovanej* plazmatickej koncentrácie Na <sup>+</sup> : ▪ Na <sup>+</sup> < 150 mmol/l: F1/1 150 – 250 ml/hod ▪ Na <sup>+</sup> > 150 mmol/l: F1/2 150 – 250 ml/hod <i>pozn.</i> celkový deficit (cca 5–8 l) sa uhradí do 24–36 hod	pokles glykémie za hodinu: ▪ < 3 mmol/l – podávanie inzulínu zrýchliť na 2-násobok ▪ 3–5 mmol/l – ponechať pôvodnú rýchlosť ▪ > 5 mmol/l – podávanie inzulínu spomaliť na polovicu		
<b>po poklese glykémie na &lt; 14,0 mmol/l</b>			
Pôvodný infúzny roztok zmeniť za roztok F1/2 + G5 rýchlosťou 150–250 ml/hod. Rýchlosť infúzie inzulínu udržiavať na takej rýchlosti, aby sa glykémia stabilizovala v rozmedzí 8–12 mmol/l počas nasledujúcich 12–24 hod. V intravenóznom podávaní inzulínu pokračujeme do stabilizácie stavu pacienta, vyriešenia precipitujúcej príčiny DKA, úpravy laboratórnych ukazovateľov (pH > 7,3, bikarbonáty > 18 mmol/l, vymiznutie ketolátok, úprava aniónovej medzery) a následne počas 6–8 hod ako prevencia recidívy DKA. Laboratórne parametre kontrolujeme každé 2–4 hod až do stabilizácie stavu a vyriešenia precipitujúcej príčiny DKA.			

**DKA** – diabetická ketoacidóza **F1/1** – fyziologický roztok – 0,9 % NaCl **F1/2** – tzv. polovičný fyziologický roztok (0,45 % NaCl) **G5** – 5 % roztok glukózy

\*Korigovaná koncentrácia Na<sup>+</sup> = nameraná koncentrácia + 1,6 (glykémia – 5,5)/5,5

Odporúča sa substitučná liečba fosforu a magnézia.

**Substitúcia fosfátov.** Pri inzulínovej liečbe dochádza k poklesu hladiny fosfátov. Štandardné podávanie fosfátov pri DKA sa nespája s klinickým zlepšením stavu. Substitúcia fosfátmi (dihydrogénfosforečnan draselný) je indikovaná iba pri hypofosfatémii pod 1 mmol/l, hlavne pri príznakoch dysfunkcie ľavej komory, slabosti dýchacieho a kostrového svalstva a anémii.

### 10.3 Diabetický hyperosmolárny syndróm bez ketoacidózy (tab. 10.3)

**Tab. 10.3 | Postup pri liečbe hyperglykemického hyperosmolárneho syndrómu**

<b>INICIÁLNE ZHODNOTENIE</b>		
osobná anamnéza		
fyzikálne vyšetrenie:		
dehydratácia, hypotenzia, prejavy deteriorácie funkcií CNS		
monitorovanie stavu vedomia a vitálnych funkcií (krvný tlak, pulz, diuréza), príjem tekutín a pod		
laboratórne vyšetrenie		
ASTRUP, glykémia, elektrolyty, kreatinín, urea, ALT, amylázy, osmolarita séra, anion-gap, krvný obraz, moč chemicky		
výpočet efektívnej osmolarity podľa vzorca		
výpočet deficitu tekutín na základe plazmatickej hladiny Na podľa vzorca		
prístrojové vyšetrenie:		
EKG, RTG hrudníka (podľa klinickej úvahy lekára)		
ďalšie vyšetrenia v rámci diferencálnej diagnostiky (podľa klinickej úvahy lekára)		
zaistenie intravenózneho prístupu a napojenie roztoku F1/1 iniciálnou rýchlosťou 1 000 ml/hod		
hospitalizácia na JIS s monitorovaním vitálnych funkcií		
<b>DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ</b>		
glykémia	> 33,3 mmol/l	
pH	> 7,3	
bikarbonáty	> 15 mmol/l	
ketonémia, ketonúria	+	
efektívna osmolarita plazmy	> 320 mOsm/l	
<b>LIEČBA</b>		
<b>substitúcia tekutín</b>	<b>podávanie inzulínu</b>	<b>substitúcia draslíka (kália, K<sup>+</sup>)</b>
spôsob podania		
intravenózne	intravenózne	intravenózne
predpokladaná strata tekutín: 9–12 l	<b>POZOR!</b> iniciálna koncentrácia K <sup>+</sup> nesmie byť < 3,3 mmol/l	roztok KCl, resp. KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; dávka podľa iniciálnej koncentrácie K <sup>+</sup>
roztok F1/1, neskôr F1/2, rýchlosť i.v. infúzie podľa stavu pacienta (TK, pulz, diuréza)	regulárny inzulín i.v.: úvodný bolus + infúzia, ďalej dávkovanie (perfúzor) podľa glykémie	

**Tab. 10.3 | Postup pri liečbe hyperglykemického hyperosmolárneho syndrómu (pokračovanie)**

začiatok liečby	začiatok liečby	iniciálna koncentrácia K <sup>+</sup> a spôsob úhrady:
prvých 30–60 min: F1/1 rýchlosťou 1 000 ml/30 min	rýchlosť podávania inzulínu: 0,05 IU/kg/hod (pred začatím infúzie prepláchnuť infúznou súpravu 50 ml roztoku inzulínu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 3 mmol/l – podať 40–60 mmol/l za hod až do dosiahnutia koncentrácie 3,3 mmol/l (s podávaním inzulínu nezačínať skôr, než sa hodnota K<sup>+</sup> nezvýši &gt; 3,3 mmol/l)</li> </ul>
ak pretrváva hypotenzia, podá sa ďalších 1 000 ml F1/1 počas nasledujúcich 30–60 min		<ul style="list-style-type: none"> <li>3–4 mmol/l – podať 30–40 mmol K<sup>+</sup> na každý liter podaných tekutín</li> </ul>
	v ďalšom priebehu liečby:	
po úprave a stabilizácii TK a diurézy – F1/2 rýchlosťou cca 500 ml/hod; takto sa podá 2 000–3 000 ml (t. j. počas cca 4–6 hod)	rýchlosť infúzie inzulínu podľa poklesu glykémie pri úvodnej rýchlosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>4–5 mmol/l – podať 20–30 mmol K<sup>+</sup> na každý liter podaných tekutín</li> </ul>
následne sa rýchlosť podávania spomalí na F1/2 rýchlosťou cca 250 ml/hod až do úpravy stavu hydratácie		<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 5 mmol/l K<sup>+</sup> nepodávať, kontrolovať hladinu K<sup>+</sup> po 2 hod</li> </ul>
po poklese glykémie < 17 mmol/l – F1/2 + G5 rýchlosťou cca 250 ml/hod	pokles glykémie za 1 hod: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 2 mmol/l – zrýchliť infúziu inzulínu na 2-násobok</li> <li>2–4 mmol/l – ponechať pôvodnú rýchlosť infúzie</li> <li>&gt; 4 mmol/l – spomaliť infúziu inzulínu na polovicu</li> </ul>	<i>pozn.</i> Po začatí liečby môže hladina K <sup>+</sup> rýchlo poklesnúť. K <sup>+</sup> hradíme roztokmi KCl a KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , obvykle v pomere 2 : 1 (7,45 % roztok KCl : 1 ml = 1 mmol)
<i>pozn.</i> Celkový deficit (cca 9–12 l) sa uhradí do 24–36 hod. Pri objemovej substitúcii zohľadniť stav KV-systému!		
	po poklese glykémie < 17 mmol/l rýchlosť infúzie upraviť tak, aby sa glykémia až do poklesu osmolarity < 315 mOsm/kg a úpravy dysfunkcie CNS udržiavala v rozmedzí 13–16 mmol/l	

F1/1 – fyziologický roztok – 0,9 % NaCl F1/2 – tzv. polovičný fyziologický roztok (0,45 % NaCl) G5 – 5 % roztok glukózy

Odporúča sa substitučná liečba fosforu a magnézia.

Odporúča sa prevencia trombózy profylaktickými dávkami nízkomolekulárneho heparínu.

## 11 Akútne ochorenie u pacienta s diabetes mellitus

Marián Mokáň, Peter Galajda

Akútne interkurentné ochorenie (tab. 11.1–3) predstavuje u pacienta s DM stresovú situáciu so zvýšenou sekréciou kontraregulačných hormónov, zníženou pohybovou aktivitou a zvýšenou hladinou glykémie napriek zníženému príjmu potravy alebo vracaniu či nauzey počas takéhoto ochorenia. V záujme predchádzania rozvoja diabetickej ketoacidózy (DKA) a hypoglykémie by mal byť pacient lie-

čený inzulínom edukovaný, že v prípade akútneho ochorenia je potrebné časté monitorovanie glykémie a ketolátok v moči (každé 2–4 hodiny, resp. vždy pri močení) a že je vždy vhodné skontaktovať sa so svojim diabetológom. Dôležitým údajom pre lekára je, či je pacient schopný príjmu potravy, resp. či pociťuje nevoľnosť alebo opakovane vracia.

**Tab. 11.1 | Akútne ochorenie, pri ktorom pacient nevracia, nemá nauzeu a fyzická aktivita je prakticky normálna (napr. bežná viróza)**

<b>jedlo</b>
bez zmeny
<b>bazálny inzulín</b>
bežná dávka bazálneho inzulínu
<b>prandiálny inzulín</b>
ak je glykémia v rozmedzí 10–14 mmol/l, dávka sa zvýši o 2 IU, resp. o 10–15 %
ak je glykémia v rozmedzí 14–17 mmol/l, dávka sa zvýši o 3 IU, resp. o 20 %
ak je glykémia > 17 mmol/l, dávka sa zvýši o 4 IU, resp. o 25–30 %
ak sú v moči ketolátky (bez ohľadu na výšku glykémie) stredne až silne pozitívne, môže sa uvážiť prídanie prandiálneho inzulínu o ďalších 10 %; vždy však treba kontaktovať lekára, ktorý rozhodne o ďalšom postupe

**Tab. 11.2 | Akútne ochorenie, pri ktorom pacient nevracia, ale fyzická aktivita je redukovaná (pacient musí ležať v posteli)**

<b>jedlo</b>
dávka jedla sa znižuje približne o tretinu pôvodnej dávky
redukcia energetického príjmu tu kompenzuje telesnú inaktivitu
<b>bazálny inzulín</b>
bežná dávka bazálneho inzulínu
<b>prandiálny inzulín</b>
ak je glykémia v rozmedzí 10–14 mmol/l, dávka sa zvýši o 2 IU, resp. o 10–15 %
ak je glykémia v rozmedzí 14–17 mmol/l, dávka sa zvýši o 3 IU, resp. o 20 %
ak je glykémia > 17 mmol/l, dávka sa zvýši o 4 IU, resp. o 25–30 %
ak sú v moči ketolátky (bez ohľadu na výšku glykémie) stredne až silne pozitívne, môže sa uvážiť prídanie prandiálneho inzulínu o ďalších 10 %; vždy však treba kontaktovať lekára, ktorý rozhodne o ďalšom postupe

**Tab. 11.3 | Akútne ochorenie sprevádzané vracaním alebo nauzeou – po podaní obvyčajnej rannej dávky inzulínu**

<b>ak pacient vracal a glykémia sa pohybuje v rozmedzí 5,0–10,0 mmol/l</b>
pacient by mal popíjať po dúškoch nápoj obsahujúci glukózu (napr. džús) každých 20–30 minút, aby sa glykémia naďalej udržiavala v uvedenom rozmedzí
<b>ak vracanie pokračuje a glykémia klesne &lt; 5,0 mmol/l</b>
pacient by mal byť hospitalizovaný za účelom infúznej liečby; ak pacient býva ďalej od nemocnice, resp. prevoz trvá dlhšie, pred odchodom mu treba podať subkutánne glukagón (glukagén-kit by mal byť súčasťou výbavy každého pacienta liečeného inzulínom), čo zabezpečí dostatočnú hladinu glykémie ako prevenciu pred hypoglykémiou
<b>ak pacient vracia, glykémia &gt; 13 mmol/l a v moči sú ketolátky so strednou až silnou pozitívnosťou</b>
pacient by mal neodkladne kontaktovať lekára, pretože takýto stav môže naznačovať rozvíjajúcu sa DKA s potrebou hospitalizácie; opakované vracanie trvajúce viac ako 4–6 hodín alebo sprevádzané horúčkou, bolesťou brucha, hlavy alebo ospalosťou je takisto indikáciou na urgentné vyšetrenie lekárom, lebo môže ísť o závažné infekčné ochorenie, náhlu brušnú príhodu, meningitídu či iný stav vyžadujúci hospitalizáciu s intenzívnou metabolickou starostlivosťou, antibiotickú liečbu, prípadne chirurgickú intervenciu

**DKA** – diabetická ketoacidóza

Pri akútnom ochorení sprevádzanom vracaním, nauzeou alebo nechúťou do jedenia – pred podaním rannej dávky inzulínu: podanie inzulínu sa ani v tomto prípade nesmie opomenúť, aby sa nezvýšilo riziko rozvoja DKA.

## 12 Predoperačná príprava a peroperačné a pooperačné vedenie pacienta s diabetes mellitus a príprava na krátkotrvajúci zákrok alebo vyšetrenie

Marián Mokáň, Peter Galajda

### 12.1 Základné súvislosti (tab. 12.1–3, s. 129n)

Chirurgický zákrok pre organizmus predstavuje stresovú situáciu so zvýšenou sekréciou kontraregulačných hormónov (katecholamíny, glukagón, kortizol), čo vedie k hyperglykémii, miera ktorej ovplyvňuje výsledok zákroku, obzvlášť u kriticky chorých pacientov. K dysregulácii kontroly glykémie môžu prispievať aj anestetiká prostredníctvom vplyvu na sympatikus a supresiou sekrécie inzulínu. Táto situácia je u pacienta s DM akcentovaná relatívnym alebo absolútnym deficitom inzulínu a inzulínovou rezistenciou. Zvyšuje sa riziko diabetickej ketoacidózy (DKA), obzvlášť u pacientov s DM1T, čo vyžaduje adekvátnu suplementáciu exogénnym inzulínom, obvykle i.v. v závislosti od charakteru a rozsahu chirurgického výkonu. Tieto riziká môže znižovať lokálna anestéza alebo periférne blokády nervov. U pacientov s DM je potreba chirurgického zákroku častejšia, morbidita aj mortalita (perioperačne + 50 %) je vyššia a obvykle je potrebná aj dlhšie trvajúca hospitalizácia (cca + 45 %), liečba je ekonomicky nákladnejšia.

Pacient s DM má zvýšené riziko peroperačných aj pooperačných komplikácií, ako je hypoglykémia, hyperglykémia, DKA, riziko vyplývajúce z chronických komplikácií (nefropatia, neuropatia, autonómna neuropatia, najmä kardiovaskulárna, neurogénny močový mechúr, poruchy peristaltiky a vyprázdňovania v pooperačnom období, ischemická choroba srdca či artériová hypertenzia, horšia hojivosť rán, väčšia náchylnosť k infekčným komplikáciám.

Infekčné komplikácie sa podieľajú na väčšine komplikácií a takmer na štvrtine úmrtí v perioperačnom období. Zvyšuje sa tiež podiel komplikácií z ischemie myokardu. Pacienti s poruchou kardiálnych funkcií alebo nefropatiou majú zvýšené riziko prevodenia. Častejšie sú tiež postoperačné arytmie, obzvlášť ak pacient má kardiálnu autonómnu neuropatiu (KAN), resp. predĺžený interval QTc. Zvýšený je aj výskyt postoperačnej hypotenzie ako dôsledok kombinácie KAN, nedostatočnej substitúcie tekutín a neadekvátneho monitorovania antihypertenznej liečby.

DM1T je často sprevádzaný stuhnutosťou kĺbov (stiff joint syndrome), čo v prípade postihnutia temporomandibulárneho, atlantookcipitálneho sklbenia a sklbení krčnej chrčtice môže sťažovať prístup k dýchacím cestám pri celkovej anestéze (endotracheálna intubácia). Títo pa-

cienti bývajú nižší a mávajú „voskovitú“ kožu v dôsledku neenzymatickej glykácie kolagénu pri chronickej hyperglykémii. Obvykle koreluje s vyšetrením „zloženia rúk ako pri modlení sa“. Ďalšie vyšetrenie súvisiace s dýchacími cestami zahŕňa vyšetrenie štítnej žľazy, obzvlášť preto že 15–20 % pacientov s DM má prítomné aj ochorenie štítnej žľazy. **Všeobecné požiadavky:** Identifikácia rizikových pacientov. Je potrebné dosiahnuť optimálnu glykemickú kontrolu, predísť hypoglykémii, symptomatickej hyperglykémii a rozvoju DKA, dosiahnuť normálne pomery vo vodnom a elektrolytovom hospodárení. Za optimálnu hodnotu glykémie pred operáciou sa obvykle považuje rozsah 5,5–8,0 (10,0) mmol/l, za tolerovateľný rozsah 4,0–12 mmol/l,  $HbA_{1c} < 8,5$  %. Vysoká hladina  $HbA_{1c}$  tesne pred výkonom naznačuje riziko pacienta postoperačných komplikácií. Viaceré analýzy ukázali, že hyperglykémia zvyšuje hospitalizačnú mortalitu ako aj incidenciu srdcového zlyhania u pacientov, ktorí boli hospitalizovaní pre akútny infarkt myokardu (IM) nezávisle od predošlej prítomnosti DM.

### 12.2 Klinické vyšetrenie

**Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie** zahŕňa komplexné internistické vyšetrenie vrátane zhodnotenia kardiálneho rizika, prítomnosti kardiálnej autonómnej neuropatie (ortostatická hypotenzia), gastroparézy, porúch funkcií močového mechúra, renálnych funkcií, očného pozadia (obzvlášť pri dlhotrvajúcich spinálnych výkonoch a srdcovocievnych zákrokoch ako je kardiopulmonálny bypass), štítnej žľazy. Predošlý výskyt (frekvenciu a závažnosť) akútnych komplikácií (DKA, hypoglykémia), predošlé a súčasné infekcie (koža, nohy, zuby, genitourinárne). Prejavy a liečbu chronických mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Nediabetickú liečbu, ktorá môže ovplyvniť kontrolu glykémie, anamnézu a liečbu iných komorbidít (endokrinné, gastrointestinálne). Rodinnú anamnézu, životný štýl, socioekonomické faktory, zlozvyky (fajčenie, alkohol) a iné. Základné laboratórne vyšetrenie zahŕňa: kompletný krvný obraz, biochemické vyšetrenie, vyšetrenie koagulačných parametrov, vyšetrenie moču a u fertálnych žien tehotenský test. Pomocné vyšetrenia zahŕňajú EKG, RTG hrudníka obzvlášť u pacientov s pľúcnym ochorením a rizikových (fajčiarov).

**Tab. 12.1 | Predoperačná príprava – základné súvislosti**

<b>kardiovaskulárny systém</b>
U pacientov s DM je zvláštny dôraz kladený na KV-systém: anamnéza IM v posledných 6 mesiacoch predikuje perioperačné riziko KV-príhody a reinfarktu – 6 % v priebehu prvých 3 mesiacov po IM, 1,5 % po viac ako 6 mesiacoch. Ak je odstup po prekonaní IM kratší ako 6 mesiacov, elektívny zákrok je vhodné odložiť. Je zvýšená pravdepodobnosť tichej ischémie a komplikácií z ischémie myokardu. Pacienti s poruchou kardiálnych funkcií majú zvýšené riziko prevodenia. Častejšie sú peroperačné a postoperačné arytmie, obzvlášť ak pacient má KAN, resp. predĺžený interval QTc. Pre hodnotenie rizika sa obvykle používa Goldmanova klasifikácia (tab. 12.2) alebo Eagle Risk Index
<b>krvný tlak</b>
Artériová hypertenzia nie je kontraindikáciou operačného zákroku. U pacientov s hypertenziou je však potrebné dosiahnuť adekvátnu kontrolu TK, optimálne na hodnotu cca 140/90 mm Hg
<b>diabetická autonómna neuropatia</b>
DAN predisponuje k perioperačnej hypotenzii. Symptómy zahŕňajú závraty, malátnosť, zatmievanie zraku v stojí, synkopu. Medzi prejavy patrí pokles STK > 30 mm Hg, resp. STK o 20 mm Hg a DTK o 10 mm Hg do 2–3 min pri postavení sa. Diagnostickým testom je zmeranie TK v ortostáze. Pacienti s ortostatickou hypotenziou vyžadujú starostlivé monitorovanie TK a úpravu objemu tekutín pred začatím anestézy. Perioperačná hypotenzia znižuje periférnu perfúziu a redukuje absorpciu inzulínu. Zvýšený je aj výskyt postoperačnej hypotenzie ako dôsledok kombinácie KAN, nedostatočnej substitúcie tekutín a neadekvátneho monitorovania antihypertenznej liečby
<b>perioperačná liečba betablokátormi</b>
Perioperačná liečba betablokátormi by mala byť zvažovaná u všetkých pacientov, ktorí sa podrobujú stredne náročnému až náročnému nekar-diochirurgickému zákroku s cieľom redukcie incidencie postoperačnej ischémie myokardu
<b>vyšetrenie pred veľkým cievny m zákrokom</b>
U pacientov podrobujúcich sa veľkým cievny m zákrokom by vyšetrenie malo zahŕňať buď <b>neinvazívne testy</b> (záťažová dobutamínová echokardiografia), alebo <b>koronarografiu</b>
<b>renálne funkcie</b>
Štandardom je vyšetrenie albuminúrie a rýchlosti glomerulárnej filtrácie – GFR. Pacienti so zvýšenou albuminúriou alebo zníženou GFR sú v zvýšenom riziku, vrátane akútneho poškodenia obličiek. U pacientov s redukciou GFR je obvykle kontraindikované použitie kontrastných a nefrotoxických látok. Vyžaduje sa starostlivé monitorovanie v pre aj v postoperačnom období
<b>gastroparéza – riziko aspirácie</b>
Navyše môže byť sťažené pooperačné opätovné zahájenie perorálneho príjmu potravy. Pacienti s gastroparézou a podozrením na túto komplikáciu by mali užívať prokinetiká pred podaním anestézy s cieľom znížiť incidenciu aspirácie žalúdočného obsahu
<b>analýza arteriálnych krvných plynov, pH a elektrolytov (ASTRUP) – pre zvýšené riziko rozvoja DKA počas aj po rozsiahlejšom chirurgickom zákroku</b>
<b>kontrola teploty:</b> hypotermia zvyšuje periférnu rezistenciu na inzulín, zvyšuje glykémiu, zhoršuje hojenie rán a zvyšuje riziko infekcie

DAN – diabetická autonómna neuropatia DKA – diabetická ketoacidóza GFR – glomerulárna filtrácia IM – infarkt myokardu KAN – kardiálna autonómna neuropatia KV – kardiovaskulárny TK – tlak krvi DTK – diastolický tlak krvi STK – systolický tlak krvi

**Tab. 12.2 | Goldmanov index kardiálneho rizika**

PARAMETER	body
1. vek > 70 rokov	5
2. IM v posledných 6 mesiacoch	10
3. S3-gallop alebo distenzia vv. jugulares	11
4. závažná aortálna stenóza	3
5. iný ako sínusový rytmus na poslednom predoperačnom EKG	7
6. > 5 KES/min kedykoľvek pred zákrokom	7
7. PO <sub>2</sub> < 60 alebo PCO <sub>2</sub> > 50 mm Hg K < 3,0 alebo HCO <sub>3</sub> < 20 mmol/l BUN > 50 alebo Cr > 3,0 mg/dl abnormálne AST známky chronického ochorenia pečene pripútanie na lôžko z nekardiálnych príčin	3
8. intraperitoneálna, intratorakálna operácia alebo zákrok na aorte	3
9. emergentný zákrok (operácia)	4
<b>VÝHODNOTENIE</b>	
<b>závažnosť kardiálneho rizika</b>	<b>body</b>
trieda 4: vysoké riziko	≥ 26
trieda 3: stredné až vysoké riziko	13–25
trieda 2: nízke až stredné riziko	6–12
trieda 1: nízke riziko	0–5

BUN – močovínový dusík/Blood Urea Nitrogen Cr – kreatinín EKG – elektrokardiografia IM – infarkt myokardu KES – komorové extrasystoly S3-gallop – 3. srdečná ozva



**Tab. 12.3 | Vedenie pacienta s DM počas akútneho a plánovaného chirurgického zákroku**

TYP CHIRURGICKÉHO VÝKONU
<b>akútny chirurgický výkon</b>
V prípade nedostatočnej glykemickej kontroly, resp. pri prejavoch DKA je potrebné chirurgický zákrok, ak je to možné, oddaliť. Ak chirurgický výkon nie je možné odložiť, pacienta liečime ako pri DKA infúziou tekutín a podávaním inzulínu intravenóznym perfúzorom.
<b>plánovaný chirurgický výkon v celkovej anestéze</b>
Počas zákroku v celkovej anestéze sa preferuje intravenózne podávanie inzulínu pomocou perfúzora. Odporúča sa hospitalizovať pacienta 2–3 dni pred plánovaným výkonom, aby sa docielila optimálna glykemická kontrola a minimalizovalo sa riziko komplikácií.
FÁZY VEDENIA PACIENTA
PREDOPERAČNÝ DEŇ/DNI
<b>pacient liečený iba diétou</b>
postup závisí od aktuálnych hodnôt glykémie a charakteru zákroku
hyperglykémia sa koriguje podaním prandiálneho inzulínu
<b>pacienti liečení PAD</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ak je glykemická kontrola vyhovujúca: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ metformín sa vysadí 24–48 hod pred zákrokom, gliflozíny sa odporúčajú vysadiť 3–4 dni pred závažnejšou operáciou</li> <li>▫ v podávaní ostatných PAD (sulfonylurea, gliptíny, glitazóny) a agonistov GLP1-receptorov sa pokračuje ako doposiaľ</li> </ul> </li> <li>▪ ak glykemická kontrola pri užívaní PAD nie je vyhovujúca: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ odporučí sa vysadenie PAD týždeň pred zákrokom a pacient sa prijme k hospitalizácii za účelom nastavenia liečby inzulínom</li> </ul> </li> </ul>
<b>pacienti liečení inzulínom</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bazálny inzulín – pokračuje sa v jeho podávaní s redukciou dávky o 20 % (ranné aj večerné podanie)</li> <li>▪ bifázický inzulín – podá sa nezmenená dávka</li> </ul>
úsilie o dosiahnutie optimálnej kompenzácie (5,5–10,0 mmol/l) <i>alebo</i> aspoň tolerovateľnej glykémie (4,5–12,0 mmol/l)
posúdenie rizika vyplývajúceho z chronických diabetických komplikácií (KV-anamnéza a KV-riziko, nefropatia, KAN, autonómna neuropatia GIT a pod)
OPERAČNÝ DEŇ
<b>pacienti liečení PAD</b>
pacient musí zostať nalačno (neprijíma nič perorálne)
zákrok je potrebné plánovať a realizovať v ranných hodinách
PAD (sulfonylurea, glitazóny, gliptíny, gliflozíny) sa v deň zákroku vysadia
agonisty GLP1-receptorov: pokračuje sa v podávaní ako doposiaľ, treba však zvážiť ich podávanie pri operáciách v oblasti GIT
metformín sa vysadzuje už 24–48 hod pred zákrokom
prechádza sa na regular inzulín intravenóznym perfúzorom (podľa charakteru a trvania zákroku)
<b>pacienti liečení inzulínom</b>
pacient musí zostať nalačno (neprijíma nič perorálne)
zákrok je potrebné zrealizovať čo najskôr ráno
ak sa jedná o kratší zákrok s predpokladom vynechania iba 1 jedla:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ak sa podával bazálny inzulín – podá sa 80 % obvyklej dávky</li> <li>▪ ak sa podával bifázický inzulín – podá sa 50 % obvyklej rannej dávky; večerná dávka sa podá bez zmeny</li> </ul>
ak sa predpokladá vynechanie 2 a viac jedál, prechádza sa na intravenózne podávanie inzulínu ( <i>nižšie perioperačné podávanie inzulínu i.v.</i> ):
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ak sa podával bazálny inzulín – podá sa 80 % obvyklej dávky</li> <li>▪ ak sa podával bifázický inzulín – v deň výkonu sa nepodá</li> <li>▪ obvyklý prandiálny inzulín sa nepodá</li> </ul>
<b>perioperačné podávanie inzulínu i.v.</b>
odporúčané cieľové hodnoty glykémie v perioperačnom období sú v rozmedzí 4,4–10,0 mmol/l, tesnejšia glykemická kontrola pod tieto hodnoty nezlepší klinický stav a spája sa s vyšším rizikom hypoglykémie
začne sa s podávaním regulárneho inzulínu intravenózne perfúzorom v iniciálnej dávke 1–1,5 IU/hod (podľa hodnôt glykémie)
pre výpočet iniciálnej hodinovej dávky sa môže využiť aj princíp: (glykémia × 18)/150 = hodinová dávka inzulínu
súčasne podať intravenóznou infúziou glukózy v dávke 5 g/hod (t. j. G 10 % 100 ml/hod, <i>alebo</i> G 5 % 200 ml/hod) spolu s 0,45 % NaCl a 0,15–0,30 % KCl 2 mmol/hod (t. j. 2 ml 7,45 % KCl)
monitorovanie glykémie:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pred začatím zákroku raz za 2–4 hod</li> <li>▪ počas operácie každú hodinu až každých 20 min</li> <li>▪ po operácii raz za 2–4 hod</li> </ul>
princípy podávania inzulínu a glukózy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pri hodnotách glykémie 5,5 – 10,0 mmol/l rýchlosť podávania inzulínu a glukózy nemeniť</li> <li>▪ pri hodnotách glykémie &lt; 5,5 mmol/l dávkovanie inzulínu znížiť o 0,5 IU/hod</li> <li>▪ pri hodnotách glykémie &gt; 10,0 mmol/l dávkovanie inzulínu zvýšiť o 0,5 IU/hod</li> </ul>

**Tab. 12.3 | Vedenie pacienta s DM počas akútneho a plánovaného chirurgického zákroku (pokračovanie)****POOPERAČNÝ DEŇ/DNI**

čo najskôr prejsť na perorálny príjem potravy a subkutánne podávanie inzulínu a včasnú mobilizáciu pacienta

ak pacient po zákroku nesmie prijímať potravu perorálne niekoľko dní, zabezpečiť dostatok bazálneho energetického krytia (150–200 g glukózy/deň); pri dlhšom trvaní podávať parenterálnu výživu podľa zásad platných pre diabetikov, odporúča sa monitorovanie glykémie v 4- až 6-hodinových intervaloch

**krátko trvajúce výkony v lokálnej anestéze a vyšetrenia nalačno**

pri výkonoch a vyšetreniach, ktoré vyžadujú stav nalačno, by mal byť pacient s DM uprednostnený pred inými pacientmi, aby stav nalačno trval čo najkratšie a aby sa čo najmenej narušil bežný režim liečby

**bazálny inzulín**

- ak sa ako bazálny inzulín používal NPH, podá sa 50 % pôvodnej dávky
- ak sa ako bazálny inzulín používal bazálny analóg, podá sa 80 % pôvodnej dávky
- pri liečbe pomocou inzulínovej pumpy sa ponecháva pôvodný bazálny režim

**prandiálny inzulín**

prandiálny inzulín sa nepodáva; glykémiu treba merať pred, počas aj po výkone

pri hodnote glykémie

- 11–14 mmol/l sa pridajú 2 IU prandiálneho inzulínu
- 14–17 mmol/l sa pridajú 3 IU
- > 17 mmol/l sa pridajú 4 IU prandiálneho inzulínu s.c., resp. malo by sa uvážiť intravenózne podávanie inzulínu pomocou perfúzora

ak glykémia poklesne na < 4,0 mmol/l, pridá sa i.v. bolus glukózy (50–60 ml 10 % glukózy *alebo* 25–30 ml 20 % glukózy)

po výkone treba čo najskôr prejsť na pravidelný režim podávania inzulínu

\*1 g glukózy podaný i.v. zvýši glykémiu o 0,3–0,6 mmol/l, 10 g sacharidov prijatých per os zvýši glykémiu asi o 2 mmol/l

**DKA** – diabetická ketoacidóza **GIT** – gastrointestinálny trakt **GLP1** – glucagon-like peptid 1 **PAD** – perorálne antidiabetiká

## 13 Kardiovaskulárne rizikové faktory a ich manažment

Ivan Tkáč

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia (KVO) sú hlavnou príčinou morbidít a mortality pacientov s diabetes mellitus. Riziko KV-príhod u pacientov s DM2T je v porovnaní s osobami bez diabetu 2-násobné. U všetkých pacien-

tov s DM by mala byť pravidelne vyšetovaná a vyhodnocovaná prítomnosť KV-rizikových faktorov (KVRF), resp. rizikových faktorov aterosklerózy a ich závažnosť. Pri nerozvinutom KVO aspoň 1-krát ročne. Hlavné KVRF

**Tab. 13.1 | Rizikové kardiovaskulárne rizikové faktory (rizikové faktory aterosklerózy)**

KARDIOVASKULÁRNE RIZIKOVÉ FAKTORY	
neovplyvniteľné	ovplyvniteľné
vek muži > 45 rokov ženy > 55 rokov	fajčenie
menopauza	dyslipidémia
mužské pohlavie	zvýšený celkový cholesterol
pozitívna rodinná anamnéza u prvostupňových príbuzných (u mužov do 55 rokov, u žien do 65 rokov)	zvýšený LDL-cholesterol
	zvýšené triacylglyceroly
	nízky HDL-cholesterol
	artériová hypertenzia
	diabetes mellitus
	obezita
	diéta bohatá na živočíšne tuky a cholesterol
	nízka fyzická aktivita
	hyperkoagulačný stav s endoteliálnou dysfunkciou a s doštičkovou hyperreaktivitou
	excesívna konzumácia alkoholu
	homocysteín
	psychický stres
	eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

**Tab. 13.2 | Hodnotenie kardiovaskulárneho rizika (hodnotenú parametre a kalkulačtor rizika)**

nástroje odhadu rizika – model			
UKPDS risk model (kalkulačtor)	ADVANCE Risk Engine (kalkulačtor)	SCORE Risk calculator	Framingham risk calculator
štandardne vyšetované parametre u všetkých pacientov			
aktuálny vek		aktuálny vek	aktuálny vek
pohlavie	pohlavie	pohlavie	pohlavie
etnikum	etnikum		
	obvod pásu		
trvanie diabetu	trvanie diabetu		
	vek v čase diagnózy diabetu		
hodnoty HbA <sub>1c</sub> , STK, T-C, HDL-C	hodnoty HbA <sub>1c</sub> , STK, DTK, UACR, eGFR, non-HDL-C	hodnoty	hodnoty
		T-C, STK	STK, T-C, HDL-C
fajčenie		fajčenie	fajčenie
	prítomnosť liečenej hypertenzie		
prítomnosť fibrilácie predsiení	prítomnosť fibrilácie predsiení		
	vek skončenia formálneho vzdelania		
on-line calculator			
<a href="http://integrate.ccretherapeutics.org.au/Calculator/UkPds.aspx">http://integrate.ccretherapeutics.org.au/Calculator/UkPds.aspx</a>	<a href="http://www.advanceriskengine.com/#page0">http://www.advanceriskengine.com/#page0</a>	<a href="http://www.heartscore.org/sk/Pages/Welcome.aspx">http://www.heartscore.org/sk/Pages/Welcome.aspx</a>	<a href="http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/">http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/</a>

DTK – diastolický krvný tlak eGFR – glomerulárna filtrácia HDL-C – HDL cholesterol non-HDL-C – non- HDL-cholesterol STK – systolický krvný tlak T-C – celkový cholesterol UACR – pomer albumínu a kreatinínu v moči/Urine Albumin-Creatinine Ratio

u pacienta s DM ukazuje tab. 13.1. Hodnotenie kardiovaskulárneho rizika zobrazuje tab. 13.2. Frekvenciu hodnotenia kardiovaskulárneho rizika u pacienta bez KVO ukazuje tab. 13.3. Abnormality pri hlavných KVRF by mali byť liečené podľa odporúčaní, ako je uvedené v príslušných kapitolách. Hlavné odporúčania v skrátenej forme sumarizuje tab. 13.4. Pri rozvinutom KVO je starostlivosť o pacienta interdisciplinárna (kardiológ, neurológ, angiológ). Základné terapeutické odporúčania sú zosumarizované v tab. 13.5, s. 135.

Pre výpočet KV-rizika bolo vytvorených viacero „kalkulátorov“. Aktuálne sa odporúča systém SCORE (tab.13.2). Podľa tohto skórovacieho systému prítomnosť DM (s výnimkou DM1T u mladých ľudí bez iných hlavných rizikových faktorov) automaticky predstavuje vysoké riziko. Pacienti s DM a prejavmi poškodenia orgánov (napr. proteínúria) alebo s prítomným ďalším hlavným KVRF (artérová hypertenzia, fajčenie, hypercholesterolémia) patria do skupiny s veľmi vysokým rizikom. Frekvenciu vyšetrení KVRF u pacientov bez prítomného KV-ochorenia zobrazuje tab. 13.3.

**Tab. 13.3 | Frekvencia hodnotenia KV-rizika u diabetika\* bez KVO**

program vyšetrení	frekvencia
anamnéza, TK, pulz	pri každej návšteve
telesná hmotnosť, obvod pása	pri každej návšteve
EKG	1-krát ročne v rámci skríningu
Ewingove testy na prítomnosť KAN	1-krát ročne v rámci skríningu
ABI	1-krát ročne v rámci skríningu
laboratórne ukazovatele (lipidogram)	2-krát ročne v rámci skríningu
eGFR, UACR	1-krát ročne v rámci skríningu
stratifikácia rizika	1-krát ročne v rámci skríningu
iné parametre vyšetované u špecifikovaných skupín (za určitých okolností): cirkulujúci NT-proBNP troponín T, hsCRP	v prípade dôvodnej klinickej potreby
<b>kandidátmi pre náročnejšie, resp. invazívne kardiologické vyšetrenie sú**:</b>	
pacienti s typickými alebo atypickými kardiálnymi symptómami	
pacienti s abnormálnymi zmenami na pokojovom EKG	
rizikovní asymptomatickí pacienti: napr. prítomnosť PAO, u pacientov, ktorí plánujú výraznejšiu fyzickú aktivitu, prítomnosť a pod	
ergometria	príslušné vyšetrenie indikuje a realizuje kardiológ, resp. angiológ, resp. neurológ
2D-echokardiografia	
scintigrafia myokardu	
koronarografia	
angiografia periférnych ciev	
prítomnosť aterosklerotického plátu v karotidách	

\*pacient s DM1T i DM2T

\*\*u asymptomatických pacientov s normálnym EKG nie je odporúčaný rutinný cielený skrínig na prítomnosť koronárneho ochorenia, pretože ne-zlepšuje výsledky ak sú dobre (intenzívne) kontrolované KVRF.

**ABI** – ischemický AB index (pomer systolického tlaku krvi na a. dorsalis pedis alebo a. tibialis posterior k systolickému tlaku krvi na a. brachialis)  
**eGFR** – glomerulárna filtrácia **KAN** – kardiálna autonómna neuropatia **KV** – kardiovaskulárny **KVO** – kardiovaskulárne ochorenie **PAO** – periférne artériové ochorenie **eGFR** – glomerulárna filtrácia **TK** – krvný tlak **UACR** – pomer albumínu a kreatinínu v moči/Urine Albumin-Creatinine Ratio

**Tab. 13.4 | Odporúčania pre prevenciu a liečbu prítomného KVO na podklade aterosklerózy**

výživa (diéta)
u pacientov s obezitou alebo nadváhou je potrebná redukcia kalorického príjmu
medicínsku nutričnú liečbu (diétne opatrenia) je pre každého pacienta potrebné individualizovať
monitorovanie príjmu sacharidov je dôležitou stratégiou pre kontrolu glykémii
konzumácia ovocia, zeleniny, strukovín, celozrnných potravín a mliekarenských produktov namiesto iných zdrojov sacharidov
mediteránny spôsob stravovania môže viesť k zlepšeniu glykemickej kontroly a KVRF
ADA odporúča obmedzenie príjmu sodíka na < 2 300 mg/deň (podobne ako v bežnej populácii)
AHA odporúča redukciu na < 1 500 mg/deň

Skratky na konci tabuľky, s. 135

**Tab. 13.4 | Odporúčania pre prevenciu a liečbu prítomného KVO na podklade aterosklerózy (pokračovanie)**

<b>obezita/nadváha</b> (viď kap. 19, s. 180n, tab. 19.10, s. 191)
pri každej návšteve pacienta by malo byť vypočítané BMI a zaznamenané do dokumentácie; odporúčané by mali byť RDO s cieľom redukcie telesnej hmotnosti o > 5 %
pacienti s nadváhou a obezitou by mali byť edukovaní o úprave životného štýlu, ktorý môže prispievať k dlhodobému poklesu telesnej hmotnosti o 3–5 % s klinicky významnými zdravotnými benefitmi
farmakologická liečba sa odporúča u pacientov s BMI > 27 kg/m <sup>2</sup>
bariatrická liečba (metabolická chirurgia) sa u pacientov s DM2T odporúča uvážiť pri BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>
<b>glykemická kontrola</b> (viď kap. 6.3, s. 63n)
intenzívna glykemická kontrola sa odporúča u novo diagnostikovaných pacientov s DM2T
intenzívna glykemická kontrola u pacientov s už prítomným KVO vedie k redukcii nefatálneho IM, neovplyvňuje riziko CMP, môže však zvyšovať riziko SZ a KV aj celkovej mortality
metformín je preferovanou iniciálnou liečbou DM2T hlavne z hľadiska prevencie KV-príhod a mortality
DPP4i sú vo vzťahu ku KV-morbidite a mortalite neutrálne (sitagliptín); niektoré však môžu zvyšovať riziko srdcového zlyhávania (saxagliptín, alogliptín)
u pacientov so symptomatickým SZ by nemali byť používané glitazóny
sulfonylurea sa združuje so zvýšeným rizikom a zhoršením SZ
u pacientov s DM2T s dlhodobou neuspokojivou glykemickou kontrolou a prítomným KVO by mala byť odporúčaná liečba SGLT2i alebo GLP1-RA, nakoľko môže viesť k redukcii KV-morbidity a mortality
HbA <sub>1c</sub> ≤ 7,0 % – väčšina pacientov s cieľom redukcie incidencie mikrovaskulárnych komplikácií: dosahuje sa pri priemernej hodnote glykémie cca 8,3–8,9 mmol/l. Glykémia nalačno by mala byť udržiavaná < 7,0 mmol/l, postprandiálna glykémia < 10 mmol/l
HbA <sub>1c</sub> < 6,5 % – vybratá skupina pacientov (s krátkym trvaním ochorenia, dlhou očakávanou dĺžkou života, bez prítomnosti KVO, ak takáto kontrola sa dá dosiahnuť bez zásadného rizika hypoglykémie alebo iných nežiaducich účinkov liečby)
HbA <sub>1c</sub> < 8,0 % alebo ešte mierne vyššie (< 8,5 %) vhodná pre pacientov s anamnézou ťažkých hypoglykémii, limitovanej očakávanej dĺžky dožitia, s pokročilými komplikáciami, s poškodením kognitívnych funkcií, polymorbiditou a u ktorých sa cieľové hodnoty dosahujú ťažko napriek edukácii o intenzívnom selfmanažmente, opakovaným konzultáciami a efektívnym dávkam viacerých PAD, vrátane inzulínu
<b>krvný tlak</b> (viď kap. 14, s. 136n)
pri TK > 140/90 mm Hg sa farmakologická liečba u pacienta s DM začína ihneď
pri TK > 160/90 mm Hg sa u pacienta s DM odporúča začať farmakologickú liečbu 2-kombináciou účinných látok s potvrdeným KV-benefitom
cieľovou hodnotou pre väčšinu pacientov s DM je STK/DTK < 140/90 mm Hg
STK/DTK < 130/80 mm Hg môže byť vhodný pre niektorých pacientov (ako sú mladší pacienti s potenciálom renálnej protektivity, pacienti s rizikom cievnej mozgovej príhody, ktorí nemajú preexistujúce KVO, pacienti s veľmi vysokým KV-rizikom, pacienti s albuminúriou, retinopatiou), ak sa takéto hodnoty dosiahnu bez nežiaducich terapeutických dôsledkov
u pacientov s DM1T je cieľová hodnota < 130/80 mm Hg
u pacientov vo veku > 80 rokov je cieľovou hodnotou < 150/90 mm Hg
cieľové hodnoty u tehotnej ženy sú: STK 120–160 mm Hg/DTK 80–105 mm Hg
výber skupín/účinných látok s dokázaným KV-benefitom (ACEi alebo ARB alebo tiazidové diuretikum alebo dihydropyridínové Ca-blokátory); obvykle kombinácia viacerých, nie však kombinácia ACEi + ARB!
u pacientov s proteinúriou (UACR > 25 mg/mmol) alebo mikroalbuminúriou (UACR 2,5 u mužov/3,5 u žien) mg/mmol sa za výber prvej línie považuje ACEi alebo ARB
pri liečbe diuretikami, ACEi alebo sartanmi sa odporúča kontrolovať eGFR a kálium v sére
uvážiť aspoň 1 antihypertenzívum podať večer pre spaním
pacienti s predošlým IM by mali byť liečení betablokátorom aspoň počas 2 rokov po IM
<b>dyslipidémia</b> (viď kap. 17, s. 151n)
hlavný marker a súčasne terapeutický cieľ predstavuje LDL-C (resp. non-HDL-C)
cieľové hodnoty pre LDL-C sú: u diabetikov so stredným rizikom < 2,6 mmol/l, u diabetikov s vysokým KV-rizikom < 1,8 mmol/l a u diabetikov s veľmi vysokým KV-rizikom < 1,4 mmol/l
hlavný prostriedok na zníženie hodnôt LDL-C sú statíny
liečba statínom sa odporúča u všetkých pacientov s DM vo veku > 40 rokov bez ohľadu na ďalšie KVRf; intenzita liečby statínom závisí od prítomnosti KVRf, resp. KVO
kombinácia s ezetimibom alebo PCSK9i prináša ďalší benefit
liečba statínom (aj v kombinácii s ezetimibom) poskytuje benefit aj u pacientov s CKD a môže spomaliť pokles renálnych funkcií
u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (renálnym zlyhaním) sa neodporúča iniciovať liečbu statínom, ak ju však už pacient predtým užíval, môže byť ponechaná
kombinácia s fibrátom (pri súčasne zvýšených TG a nízkom HDL-C)
kontraindikácie a nežiaduce účinky statínov: 5–10 % myalgia, raritne rabdomyolýza: pri myalgii bez CPK – iný statín, redukcia dávky (nie vysadiť); vyhýbať sa liekom metabolizovaným cez cytochróm P450
u pacientov vo veku > 85 rokov je potrebné uvážiť benefit/riziko



**Tab. 13.4 | Odporúčania pre prevenciu a liečbu prítomného KVO na podklade aterosklerózy (pokračovanie)**

<b>antitrombotická liečba</b> (viď kap. 15, s. 141n)
antiagregačná liečba sa neodporúča ako primárna prevencia u pacientov s nízkym KV-rizikom vzhľadom k zvýšenému riziku krvácania (vek < 50 rokov a bez iných KVRF)
antiagregačnú liečbu ASA v dávke 75–100 mg/deň sa odporúča uvážiť ako primárnu prevenciu u pacientov so zvýšeným KV-rizikom (vek > 50 rokov + artériová hypertenzia, hyperlipoproteinémia, pozitívna rodinná anamnéza, fajčenie, albuminúria)
u pacientov vo veku < 50 rokov s prítomnosťou iných KVRF sa vyžaduje klinická úvaha lekára
pri sekundárnej prevencii sa odporúča ASA v dávke 75–100 mg
pri alergii na ASA sa odporúča klopidogrel v dávke 75 mg/deň
duálna antiagregačná liečba (ASA 75–100 mg + klopidogrel 75 mg) sa odporúča v trvaní do 1 roka po AKS (po prekonaní AIM)
EBM podporuje použitie tikagreloru (alebo klopidogrelu), ak nebola zrealizovaná perkutánna koronárna intervencia, a použitie klopidogrelu, tikagreloru alebo prasugrelu, ak PKI bola zrealizovaná
<b>nefropatia</b> (viď kap. 9.2, s. 93n)
uprednostňuje sa vyšetrenie UACR z aktuálnej vzorky moču pred zberaným močom
pri neistote o etiológii CKD, rýchlej progresii či náročnosti kontroly by mal byť pacient odoslaný k nefrológovi; odporúča sa optimalizácia glykemickej kontroly, optimalizácia kontroly TK, redukcia príjmu bielkoviny na 0,8 g/kg/deň (nedialyzovaní pacienti); u pacientov na dialýze vyššie množstvo
u pacientov s artériovou hypertenziou a mikroalbuminúriou sa odporúča liečba ACEi alebo ARB, u pacientov s makroalbuminúriou alebo eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> je táto liečba dôrazne odporúčaná
pacienti s DM a mikroalbuminúriou/proteinúriou by mali byť liečení ACEi alebo ARB nezávisle od TK
pri liečbe ACEi, ARB alebo diuretikami sa odporúča pravidelná kontrola kreatinínu a K <sup>+</sup> v sére
u pacientov s albuminúriou liečených ACEi alebo ARB sú vhodné pravidelné monitorovania UACR s cieľom hodnotenia odpovede na liečbu a progresiu DNef
ACEi ani ARB sa neodporúčajú v primárnej prevencii DNef u pacientov s normálnym TK, normálnou hodnotou UACR a normálnou hodnotou eGFR
pri eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> by pacient mal byť odoslaný k nefrológovi
U pacientov s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> je vhodné pridať do liečby SGLT2i (štúdie CREDENCE a DAPA-CKD)

**ACEi** – inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu **ADA** – Americká diabetologická asociácia **AHA** – Americká hypertenziologická asociácia **ARB** – blokátor AT1-receptora pre angiotenzín II (sartan) **ASA** – kyselina acetylsalicylová **CKD** – chronická choroba obličiek **CPK** – kreatínfosfokináza **DNef** – diabetická nefropatia **DPP4i** – inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 **eGFR** – glomerulárna filtrácia **IM** – infarkt myokardu **KV** – kardiovaskulárny **KVO** – kardiovaskulárne ochorenie **KVRF** – kardiovaskulárne rizikové faktory **BMI** – index telesnej hmotnosti/body mass index **PAO** – periférne artériové ochorenie **RDO** – režimové a diétne opatrenia **SZ** – srdcové zlyhávanie **TG** – triglyceridy **TK** – krvný tlak **UACR** – pomer albumínu a kreatinínu v moči/Urine Albumin-Creatinine Ratio

**Tab. 13.5 | Odporúčania pre liečbu pacientov s prítomným KVO na podklade aterosklerózy**

liečba
u pacientov so známym KVO sa odporúča použitie statínu, ASA (ak nie sú kontraindikované) a uvážiť ACEi s cieľom redukcie rizika KV-príhody
u pacientov so známym KVO sa odporúča do liečby priradiť SGLT2i (empagliflozín) alebo GLP-RA (liraglutid) s cieľom redukcie KV-mortality
u pacientov so známym KVO a artériovou hypertenziou sa odporúča použitie statínu, KAS a ACEi alebo ARB (ak nie sú kontraindikované) s cieľom redukcie rizika KV-príhody
u pacientov s predošlým IM sa odporúča pokračovať v liečbe betablokátormi počas aspoň 2 rokov po príhode
u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním (SZ) by nemali byť používané glitazóny
u pacientov so srdcovým zlyhávaním je vhodné do liečby priradiť SGLT2i (empagliflozín) s cieľom redukcie KV- a celkovej mortality
u pacientov so stabilizovaným SZ môže byť metformín použitý pri aj pri poklese renálnych funkcií s eGFR do 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , ale mal by byť vysadený u pacientov s nestabilným SZ alebo u hospitalizovaných pacientov so SZ

**ASA** – kyselina acetylsalicylová **eGFR** – glomerulárna filtrácia

## 14 Artériová hypertenzia u pacienta s diabetes mellitus

Ján Murín

### 14.1 Artériová hypertenzia

#### 14.1.1 Definícia a klasifikácia

Artériová hypertenzia (AHT) je definovaná ako **trvalý krvný tlak (TK)  $\geq 140$  a/alebo  $\geq 90$  mm Hg** (tab. 14.1, ESH/ESC 2018). Diagnózu AHT stanovíme opakovanými kontrolami TK a najlepšie meraním v domácom prostredí (3-krát, realizuje sa priemerná hodnota TK z 2. a 3. merania). Vysoký normálny tlak (130–139 mm Hg a/alebo 85–89 mm Hg) liečime vtedy, keď je kardiovaskulárne riziko veľmi vysoké a diabetik tieto hodnoty TK pri liečbe znáša.

Podľa prieskumu na diabetologických ambulanciách (NEFRITI) na Slovensku trpí hypertenziou takmer 42 % pacientov s DM1T a viac ako 82 % pacientov s DM2T. AHT je hlavným rizikovým faktorom pre aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia (AS KVO) ako aj mikrovaskulárne komplikácie. Viaceré štúdie preukázali, že antihypertenzívna liečba znižuje výskyt cievnych mozgových príhod, srdcového zlyhávania, fibrilácie predsienej, mikrovaskulárnych komplikácií a AS KVO.

Hlavné patofyziologické príčiny AHT u diabetikov:

- hyperinzulinémia prispieva ku zvýšenej renálnej reabsorpcii sodíka
- u diabetikov je prítomná aktivácia sympatikového nervového systému a renín-angiotenzín-aldosterónového systému
- k hypertenzii prispievajú aj ďalšie rizikové faktory, ako je obezita, nedostatok pohybu, vyšší vek diabetikov a poškodenie obličiek

Klasifikáciu AHT podľa hodnôt TK ukazuje tab. 14.1. V manažmente AHT nie sú zásadné rozdiely medzi pacientmi s DM1T a DM2T. Krvný tlak (TK) by mal byť zmeraný pri každej návšteve pacienta u diabetológa, pričom technika merania musí spĺňať štandardné požiadavky. Vychádza sa z opakovane nameraných hodnôt v priebehu niekoľkých dní až týždňov (pri vyššom vstupnom TK,

a teda potenciálnom vyššom KV-riziku) a týždňov až mesiacov (pri ľahko zvýšených hodnotách a menšom predpokladanom riziku). Pri hodnotách STK  $> 160$  mm Hg a/alebo DTK  $> 100$  mm Hg sa však liečba (farmakologická) začína ihneď. Všetci pacienti s DM a AHT by si mali vykonávať domáce meranie TK.

#### 14.1.2 Meranie krvného tlaku

Meranie krvného tlaku v ambulancii by mala vykonávať skúsená osoba a mala by sa riadiť stanovenými odporúčaniami (meranie sa vykonáva posediačky, nohy sú položené na zemi, rameno je v úrovni srdca a pred meraním sa 5 min oddychuje). Veľkosť manžety by mala byť primeraná hornému obvodu ramena. Pacientom samostatne prevádzkané meranie krvného tlaku v domácich podmienkach a 24-hodinové ambulantné meranie krvného tlaku môže prispieť k dôkazu tzv. syndrómu bieleho plášťa, maskovanej hypertenzie a iných diskrepancií medzi ambulantne nameraným a „skutočným“ krvným tlakom. Štúdie zamerané na nediabetických pacientov ukázali, že meranie v domácich podmienkach môže lepšie korelovať s rizikom KVO ako ambulantné meranie.

#### 14.1.3 Stratifikácia rizika artériovej hypertenzie

Stratifikácia rizika AHT sa určuje s ohľadom na súčasnú prítomnosť iných rizikových faktorov, pričom prítomnosť DM pacienta automaticky zaraďuje do skupiny s vysokým, resp. veľmi vysokým rizikom, pri ktorom sa s farmakoterapiou začína už pri hodnotách presahujúcich hodnotu normálneho TK. Prítomnosť DM však zvyšuje riziko do rozsahu „stredne vysokého“ už aj pri normálnych hodnotách TK. U týchto pacientov je potrebné pravidelné monitorovanie TK. Podľa dostupnosti je u pacientov s AHT výhodný aj selfmonitoring TK samotným pacientom.

Tab. 14.1 | Klasifikácia krvného tlaku

klasifikácia podľa ESH/ESC (2018)			
klasifikácia TK	STK (mm Hg)		DTK (mm Hg)
optimálny TK	< 120	<i>a</i>	< 80
normálny TK	120–129	<i>a/alebo</i>	80–84
vysoký-normálny	130–139	<i>a/alebo</i>	85–89
<b>hypertenzia</b>			
štádium 1	140–159	<i>a/alebo</i>	90–99
štádium 2	160–179	<i>a/alebo</i>	100–109
štádium 3	$\geq 180$	<i>a/alebo</i>	$\geq 110$
izolovaná systolická hypertenzia	$\geq 140$	<i>a</i>	< 90

DTK – diastolický krvný tlak ESC – Európska kardiologická spoločnosť/European Society of Cardiology ESH – Európska spoločnosť pre hypertenziu/European Society of Hypertension STK – systolický krvný tlak TK – krvný tlak

U pacientov s DM, obzvlášť pri prítomnosti kardiálnej autonómnej neuropatie (KAN), býva často zvýšená labilita/variabilita TK a dochádza k strate poklesu (dipping) TK a srdcovej frekvencie počas noci. Pacienti, u ktorých k nočnému poklesu nedochádza (nondipper), sú vystavení väčšiemu KV-riziku. U týchto pacientov je indikovaný 24-hodinový monitoring TK (TK Holter) a zohľadnenie jeho výsledkov aj pri nastavovaní a kontrole liečby.

Súčasťou vyšetrení pri zistení AHT je pátranie po poškodení cieľových orgánov (tab. 14.2 a tab. 14.3) a zväčšenie prítomnosti ev. sekundárnej hypertenzie (rýchlejší začiatok hypertenzie, veľmi vysoké hodnoty TK, horšia odpoveď na liečbu): renoparenchýmová alebo renovaskulárna hypertenzia, feochromocytóm, primárny hyperaldosteronizmus, Cushingov syndróm, koarktácia aorty, liekmi indukovaná hypertenzia (kontraceptíva, steroidy, NSAID, amfetamín, erythropoetín, cyklosporín) a iné.

**Kardiovaskulárne riziko a mortalita sú u pacientov s DM zvýšené už pri hodnotách TK > 115/75 mm Hg. STK > 120 mm Hg predikuje postihnutie obličiek vrátane zlyhania obličiek v budúcnosti. Randomizované klinické štúdie ukázali, že redukcia TK < 140/90 mm Hg u pacientov s DM redukuje riziko KV-príhod, CMP a diabetickej nefropatie. Benefit ešte nižších hodnôt však nie je dostatočne podložený EBM. Podľa výsledkov štúdií ACCORD a ADVANCE hodnoty STK < 120 mm Hg (na kombinácii 3, 4 antihypertenzív) v porovnaní s STK 130–140 mm Hg (na kombinácii 2 či len 1 antihypertenzíva)**

u pacientov s DM2T s vysokým rizikom KVO nepreukázali prínos z hľadiska redukcie rizika infarktu myokardu (IM), cievnej mozgovej príhody (CMP) a úmrtia z KV-príčin. Je vždy dôležité brať do úvahy rozdiel medzi pacientmi, u ktorých sa dá redukcia TK dosiahnuť ľahko a ťažšie.

#### 14.1.4 Konštatovania vychádzajúce z EBM

- Nie sú k dispozícii žiadne kontrolované štúdie o diéte a cvičení pri liečbe hypertenzie u pacientov s DM, štúdia DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) však ukázala u nediabetických pacientov podobné anti-hypertenzívne účinky ako pri farmakologickej monoterapii. Terapia zmenou životného štýlu pozostáva z redukcie príjmu sodíka (< 1 500 mg/deň) a nadmernej telesnej hmotnosti, zvýšenej spotreby ovocia a zeleniny (8–10 porcií/deň) a nízkoúčinných mliečnych produktov (2–3 porcie/deň), vylúčenia nadmernej spotreby alkoholu (nie viac ako 2 drinky/deň u mužov a nie viac ako 1 drink/deň u žien) a zvyšovania pohybovej aktivity. Tieto nefarmakologické stratégie môžu taktiež pozitívne ovplyvniť glykémiu a hladinu lipidov. Ich účinky na kardiovaskulárne príhody neboli dokázané. Úvodný pokus o nefarmakologickú terapiu môže byť odôvodnený u diabetických pacientov s ľahkou hypertenziou (hodnoty systolického tlaku krvi 130–139 mm Hg a hodnoty diastolického tlaku krvi 80–84 mm Hg).
- Ak je počas diagnostiky AHT hodnota STK krvi  $\geq 140$  mm Hg alebo hodnota DTK  $\geq 85$  mm Hg, malo

**Tab. 14.2 | Meranie krvného tlaku a diagnóza arteriálnej hypertenzie**

<b>diagnóza</b>	TK sa má zmerať pri každej bežnej kontrole u diabetológa
	u pacientov s nameraným STK 140 mm Hg alebo DTK 90 mm Hg sa má hodnota krvného tlaku potvrdiť v iný deň <b>opakovane nameraný STK <math>\geq 140</math> mm Hg alebo DTK <math>\geq 90</math> mm Hg potvrdzuje diagnózu hypertenzie</b>
<b>cieľové orgány a ich poškodenie vysokým TK</b>	srdce (hypertrofia ľavej komory srdca, angina pectoris, IM, predošlá koronárna revaskularizácia, srdcové zlyhávanie, predsieňová fibrilácia)
	mozog (CMP, TIA, demencia)
	obličky (CKD)
	artérie dolných končatín (PAO) očné pozadie (retinopatia)

CKD – chronická choroba obličiek CMP – cievna mozgová príhoda DTK – diastolický krvný tlak PAO – ochorenie periférnych artérií STK – systolický krvný tlak TIA – tranzitórny ischemický atak

**Tab. 14.3 | Identifikovateľné príčiny sekundárnej hypertenzie**

<b>diagnóza</b>	<b>diagnostický test</b>
CKD	eGFR, albuminúria či UACR
koarktácia aorty	CT-angiografia
Cushingov syndróm a iné stavy s nadbytkom glukokortikoidov vrátane chronickej liečby steroidmi	dexametazónový supresný test
liekmi indukovaná AHT	anamnéza zameraná na skupiny užívaných liekov
feochromocytóm	24-hodinový močový metanefrín a normetanefrín
primárny hyperaldosteronizmus a iné stavy s nadbytkom mineralokortikoidov	24-hodinový močový aldosterón alebo špecifické meranie iných mineralokortikoidov
renovaskulárna hypertenzia	dopplerovské vyšetrenie, MRI, angiografia
spánková apnoe	spánkové laboratórium
ochorenie štítnej žľazy, hyperparatyreóza	laboratórne vyšetrenie TSH, PTH

PTH – parathormón TSH – tyreotropný hormón UACR – pomer albumínu a kreatinínu v moči/Urinary Albumin Creatinine Ratio

Tab. 14.4 | Algoritmus liečby hypertenzie u pacientov s diabetes mellitus

NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA – základná súčasť liečby pacienta s DM	
<b>TK &gt; 120/80 mm Hg</b>	
všeobecné požiadavky na pacienta s diabetes mellitus: redukcia hmotnosti, racionalizácia stravovania, zvýšenie spotreby ovocia a zeleniny cca 8 porcií/deň a nízkoenergetických mliečnych výrobkov na 2–3 porcie, alkohol maximálne 2 drinky u muža a 1 drink u ženy, redukcia príjmu sodíka na < 1 500–2 300 mg/deň, zvýšenie príjmu draslíka, aeróbne cvičenie, nefajčenie	
NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA + FARMAKOTERAPIA	
<b>TK &gt; 140/90 mm Hg</b>	
<b>iniciálna liečba</b>	
pri TK > 140/90 mm Hg sa farmakologická liečba u pacienta s DM začína ihneď	
pri TK > 160/90 mm Hg sa u pacienta s DM odporúča začať farmakologickú liečbu 2-kombináciou účinných látok s potvrdeným KV-benefitom	
výber skupín účinných látok s dokázaným KV-benefitom (ACEi alebo sartany alebo tiazidové diuretikum alebo dihydropyridínové Ca-blokátory); obvykle kombinácia viacerých, nie však ACEi + ARB	
u pacientov s proteinúriou (UACR > 25 mg/mmol) alebo mikroalbuminúriou (UACR 2,5–25 mg/mmol) sa za výber prvej línie považuje ACEi alebo ARB; pri neprítomnosti albuminúrie je však ich superiorita oproti iným antihypertenzívam sporná	
pri liečbe diuretikami, ACEi alebo ARB sa odporúča kontrolovať eGFR a hladinu kálie	
uvážiť podanie aspoň jedného antihypertenzíva večer pred spaním	
pacienti s predchádzajúcim IM by mali byť liečení betablokátorom aspoň počas 2 rokov po IM	
<b>dvojkombinácia</b>	
obvykle kombinácia viacerých antihypertenzív, nie však ACEi + ARB	
kombinácia ACEi, resp. ARB s tiazidovým diuretikom <i>alebo</i>	
kombinácia ACEi, resp. ARB s kalciovým blokátorom (amlodipín); v štúdiu ACCOMPLISH bol amlodipín + ACEi účinnejší v ovplyvnení KV-príhod než tiazid + ACEi aj pri rovnakom poklese TK	
u pacientov s DM výhodné postavenie spomedzi diuretik má netiazidové chlorosulfamolové diuretikum indapamid; pri eGFR < 30 ml/min sa indikuje kľúčkové diuretikum	
pacienti s predchádzajúcim IM, anginou pectoris, pacienti so srdcovým zlyhávaním by mali byť liečení betablokátorom (aspoň počas 2 rokov po IM); pri neprítomnosti týchto ochorení však betablokátory neznižujú mortalitu	
kontrola nočného tlaku krvi (Holter) so zväzšením podania aspoň jedného antihypertenzíva pred spaním	
pri liečbe diuretikami, ACEi alebo sartanmi sa odporúča kontrolovať eGFR a hladinu kálie	
<b>ďalšie kombinácie</b>	
kombinácia ACEi alebo ARB s diuretikom a kalciovým blokátorom	
pri nedostatočnom efekte pridanie antagonistu receptorov pre mineralokortikoidy (antagonistov aldosterónu), prípadne ďalších skupín antihypertenzív (alfablokátory, centrálné účinkujúce antihypertenzíva) a pri veľmi rezistentnej AHT urapidil viackrát denne	
cieľové hodnoty TK	
všeobecne	< 140/ 90 mm Hg
u pacientov s vysokým KV-rizikom	< 130/80 mm Hg
mladší pacienti s potenciálom renálnej protektivity	< 130/80 mm Hg
pacienti s rizikom cievnej mozgovej príhody, ktorí nemajú preexistujúce KVO	obzvlášť ak sa úprava TK dá dosiahnuť ľahko, bez nežiadúcich účinkov a nevyžaduje kombináciu viacerých liekov
pacienti s albuminúriou	
u pacientov s DM1T	< 130/80 mm Hg
u pacientov vo veku > 80 rokov	< 150/90 mm Hg
LIEČBA HYPERTENZIE U DIABETICKEJ PACIENTKY POČAS TEHOTENSTVA	
<b>cieľové hodnoty STK 120–160 mm Hg/DTK 80–105 mm Hg</b>	
u tehotných pacientiek s poškodením cieľových orgánov sa odporúčajú nižšie hodnoty v tomto rozmedzí	
nižšie cieľové hodnoty STK 110–119 mm Hg a DTK 65–79 mm Hg môžu prispievať k zlepšeniu dlhodobej prognózy matky, môžu sa však združovať s poruchami fetálneho rastu	
<b>výber antihypertenzív</b>	
<b>kontraindikované</b> počas tehotenstva sú ACEi, sartany, spironolaktón	
za <b>bezpečné</b> lieky sa považujú: metyldopa, labetalol, diltiazem, klonidín, prazosín	
hydralazín sa môže uvážiť pri akútnom manažmente hypertenzie	
<b>diuretiká sa neodporúčajú</b> , môžu sa však použiť v neskorších štádiách tehotenstva s cieľom kontroly objemu tekutín	
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) neodporúča liečbu antihypertenzívami pri STK < 160 mm Hg alebo DTK < 110 mm Hg, pretože neexistuje žiaden zistený prínos, ktorý by jednoznačne prevažoval nad potenciálnymi rizikami liečby	
po pôrode by mali byť pacientky s gestačnou hypertenziou, preeklampsiou a so superimponovanou preeklampsiou sledované v nemocnici počas 72 hod a následne by mali mať TK kontrolovaný ešte počas 7–10 dní	
odporúča sa dlhodobé sledovanie týchto žien nakoľko majú zvýšené dlhodobé KV-riziko	

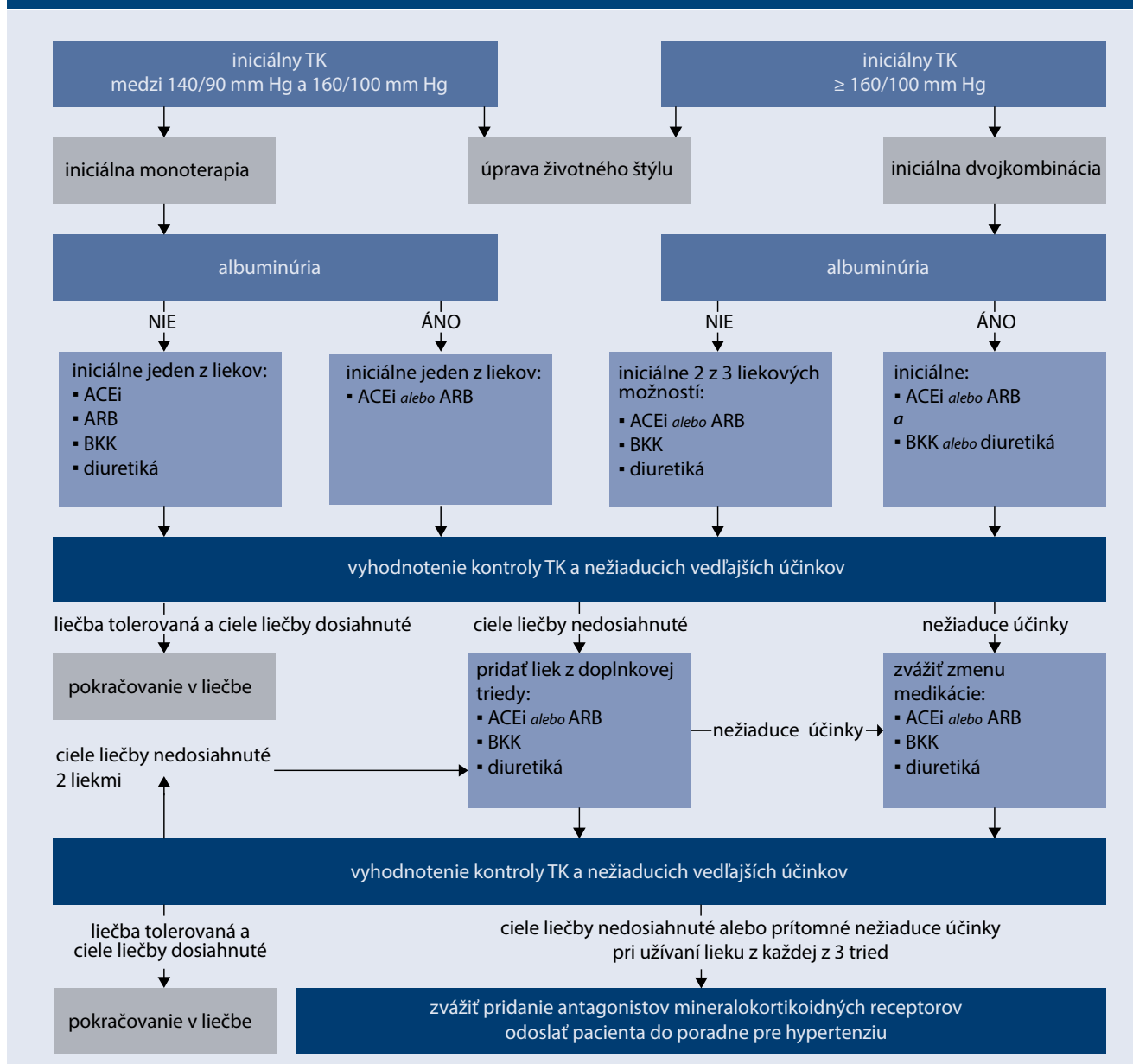
ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujúceho enzemu ARB – blokátor AT1-receptora pre angiotenzín II/sartan CKD – chronická choroba obličiek eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia do moču v zberanom moči IM – infarkt myokardu TK – krvný tlak UACR – pomer albumínu a kreatinínu v moči

by sa popri nefarmakologickej liečbe začať s farmakologickou liečbou.

- Znižovanie krvného tlaku v rámci režimov založených na rôznom účinku antihypertenzívnych liečiv, vrátane ACE-inhibítorov, blokátorov ARB, betablokátorov, diuretík a blokátorov kalciového kanála, sa ukázali byť účinné v znižovaní kardiovaskulárnych príhod. Podľa niektorých štúdií sú v znižovaní kardiovaskulárnych príhod ACE-inhibítory účinnejšie ako dihydropyridínové blokátory kalciového kanála. Rôzne typy ďalších štúdií však neukázali žiadnu špecifickú výhodu primárnej liečby hypertenzie ACE-inhibítormi vo všeobecnej populácii s hypertenziou, ale skôr výhodu primárnej liečby nízkymi dávkami tiazidových diuretík vzhľadom na kardiovaskulárne riziko.

U pacientov s DM môžu mať inhibítory RAAS jedinečné výhody v začiatkovej liečbe hypertenzie. V štúdií (bez hypertenikov) s vysoko rizikovými pacientmi, vrátane veľkej podskupiny diabetikov, znížili ACEi výskyt KVO. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (SZ), vrátane podskupiny diabetikov, sa ukázalo, že ARB vo veľkej miere znižujú výskyt KVO, a u pacientov s DM2T so závažnou nefropatiou boli ARB v znižovaní výskytu srdcového zlyhávania účinnejšie ako blokátory kalciového kanála. Hoci dôkazy o nespornom prínose inhibítorov RAAS pre výskyt KVO u diabetikov zostávajú protikladné, vysoké riziko KVO spojené s diabetom a vysoká prevalencia nediodagnostikovaných KVO môžu stále svedčiť v prospech odporúčaní na ich použitie v prvostupňovej terapii hypertenzie u ľudí s diabetom. Nedávno sa v ramene krvného tlaku štúdie ADVANCE

Schéma 14.1 | Odporúčania pre liečbu potvrdennej hypertenzie u diabetikov



ACEi – inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu ARB – blokátor AT<sub>1</sub>-receptora pre angiotenzín II (sartan) BKK – blokátor kalciových kanálov TK – tlak krvi



ukázalo, že obvyklé podávanie fixnej kombinácie ACEi perindoprilu a diuretika indapamidu výrazne znížilo celkové mikrovaskulárne a makrovaskulárne riziko, rovnako ako aj KVO a celkovú úmrtnosť. Lepšie výsledky by mohli súvisieť aj s nižšími dosiahnutými hodnotami krvného tlaku v ramene s perindoprilom a indapamidom. Klinická štúdia ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) súčasne ukázala zníženie morbidít a mortality u tých pacientov, ktorí užívali benazepril s amlodipínom v porovnaní s tými, ktorí užívali benazepril s hydrochlorotiazidom. Presvedčivé výhody inhibitorov RAAS u diabetických pacientov s albuminúriou a renálnou insuficienciou poskytujú dodatočné dôvody na použitie týchto farmák.

- Diuretiká a betablokáto­ry síce nepriaznivo ovplyvňujú metabolický profil diabetikov, ale benefit z redukcie TK prevyšuje nežiaduci metabolický vplyv a tieto lieky potrebujeme do kombináčnej liečby, v prípade betablokátorov hlavne u sprievodnej ICHS či pri srdcovom zlyhávaní.
- Je dôležité zdôrazniť, že väčšina pacientov s hypertenziou potrebuje kombinovanú antihypertenzívnu liečbu na dosiahnutie liečebných cieľov, obzvlášť u diabetikov, u ktorých sú cieľové hodnoty nižšie. Mnoho pacientov potrebuje na dosiahnutie cieľových hodnôt  $\geq 3$  liekov. Ak krvný tlak nereaguje na optimálne dávky aspoň 3 antihypertenzív rôznych tried, z ktorých jedno by malo byť diuretikum, lekár by mal zvážiť posúdenie prítomnosti sekundárnych foriem hypertenzie.
- Nemenej dôležitý je fakt, že väčšina diabetikov má zvýšené hodnoty tlaku krvi, resp. jeho neadekvátny pokles v nočných hodinách. Z týchto dôvodov je vhodné zvážiť podávanie antihypertenzívnej liečby na noc, ideálne po potvrdení 24-hodinovým holterovským monitorovaním.

## 14.2 Rezistentná hypertenzia

Rezistentná hypertenzia je definovaná ako TK  $> 140/90$  mm Hg napriek terapeutickému úsiliu, ktoré zahŕňa vhodnú úpravu režimu a diéty a liečbu diuretikom a 2 ďalšími antihypertenzívami v adekvátnych dávkach patriacimi do odlišných skupín. Pri rozvoji rezistentnej hypertenzie je potrebné vylúčiť sekundárne príčiny hypertenzie, z ktorých sú u diabetikov najčastej-

šie prítomné obštrukčné spánkové apnoe a renovaskulárna hypertenzia na podklade aterosklerózy renálnej artérie.

V liečbe sú efektívne antagonisy aldosterónu, ak sa pridajú k jestvujúcej liečbe ACEi alebo ARB, tiazidovým diuretikom a dihydropyridínovým kalciovým antagonistom. Antagonisy mineralokortikoidných receptorov redukujú tiež albuminúriu a vykazujú prídavné KV-benefity. Zvyšujú však riziko hyperkaliémie.

## 14.3 Manažment pacientov s diabetes mellitus a artériovou hypertenziou v praxi (tab. 14.4, s. 138)

Metaanalýzy klinických randomizovaných štúdií preukázali, že redukcia STK o 10 mm Hg a DTK o 5 mm Hg vedie k významnej redukcii výskytu veľkých KV-príhod o 20 %, celkovej mortality o 10–15 %, cievných mozgových príhod o 35 %, koronárnych príhod o 20 % a srdcového zlyhávania o 40 %. Výsledky observačných aj prospektívnych epidemiologických štúdií, prehľadov aj registrov ukazujú, že kontrola diabetu ako aj hypertenzie je stále celosvetovo neuspokojivá. Kým v manažmente diabetu dosahujú najlepšie výsledky dlhodobej kontroly diabetu diabetológovia, v manažmente hypertenzie sú to kardiológovia, resp. internisti. Navyše často sa jedná o polymorbídnych pacientov s dokázanou koronárnou chorobou srdca alebo so srdcovým zlyhávaním, nefropatiou, stavom po cievnej mozgovej príhode a podobne. Z tohto hľadiska je úzka spolupráca diabetológa a kardiológa v manažmente týchto pacientov mimoriadne dôležitá. Pacient musí byť adekvátne edukovaný o nefarmakologickej i farmakologickej liečbe ako diabetu, tak aj hypertenzie, ale aj o ostatných rizikových faktoroch, ktoré jeho prognózu ovplyvňujú. Treba sa vyvarovať duplicitnej liečby zo strany oboch špecialistov (obzvlášť, keď je na slovenskom trhu obrovské množstvo generík), a to sa týka nielen liečby hypertenzie, ale aj dyslipidémie. Pri kontrole diabetológom, kardiológom, resp. internistom je veľmi prospešné poučiť pacienta, aby vždy priniesol so sebou poslednú správu z vyšetrenia u ostatných lekárov, čo zlepší vzájomnú informovanosť a následne aj manažment spoločného pacienta. Základom prospešnej spolupráce je maximálna snaha o dobrú kontrolu najzávažnejších rizikových faktorov v kontexte súčasných poznatkov EBM (schéma 14.1, s. 139).

## 15 Diabetes mellitus a antiagregačná liečba

Matej Samoš

Diabetes mellitus je možné charakterizovať aj ako ochorenie s hyperkoagulačným stavom, s endoteliálnou dysfunkciou a s doštičkovou hyperreaktivitou (tab. 15.1).

### 15.1 Protidoštičková liečba u diabetika (primárna a sekundárna prevencia)

#### 15.1.1 Kyselina acetylsalicylová (acidum acetylsalicylicum)

Odporúčania protidoštičkovej liečby v primárnej prevencii sa nemenia. Nadalej platí, že v primárnej prevencii sa kyselina acetylsalicylová (ASA) môže zväziť u pacientov s diabetes mellitus (DM) s vysokým alebo veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnych (KV) príhod, ktorí nemajú k liečbe kontraindikáciu. Klopido-grel zostáva alternatívnym liekom pre tých pacientov, ktorí netolerujú liečbu kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Samotný prínos ASA v primárnej prevencii u pacientov bez predošlých KV-príhod je však sporný, a to tak u pacientov s DM, ako aj u pacientov bez anamnézy DM. Dve recentné randomizované kontrolované štúdie s aspirínom špecificky u diabetikov nepreukázali signifikantný pokles príhod, a tak sa objavili ďalšie otázky ohľadne účinnosti aspirínu pri primárnej prevencii u pacientov s DM.

Spolupracovníci štúdie ATT (The Anti-thrombotic Trialists) analyzovali 6 veľkých štúdií s ASA a nedávno publikovali metaanalýzy zamerané na pacientov v primárnej

prevencii v bežnej populácii. Tieto štúdie spolu zahŕňali viac ako 95 000 účastníkov vrátane viac ako 4 000 diabetikov. Celkovo bolo zistené, že ASA znížila riziko vaskulárnych príhod o 12 % (RR 0,88; 95% CI 0,82–0,94). Najväčšie zníženie bolo dosiahnuté pri nefatálnom myokardiálnom infarkte s malým účinkom na počet úmrtí v dôsledku koronárnej choroby srdca (RR 0,95; 95% CI 0,78–1,15) alebo v dôsledku celkovej mortality. Existuje niekoľko vysvetlení rozdielného pôsobenia ASA podľa pohlavia. ASA výrazne znižuje príhody koronárnej choroby srdca (KCHS) u mužov, ale nie u žien. Naopak ASA nemá žiadny účinok na výskyt mŕtvice u mužov, ale výrazne znižuje výskyt mŕtvice u žien. Rozdiely medzi pohlaviami v účinku aspirínu však neboli pozorované v štúdiách zameraných na sekundárnu prevenciu. V šiestich štúdiách spolupracovníci ATT zistili, že účinky aspirínu na závažné vaskulárne príhody boli podobné u pacientov s DM i bez diabetu: RR 0,88 (95% CI 0,67–1,15) a 0,87 (0,79–0,96), v tomto poradí. Na základe analýzy viacerých štúdií, relatívny rovnaký benefit ASA u chorých s DM a bez diabetu zdôrazňujú vo svojich záveroch aj odporúčania ACCP (American College of Clinical Pharmacy) z roku 2012.

Na základe aktuálne dostupných dôkazov sa zdá, že ASA má mierny účinok na ischemické vaskulárne príhody s absolútnym poklesom príhod závisiacich od základného rizika KVO. Hlavným nežiaducim účinkom sa zdá byť zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania. Nad-

Tab. 15.1 | Protidoštičková liečba u pacienta s diabetom v primárnej a sekundárnej prevencii

PROTIDOŠTIŠKOVÁ LIEČBA
<b>primárna prevencia</b>
u pacientov s DM1T alebo DM2T so zvýšeným KV-rizikom (riziko počas 10 rokov > 10 %); liečba ASA (75–100 mg/deň); spadá sem väčšina mužov > 50 rokov veku alebo žien > 60 rokov, ktorí majú najmenej 1 doplnujúci hlavný rizikový faktor (rodinná anamnéza KVO, hypertenzia, fajčenie, dyslipidémia alebo albuminúria)
u pacientov s DM s nízkym KV-rizikom (riziko vzniku KVO počas 10 rokov < 5 %), ako sú muži < 50 rokov a ženy < 60 rokov veku so žiadnym hlavným doplnujúcim rizikom KVO), by sa ASA nemala odporúčať na prevenciu KVO kvôli možným nežiaducim účinkom krvácania, ktoré by kompenzovali potenciálne výhody
u pacientov v týchto vekových skupinách s viacerými rizikovými faktormi (napr. riziko počas 10 rokov 5–10 %) je potrebný klinický úsudok
<b>sekundárna prevencia</b>
u pacientov s DM a anamnézou KVO je indikovaná ASA (75–100 mg/deň) ako stratégia sekundárnej prevencie
u pacientov s KVO a zaznamenanou alergiou alebo intoleranciou na ASA sa má použiť klopido-grel (75 mg/deň)
kombinovanú terapiu ASA (75–100 mg/deň) a klopido-grelu (75 mg/deň) je vhodné indikovať do 1 roka po akútnom koronárnom syndróme, pokiaľ nie sú kontraindikácie, a najmä pokiaľ chorí nemôžu užívať prasugrel alebo tikagrelor (pozri nižšie)
kombinovaná liečba ASA s antagonistami receptora P2Y12 by sa mala použiť u pacientov po prekonaní AKS minimálne počas 1 roka; EBM podporuje použitie tikagreloru alebo klopido-grelu, ak nebola zrealizovaná PKI a použitie klopido-grelu, tikagreloru alebo prasugrelu, ak PKI bola zrealizovaná
<b>duálna antiagregačná liečba</b>
kombinovanú terapiu ASA (75–100 mg/deň) a klopido-grelu (75 mg/deň) je vhodné indikovať u pacienta po AKS, do 1 roka, pokiaľ nie sú kontraindikácie a pokiaľ chorí nemôžu užívať prasugrel alebo tikagrelor (pozri nižšie)
kombinovaná liečba ASA s antagonistami receptora P2Y12 by sa mala použiť u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu do 1 roka; EBM podporuje použitie tikagreloru alebo klopido-grelu, ak nebola zrealizovaná PKI, a použitie klopido-grelu, tikagreloru alebo prasugrelu, ak PKI bola zrealizovaná

ASA – kyselina acetylsalicylová AKS – akútny koronárny syndróm KV – kardiovaskulárny KVO – kardiovaskulárne ochorenie PKI – perkutánna koronárna intervencia DM – diabetes mellitus

merné riziko môže byť vysoké až 1–5 na 1 000 osôb za rok v celosvetovom meradle. U dospelých s rizikom KVO väčším ako 1 % za rok bude počet predídenných príhod KVO podobný alebo väčší ako počet vyvolaných epizód krvácania, hoci tieto komplikácie nemajú rovnaký efekt na dlhodobé zdravie.

V roku 2010 vyhlásenie ADA, AHA a ACCF (American College of Cardiology Foundation) aktualizovalo predošlé spoločné odporúčania pre primárnu prevenciu. Nízka dávka ASA (75–162 mg/deň) pre primárnu prevenciu je primeraná u dospelých pacientov s DM bez predchádzajúcej anamnézy vaskulárneho ochorenia, u ktorých je zvýšené riziko KVO (riziko počas 10 rokov nad 10 %) a nie je zvýšené riziko krvácania. Vo všeobecnosti sem spadá väčšina mužov nad 50 rokov alebo žien nad 60 rokov, ktorí majú jeden alebo viacero z nasledujúcich rizikových faktorov: fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia, rodinná anamnéza predčasného KVO a albuminúria.

ASA však nie je viac odporúčaná u pacientov s nízkym rizikom KVO (ženy do 60 rokov a muži do 50 rokov bez závažných rizikových faktorov KVO, riziko KVO počas 10 rokov nižšie ako 5 %), vzhľadom na to, že nízký prínos je prevážený rizikami výrazného krvácania. Klinické závery možno použiť u pacientov so stredným rizikom (mladší pacienti s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi alebo starší pacienti bez rizikových faktorov; pacienti s KV-rizikom počas 10 rokov 5–10 %), pokiaľ nebude k dispozícii ďalší výskum. Nedávne kanadské odporúčania nenachádzajú tiež dôkazy pre rutinné podávanie ASA u diabetikov v rámci primárnej prevencie, odporúčajú ho však diabetikom starším  $\geq 40$  rokov, ak majú súčasne nejaký rizikový KV-faktor a nízke riziko krvácania. Použitie aspirínu u pacientov mladších ako 21 rokov je kontraindikované v dôsledku možného rizika Reyeovho syndrómu.

Priemerné denné dávky používané vo väčšine klinických štúdií s diabetikmi boli v rozsahu od 50 do 650 mg, ale najmä v rozsahu od 100 do 325 mg/deň. Všeobecne sa akceptujú nízke dávky ASA (75–100 mg/deň), napriek tomu, že veľkosť dávky a dávkovanie u diabetikov sa diskutujú. Funkcia trombocytov diabetických pacientov je zmenená, nie je však známe, aký prípadný dopad má toto zistenie na dávku ASA potrebnú na dosiahnutie kardioprotektívnych účinkov u pacientov s diabetom. Existuje veľa alternatívnych dráh na aktiváciu trombocytov, ktoré sú nezávislé od tromboxánu A<sub>2</sub>, a preto nie sú citlivé na účinky ASA. Samotné tieto pozorovania preto v súčasnosti nie sú dostatočné na to, aby sa empiricky odporučili vyššie dávky ASA u diabetikov, poprípade rozdelenie dávky ASA (2-krát/deň), i keď sa „aspirínová rezistencia“ zdá byť u diabetikov vyššia, keď sa meria rôznymi metódami ex vivo a in vitro (agregometria trombocytov, stanovenie tromboxánu B<sub>2</sub>).

Bolo dokázané, že klopidogrel znižuje príhody KVO u diabetikov. Odporúča sa podporná liečba v prvom roku po akútnom koronárnom syndróme (pozri nižšie kap. 15.2) alebo alternatívna liečba u pacientov s intoleranciou ASA v rámci primárnej alebo sekundárnej pre-

vencie. Celkovo môžeme konštatovať, že nie je úplná jednota v primárnej prevencii ASA u diabetikov a ako príklad uvedieme odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre prevenciu KVO, ktoré neodporúčajú protidoštičkovú liečbu aspirínom u diabetikov, ktorí nemajú klinické prejavy aterosklerotického ochorenia a na druhej strane ostatné odporúčania ACCP 2012 nerobia rozdiel v primárnej prevencii (bez symptómov KVO) medzi diabetikmi a nediabetikmi (na základe ich interpretácie viacerých metaanalýz a štúdií) a odporúčajú primárnu prevenciu ASA v dávke 75–100 mg/deň p.o. u osôb starších 50 rokov.

### 15.1.2 Odporúčania pre ASA

- uvážiť terapiu ASA (75–100 mg/deň) ako stratégiu primárnej prevencie u pacientov s DM1T alebo DM2T so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (riziko počas 10 rokov > 10 %); spadá sem väčšina mužov > 50 rokov veku alebo žien > 60 rokov, ktorí majú najmenej jeden doplňujúci hlavný rizikový faktor (rodinná anamnéza KVO, hypertenzia, fajčenie, dyslipidémia alebo albuminúria)
- ASA by sa nemala odporúčať na prevenciu KVO u dospelých diabetikov s nízkym rizikom KVO (riziko vzniku KVO počas 10 rokov < 5 %), ako sú muži < 50 rokov a ženy < 60 rokov veku so žiadnym hlavným doplňujúcim rizikom KVO, kvôli možným nežiadúcim účinkom krvácania, ktoré by kompenzovali potenciálne výhody
- u pacientov v týchto vekových skupinách s viacerými rizikovými faktormi (napr. riziko počas 10 rokov 5–10 rokov) je potrebný klinický úsudok
- u pacientov s diabetom a anamnézou KVO je indikovaná ASA (75–100 mg/deň) ako stratégia sekundárnej prevencie
- u pacientov s KVO a zaznamenanou alergiou alebo intoleranciou na ASA sa má použiť klopidogrel (75 mg/deň)
- kombinovanú terapiu ASA (75–100 mg/deň) a klopidogrelu (75 mg/deň) je vhodné indikovať do jedného roka po akútnom koronárnom syndróme, pokiaľ nie sú kontraindikácie a pokiaľ chorí najmä nemôžu užívať prasugrel alebo tikagrelor (pozri nižšie)

### 15.2 Protidoštičková liečba diabetika s akútnym koronárnym syndrómom

Akútne koronárne syndrómy (AKS) s eleváciou segmentu ST (STEMI), bez perzistujúcej elevácie ST (NSTEMI) a nestabilná angina pectoris (NAP) v EKG-obraze sú pre život ohrozujúce klinické stavy, o to viac u pacientov s DM, u ktorých je všeobecne zvýšené riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenia. DM môžeme taktiež charakterizovať ako ochorenie s hyperkoagulačným stavom, s endoteliálnou dysfunkciou a s doštičkovou hyperreaktivitou. Arteriálne tromboembolické príhody sú podstatne viac frekventované u pacientov s DM oproti chorým bez DM. AKS vyžadujú okrem správnej diagnostiky, stratifikácie rizika ischemických a krvácajúcich komplikácií aj rýchlu liečbu, najmä antitrombotickú (protidoštičkovú a antitrombínovú – anti-koagulačnú) s vysokou účinnosťou a klinickou spoľah-

livosťou. Hlavnými hráčmi vzniku AKS sú najmä poškodený endotel a aktivované krvné doštičky-trombocyty. Napriek doterajšej mono- alebo duálnej protidoštičkovej liečbe perzistujú trombotické príhody či už v skoršom alebo neskoršom horizonte. Inými slovami povedané, úmrtnosť, infarkt myokardu, trombóza v stente a opakované hospitalizácie pacientov s AKS ostávajú neuspokojivo znížené. Príčin môže byť viac. V kontexte protidoštičkovej liečby tzv. interindividuálna variabilita inhibície doštičkovej reaktivity chorých, najmä klopidogrelu vedie najčastejšie (30–40 %) k pretrvávajúcej vysokej doštičkovej reaktivite. Vieme, že tienopyridín klopidogrel je proliek a variabilita produkcie jeho aktívneho metabolitu sa odvíja napr. od variability citlivosti trombocytu v rôznych klinických situáciách (STEMI, diabetici, obézni chorí, obličková nedostatočnosť), ďalej genetickej variability chorých (polymorfizmus cytochrómu P450 2C19), možných liekových interakcií, nedostatočného dávkovania, funkčnosti gastrointestinálnych esteráz a iných stavov. Pomalý nástup účinku klopidogrelu (2–4 hod pri prvej dávke 600 mg p.o.), jeho nekonzistentnosť v účinku a vyššie uvedené informácie si vynútili hľadanie nových protidoštičkových molekúl k liečbe AKS. Tieto všetky vyššie uvedené skutočnosti sú podstatne akcelerované u chorých s DM, u ktorých nielen primárna, ale aj sekundárna klasická monoterapia (ASA blokuje vznik tromboxanu A<sub>2</sub>) alebo duálna terapia (ASA + klopidogrel – blokuje P2Y<sub>12</sub> receptor pre ADP) alebo prevencia je problematická s neuspokojivým znížením trombotických komplikácií.

### 15.2.1 Protidoštičkový manažment AKS u diabetika (tab. 15.2, s. 144, a tab. 15.3, s. 145) Medicína dôkazov (EBM) podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre AKS a tiež SKS a SUMMK: klopidogrel IC (STEMI), IA (NSTEMI), prasugrel IB, tikagrelor IB pre všetky AKS.

#### 15.2.1.1 Klopidogrel

- Klopidogrel stále ostáva v liečebnom armamentáriu nielen stabilnej formy ischemickej choroby srdca liečenej angioplastikou s/bez stentu, ale aj v rámci AKS s jednoduchým pravidlom: všade tam, kde sa nemôžu z akýchkoľvek príčin podať nové protidoštičkové lieky prasugrel a tikagrelor, je indikovaný klopidogrel, pokiaľ nemá absolútnu kontraindikáciu; taktiež klopidogrel je indikovaný v dlhodobej liečbe pacienta s KVO, ak má chorý alergiu alebo intoleranciu k ASA.
- Klopidogrel je stále preferovaný v prípade, že existuje indikácia ku kombinovanej dlhodobej antiagregačnej a antikoagulačnej liečbe warfarínom, dabigatranom alebo rivaroxabanom (pacienti s fibriláciou predsiení po AKS a/alebo PKI), aj keď existujú určité EBM-údaje o bezpečnosti podania nových antagonistov ADP-receptorov v 2-kombinácii s perorálnymi antikoagulantami. Klopidogrel zostáva tiež štandardnou liečbou spolu s aspirínom pri fibrinolytickej reperfúzne liečbe STEMI.

#### 15.2.1.2 Prasugrel

Jeho implementácia do klinickej praxe sa odvíja od zásadnej klinickej štúdie TRITON-TIMI-38 (Trial to assess Improvement of Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) s viac ako 13 000 pacientmi s AKS-STEMI, NSTEMI, NAP liečených PKI, u ktorých sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť prasugrelu oproti klopidogrelu. Prasugrel aj klopidogrel sa podával spolu s ASA. Hlavný (primárny) klinicky kombinovaný sledovaný cieľ (endpoint) bol v oboch liečebných skupinách: kardiovaskulárna mortalita + nefatálny infarkt myokardu + nefatálna cievna mozgová príhoda (stroke). Tento primárny endpoint bol signifikantne redukovaný o 18 % v prasugrelovom liečebnom ramene (prasugrel vs klopidogrel: 9,9 % vs 12,1 %;  $p < 0,001$ ). Tento benefit bol už zachytený po 3 dňoch liečby a pretrvával počas celej štúdie (15 mesiacov). Navyše sa významne znížila (o 50 %) frekvencia život ohrozujúcej situácie, ktorou je definitívna trombóza v stente (prasugrel vs klopidogrel: 0,88 % vs 2,03 %;  $p < 0,001$ ).

#### Zhrnutie:

- Prasugrel je nový tienopyridín, ktorý sa ireverzibilne tak ako klopidogrel viaže na receptor P2Y<sub>12</sub>, a tak inhibuje ADP sprostredkovanú agregáciu trombocytov.
- Prasugrel je tiež proliek, avšak k tvorbe jeho aktívneho metabolitu je potrebná iba jedna metabolická cesta (klopidogrel potrebuje dve metabolické cesty).
- Prasugrel má konzistentný protidoštičkový efekt s veľmi rýchlym nástupom účinku 30–45 min po prvej nasycovacej dávke 60 mg p.o. Udržiavacia dávka je 10 mg tbl/deň p.o.
- Súhrne môžeme povedať, že prasugrel je indikovaný a je liekom prvej voľby u diabetikov s AKS (STEMI, NSTEMI) liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PKI) s implantáciou stentu, ktorí nie sú predliečení klopidogrelom.
- Prasugrel nie je indikovaný v rámci konzervatívneho manažmentu pacienta s/bez DM s akútnym koronárnym syndrómom (AKS). Výsledky štúdie TRILOGY-ACS porovnávajúcej účinnosť prasugrelu oproti klopidogrelu u konzervatívne liečených pacientov s AKS prinieslo sklamanie. Prasugrel sa nemá podávať pacientom s AKS, u ktorých nie je jasná koronárna anatómia a ktorí nebudú liečení PKI, t. j. liečba prasugrelom sa má zahájiť až po realizácii koronárnej angiografie. Naopak, u pacientov s AKS liečených PCI sa má preferovať liečba prasugrelom pred tikagrelorom, pokiaľ nie sú kontraindikácie k liečbe prasugrelom.
- Prasugrel + ASA sa užíva 12 mesiacov po PKI so stenotom pre AKS, pokiaľ nie sú kontraindikácie.
- Prasugrel je potrebné vysadiť pred chirurgickým zákrokom aspoň 7 dní.
- Vzhľadom na závažné a život ohrozujúce komplikácie je prasugrel kontraindikovaný u pacientov s vekom  $\geq 75$  rokov, u pacientov s anamnézou ischemickej alebo krvácavej cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórneho ischemického ataku (TIA).
- Je potrebné prísne zvážiť prínos a riziko prasugrelovej liečby u chorých s váhou  $< 60$  kg, o to viac, ak sa



jedná o ženy; u chorých s AKS a s vekom > 75 rokov a s váhou < 60 kg sa nedosiahol čistý klinický benefit liečbou prasugrelom; v tomto ale aj v iných prípadoch je prínosom tiež nový protidoštičkový liek – tikagrelor (pozri nižšie). Ak sa uvaží prínos liečby prasugrelom u pacientov s AKS, ktorí majú telesnú hmotnosť < 60 kg alebo vek > 75 rokov, má sa týmto pacientom prasugrel podávať v redukovanej udržiavacej dávke 5 mg denne.

- Protidoštičková liečba AKS prasugrelom má ešte významnejší prínos u diabetikov (primárny endpoint zníženie o 28 %) vs nediabetici (zníženie o 13 %), a to bez významného zvýšenia krvácajúcich komplikácií (2,6 % vs

2,5 %;  $p = 0,81$ ), najmä u chorých so STEMI – liečených primárnou PKI, u NSTEMI liečených PKI so stentom.

### 15.2.1.3 Tikagrelor

Účinnosť a bezpečnosť tikagreloru u pacientov s AKS boli zhodnotené v štúdiu PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcome). Táto multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená štúdia sledovala zníženie závažných kardiovaskulárnych príhod (úmrtie/infarkt myokardu/cievna mozgová príhoda) u pacientov s AKS rovnomerne rozdelených k liečbe klopido-grel + ASA vs tikagrelor + ASA (predliečenie klopido-grelom bolo u všetkých chorých s AKS povolené). Výsledky poukázali na významnú

**Tab. 15.2 | Protidoštičková liečba diabetika s akútnym koronárnym syndrómom**

ODPORÚČANÁ MEDIKÁCIA
<b>KLOPIDOGREL</b>
Klopido-grel naďalej zostáva v liečebnom armamentáriu nielen stabilnej formy ICHS liečenej angioplastikou s/bez stentu, ale aj v rámci AKS s jednoduchým pravidlom: Keď sa nemôžu z akýchkoľvek príčin podať nové protidoštičkové lieky prasugrel a tikagrelor, je indikovaný klopido-grel, pokiaľ nemá absolútnu kontraindikáciu Klopido-grel je taktiež indikovaný v dlhodobej liečbe pacienta s KVO, ak má chorý alergiu alebo intoleranciu k ASA Klopido-grel ostáva tiež štandardnou liečbou spolu s ASA pri fibrinolytickej reperfúznej liečbe STEMI a nateraz aj v situáciách, v ktorých je potrebná antikoagulačná liečba warfarínom, dabigatranom alebo rivaroxabanom
<b>PRASUGREL</b>
Prasugrel je indikovaný a je liekom 1. voľby u diabetikov s AKS (STEMI, NSTE) liečených PKI s implantáciou stentu, ktorí nie sú predliečení klopido-grelom Prasugrel nie je indikovaný v rámci konzervatívneho manažmentu nediabetika a diabetika s AKS (sklamanie účinnosti prasugrelu vs klopido-grelu u konzervatívne liečených chorých s AKS (štúdia TRILOGY-ACS). Prasugrel nemá byť podávaný pacientom, u ktorých nie je známa koronárna anatómia; prasugrel má byť preferovaný (aj pred tikagrelorom) u pacientov s AKS podstupujúcich PCI, ak nemajú kontraindikácie k liečbe (vek > 75 rokov, anamnéza CMP/TIA, telesná hmotnosť < 60 kg) Prasugrel + ASA sa užíva 12 mesiacov po PKI so stentom pre AKS, pokiaľ nie sú kontraindikácie Aspoň 7 dní pred chirurgickým zákrokom je treba prerušiť podávanie Vzhľadom na závažné a život ohrozujúce komplikácie je prasugrel kontraindikovaný rokov: u pacientov vo veku $\geq 75$ u pacientov s anamnézou ischemickej alebo krvácajúcich cievnej mozgovej príhody alebo TIA Je potrebné prísne zvážiť prínos a riziko liečby prasugrelom u chorých s váhou < 60 kg, o to viac ak sa jedná o ženy. U chorých s AKS a vo veku > 75 rokov a s váhou < 60 kg sa nedosiahol čistý klinický benefit liečbou prasugrelom. V tomto ale aj v iných prípadoch je prínosom tiež nový protidoštičkový liek – tikagrelor (pozri nižšie) Protidoštičková liečba AKS prasugrelom má ešte významnejší prínos u diabetikov (primárny endpoint zníženie o 28 %) vs nediabetici (zníženie o 13 %), a to bez významného zvýšenia krvácajúcich komplikácií (2,6 % vs 2,5 %; $p = 0,81$ ), najmä u chorých so STEMI – liečených primárnou PKI, u NSTEMI liečených PKI so stentom
<b>TIKAGRELOR</b>
Tikagrelor na rozdiel od prasugrelu reverzibilne inhibuje P2Y <sub>12</sub> -receptor, zjednodušene povedané reverzibilne potláča aktiváciu a agregáciu trombocytov Má krátky eliminačný polčas, preto po nasycovacej perorálnej dávke 180 mg ho treba dávkovať 2-krát 90 mg tbl. Táto reverzibilita je hypoteticky atraktívna pri nutnosti skorého vysadenia protidoštičkovej liečby (chirurgia, závažné krvácanie). Lepšie je však vysadiť tikagrelor 5 dní pred operáciou, v extrémnych situáciách asi stačí 48–72 hod Tikagrelor nepatrí do skupiny tienopyridínov (tiklopidín, klopido-grel a nový liek prasugrel), ale do novej chemickej triedy antiagregačných molekúl, tzv. cyklo-pentyl-triazolo-pyrimidin. Tento poznatok je dôležitý pre každodennú prax, nakoľko tikagrelor môžu užívať chorí, ktorí majú alergiu na hociktorý tienopyridín (klopido-grel, tiklopidín, prasugrel) Tikagrelor má rýchly nástup účinku (60 min pri prvej dávke 180 mg) oproti klopido-grelu (2–4 hod pri prvej dávke 600 mg), má dobrý bezpečnostný profil a významne znižuje nielen KV-mortalitu, ale aj celkovú mortalitu Tikagrelor je liekom voľby u chorých s DM alebo bez DM, najmä u chorých s konzervatívnym manažmentom AKS a tiež v rámci PKI AKS, u ktorej je prasugrel kontraindikovaný (diabetes ani hyperglykémia nemajú dopad na konzistentný pozitívny liečebný vplyv tikagreloru) Tikagrelor je liekom voľby u všetkých chorých s obličkovou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu $\leq 60$ ml/min) Tikagrelor môže byť liekom voľby u pacientov s DM a s obličkovou nedostatočnosťou Na rozdiel od prasugrelu je ho možné podávať (s určitou opatrnosťou) aj u chorých s AKS a s anamnézou ischemickej cievnej mozgovej príhody alebo TIA Pre tikagrelor je, tak ako u prasugrelu, absolútnou kontraindikáciou krvácanie do CNS v anamnéze

ASA – kyselina acetylsalicylová AKS – akútny koronárny syndróm CNS – centrálna nervový systém DM – diabetes mellitus ICHS – ischemická choroba srdca KV – kardiovaskulárny KVO – kardiovaskulárne ochorenie NAP – nestabilná angina pectoris NSTEMI – infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu PKI – perkutánna koronárna intervencia STEMI – infarkt myokardu s eleváciou ST-segmentu TIA – tranzitórny ischemický atak



superioritu tikagreloru + ASA oproti klopidogrel + ASA u hospitalizovaných pacientov s AKS (STEMI, NSTEMI, NAP) – signifikantné zníženie o 16 % závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod. Primárny kombinovaný sledovaný ukazovateľ (primárny endpoint) kardiovaskulárna mortalita + nefatálny infarkt myokardu + nefatálna cievna mozgová príhoda (stroke) bol signifikantne znížený v tikagrelorovom liečebnom ramene vs klopidogrelom (9,8 % vs 11,7 %;  $p < 0,001$ ). Tento výsledok sa dosiahol rýchlo v krátkom čase a udržal sa počas 12 mesiacov trvania štúdie PLATO. Čo je pozoruhodné a neočakávané, je taktiež významné zníženie celkovej úmrtnosti zo všetkých príčin (o 22 %;  $p = 0,0003$ ), okrem jednotlivito zhodnoteného významného zníženia kardiovaskulárnej mortality (4 % vs 5,1 %;  $p = 0,001$ ), infarktu myokardu (5,8 % vs 6,9 %;  $p = 0,05$ ) a trombózy (o 33 %) v implantovanom stente v koronárnom riečisku v tikagrelorovom ramene chorých s AKS liečených konzervatívne alebo invazívne. Okrem celkového súboru aj všetky zhodnocované podskupiny chorých (diabetici, obličková

nedostatočnosť, STEMI, TIA, vek a iné) profitovali z liečby tikagrelorom a bez zvýšenia veľkého krvácania.

#### Zhrnutie:

- Tikagrelor na rozdiel od prasugrelu reverzibilne inhibuje P2Y<sub>12</sub>-receptor, zjednodušene povedané reverzibilne potláča aktiváciu a agregáciu trombocytov.
- Má krátky eliminačný polčas, preto po nasycovacej perorálnej dávke 180 mg ho treba dávkovať 2-krát 90 mg tbl. Táto reverzibilita je hypoteticky atraktívna pri nutnosti skorého vysadenia protidoštičkovej liečby (chirurgia, závažné krvácanie). Lepšie je však vysadiť tikagrelor 5 dní pred operáciou, v extrémnych situáciách asi stačí 48–72 hod.
- Tikagrelor nepatrí do skupiny tienopyridínov ako (tiklopidín, klopidogrel a nový liek prasugrel), ale do novej chemickej triedy antiagregačných molekúl tzv. cyklo-pentyl-triazolo-pyrimidin. Tento poznatok je dôležitý pre každodennú prax, nakoľko tikagrelor môžu užívať chorí, ktorí majú alergiu na hociktorý tienopyridín (klopidogrel, tiklopidín, prasugrel).

Tab. 15.3 | Tikagrelor a prasugrel v liečbe AKS (STEMI, NSTEMI, NAP)

TIKAGRELOR		PRASUGREL	
<b>indikácie</b>			
STEMI liečený pomocou PKI (aj pacienti už liečení klopidogrelom alebo aj bez koronárnej anatómie)	NSTEMI alebo NAP	STEMI liečený pomocou PKI (aj pacienti už liečení klopidogrelom). Podľa najnovších odporúčaní prasugrel nemá byť podávaný pacientom, u ktorých nie je známa koronárna anatómia	NSTEMI alebo NAP
trombóza stentu pri klopidogrele	konzervatívny <i>alebo</i> invazívny <i>alebo</i> chirurgický postup (aj pacienti už liečení klopidogrelom a bez koronárnej anatómie)	trombóza stentu pri klopidogrele	iba pacienti liečení invazívne (PKI) a až po znalosti koronárnej anatómie
	trombóza stentu pri klopidogrele		trombóza stentu pri klopidogrele
<b>kontraindikácie</b>			
závažná hepatopatia	platí to isté	závažná hepatopatia	platí to isté
aktívne krvácanie		aktívne krvácanie	
st.p. hemoragickej CMP		st.p. hemoragickej CMP	
antikoagulačná liečba*		stav po TIA	
užívanie silných inhibítorov CYP3A4		stav po ischemickej CMP	
alergia na tikagrelor		vek >75 rokov	
		váha < 60 kg	
		*antikoagulačná liečba	
		alergia na prasugrel	
<b>úvodná dávka</b>			
180 mg	to isté	60 mg	to isté
<b>dlhodobá dávka</b>			
2-krát 90 mg	to isté	10 mg	to isté
<b>dĺžka podávania</b>			
12 mesiacov	to isté	12 mesiacov	to isté
<b>skrátene podávanie pri vyššom hemoragickom riziku po implantácii stentu</b>			
DES stent: 6 mesiacov	to isté	DES stent: 6 mesiacov	to isté
BMS stent: 1 mesiac		BMS stent: 1 mesiac	

\*Pacient vyžadujúci chronickú antikoagulačnú liečbu warfarínom, dabigatranom, rivaroxabanom a pod.

**CMP** – cievna mozgová príhoda **DES** – liekový stent/Drug-Eluting Stent **NAP** – nestabilná angina pectoris **NSTEMI** – infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu **STEMI** – infarkt myokardu s eleváciou ST-segmentu **TIA** – tranzitórny ischemický atak

- Tikagrelor má rýchly nástup účinku (60 min pri prvej dávke 180 mg) oproti klopidogrelu (2–4 hod pri prvej dávke 600 mg), má dobrý bezpečnostný profil a významne znižuje nielen kardiovaskulárnu mortalitu, ale aj celkovú mortalitu.
- Tikagrelor je liekom voľby u chorých s DM alebo bez DM, najmä u chorých s konzervatívnym manažmentom AKS a tiež v rámci PKI AKS, u ktorej je prasugrel kontraindikovaný (diabetes ani hyperglykémia nemajú dopad na konzistentný pozitívny liečebný vplyv tikagreloru).
- Liečbu tikagrelorom možno u pacientov s AKS zahájiť bez znalosti koronárnej anatómie, t. j. nie je potrebné čakať do realizácie koronarografického vyšetrenia.
- Tikagrelor je liekom voľby u všetkých chorých s obličkovou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu  $\leq 60$  ml/min).
- Tikagrelor môže byť liekom voľby u pacientov s DM a s obličkovou nedostatočnosťou.
- Na rozdiel od prasugrelu je ho možné podávať (s určitou opatrnosťou) aj u chorých s AKS a s anamnézou ischemickej cievej mozgovej príhody alebo TIA. Tak ako u prasugrelu absolútnou kontraindikáciou pre tikagrelor je krvácanie do CNS v anamnéze.
- Jeho ďalšími nežiadúcimi účinkami sú:
  - dýchavica, ktorá často ustupuje bez potreby vysadenia liečby, (ak neustúpi ( $< 1$  % pacientov), tak je potrebné liečbu tikagrelorom vysadiť a nahradiť inou), dýchavica nespôsobuje zhoršenie srdcových a pľúcnych funkcií; je potrebná opatrnosť v indikácii tikagreloru u chorých s astmou, resp. chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou v liečbe
  - bradykardia (nevýznamna oproti klopidogrelu), asymptomatické komorové pauzy  $> 3$  sekundy (častejšie pre tikagrelor vs klopidogrel: 5,8 % vs 3,6 %;  $p = 0,01$ ) v prvých dňoch podávania tikagreloru najmä u chorých s chronickým srdcovým zlyhávaním, avšak bez závažných klinických dôsledkov vrátane synkopy alebo potreby zavedenia kardiostimulátora, alebo špecifickej farmakoterapie
- zvýšenie kyseliny močovej, a preto nepodávať tikagrelor u pacientov s dnovou nefropatiou, resp. zväžiť jeho podávanie u chorých s hyperurikémiou alebo s dnovou artritídou v liečbe
- nepodávať súbežne tikagrelor a silné inhibítory CYP3A4 (ketokonazol, diltiazem, klaritromycín, ritonavir a iné), nakoľko sa podstatne zvyšuje hladina tikagreloru (zvyšovať hladinu môže aj verapamil, cyklosporín) a opačne nepodávať tiež silné indukcie CYP3A4 (rifampicín, dexametazón, karbamazepín a iné), nakoľko sa znižuje účinná hladina tikagreloru, neodporúča sa ani súbežné podávanie so simvastatínom, najmä s vyšším dávkovaním
- pri súbežnom podávaní digoxínu je potrebné sledovať plazmatické hladiny digoxínu (tikagrelor zvyšuje plazmatické hladiny digoxínu)
- Oproti klopidogrelu nie je interakcia tikagreloru s inhibítormi protónovej pumpy vrátane omeprazolu.

### 15.3 Záver

Záverom je vhodné zdôrazniť, že okrem liečby rizikových faktorov je u diabetika rozhodujúca optimálna kontrola hyperglykémie, ktorá je zodpovedná napr. za glykáciu proteínov vrátane proteínov doštičkových membrán. Protidoštičková liečba je len snahou o príbrzdzenie a tlmenie vysokej doštičkovej hyperreaktivity diabetického pacienta.

## 16 Srdcové zlyhávanie: diagnostika, prevencia a zásady farmakologickej liečby

Eva Gonçalvesová

### 16.1 Definícia a klasifikácia

Viac ako 1 z 5 pacientov s DM vo veku > 65 rokov trpí srdcovým zlyhávaním (SZ) a až u 50 % pacientov s DM2T sa môže v priebehu života rozvinúť SZ. Srdcové zlyhávanie je dnes najčastejšou príčinou neplánovaných hospitalizácií. Pacienti, ktorí trpia diabetom aj srdcovým zlyhávaním, majú veľmi zlú prognózu, pričom priemerné prežitie je asi 4 roky. Mnohé anti-diabetiká majú negatívny efekt na SZ (glitazóny, saxagliptín, alogliptín, sulfonylurea), a preto je ich používanie pri SZ kontraindikované.

SZ je klinický syndróm charakterizovaný typickými symptómami (napr. dýchavičnosť, opuchy členkov a únava), ktoré môžu byť sprevádzané znakmi (napr. zvýšená náplň jugulárnych žíl, chrôpky na pľúcach a periférne edémy) spôsobenými štrukturálnymi alebo funkčnými abnormalitami srdca, ktoré vedú ku zníženiu srdcového výdaja alebo ku zvýšeniu intrakardiálnych tlakov v pokoji alebo počas záťaže. Na základe vážnosti symptómov a funkčného obmedzenia klasifikujeme SZ na triedy podľa NYHA (tab.16.1).

Tab. 16.1 | Srdcové zlyhávanie podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association)

trieda	klasifikácia
I	<b>bez obmedzenia činnosti:</b> každodenná námaha nespôsobuje pocit vyčerpania, dušnosť, palpitácie ani anginu pectoris
II	<b>menšie obmedzenie telesnej činnosti:</b> každodenná námaha vyčerpáva, spôsobuje dušnosť, palpitácie alebo anginózne bolesti
III	<b>značné obmedzenie telesnej činnosti:</b> už nevelká námaha vedie k vyčerpaniu, dušnosti, palpitáciám alebo anginóznym bolestiam; v klude bez ťažkostí
IV	<b>obtiaže pri akejkolvek fyzickej činnosti sú invalidizujúce:</b> dušnosť, palpitácie alebo anginózna bolesť sú prítomné aj v klude

Tab. 16.2 | Rozdelenie srdcového zlyhávania podľa ejekčnej frakcie

HFrEF SZ so zníženou EF	HFmrEF SZ s EF vo strednom pásme	HFpEF SZ so zachovanou EF
symptómy ± prejavy*	symptómy ± prejavy*	symptómy ± prejavy
LVEF < 40 %	LVEF 40- 49 %	LVEF > 50 %
		zvýšený BNP* + aspoň jedno z: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ relevantný anatomický nález (LVH/LAE)</li> <li>▪ diastolická dysfunkcia/vysoké plniace tlaky</li> </ul>

**BNP** – natriuretický peptid typu B **EFLK** – ejekčná frakcia ľavej komory **HFmrEF** – SZ s EF s ľahko redukovanou EF **LK mr** = middle reduced, **HFpEF** – SZ so zachovanou EF/Heart Failure with preserved Ejection Fraction **HFrEF** – SZ s redukovanou EF/Heart Failure with reduced Ejection Fraction **HLK** – hypertrofia ľavej komory **LAE** – zväčšenie ľavej predsieni/Left Atrial Enlargement **LK** – ľavá komora **LVEF** – ejekčná frakcia ľavej komory **LVH** – hypertrofia ľavej komory/Left Ventricular Hypertrophy **NT-proBNP** – N-terminálny koniec prohormónu natriuretického peptidu B **NP** – natriuretický peptid **SZ** – srdcové zlyhávanie

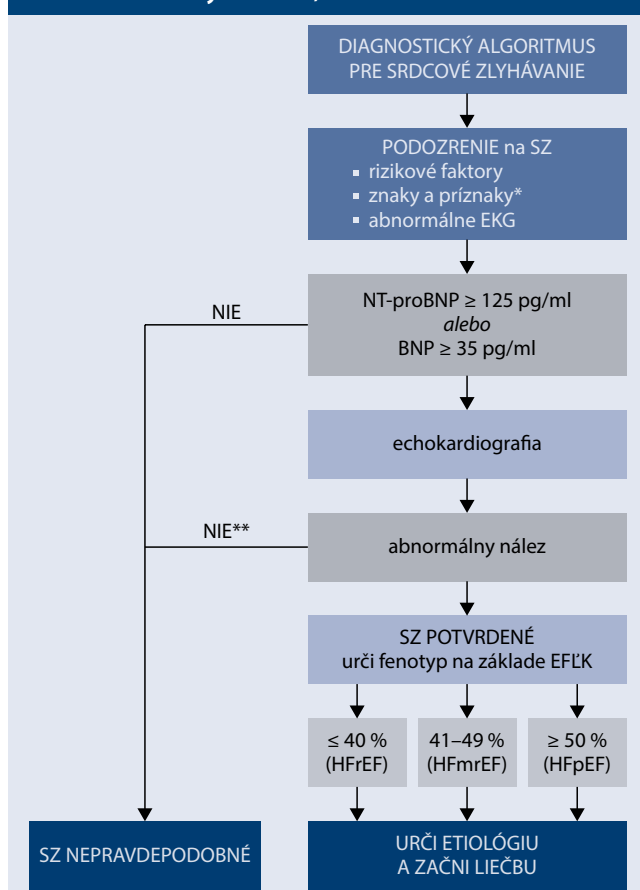
\*BNP > 35 pg/ml alebo NT-proBNP > 125 pg/ml

Tab. 16.3 | Symptómy a znaky typické pre srdcové zlyhávanie

symptómy typické	znaky viac špecifické
dušnosť, ortopnoe, paroxyzmálna nočná dušnosť	zvýšená náplň jugulárnych žíl, hepatjugulárny reflux
znížená tolerancia záťaže, únava, únavnosť, dlhší čas potrebný na zotavenie po fyzickej námahe	tretia srdcová ozva (galopový rytmus)
opuchy členkov	hmatný úder hrotu posunutý laterálne a distálne
menej typické	menej špecifické
nočný kašeľ, sipot	nárast hmotnosti (> 2 kg/týždeň), chudnutie (pri pokročilom SZ), celkové chradnutie (kachexia)
pocit nadúvania, strata chuti do jedla	srdcový šelest
zmätenosť (zvlášť u starších pacientov), depresia	periférne edémy (členky, sakrálne, skrótum)
palpitácie, závrat, synkopa, dušnosť v predklone (bendopnea)	tachypnoe, pľúcne kreptácie, oslabené dýchanie a pritlmený poklop na bázach pľúc (pleurálny výpotok), Cheynovo-Stokesovo dýchanie
	tachykardia, nepravidelný pulz, nízky pulzný tlak
	hepatomegália
	ascites, studené končatiny, oligúria

Pred objavením sa klinických symptómov pacienti môžu mať asymptomatické štrukturálne alebo funkčné abnormality srdca (systolická alebo diastolická dysfunkcia ľavej komory), ktoré sú prediktormi SZ.

**Schéma 16.1 | Diagnostický algoritmus pre srdcové zlyhávanie, ktoré nezačalo náhle**



**BNP** – natriuretický peptid typu B **NT-proBNP** – N-terminálny koniec prohormónu natriuretického peptidu B **NP** – natriuretický peptidy **SZ** – srdcové zlyhávanie **HFrEF** – Heart Failure with reduced Ejection Fraction/SZ s redukovanou EF ĽK **HFmrEF** – Heart Failure with mid-range Ejection Fraction/SZ s ľahko redukovanou EF ĽK **HFpEF** – Heart Failure with Preserved Ejection Fraction/SZ so zachovanou EF ĽK.

\*Pacient udáva symptómy typické pre SZ (viď tab. 16.3, s. 147).

\*\*Zvážte iné príčiny zvýšených hladín natriuretických peptidov.

SZ vo vzťahu k funkcii ľavej komory predstavuje širokú škálu pacientov, od tých, ktorí majú zachovanú ejekčnú frakciu ľavej komory (EFĽK), až po pacientov s jasne redukovanou EFĽK. Pacienti s EFĽK v rozmedzí 40–49 % majú SZ s ľahko redukovanou EF ĽK. Aktuálna klasifikácia SZ na základe EFĽK je v tab. 16.2, s. 147.

## 16.2 Diagnostika

Symptómy (tab. 16.3, s. 147). sú často nešpecifické, a preto nepomáhajú odlišiť SZ od iných stavov. Obzvlášť ťažká môže byť identifikácia a interpretácia symptómov a znakov u obéznych osôb, u seniorov a u pacientov s chronickým ochorením pľúc. Mladí pacienti so SZ majú často odlišnú etiológiu, klinickú prezentáciu a výsledky v porovnaní so staršími pacientmi.

**Diagnostika** srdcového zlyhávanie (SZ) má 2 aspekty. Prvým je rozpoznanie SZ ako príčiny ťažkostí chorého, druhým je odhalenie príčiny SZ, teda etiologická diagnostika syndrómu SZ. Okrem samotného základného ochorenia sa diagnostika koncentruje na identifikáciu potenciálne reverzibilných faktorov zapríčínujúcich aktuálne zhoršenie stavu alebo progresiu SZ. Vyšetrenie pacienta so SZ má tiež poskytnúť informácie o závažnosti ochorenia, jeho prognóze a vývoji. Všetky tieto vyšetrenia majú byť podkladmi pre rozhodnutie o komplexnej, individualizovanej optimálnej liečbe. Algoritmus diagnostiky syndrómu SZ uvádza schéma 16.1.

Hlavnú úlohu v diagnostike SZ a vo vedení liečby majú zobrazovacie metódy. Kľúčovú úlohu má **echokardiografia** z dôvodu presnosti, dostupnosti (vrátane prenosnosti), bezpečnosti a ceny.

Echokardiografia môže byť doplnená ďalšími zobrazovacími vyšetreniami (CT, MRI, scintigrafia a hybridné metódy), ktoré sú vyberané podľa ich schopnosti odpovedať na špecifické klinické otázky a s ohľadom na kontraindikácie a riziká špecifických testov.

Pre podrobnejšiu etiologickú diagnostiku, identifikáciu relevantných komorbidít, prognostickú stratifikáciu aj liečebné rozhodnutia je opodstatnené vykonať aj iné laboratórne vyšetrenia či invazívne merania.

**Tab. | 16.4. Stavy spojené so zvýšenou hladinou natriuretických peptidov**

kardiálne stavy	extrakardiálne stavy
srdcové zlyhávanie	pokročilý vek
akútny koronárny syndróm	ischemická cievna mozgová príhoda
pľúcna embólia	subarachnoidálne krvácanie
myokarditída	renálna insuficiencia
hypertrofia ľavej komory	cirhóza pečene s ascitom
kardiomyopatie	paraneoplastický syndróm
chlopňové chyby	chronická obštrukčná choroba pľúc
vrodené srdcové chyby	ťažké infekcie (pneumónia, sepsa)
tachyarytmie	popáleniny
kontúzia srdca	anémia
kardioverzia, výboj ICD	závažné metabolické a hormonálne abnormality
chirurgické výkony	
pľúcna hypertenzia	

U väčšiny pacientov s definitívnou klinickou diagnózou SZ nie je genetické testovanie v potvrdení diagnózy srdcového zlyhávania prínosné. Genetické poradenstvo a testovanie sa však odporúča pacientom s hypertrofickou kardiomyopatiou (HKM), idiopatickou dilatačnou kardiomyopatiou (DKMP) a arytmogénnou kardiomyopatiou pravej komory (Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy – ARVC).

BNP/NT-pro BNP sa najčastejšie používajú pri skríningu SZ predovšetkým pre ich vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu.

Zvýšené hodnoty nátriuretických peptidov sprevádzajú početné patologické stavy, resp. choroby – prehľad tých najčastejších prináša tab. 16.4. Nález zvýšených hodnôt nátriuretických peptidov treba interpretovať v kontexte klinického obrazu a komorbidít. Na potvrdenie, alebo vylúčenie diagnózy SZ je potrebné realizovať cieleňé echokardiografické vyšetrenie. Výsledok má obsahovať nielen čo najprecíznejšie určenú EFĽK, ale aj opis štrukturálnych a funkčných abnormalít odrážajúcich poruchu diastolickej funkcie.

Treba tiež vedieť, že obezita vyššieho stupňa znižuje hodnoty nátriuretických peptidov, a preto v týchto prípadoch normálne alebo len ľahko zvýšené hodnoty nevylučujú SZ.

### 16.3 Prevencia a liečba srdcového zlyhávania z hľadiska úlohy diabetológa

Vzhľadom na to, že SZ je syndróm, do ktorého vyúsťujú mnohé primárne ochorenia srdca, sa prevencia SZ do veľkej miery prekrýva s prevenciou kardiovaskulárnych ochorení (KVO) vôbec. Prevencia SZ v užšom zmysle slova zahŕňa opatrenia na predchádzanie alebo oddialenie rozvoja manifestovaného srdcového zlyhávania alebo zabránenie úmrtia pred nástupom symptómov. Máme k dispozícii presvedčivé dôkazy o tom, že nástup SZ možno oddialiť alebo mu zabrániť prostredníctvom intervencií zameraných na ovplyvnenie rizikových faktorov SZ.

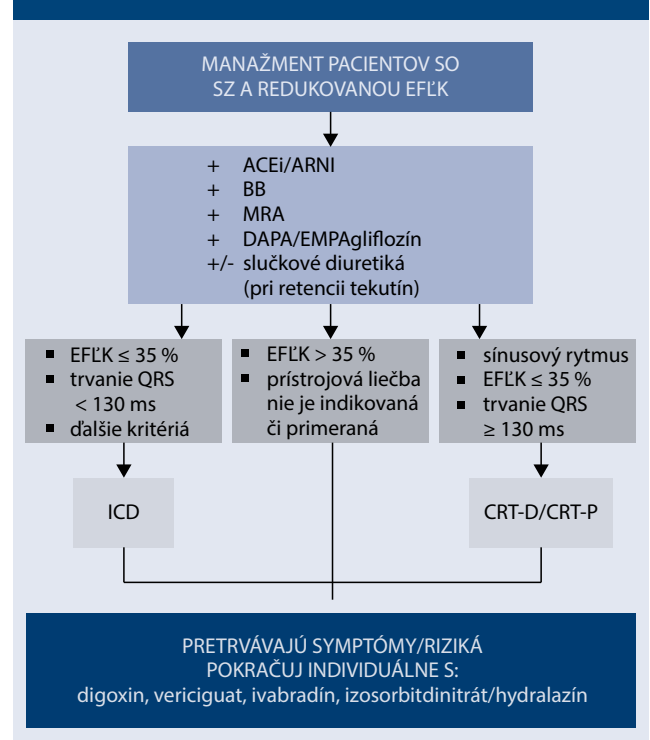
V prípade ochorenia DM2T klinické štúdie presvedčivo potvrdili, že u chorých s rizikom KVO liečba SGLT2-inhibítormi (SGLT2i) znižuje riziko vzniku SZ.

#### 16.3.1 Konštatovania ohľadom antidiabetickej liečby na podklade EBM

- U pacientov so symptomatickým SZ by nemali byť používané glitazóny (retencia tekutín a sodíka), nakoľko zvyšujú zhoršenia SZ a množstvo hospitalizácií.
- U pacientov so stabilizovaným SZ je možné používanie metformínu za predpokladu eGF > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nemal by však byť použitý pri nestabilnom SZ alebo hospitalizácii pre SZ.
- Inzulín má Na-retenčný účinok a v kombinácii s redukciami glykozúrie môže exacerbovať retenciu tekutín a zhoršenie SZ.
- Sulfonylurea sa združuje so zvýšeným rizikom a zhoršením SZ.
- DPP4i sú vo vzťahu ku KV-morbidite a mortalite neutrálné, niektoré však môžu zvyšovať riziko SZ (saxagliptín, alogliptín).

- SGLT2i znižujú KV-riziko aj celkového úmrtia a znižujú incidenciu SZ. V štúdií EMPA-REG OUTCOME viedlo pridanie empagliflozínu k štandardnej liečbe k významnej redukcii hospitalizácie pre zlyhanie srdca v porovnaní s placebom o 35 %. Hoci väčšina pacientov v štúdií nemala na začiatku prejavy SZ, efekt bol konzistentný tak u pacientov s anamnézou SZ, ako aj bez nej. Podobne v štúdií CANVAS Program s kanagliflozínom došlo k zníženiu hospitalizácie pre srdcové zlyhanie o 33 % v porovnaní s placebom. U pacientov s DM2T by sa preto malo zväziť podávanie empagliflozínu s cieľom zabrániť rozvoju SZ alebo ho oddialiť a predĺžiť život. Podobné výsledky sa dosiahli aj pri použití dapagliflozínu. Účinok SGLT2i na pokles udalostí spojených so SZ je viditeľný už niekoľko týždňov po začiatku liečby.
- Riziko mortality z KV-príčin znižujú aj agonisti GLP1-receptorov (GLP1-RA), a to predovšetkým srdcového infarktu, cievnej mozgovej príhody a úmrtia z KV-príčin u dospelých pacientov s DM2T a prítomným KVO. Efekt majú najmä pre redukciami aterosklerotických KV-príhod a tento protektívny efekt sa dostavuje po mnohomesačnom používaní (viď kap. 6, s. 45, 48 a ďalšie)
- Statíny sa pre SZ neindikujú, ak ich však pacient užíval pre koronárnu chorobu srdca alebo pre kontrolu hypercholesterolémie, môže sa pokračovať v liečbe.

Schéma 16.2. | Algoritmus manažmentu SZ s redukovanou EFĽK



ARNI – inhibítory angiotenzinového receptora a neprilyzínu  
 BB – betablokátor  
 EFĽK – ejekčná frakcia ľavej komory  
 ICD – implantabilný kardioverter-defibrilátor  
 CRT-D – kardioresynchronizačná liečba s defibrilátorom  
 CRT – kardioresynchronizačná liečba  
 MRA – Mineralocorticoid Receptor Antagonists/antagonista mineralokortikoidových receptorov  
 QRS – QRS-komplex



### 16.3.2 Farmakoterapia srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou

Cieľmi liečby u pacientov so SZ sú zlepšenie klinického stavu, funkčnej kapacity a kvality života, zabránenie hospitalizáciám a redukcia mortality. Schéma 16.2 (s. 149) ukazuje liečebnú stratégiu na používanie liekov (a prístrojov) u pacientov s HFrEF.

V súčasnosti sa odporúča začať liečbu 4-kombináciou liekov s dokázaným benefitom na morbiditu a mortalitu. Okrem tradičných ACE-inhibitorov, resp. sakubitril/valsatranu (Angiotenzin Receptor blocker and Neprilysin Inhibitor – ARNI), betablokátorov a antagonistov mineralokortikoidových receptorov sa má do liečby zaradiť aj SGLT2i. Liečba by s touto kombináciou mala začať čo najskôr, aj keď menších dávkach. Pri frekventných kontrolách po iniciácii liečby sa má titrovať, prípadne modifikovať na základe tolerancie, eventuálne nežiadúcich účinkov. Výhodou SGLT2i v tejto kombinácii je, že nemá prakticky žiaden negatívny hemodynamický dopad, neovplyvňuje kaliémiu. Ich podávanie je jednoduché v 1 dennej dávke a nevyžaduje titráciu.

U chorých s HFrEF je tiež podľa dobre definovaných kritérií indikovaná prístrojová terapia – implantácia kardioverter defibrilátora či kardioresynchronizačná liečba. Podrobný opis indikácií tejto liečby je špecifická problematika a presahuje zámer tejto publikácie. Ak napriek uvedeným liečebným opatreniam je pacient s HFrEF stále symptomatický môže sa liečba podľa individuálnych charakteristík ochorenia rozšíriť o digoxín, vericiguat, ivabradín či isosorbitdinitrát a hydralazín.

Uvedené lieky by sa mali používať v kombinácii s diuretikami u pacientov so symptómami alebo znakmi kongescie. Používanie diuretík by malo byť upravované podľa klinického stavu.

Pacienti so SZ užívajú tiež ďalšie lieky zamerané na etiológiu SZ alebo sprievodné kardiálne komorbidity (antitrombotiká, antiarytmiká, hypolipidemiká a iné). Je zrejmé, že liečba SZ sa stáva mimoriadne komplexnou, náročnou na monitoring a flexibilitu pri zmene zdravotného stavu či nežiaducich účinkoch. Rovnako dôležitá je koordinácia s inými špecialistami a definícia adekvátnych liečebných priorít.

U chorých bez kontraindikácií rezistentných na liečbu so zlou prognózou môže byť indikovaná transplantácia srdca alebo implantácia mechanickej podpory ľavej komory.

#### 16.3.2.1 Nechirurgická prístrojová liečba srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou

Nechirurgická prístrojová liečba srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou je špeciálna kardiologická problematika. Implantabilné kardioverter-defibrilátory (ICD) sú efektívne v prevencii bradykardie a v korekcii

potenciálne letálnych komorových arytmií. Kardiálna resynchronizačná terapia (CRT) zlepšuje srdcovú funkciu u vhodne vybraných pacientov a zlepšuje symptómy a kvalitu života pri súčasnej redukcii morbidoty a mortality.

### 16.3.3. Terapia srdcového zlyhávania s mierne redukovanou ejekčnou frakciou

V súčasnosti nemáme výsledky žiadnej klinickej štúdie, a preto ani žiadne ciele údaje pre liečbu tejto skupiny pacientov so SZ. Diuretiká sa považujú za indikované u všetkých s prejavmi kongescie. Abstrahovaním dát z klinických štúdií, ktoré zaraďovali čiastočne aj pacientov s HFmrEF sa získali podklady a formulovanie odporúčaní. Na základe týchto skupinových analýz sa odporúčajú ACEi, ARNI, betablokátor a antagonist mineralokortikoidových receptorov, prípadne digoxín v podobnej taktike ako pri HFrEF. Použitie prístrojovej liečby nie je indikované.

### 16.3.4 Terapia srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou

Doposiaľ neexistovala žiadna terapia, ktorá by presvedčivo znižovala morbiditu alebo mortalitu u pacientov s HFpEF. Vzhľadom na to, že títo pacienti sú často starší a vysoko symptomatickí, často majú veľmi nízku kvalitu života, dôležitým cieľom terapie môže byť zmierňovanie symptómov a zlepšenie pocitu pohody. Diuretiká zvyčajne zlepšia kongesciu, ak je prítomná, čím sa zlepšia symptómy a znaky SZ. Dôkaz, že diuretiká zlepšujú symptómy, je rovnaký pre celé spektrum EFLK. Existuje niekoľko správ o tom, že u pacientov v sínusovom rytme nebivolol, digoxín, spironolaktón a kandesartan môžu znižovať hospitalizácie pre SZ. U pacientov s fibriláciou predsiení betablokátor nemajú efekt na mortalitu a hospitalizácie pre SZ. Dôkazy na podporu podávania blokátorov angiotenzínových receptorov (ARB) alebo ACEi sú nejednoznačné. Optimálna komorová frekvencia u pacientov s HFpEF a fibriláciou predsiení nebola doteraz presne stanovená a agresívna kontrola srdcovej frekvencie môže byť škodlivá. Dôraz sa kladie predovšetkým na kontrolu komorbidít – hypertenzie, anémia, hyposiderémia, obštrukčná choroba pľúc a pod. Užitočný je individualizovaný telesný tréning.

Novým a veľmi účinným liekom pre túto skupinu pacientov sa ukazujú byť SGLT2-inhibitory. V nedávno publikovanej klinickej štúdií EMPEROR-preserved sa ukázalo, že empagliflozín v porovnaní s placebom u pacientov so SZ a EFLK > 40 % signifikantne znížil riziko KV-mortality/hospitalizácii pre SZ o 21 %. Akým spôsobom sa tieto zistenia prenesú do klinickej praxe zostáva otáznou. Veľmi dôležité budú údaje z ďalších podobne zameraných klinických skúšok s inými SGLT2i.

## 17 Dyslipidémie a ich manažment

### 17.1 Dyslipidémie a ich manažment

Ľubomíra Fábryová

#### 17.1.1 Dyslipidémie: definícia, klasifikácia a etiológia

V Slovenskej republike (SR) zomiera 47 % mužov a viac ako 60 % žien v dôsledku kardiovaskulárnych ochorení (KVO), ktoré sú v 90 % podmienené aterosklerózou. Dyslipidémie predstavujú jeden z najdôležitejších ovplyvňujúcich rizikových faktorov pre rozvoj komplikácií aterosklerózy (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, periférne artériové ochorenie dolných končatín), [tab. 17.1](#), s. 155. V súčasnosti za rizikové považujeme ako kvantitatívne zmeny (zvýšenie LDL-cholesterolu, zníženie HDL-cholesterolu, zvýšenie triacylglycerolov), tak aj kvalitatívne zmeny – zmenu veľkosti LDL a HDL častíc. Máme k dispozícii množstvo dôkazov najvyššej triedy a úrovne, ako z experimentálnych, tak aj epidemiologických a intervenčných štúdií, ktoré potvrdzujú vzťah medzi nefarmakologickým i farmakologickým ovplyvnením lipidového spektra a poklesom kardio-cerebrovaskulárnej morbidity a mortality. Skríning, diagnostiku a liečbu porúch metabolizmu plazmatických lipidov a lipoproteínov považujeme za integrálnu súčasť celkovej kardio-cerebrovaskulárnej prevencie ([schéma 17.1](#), s. 167).

Dyslipidémie (DLP) predstavujú skupinu metabolických ochorení hromadného výskytu. Metabolizmus lipidov a lipoproteínov môže byť narušený rôznymi spôsobmi, čo vedie ku kvalitatívnym zmenám (zmena ich funkcie) v plazme alebo ku ich kvantitatívnym zmenám.

Klinicky rozdeľujeme dyslipidémie podľa prevažujúceho lipoproteínového fenotypu na:

- **izolované hypercholesterolémie**
- **izolované hypertriacylglycerolémie**
- **kombinované dyslipidémie**

Toto delenie je veľmi jednoduché a stále ostáva prvotným vodítkom pri stanovení vhodnej farmakologickej liečby.

Z etiologického hľadiska delíme DLP na **primárne** a **sekundárne** ([tab. 17.2](#), [tab. 17.3](#), s. 156).

Primárne DLP sú podmienené geneticky (podľa niektorých autorov patrí do tejto kategórie až 90 % DLP). Sekundárne DLP sú dôsledkom základného ochorenia, ktoré alteruje metabolizmus lipidov a lipoproteínov. Vedú k rovnakým komplikáciám ako primárne DLP (akcelerácia aterosklerózy, akútna pankreatitída). Pred stanovením ďalšieho terapeutického postupu musíme vylúčiť sekundárnu príčinu DLP. Ochorenie vyvolávajúce sekundárnu DLP sme schopní kauzálne liečiť, a tým dosiahnuť aj odstránenie sekundárnej DLP ([tab. 17.4](#), [tab. 17.5](#), s. 156–157). Treba si však uvedomiť, že DLP môže byť aj výsledkom súčasnej kombinácie primárnych a sekundárnych príčin.

Najviac pozornosti sa doposiaľ venovalo zvýšeniu celkového cholesterolu (T-C) a LDL-cholesterolu (LDL-C),

hlavne pre silu dôkazov, ktoré máme z veľkých randomizovaných klinických štúdií (randomized clinical trial – RCT). LDL-C sa na ich základe stal primárnym cieľom liečby.

Avšak DLP predstavujú široké spektrum lipidových abnormalít, z ktorých aj mnohé ďalšie vedú k predčasnému rozvoju kardio-cerebrovaskulárnych ochorení. Pozornosť si vďaka nárastu obezity (abdominálnej obezity, metabolického syndrómu), ako aj diabetes mellitus 2. typu (DM2T) zaslúži aterogénna dyslipidémia (aterogénna lipidová triáda, non-LDL dyslipidémia, diabetická dyslipidémia, adipozopatická dyslipidémia). Predstavuje kluster abnormalít plazmatických lipidov a lipoproteínov, ktoré sú metabolicky úzko prepojené. Nárast veľkých VLDL-častíc iniciuje sekvenciu dejov, ktoré generujú aterogénne remnantné častice, malé denzné LDL- a HDL-častice. LDL- aj HDL-častice sú zmenené nielen kvantitatívne, ale aj kvalitatívne, čo sa prejaví na ich funkčnosti. Charakteristický je aj nárast apoC3. Na TAG bohaté remnantné častice, malé denzné LDL- a HDL-častice tvoria aterogénny lipidový profil, ktorý je v dôsledku nárastu počtu častíc obsahujúcich apoB charakterizovaný zvýšením koncentrácie apoB. Na triacylglyceroly bohaté častice (chylomikróny, VLDL-častice a ich remnantné častice) nesú v sebe jeden apoB, podobne ako LDL-častice. Maligný pôvod aterogénnej dyslipidémie nie je vždy odhaliteľný meraniami lipidového spektra, ktoré používame v bežnej klinickej praxi. LDL-C býva často nezmenený, preto je lepšie vypočítať non HDL-C ([schéma 17.2](#), s. 168). Tento typ DLP sa stáva sekundárnym cieľom kardiovaskulárnej (KV) prevencie. DLP môžu mať osobitný význam v určitých podskupinách pacientov, napr. s genetickou predispozíciou alebo komorbiditami.

#### 17.1.2 Odhad celkového kardiovaskulárneho rizika a cieľové hodnoty lipidov

V súčasnosti v Európe používame na odhad celkového KV-rizika SCORE systém založený na reprezentatívnych údajoch európskeho obyvateľstva. Máme k dispozícii 2 varianty SCORE tabuliek – pre populáciu s nízkym KV-rizikom a pre populáciu s vysokým KV-rizikom. Na Slovensku používame tabuľky SCORE pre populáciu s vysokým KV-rizikom. Novinkou je možnosť použitia tabuliek SCORE, ktoré zohľadňujú koncentrácie HDL-C (HDL-C modifikuje riziko na všetkých úrovniach rizika u oboch pohlaví (vrátane starších žien) a vo všetkých vekových skupinách. V odporúčaní z roku 2019 bol vek rozšírený zo 65 na 70 rokov, bola zhodnotená interakcia medzi vekom a ďalšími rizikovými faktormi, čím sa znížilo nadhodnotenie rizika u starších osôb oproti pôvodnému systému SCORE.

Rizikové tabuľky SCORE slúžia na určenie KV-rizika u osôb bez príznakov preklinického alebo klinického

ochorenia. SCORE riziko môže byť modifikované faktormi uvedenými v [tab. 17.6](#), s. 157.

V súčasnosti platné odporúčania rozoznávajú 4 úrovne rizika (veľmi vysoké, vysoké, stredné a nízke riziko). Podskupinu veľmi vysokého kardiovaskulárneho (KV) rizika tvorí kategória extrémne vysokého KV-rizika. Význam posúdenia celkového KV-rizika spočíva aj v stanovení cieľových hodnôt pre jednotlivé lipidové parametre (LDL-C, nonHDL-C a apolipoprotein B (apoB) a možnosti využitia liečebnej intervencie ([tab. 17.7–9](#), s. 158–159).

Avšak platí, čím vyššie je KV-riziko, tým je manažment lipidových parametrov tesnejší a tým skôr sa odporúča iniciácia hypolipidemickej liečby.

### 17.1.3 Skrining a diagnostika DLP

Skrining lipidového profilu máme vykonávať u všetkých osôb s príznakmi subklinickej alebo klinickej aterosklerózy v ktorejkoľvek časti vaskulárneho riečiska, u diabetikov, u hypertonikov, u pacientov s rodinnou anamnézou spojenou s predčasnými prejavmi komplikácií aterosklerózy, u pacientov s metabolickým syndrómom, ako aj u pacientov s chronickým obličkovým ochorením (trieda I, úroveň C). Pre skrining lipidového profilu u dospelých mužov nad 40 rokov, u žien nad 50 rokov alebo u menopauzálnych žien máme dôkazy triedy IIb, stupeň C), [tab. 17.10](#), s. 159.

Stručné zásady laboratórnej diagnostiky a vzorce na výpočet indexov sú uvedené v [tab. 17.11](#), s. 160.

### 17.1.4 Liečba dyslipidemií

Liečba DLP má dva základné piliere: nefarmakologickú a farmakologickú liečbu, ktoré sa navzájom dopĺňajú.

#### 17.1.4.1 Nefarmakologická liečba DLP

Nefarmakologická liečba dyslipoproteinémií predstavuje súbor zmien životného štýlu (zmena stravovacích návykov, redukcia hmotnosti, zvýšenie pohybovej aktivity, zníženie sedavosti, nefajčenie). Je základným predpokladom úspechu liečby všetkých pacientov s DLP bez ohľadu na rizikovosť pacienta ([tab. 17.12–17](#), s. 160–161).

#### 17.1.4.2 Farmakologická liečba DLP

##### Monoterapia

Farmakologická liečba DLP je dôležitou súčasťou manažmentu dyslipidemií a následne manažmentu KV-morbidity a mortality, ako aj celkovej mortality ([tab. 17.18](#), s. 162).

**Statíny** sú prvolíniovou liečbou u pacientov v sekundárnej (pacienti s veľmi vysokým a vysokým rizikom), ale aj v primárnej prevencii ([tab. 17.19](#), s. 162). Statíny majú, na základe dlhoročných skúseností z klinických štúdií a klinickej praxe, veľmi silnú pozíciu vďaka zníženiu KV-morbidity a mortality, ako aj celkovej mortality naprieč širokým spektrom pacientov (nediabetikov i diabetikov). Dnes vieme, že intenzifikovaná terapia statínmi vedie k ďalšej redukcii KV-príhod v porovnaní s terapiou štandardnými dávkami statínov.

V našej klinickej praxi máme v súčasnosti zo siedmich dostupných statínov (lovastatín, simvastatín, pravastatín,

fluvastatín, atorvastatín, rosuvastatín, pitavastatín) k dispozícii 4 (fluvastatín – 80 mg, simvastatín 10–40 mg, atorvastatín 10–80 mg, rosuvastatín 10–40 mg). Účinok jednotlivých statínov na zníženie LDL-C je rôzny (20–60 %), závisí od druhu a dávky použitého statínu, ako aj od typu DLP ([tab. 17.20](#), s. 162).

Efekt štandardnej alebo intenzifikovanej statínovej liečby a odporúčania pre manažment DLP u diabetikov sú zhrnuté v [tab. 17.21](#) a [tab. 17.22](#), s. 162–163).

Okrem efektu na redukciu LDL-C majú statíny protizápalové a antioxidačné (pleiotropné) účinky, ktoré boli dokázané experimentálne, ale ich klinický význam ostáva zatiaľ kontroverzný.

V literatúre sa v ostatných rokoch venovalo v súvislosti s liečbou statínmi veľa pozornosti demencii, Alzheimerovej chorobe, steatóze pečene, rakovine, venóznemu tromboembolizmu, polycystickému ovariálnemu syndrómu. Doteraz však nebol preukázaný žiadny klinicky relevantný vzťah.

Pacienti liečení statínmi mali zvýšené riziko rozvoja dysglykémie a DM2T. V metaanalýze 91 140 subjektov sa zvýšilo relatívne riziko o 9 % v porovnaní s placebom, absolútne riziko sa zvýšilo o 0,2 %. Riziko je vyššie pri účinnějších statínoch vo vysokých dávkach, u starších ľudí a za prítomnosti iných rizikových faktorov pre rozvoj DM (nadhmotnosť, inzulínová rezistencia). Všeobecne môžeme povedať, že absolútne zníženie rizika KVO u vysokorizikových pacientov vysoko prevažuje nad nepriaznivými účinkami malého nárastu výskytu DM.

Užívanie statínov je bezpečné a 90–95 % pacientov ich toleruje. Spomedzi nežiaducich udalostí ([tab. 17.23](#), s. 163) sú najzávažnejšie statínmi indukovaná myopatia (zriedkavo môže dôjsť ku rabomyolýze) a hepatopatia. Možné príčiny rozvoja myopatie a hepatopatie pri užívaní statínov sú zhrnuté v [tab. 17.24](#), s. 163. Známe sú aj liekové interakcie so statínmi, ktoré môžu zvyšovať riziko nežiaducich udalostí ([tab. 17.25](#), s. 164).

Aktivitu kreatínfosfokinázy (CPK), ako aj hepatálne testy musíme mať vyšetrené už pred začatím liečby statínmi. Vyšetrenie týchto parametrov vykonávame aj pri titracii dávky. Kontrola aktivity CPK je nutná pri údajoch o svalovej bolesti. Pacienta musíme upozorniť na to, aby pri pocite bolesti svalov okamžite navštívil lekára. Zvýšenie CPK nad 10-násobok horného limitu normálu je jednoznačným dôvodom na vysadenie lieku, podobne ako aj zvýšenie hepatálnych parametrov nad 3-násobok horného limitu normálu.

Ďalšou skupinou hypolipidémik, ktorá sa však v klinickej praxi využíva v súčasnosti minimálne, sú **sekvestranty žľčových kyselín** ([tab. 17.26](#), s. 164).

**Ezetimib** selektívne blokuje Niemann-Pick-C1-like 1 (NPC1L1) proteín v jejúne, výsledkom je inhibícia absorpcie cholesterolu s redukciami LDL-C a AS KVO. Ezetimib poznáme z klinickej praxe ako bezpečnú terapeutickú voľbu s minimálnymi nežiadúcimi udalosťami ([tab. 17.27](#), s. 164).

V štúdií IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) u pacientov (18 444, z nich bolo 4 933 diabetikov) s akútnym koronárnym syn-

drómom (AKS) pridanie ezetimibu k statínovej terapii (simvastatín 40 mg) viedlo k významnému poklesu primárneho zloženého „endpointu“ (úmrtnosť na KVO, nefatálny IM, nefatálna CMP, nestabilná angina pectoris (NAP) vyžadujúca hospitalizáciu a koronárna revaskularizácia najmenej 30 dní po randomizácii), tento pokles bol priamoúmerný redukcii LDL-C. Podskupinová analýza pacientov s DM preukázala väčšie absolútne zníženie rizika (ARR – Absolute Risk Reduction) o 5,5 % (hazard ratio – HR 0,85; 95% interval spoľahlivosti 0,78–0,94) v porovnaní s nevýznamným znížením o 0,7 % (HR 0,98; 95% interval spoľahlivosti 0,91–1,04;  $P = 0,02$ ) u nediabetikov. Rozdiel bol spôsobený významnou redukcii IM (24 %) a iCMP (39 %) v populácii diabetikov.

Komparatívna metaanalýza ôsmich štúdií (80 790 diabetikov vs 85 555 nediabetikov) preukázala, že pacienti na kombinácii statínu s ezetimibom mali nižšiu prevalenciu KVO v porovnaní s pacientami na monoterapii statínmi, a to u diabetikov aj nediabetikov. Ďalšia metaanalýza 35 štúdií potvrdila významnejší pokles LDL-C pri použití kombinácie statínu s ezetimibom v porovnaní so zdvojnásobením iniciálnej dávky statínu.

V porovnaní napríklad s inhibítorom PCSK9 evolokumabom má ezetimib výhodu nákladovej efektívnosti. Ročné náklady na zabránenie jednej MACE (Major Adverse Cardiovascular Event, t.j. veľkej KV-príhody) sú markantne nižšie pre ezetimib v porovnaní s evolokumabom u diabetikov s AS KVO. Vo svetle týchto nových skutočností sa v recentných odporúčaní stal ezetimib prvotnou nestatínovou liečbou na dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C u nediabetikov aj diabetikov popri vysoko intenzívnej alebo maximálne tolerovanej dávke statínov.

Novou triedou hypolipidémik sú **inhibítory PCSK9** (proteín konvertáza subtilizín/kexin typ 9), **tab. 17.28**, s. 165.

Inhibícia PCSK9 poskytuje príležitosť znížiť LDL-C na úroveň nižšiu, ako je dosiahnuteľná so statínmi alebo ezetimibom u väčšiny pacientov, je terapeutickou možnosťou pre vysoko rizikových pacientov, pre pacientov s nedosahovaním cieľových hodnôt pre LDL-C alebo pre pacientov s intoleranciou statínov. S evolokumabom a alirokumabom, plne monoklonálnymi ľudskými protilátkami proti PCSK9, prebehlo v rámci klinického programu PROFICIO (the Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations) a klinického programu ODYSSEY veľké množstvo randomizovaných klinických štúdií (RCT) v rôznych populáciách pacientov. Máme k dispozícii doklady o priaznivom vplyve inhibície PCSK9 pomocou týchto monoklonálnych protilátok na KV-morbiditu a mortalitu.

Štúdia FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) hodnotila efekt evolokumabu na výskyt KV a cerebrovaskulárnych príhod v populácii veľmi vysoko rizikových pacientov. Do štúdie bolo zaradených 27 564 vysokorizikových pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením na maximálne tolerovanej statínovej liečbe (dve tretiny pacientov boli na intenzívnej statíno-

vej liečbe) s hodnotami LDL-C > 1,8 mmol/l alebo non-HDL-C > 2,6 mmol/l. Pacienti boli randomizovaní na liečbu evolokumabom (140 mg každé 2 týždne alebo 420 mg 1-krát mesačne injekčne subkutánne na základe preferencie pacienta) vs placebo. Evolokumab viedol ku redukcii LDL-C o 59 % v mediáne 2,38 do 0,78 mmol/l, vrátane 42 %, ktorí dosiahli LDL-C ≤ 0,65 mmol/l. Počas mediánu sledovania 2,2 roka sa kardiovaskulárne úmrtie, IM, CMP, hospitalizácia pre anginu pectoris alebo revaskularizácia vyskytla v 11,3 % (placebo) vs 9,8 % (evolokumab), čo predstavovalo 15 % redukcii relatívneho rizika ( $p = 0,001$ ). Kombinovaný endpoint (kardiovaskulárna smrť, IM alebo CMP) klesol o 20 % (zo 7,4 na 5,9 %;  $p = 0,001$ ). Podobný benefit bol sledovaný aj v predšpecifikovanej skupine 11 031 diabetikov (40 % z celkovej počtu zaradených pacientov).

Výsledky štúdie ODYSSEY Outcomes indikujú, že alirokumab viedol vo vysokorizikovej populácii pacientov s akútnym koronárnym syndrómom k 24 % redukcii veľkých koronárných príhod (ARR 3,4 %), k poklesu celkovej mortality o 29 % (ARR 1,7 %), poklesu IM a ischemických cievnych mozgových príhod v porovnaní s placebom. Približne 90 % týchto pacientov bolo na vysokých dávkach potentných statínov (atorvastatín alebo rosuvastatín). Treba poznamenať, že cieľová hladina LDL-C v tejto štúdií bola 0,65–1,3 mmol/l a dávka alirokumabu bola upravovaná tak, aby udržala LDL-C > 0,38 mmol. Redukcia LDL-C > 50 % bola pozorovaná veľmi skoro po začatí liečby.

Ďalšie recentne publikované štúdie potvrdili, že obidve monoklonálne protilátky (evolokumab aj alirokumab) nezvyšujú riziko rozvoja novovzniknutého DM.

V súčasnosti narastá význam siRNA (small interfering RNA, sekvencie 20–30 nukleotidov RNA) molekúl, ktoré sú kritickými regulátormi genomickej expresie. **Inklisiran** pôsobí priamo proti genomickej expresii enzýmu PCSK9. Od v súčasnosti používaných inhibítorov PCSK9 sa odlišuje dlhodobým účinkom (podáva sa 1- až 2-krát ročne), pôsobí intracelulárne priamo v hepatocytoch, v ktorých znižuje produkciu PCSK9. V štúdií ORION-1 (2. fáza klinického skúšania) boli pacienti (anamnéza aterosklerózy alebo KV-rizikového ekvivalentu a vysoký LDL-C) randomizovaní na liečbu inklisiranom, alebo placebom, boli sledovaní 180 dní, primárnym endpointom bola zmena LDL-C. Post-hoc-analýza ukázala, že došlo k významnému poklesu aterogénnych lipoproteínov apo B, non HDL-C a Lp(a), bez ohľadu na prítomnosť DM v čase náboru. Tieto výsledky zodpovedajú analýzám podskupín diabetikov v klinických štúdiách s inhibítormi PCSK9 (FOURIER a ODYSSEY). Zatiaľ nemáme k dispozícii žiadne údaje preukazujúce úlohu inklisiranu u diabetikov alebo dokazujúce jeho efekt na KV-výsledky. V programe ORION sa v súčasnosti nachádza viacej klinických štúdií v 3. fáze klinického skúšania. Najväčšia v tomto programe je dlhodobá štúdia ORION-4 zahrňujúca 15 000 pacientov s 5-ročným sledovaním KV-endpointov. Štúdie ORION-10 a ORION-11 (18-mesačné štúdie) sú zamerané na vyhodnotenie zmeny LDL-C s časovou adjustáciou u vysokorizi-



kových pacientov. Aj keď iníciaľne údaje vyzerajú sľubne, rozhodne potrebujeme viacej údajov predtým, ako sa inkliširan dostane do klinickej praxe.

**Kyselina bempedoová** (ETC-1002) je duálny modulátor dvoch hepatálnych enzýmov. Inhibuje adenosín-trifosfát-citrát lyázu (ACL) – enzým zodpovedný za katalýzu produkcie acetyl koenzýmu A, ktorý je dôležitým substrátom pre syntézu cholesterolu v pečeni (čo umožňuje zosilnenie účinku statínov). Aktivuje AMPK (adenosín monofosfát proteín kinázu) v pečeni, ktorá inhibuje syntézu sterolov a MK a urýchľuje ich oxidáciu. Redukcia produkcie MK, zvýšenie betaoxidácie VMK a aktivácia AMPK majú potenciálny priaznivý efekt na homeostázu glukózy. Vedie k 30 % redukcii LDL-C, k redukcii Lp(a), non HDL-C, počtu LDL-častíc a vysoko senzitivného C-reaktívneho proteínu (hs-CRP), znižuje steatózu pečene, zlepšuje inzulínémiu, glykemickú kontrolu, krvný tlak a rozvoj aterosklerózy.

Metaanalýza 11 klinických štúdií (4 391 pacientov s hypercholesterolémiou) preukázala, že liečba kyselinou bempedoovou bola asociovaná s redukciami zloženého KV-výsledku (0,75; 95% CI 0,56–0,99;  $I^2 = 0$  %), redukciami LDL-C (MD 22,91; 95% CI 27,35–18,47;  $I^2 = 99$  %), redukciami CRP (MD 24,7, 95% CI 32,10–17,30;  $I^2 = 53$  %), ako aj s redukciami novovzniknutého DM alebo zhoršenia DM (RR 0,65; 95% CI 0,44–0,96;  $I^2 = 23$  %). Na potvrdenie bezpečnosti, tolerability a účinnosti v kombináčnej liečbe v porovnaní s ostatnými hypolipidemikami potrebujeme dlhodobé štúdie.

Mechanizmus ďalšej skupiny hypolipidemík – **fibrátov** je veľmi komplexný (tab. 17.29, s. 165).

Nový terapeutický prístup ponúka vývoj selektívnych modulátorov PPARa (SPPARM). Predklinické a klinické štúdie vyseletovali K877 – pemaifibrát na základe výrazného zníženia hladiny triacylglycerolu (TAG), remnantného cholesterolu, apo C-III so znížením postprandiálnej lipémie, s priaznivým protizápalovým efektom, s vplyvom na glykemickú kontrolu a inzulínovú senzitivitu, s bezpečnostným profilom (neovplyvňuje hladiny kreatinínu a hepatálnych testov), zvýšením efluxu cholesterolu z makrofágov do HDL-častíc. Momentálne prebieha veľká medzinárodná multicentrická viac ako 5-ročná štúdia PROMINENT (The Pemaifibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides IN diabetic patiENTS), ktorá hodnotí pemaifibrát v prevencii veľkých KV-príhod u diabetikov 2. typu v primárnej a sekundárnej prevencii (10 000 pacientov) s TAG  $\geq 2,26$  mmol/l a HDL-C  $\leq 1,03$  mmol/l na statínovej liečbe s cieľom poskytnúť odpovede na doposiaľ nezodpovedané otázky.

**Kyselina nikotínová**, resp. jej deriváty boli v Európe stiahnuté z trhu. V tab. 17.30, s. 166, sú zhrnuté základné informácie o tejto skupine hypolipidemík.

**Omega ( $\omega$ )-3 mastné kyseliny** patria medzi tzv. esenciálne mastné kyseliny (MK). Ich najvýznamnejším zdrojom je rybí tuk, ktorý obsahuje kyselinu dokozahexaénovú (DHA) a ikozapentaénovú (predtým eikozapentaénová – EPA). Hlavnou  $\omega$ -3 MK rastlinného pôvodu je kyselina alfa-linolénová (ľanové semienka, vlašské orechy,

repka olejná, lieskovce, mandle), ktorá sa po vstrebaní metabolizuje na EPA a následne na DHA. Pozitívne účinky  $\omega$ -3 MK sú pravdepodobne sprostredkované cez ich antiarytmické, hypolipidemické, antitrombotické a protizápalové vlastnosti (tab. 17.31, s. 166).

Omega-3 mastné kyseliny (omega-3 MK) bývajú odporúčané v terapii hypertriacylglycerolémie (hTAG). Známym je antiarytmický efekt omega-3 MK, efekt na redukcii plazmatických TAG, na zníženie krvného tlaku, zníženie agregácie trombocytov, zlepšenie vaskulárnej reaktivity aj protizápalové účinky. Okrem redukcii hladiny TAG (predovšetkým vo VLDL) je pravdepodobné, že omega-3 MK vedú k zníženiu TAG aj v remnantných lipoproteínových časticiach. Exaktný mechanizmus pôsobenia omega-3 MK stále nie je objasnený, predpokladáme, že ich hypolipidemický efekt je spôsobený redukciami hepatálnej lipogenézy, zvýšenou oxidáciou MK a potlačením sekrécie VLDL.

### Kombinovaná hypolipidemická liečba

Napriek tomu, že u mnohých pacientov sme schopní dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C monoterapiou, existuje veľká skupina pacientov vo veľmi vysokom alebo vysokom KV-riziku, pacientov s vysokými hodnotami LDL-C (pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou) a tých, ktorí netolerujú vysoké dávky statínov. Sú to pacienti s reziduálnym rizikom (tab. 17.32, s. 166). V týchto skupinách pacientov využívame kombinovanú hypolipidemickú liečbu (tab. 17.33, s. 166, schéma 17.3, s. 168).

Pacientov s DLP liečených farmakologicky pozývame na prvú kontrolu po 4–6 týždňoch liečby (vykonáme kontrolu lipidového spektra – od výsledkov závisí ďalšia titrácia dávky hypolipidemika, skontrolujeme hepatálne, renálne parametre, aktivitu CPK, odoberieme anamnézu zameranú na svalové a gastrointestinálne ťažkosti pacienta). Ďalšia kontrola nasleduje o 3–4 mesiace. Pri stabilnom priebehu (dosiahnutí cieľových hodnôt) ochorenia pacienti liečení farmakologicky majú byť pravidelne kontrolovaní raz za 6 mesiacov. Pacienti s DLP, ktorí sú liečení nefarmakologicky, môžu byť kontrolovaní 1-krát do roka. V prípade výskytu ťažkostí (svalové, gastrointestinálne) pacienta kontrolujeme ihneď.

V prípade nedosahovania cieľových hodnôt pri doterajšej liečbe je vhodné odoslať pacientov k špecialistovi, eventuálne do špecializovaných lipidologických ambulancií – centier pre vyhľadávanie a liečbu familiárnych hypercholesterolémií. K špecialistovi odosielame aj pacientov so suspekciou na familiárnu formu hypercholesterolémie (tab. 17.34 a tab. 17.35, s. 167), polymorbídnych pacientov (s renálnou insuficienciou, hepatopatiou, kardiakom), pacientov s vysokým KV reziduálnym rizikom vhodných na kombinovanú hypolipidemickú liečbu.

### 17.1.5 Manažment dyslipidemií počas pandémie COVID-19

COVID-19 je ochorenie zapríčinené koronavírusom SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2), ktoré vyústilo do celosvetovej pandémie. SARS-CoV-2 je



veľmi nákazlivý, priebeh ochorenia je veľmi variabilný a miera úmrtnosti nepredvídateľná. U približne 80 % pacientov s COVID-19 sa vyvinú mierne až stredne závažné príznaky, u 15 % závažné a u 5 % život ohrozujúce klinické komplikácie. Zahŕňajú zápal pľúc, ťažký akútny respiračný syndróm (SARS), septický šok a komplikácie vírusovej infekcie pri liečbe ischemickej choroby srdca, infarktu myokardu, srdcového zlyhania, myokarditídy a arytmií.

Niekoľko pozorovacích štúdií a metaanalýz ukázalo, že kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus, artériová hypertenzia a obezita tiež zreteľne zvyšujú závažnosť a úmrtnosť na COVID-19. Väčšina pacientov s uvedenými rizikovými faktormi má však prítomnú aj dyslipidémiu a užíva hypolipidemickú farmakologickú liečbu. Doteraz bolo publikovaných niekoľko systematických prehľadov a metaanalýz analyzujúcich potenciálnu súvislosť medzi prítomnosťou dyslipidémie (jedného z najdôležitejších rizikových faktorov aterosklerózou podmieneného kardiovaskulárneho ochorenia a závažnosťou priebehu ochorenia COVID-19).

Stratégia prevencie KVO je pri pandémie COVID-19 mimoriadne dôležitá, k tejto stratégii patrí okrem dôsledného pokračujúceho manažmentu chronických ochorení aj manažment dyslipidémií (hypolipidemická liečba).

Do popredia sa dostávajú najmä otázky týkajúce sa bezpečnosti pokračovania v hypolipidemickej liečbe ako u pacientov s vyšším rizikom rozvoja COVID-19, tak aj u pacientov infikovaných koronavírusom SARS-CoV-2. Práve u týchto pacientov musíme veľmi dôsledne zvažovať známe interakcie hypolipidemík s terapiou špecifickou pre COVID-19.

Pacienti bez diagnózy alebo príznakov ochorenia COVID-19 by mali pokračovať v diétnych a režimových opatreniach,

ako aj v hypolipidemickej a ostatnej kardioprotektívnej liečbe ako doposiaľ. Počas pandémie nie je potrebné prerušovať hypolipidemickú liečbu, obzvlášť u pacientov vo vysokom, veľmi vysokom a extrémne vysokom KV-riziku, u ktorých vysadenie hypolipidemík môže viesť k zvýšeniu rizika rozvoja KV-komplikácií.

Hypolipidemická liečba je všeobecne bezpečná u pacientov s vyšším rizikom akvizovania COVID-19, ako aj u pacientov s infekciou SARS-CoV-2 a malo by sa v nej pokračovať. Prechodne ju môžeme vysadiť u pacientov s COVID-19, ktorí nie sú schopní prijímať medikamenty perorálne.

U kriticky chorých pacientov pri pokračujúcej hypolipidemickej liečbe meriame CK, ako aj hepatálne parametre. Hypolipidemickú liečbu ukončujeme, ak sa CK zvýši na 10-násobok horného limitu normálu (HLN) u asymptomatických alebo na 5-násobok HLN u symptomatických pacientov.

Pokiaľ hepatálne testy (ALT, AST) stúpajú, postupne môžeme u pacientov s potvrdenou diagnózou COVID-19 pokračovať v hypolipidemickej liečbe. Liečbu vysadzujeme pri 3-násobku HLN. Hypolipidemickú liečbu znovu nasadzujeme u pacientov pred alebo tesne po prepustení z nemocnice.

### 17.1.6 Záver

Vzhľadom na to, že neliečime hodnoty lipidového spektra, ale liečime pacienta, a cieľom liečby je ako redukcia kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod, tak v dlhodobom horizonte aj zníženie KV- a cerebrovaskulárnej mortality, treba si uvedomiť, že farmakologická liečba je väčšinou liečba celoživotná.

Tab. 17.1 | Rizikové faktory aterosklerózy

RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY	
neovplyvniteľné	ovplyvniteľné
pozitívna rodinná anamnéza u prvostupňových príbuzných (u mužov do 55 rokov, u žien do 65 rokov)	fajčenie
vek	dyslipidémia
muži > 45	zvýšený T-C, LDL-C
ženy > 55	nízky HDL-C
menopauza	zvýšené TAG
mužské pohlavie	artériová hypertenzia
	diabetes mellitus
	obezita
	diéta bohatá na živočíšne tuky a cholesterol
	nízka fyzická aktivita
	trombogénne faktory
	excesívna konzumácia alkoholu
	homocysteín
	psychický stres

**Tab. 17.2 | Orientačné delenie primárnych DLP na základe laboratórneho vyšetrenia celkového cholesterolu a triacylglycerolov****↑T-C, TAG v norme (hypercholesterolémia)**

familiárna monogénová hypercholesterolémia – homozygótna i heterozygótna forma: T-C &gt; 8,0 mmol/l

familiárny defekt apoB100: T-C &gt; 8,0 mmol/l

primárna polygénová hypercholesterolémia: T-C 5,0–8,0 mmol/l

**↑TAG, T-C v norme (hypertriacylglycerolémia)**

familiárna hyperchylomikronémia: TAG v rozmedzí 20–200 mmol/l

polygénová familiárna hypertriacylglycerolémia: TAG &gt; 2,0 mmol/l, v prípade, že TAG &gt; 11,5 mmol/l, ide o zmiešanú hyperlipidémiu

**↑TAG, ↑T-C (kombinovaná dyslipoproteinémia)**

familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia: T-C 6,5–9,0 mmol/l, TAG 2,8–6,0 mmol/l

familiárna dysbetalipoproteinémia: T-C 7,0–8,0 mmol/l, TAG 3,5–7,0 mmol/l

**apoB** – apolipoprotein B DLP – dyslipoproteinémia **FDB** – familiárny defekt apolipoproteínu B100 **FH** – familiárna monogénová hypercholesterolémia **FKH** – familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia **TAG** – triacylglyceroly **T-C** – celkový cholesterol

**Tab. 17.3 | Algoritmus pre určenie typu DLP****Primárna DLP****(pri extrémnych abnormalitách lipidového spektra), zistiť rodinnú anamnézu**

excesívne zvýšenie LDL-C	monogénovo podmienené: môžu byť prítomné šľachové xantómy, pozitívna rodinná anamnéza polygénovo podmienené
excesívne zvýšenie TAG	lipémia retiny, eruptívne xantómy, hepatosplenomegália
nízky/abnormálny HDL-C	nie všetky nízke hodnoty HDL-C sú patogénne – napr. apoA1 Milano
závažné zvýšenie TAG	chylomikronémia – lipémia retiny, eruptívne xantómy, hepatosplenomegália

**Zistiť prítomnosť sekundárnej príčiny**

diéta	nasýtené tuky, transmastné kyseliny, diétny cholesterol, príjem sacharidov > 60 %, alkohol, príberanie na hmotnosti
lieky	glukokortikoidy, estrogény, progestíny, anabolické steroidy, inhibítory proteázy, tamoxifen, cyklosporín, sirolimus, atypické antipsychotiká, antihypertenzíva – tiazidové diuretiká, betablokátoary a iné)
ochorenia	obštrukčná choroba pečene, nefróza, chronická obličková nedostatočnosť, HIV, systémový lupus erythematoses
metabolické ochorenia	hypotyreóza, DM2T, metabolický syndróm, stavy: gravidita, menopauza

**Overiť možnosť kombinácie primárnej a sekundárnej príčiny**

familiárna hypercholesterolémia + hypotyreóza	ťažko dochádza k poklesu LDL-C, zvýšené riziko statínmi indukovanej myopatie
familiárna dysbetalipoproteinémia (typ III hyperlipidémie) + hypotyreóza, obezita	
familiárna hypertriacylglycerolémia + hormonálna terapia (estrogény) po hysterektómii, exces alkoholu, vysokotuková diéta, nárast telesnej hmotnosti	syndróm chylomikronémie a obraz akútnej pankreatitidy

**Tab. 17.4 | Charakteristika sekundárnych DLP pri rôznych ochoreniach alebo stavoch**

sekundárna DLP	LDL-C	TAG	HDL-C
DM1T	0 alebo ↓	↑	0 alebo ↑
DM2T	↑	↑↑	↓
hypotyreóza	↑↑	↑	↑
gravidita	↑	↑	↑
obezita	0 alebo ↑	↑	↓
alkohol	0 alebo ↑	↑	↑
nefrotický syndróm	↑↑	↑	0 alebo ↓
chronická renálna insuficiencia	0	↑	↓
cholestáza	↑↑ (LpX)	0	↓
hepatocelulárne ochorenie	0	↑ (IDL)	↑
hyperurikémia	0	↑	↑

↑ zvýšenie približne o 5–15 % 0 – bez alterácie ↓ zníženie približne o 5–15%

Tab. 17.5 | Vplyv vybraných liekov na lipidové spektrum

lieky	LDL-C	TAG	HDL-C
tiazidové diuretiká	↑	↑	0
kľučkové diuretiká	0	↑	↓
spironolakton	0	0	↓
neselektívne betablokátory	0	↑↑	↓
betablokátory s ISA	0	↑	0
beta1-selektívne blokátory	0	↑	0
alfa1-blokátory	↓	↓	↑
blokátory Ca-kanálov	0	0	0
ACEi	0	0	0
estrogény (u žien v menopauze)	0 alebo ↓	↑	↑
progestagény	↑	0	↓
androgény	↑	↓	↓
glukokortikoidy	↑	0 alebo ↑	↑
metylxantíny (teofylín)	0	↑	0
retinoidy	0	↑↑	0
biguanidy (metformín)	0	↓	0
amiodaron	↑	0	0
antiepileptiká (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin)	0	0	↑
cimetidin	0	0	↑
tamoxifén	0	0	↑

↑ zvýšenie približne o 5–15 % 0 – bez alterácie ↓ zníženie približne o 5–15%

Tab. 17.6 | Faktory modifikujúce SCORE riziko na vyššiu úroveň

sociálna deprivácia (pôvod mnohých iných KV-rizikových faktorov)
fyzická inaktivita, sedavý spôsob života
obezita, najmä abdominálna obezita (BMI, obvod pásu)
diabetes mellitus (5-krát vyššie riziko u žien, 3-krát vyššie riziko u mužov)
nízky HDL-C alebo apoA1, ↑TAG, fibrinogén, homocysteín, apoB, Lp(a), FH, hs-CRP – tieto faktory indukujú vyššiu úroveň rizika u oboch pohlaví, vo všetkých vekových skupinách, na všetkých úrovniach rizika
asymptomatická preklinická prítomnosť aterosklerotických zmien (prítomnosť sklerotických plátov, intimo-mediálne zhrubnutie karotíd pri ultrasonografii)
chronické ochorenie obličiek
rodinná anamnéza predčasného KV-ochorenia: muži < 55 rokov, ženy < 60 rokov (1,7-krát vyššie riziko u žien, 2,0-krát vyššie riziko u mužov)
psychosociálny stres, vrátane exhauscie
autoimúnne alebo iné zápalové ochorenia
psychiatrické ochorenia
liečba HIV-infekcie
fibrilácia predsiení
hypertrofia ľavej komory
syndróm obštrukčného spánkového apnoe
riziko môže byť nižšie v rodinách s vyššími hladinami HDL-C, s rodinnou anamnézou dlhovekosti

**Tab. 17.7 | Kategórie kardiovaskulárneho rizika podľa ESC/EAS odporúčaní 2019 pre manažment dyslipidémii**

kategória veľmi vysokého KV-rizika	
pacienti s prítomnosťou aspoň jedného ukazovateľa:	<b>dokumentované aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenie (AS KVO)</b> klinicky, alebo jednoznačne zobrazovacou technikou; dokumentované AS KVO zahŕňa prekonaný AKS (IM alebo NAP), stabilnú AP, koronárnu revaskularizáciu (PCI, CABG a iné), CMP a TIA a PAO; jednoznačne dokumentované AS KVO zobrazovacou technikou zahŕňa tie nálezy, ktoré súvisia s klinickými príhodami, napr. výrazný plát na SKG alebo CT skene (viacievna KCHS, pri ktoré dve hlavné epikardiálne artérie sú zúžené > 50 %), alebo signifikantný plát na USG-vyšetrení karotíd
	<b>diabetes mellitus</b> s poškodením cieľových orgánov (mikroalbuminúria, retinopatia alebo neuropatia) alebo aspoň s 3 výraznými rizikovými faktormi, alebo skorý výskyt DM1T s dlhým trvaním (>20 rokov)
	<b>závažné CKD</b> (eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
	<b>vypočítané SCORE</b> 10-ročného rizika fatálnej KV-príhody ≥ 10 %
<b>FH s KVO alebo iným výrazným rizikovým faktorom</b>	
kategória extrémne vysokého KV-rizika	
pacienti s anamnézou AS KVO, ktorí v priebehu 2 rokov dostanú druhú závažnú kardiovaskulárnu príhodu (nemusí byť v tom istom povodí) a sú pritom na maximálnej dávke statínu a ezetimibu	
vzťahuje sa na nich nižšia cieľová hladina pre LDL-C	
vysoké KV-riziko	
pacienti s prítomnosťou aspoň jedného ukazovateľa:	výrazne zvýšenými jednotlivými rizikovými faktormi, obzvlášť <b>T-C &gt; 8 mmol/l</b> (> 310 mg/dl), <b>LDL-C &gt; 4,9 mmol/l</b> (> 190 mg/dl), alebo <b>TK ≥ 180/110 mm Hg</b>
	<b>pacienti s FH bez iných výrazných rizikových faktorov</b>
	<b>pacienti s DM bez orgánových poškodení</b> , s trvaním DM ≥ 10 rokov, alebo s iným prídavným rizikovým faktorom
	<b>stredne závažná CKD</b> (eGFR 30-59 l/min/1,73 m <sup>2</sup> )
<b>vypočítané SCORE</b> 10-ročného rizika fatálnej KV-príhody ≥ 5 % a < 10 %	
stredné KV-riziko	
<b>mladší pacienti (DM1T &lt; 35 rokov; DM2T &lt; 50 rokov)</b> s trvaním DM < 10 rokov, bez iných rizikových faktorov	
<b>vypočítané SCORE</b> 10-ročného rizika fatálnej kardiovaskulárnej príhody ≥ 1 % a < 5 %	
nízke KV-riziko	
<b>vypočítané SCORE</b> 10-ročného rizika fatálnej kardiovaskulárnej príhody < 1 %	

AKS – akútne koronárny syndróm AP – angina pectoris CABG – aorto-koronárny bypass CKD – chronické obličkové ochorenie/Chronic Kidney Disease CMP – cievná mozgová príhoda eGFR – odhadnutá rýchlosť glomerulárnej filtrácie FH – familiárna hypercholesterolémia IM – infarkt myokardu NAP – nestabilná angína pectoris PCI – perkutánna koronárna intervencia PAO – periférne artériové ochorenie SKG – selektívna koronarografia TIA – tranzitórny ischemický atak T-C – celkový cholesterol/Total Cholesterol

**Tab. 17.8 | Cieľové hodnoty plazmatických lipidov a lipoproteínov podľa ESC/EAS odporúčaní 2019 pre manažment dyslipidémii**

cieľová hodnota v mmol/l (g/l)	KV-riziko				
	nízke	stredné	vysoké	veľmi vysoké	extrémne vysoké
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou	< 1,8 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou	< 1,4 a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou	< 1,0
nonHDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	–	< 1,0	< 0,8	< 0,65	–

LDL-C – cholesterol v lipoproteínoch s nízkou hustotou nonHDL-C – nonHDL-cholesterol (rozdiel celkového a HDL-cholesterolu)  
apoB – apolipoproteín B

Tab. 17.9 | Intervenčné stratégie na základe celkového KV- rizika a hodnôt LDL-cholesterolu

celkové KV-riziko (SCORE %)		hladiny LDL- cholesterolu (mmol/l) bez liečby					
		< 1,4	1,4 až < 1,8	1,8 až < 2,6	2,6 až < 3,0	3,0 až < 4,9	≥ 4,9
primárna prevencia	nízke riziko (< 1)	odporúčanie úpravy životného štýlu	odporúčanie úpravy životného štýlu	odporúčanie úpravy životného štýlu	odporúčanie úpravy životného štýlu	intervencia životného štýlu, zväženie hypolipidemickej liečby pri nekontrolovanom stave	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba
	trieda/úroveň	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
	stredné riziko (≥ 1 až < 5)	odporúčanie úpravy životného štýlu	odporúčanie úpravy životného štýlu	odporúčanie úpravy životného štýlu	intervencia životného štýlu, zväženie hypolipidemickej liečby pri nekontrolovanom stave	intervencia životného štýlu, zväženie hypolipidemickej liečby pri nekontrolovanom stave	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba
	trieda/úroveň	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
	vysoké riziko (≥ 5 až < 10)	odporúčanie úpravy životného štýlu	odporúčanie úpravy životného štýlu	intervencia životného štýlu, zväženie hypolipidemickej liečby pri nekontrolovanom stave	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba
	trieda/úroveň	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
sekundárna prevencia	veľmi vysoké riziko alebo prítomnosť rizikových faktorov (≥ 10)	odporúčanie úpravy životného štýlu	intervencia životného štýlu, zväženie hypolipidemickej liečby pri nekontrolovanom stave	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba
	trieda/úroveň	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	veľmi vysoké riziko	intervencia životného štýlu, zväženie hypolipidemickej liečby pri nekontrolovanom stave	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba	intervencia životného štýlu, a sprievodná hypolipidemická liečba
trieda/úroveň	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	

\*u pacientov po IM alebo po CMP je hypolipidemická liečba indikovaná bez ohľadu na hodnoty LDL-C

Tab. 17.10 | Odporúčania pre skrining DLP

u všetkých pacientov s nasledujúcimi RF bez ohľadu na vek (trieda I, úroveň C)

- diabetes mellitus
- kardiovaskulárne ochorenie
- artériová hypertenzia
- fajčenie
- obezita (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> alebo obvod pásu > 94 cm pre mužov a > 80 cm pre ženy – abdominálna obezita)
- pozitívna rodinná anamnéza včasnej aterosklerózy
- chronické zápalové ochorenia
- rodinná anamnéza familiárnej DLP
- chronické obličkové ochorenie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

muži ≥ 40 rokov, ženy ≥ 50 rokov alebo v menopauze (trieda IIb, úroveň C)

deti s rodinnou anamnézou hypercholesterolémie alebo chylomikronémie a deti v rámci preventívnej prehliadky vo veku 11 a 17 rokov



**Tab. 17.11 | Zásady laboratórnej diagnostiky DLP**

ak je to možné, tak laboratórnu diagnostiku robíme po 12–14-hodinovom lačnení (nutné iba pre vyšetrenie TAG – potrebujeme na výpočet LDL-C z Friedewaldovej rovnice), u ostatných parametrov (T-C, HDL-C, non HDL-C, proaterogénne remnantné lipoproteíny, apoA1, apoB) lačnenie nie nutné

**laboratórna diagnostika** sa opiera o **výsledky** aspoň **2 odberov krvi, v rozmedzí 2–8 týždňov** (diagnózu DLP je nutné urobiť na základe výsledku 2 odberov aj vzhľadom na intraindividuálnu variabilitu plazmatických lipidov (enviromentálne faktory, analytická variabilita, sezónna variabilita)

požiadavkou je **zachovanie** dostatočného **odstupu od akéhokoľvek interkurentného ochorenia**, napr. 3 týždne po prekonaní tonzilitídy, vírusy, 3 mesiace po prekonaní IM alebo po operácii

stanovujeme **kompletné lipidové spektrum** (T-C, HDL-C, TAG), LDL-C priamo alebo výpočtom – pre stanovenie týchto lipidových parametrov máme dôkazy úrovne I, triedy C

**LDL-C podľa Friedewaldovej rovnice**

- LDL-C = T-C – HDL-C – TAG/2,2
- podľa tejto rovnice sa LDL-C dá vypočítať len z lipidového profilu nalačno a TAG < 4,5 mmol/l

**nonHDL (úroveň IIa, trieda C)**

- nonHDL = T-C – HDL-C
- index vyjadruje koncentráciu všetkých aterogénnych lipoproteínov (VLDL + IDL + LDL), veľmi dobre koreluje s apoB, môžeme ho použiť v prípade, že Friedewaldova rovnica pre výpočet LDL-C nemôže byť použitá (TAG > 4,5 mmol/l) alebo odber nebol vykonaný nalačno

**AIP (aterogénny index plazmy)**

- AIP =  $\log(\text{TAG}/\text{HDL-C})$
- jedným číslom vyjadruje a definuje aterogénny fenotyp plazmy (-0,3 až +0,1 – nízke riziko, +0,1 až 0,21 stredné riziko, > 0,21 vysoké riziko)
- proaterogénne remnantné lipoproteíny = [celkový cholesterol – (LDL-C + HDL-C)]

na **vylúčenie sekundárnych DLP** stanovujeme glykémiu, kreatinín, ALT, kyselinu močovú, TSH

- pri pozitívnej RA vyšetrujeme lipidové spektrum aj u pokrvných príbuzných mladšieho veku

**Lp(a)** – u vysokorizikových pacientov s rodinnou anamnézou predčasného KVO

u **geneticky podmienených DLP** – genotyp apoE, stanovenie genetickej mutácie apoB, LDL-receptora, PCSK9

**Tab. 17.12 | Výhody nefarmakologickej liečby DLP**

všeobecne použiteľná, aplikovateľná v každej rodine

bezpečná

ekonomicky najvýhodnejšia

dovoľuje dosiahnutie terapeutických cieľov u mnohých pacientov bez použitia farmakoterapie

posilňuje efekt farmakoterapie

**Tab. 17.13 | Nefarmakologická liečba****POSTUPY NEFARMAKOLOGICKEJ LIEČBY**

**zníženie kalorického príjmu** s cieľom dosiahnuť 5–10 % redukciiu hmotnosti

**redukcia príjmu** nasýtených mastných kyselín na < 7 % celkového energetického príjmu a redukcia denného príjmu cholesterolu na < 200 mg (tab. 17.14)

**zvýšenie príjmu** rozpustnej vlákniny (10–25 g/deň) a rastlinných stanolov a sterolov na 2 g/deň

**príjem tukov** by mal pokrývať 25–30 % denného energetického príjmu s elimináciou konzumácie nasýtených mastných kyselín, preferenciou nenasýtených mastných kyselín, predovšetkým mononenasýtených (kyselina olejová, ktorá sa nachádza v olivovom oleji) a  $\omega$ -3-mastných kyselín z morských rýb (konzumácia rýb minimálne 2-krát do týždňa, resp. ročne > 35 kg). Najviac  $\omega$ -3-mastných kyselín sa nachádza v úhoroch, lososoch, šprotoch, halibutoch, sleďoch a makrelách. Nenasýtené mastné kyseliny obsahujú aj vlašské a lieskové orechy a mandle, menej vhodné na konzumáciu pre vyšší obsah tukov je kokosový orech, nevhodné sú pražené slané oriešky (tab. 17.15)

**zvýšenie príjmu potravín s vyšším obsahom prirodzených antioxidantov** (ovocie, zelenina cca 400 g denne)

**zníženie príjmu kuchynskej soli** na 5 g/deň

**alkohol** – vo vyšších dávkach (u disponovaných osôb aj v nižších dávkach) môže indukovať sekundárne DLP

U obéznych pacientov s DLP musíme zväziť vysoký energetický obsah alkoholických nápojov (1 g alkoholu = 7,3 kcal), u pacientov s hypertriacylglycerolémiou alkohol zhoršuje metabolickú poruchu, odporúča sa u nich alkohol úplne vynechať. V súčasnosti platné odporúčania nabádajú k miernej konzumácii alkoholu (< 10 g pre ženy aj pre mužov).

**sladené nápoje** – obmedzenie konzumácie alebo úplné vynechanie konzumácie sladených nápojov je vhodné u osôb s nadhmotnosťou, obezitou, u diabetikov, pacientov s metabolickým syndrómom a hypertriacylglycerolémiou

**redukcia nadhmotnosti a obezity** – hlavným predpokladom úspechu (postačujúca je 5–10 % redukcia z iniciálnej hmotnosti) s vplyvom nielen na lipidové spektrum, ale aj na ďalšie KV-rizikové faktory ICHS (zníženie inzulínorezistencie, pokles krvného tlaku, pokles záťaže myokardu, pokles alebo normalizácia glykémie); pokles hmotnosti o 1 kg vedie k poklesu TAG o 2–3 %, k poklesu LDL-C o 1 % a vzostupu HDL-C o 2–3 % (po počiatočnom poklese). Kľúčom k redukcii nadhmotnosti a obezity je dlhodobá cielavedomá zmena životného štýlu zameraná na zníženie kalorického príjmu (nizkoenergetická diéta) a zvýšenie pohybovej aktivity a redukciiu sedavosti (tab. 17.16)

**pohybová aktivita:** minimálne 8 000 krokov/deň,  $\geq 30$  min stredne intenzívnej vytrvalostnej aktivity,  $\geq 5$  dní/týždeň, 2- až 3-krát/týždeň silové cvičenia, prerušovanie sedavého správania (tab. 17.17)

**nefajčenie** (fajčenie je jedným z hlavných rizikových faktorov nielen pre ICHS, ale aj pre CMP a obliterujúcu aterosklerózu ciev dolných končatín, naopak zanechanie fajčenia má výrazný vplyv na pokles KV-rizika, ako aj na nárast HDL-C

**prevencia stresu**

**Tab.17.14 | Odporúčania denného energetického príjmu jednotlivých zložiek potravy**

zložky potravy	percentá/podiel denného energetického príjmu
nasýtené mastné kyseliny (nízky obsah transforiem mastných kyselín)	< 7 % (transmastné kyseliny < 1%)
polynenasýtené mastné kyseliny	> 10 %
mononenasýtené mastné kyseliny	> 20 %
tuky	25–35 %
sacharidy (komplexné)	50–60 %
bielkoviny	približne 1 g/ kg hmotnosti
cholesterol	< 200 mg /deň
rastlinné stanoly/steroly	2 g/deň
<b>celkový denný energetický príjem</b>	rovnováha medzi príjmom a výdajom energie u osôb s normálnou hmotnosťou, u obeznych jedincov nižší príjem a vyšší výdaj energie vedúci k redukcii telesnej hmotnosti a zabraňujúci opätovnému nárastu hmotnosti

**Tab. 17.15 | Hlavné zdroje nasýtených, polynenasýtených a mononenasýtených mastných kyselín**

nasýtené MK	polynenasýtené MK	mononenasýtené MK
<b>hlavné zdroje</b>		
vysokotukové mäsa: hot dog, rebierka, klobásy, párky	oleje: kukuričný, sójový, slnečnicový	olivový olej, olivy
hydina s kožou: kura, morka, kačica	vlašské orechy	repkový olej
vysokotukové mliečne výrobky: plnotučné mlieko, jogurt, zmrzlina, syry, šľahačka	tekvicové a slnečnicové semienka	arašidy, arašidové maslo
arašidový olej		
maslo, slanina, bravčová masť	šalátové dresingy a majonézy	orechy a z nich vyrábané maslá (mandle, kešu, pekanové orechy)
omáčky, šťavy z mäsa	margaríny	avokádo
bravčový bôčik, solené bravčové		
palmový a kokosový olej		

MK – mastné kyseliny

**Tab. 17.16 | Vplyv diétnych a režimových opatrení na redukciiu LDL-cholesterolu**

diétna a režimová zložka	zmena	zniženie LDL-C
nasýtené mastné kyseliny	< 7 % denného energetického príjmu	8–10 %
transmastné kyseliny	< 1 % denného energetického príjmu	1–2 %
cholesterol v diéte	< 300 mg /deň	3–5 %
redukcii hmotnosti	5 %	5–8 %
sójové bielkoviny		3–5 %
<b>ostatné možnosti zníženia LDL-C</b>		
rozpustná vláknina	5–10 g/deň	3–5 %
rastlinné stanoly/steroly	2 g/deň	6–15 %
<b>celkovo očakávané zníženie LDL-C 24–37 %</b>		

**Tab. 17.17 | Efekt pravidelnej pohybovej aktivity na hodnoty lipidov a lipoproteínov**

lipidy/lipoproteíny	efekt pravidelnej fyzickej aktivity	komentár
T-C	malá <i>alebo</i> žiadna zmena	cvičením indukované zlepšenie v súvislosti s redukciiu telesnej hmotnosti
LDL-C	malá <i>alebo</i> žiadna zmena	cvičením indukované zlepšenie v súvislosti s redukciiu telesnej hmotnosti
HDL-C	zvýšenie, <i>ale</i> veľmi variabilné	zvýšenie výraznejšie u pacientov s hyper-TAG
TAG	zniženie	
<b>subfrakcie</b>		
veľkosť LDL-častíc	↑ veľkosti LDL-častíc ↓ malých denzných LDL-častíc	
veľkosť HDL-častíc	↑ veľkosti HDL-častíc ↑ veľkých HDL-častíc	

**Tab. 17.18 | Farmakologická liečba DLP na Slovensku**

hypolipidemiká dostupné na Slovensku	statíny
	selektívne inhibítory vstrebávania cholesterolu
	inhibítory PCSK9 (proteín konvertázy subtilizín kexin 9)
	fibráty – fenofibrát
	$\omega$ -3-mastné kyseliny (nefarmakologická liečba s farmakologickými účinkami)
ciele a možnosti liečby na Slovensku	cieľom je modifikácia hladín aterogénnych sérových lipidov a predovšetkým zníženie KV-morbidity a KV-mortality, ako aj celkovej mortality
	liekom 1. voľby sú statíny (v primárnej i sekundárnej prevencii)
	do kombináčnej liečby so statínmi môžeme využiť selektívny inhibítor vstrebávania cholesterolu, inhibítory PCSK9, v prípade prítomnosti komplexu aterogénnej dyslipidémie aj fenofibrát, $\omega$ -3-mastné kyseliny
	na Slovensku máme v súčasnej klinickej praxi k dispozícii statíny, selektívny inhibítor vstrebávania cholesterolu (fixné kombinácie so simvastatínom, atorvastatínom a rosuvastatínom), PCSK9-inhibítory (evolokumab a alirokumab) a fenofibrát (fixná kombinácia so simvastatínom)

**Tab. 17.19 | Mechanizmus účinku statínov**

statíny redukujú syntézu cholesterolu v pečeni kompetitívnou inhibíciou aktivity HMG-CoA-reduktázy

redukcia intracelulárnej koncentrácie cholesterolu vedie k zvýšeniu počtu LDL-R na povrchu hepatocytov, čo súvisí s nárastom vychytávania LDL-C a ostatných lipoproteínov obsahujúcich apoB, vrátane častíc bohatých na triacylglyceroly

pokles LDL-C je závislý od dávky a existujú rozdiely medzi jednotlivými statínmi (variácia v génoch pre metabolizmus cholesterolu, vychytávanie statínov a ich metabolizmus v pečeni)

významný je aj interindividuálny rozdiel v redukcii LDL-C pri rovnakej dávke hypolipidemika, individuálnu reakciu jedinca na statíny môžeme zistiť pri inicializácii liečby

LDL-R – LDL-receptor

**Tab. 17.20 | Efekt dostupných statínov na hodnoty LDL-C**

statín	štartovacia dávka (priemerná redukcia LDL-C)	maximálna dávka (priemerná redukcia LDL-C)
atorvastatín	10 mg (-39 %)	80 mg (-60 %)
	20 mg (-43 %)	
	40 mg (-50 %)	
fluvastatín	80 mg XL (-35 %)	80 mg XL (-35 %)
rosuvastatín	10 mg (-52 %)	40 mg (-63 %)
	20 mg (-55 %)	
simvastatín	20 mg (-38 %)	40 mg (-41 %)

**Tab. 17.21 | Očakávaný pokles hodnôt LDL-C pri intenzifikovanej v porovnaní so štandardnou liečbou statínmi**

statínová liečba*	
intenzifikovaná redukcia LDL-C $\geq$ 50 %	štandardná redukcia LDL-C 30–50 %
atorvastatín 40–80 mg	atorvastatín 10–20 mg
rosuvastatín 20–40 mg	rosuvastatín 5–10 mg
	simvastatín 20–40 mg
	pravastatín 40–80 mg
	lovastatín 40 mg
	fluvastatín XL 80 mg
	pitavastatín 2–4 mg

\*dávkovanie 1-krát denne

**Tab. 17.22 | Súhrn odporúčaní pre manažment dyslipidémii u diabetikov**

odporúčania	trieda odporúčaní	úroveň dôkazov
<b>ciele</b>		
u pacientov s DM2T v strednom KV-riziku sa odporúča cieľ LDL-C < 2,6 mmol/l	I	A
u pacientov s DM2T vo vysokom KV-riziku sa odporúča cieľ LDL-C < 1,8 mmol/l a zníženie LDL-C najmenej o 50 %	I	A
u pacientov s DM2T vo veľmi vysokom KV-riziku sa odporúča cieľ LDL-C < 1,4 mmol/l a zníženie LDL-C najmenej o 50 %	I	B
u pacientov s DM2T sa odporúča sekundárny cieľ nonHDL-C < 2,2 mmol/l pri veľmi vysokom KV-riziku a < 2,6 mmol/l pri vysokom KV-riziku	I	B
<b>liečba</b>		
statíny sa odporúčajú ako prvá voľba hypolipidemickej liečby u pacientov s DM a vysokými koncentraciami LDL-C: dávkovanie statínov sa určuje na základe pacientovho profilu KV-rizika a odporúčaných cieľových koncentráciách LDL-C (alebo nonHDL-C)	I	A
ak sa nedosiahne cieľ LDL-C, odporúča sa kombinovaná liečba s ezetimibom	I	B
inhibitor PCSK9 sa odporúča u pacientov vo veľmi vysokom KV-riziku s pretrvávajúcim vysokým LDL-C napriek liečbe maximálnou tolerovanou dávkou statínu v kombinácii s ezetimibom alebo u pacientov s intoleranciou statínov	I	A

**Tab. 17.23 | Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky v súvislosti s podávaním statínov**

svalové ťažkosti (80 %)
zvýšenie pečeňových enzýmov
alergická reakcia
bolesti hlavy
neuropatia
alopécia
poruchy pamäte
gastrointestinálne ťažkosti
nárast incidencie nového DM
nespavosť
artralgie
intolerancia cvičenia
depresie
únava

**Tab. 17.24 | Potenciálne rizikové faktory pre rozvoj statínmi indukovanej myopatie (SIM) a hepatopatie**

statínmi indukovaná myopatia	hepatotoxicita
nízky BMI	akútne vírusové ochorenia
vek > 80 rokov	choroby pečene súvisiace s alkoholom
ženské pohlavie	pokročilé chronické ochorenia pečene
vysoká fyzická aktivita	mierne lipofilné statíny
ťažká konzumácia alkoholu	genetické faktory (CYP450 izoenzýmy)
lieky ovplyvňujúce metabolizmus statínov	
renálna insuficiencia	
hypotyreóza	
diabetes mellitus	
reumatické ochorenia	
metabolické svalové ochorenia	
chirurgické zákroky	
rodinná a osobná anamnéza myopatií	
anamnéza nárastu CK	
genetické faktory (varianty CYP450, varianty transportéra lieku)	

**Tab. 17.25 | Lieky s potenciálnou interakciou so statínmi metabolizované cez CYP3A4**

protiinfekčné lieky	Ca-antagonisty	ostatné
itrakonazol	verapamil	cyklosporín
ketokonazol	diltiazem	danazol
posakonazol	amlodipin	amiodaron
erytromycín		ranolazín
klaritromycín		grapefruitový džús
telitromycín		nefazodon
inhibítory HIV-proteázy		gemfibrozil

**Tab. 17.26 | Súhrnná charakteristika sekvestrantov žlčových kyselín****mechanizmus účinku**

Mechanizmus účinku je sprostredkovaný väzbou žlčových kyselín v čreve, čím sekvestranty žlčových kyselín redukovujú ich enterohepatálnu cirkuláciu, čo vedie k up-regulácii 7-alfa-hydroxylázy a ku konverzii väčšieho množstva cholesterolu v hepatocyte na žlčové kyseliny. Zníženie koncentrácie cholesterolu v pečenej bunke vedie k expresii LDL-R so zvýšeným vychytávaním LDL- a VLDL-remnantných častíc z cirkulácie. Pečeň súčasne zvyšuje syntézu cholesterolu, čo vedie k parciálnej negácii LDL znižujúceho efektu sekvestrantov žlčových kyselín.

Najmä u pacientov so zvýšenými hodnotami TAG sekvestranty žlčových kyselín zvyšujú hepatálnu produkciu VLDL, a tým aj koncentráciu TAG v sére. Sekvestranty žlčových kyselín vedú aj k redukcii glykémie u hyperglykemických pacientov

**vplyv na lipidové spektrum**

↓ LDL-C o 15–30 %, T-C o 12–20 %, ↑ HDL-C o 3–5 %, neovplyvňujú alebo ľahko zvyšujú koncentráciu TAG

**indikácia**

pacienti s hypercholesterolémiou

**nežiaduce udalosti**

nie sú systémovo toxické (neresorbujú sa z tráviaceho traktu), ich používanie v klinickej praxi je veľmi nízke

časté vedľajšie účinky na tráviaci trakt (obštipácia, plynatosť, pyróza, mierne bolesti brucha, nauzea), pacienti sú len zriedka schopní tolerovať viac ako 2–4 denné dávky žlčových sekvestrantov (kolestipol v dávke 10–20 g/deň a cholestyramín v dávke 8–16 g/deň, kolesevelam 3-krát 2 tbl (1 tbl obsahuje 625 mg kolesevelamu)

znižujú resorpciu iných liekov (srdcových glykozidov, kumarínových antikoagulancií, fibrátov, statínov, hormónov štítnej žľazy, cyklosporínu, hydrochloriazidu), vrátane v tukoch rozpustných vitamínov, preto je vhodné tieto lieky užívať hodinu pred alebo 4 hodiny po užití sekvestrantov (kolesevelam tento odstup nevyžaduje)

**Tab. 17.27 | Mechanizmus účinku ezetimibu a efekt na lipidové spektrum****mechanizmus účinku**

Mechanizmus účinku spočíva v selektívnej inhibícii resorpcie cholesterolu a iných sterolov. Blokádou špecifického proteínu NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like -1 proteín) v kartáčikovom leme enterocytov dochádza k zníženiu vstrebávania cholesterolu, čím sa znižuje jeho koncentrácia v portálnej krvi. Toto vedie k zvýšeniu expresie LDL-R na povrchu pečenej bunky a zvýšeniu vychytávania LDL-C z plazmy. Znížený prísun cholesterolu z tenkého čreva vedie k zníženej inkorporácii cholesterolu do VLDL-častíc, čo pečeň kompenzuje zvýšenou biosyntézou cholesterolu. Z tohto dôvodu sa zdá výhodná kombinácia statínu s ezetimibom (potencovanie duálneho efektu) ovplyvňujúca nielen prísun cholesterolu z čreva, ale aj endogénnu tvorbu cholesterolu pečenoú

**vplyv na lipidové spektrum**

Pridanie 10 mg ezetimibu k statínu vedie podľa mnohých klinických štúdií k ďalšej redukcii LDL-C o 18–20 %

Ezetimib v monoterapii vedie okrem zníženia LDL-C (o 18–20 %) aj k miernemu zníženiu TAG (5–7 %) a miernemu zvýšeniu HDL-C (4–5 %)

**indikácia**

Ezetimib sa používa v klinickej praxi v kombinácii so statínmi (fixné kombinácie so simvastatínom, atorvastatínom a rosuvastatínom) u pacientov s hypercholesterolémiou nedosahujúcich cieľové hodnoty pre LDL-C, pri intolerancii statínov sa môže ezetimib používať aj v monoterapii

**nežiaduce udalosti**

Liečba ezetimibom je veľmi dobre tolerovaná a vedľajšie účinky sú zriedkavé



**Tab. 17.28 | Súhrn informácií o efekte PCSK9 na metabolizmus LDL-receptorov a efekt monoklonálnych protilátok – inhibítora PCSK9 – na lipidové spektrum**

<b>metabolizmus LDL-R</b>
LDL-R je po naviazaní LDL-častice zanorený do cytoplazmy hepatocytu, kde v kyslom prostredí vzniknutého endozómu dochádza k odštiepeniu lipoproteínovej častice, ktorá je ďalej metabolicky spracovaná. Následne dochádza k uvoľneniu LDL-R, ktorý putuje späť k cytoplazmatickej membráne a dostáva sa znovu na jej povrch. LDL-R tento cyklus môže absolvovať približne 150-krát, potom je v hepatocyte odbúraný
<b>PCSK9</b>
PCSK9 je kľúčovým hráčom v kontrole expresie LDL-R nachádzajúcich sa na povrchu pečenej buniek. Jeho úloha spočíva v tom, že sa viaže na LDL-R na povrchu pečenej bunky a podporuje intracelulárnu degradáciu LDL-R, čo vedie k poklesu celkového množstva týchto receptorov na povrchu hepatocytu
<b>gén pre PCSK9</b>
Gén pre PCSK9 môže byť rôzne mutovaný, hypercholesterolémiu spôsobuje tzv. <b>gain-of-function mutácia</b> v géne pre PCSK9. Opačný efekt má tzv. <b>loss-of-function mutácia</b> a práve vďaka nej bola proteáza objavená: osoby s loss-of-function mutáciou zistenou počas genetickej populačnej štúdie mali extrémne nízke hodnoty LDL-C, a tým až o 90 % nižšie KV-riziko oproti bežnej populácii
<b>monoklonálne protilátky (MAbs) proti PCSK9 – inhibítory PCSK9 (PCSK9i)</b>
Monoklonálne protilátky (MAbs) proti PCSK9 – inhibítory PCSK9 (PCSK9i) zvyšujú koncentráciu LDL-receptorov na povrchu hepatocytov a vedú k zníženiu LDL-C
<b>vplyv na lipidové spektrum</b>
Evolokumab, alirokumab vedú k redukcii LDL-C v priemere o 60–70 % nezávisle od ostatnej používanej hypolipidemickej liečby (statín, ezetimib). Sú schopné ovplyvniť aj iné zložky lipidogramu (pokles TAG priemerné o 8–20 %, celkový cholesterol o 25–40 %, pokles Lp(a), zvýšenie HDL-C o 5–9 %)
<b>aplikácia PCSK9i</b>
injekčne subkutánne
alirokumab 75/150 mg 1-krát za 2 týždne
evolokumab 140 mg 1-krát za 2 týždne, alebo 420 mg 1-krát za mesiac
<b>indikácia</b>
Pacienti s veľmi vysokým a vysokým KV-rizikom nedosahujúci cieľové hodnoty pre LDL-C pri terapii statínom v kombinácii s ezetimibom, pacienti s FH, pacienti s intoleranciou statínov
<b>nežiaduce udalosti</b>
Potenciál pre interakcie s perorálnou medicínou chýba, pretože neovplyvňujú farmakokinetiku alebo farmakodynamiku perorálne podávaných liečiv, medzi najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti patria svrbenie v mieste injekcie a symptómy podobné chrípke

**Tab. 17.29 | Základné informácie o fibrátoch**

<b>mechanizmus účinku</b>
Mechanizmus účinku je sprostredkovaný prostredníctvom peroxizómovými proliferátormi aktivovaných jadrových receptorov (PPARs – peroxisome proliferator-activated receptors) – prostredníctvom PPAR $\alpha$ -receptorov ovplyvňujú expresiu mnohých génov, ktoré sa zúčastňujú na metabolizme lipoproteínov. Zvyšujú aktivitu lipoproteínovej lipázy (LPL) a podporujú lipolýzu VLDL a chylomikrónov. Lipolyzované LDL sú lepšie rozpoznávané LDL-R a dochádza k ich zvýšenému odbúravaniu. Majú vplyv na reverzný transport cholesterolu
<b>vplyv na lipidové spektrum</b>
Významne znižujú hladinu TAG (25–50 %), stredne znižujú celkový a LDL-C (5–20 %), významne zvyšujú hladinu HDL-C (10–20 %). Z kvalitatívnych zmien je významný najmä pokles frakcie malých denzných LDL-častíc (50 %)
<b>liek voľby</b>
U pacientov s hypertriacylglycerolémiou a kombinovanou DLP s vysokými hladinami TAG, sú tiež často používané v kombináčnej liečbe so statínmi (najbezpečnejšia je kombinácia statínu s fenofibrátom)
<b>nežiaduce udalosti</b>
Fibráty sú všeobecne veľmi dobre tolerované u veľkej skupiny pacientov. Najčastejším vedľajším účinkom fibrátov sú gastrointestinálne ťažkosti. Fenofibrát znižuje hladinu fibrinogénu, preto pri súčasnej antikoagulačnej liečbe je potrebné častejšie sledovať protrombínový čas. Naopak, gemfibrozil zvyšuje hladinu fibrinogénu, preto nie je indikovaný u pacientov, ktorí sú liečení antikoagulanciami. Fibráty sa primárne vylučujú obličkami, preto treba sledovať najmä pacientov s renálnou insuficienciou s patričnou redukciou dávky

**Tab. 17.30 | Základné informácie o kyseline nikotínovej****mechanizmus účinku**

Kyselina nikotínová (niacín) interaguje s viacerým receptormi, pre hypolipidemický účinok je najdôležitejší receptor GPR109A na povrchu tukových buniek, monocytov, makrofágov a neutrofilov. Niacín znižuje lipolýzu v tukových bunkách, čo vedie k zníženiu koncentrácie voľných mastných kyselín (VMK), znižuje syntézu TAG, zvyšuje katabolizmus apoB, čoho dôsledkom je pokles produkcie na TAG bohatých lipoproteínov. Niacín priamo v pečeni znižuje vychytávanie HDL-častíc o 35 %, zvyšuje eflux cholesterolu z periférnych tkanív. Vplyvom niacínu klesá proporcia malých denzných LDL-častíc a stúpa počet veľkých HDL-častíc

**vplyv na lipidové spektrum**

Kyselina nikotínová (niacín) v dávke 2 000 mg vedie ku významnému zníženiu hladín LDL-C, TAG, Lp(a) a zvýšeniu hladín HDL-C, všetko približne o 20 % (preto sa zvykne v literatúre hovoriť aj o pravidle „20“)

**nežiaduce udalosti**

limitácie pre výskyt nežiaducich udalostí (flush tváre a trupu), pri novej liekovej forme – niacín s pomalým uvoľňovaním v kombinácii s laropiprantom (špecifický antagonist receptoru pre prostaglandín D) bol výskyt nežiaducich udalostí nižší

**klinické štúdie**

Zlyhanie 2 veľkých klinických štúdií – AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes) a HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to reduce the Incidence of Vascular Events) viedlo k stiahnutiu z trhu

**Tab. 17.31 | Základné informácie o  $\omega$ -3-mastných kyselinách****mechanizmus účinku**

Presné mechanizmy hypolipidemického účinku  $\omega$ -3-MK neboli doposiaľ jednoznačne objasnené

**vplyv na lipidové spektrum**

Klinické štúdie potvrdili, že  $\omega$ -3-MK v dávke 3–4 g denne viedli k poklesu TAG o 30–40 %, pri hypertriacylglycerolémiiach (TAG > 5,7 mmol/l) viedli k poklesu TAG až o 45 % so súčasným znížením non-HDL-C (14 %) a zvýšením HDL-C (9 %). Liečba  $\omega$ -3-MK nevedie k zníženiu LDL-C, skôr naopak dochádza k jeho vzostupu (5–50 %) v závislosti od vstupných hodnôt LDL-C a TAG. Vzostup sa vysvetľuje vzostupom veľkých LDL-častíc (fenotyp A) s nižším (alebo takmer žiadnym) aterogénnym potenciálom

**indikácie**

Najdôležitejšími indikáciami  $\omega$ -3 MK-sú stavy po akútnom IM a hypertriacylglycerolémie, pričom sa používajú v kombinácii so statínmi, výnimočné nie sú ani kombinácie viacerých hypolipidemík (štandardné dávky statínu + fenofibrát +  $\omega$ -3-MK, resp. štandardné dávky statínu + ezetimib + fenofibrát +  $\omega$ -3-MK)

**Tab. 17.32 | Definovanie reziduálneho KV-rizika****reziduálne KV-riziko v širšom slova zmysle**

nedostatočná liečba hlavných KV-rizikových faktorov:

nedosahovanie cieľových hodnôt lipidového spektra (LDL-C, TAG, HDL-C), glykemickej kompenzácie, krvného tlaku, pretrvávanie fajčenia, nedodržiavanie diétnych a režimových opatrení, nedostatočná kompenzácia stresu

**reziduálne KV-riziko v užšom slova zmysle**

významné reziduálne riziko makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych komplikácií pretrváva napriek štandardnej i intenzívnej liečbe hlavných rizikových KV-faktorov (dosahovanie cieľových hodnôt pre LDL-C, pre hodnoty krvného tlaku a hodnoty glykemickej kompenzácie)

**Tab. 17.33 | Odporúčania pre kombinovanú hypolipidemickú liečbu****odporúčania pre farmakologickú liečbu hypercholesterolémie**

statín v najvyššej odporúčanej dávke alebo najvyššej tolerovanej dávke na dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C

pri statínovej intolerancii možno zvážiť liečbu ezetimibom alebo sekvestrantami žľčovými kyselinami, resp. ich kombináciu

pri nedosahovaní cieľových hodnôt pre LDL-C možno zvážiť kombináciu statín s ezetimibom, alebo kombináciu statín so sekvestrantami žľčovými kyselinami

u pacientov s veľmi vysokým rizikom s perzistujúcimi vysokými hodnotami LDL-C napriek liečbe maximálne tolerovanou dávkou statínu v kombinácii s ezetimibom alebo u pacientov s intoleranciou statínov možno zvážiť kombináciu liečbu PCSK9i

**odporúčania pre farmakologickú liečbu hypertriacylglycerolémie**

liečba statínmi je 1. voľbou pre redukcii KV-rizika u vysokorizikových pacientov s hypertriacylglycerolémiou

u vysokorizikových pacientov s TAG > 2,3 mmol/l napriek liečbe statínmi možno zvážiť kombináciu s fenofibrátom; pokiaľ nedosiahneme pokles TAG pri uvedenej kombinácii, je možné pridať  $\omega$ -3-MK

**odporúčania pre farmakologickú liečbu nízkych hladín HDL-C**

statíny a fibráty zvyšujú HDL-C približne rovnako

efekt fibrátov na zvýšenie HDL-C môže byť oslabený u diabetikov 2. typu

Tab. 17.34 | Priemerná redukcia LDL-C v závislosti od intenzity hypolipidemickej (kombinovanej) liečby

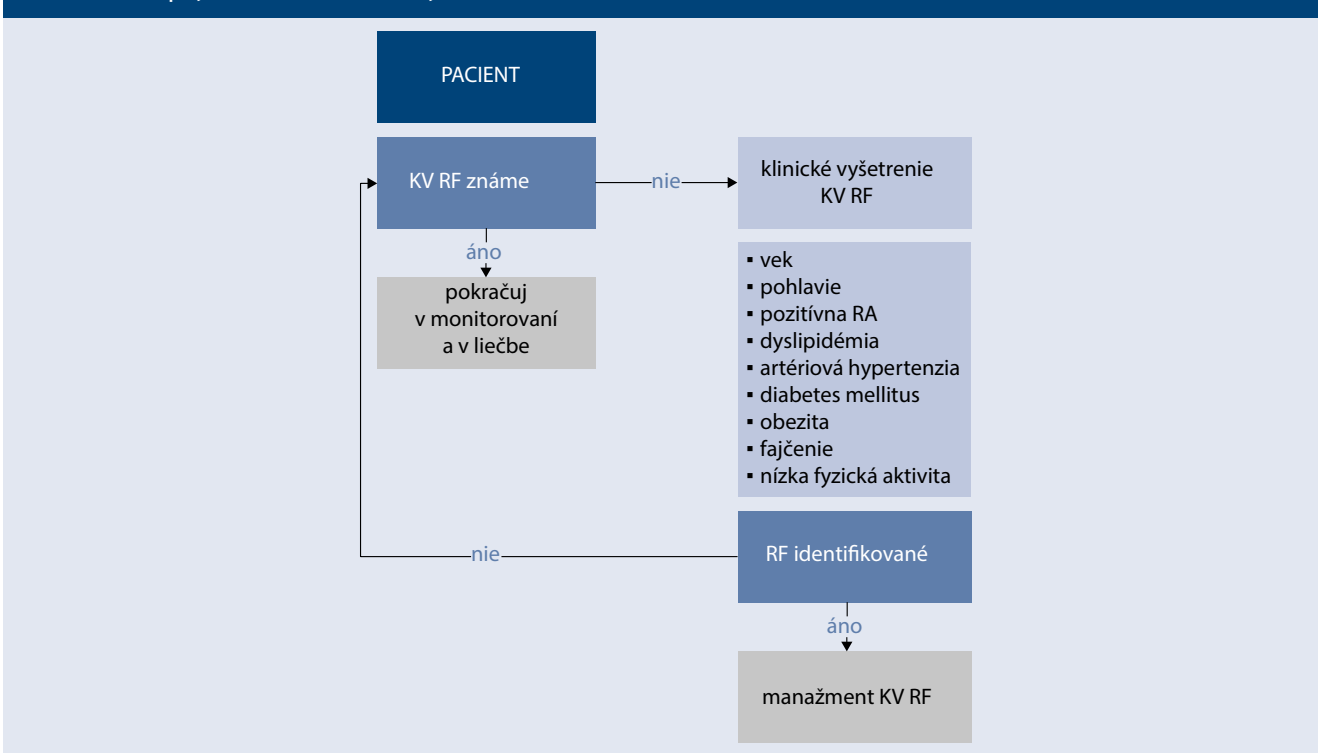
intenzita hypolipidemickej liečby	priemerná redukcia LDL-C
stredne intenzívna statínová liečba	30 %
vysoko intenzívna statínová liečba	50 %
vysoko intenzívna statínová liečba + ezetimib	65 %
inhibitor PCSK9	60 %
vysoko intenzívna statínová liečba + inhibitor PCSK9	75 %
vysoko intenzívna statínová liečba + inhibitor PCSK9 + ezetimib	85 %

Tab. 17.35 | DLCN (Dutch Lipid Criteria Network) kritériá pre familiárnu hypercholesterolémiu

kritérium	popis	body
rodinná anamnéza	príbuzný 1. st. s predčasnou ICHS (muž < 55 rokov, žena < 60 rokov) alebo vaskulárnym ochorením alebo príbuzný 1. st. s LDL-C > 95. percentilom	1
	príbuzný 1. st. so šlachovými xantómami alebo arcus lipoides corneae alebo deti vo veku < 18 rokov s LDL-C > 95. percentilom	2
osobná anamnéza	predčasná manifestácia ICHS (muž < 55 rokov, žena < 60 rokov)	2
	predčasná manifestácia cerebrovaskulárnej alebo periférnej aterosklerotickej komplikácie (muž < 55 rokov, žena < 60 rokov)	1
fyzikálne vyšetrenie	šlachové xantómy	6
	arcus cornealis pred 45. rokom veku	4
hladiny LDL-C (bez liečby)	≥ 8,5 mmol/l (≥ 325 mg/dl)	8
	6,5–8,4 mmol/l (251–325 mg/dl)	5
	5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3
	4,0–4,9 mmol/l (155–190 mg/dl)	1
analýza DNA	preukázaná mutácia génu pre receptor <i>LDL</i> , <i>apoB</i> alebo <i>PCSK9</i>	8
<b>vyhodnotenie</b>		
pri dosiahnutí > 8 bodov diagnóza FH preukázaná		
pri dosiahnutí 6–8 bodov diagnóza FH pravdepodobná		
pri dosiahnutí 3–5 bodov diagnóza možná		

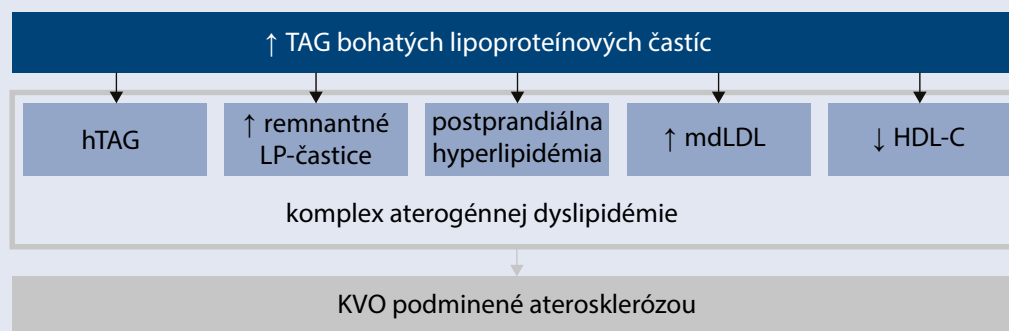
FH – familiárna hypercholesterolémiu

Schéma 17.1 | Vyhľadávanie rizikových faktorov KVO



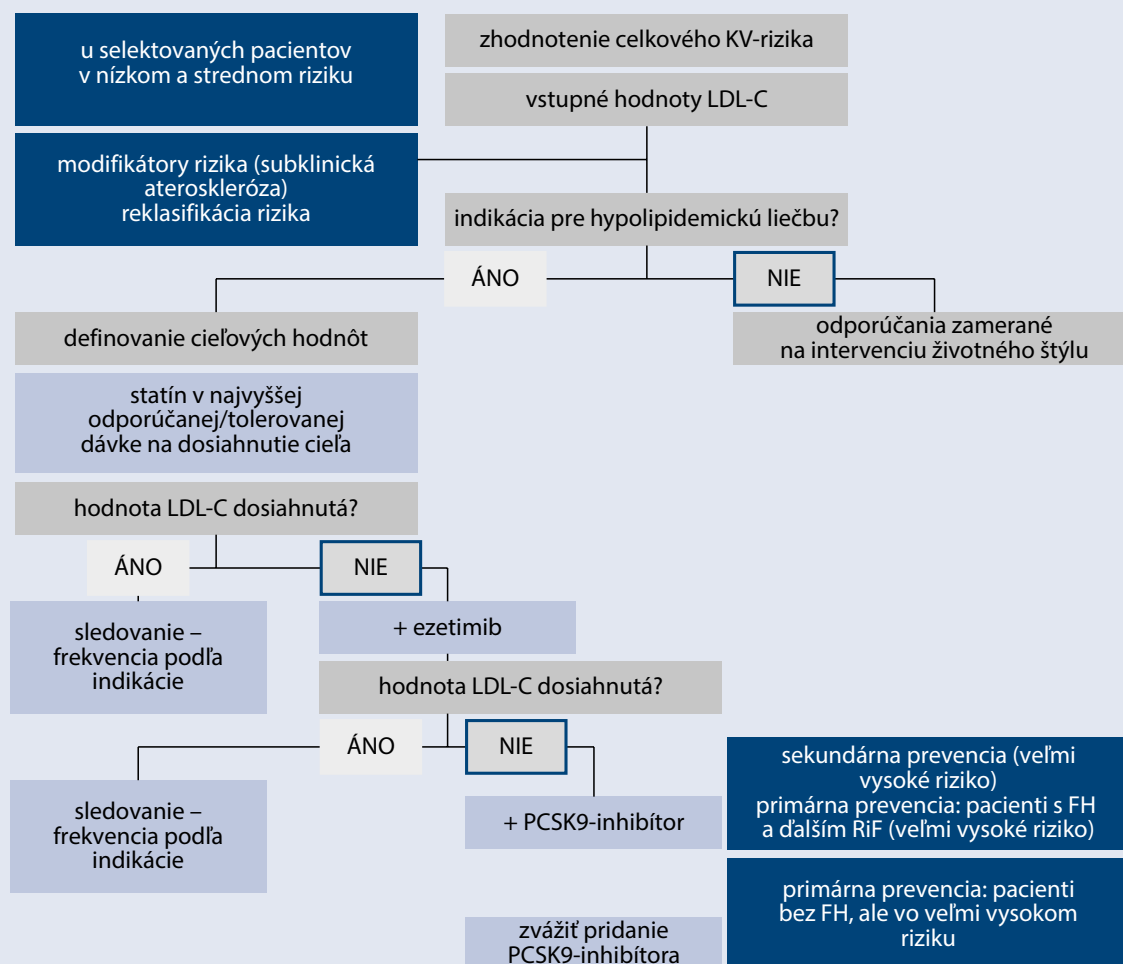
KV – kardiovaskárny RF – rizikové faktory

## Schéma 17.2 | Charakteristika aterogénnej dyslipidémie



**TAG** – triacylglyceroly **hTAG** – vysoké hodnoty triacylglycerolů/High TriAcylGlycerols **LP** – lipoproteínový **mdLDL** – malé denzné LDL-častice/medium density Low Density Lipoproteins **HDL-C** – HDL-cholesterol/High Density Lipoprotein cholesterol

## Schéma 17.3 | Súčasné možnosti kombinačnej hypolipidemickej liečby



laboratórna kontrola o 4–6 týždňov pro začatí liečby:

(T-C, HDL-C, TAG, výpočítaný LDL-C, non-HDL-C, AIP, pečenoé enzýmy, CPK)

- u pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty lipidového spektra: kontrola 1-krát za 6 mesiacov
- u pacientov na nefarmakologickej liečbe, ktorí dosiahli cieľové hodnoty lipidového spektra: kontrola 1-krát ročne

## 17.2 Familiárna chylomikronémia

Katarína Rašlová

### 17.2.1 Etiológia, patogenéza a dedičnosť

Familiárna chylomikronémia (Familial chylomicronemia syndrome – FCS) je autosómovo recesívne dedičné metabolické ochorenie, ktoré spôsobujú mutácie v génoch, ktoré majú kľúčovú úlohu v lipolyze lipoproteínov bohatých na triglyceridy. Charakteristickým prejavom FCS je prítomnosť chylomikrónov (CH) v plazme aj po 12-hodinovom lačnení.

Najčastejšou príčinou tohto ochorenia sú mutácie v géne lipoproteínovej lipázy (LPL), ktoré sa zisťujú u viac ako 80 % pacientov. Táto forma FCS sa tiež nazýva deficiencia lipoproteínovej lipázy (LPLD). Doteraz sa v SR potvrdilo 6 prípadov s touto formou FCS, ktoré boli diagnostikované v jednom laboratóriu. Mohlo by to poukazyvať na skutočnosť, že populačný výskyt FCS je vyšší ako tradične udávané 1–2 prípady na 1 milión.

LPL sa syntetizuje prevažne vo svaloch a tukovom tkanive, kde zabezpečuje hydrolýzu triglyceridov obsiahnutých v CH a VLDL-častic (Very Low-Density Lipoprotein) za vzniku voľných mastných kyselín (VMK), ktoré sú zdrojom energie pre srdcový a kostrový sval a umožňujú funkciu tukového tkaniva.

K tomu, aby bola LPL plne funkčná, potrebuje kofaktory a transportné proteíny. Mutácie v génoch, ktoré ich determinujú, sú príčinou zvyšných 20 % prípadov FCS.

Defekt v lipázovom maturačnom faktore 1 (LMF1) má za následok neschopnosť vzniku diméru LPL, ktorý je podmienkou, aby sa stala LPL enzymaticky aktívna. Mutácie v géne LMF1 majú za následok to, že LPL sa síce v bunke syntetizuje, ale je v nej ešte intracelulárne degradovaná.

LPL vykonáva svoju funkciu – hydrolýzu triglyceridov (TG) na povrchu kapilárneho endotelu. K tomu, aby sa LPL naviazala na endotel kapilár, je potrebný glycosylphosphatidylinositolanchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1). Ďalšie dva regulačné proteíny aktivity LPL sú apoC2 (kofaktor LPL) a apoA5, ktorý významne zosilňuje enzymatický účinok. Mutácie v génoch determinujúcich tieto proteíny, môžu byť taktiež príčinou FCS.

V súčasnosti sa stanovuje diagnóza FCS na základe potvrdenia patologického variantu pomocou sekvenácie génov *LPL*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *apoC2* a *apoA5*.

### 17.2.2 Klinicko-biochemická diagnostika FCS

Na prítomnosť CH v krvi nalačno poukazuje mliečne zakalená plazma. Jednoduchým diagnostickým testom je chladový test, počas ktorého sa nechá krv pacienta cez noc v chladničke a prítomnosť CH sa na druhý deň prejaví ako hustá krémovo biela vrstva, ktorá sa nachádza na povrchu krvi. Hladiny celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu sú nízke.

Klinickými prejavmi vysokej hladiny CH môžu byť erupzívne xantómy, lipémia retinalis a staetóza pečene, ktoré sa však vyskytujú aj u multifaktoriálne podmienených závažných hypertriglyceridémii. V detskom veku treba

myslieť na FCS, ak sa kombinuje hypertriglyceridémia so záchvatmi prudkých bolestí brucha.

Závažná hypertriglyceridémia predstavuje jediné ochorenie v lipidológii, ktoré predstavuje urgentný stav preto, lebo je spojená s vysokým rizikom akútnej pankreatitídy. Toto riziko významne narastá pri hladine triglyceridov > 20 mmol/l, pričom u väčšiny postihnutých pacientov sa zisťujú koncentrácie triglyceridov > 35 mmol/l.

Predpokladá sa, že príčinou akútnej pankreatitídy u pacientov s FCS je kumulácia CH v kapilárach pankreasu, v ktorých sú lipolyzované pankreatickou lipázou za vzniku veľkého množstva VMK. Dochádza ku ich toxickému pôsobeniu na pankreatické bunky a vzniku nekrotizujúcej pankreatitídy. Výskyt pankreatitídy u FCS sa udáva až 80 %. Na FCS u dieťaťa okrem závažnej hypertriglyceridémie poukazujú záchvaty prudkých bolestí brucha a hepatosplenomegalia.

### 17.2.3 Gravidita u FCS

Obzvlášť náročným obdobím u ženy s FCS je gravidita. Hladina TG rastie v tehotenstve aj fyziologicky a je typické, že veľmi výrazne narastá v prípade geneticky podmienenej chylomikronémie, a to obzvlášť v poslednom trimestri.

U gravidných pacientiek s diagnózou FCS je potrebné realizovať elektívnu hospitalizáciu, a to predovšetkým v 3. trimestri. Zabezpečiť sa tým častá kontrola hladiny TG a prevencia akútnej pankreatitídy.

Inzulínová liečba sa u euglykemických tehotných žien neodporúča. Rovnako ani podávaním heparinu sa neukázal priaznivý vplyv na pokles hladiny TG, napriek tomu, že je aktivátorom LPL.

Plazmaferéza predstavuje efektívnu cestu ako znížiť hladinu závažnej gestačnej hypertriglyceridémie, ak je neefektívna liečba diétou a parenterálnou výživou.

### 17.2.4 Liečba

Liečba FCS sa zakladá na prísnej nízkotukovej diéte s obsahom tukov do 25 g za deň. U detí je potrebné nahrádzať tuky v strave pomocou stredne reťazcových triacylglycerolov (Medium Chain Triacylglycerols – MCT), ktoré predstavujú dôležitý a bezpečný zdroj energie potrebný pre normálny vývoj dieťaťa (8,3 kcal/g je v MCT vs 4 kcal/g v cukroch a bielkovinách). MCT sú bezpečné preto, lebo sa z tenkého čreva vstrebávajú priamo cestou vena portae bez toho, aby vyžadovali tvorbu CH.

Liečba fibrátmi u FCS nemá efekt.

Vo svete prvá registrovaná a schválená génová terapia alipogene tiparvec je práve indikovaná na liečbu FCS. LPL génový variant sa prenáša v genome adeno-asociovaného vírusu 1 (AAV1), ktorý je pre človeka nepatogénnym vírusom bez provokácie imunitnej odpovede a neintegruje sa do hostiteľského genómu. Z dlhodobého hľadiska však táto liečba neovplyvnila hladinu TG nalačno, mala priaznivý efekt na postprandiálnu lipémiu a zní-



žila výskyt a závažnosť pankreatitíd. Vo vývoji sú ďalšie lieky ako napr. antisens oligonukleotidy. V súčasnosti sa otvára možnosť liečby FCS pomocou inhibície syntézy apolipoproteínu CIII (apoCIII) na úrovni mRNA. ApoCIII má kľúčovú úlohu v metabolizme plazmatických lipoproteínov lebo inhibuje lipoproteinovú lipázu. Nedávno bola publikovaná štúdia APPROACH, do ktorej bolo zaradených 66 pacientov s FCS a sledovali sa 52 týždňov. Pacienti dostávali liečbu volanesorsenom, ktorý mechanizmom antisense-sprostredkovanej inhibície hepatálnej apoCIII mRNA viedol k 84 % poklesu plazmatickej

hladiny apoCIII. Výsledkom bol významný pokles hladiny triglyceridov na také koncentrácie, ktoré nepredstavujú riziko akútnej pankreatitídy. U 77 % pacientov liečba volanesorsenom znížila triglyceridy pod hladinu 8,5 mmol/l. Štúdia bola príliš malá na to, aby bolo možné zaznamenať zníženie epizód pankreatitídy ako cieľového parametra, ale u niektorých pacientov došlo k zníženiu atakov pankreatitídy. Volanesorsen bol nedávno registrovaný v Európskej únii ako liek pre zriedkavé ochorenia. Vznikla tým nová možnosť farmakologickej liečby FCS.

## 18 Diabetes mellitus a ochorenia pečene

Marek Rác

### 18.1 Úvod

Zaužívaný názov nealkoholová tuková choroba pečene/steatohepatitída (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/NASH – Non-Alcoholic Steatohepatitis) používajú patológovia a klinici už dlhé desaťročia, lebo NAFLD oplýva mnohými histopatologickými znakmi, ktoré pripomínali alkoholovú chorobu pečene (ALD – Alcoholic Liver Disease).

Ochorenie definovali charakteristické histologické znaky pri neprítomnosti významného príjmu alkoholu. Medzi spoločné znaky spájajúce tieto rozdielne ochorenia patria histologické vlastnosti v zmysle steatózy, steatohepatitídy, fibrózy a Malloryho teliesok. Ostatné klinické a laboratórne aspekty sa odlišujú diametrálne. Prvý popis vzťahu NAFLD a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je starý 50 rokov a datuje sa do roku 1970. Vtedy Beringer a Thaler popísali histopatologické zmeny na pečeni u pacientov s DM2T. Potvrdili, že steatóza pečene sa vyskytla u 75 % pacientov s DM2T a až 2,6 % z nich malo pečennú cirhózu (vs 0,84 % v bežnej populácii). Prvý krát pojem NASH použil Ludwig v roku 1980, keď demonštroval u obéznych diabetikov nekroinflamačné zmeny parenchýmu pečene. Asociácia týchto dvoch patologických stavov bola nasledujúce dekády ignorovaná. Vedci nevedeli objasniť, ako pri NAFLD vzniká v pečeni zápal. Až Day a James priniesli teóriu dvoch úderov, v ktorej predpokladali, že oxidatívny stres bez ohľadu na pôvod je spúšťačom nekroinflamačných zmien v parenchýme pečene. Inzulínovú rezistenciu priniesol do hry Marchesini. V prelomovej práci popísal spojitosť medzi NAFLD a inzulínovou rezistenciou za pomoci HOMA (HOMeostasis Model Assessment). Svojou ďalšou prácou demonštroval, že pacienti s NAFLD majú hepatálnu inzulínovú rezistenciu. Táto práca tvorí substrát tvrdenia, že NAFLD musí byť považovaná za prejav metabolického syndrómu. Nová definícia ochorenia (MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease) je vyjadrením metabolickej poruchy. Jej kritériá zahŕňajú dôkaz pečenej steatózy a jednej z nasledujúcich podmienok: nadváha alebo obezita, DM2T alebo dôkaz metabolickej dysregulácie napriek normálnej váhe. Hlavný patofyziologický mechanizmus v rozvoji a progresii MAFLD je alterácia metabolizmu glukózy, lipidov pri poruche sekrécie inzulínu a inzulínovej rezistencie, ktorý vysvetľuje blízku spojitosť oboch ochorení.

### 18.2 Epidemiológia

NAFLD (MAFLD) je ochorením s rastúcou prevalenciou. Nakoľko postihuje odhadom miliardu ľudí, dopady sú nielen zdravotnícke, ale aj sociálne a ekonomické. Obavu budí najmä neustále sa zvyšujúci počet postihnutých detí a adolescentov. Tento fakt v súvislosti s pečennými, kardiovaskulárnymi a onkologickými následkami bude predstavovať enormnú záťaž do budúcnosti pre zdra-

votný systém. So vzostupom prevalencie obezity, DM2T (diabesity) a nárastom počtu komponentov MS narastá priamo úmerne aj prevalencia NAFLD. Aktuálne je celosvetovo najrozšírenejším ochorením pečene. Prevalencia je cca 2-násobne vyššia u mužov. Jednoduché vysvetlenie ponúka vyšší BMI a potencujúci efekt alkoholu. Prevalencia NAFLD v bežnej populácii sa vyskytuje na úrovni približne 30–35 %, u pacientov s DM2T je prítomná až v 70 %. Rovnako zvýšená je aj u obéznych pacientov. Postihnutí majú recipročne zvýšené riziko vzniku DM2T. Prevalencia NASH dosahuje v rozvinutých krajinách približne 2–6 %. DM2T, obezita a dyslipidémia sú principiálne faktory asociované s NAFLD (MAFLD), ktorá sa považuje za pečennú expresiu metabolického syndrómu (MS), predstavuje významnú príčinu pečenej cirhózy a jej komplikácií, vrátane zlyhávania pečene a rozvoja hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Mortalita pacientov s NAFLD je oproti bežnej populácii významne vyššia. Najčastejšími príčinami mortality sú kardiovaskulárne (KV) a nádorové ochorenia a mieste tretom pečenné komplikácie.

### 18.3 Patogenéza NAFLD

Patogenetickým faktorom spájajúcim obezitu, DM2T, arteriálnu hypertenziu (AH), dyslipidémiu (DLP), endotelálnu dysfunkciu s MAFLD je inzulínová rezistencia (IR). Alterovaný metabolizmus glycidov, lipidov a inzulínová rezistencia a sekrécia sú spoločným menovateľom MAFLD a DM2T. Je preukázané, že postihnutí MAFLD majú významne vyjadrenú inzulínovú rezistenciu (IR). Platí to aj pre štíhle individua bez preukázaného DM2T. IR je prítomná nielen v pečeni, ale aj v tukovom tkanive a svaloch. V jej dôsledku dochádza k nedostatočnej supresii hepatálnej produkcie glukózy, lipolýze v tukovom tkanive, ktoré vedú k zvýšenej koncentrácii glukózy nalačno a voľných mastných kyselín (FFA), a tak priamo zvyšujú riziko DM2T. Základným patologickým procesom pri vzniku MAFLD je akumulácia tuku v parenchýme pečene. Patogenéza tohto procesu je multifaktoriálna, pozostáva zo synergisticky pôsobiacich externých environmentálnych, genetických a behaviorálnych faktorov. Hlavné faktory prispievajúce k rozvoju ochorenia sú kaloricky denzná strava, sedentarita a pohybová inaktivita, genetické faktory, endotoxémia z mikrobiómu tráviaceho traktu. Prítomnosť faktorov nezdravého životného štýlu, nízkej fyzickej aktivity a vysoký kalorický príjem vedú k masívnemu nárastu tukového tkaniva, IR, aj s nárastom tukových zásob v pečeni. Obezita, inzulínová rezistencia a zápalové procesy v parenchýme pečene sú generované a perpetuované toxickými faktormi uvoľňovanými z gastrointestinálneho traktu. Nezastupiteľná je primárna úloha genetických faktorov. Známe sú genetické polymorfizmy asociované so zvýšeným rizikom

progresie NASH a vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Rôzne genetické faktory, primárne spájané s progresívnou formou ochorenia NASH bývajú asociované s obezitou a DM2T. Pacienti postihnutí MAFLD a NASH majú vyššiu mieru inzulínovej rezistencie (IR) ako pacienti bez tohto ochorenia, a to aj v tom prípade, ak netrpia obezitou či DM2T.

#### 18.4 Prirodzený vývoj NAFLD

MAFLD/NAFLD je definovaná prítomnosťou pečeňovej steatózy vo > 5 % hepatocytov zistených histologickou analýzou, eventuálne vyšetrením frakcie tuku magnetickou rezonanciou (MR). NAFLD zahŕňa dve odlišne sa správajúce klinické jednotky s rozdielnou prognózou: nealkoholovú pečeňovú steatózu (NAFL) a nealkoholovú steatohepatitídu (NASH). Jej široké klinické spektrum sa kryje s rôznym stupňom závažnosti ochorenia: pečeňovou fibrózou, cirhózou a hepatocelulárnym karcinómom (schéma 18.1). Biologické chovanie a vývoj NAFLD máva významný individuálny geneticky a životným prostredím podmienený priebeh. Jednoduchá steatóza (NAFL) predstavuje pomerne stabilné ochorenie. Naopak NASH reprezentuje agresívnejšiu formu s tendenciou k rýchlejšej progresii a viac ako 10-násobným nárastom celkovej mortality. Progresia NAFL do NASH je dnes jednou z hlavných študovaných oblastí. Väčšina pacientov má v čase stanovenie diagnózy MAFLD „iba“ jednoduchú steatózu (NAFL). Avšak relatívne početná skupina pacientov bude progredovať do pokročilej pečeňovej choroby, cez NASH, fibrózu, cirhózu a nezriedka do vzniku HCC. K progresii NAFL do NASH dochádza u 44 % pacientov, v 37 % dochádza k rozvoju fibrózy pečene, približne 22 % pacientov bude mať pokročilú fibrózu. Obsah tuku v pečeni klesá s progresiou ochorenia a rastúcim štádiom fibrózy. Preto pri pokročilých formách môže byť NASH poddiagnostikovaná. Až 75 % kryptogénnych cirhóz pečene pripadá na nediagnostikovanú NASH. Faktory zvyšujúce riziko progresie choroby sú vek nad 45 rokov, DM2T, obezita, AH, hyperferitinémia. Pacienti s DM2T majú viac ako 2-násobné riziko vzniku komplikácií pečeňovej choroby (cirhóza,

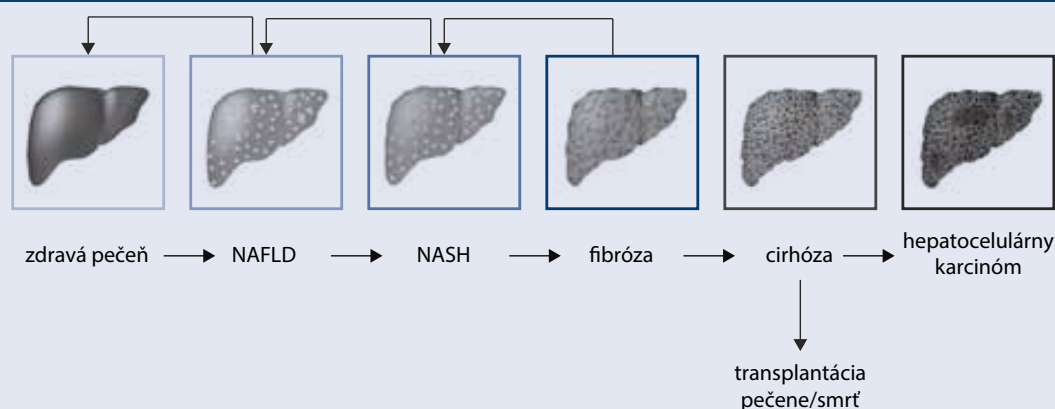
zlyhávanie pečene, varikózne krvácanie, transplantácia pečene, HCC) oproti nediabetikom.

#### 18.5 Patofyziologické a klinické súvislosti

Pacienti s MAFLD majú prítomné mnohé rizikové faktory asociované s kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO). Pri patologickej akumulácii lipidov dochádza v pečeni v dôsledku série patologických dejov k rozvoju IR, dysglykémie s nárastom rozvoja DM2T a aterogénnej dyslipidémie (aDLP). Na jednej strane môžeme MAFLD považovať za marker adipozity a IR, na strane druhej kompenzátorna hyperinzulinémia a zvýšený prísun prekursorov lipidov mení pečeň na „fabriku“ produkujúcu tuky. Pečeň postihnutá tukovou chorobou produkuje množstvo prozápalových a proaterogénnych cytokínov, koagulačných faktorov a adhézných molekúl, ktoré sú priamo zapojené v patogenéze rozvoja endoteliálnej dysfunkcie a aterosklerotických plátov. NAFLD sa spája so zvýšením koronárneho kalciového skóre, sprevádzajú ju včasné morfológické a funkčné zmeny ľavej komory (ĽK) srdca, diastolická dysfunkcia, dysrytmie a porucha metabolizmu myokardu. Prevalencia koronárnej aterosklerotickej choroby, cerebrovaskulárnej ako aj periférnej cievnej choroby sa pri MAFLD významne zvyšuje nezávisle od tradičných rizikových faktorov.

Hlavnou príčinou ektopickej depozície lipidov v pečeni je pozitívna energetická bilancia s presmerovaním ukládania tuku do viscerálnych oblastí, tvorba ektopického tukového tkaniva v pečeni a kostrových svaloch. Pečeň predstavuje kľúčové miesto účinku inzulínu, je hlavným miestom endogénnej syntézy glukózy, riadiacim centrom a miestom metabolizmu lipidov a v neposlednom rade aj miestom degradácie inzulínu. IR spojená so zníženou senzitivitou na inzulín spôsobuje deficit schopnosti inzulínu suprimovať glykolýzu a stimulovať elimináciu glukózy na periférii. Na prekonanie IR a zachovanie normálnej metabolickej funkcie má slúžiť nadmerná produkcia inzulínu – kompenzačná hyperinzulinémia. Pečeň secernuje inzulínu podobný rastový faktor 1 (Insulin-like Growth Factor 1 – IGF1), ktorý je jedným z najpotentnejších aktivátorov bunkovej proliferácie cestou Akt/PKB (protein kináza B) a silným inhibítorom apoptózy.

Schéma 18.1 | Prirodzený vývoj NAFLD



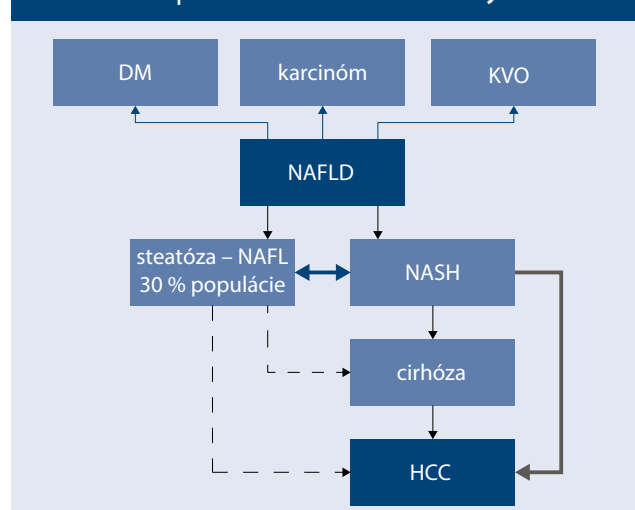
Hyperinzulinémia vedie k patologickým dejom, ktoré sa priamo podieľajú na inhibícii apoptózy a zvýšení mitogenézy, IR priamo akceleruje hepatokarcinogézu. Liečba ovplyvňujúca IR a hyperinzulinémiu môže zohrávať kritickú úlohu v prevencii hepatokarcinogézy v postihnutej populácii. Metformín má priamy antiproliferatívny efekt inhibičným pôsobením na onkogénne dráhy cicavčieho cieľového komplexu rapamycínu (mTOR).

MAFLD je asociovaná s viscerálnou obezitou, s prevalenciou prevyšujúcou 80 %. Tukové tkanivo nepredstavuje len pasívnu zásobárňu energie, ale predstavuje hormonálne aktívny orgán. Secernuje množstvo adipocytokínov a ďalších hormónov so širokým spektrom fyziologických efektov. Adipocytokíny, medzi ktoré patria TNF alfa, rezistín, leptín, adiponektín, účinkujú na lokálnej (autokrínnej/parakrínnej) a systémovej (endokrínnej) úrovni. Zhoršením IR vedú k inhibícii apoptózy, k zvýšeniu bunkovej proliferácie a angiogenézy. V tukovom tkanive dochádza k expresii molekúl s priamym efektom na metabolizmus pečene buniek napr. VEGF (faktor rastu cievneho endotelu – Vascular Endothelial Growth Factor), ktorý stimuluje expresiu prozápalových a proonkogénnych proteínov TNF $\alpha$ , IL6. Zvýšené uvoľňovanie voľných mastných kyselín (VMK) z tukového tkaniva za stavu porušenej inzulínovej senzitivity vedie k progresívnemu poškodeniu pečene. Lipotoxicita predstavuje významný faktor vzniku dysfunkcie hepatocytu, s poškodením a apoptózou pečene buniek (lipoapoptóza). K apoptóze dochádza cez „receptory smrti“ cestou mitochondriálno-lyzozómového poškodenia alebo poškodením endoplazmatického retikula. Perpetuáciou reparačných a regeneračných dejov pri pokračujúcom zápalovom poškodení parenchýmu pečene dochádza k rozvoju a progresii NASH, pečenej fibrózy, cirhózy a nezriedka aj vzniku HCC (schéma 18.2).

Zvýšená incidencia a prevalencia DM2T pri NAFLD nie je prekvapením. Pokiaľ má pacient NASH, tak má 3-násobne vyššie riziko vzniku DM2T oproti pacientom s jednoduchou steatózou (NAFL). Schopnosť inzulínu inhibovať pečenej glukoneogézu a produkciu glukózy býva pri MAFLD porušená. Dlhodobé zvýšenie glukoneogézy vedie k narušenej sekrécii inzulínu B-bunkami a neadekvátnej sekrécii glukagónu A-bunkami pankreasu. To má za následok glukózovú toxicitu, vznik hyperglykémie nalačno aj postprandiálne. Množstvo tuku v pečeni je zrkadlom pečenej a periférnej IR, býva priamo úmerné glykovanému hemoglobínu (HbA<sub>1c</sub>) u pacientov s DM2T. Kvantita tuku v pečeni predstavuje prediktívny marker množstva inzulínu potrebného k dosiahnutiu glykemickej kontroly. Prítomnosť MAFLD reprezentuje u diabetika zvýšené riziko mikrovaskulárnych komplikácií (diabetická retinopatia, diabetická nefropatia). Recipročne u pacienta s DM2T musíme očakávať rýchlejšiu progresiu tukovej choroby pečene do NASH, pečenej cirhózy a zvýšenie rizika vzniku HCC. V ostatných rokoch pozorujeme významný vzostup incidence HCC. Metabolický syndróm predstavuje nezávislý rizikový faktor vzniku. Existujú dôkazy, že HCC

môže vzniknúť v steatóze aj pri absencii cirhózy. Mnohé procesy v patogenéze NASH (oxidatívny stres, peroxidácia lipidov, apoptóza, bunková smrť, regeneračné procesy, rastové faktory) sú prokarcinogénne. Proces hepatokarcinogézy je komplexný a mnohostupňový, zapája sa do neho množstvo patologických procesov a onkogénnych dráh. IR vedie k zvýšenému množstvu VMK, ktoré sú spojené so zvýšenou aktivitou početných prozápalovo pôsobiacich cytokínov, hlavne TNF $\alpha$ , IL6, leptínu a rezistínu. Naopak znížené býva množstvo adiponektínu. To vedie k perpetuácii zápalových procesov v pečeni. Dochádza k aktivácii onkogénneho transkripčného faktora STAT3. IL6 a TNF $\alpha$  sú považované za kľúčové faktory pri aktivácii proliferácie buniek cestou fosforylácie STAT3. IL6 a TNF $\alpha$  predstavujú prienik v rovine chronickej zápalovej choroby pečene a promócie tumorigenézy. Hyperinzulinémia vedie k zvýšenej produkcii IGF1, peptidického hormónu, ktorý stimuluje rast v zmysle proliferácie buniek a vedie k inhibícii apoptotických procesov v pečeni. Inzulín aktivuje IRS1 (Insulin Receptor Substrate 1), ktorý je kľúčovým krokom v cytokínovej signálnej dráhe. Oxidatívny stres na jednej strane podporuje tumorigézu akceleráciou steatózy, zápalového procesu, bunkovej proliferácie a na strane druhej podporuje priamo karcinogézu vznikom mutácií. Niektoré produkty peroxidácie lipidov majú priamy vplyv na vznik mutácie supresorového génu TP53 (Tumor Protein 53). Podobne ako gén TP53, tak aj ďalší tumor supresorový gén PTEN hrajú významnú úlohu v rozvoji poškodenia pečene so vznikom HCC. Hepatokarcinogéza v teréne NASH je podmienená aj zvýšenou aktivitou NF $\kappa$ B (nukleárny faktor kappa B), ktorý je faktorom regulácie zápalovej a imunitnej odpovede. Chronický cyklus neustáleho poškodzovania, bunkovej smrti, regenerácie cez komplex rôznych procesov v konečnom dôsledku vedie k smrti hepatocytov a kompenzatórnej proliferácii buniek a hepatokarcinogéze. S obezitou, IR, NASH a vznikom HCC sa spája ubikvitárne exprimovaná proteínová kináza JNK1. Pretrvávajúca hyperaktivita JNK1 môže viesť k aberantnej

Schéma 18.2 | NAFLD a asociované stavy



DM – diabetes mellitus KVO – kardiovaskulárne ochorenie

aktivácii génov zodpovedných za proliferáciu hepatocytov. Užívanie statínov vedie k redukcii expície JNK1, čo by mohlo čiastočne vysvetliť fakt, že liečba statínmi u diabetikov 2. typu vedie nielen k redukcii rizika vzniku HCC, ale aj k spomaleniu progresie ochorenia a predĺženiu prežívania pacientov.

## 18.6 Diagnostika NAFLD

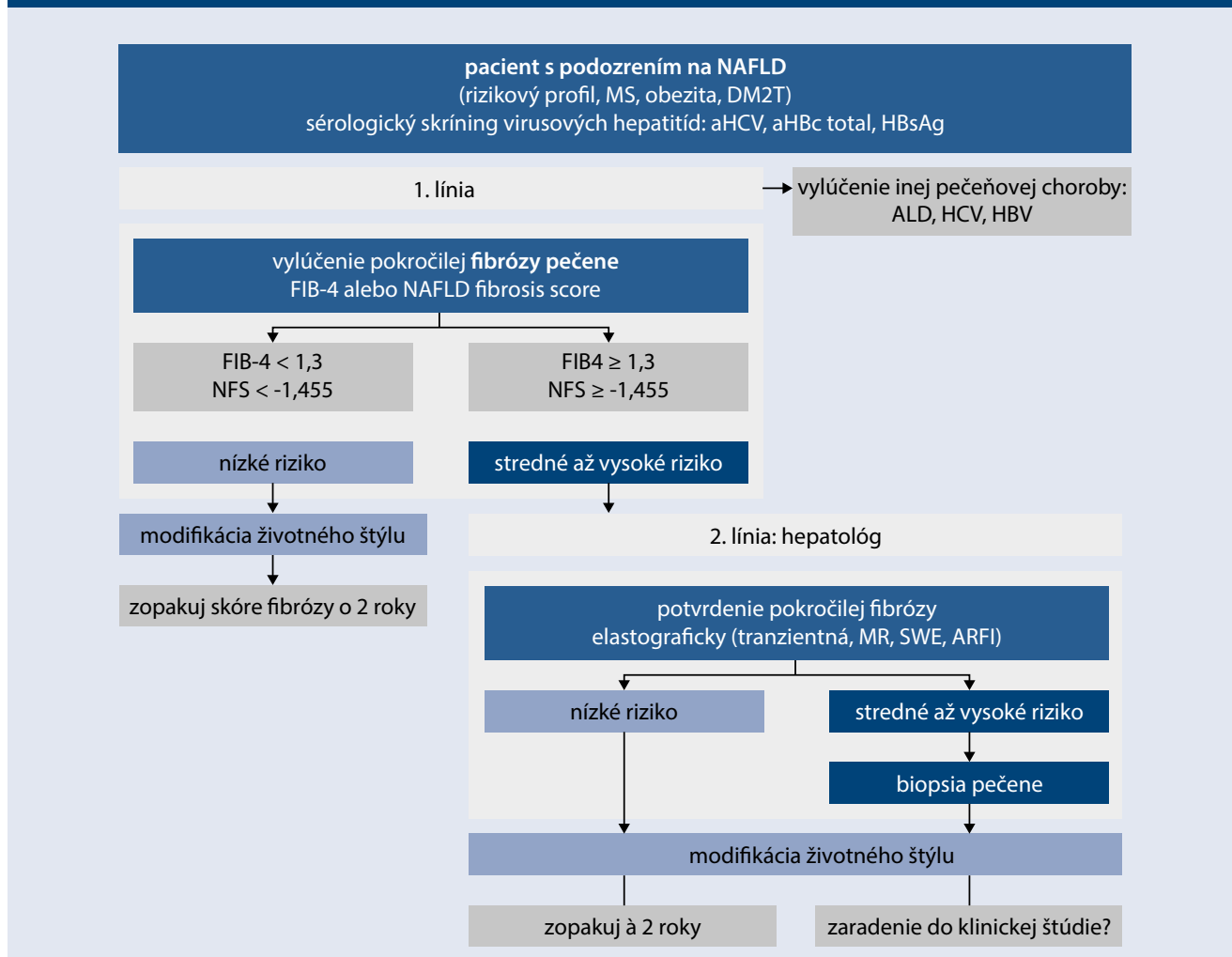
Jednoznačnú diferenciáciu jednoduchej steatózy (NAFL) od steatohepatitídy (NASH) poskytuje biopsia pečene. Dnes využívané skórovacie histologické systémy sa opierajú o hodnotenie stupňa steatózy, aktivity a fibrózy. Pre riziká spojené s biopsiou pečene sa však do popredia dostávajú neinvazívne diagnostické postupy. Neinvazívna diagnostika slúži v primárnej sfére na identifikáciu pacientov s rizikom rozvoja NAFLD. V sekundárnej a terciárnej sfére na identifikáciu rizikových pacientov s nepriaznivou prognózou. Neinvazívne metódy slúžia na monitorovanie progresie/regresie choroby, efektu liečby a v neposlednom rade umožňujú dramatický pokles počtu pečenevých biopsií.

Prvolíniovou diagnostickou metódou pre NAFLD je ultrasonografické (USG) zobrazenie pečene. Problémom

USG-diagnostiky je limitovaná senzitivita pri miernom stupni steatózy. Potvrdenie stredného a ťažkého stupňa steatózy však deteguje rovnako spoľahlivo ako výpočtová tomografia (Computed Tomography – CT). Nadstavbovou diagnostikou môžeme kvantifikovať frakciu tuku v pečeni, čo má využitie aj pri monitoringu efektu liečby. Najpresnejšiu informáciu spomedzi dostupných neinvazívnych metódik ponúka zobrazenie magnetickej rezonanciou (Magnetic resonance imaging – MRI) a meranie tukovej frakcie pomocou denzity protónov (Proton Density Fat Fraction – PDFF) a magneticko rezonančná spektroskopia (MRS). Technika využívajúca atenuáciu signálu – CAP (Controlled Attenuation Parameter) môže spoľahlivo umožniť kvantifikáciu stupňa steatózy. Avšak pre použitie v primárnej sfére k identifikácii rizikových jedincov najlepšie poslúžia jednoduché validované skórovacie systémy založené na antropometrických údajoch (BMI, obvod pásu) a vybraných laboratórnych parametroch (GMT, TAG), napr. FLI (Fatty Liver Index): <<https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>>.

Diagnostika NASH vyžaduje biopsiu a potvrdenie histologického obrazu steatohepatitídy. Neexistuje va-

Schéma 18.3 | Diagnosticko-terapeutický postup pri podozrení na NAFLD



FIB-4 – fibrosis 4 score NFS – NAFLD Fibrosis Score



lidovaný neinvazívny test, ktorý by umožnil jej neinvazívnu diagnostiku (schéma 18.3 a schéma 18.4).

Fibróza pečene je najzávažnejší prognostický ukazovateľ pri MAFLD. Koreluje nielen s hepatálnou mortalitou, ale aj s celkovou mortalitou a mortalitou z iných príčin. Prítomnosť pokročilej pečenej fibrózy identifikuje pacientov vyžadujúcich intenzívny diagnostický a terapeutický prístup. Mnohé sérologické markery poskytujú spoľahlivú informáciu potrebnú pre posúdenie stupňa fibrózy pečene v korelácii s histologickým vyšetrením. Akceptovateľnú diagnostickú presnosť ponúkajú mnohé jednoduché skórovacie systémy – NFS (NAFLD Fibrosis Score) a FIB-4 (Fibrosis 4 Calculator), ktoré boli validované v širokej populácii pacientov. NFS, FIB-4 a ďalšie (ELF, FibroTest) predikujú celkovú mortalitu, KV-mortalitu a hepatálnu mortalitu. Ich praktické využitie má slúžiť na vylúčenie pokročilej pečenej fibrózy. Zo zobrazovacích techník sa pri určovaní stupňa fibrózy osvedčilo mernie elasticity/tuhosti parenchýmu pečene. Elasticita parenchýmu kopíruje histologický stupeň pečenej fibrózy a slúži ako náhradný neinvazívny marker fibrózy. USG-elastografia je široko dostupná neinvazívna metóda

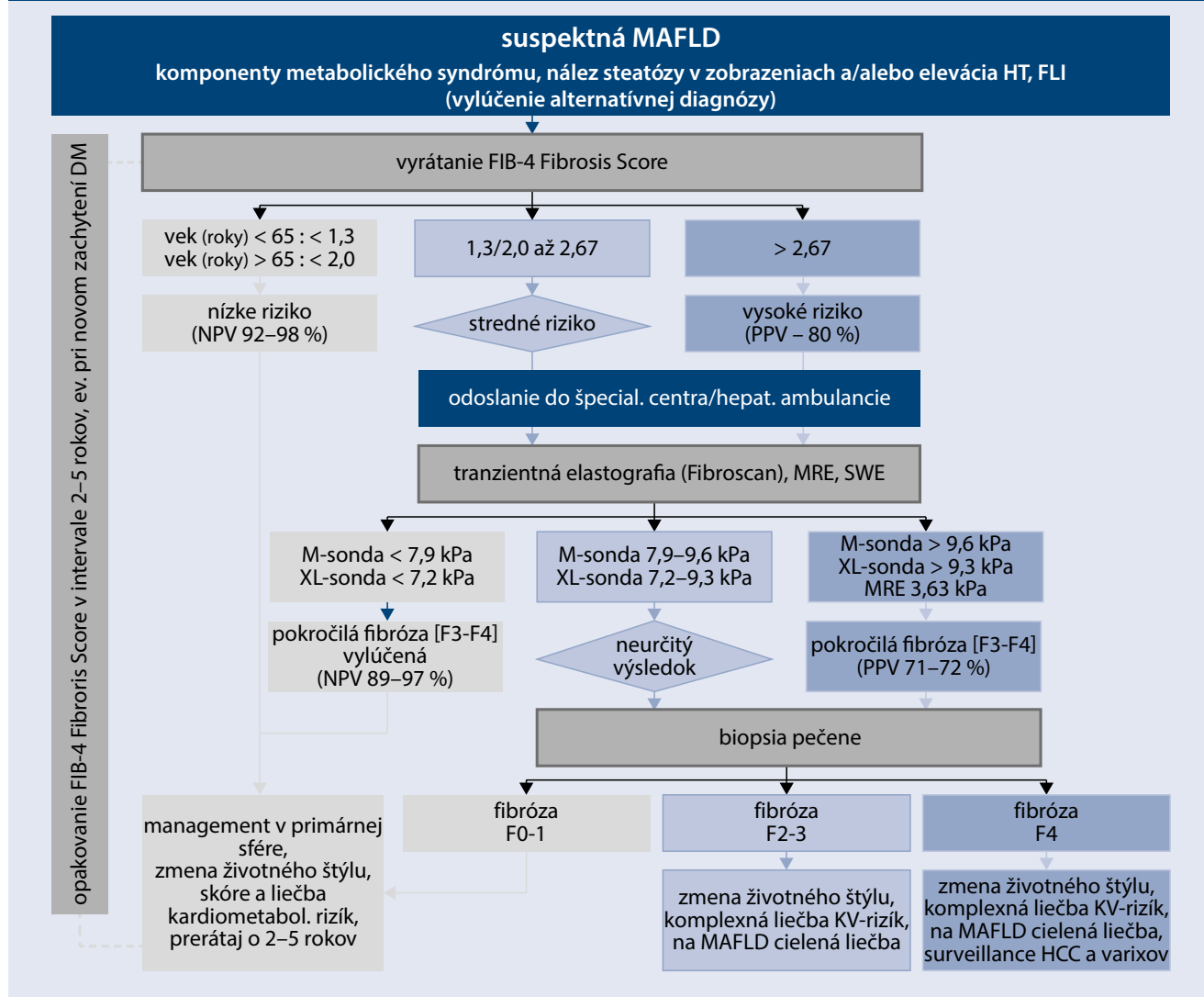
stanovenia fibrózy pečene reflektujúca rozdiely naprieč etiologickým spektrom ochorení pečene. Dnes sa považujú tranzientná elastografia (TELP), shear wave elastografia (pSWE) a dvojdimenzionálna shear wave elastografia (2D-SWE) za porovnateľné v zmysle presnosti a spoľahlivosti určenia stupňa fibrózy. Najpresnejšou metódou je MR-elastografia, nakoľko poskytuje obraz o tuhosti pečene vo forme farebnej mapy.

### 18.7 Liečba NAFLD

Napriek tomu, že sa podarilo preniknúť hlboko do genetických a patofyziologických dejov spoločných pre metabolický syndróm a MAFLD, stále chýba prelomová stratégia v zmysle ich účinnej prevencie a liečby. Súčasťou účinnej stratégie je ovplyvnenie nevhodného životného štýlu – sedentárneho správania, nedostatočnej fyzickej aktivity a zlých stravovacích návykov (schéma 18.5, s. 176).

Prvý krok v liečbe NAFLD predstavuje redukcia telesnej hmotnosti diétnymi a režimovými opatreniami. Z klinických skúšaní je zrejmé, že pokles hmotnosti o 7 % prináša histologicky preukázateľné zmeny v stupni závažnosti

Schéma 18.4 | Návrh diagnostického algoritmu



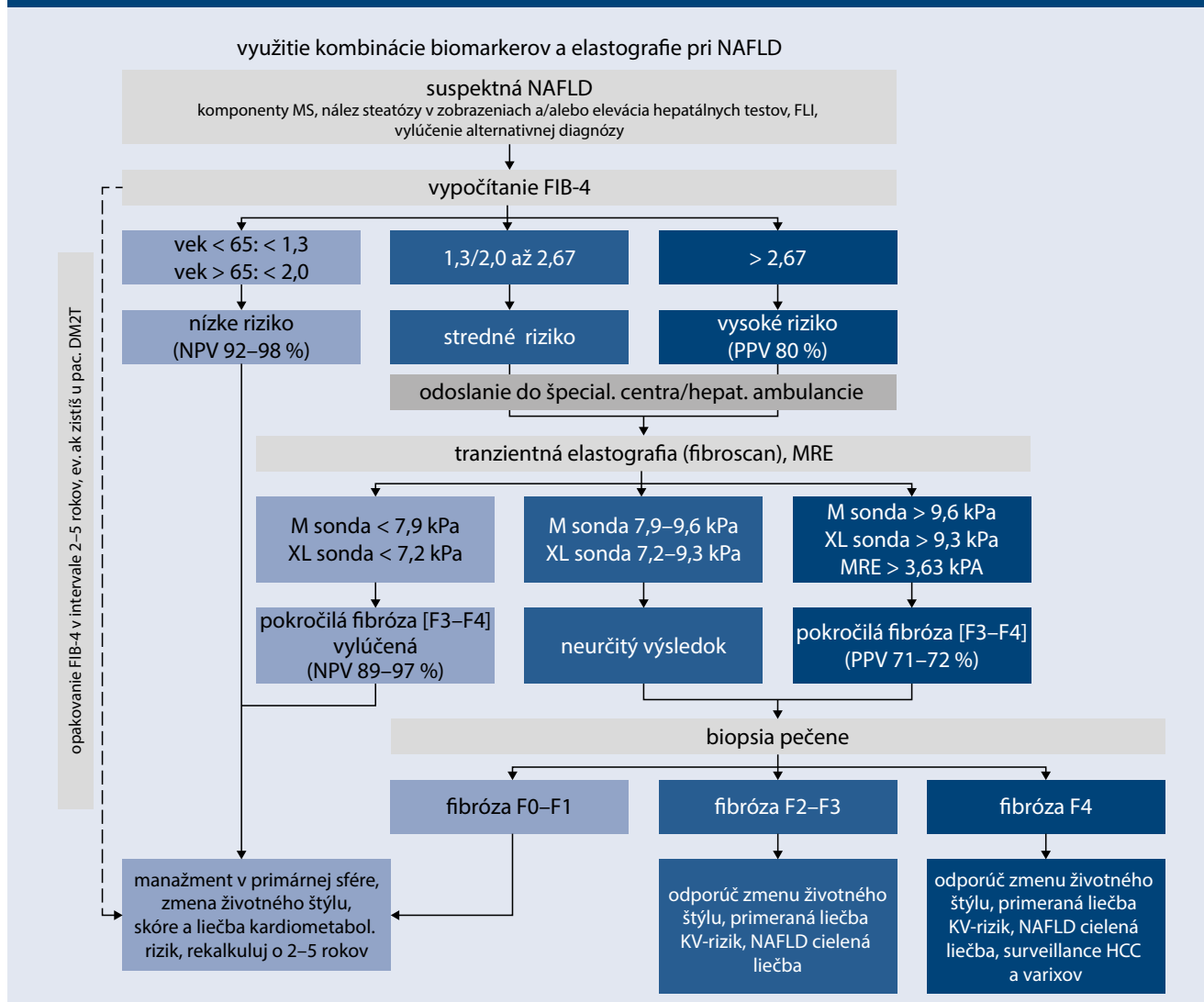
NASH. 10 % pokles telesnej hmotnosti sa spája jednak s takmer univerzálnym účinkom na NASH v zmysle rezolúcie, na strane druhej dochádza popri vymiznutí NASH v histologickom obraze k regresii štádia fibrózy pečene.

Efektivita bariatrickej chirurgie v liečbe MAFLD sa pri pretrvávajúcom poklese telesnej hmotnosti preukázala v zmysle redukcie KV-rizika. Jednoznačný benefit predstavuje rezolúcia NASH a regresia pečenej fibrózy.

Vzhľadom na vysokú prevalenciu a stúpajúcu incidencia MAFLD je absencia dostupnej a schválenej farmakoterapie zarážajúca. Hlavným pilierom liečby NAFLD je redukcia hmotnosti. Klinická prax potvrdzuje, že dosiahnuť redukciu hmotnosti a najmä udržať zredukovanú hmotnosť je veľmi náročné. Z toho vyplýva ešte naliehavejšia potreba efektívnej farmakoterapie. Nové poznatky a pochopenie patogenézy NAFLD viedli k vývoju nových tried liekov, ako aj opätovnému použitiu v súčasnosti dostupných molekúl. Prístup vo farmakoterapii sa zameriava na dve oblasti: akumuláciu pečenej tuky a výsledný metabolický stres s kaskádou inflamačných procesov s fibrogenézou. Cieľovou skupinou pre farmakologickú liečbu

sú pacienti s pokročilou pečenej chorobou a s vysokým rizikom rýchlej progresie NASH. Dnešné chápanie patofyziológie NASH vychádza z excesívnej akumulácie tukov a vzniku viscerálnej adipozity v teréne inzulínovej rezistencie. V jej dôsledku dochádza k odbrzdzeniu lipolýzy a zvýšeniu prísunu voľných mastných kyselín (VMK) do pečene. Hyperglykémia a hyperinzulinémia vedú priamo v pečeni k poruche metabolizácie mastných kyselín, k inhibícii odbúravania lipidov betaoxidáciou. Chronický nadbytok mastných kyselín vyúsťuje do tvorby toxických derivátov, ktoré vytvárajú tlak na bunky pečene a dochádza k funkčnej poruche endoplazmatického retikula a mitochondrií. Patologické procesy vedúce k poškodeniu buniek pečene a zápalu bývajú „negatívne“ modulované hormonálnou aktivitou tukového tkaniva. V horizonte chronického priebehu vedú uvedené deje k rozvoju a progresii fibrózy. Práve tieto patofyziologické deje sú relevantné z pohľadu mechanizmu účinku potenciálnej farmakoterapie. Lieky môžeme schematicky rozdeliť na tie, ktoré vedú k ovplyvneniu preexistujúcich metabolických podmienok (skupina metabolických mo-

### Schéma 18.5 | Využitie kombinácie biomarkerov a elastografie pri NAFLD



FIB-4 – fibrosis score FLI – Fatty Liver Index

dulátorov) a lieky ovplyvňujúce patologické deje v pečeni (zápal, fibrogenéza). Ideálne liečivo by poskytovalo účinky zasahujúce do dejov spomenutých oboch skupín.

Podľa mechanizmu účinku rozlišujeme 5 skupín liekov:

- lieky ovplyvňujúce nadmerný príjem a utilizáciu substrátov, lieky ovplyvňujúce hmotnosť, napr. agonisty PPAR  $\alpha/\delta$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha/delta), agonisty GLP1 (glucagon-like peptid 1) receptorov, blokátory kanabinoidných receptorov, TGR5, FXR – agonisty farnesoid X-receptora
- inzulínové senzitizery
- ostatné antidiabetiká
- protizápalové (CCR 2/5 inhibícia, antiTNF, IL17)
- protifibrotické (LOXL2, inhibícia CCR2/5, inhibícia ga- lektínu)

### 18.7.1 Agonisty farnesoid X-receptora (FXR)

Žlčové kyseliny predstavujú regulačné molekuly homeostázy a metabolizmu pečene buniek. Ich účinok je sprostredkovaný hormonálnym jadrovým receptorom. Aktuálne majú terapeutický potenciál dva systémy jadrových receptorov, farnesoid X receptor (FXR) a TGR5. Aktivácia FXR vedie primárne k redukcii syntézy žlčových kyselín z cholesterolu cez redukcii exprese génov, hlavne však downreguláciou cytochrómu CYP7A1, s poklesom množstva cirkulujúcich toxických žlčových kyselín a podporou cholerézy. Výsledkom je ochrana buniek pred akumuláciou toxických žlčových kyselín. Prvým agonistom FXR je obeticholová kyselina (OCA). OCA je syntetická žlčová kyselina s agonistickou aktivitou voči FXR. Aktivácia FXR vedie k poklesu hepatálnej produkcie glukózy, útlmu lipogenézy, zosilneniu betaoxidácie mastných kyselín a zlepšeniu periférnej inzulínovej senzitivity. Pri NASH nesie so sebou aj protizápalový a antifibrotický účinok. Liečba OCA viedla k predčasnemu zastaveniu klinickej štúdie FLINT (Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis). Dôvodom bolo zlepšenie histologických parametrov v liečebnom ramene štúdie (OCA) oproti placebo (45 % vs 21 %). Primárny cieľ štúdie bol kompozitný, zlepšenie NAS (Non-Alcoholic fatty liver disease Score) bez zhoršenia fibrózy. Liečba OCA viedla v uvedenej štúdii k zlepšeniu histologických parametrov vrátane fibrózy pri NASH. Napriek tomu, že uvedená štúdia nebola zameraná na fibrózu, v liečebnom ramene došlo k významnej redukcii skóre fibrózy oproti placebo (35 % vs 19 %). Redukcia fibrózy bola pozorovaná nezávisle na štádiu fibrózy pred začatím liečby.

### 18.7.2 PPAR $\alpha/\delta$ -agonisty a elafibránor

Inovatívny inzulínový senzitizer elafibránor je duálny agonista PPAR $\alpha/\delta$ -receptorov. PPAR sú nukleárne receptory aktivované mastnými kyselinami, ktoré majú široké spektrum fyziologických účinkov. PPAR $\delta$  vykazuje metabolický regulačný efekt ovplyvňujúci betaoxidáciu mastných kyselín, inhibíciu pečenej lipogenézy a redukcii tvorby glukózy. Nemenej významný je protizápalový efekt. PPAR $\alpha$  je hlavný regulátor metabolizácie

mastných kyselín cestou mitochondriálnej betaoxidácie. Má protizápalový efekt, redukuje expresiu prozápalových génov indukovanú NF $\kappa$ B (nukleárny faktor kappa B) a IL6 (interleukín 6). Táto priaznivá kombinácia účinkov môže ovplyvňovať viaceré patologické procesy v patogenéze NASH. Elafibránor moduluje odpoveď PPAR, preferenčne cez PPAR $\alpha$ . U pacientov s metabolickým syndrómom, obezitou, inzulínovou rezistenciou zlepšuje periférnu a hepatálnu inzulínovú senzitivitu, dyslipidémiu, hepatálne testy a zápalovú aktivitu. Do medzinárodnej randomizovanej klinickej štúdie GOLDEN 505 bolo zaradených 274 pacientov s NASH. Preukázal sa predpokladaný efekt elafibránoru na zlepšenie parametrov lipidového spektra, homeostázy glukózy, inzulínovej senzitivity a redukcii markerov systémového zápalu. V podskupine pacientov s úpravou/rezolúciou NASH došlo k zlepšeniu stupňa fibrózy.

### 18.7.3 Inzulínové senzitizery

Inzulínová rezistencia je pri NAFLD hnacou silou choroby. Spôsobuje excesívnu akumuláciu lipidov v pečeni, hrá kľúčovú úlohu v rozvoji steatohepatitídy a pri progresii fibrózy. Hlavným zdrojom VMK smerujúcich do pečene je práve inzulín-rezistené tukové tkanivo. **Glitazóny** vedú k zlepšeniu citlivosti na inzulín zvýšením produkcie adiponektínu, ktorý pôsobí senzibilizujúco na inzulín a anti-steatogénne na tkanivá. Adiponektín vedie k zvýšeniu betaoxidácie mastných kyselín v pečeni a svaloch. Najlepšie preskúmaným liekom tejto skupiny je pioglitazón. V štúdii PIVENS (Pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis) sa posudzoval efekt pioglitazónu proti vitamínu E a placebo počas dvoch rokov u diabetikov 2. typu. Pioglitazón preukázateľne zlepšil histologický nález (okrem ovplyvnenia fibrózy). Došlo častejšie k vymiznutiu steatohepatitídy v porovnaní s placebo a pozoroval sa pozitívny vplyv na aktivitu transamináz a významné zlepšenie inzulínovej senzitivity. Mnoho praktikov a špecialistov si neuvedomuje aditívny potenciál pioglitazónu na indukciu rezolúcie NASH približne u 60 % pacientov, ktorý presahuje extrahepatálny efekt na redukcii KV-morbidity a de novo vzniku DM2T. Dá sa predpokladať, že rastúce používanie liekov z tejto skupiny môže mať vplyv na progresiu NASH a prevenciu progresie fibrózy pečene. Aktuálne nové inzulínové senzitizery sú skúšané v indikácii NASH s cieľom preukázania ich účinnosti a bezpečnosti.

**Metformín** je biguanid používaný v liečbe DM2T. Redukuje hepatálnu produkciu glukózy a zvyšuje periférnu utilizáciu glukózy. Jeho použitie nemá však zásadný vplyv na histologické zmeny pri NASH. Pri jeho používaní nebol zaznamenaný vplyv na rezolúciu NASH, nebol preukázaný vplyv na fibrogenézu. Vysvetlenie spočíva v chýbajúcom antisteatogénnom efekte metformínu. Má však priamy antiproliferatívny efekt, čo ho posúva do roviny prevencie HCC. Pokračovanie v liečbe metformínom zlepšuje prežívanie pacientov s NASH cirhózou v triede Child-Pugh A a B.

### 18.7.4 Chemokíny a cenicriviroc

Chemokíny a chemotaktické cytokíny zohrávajú dôležitú regulačnú úlohu v mieste poškodenia tkaniva, zápalu a fibrogenézy. Chemokíny s ich receptorovým systémom tvoria rozsiahlu sieť ligandov a receptorov. Niektoré receptory môžu viazať rozličné cytokíny, avšak v konečnom dôsledku ich efekt vedie k perpetuácii zápalových a fibrotických zmien. Chemokínové receptory CCR2 a CCR5 sú dôležité pri vzniku a promócií zápalu a fibrogenézy v pečeni a tukovom tkanive. Cenicriviroc je selektívny inhibítor CCS2 a CCS5. Blokuje väzbu MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) na CCR2 a RANTES (MIP1 $\alpha$  a MIP1 $\beta$  – Macrophage Inflammatory Protein) na CCR5. Cenicriviroc znižuje aktiváciu, migráciu a infiltráciu poškodenej pečene prozápalovými monocytmi prevažne cestou inhibície CCR2 receptorov. Antagonizmus CCR2 a CCR5 pri poškodení a zápale parenchýmu pečene vedie k prerušeniu a zníženiu aktivity signalizačných dráh, s následným znížením aktivity a migrácie Kupfferových buniek a hviezdicových buniek. V dôsledku tohto účinku dochádza k redukcii fibrogenézy. Efekt cenicriviroku bol preukázaný nielen pri modeloch poškodenia v rámci NASH, ale aj v rámci nonNASH etiológie. Aktuálne beží klinické skúšanie, ktoré skúma efekt cenicriviroku u pacientov s fibrózou pečene a NASH s vysokým rizikom progresie. Pribežné výsledky po roku liečby preukázali, že pacienti liečení cenicrivirokom majú častejšie regresiu fibrózy oproti placebovej skupine.

### 18.7.5 Konjugáty mastných a žlčových kyselín

Aramchol je prvá molekula v tejto skupine. Ide o malú syntetickú molekulu vytvorenú konjugáciou prirodzených komponentov. Konjugáciou MK a žlčovej kyseliny (kyselina cholová) cez amidovú väzbu vznikla molekula s primárnym cieľom použitia v indikácii liečby žlčových kameňov. Nasýtená MK má potenciál solubilizácie cholesterolu, žlčová kyselina umožňuje vylučovanie žlčou a enterohepatálnym obehom. Antisteatogénny efekt je zrejme spôsobený inhibíciou stearyl-CoA desaturázy 1 (SCD1). Uvedený efekt spôsobuje pokles tvorby a zásob mononenasýtených MK a triacylglycerólu. Aramchol pôsobí aktivačne na transportér ABCA1, ktorý je univerzálnou pumpou efluxu cholesterolu. V štúdiách 2. fázy sa preukázala redukcia obsahu tuku kvantifikovaná spektroskopickou magnetickou rezonanciou (MR). Pozorovaný bol priaznivý vplyv na zvýšenie sérového adiponektínu a zlepšenie endotelovej dysfunkcie.

### 18.7.6 Inkretínové mimetiká/agonisty GLP1-receptorov

Inkretínové mimetiká (inkretíny) sú antidiabetiká používané v liečbe DM2T a zahŕňajú agonisty 1 receptorov GLP (Glucagon Like Peptid) – GLP1-RA, do ktorých sa vkladali veľké nádeje v zmysle zvrátenia NASH. Popri metformíne sa do 2. línie liečby DM2T zaviedli agonisty GLP1-RA, pretože účinne pomáhajú nastoliť normoglykémiu a ich používaním dochádza k ameliorácii rizika chronického poškodenia obličiek a KV-ochorení. Ich modifikovaná štruktúra im poskytla rezistenciu voči

enzymatickej degradácii (DPP4) a umožnila prolongovaný účinok. Dlho účinkujúce formy (liraglutid, exenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid) upravujú sýtosť a vedú k poklesu telesnej hmotnosti priamo efektom na centrálnu nervovú sústavu. Upravujú abnormálnu sekréciu inzulínu a glukagónu a majú široké spektrum metabolických účinkov relevantných v patogenetických dejoch MAFLD/NASH. Nádejný priamy efekt na zlepšenie metabolizmu tukov a cukrov v pečeni s rezultujúcim poklesom steatózy sa však nepodarilo jednoznačne preukázať. Experimentálne štúdie preukázali redukcii lipotoxicity a úpravu funkcie mitochondrií pri NASH, avšak aktuálne nie je jasné či sa jedná o priamy hepatálny efekt. Úprava hepatálnej inzulínovej rezistencie po podaní GLP1-RA sa preukázala nielen u diabetikov, ale aj u pacientov s NASH.

GLP1 je peptidická molekula tvorená v L-bunkách tenkého a hrubého čreva. Pôsobí stimulačne na produkciu inzulínu B-bunkami a inhibične na tvorbu a sekréciu glukagónu. Ovplyvňuje pocit sýtosti a spomaľuje evakuáciu žalúdka. Receptor GLP1 v pečeni je prostredníkom k zlepšeniu hepatálnej inzulínovej senzitivity. Väzbou ligandu na receptor GLP1 v hepatocyte dochádza k expresii génov *PPRA $\alpha$ / $\gamma$* . Metabolické štúdie preukázali pri NAFLD pokles hepatálnej lipogenézy, pokles lipolýzy v tukovom tkanive a pokles hepatálnej tvorby glukózy po podaní liraglutidu. Liraglutid je pre indukciu poklesu hmotnosti indikovaný v liečbe DM2T pri obezite a komorbiditách. Niektoré pozitívne efekty molekúl z tejto skupiny zrejme nezávia od poklesu hmotnosti. Podanie exenatidu zlepšuje hepatálnu a periférnu inzulínovú senzitivitu bezprostredne, skôr ako poklesne hmotnosť. Údaje z registračných štúdií liraglutidu preukázali pokles aktivity hepatálnych enzýmov a redukcii obsahu tuku v pečeni. Napomáha rezolúcii NASH a pri jeho aplikácii bol zaznamenaný pokles v progresii fibrózy.

### 18.7.7 Inhibítory dipeptidyl peptidázy IV

Primárny účinok v zmysle zníženia postrandálnej hladiny glukózy dosahujú inhibíciou enzýmu DPP4, čo má za následok zvýšenie plazmatickej koncentrácie GLP1. Existuje teoretický predpoklad pre ich použitie v liečbe NASH, ktorý potvrdilo niekoľko experimentálnych prác. Použitie inhibítorov DPP4 vedie k poklesu transamináz a k redukcii steatózy. Avšak silná asociácia s poklesom hmotnosti pri režimových opatreniach popri metabolickej neutralite molekúl tejto skupiny neumožňuje definitívne hodnotenie.

### 18.7.8 Látky pôsobiace antifibroticky: simtuzumab, inhibítory galektínu 3

Progresívna fibrogenéza sa odráža v riziku vzniku komplikácií. Štádium fibrózy nezávisle od ďalších histologických charakteristík choroby je najrelevantnejším prediktorom hepatálnej a celkovej mortality. Prítomnosť fibrózy identifikuje a označuje rizikovou skupinu pacientov, ktorá vyžaduje intenzívnu snahu s cieľom dosiahnutia primeranej telesnej hmotnosti, metabolickej kontroly a eventu-



álne regresie fibrózy s cieľom redukcie rizika vzniku pečeneňových a KV-komplikácií a rizika vzniku neoplázií vrátane hepatocelulárneho karcinómu. Terapeutickým cieľom antifibroticky pôsobiacich molekúl je spomalenie alebo zvrátenie pečeneňovej fibrogenézy a oddialenie vzniku cirhózy. Perpektívne ide o kľúčovú skupinu liekov. Skupina LOXL (Lysil Oxidase/Lysil Oxidase Like) pozostáva zo skupiny enzýmov exprimovaných a secernovaných bunkami aktívnymi v procese fibrogenézy. Sú aktívne v procese oxidatívnej deaminácie pri vzniku prekursorov kolagénu a elastínu. Konkrétne expresia LOXL2 je v hepatocytoch zvýšená pri fibrogenéze v rámci širokého spektra chorôb pečene a koreluje s depozíciou kolagénu. Simtuzumab je humanizovaná monoklonálna IgG4 protilátka s dlhým biologickým polčasom (10–20 dní), vhodná pre parenterálne podanie. Výskum sa aktuálne sústreďuje na preukázanie redukcie fibrózy a ovplyvnenie portálnej hypertenzie (HVPG – Hepatic Venous Pressure Gradient).

Galektíny sú skupinou proteínov viažucou galaktózové zvyšky na glykoproteínoch komponentov extracelulárnej matrix (kolagén, elastín, laminín, fibronektín, integrín). Preukázateľne sa viažu aj na povrchové štruktúry a proteíny ako napríklad CD4, CD8, TGFβ-receptor. Konkrétne galektín 3 regulujúci mnohé fyziologické procesy vrátane adhézie, migrácie, imunitnej funkcie a zápalovej aktivácie makrofágov je vo zvýšenej forme exprimovaný pri hepatálnej fibróze. Prebiehajú experimenty s GR-MD-02. Farmakologicky sa jedná o inhibítor galektínu 3, s cieľom redukcie fibrogenézy, regresie fibrózy s následným poklesom portálneho pretlaku. Antifibrotický efekt bol preukázaný experimentálne pri NASH modeloch na diabetických myšiach. GR-MD-02 preukázal aj významný protizápalový účinok v zmysle zlepšenia balónovania hepatocytov, poklesu lobulárnej inflamácie a redukcie množstva tuku v hepatocytoch. Tento efekt je pravdepodobne spôsobený efektom na iNOS a na expresiu zápalových molekúl prozápalovo aktivovaných makrofágov.

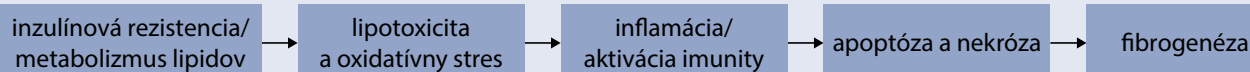
### 18.8 Záver

MAFLD sa spája z 2- až 3-násobným zvýšením rizika vzniku DM2T. Naopak platí, že pacienti s DM2T majú najvyššiu prevalenciu ochorenia, vrátane NASH, pečeneňovej fibrózy a cirhózy. Pacienti s MAFLD a DM2T trpia inzulínovou rezistenciou nielen na úrovni pečene, svalu ale aj tukovej vrstvy. Dysfunkčné tukové tkanivo a inzulínová rezistencia vedú

k zvýšeniu lipolýzy a prispievajú k ektoptickej akumulácii tukov, lipotoxicite a poškodeniu hepatocytu. Excesívne množstvo voľných mastných kyselín je dôležitým zdrojom zápalu, oxidatívneho stresu, mitochondriálnej dysfunkcie, porušenej metabolizácie tukov, aktivácie fibrogenézy cestou hviezdicových pečeneňových buniek. Fibróza smerujúca k cirhóze je kľúčom k stratifikácii rizika a je znakom progresívnej formy ochorenia (NASH). Nadbytok lipidov, chronická hyperglykémia, následná lipotoxicita a glukotoxicita svojím pôsobením vedú k poruche intracelulárnych metabolických dráh lipidov a sacharidov, v konečnom dôsledku znamenajú pre dysfunkčnú bunku smrť. Glukotoxicita- a lipotoxicita sú úzko spojené, obe prispievajú k deteriorácii inzulínovej rezistencie a poruche sekrécie inzulínu. Skrining MAFLD v primárnej sfére v ambulanciách všeobecných praktických lekárov, diabetológov a medzi hepatológmi je pri aktuálnej prevalencii čoraz väčším imperatívom. Účinné terapeutické modality pozostávajúce zo zmeny životného štýlu smerujúcej k poklesu telesnej hmotnosti sú základnou intervenciou. Na redukcii hmotnosti cieľaca bariatrická chirurgia preukázateľne redukuje steatózu a fibrózu pečene.

Popri režimovej liečbe práve farmaká zo skupiny anti-diabetík znamenajú potenciálne zaujímavý terapeutický cieľ aj pre pacientov s NASH. Ide hlavne o GLP1-RA a inhibítory SGLT2. Americká diabetologická asociácia od 2019 doporučuje univerzálny skrining pokročilej fibrózy pečene u všetkých pacientov s prediabetom a DM2T, alebo zaznamenanou eleváciou transamináz (ALT), za účelom identifikácie rizikových jedincov z pohľadu pokročilej fibrózy s cieľom bezodkladnej intervencie. Cieľom skriningu a liečby aktuálne nemá byť steatóza (NAFL) per se, ale rizikový pacient s NASH, ev. NASH indukovanou fibrózou, ktorá sa spája so zvýšeným rizikom hepatálnych a extrahepatálnych komplikácií a mortality. Mnoho nových molekúl je aktuálne skúmaných s potenciálom terapeutického ovplyvnenia mnohých patofyziologických procesov pri MAFLD/NASH. Je kriticky dôležité vzbudiť pozornosť, zvýšiť informovanosť lekárov, špecialistov a tvorcov zdravotnej politiky o rizikách spojených s týmto ochorením, pretože včasná diagnostika a liečba bude jediným spôsobom riešenia hroziacej epidémie NASH. Spoločný multidisciplinárny postup bude v boji s následkami jedinou efektívnou stratégiou (schéma 18.6).

#### Schéma 18.6 | Perspektívne ciele farmakoterapie NASH





## 19 Obezita a jej manažment

Ľubomíra Fábryová

### 19.1 Definícia obezity

Obezita je chronické, progredujúce, relapsujúce metabolické ochorenie charakterizované zvýšenou akumuláciou tuku a jeho nedostatočnou mobilizáciou z tkanív, v ktorých sa ukladá za fyziologických podmienok, so súčasným nárastom hmotnosti v dôsledku energetickej dysbalancie medzi príjmom a výdajom energie. Charakterizuje ju zvýšenie podielu telesného tuku nad 25 % telesnej hmotnosti u mužov a nad 30 % telesnej hmotnosti u žien. Obezita má svoju etiológiu, príznaky a symptómy, vedie ku štrukturálnym a funkčným zmenám, ktoré kulminujú mnohopočetnými orgánovo špecifickými patologickými komplikáciami (metabolické, štrukturálne, zápalové, neoplastické, degeneratívne). Musíme ju teda chápať jednak ako chronické ochorenie, ale aj ako rizikový faktor rozvoja ďalších závažných ochorení (diabetes mellitus 2. typu, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia, syndróm obštrukčného spánkového apnoe, špecifické druhy rakoviny, metabolicky asociovaná tuková choroba pečene, steatohepatitída, gastroezofageálny reflux, artritída, syndróm polycystických ovárií, neplodnosť atď.). Podľa záverov Obesity Week 2016 sa obezita spája s 236 komorbiditami.

Na prelome rokov 2019–2020 sme sa stali svedkami nástupu pandémie ochorenia COVID-19, ktoré vzniká vplyvom infekcie koronavírusom SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2). Ťažší priebeh ochorenia a vyššia úmrtnosť bola dokázaná vo viacerých štúdiách u pacientov s obezitou III. stupňa. Metaanalýza 75 štúdií ukázala, že u obéznych jedincov oproti normostenickým jedincom sa o 46 % častejšie vyskytla pozitívita na COVID-19, o 113 % vzrástla hospitalizácia, o 74 % bolo prijatých na jednotku intenzívnej starostlivosti a aj úmrtnosť bola u týchto pacientov o 48 % vyššia. Nadhmotnosť/obezita významne ovplyvňuje morbiditu a mortalitu na metabolické, kardiovaskulárne (KV) ochorenia, nádorové ochorenia, ako aj kvalitu a dĺžku života obézneho jedinca.

Celosvetovo je považovaná za globálnu epidémiu s rozsiahlymi zdravotnými a socio-ekonomickými dôsledkami. „Globezita“ si preto vyžaduje komplexný preventívny, diagnostický, terapeutický a dlhodobý kontrolovaný postup zameraný na konkrétneho jedinca, ale súčasne si vyžaduje aj celospoločenský prístup.

### 19.2 Epidemiológia obezity

Priemerný BMI (index telesnej hmotnosti – body mass index) sa v kohorte 25- až 64-ročných Slovákov v rokoch 1993–2011 zvýšil v priemere o 5,3 % u mužov a 2,8 % u žien. Podľa údajov z roku 2012 sa v pásme nadhmotnosti a obezity nachádzajú približne dve tretiny slovenskej dospeljej populácie. 7 z 10 slovenských mužov vo veku 18–64 rokov a 6 z 10 slovenských žien rovnakého veku má nadhmotnosť alebo obezitu. 1 zo 4 mužov a 1 zo 4 žien má obezitu (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) a III. stupeň obe-

zity (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>) má viac ako 1 % slovenskej dospeljej populácie.

Spolu s nárastom obezity rastie aj počet diabetikov 2. typu, hovoríme u nich o diabete, ktorá sa stáva reálnym problémom našej klinickej praxe

Ku koncu roku 2019 sme v Slovenskej republike podľa Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) evidovali 336 968 liečených diabetikov, čo v prepočte na 100 000 obyvateľov SR predstavuje 6 174,0 osôb. Z hľadiska pohlavia mierne prevažovali ženy (52,8 %). Väčšina pacientov (90,9 %) mala viac ako 45 rokov. Pri pozorovaní dlhodobého vývoja v rokoch 2009–2019 vykazuje prevalencia diabetes mellitus 2. typu (DM2T) stúpajúci trend. V porovnaní s rokom 2009 vzrástla miera prevalencie o 10,4 %. Na 3 dispenzarizovaných diabetikov pripadá 1 nediagnostikovaný a 1 s hyperglykémiou nalačno (HGN) alebo poruchou tolerancie glukózy (PGT). V populácii máme vysokú prevalenciu „prediabetických“ stavov (12,5 %), s prítomnosťou metabolického syndrómu (20,1 %), všetko osoby s reálne vysokým rizikom rozvoja DM2T. Epidemiologické, klinické a intervenčné štúdie, ale najmä bežná klinická prax potvrdzujú, že takmer 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou alebo obezitou. Alarmujúce sú údaje o náraste nadhmotnosti a obezity v detskej a adolescentnej populácii nielen v celosvetovom, ale aj našom slovenskom meradle.

### 19.3 Klasifikácia obezity u dospelých jedincov

Nadhmotnosť a obezitu v dospeljej populácii najčastejšie posudzujeme pomocou BMI. Predstavuje podiel aktuálnej telesnej hmotnosti v kilogramoch a druhej mocniny telesnej výšky v metroch (kg/m<sup>2</sup>). U dospelých osôb (vek nad 18 rokov) je obezita definovaná BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> a nadhmotnosť (nazývaná aj preobezita) BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> (tab. 19.1, s. 188). Veľa dospelých osôb v kategórii telesnej nadhmotnosti s BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> sa stane obéznymi v priebehu ďalšieho života.

Ľudské telo je tvorené tukovou a beztukovou hmotou, pričom tuk predstavuje najvariabilnejšiu zložku telesnej hmotnosti, ktorú dokážeme ovplyvniť výživou a telesnou aktivitou. BMI však nevyvedá o obsahu tuku, ani o distribúcii tuku v organizme.

Z hľadiska distribúcie tuku v organizme rozoznávame 2 typy obezity. Gynoidná obezita (gluteo-femorálna, trup tvaru hrušky) s kumuláciou tuku v oblasti stehien a bokov je z hľadiska vzniku kardiometabolických komplikácií menej riziková.

Androidná obezita (centrálna, abdominálna, viscerálna, trup tvaru jablka) je charakterizovaná zmožením viscerálneho tuku (nahromadenie v oblasti brucha), ktorý zohráva dôležitú úlohu pri rozvoji kardiometabolických komorbidít obezity.

Množstvo intraabdominálneho tuku môžeme zhodnotiť meraním obvodu pásu, ktorý veľmi úzko koreluje s celkovým objemom vnútrobrušného tuku a má vzťah k riziku rozvoja kardiometabolických komplikácií obezity.

Podľa najnovších IDF (International Diabetes Federation) kritérií je viscerálna, abdominálna obezita definovaná obvodom pásu  $\geq 94$  cm u mužov a  $\geq 80$  cm u netehotných žien pre europoidnú populáciu. Nižšie hranice pre centrálnu obezitu sú navrhnuté pre mužov v južnej Ázii (90 cm), Číňanov (90 cm) a Japoncov (85 cm), ale vyššie pre japonské ženy (90 cm). Určenie hraníc pre ďalšie etniká (napr. Južná a Stredná Amerika, Subsaharská Afrika, Stredný Východ) si vyžiada ďalšie epidemiologické štúdie.

Z metód hodnotiacich zastúpenie telesného tuku máme k dispozícii pomer pás/boky (muži 1,0; ženy 0,85) – od určovania tohto indexu sa však v ostatnom čase ustupuje. Ďalším je pomer pás/výška ( $< 0,5$  v norme;  $0,5\text{--}0,6$  zvýšené riziko;  $> 0,6$  vysoké riziko), ktorý dobre koreluje s obvodom pásu a intraabdominálnym tukom (podobne ako obvod pásu), *tab. 19.2, tab. 19.3, s. 188.*

#### 19.4 Príčiny nadhmotnosti/obezity v konzumnej spoločnosti

Nadhmotnosť/obezita je metabolická porucha charakterizovaná multifaktorovou etiológiou, pretože existuje mnoho „obezogénnych“ faktorov podieľajúcich sa na náraste hmotnosti. Avšak viac ako 90 % všetkých prípadov obezity sa rozvíja a udržuje ako dôsledok dlhodobej chronickej energetickej nerovnováhy, ktorá vzniká na podklade interakcie niekoľkých variánt génov (polygénová forma) s obezogénnym vonkajším prostredím a nevhodným životným štýlom.

V popredí je **zvýšený energetický príjem**, ktorý dlhodobo prekračuje energetickú potrebu konkrétneho jednotlivca (vysoko-energetická strava, t. j. strava s vysokým obsahom cukru a tuku) môže zvyšovať riziko nadváhy a obezity, a to najmä u osôb so sedavým spôsobom života a tých, ktorí majú k nadváhe a obezite genetiko-biologické predispozície. Na druhej strane strava s nízkym energetickým obsahom, t. j. prirodzená strava s nízkym obsahom tuku zo všetkých zdrojov a repného cukru, bohatá na vlákninu (menovite čerstvú zeleninu, ovocie, strukoviny, obilniny) a bezkalorické tekutiny (vodu), môže znižovať riziko príberania na hmotnosť a obezitu. Dôležitá je nielen kvantita, ale aj kvalita zloženia potravy, ktorá vo významnej miere ovplyvňuje črevnú mikroflóru.

Na druhej strane **klesá energetický výdaj** (pokles fyzickej práce súvisiaci s presunom populácie z vidieka do miest, sedavé zamestnanie, pokles chôdze v prospech jazdy dopravnými prostriedkami, nárast zariadení pre úsporu práce v domácnosti, nahradenie aktívneho športu pozeraním televízie a počítačovými hrami). Fyzická aktivita prispieva k udržiavaniu stabilnej telesnej hmotnosti. K zníženiu telesnej hmotnosti nevedie samostatne, ale pri súčasnej zmene stravovacích zvyklostí.

Vznik a rozvoj obezity v obezogénnom prostredí akcelerujú **geneticky podmienené faktory**. Medzi faktory,

ktoré sú ovplyvňované dedičnosťou, sa okrem telesnej hmotnosti radí aj kludový a postprandiálny energetický výdaj, spontánna pohybová aktivita, postprandiálna termogenéza, chuťová preferencia tukov a sacharidov, regulácia chuti do jedla, schopnosť spaľovať živiny, telesné zloženie a distribúcia tukov. Ani výber potravy (mastné jedlá) a fyzická inaktivita nie sú dané iba vonkajším prostredím. Určité genetické varianty ovplyvňujú aj chovanie a stravovacie a pohybové zvyklosti jedinca.

Do popredia sa dostávajú napríklad aj zvýšená miera chronického stresu, nedostatok spánku, zvýšená teplota obydli (za posledných 50 rokov sa zvýšila o viac ako  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), zmeny črevnej mikroflóry, nárast pôrodov cisárskym rezom.

Veľmi dôležitou súčasťou etiológie obezity sú **psychologické faktory**. Obézni jedinci majú vyššiu úroveň pocitu hladu, pocit chuti na jedlá obsahujúce väčšie množstvo energie – sladké a mastné jedlá. Obézni jedinci, najmä ženy, majú často vyššiu úroveň depresívneho ladenia.

Výrazný vplyv zohrávajú aj sociálne, ekonomické, vzdelávacie a kultúrne faktory, ich vplyv na podporu alebo ochranu proti rozvoju obezity je komplexný a značne sa môže líšiť podľa jednotlivých krajín. Osoby so základným vzdelaním majú vyšší výskyt nadhmotnosti/obezity v porovnaní s vysokoškolsky vzdelanými osobami. Významne vyšší výskyt nadhmotnosti/obezity je aj v skupinách s horšou sociálne-ekonomickou situáciou. Výskyt obezity je častejší v menších osídleniach ako vo veľkých mestách.

#### 19.5 Patofyziológia obezity

Nadhmotnosť/obezita je výsledkom dlhodobej pozitívnej energetickej bilancie, počas ktorej adipocyty uchovávajú prebytok triacylglycerolov (TAG), čo vedie k ich hypertrofii a hyperplázii a k zmenám v spektre adipokínov (adipocytokínov), teda hormónov, cytokínov a rastových faktorov s auto-, para- a endokrinným účinkom, ktoré sekretuje tukové tkanivo (subkutánne, viscerálne). K adipocytokínom patrí antiaterogénne a protizápalovo pôsobiaci adiponektín, proaterogénne a prozápalové adipocytokíny interleukín 6 (IL6) a tumor nekrotizujúci faktor alfa (Tumor Necrosis Factor alpha – TNF $\alpha$ ), inhibitor aktivátora plazminogénu 1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1 – PAI-1) ako aj leptín, ktorý zvyšuje oxidáciu mastných kyselín a znižuje apetít atď. Nepriaznivé účinky prebytočného ukladania tuku sa pripisujú najmä intraabdominálnemu (viscerálnemu) tukovému tkanivu (hoci aj subkutánne tukové tkanivo je sekrečne aktívne). Viscerálne tukové tkanivo považujeme za metabolicky aktívny orgán s výraznou sekrečnou a lipolytickou aktivitou, ktorú sprevádza uvoľňovanie voľných mastných kyselín (VMK). Viscerálna adipozita sa dáva do príčinnej súvislosti s inzulínovou rezistenciou (IR). Za faktory, ktorým sa pripisujú rozdielne metabolické účinky viscerálneho vs subkutánneho tukového tkaniva, sa považujú najmä zvýšené portálne uvoľňovanie voľných mastných kyselín (VMK) a glycerolu z omentálneho/mezenterického tuku priamo do pečene a rozdiely v endokrinných a metabolických funkciách.

V patofyziológii s obezitou spojených komorbidít popri množstve a distribúcii tukového tkaniva nadobúda čoraz väčší význam nahromadenie lipidov v netukovom tkanive (ektopické tukové tkanivo – lokálna obezita orgánov) predovšetkým v pečeni, kostrovom svalstve, pankrease, perivaskulárne, intramyocelulárne a extramyocelulárne, perikardiálne, epikardiálne, renálne. Syndróm ektopického ukladania tuku súvisí pravdepodobne s neschopnosťou tukového tkaniva absorbovať ďalší tuk, ktorý sa nielen ukladá v netukových tkanivách, ale ich aj mechanicky a funkčne ovplyvňuje. Tukové bunky tak vstupujú do regulácie metabolickej a kardiovaskulárnej homeostázy na systémovej i lokálnej úrovni s potencovaním rozvoja IR, s potencovaním prozápalového a proaterogénneho stavu.

## 19.6 Rizikové skupiny populácie pre vznik nadhmotnosti/obezity

Osoby s pozitívnou rodinnou anamnézou (obéznymi rodičmi a príbuznými) majú zvýšené riziko rozvoja obezity. K nárastu prevalencie obezity, najmä ťažkých foriem, môže prispievať aj cieleň výber partnerov, kedy si obézny jedinec vyberá za partnera opäť obézneho jedinca. Takýto cieleň výber má za následok kumuláciu obezitogénnych génov u potomstva, čo sa manifestuje obezitou. Deti obéznych rodičov sú často obézne. Na príčine okrem genetických faktorov (40 %) sú rodinné stravovacie a pohybové zvyklosti (60 %).

V priebehu života každého jedinca môžeme nájsť tzv. rizikové obdobia pre vznik obezity, počas ktorých sa pravdepodobnosť nárastu hmotnosti výrazne zvyšuje. Medzi takéto obdobia patrí dospievanie (najmä u dievčat), obdobie tehotenstva, obdobie po pôrode, laktácia, menopauza. U fajčiarov býva kritické obdobie, keď prestávajú fajčiť. Ku nadhmotnosti/obezite môže prispievať aj užívanie liekov, ktoré vedú k nárastu hmotnosti. S nárastom hmotnosti súvisia aj obdobia, počas ktorých sa menia stravovacie a pohybové zvyklosti, napr. nástup do zamestnania, zmena zamestnania, rodinné alebo pracovné problémy, ukončenie športovej činnosti, dlhodobé ochorenie, úrazy (tab. 19.4, s. 188).

## 19.7 Vyšetrenie obézneho pacienta

### 19.7.1 Anamnéza

Podrobná anamnéza je základom každého vyšetrenia pacienta, o to viac pacienta obézneho, rizikového, často komplikovaného. Zahŕňa vznik a predchádzajúcu liečbu obezity. Údaje, na ktoré sa zameriavame sú zhrnuté v tab. 19.5, s. 189.

### 19.7.2 Fyzikálne vyšetrenie

Na základné somatometrické vyšetrenia (výška, hmotnosť, BMI, obvod pásu), ktoré nám umožnia klasifikovať obezitu, ako aj riziko komplikácií obezity, nadväzuje komplexné fyzikálne vyšetrenie. Keďže až 70 % obéznych jedincov má minimálne jedno s obezitou spojené ochorenie, je potrebné zamerať sa na prítomnosť a závažnosť ochorení súvisiacich s obezitou (kardiovaskulárne: zlyhá-

vane srdca, poruchy rytmu srdca, pľúcna hypertenzia; respiračné: cyanóza; reumatologické ochorenia: deformity kĺbov, poruchy hybnosti končatín a chrčtice; nealkoholové ochorenie pečene s hepatomegáliou).

Pri aspekcii posudzujeme rozloženie tuku (gynoidné, androidné, zmiešané). V súvislosti s androidným rozložením tuku pátrame po fialových striách, mesiačikovitej tvári s pletorou, po atrofii svalstva (príznaky typické pre Cushingov syndróm). Treba si všímať lipodystrofické zmeny, prítomnosť lipómov, akné, furunkulózy alebo prekrývanie kožných lalokov s intertrigom a mykózami. Je potrebné pátrať po acanthosis nigricans ako príznaku inzulínovej rezistencie. U mužov si všímame gynekomastiu, hypogonadizmus, u žien hirzutizmus. Palpačne vyšetříme veľkosť štítnej žľazy. Vyšetrenie abdomenu je náročnejšie, musíme odlíšiť ascites od venter pendulus, umbilikálnu herniu. Na dolných končatinách môžeme nájsť chronickú žilovú insuficienciu a lymfedém. Všímame si psychomotorické tempo pacienta, dušnosť, schopnosť mobility, sebestačnosť. Samozrejmosťou je odmeranie krvného tlaku s použitím manžety adekvátnej šírky (tab. 19.6, s. 189).

### 19.7.3 Laboratórne a pomocné vyšetrenia

Biochemické laboratórne vyšetrenia vykonávame na odhalenie komplikácií alebo komorbidít obezity, ale aj možných nutričných kariencií navodených reštrikčnými diétami. Minimálne požadované laboratórne vyšetrenia zahrňujú: glykémiu nalačno, lipidové spektrum (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglyceroly a LDL-cholesterol výpočtom alebo meraný priamo), kyselínu močovú, ureu, kreatinín, pečeneňové testy (aminotransferázy, GMT, bilirubín, ALP), TSH, iontogram (Na, K, Cl), vitamín D, kalcium, P, Fe, celkové bielkoviny, krvný obraz a vyšetrenie moču chemicky, mikroalbuminúrie a ďalšie podľa indikácií u konkrétneho pacienta. Veľmi dôležitý je včasný záchyt prediabetu (vykonanie orálneho glukózového tolerančného testu – OGTT). Prípadne, ak je potrebné, tak ďalšie vyšetrenia ako glykovaný hemoglobín (HbA<sub>1c</sub>), inzulínémia, index inzulínovej rezistencie (IR) HOMA a iné. Z pomocných vyšetrení do úvahy prichádza EKG, echokardiografia, ultrasonografia brušných orgánov, najmä pečene, gastroezofagoscopia, prípadne vyšetrenie v spánkovom laboratóriu (tab. 19.7, s. 190).

### 19.7.4 Analýza zloženia tela, antropometrické metódy

Dôležitou súčasťou vyšetrenia obézneho jedinca je stanovenie množstva a rozloženia telesného tuku. Sú 3 skupiny metód stanovenia telesného tuku (tab. 19.8, s. 190). Líšia sa od seba prístrojovou i finančnou náročnosťou, záťažou pre pacienta, aj výpovednosťou získaných údajov.

V prvej skupine je priame meranie, realizovateľné len na mŕtvom tele, preto je klinicky nepoužiteľné.

Druhú skupinu tvoria nepriame štandardné metódy, ktoré poskytujú presné údaje, avšak ich technická a finančná náročnosť ako i záťaž pre pacienta sú tak vysoké,

že sa nepoužívajú v bežnej praxi (röntgenová absorpciometria – DEXA), duálna protónová absorpciometria (DPA), celotelová denzitometria, hydrometria, meranie celkového telesného rádioaktívneho izotopu  $^{40}\text{K}$ , MR, CT.

Tretiu skupinu predstavujú nepriame metódy (antropometrické metódy) s menej presnými údajmi, ale menšou náročnosťou pre vyšetrujúceho aj vyšetrovaného (hmotnosť, výška, BMI, pomer pás/boky, pomer pás/výška, obvod pásu (tab. 19.2, tab. 19.3, s. 188), ako aj hrúbka kožných rias.

Sagitálny abdominálny rozmer (SAD) sa vyšetruje pomocou pelvimetra. Ide o vzdialenosť medzi prednou brušnou stenou a chrbtom v strednej čiare horizontálne vo výške L4/L5 u vzpriamene stojacej osoby. Meria sa na konci expíria a presnejšie hodnoty sa zaznamenávajú u ležiaceho pacienta.

Vyšetrovanie kožných rias (kaliperom) sa najčastejšie vyšetruje na 4 miestach: riasy nad m. biceps, m. triceps, subskapulárne a suprailicky. Hodnotíme jednoduchý súčet nameraných hodnôt a hodnoty porovnávame v čase. Na orientačné vyšetrenie postačujú merania dvoch podkožných rias – subskapulárnej a nad m. triceps, ich pomer sa nazýva index centrality.

Najčastejšie používanou metódou na meranie obsahu tukového tkaniva je v súčasnosti bioelektrická impedancia (BIA). Výpočet percenta tuku vychádza zo zmerania odporu tela (rezistencie), zmeranej alebo zadanej hmotnosti (podľa typu prístroja) a zadanej výšky a pohlavia. Čím väčší je podiel tukovej hmoty, tým vyšší je odpor pre elektrický prúd.

Metóda je časovo, technicky a finančne nenáročná, ale má nevýhodu v tom, že je závislá na aktuálnej hydratácii vyšetrovaného. U dehydratovaných jedincov vychádza falošne vyšší podiel tuku. Na trhu sú rôzne prístroje od jednoduchých, ktoré vyšetrujú vrstvu tuku v hornej polovici tela uchopením prístroja do rúk, cez zložitejšie bipedálne až 4-elektrodové prístroje na stanovenie obsahu tuku v oboch poloviciach tela.

## 19.8 Diferenciálna diagnostika príčin obezity

V 90 % prípadov ide o polygénovo podmienenú obezitu (viac ako 600 génov, markerov a chromozomálnych oblastí spojených s obezitou v roku 2005).

Obezita sa však môže manifestovať v rámci vzácnych genetických syndrémov, ktoré bývajú diagnostikované už v detskom veku. V klinickom obraze sa okrem obezity často vyskytuje mentálna retardácia, dysmorfia a orgánovo špecifické vývojové vady. Dedičnosť môže byť autosomálne dominantná, recesívna, ako aj viazaná na chromozóm X (Pradera-Williho syndróm, Bardetov-Biedlov syndróm, Alströmov syndróm, Albrightova hereditárna osteodystrofia, Cohenov syndróm).

Z monogénovo podmienených foriem obezity sú najznámejšie: mutácia génu pre leptín – LEP, mutácia génu pre receptor leptínu – LEPR, kompletný deficit proopiomelanokortínu (POMC) a mutácia génu pre melanokortín receptor 4 (MC4R).

Obezita patrí aj do klinického obrazu niektorých ochorení podmienených postihnutím hypotalamo-hypofyzár-

nej oblasti (napr. Fröhlichov syndróm, hyperprolaktinémia). Príčinou hypotalamickej obezity môže byť trauma, tumor alebo zápalový proces v tejto lokalite.

Obezita môže byť prejavom ďalších endokrinných ochorení. Relatívne často sa objavuje v súvislosti s Cushingovým syndrómom a syndrómom polycystických ovárií, výnimočne v súvislosti s hypotyreózou, inzulinómom, hypogonadizmom u mužov, pseudohypoparatyreózou.

Obézni pacienti často absolvujú endokrinologické vyšetrenie za účelom vylúčenia hypotyreózy, avšak hypotyreóza nepatrí medzi obvyklé prejavy obzvlášť pri ťažších stupňoch obezity. Občas sa u obéznych pacientov môže objaviť subklinická hypotyreóza.

Príčinou sekundárnej obezity môžu byť aj lieky potencujúce vzostup hmotnosti – steroidné hormóny (kortikoidy alebo pohlavné hormóny – hormonálna antikoncepcia, substitúcia alebo príprava pred in vitro fertilizáciou v podobe hormonálnych koktailov, antiandrogénna liečba), glukokortikoidy, inzulín, sulfonylureové perorálne antidiabetiká, tiazolidíndióny, betablokátory, tyrostatiká, dopamínergné blokátory, antipsychotiká, antidepressíva, antiepileptiká, blokátory serotonínových a histamínových receptorov na liečbu migrény alebo alergií, aplikácia vitamínov skupiny B atď (tab. 19.9, s. 190).

## 19.9 Liečba obézneho pacienta

Prvou líniou v komplexnej liečbe obezity (diabezity) je zmena životného štýlu (nízkokalorická diéta, zvýšená pohybová aktivita, redukcia sedavosti a kognitívno-behaviorálna terapia).

Modifikácia životného štýlu býva zriedkavo dlhodobou (celoživotne) úspešná. U osôb, ktoré majú ťažkosti s dosahovaním a najmä udrzaním poklesu hmotnosti pri modifikácii životného štýlu, prichádza do úvahy farmakoterapia. Farmakoterapia antiobezitikami je indikovaná u pacientov s BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$  s komorbiditami, alebo u pacientov, u ktorých napriek dodržiavaniu diétnych a režimových opatrení zlyhal počas 6 mesiacov nefarmakologický manažment (nedosiahli pokles hmotnosti o 5–10 %). Farmakoterapia antiobezitikami je určená pre pacientov s BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Ďalším krokom v liečbe obezity je bariatrická chirurgická liečba, ktorá sa uplatňuje v podobe metabolickej chirurgie (schéma 19.1, s. 200).

Určenie reálnych cieľov pre redukciu hmotnosti zdôrazňuje skôr redukciu zdravotných rizík spojených s obezitou ako výšku poklesu hmotnosti. Odporúčanie normalizácie telesnej hmotnosti pri liečbe obezity je pre väčšinu pacientov s obezitou nereálne (tab. 19.10, s. 191).

### Pripravenosť na „zmenu“ v koncepte manažmentu nadhmotnosti/obezity

V ostatných desaťročiach sa tento päť etapový model zmeny správania používa na hodnotenie pripravenosti jednotlivca zmeniť svoj životný štýl k zdravším formám správania sa. Model poskytuje stratégiu na usmernenie jedinca v jednotlivých fázach zmien.

**Fáza prekontemplácie** – jedinec nie je pripravený a ani nemá v úmysle v dohľadnej dobe podniknúť kroky



v zmene životného štýlu, v redukcii hmotnosti. Vo všeobecnosti si nie je vedomý, že jeho správanie je problematické. Môže byť pesimistický, pokiaľ ide o jeho schopnosť absolvovať zmeny, popiera negatívne účinky jeho existujúceho životného štýlu, selektívne filtruje informácie, ktoré mu pomáhajú potvrdiť jeho rozhodnutie, že nebude robiť žiadne zmeny.

**Fáza kontemplácie** – jedinec síce uvažuje o zmene, ale stále ešte nie je pripravený. Uvedomuje si, že jeho správanie je problematické, začína zvažovať klady a zápory, náklady a prínosy plynúce z pokračovania alebo zmeny jeho súčasného životného štýlu. Mnohí ostávajú v kontemplačnej fáze dlhé roky.

**Fáza pripravenosti na zmenu** – jedinec má v úmysle podniknúť kroky v najbližšej budúcnosti (spravidla do dvoch týždňov) smerom k zmene alebo úprave správania sa. Je pripravený na zmenu a potrebuje poradenstvo, sociálnu podporu a pomoc.

Vo fáze aktívnej zmeny jedinec podniká konkrétne kroky na úpravu problematického správania, zmenu životného štýlu alebo na získanie nového, zdravého správania sa. Jedinci v tejto fáze sú vystavení najväčšiemu riziku recidívy, vyžadujú poradenstvo zamerané na zabránenie relapsu.

Jedinec v **udržiavacej fáze** dodržiava novo nadobudnuté zvyklosti najmenej šesť mesiacov a snaží sa zabrániť recidíve. Toto je fáza úspešnej, dlhodobej a potenciálne trvalej zmeny životného štýlu, trvá spravidla od šiestich mesiacov až po celý život.

Jedinec môže v ktorejkoľvek fáze opustiť špirálu zmeny – ak tak urobí, dostane sa do nechcenej **šiestej fázy recidívy – relapsu**, t. j. návrat k starým vzorom správania sa, začne opäť priberať na hmotnosti. Avšak aj vo fáze relapsu to mnohí jedinci nevzdávajú, ale pripravujú sa na reštart zmeny. Mnohí ľudia sa dokážu poučiť z vlastných chýb a pri ďalšom pokuse (môže byť úspešný) zabrániť relapsom.

Zhodnotiť, v akej fáze pripravenosti na zmenu sa pacient nachádza, pomôže jednoduchý 4-otázkový dotazník s následným vyhodnotením (tab. 19.11, s. 191).

Ideálne je, aby pacient do špecializovanej ambulancie prichádzal už vo fáze pripravenosti na zmenu.

## 19.9.1 Diéta, fyzická aktivita a behaviorálna terapia

### 19.9.1.1 Diétoterapia

Diétoterapia patrí k základným liečebným prístupom v liečbe obezity. Primárnym cieľom je navodenie negatívnej energetickej bilancie (výdaj energie prevažuje nad príjmom energie), pri dostatočnom krytí fyziologických potrieb bielkovín, esenciálnych aminokyselín, mikro-nutrientov (vitamíny, minerály, stopové prvky). Pre liečbu obezity je mimoriadne dôležité, aby zmeny vo výžive boli pre pacienta dlhodobo akceptovateľné a nevedli k návratu k nežiaducim stravovacím návykom. Diétne odporúčania majú byť jednoduché, jednoznačné a praktické. Cieľom je zaviesť stabilné stravovacie zvyklosti, znížiť kvantitu a zlepšiť kvalitu konzumovaného jedla. Individu-

alizáciu diétnej liečby nám v prvom priblížení umožní zhodnotenie nutričného stavu, vrátane podrobnej analýzy jedálneho lístka pacienta.

Každý pacient s nadhmotnosťou/obezitou má absolvovať liečebnú výživu (LV) v režime medicínskej nutričnej liečby (MNT), ktorá je vykonávaná certifikovanou osobou v odbore liečebná výživa (lekár dietológ/diabetológ, asistent výživy, absolvent odboru výživy ľudí s potrebnou klinickou ambulatnou praxou najmenej 3 roky). V prvom polroku po stanovení diagnózy nadhmotnosti/obezity je potrebných 6 sedení, v ďalšom polroku 3 sedenia (1 sedenie za 2 mesiace), v druhom roku minimálne 4 sedenia za rok. V prípade relapsu ochorenia (+ 5 % hmotnosti) zvyšujeme počet sedení na 1 mesačne až do stabilizácie stavu. Náplň diétneho manažmentu obezity/diabezity v priebehu prvého roka sumarizuje tab. 19.12, s. 192.

Každý pacient pri určení diagnózy obezity (nadhmotnosti) by mal dostať univerzálnu informáciu o racionálnom stravovaní. Je potrebné obmedziť energetický príjem z tukov tak, aby tvorili maximálne 30 % celkového denného energetického príjmu a posúvali sa od nasýtených mastných kyselín (MK) smerom k nenasýteným MK. V rámci racionálneho stravovania je potrebné zvýšiť príjem zeleniny, ovocia, celozrnných obilnín a cereálií, orechov a semien, obmedziť príjem jednoduchých sacharidov (monosacharidov a disacharidov), zvýšiť konzumáciu rýb (tab. 19.13, s. 192).

Vhodnou metódou na určenie správnej energetickej hodnoty diéty je vyšetrenie pokojového energetického výdaja pomocou nepriamej kalorimetrie po celonočnom hladovaní a pokoji (väčšinou iba špecializované pracoviská). Avšak na výpočet môžeme použiť aj Harrisovu-Benedictovu rovnicu (tab. 19.14, s.192). Pokojový energetický výdaj tvorí asi 65 % celkového výdaja energie, 10 % tvorí strava a 25 % fyzická aktivita.

Typy vyživovacích vzorcov vhodných na medicínsku nutričnú liečbu pacienta s obezitou alebo diabezitou uvádza tab. 19.15, s. 193.

Najrozšírenejšou redukčnou diétou je hypokalorická nutrične vyvážená diéta založená na miernej kalorickej reštrikcii, väčšinou sa kalorická reštrikcia hýbe okolo 2,5 MJ (600 kcal) denne. Sumarizácia typov základných redukčných diét je uvedená v tab. 19.16, s. 193.

Najčastejšie indikujeme diéty s energetickým obsahom 5–5,8 MJ (1 200–1 400 kcal) pre ženy a 6,8 MJ (1 600 kcal) pre mužov s ľahkou fyzickou aktivitou. Napriek obmedzeniu energetického príjmu, tento typ diéty zabezpečuje pokrytie fyziologických potrieb esenciálnych živín (bielkovín, polynenasýtených MK, minerálov a vitamínov).

Otázka výhod prevažne sacharidových alebo tukových nízkoenergetických diét je stále otvorená. Dôležité je, aby v prípade sacharidových diét boli uprednostňované polysacharidy a jednoduché sacharidy boli limitované pod 10 % denného energetického príjmu. V prípade vysokotukových diét musíme preferovať zdroje mononenasýtených MK  $\omega$ -3 :  $\omega$ -6 MK v pomere 1 : 4.

Energetický obsah nízkoenergetickej diéty (Low Calorie Diet – LCD) je medzi 3,4–5,0 MJ (800–1 200 kcal) na



deň. Pristupujeme k nim, pokiaľ pacient nereaguje dostatočne na diétu s miernou kalorickou reštrikciou a zo zdravotných dôvodov je potrebná ďalšia redukcia hmotnosti. Pri tejto kalorickej hodnote stravy nedokážeme dlhodobo uspokojivo hradiť všetky požadované nutrienty, vrátane bielkovín. Preto sa pri tomto type diéty dopĺňajú 1–2 jedlá denne náhradou jedla s presne definovaným zložením.

Veľmi prísne nízkokalorické diéty (Very Low Calorie Diets – VLCD) nie sú indikované v prvej línii diétnej intervencie. Denný energetický obsah sa hýbe pod 3,4 MJ (800 kcal), najčastejšie v rozmedzí 1,7–2,5 MJ (400–600 kcal). Obvykle nie sú schopné zaistiť jedlom prísun odporúčanej dennej dávky bielkovín, vrátane esenciálnych aminokyselín, minerálov, vitamínov a stopových prvkov pri minimálnom obsahu tukov. Existujú vo forme koktailov alebo práškových zmesí, ktorými pacienti nahrádzajú jednotlivé denné jedlá. Stále ostávajú označované ako kontroverzné vzhľadom na ich bezpečnosť a dlhodobý efekt. Medicínsky sú indikované (ak zlyhali iné diétne postupy) u starostlivo selektovaných pacientov s BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, špeciálne, ak sú prítomné komorbidity, a pacientov, u ktorých je nevyhnutný rýchly pokles hmotnosti. Dlhodobá VLCD má byť realizovaná pod dohľadom odborníka. Okrem týchto typov diét existujú aj diéty podporujúce chirurgickú liečbu obezity (diéta pri bandáži žalúdka, diéta pri malabsorpčných operáciách), ktoré taktiež patria do rúk odborníka.

Pred odporúčaním akejkoľvek z uvedených diét by mal indikujúci lekár poznať rodinnú anamnézu pacienta, detekovať genetickú predispozíciu k obezite, poznať vývoj telesnej hmotnosti pacienta, identifikovať pokusy o redukciu hmotnosti a ich úspešnosť, identifikovať stravovacie zvyklosti, energetický obsah a skladbu prijímanej potravy. Pacient by mal byť poučený o nutnosti vážiť jedlo a potraviny (aspoň na začiatku) kvôli správne posúdeniu veľkosti porcie. Je potrebné pacientovi vysvetliť, že zapisovanie skonzumovaného jedla má svoje miesto v učení a sebakontrolu príslušnej diéty. Tieto záznamy umožňujú upravovať príjem potravy podľa potreby. Najlepšie je sledovať 3-dňový až 7-denný záznam príjmu potravy, čoho súčasťou je vždy minimálne jeden víkendový deň. Základom je pestrá strava, ako z hľadiska príjmu všetkých ochranných látok, tak aj z hľadiska „zriadenia“ koncentrácií kontaminujúcich látok. Pacientovi je potrebné vysvetliť, aká je optimálna rýchlosť poklesu hmotnosti (0,5–1,0 kg/týždeň v priebehu prvých 3–6 mesiacov liečby) a aké sú reálne ciele úbytku hmotnosti. Komplianciu pacienta s diétou musíme kontrolovať pravidelne, ideálne 1-krát za mesiac. Veľmi dôležité sú kontroly v období ustálenia hmotnosti po redukcii hmotnosti o 10 % (fáza plateau), kedy často dochádza ku strate motivácie u pacienta.

### 19.9.1.2 Pohybová aktivita

Riziko vzniku obezity a s ňou súvisiacich chronických ochorení negatívne ovplyvňuje naša nízka fyzická aktivita a sedavý spôsob života. Veľký význam v prevencii i liečbe obezity má bežná pohybová aktivita počas dňa,

prerušovanie sedavých aktivít a pravidelný, dostatočne intenzívny pohyb, [tab. 19.17–19](#), s. 193–194).

## Diagnostika pohybovej aktivity

### Monitorovanie pohybovej aktivity a parametrov fyzickej zdatnosti

**Sedavé správanie** definujeme pomocou SITT (Sedentary behavior frequency, Interruptions, Time, Type): definujeme frekvenciu (počet sedavých epizód) a pravidelnosť prerušovania sedavého správania, čas strávený sedavou aktivitou, napr. sledovaním televízie, prácou s počítačom a typ sedavej aktivity. Z hľadiska odporúčaní pre pacienta je potrebné upozorňovať na dôležitosť prerušovania sedavého správania minimálne každú hodinu krátkymi epizódami pohybovej aktivity s miernou a vyššou intenzitou, čo sa spája s poklesom viscerálneho tuku (redukcia obvodu pásu) a so zlepšením kardiometabolického zdravia. Tento efekt nie je závislý od celkového času stráveného sedavými aktivitami ani od času venovaného pohybu so strednou alebo vysokou intenzitou.

**Objem a intenzitu habituálnej/každodennej pohybovej aktivity dokážeme objektívne merať** pomocou inteligentných technológií, ktoré zaznamenávajú objem (krokometry) a dynamiku pohybovej aktivity (akcelerometre, fit náramky, športové hodinky s GPS, mobilné telefóny). V ideálnom prípade by sa mali objektívne údaje o pohybovej aktivite dostať pomocou telemedicínskych prístupov do rúk lekára/odborníka, a umožniť tak efektívnu komunikáciu a individualizáciu programu pohybovej aktivity.

### Potreba motivácie a adhérencie pacienta k programu pohybovej aktivity

Cieľom je zdefinovať parametre pohybovej aktivity potrebné na zostavenie individualizovaných pohybových programov, napríklad podľa odporúčaní ACSM (American College of Sports Medicine). Rovnako dôležitá je aj adhérenca pacienta k pohybovej aktivite a vytvorenie špecializovaných zariadení (resp. využitie už existujúcich zariadení), ktoré budú poskytovať odborne vedené tréningové programy. Pri zostavovaní programu pohybovej aktivity je dôležitá vzájomná spolupráca medzi odborníkom a pacientom. Odborník si s pacientom vytvára terapeutický vzťah založený na empatii a vzájomnej dôvere, pretože pacienta sprevádza a motivuje pri výbere vhodnej pohybovej aktivity, ktorú bude pacient dlhodobo (ideálne celoživotne) terapeuticky/preventívne využívať. Proces preskripcie pohybovej aktivity u pacientov s obezitou, prediabetom alebo DM2T znázorňuje [schéma 19.2](#), s. 200.

### Liečba pohybovou aktivitou

Aeróbne cvičenie (vytrvalostný tréning) je dôležitý pre zvýšenie kardiorespiračnej aeróbnej fyzickej zdatnosti (maximálna aeróbna kapacita –  $VO_{2max}$ ). Vyššia zdatnosť sa spája s nižšou mortalitou na chronické neprenosné ochorenia. Dôležité je postupné zvyšovanie objemu a intenzity aeróbnej pohybovej aktivity. Zčať možno s akumulou-

vanou dennou dávkou 30 minút aktivity s nízkou intenzitou, ktorú možno rozdeliť na dva 15-minútové, alebo tri 10-minútové intervaly. Pri nízkej intenzite záťaže by nemalo dochádzať k respiračnému diskomfortu. Tepová frekvencia by sa mala pohybovať medzi 40–60 % maximálnej individuálnej tepovej frekvencie (Heart Rate – HR<sub>max</sub>). Objem aeróbnej aktivity by sa mal v priebehu 6 týždňov zvýšiť na 60 minút a postupne je možné zvyšovať aj intenzitu záťaže. Vyššia intenzita pohybovej aktivity má výraznejší adaptačný efekt, výraznejšie zvyšuje kardiorespiračnú zdatnosť a významnejšie znižuje kardio-metabolické riziko. Aeróbne aktivity s vysokou intenzitou (> 60–80 % HR<sub>max</sub>) sa odporúčajú len pacientom s primeranou zdatnosťou, a to len pod dohľadom skúseného trénera.

Silový tréning – posilňovanie zvyšuje svalovú silu, hmotu i dynamiku/rýchlosť svalovej kontrakcie. Sila a hmotnosť svalov sa spravidla zvyšuje pri aktivite s vyššou záťažou, ktorá by mala už na začiatku tréningového procesu dosahovať aspoň 50 % maximálnej sily (jednorazového maxima). Záťaž v tejto fáze by však nemala byť > 80 % jednorazového maxima. Pri takejto záťaži by mal pacient vykonať v jednej sérii 8–12 opakovaní. Minimálne v iniciálnej fáze silového tréningu je dôležitá podpora a vedenie skúseného trénera či fyzioterapeuta. Na úvod možno uskutočniť 1–2 série po 10–12 cvikoch so zameraním na správnosť ich vykonania. V úvodných 4–6 týždňoch postačuje vykonávať po jednej sérii z každého cviku na veľké svalové skupiny. U začiatočníkov môže aj relatívne malý objem silových cvičení viesť k významným pozitívnym zmenám. V priebehu ďalších 4–6 týždňov je možné zvýšiť počet sérií pre každú svalovú skupinu na 2–3. Pacienti by mali vykonávať 2–3 tréningy do týždňa. Dôležité je pritom progresívne zvyšovanie záťaže.

Zdravotné cvičenia, dychové cvičenia, špeciálne cvičenia (tai-chi, joga) zmiernujú bolesť, pomáhajú nastaviť duševnú a fyzickú rovnováhu, svalovú harmóniu a odstrániť nerovnováhu pri držaní tela. Sú vhodným doplnkom aeróbne-silového pohybového programu, ktorý zlepšuje flexibilitu, avšak nedokáže nahradiť účinky aeróbného alebo silového tréningu, v zmysle integrovanej adaptačnej odpovede organizmu na fyzickú záťaž, ktorá sa spája so zvýšením kardiorespiračnej zdatnosti, svalovej sily, metabolizmu glukózy či endokrinnnej aktivity svalov (tab. 19.19, s. 194). V tab. 19.21, s. 195, je zosumarizovaná stratégia na zvýšenie motivácie a adhérence k programu pohybovej aktivity pri prvom stupni pripravenosti.

Postup pri zostavovaní programu pohybovej aktivity je uvedený v tab. 19.20, s. 194.

### 19.9.1.3 Kognitívno-behaviorálna terapia

Kognitívno-behaviorálna terapia (KBT) vychádza z teórie učenia a jej cieľom je navodiť žiaduce zmeny v nevhodnom chovaní, myslení alebo emóciách. Pri terapii obezity musíme v prvom rade jasne a konkrétne diagnostikovať problém, na ktorý bude nadväzovať vhodný terapeutický plán a použitá technika (keď chceme ovplyvňovať

chovanie – behaviorálne techniky, myslenie – kognitívne techniky, emócie – techniky na zvládanie emócií). Zákklady a princípy KBT sú rozobrané v početných odborných publikáciách.

KBT v zmysle modifikácie stravovacích a pohybových zvyklostí sa vykonáva buď individuálne alebo častejšie skupinovo, vykonáva ju psychológ v rozsahu 3 sedení 1-krát do mesiaca, následne 1 sedenie každých 6 mesiacov. Používa sa hlavne u osôb s nadhmotnosťou a ľahších stupňov obezity, u obéznych osôb s ťažším stupňom obezity kombinujeme KBT s ďalšími prístupmi (nízkenergetické diéty, farmakoterapia, bariatricko/metabolická chirurgia) v spolupráci so špecialistom venujúcim sa maňazmentu obéznych jedincov.

Lekár obvykle nemá čas vykonávať túto terapiu, avšak môže pacientovi odporučiť komerčné alebo nekomerčné skupiny zamerané na redukciu hmotnosti. Lekár má pacientovi poskytnúť objasnenie princípov tejto liečby.

### 19.9.2 Farmakologická liečba obezity

Farmakologická liečba obezity je odporúčaná u pacientov s BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> alebo u pacientov s BMI 27,0–29,9 kg/m<sup>2</sup> so súčasným výskytom komorbidít (artériová hypertenzia, DM2T, dyslipidémia, syndróm spánkového apnoe), ktoré nie sú kontraindikáciou podávania príslušného medikamentu, po zlyhaní základnej diétny, režimovej a behaviorálnej liečby s cieľom zvýšiť komplianciu pacienta a udržať dosiahnutý pokles hmotnosti. Základné princípy liečby antiobezitikami sú zhrnuté v tab. 19.22, s. 195.

V súčasnosti je v USA na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválených FDA (Food and Drugs Administration) 5 liekov: orlistat (1997), fentermín/topiramát ER (2012), naltrexón SR/bupropión SR (2014) a liraglutid 3,0 mg (2014). Vo februári 2020 bol lorkaserín (selektívny agonista 5HT<sub>2c</sub> serotonínových receptorov) na základe odporúčania FDA stiahnutý z amerického trhu (zvýšený výskyt rakoviny v bezpečnostných klinických štúdiách). V júni 2021 bol FDA schválený na chronickú liečbu obezity ďalší agonista GLP<sub>2</sub>-receptorov – semaglutid v dávke 2,4 mg. V EÚ sú schválené 3 lieky na chronickú liečbu obezity: orlistat (1997), kombinácia naltrexón SR/bupropión SR (marec 2015) a liraglutid 3,0 mg (2015), avšak reálne na Slovensku máme k dispozícii iba kombináciu naltrexón SR/bupropión SR (tab. 19.23, s. 195). Všetky uvedené farmaká mali v rámci svojho rozsiahleho klinického programu realizované štúdie u obéznych diabetikov aj nediabetikov (tab. 19.24 a tab. 19.25, s. 196).

#### 19.9.2.1 Naltrexón SR/bupropión SR a liraglutid 3,0 mg

Od októbra 2016 máme pre chronickú liečbu obezity na Slovensku k dispozícii centrálne pôsobiace antiobezitikum s duálnym mechanizmom účinku, ktoré obsahuje dve účinné látky: naltrexón SR a bupropión SR (sustained release, tab. 19.26, s. 197). Tieto dve látky používame dlhodobo na liečbu depresí a odvykania od fajčenia (bupropión) a na liečbu závislosti na alkohole a opioidoch (naltrexón). Na chronickú liečbu obezity nemáme doposiaľ k dispozícii liraglutid 3,0 mg (tab. 19.27, s. 197).

### 19.9.2.2 Farmakoterapia obézneho diabetika 2. typu

Zásady terapie antidiabetikami, konkomitantnou liečbou a antiobezitikami u obéznych diabetikov 2. typu sumariuje [tab. 19.28](#), s. 198.

Vplyv antidiabetickej liečby na hmotnosť uvádza [tab. 19.29](#), s. 198.

### 19.9.3 Bariatrická/metabolická chirurgia

Ďalším krokom v manažmente obézneho pacienta je bariatrická/metabolická liečba obezity. Bariatrická/metabolická (B/M) chirurgia sa stáva veľmi účinným spôsobom manipulácie fyziologických mechanizmov, výhodou je, že ju môžeme (aj musíme) kombinovať s ďalšími možnosťami terapie obezity. U vhodne vyselektovaných pacientov s vôľou zmeniť svoj životný štýl táto operácia dáva možnosť návratu do normálneho života s významným dopadom na ich zdravotný stav a kvalitu života.

Chirurgická liečba obezity by sa mala indikovať v centrách pre diagnostiku a liečbu obezity (lekár zaoberajúci sa obezitou, bariatrický chirurg, výživový špecialista, psychológ). Nevyhnutým predpokladom úspešnosti chirurgickej liečby je dodržiavanie diétného režimu pacientom a následne dlhodobé sledovanie lekárom zaoberajúcim sa obezitou.

Výsledky na Slovensku realizovaných metabolických operácií sú v zhode s medzinárodnými štúdiami a ukazujú na významné zlepšenie až normalizáciu glykémie, dyslipidémie, ako aj artériovej hypertenzie u väčšiny pacientov, ktorí absolvovali tento chirurgický výkon ([tab. 19.29–31](#), s. 198–199).

#### 19.9.3.1 Bariatrická/metabolická chirurgia u obéznych diabetikov 2. typu

V súčasnosti máme k dispozícii veľa dôkazov, ktoré poukazujú na efekt bariatrických operácií u diabetikov 2. typu. „Antidiabetický“ impakt bariatrických procedúr je výsledkom nielen redukcie príjmu potravy a hmotnosti, ale aj ďalších prídavných od hmotnosti nezávislých známych i menej známych mechanizmov (neuroendokrinných mechanizmov, [schéma 19.3](#), s. 201).

Ďalším krokom v manažmente obézneho pacienta je bariatrická/metabolická liečba obezity. Bariatrická/metabolická (B/M) chirurgia sa stáva veľmi účinným spôsobom manipulácie fyziologických mechanizmov, výhodou je, že ju môžeme (aj musíme) kombinovať s ďalšími možnosťami terapie obezity. U vhodne vyselektovaných pacientov s vôľou zmeniť svoj životný štýl táto operácia dáva možnosť návratu do normálneho života s významným dopadom na ich zdravotný stav a kvalitu života.

Chirurgická liečba obezity by sa mala indikovať v centrách pre diagnostiku a liečbu obezity (lekár zaoberajúci sa obezitou, bariatrický chirurg, výživový špecialista, psychológ). Nevyhnutým predpokladom úspešnosti chirurgickej liečby je dodržiavanie diétného režimu pacientom

a následne dlhodobé sledovanie lekárom zaoberajúcim sa obezitou.

Výsledky na Slovensku realizovaných metabolických operácií sú v zhode s medzinárodnými štúdiami a ukazujú na významné zlepšenie až normalizáciu glykémie, dyslipidémie, ako aj artériovej hypertenzie u väčšiny pacientov, ktorí absolvovali tento chirurgický výkon ([tab. 19.29–31](#), s. 198n). Tieto zistenia viedli v obrovskom posune v myslení, z bariatrickej chirurgie sa stala metabolická chirurgia. Pod pojmom metabolická chirurgia rozumieme elektívnu operačnú liečbu na tráviacom trakte, ktorá vedie k zlepšeniu, v ideálnom prípade až k vymiznutiu metabolických komplikácií obezity, primárne k zlepšeniu alebo až ku remisii DM2T. Algoritmus pre B/M chirurgiu u diabetikov 2. typu sumarizuje [schéma 19.4](#), s. 201.

### 19.9.4 Telemedicína

V dôsledku pandémie COVID-19 sme sa v snahe pomôcť v pokračujúcom manažmente obezity (konzultácie pacientov s lekármi) začali sústrediť na telemedicínu. Telemedicína (TM) sa definuje ako spôsob poskytovania služieb zdravotnej starostlivosti (ZS), pri ktorej je rozhodujúcim faktorom vzdialenosť medzi pacientom a poskytovateľom ZS (lokálna nedostupnosť takto špecializovanej ZS). V súčasnosti existuje na Slovensku i vo svete veľká potreba online intervenčných programov zameraných na podporu znižovania a dlhodobej kontroly nadmernej telesnej hmotnosti u pacientov s obezitou. Skúsenosti posledných rokov potvrdili, že online behaviorálne intervenčné programy poskytované formou dištančného poradenstva môžu byť rovnako efektívne ako prezenčne poskytované intervencie, a to najmä z hľadiska psychologického a nutričného poradenstva. Viacero randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT) potvrdilo veľmi dobré výsledky komplexnej obezitologickej starostlivosti u pacientov s nadmernou telesnou hmotnosťou, sprostredkované formami telemedicíny. Telemedicína znižuje riziko prenosu nákazy, ktoré je u obéznych jednotlivcov veľmi vysoké. K dispozícii už máme aj publikácie, ktoré sumarizujú pravidlá pre vedenie telekonzultácií ([tab. 19.32–34](#), s. 199–200).

### 19.10 Záver

Lekári sú zodpovední za rozpoznanie obezity ako choroby a majú pomôcť obéznyim pacientom s primeranou liečbou. Liečba má byť založená na princípoch správnej klinickej praxe (Good Clinical Practice – GCP) a liečbe založenej na dôkazoch (EBM).

Obezita je chronické, progredujúce, relapsujúce ochorenie. Komplexná liečba obezity musí byť chronická a celoživotná, zameraná nielen na redukciu, ale aj na prevenciu nárastu hmotnosti po redukcii hmotnosti. Jej úlohou je udržať dohľad nad liečbou chronických kardiometabolických (DM2T, KVO) ako aj mechanických ochorení asociovaných s obezitou.

**Tab. 19.1 | Klasifikácia telesnej hmotnosti dospelých podľa BMI (WHO 2000)**

klasifikácia	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	riziko súvisiacich úmrtí
podhmotnosť	< 18,5	nízke (narastá však riziko iných zdravotných problémov)
normálna hmotnosť	18,5–24,9	priemerné
nadhmotnosť	≥ 25,0	
preobezita	25,0–29,9	zvýšené
obezita I. stupňa	30,0–34,9	stredné
obezita II. stupňa	35,0–39,9	vysoké
obezita III. stupňa	≥ 40	veľmi vysoké

**Tab. 19.2 | Rozloženie telesného tuku – obvod pásu a pomer výška/pás vo vzťahu k riziku rozvoja kardiometabolických komplikácií**

obvod pásu (cm)	norma	zvýšené riziko	vysoké riziko
muži	< 94	94–102	> 102
ženy	< 80	80–88	> 88
pomer výška/pás	< 0,5	0,5–0,6	> 0,6

**Tab. 19.3 | Sumarizácia odporúčaní pre správne meranie obvodu pásu**

praktické odporúčania na meranie obvodu pásu	
pacient	bez vrchného/spodného odevu
	v stojí s chodidlami 12–15 cm od seba, s hmotnosťou rozloženou rovnomerne na obidve nohy
	uvoľnený
	počas merania vo výdychu
lekár/sestra	obvod pásu meriame v polovici vzdialenosti medzi spodným okrajom dolného rebra a horným okrajom panvovej kosti bez kompresie brucha krajčírskym metrom
	krajčírsky meter prikladáme v horizontálnej rovine, podobne ako opasok, paralelne s podložkou
	odporúča sa, aby merajúci pri meraní sedel
	je vhodné a praktické zaznamenať si pre každého pacienta výšku, v akej sa obvod pásu meria – pri takomto individualizovanom prístupe sa zlepši reprodukovateľnosť prospektívne opakovaných meraní

**Tab. 19.4 | Skupiny populácie s vyšším rizikom rozvoja nadhmotnosti/obezity**

**pozitívna rodinná anamnéza** (obézní rodičia alebo príbuzní) – deti obéznych rodičov sú často obézne, príčinou sú v podstatnej miere stravovacie a pohybové zvyklosti (60 %)

**ženské pohlavie** – puberta, gravidita, dojčenie, menopauza, senium

osoby užívajúce **lieky zvyšujúce riziko priberania na hmotnosti**

osoby, ktoré nedávno **prestali fajčiť**

osoby s **nižším vzdelaním, s nižším príjmom**

**Tab. 19.5 | Špecifická anamnézy u pacienta s nadhmotnosťou/obezitou**

<b>dôležité zložky anamnézy</b>
etnicita
pôrodná hmotnosť, hmotnosť v detstve a adolescencii, vek pri vzniku obezity
rodinná anamnéza zameraná na obezitu a jej komorbidity
nutričná anamnéza:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pravidelnosť/nepriavidelnosť v jedle, konzumácia raňajok, identifikácia hlavného jedla v priebehu dňa, frekvencia jedál počas dňa, príjem jedla v noci (nočné smeny), chuťové preferencie, pocity hladu, stravovanie počas psychogénneho stresu</li> <li>▪ dostupnosť stravy (ekonomické, časové hľadisko)</li> <li>▪ prítomnosť potravinovej intolerancie, alergie</li> <li>▪ praktikovanie špecifických diét alebo alternatívnych smerov vo výžive</li> <li>▪ možná prítomnosť porúch stravovania (bulímia, chvatné nadmerné jedenie, nočný syndróm prejedania sa)</li> </ul>
depresia a iné poruchy nálady
pohybová inaktivita, sedavý životný štýl
genetické vplyvy
lieky:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antipsychotiká: fenotiazín, olanzapín, klozapín, risperidon; lítium</li> <li>▪ antiepileptiká: gabapentín, valproát sodný, karbamazepín; steroidy</li> <li>▪ antidiabetiká</li> <li>▪ antihypertenzíva: betablokátory, alfa1-blokátory</li> <li>▪ antihistaminiká</li> </ul>
endokrinné abnormality
gynekologická anamnéza:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ menarché, pravidelnosť cyklu, ťažkosti s otehotnením</li> <li>▪ prírastok hmotnosti počas gravidity, gestačný DM, preeklampsia, hmotnosť detí, vrodené vývojové vady u detí, doba dojčenia, vývoj hmotnosti po ukončení laktácie</li> <li>▪ hormonálna antikoncepcia, vývoj hmotnosti s súvislosťou jej užívaním, ev. zmenou</li> <li>▪ vývoj hmotnosti s nástupom menopauzy</li> </ul>
andrologická anamnéza:
prítomnosť symptómov hypogonadizmu, erektilnej dysfunkcie
psychosociálne faktory:
napr. úmrtie blízkeho človeka, nástup do nového zamestnania, vstup do manželstva, chronický stres, prekonané choroby, prerušenie fajčenia, návyk na alkoholické nápoje atď
terapeutické metódy manažmentu obezity (vrátane bariatrickej/metabolickej chirurgie), s akým úspechom boli doteraz použité, doba udržania redukcie hmotnosti
zdravotné následky obezity
očakávaná a motivácia pacientov

**Tab. 19.6 | Sumarizácia fyzikálneho vyšetrenia pacienta s nadhmotnosťou/obezitou**

<b>fyzikálne vyšetrenie</b>
výška a hmotnosť (BMI), obvod pása
krvný tlak (primeraná šírka manžety)
pulz
kardiovaskulárne ochorenia: zlyhávanie srdca, poruchy srdcového rytmu, pľúcna hypertenzia
respiračné ochorenia: cyanóza, dušnosť, hypoventilačný syndróm
reumatologické ochorenia, ochorenia pohybového aparátu: deformity kĺbov, poruchy hybnosti končatín, chrčtice
endokrinné abnormality: strie, cushingoidný habitus, štítna žľaza, hirsutizmus, gynekomastia
kožné ochorenia: akné, psoriáza, furunkulóza, intertrigo, mykóza
dolné končatiny: chronická žilová nedostatočnosť, lymfedém



**Tab. | 19.7 Minimálne požiadavky na laboratórne a pomocné vyšetrenia**

laboratórne a pomocné vyšetrenia	
glykémia nalačno	
lipidové spektrum (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglyceroly a LDL-cholesterol výpočtom alebo meraný priamo)	
kyselina močová	
urea, kreatinín	
pečeňové testy (AST, ALT, GMT, ALP, bilirubín)	
iontogram (Na, K, Cl)	
TSH	
vitamín D, kalcium, P, Fe	
krvný obraz	
moč chemicky	
kľudové EKG	
HbA <sub>1c</sub> , OGTT, inzulinémia, index IR-HOMA, kortizol v plazme	
echo-EKG, USG abdomenu, gastroezofagoscopia, vyšetrenie v spánkovom laboratóriu	
spirometria	
psychologické vyšetrenie, diatonically na chovanie pri konzumácii jedla, skóre depresie	
hodnotenie 3- až 7-dňového záznamu príjmu potravy (súčasťou je vždy minimálne 1 víkendový deň), dotazník na preferencie jedla, anamnéza príjmu potravy	
dotazník pohybovej aktivity, výpočet násobkov RMR, pulzometer, šport-tester, monitorovanie pohybovej aktivity: akcelerometer, krokomer, aplikácia v mobile, fit náramky	
nepriama kolorimetria	

**Tab. 19.8 | Prehľad metód zameraných na analýzu zloženia tela**

analýza zloženia tela a antropometrické metódy	
priame metódy merania	na mŕtvom tele, klinicky nepoužiteľné
nepriame štandardné metódy	<b>DEXA</b> (röntgenová absorpciometria) a <b>DPA</b> (duálna protónová absorpciometria) sú schopné rozlíšiť aj minimálne zmeny medzi telesným tukom a netukovou hmotou; obe metódy sú veľmi presné, pre pacienta nenáročné, ale sú vysoko finančne a technicky náročné, vyšetrowaný je vystavený ožarovaniu
	<b>celotelová denzitometria</b> sa najčastejšie vykonáva pomocou podvodného váženia, závisí však od aktuálnej hydratácie jedinca, ktorá ovplyvňuje denzitu beztukovej hmoty; nevýhodou je diskomfort spôsobený ponáraním jedinca pod vodnú hladinu
	<b>hydrometria</b> (meranie celkovej telesnej vody) sa vykonáva dilučnou izotopovou metódou, vyšetrowaný je vystavený expozícii rádioaktivity, čo významne obmedzuje využitie tejto metódy
	<b>meranie celkového telesného draslíka</b> sa vykonáva izotopovou dilučnou metódou, pri ktorej sa stanovuje rádioaktívny izotop <sup>40</sup> K v beztukovej telesnej hmote; ide o veľmi finančne náročnú metódu
	<b>CT</b> (výpočtová tomografia) vyšetrenie má vysokú finančnú náročnosť a expozíciu vyšetrowaného röntgenovému žiareniu
nepriame antropometrické metódy	<b>MRI</b> (zobrazenie magnetickou rezonanciou) je finančne náročná metóda, stále ešte nedostatočne dostupná
	<b>hmotnosť, výška, BMI, obvod pásu, pomer pás/boky, pomer pás/výška</b>
	<b>SAD</b> (sagitálny abdominálny rozmer) sa vyšetruje pomocou pelvimetra: na konci expíria meriame vzdialenosť medzi prednou brušnou stenou a chrbtom v strednej čiare horizontálne vo výške L4/5 u vzpriamene stojacej osoby
	<b>vyšetrowanie kožných rias</b> (kaliperom) nad m. biceps, m. triceps, subskapulárne a suprailicky, hodnotíme jednoduchý súčet nameraných hodnôt a hodnoty porovnávame v čase, na orientačné vyšetrenie postačujú dve podkožné riasy – subskapulárna a nad m. triceps, ich pomer sa nazýva index centrality
	<b>BIA</b> (bioelektrická impedancia) je najčastejšie používanou metódou na meranie obsahu tukového tkaniva

**Tab. 19.9 | Diferenciálna diagnostika príčin obezity**

obezita	charakteristika
bežná obezita (polygénovo podmienená obezita)	> 90 % všetkých typov obezity; vzniká interakciou obezitogénneho prostredia a genetickej predispozície
genetické syndrómy sprevádzané obezitou	veľmi zriedkavé dedičné ochorenie, sprevádzané typickým spektrom vrodených chýb (Praderov-Williho syndróm, Bardetov-Biedlov syndróm, Alströmov syndróm, Albrightova hereditárna osteodystrofia, Cohenov syndróm)
monogénovo podmienená obezita	veľmi zriedkavé, vznikajú na podklade mutácie jediného génu a prejavujú sa ťažkou obezitou už v rannom detstve (mutácia génu pre leptín, pre receptor leptínu, kompletný deficit proopiomelanokortínu a mutácia génu pre melanokortín receptor 4)
obezita pri endokrinopatiách	hypotyreóza, Cushingov syndróm, deficit rastového hormónu
obezita pri poškodení CNS	poškodenie centier regulácie príjmu potravy
liekmi navodená obezita	lieky ovplyvňujúce mechanizmy regulácie telesnej hmotnosti alebo diferenciáciu a akumuláciu tuku v tukovom tkanive
obezita podmienená inými faktormi	perzistujúce organické polutanty, neprimeraná doba spánku, adenovírusová infekcia

Tab. 19.10 | Súčasné odporúčania pre liečbu obezity a reálne ciele pre redukcii hmotnosti

liečba	kategória BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
	≥ 25 a < 27	≥ 27 a < 30	≥ 30 a < 35	≥ 35 a < 40	≥ 40
diétne a režimové opatrenia	áno + komorbidity	áno + komorbidity	áno	áno	áno
farmakoterapia		áno + komorbidity	áno	áno	áno
bariatrická/metabolická chirurgia			áno + DM2T (individuálne)	áno + komorbidity	áno
reálny cieľ redukcie hmotnosti	5–10 %	5–10 %	5–15 %	> 20 %	> 20 %

Tab. 19.11 | Dotazník zameraný na pripravenosť na zmenu (A – štyri základné otázky, B – vyhodnotenie fázy pripravenosti na zmenu)

Á – odpoveď na otázku v dotazníku A je áno N – odpoveď na otázku v dotazníku A je nie  
(Prochaska, JO, DiClemente, CC, Norcross, JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. Am Psychol. 1992;47(9):1102–1114. doi:10.1037//0003-066x.47.9.1102)

A					
1	Snažili ste sa v priebehu posledného mesiaca aktívne schudnúť?				Áno
					Nie
2	Snažili ste sa v priebehu posledného mesiaca aktívne zabrániť príberaniu na hmotnosti				Áno
					Nie
3	Uvažujete vážne o snahe schudnúť tak, aby ste v nasledujúcich šiestich mesiacoch dosiahli svoj cieľ?				Áno
					Nie
4	Podarilo sa Vám v priebehu posledných šiestich mesiacov si udržať želanú hmotnosť?				Áno
					Nie
B					
štádium	odpoveď na otázku				komentár
	1	2	3	4	
prekontemplácia	N	N	N		neuvažuje o redukcii hmotnosti v nasledujúcich 6 mesiacoch, pri ďalších stretnutiach treba opakovane zhodnotiť pripravenosť na zmenu
kontemplácia	N	N	Á		vážne uvažuje o redukcii hmotnosti v nasledujúcich 6 mesiacoch, môžeme ho oboznámiť s postupmi pri redukcii hmotnosti
pripravenosť na zmenu	áno na otázku 1 alebo 2			N	aktívne sa snažil schudnúť alebo bol úspešný, ale úspech trval < 6 mesiacov, treba ho povzbudiť, posilniť a poskytnúť ďalšiu podporu
udržiavanie	áno na otázku 1 alebo 2			Á	udržal si svoj úbytok hmotnosti najmenej 6 mesiacov, treba ho povzbudiť, posilniť všetky zmeny, ktoré dosiahol a dlhodobo udržiava

**Tab. 19.12 | Náplň diétného manažmentu v prvom roku po stanovení diagnózy nadhmotnosti/obezity**

prvých 6 mesiacov	1. sedenie	<b>nutričná anamnéza:</b> sociálne podmienky, ekonomické možnosti diéty, zistenie motivácie pacienta pre manažment redukcie hmotnosti <b>nutričné vyšetrenie:</b> stanovenie telesného zloženia, stanovenie antropometrických parametrov, stanovenie bazálneho energetického výdaja pre kalkuláciu energetickej hodnoty diéty a nastavenie fyzickej aktivity, zisťovanie komorbidít limitujúcich diétnu intervenciu a fyzickú aktivitu
	2. sedenie	<b>stanovenie energetickej denzity a pomeru makroživín</b> na poklade analýzy 3- až 7-dňového záznamu príjmu potravy s ohľadom na prítomné komorbidity zisťovanie a <b>edukácia v základných nutričných pojmoch</b> (definície živín, ich obsah v potravinách, zručnosti a vedomosti v technologickej príprave jedál), dotazník na preferencie jedla, anamnéza príjmu potravy
	3. sedenie	<b>overenie získaných vedomostí</b> o makroživinách, overenie spôsobu ich aplikácie, vytvorenie diétnych alternatív podľa preferencie pacienta: alergény, preferované potraviny <b>vytváranie jedálničkov</b> podľa rôznych nutričných deficitov podľa potrieb pacienta
	4. sedenie	<b>kontrola účinnosti edukácie</b> , hľadanie efektívnych možností zlepšenia diétny intervencie analýzou praktických vedomostí, ktoré pacient nadobudol pri realizácii redukčnej diéty doterajším poradenstvom (tzv. counseling)
	5. sedenie	<b>overenie adherencie k diéte</b> , znalostí o živinách, zložení diéty a improvizácií v životných situáciách: oslava, reštaurácia, dovolenka, konzum alkoholu
	6. sedenie	<b>kontrola účinnosti edukácie</b> , hľadanie efektívnych možností zlepšenia diétny intervencie analýzou praktických vedomostí, ktoré pacient nadobudol pri realizácii redukčnej diéty doterajším poradenstvom (tzv. counseling) <b>overenie adherencie k diéte</b> , znalostí o živinách, zložení diéty a improvizácií v životných situáciách
2. polrok	dispenzárne kontroly raz za 2 mesiace*	<b>overenie získaných návykov</b> , potrebný „update“ diéty a vedomostí i zručností pacienta zaradeného do dispenzárnej starostlivosti
2. rok	dispenzárne kontroly raz za 3 mesiace*	<b>overenie získaných návykov</b> , potrebný „update“ diéty a vedomostí i zručností pacienta zaradeného do dispenzárnej starostlivosti

\* frekvencia podľa potrieb pacienta

**Tab. 19.13 | Racionálna diéta**

potravina	podiel energetického príjmu	poznámka
tuky	≤ 30 % CEP	s najväčším zastúpením mononenasýtených MK $\omega$ -3 : $\omega$ -6 v pomere 1 : 4
bielkoviny	20 % CEP 1–2 porcie zdrojov bielkovín (1 porcia = 80 g chudého mäsa <i>alebo</i> 125 g kuracieho mäsa <i>alebo</i> rýb)	0,8 g bielkoviny/1 kg optimálnej telesnej hmotnosti
zelenina	> 400 g	
ovocie	200 g	
prílohy (cestoviny, zemiaky, knedle, ryža)	polovičné množstvo bežných porcií na obed, večeru 1 pečivo na raňajky	
mliečne výrobky	nízkoťučné 1–2 porcie denne 1 porcia = 200 ml nízkoťučného mlieka <i>alebo</i> jogurtu <i>alebo</i> 30 g syra)	
voľné tuky	10 g na prípravu obeda, večere	
pitný režim	> 2 000 ml	nekalorické tekutiny

CEP – celkového energetického príjmu

**Tab. 19.14 | Výpočet pokojového energetického výdaja podľa Harrisovej-Benedictovej rovnice**

pokojový energetický výdaj	Harrisova-Benedictova rovnica
muži	$66 + (13,7 \times \text{hmotnosť v kg}) + (5 \times \text{výška v cm}) - (6,8 \times \text{vek v rokoch})$
ženy	$655 + (9,5 \times \text{hmotnosť v kg}) + (1,85 \times \text{výška v cm}) - (4,7 \times \text{vek v rokoch})$

**Tab. 19.15 | Typy výživových vzorcov vhodných na medicínsku nutričnú liečbu diabetes mellitus, obezity (diabezity)**

typ diéty	popis	účinky
stredomorská strava	zelenina, strukoviny, orechy, semená, ovocie a celozrnné obilniny, ryby, morské plody, olivový olej, mliečne výrobky a vajcia	redukcia rizika DM2T redukcia HbA <sub>1c</sub> u diabetikov redukcia TAG redukcia rizika KV-ochorení
vegetariánska/vegánska	bezmäsitá strava s obsahom vajec a mliečnych výrobkov/vegán: vylúčené potraviny živočíšneho pôvodu	redukcia rizika DM2T redukcia HbA <sub>1c</sub> redukcia hmotnosti redukcia LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu
nízkotuková	zelenina, ovocie, škroby, zrná, chudé mäso a mliečne výrobky, tuky < 30 %, saturované < 10 % za deň	redukcia rizika DM2T redukcia hmotnosti
prísna nízkotuková	ako vyššie, ale vyšší príjem sacharidov a príjem tukov ~ 10 % denne	redukcia hmotnosti zníženie TK
nízkosacharidová	všetky bielkoviny, zelenina s nízkym obsahom škrobu, tuky, oleje, redukuje obilniny a cukry, príjem sacharidov 26–45 %	redukcia HbA <sub>1c</sub> redukcia hmotnosti zníženie TK redukcia rizika DM2T redukcia TAG zvýšenie HDL-cholesterolu
prísna nízkosacharidová	ako predošlá diéta, obsah sacharidov denne 20–50 g	redukcia HbA <sub>1c</sub> redukcia hmotnosti zníženie TK redukcia rizika DM2T redukcia TAG zvýšenie HDL-cholesterolu remisia DM
DASH diéta (diéta na zastavenie artériovej hypertenzie)	raciálna strava, redukcia obsahu sodíka a energetického príjmu	redukcia rizika DM2T redukcia hmotnosti zníženie TK
paleo diéta	podobná nízkosacharidovej diéte	zmiešané nekonzistentné výsledky

DM – diabetes mellitus TAG – triacylglycerol TK – tlak krvi

**Tab. 19.16 | Typy redukčných diét**

diéta	denný kalorický príjem	poznámky
hypokalorická diéta	ženy: 5–5,8 MJ (1 200–1 400 kcal) muži (s ľahkou fyzickou aktivitou): 6,8 MJ (1 600 kcal)	diéta zabezpečuje pokrytie fyziologických potrieb esenciálnych živín (bielkovín, polynenasýtených MK, minerálov a vitamínov)
nízkokalorická diéta (LCD)	3,4–5 MJ (800–1 200 kcal)	nedokážeme dlhodobo uspokojivo hradiť všetky požadované nutrienty, vrátane bielkovín, doplníme 1–2 jedlá denne náhradou jedla s presne definovaným zložením
veľmi prísna nízkokalorická diéta (VLCD)	< 3,4 MJ (800 kcal) najčastejšie v rozmedzí 1,7–2,5 MJ (400–600 kcal)	existujú vo forme koktailov alebo práškových zmesí, ktorými pacienti nahrádzajú jednotlivé denné jedlá, pod dohľadom odborníka

**Tab. 19.17 | Pohybová aktivita pre zdravie**

pohybová aktivita	minimálne 8 000 krokov/deň
	≥ 30 min stredne intenzívnej vytrvalostnej aktivity ≥ 5 dní/týždeň
	2- až 3-krát/týždeň silové cvičenia
	prerušovanie sedavého správania

**Tab. 19.18 | Príklady pohybovej aktivity s rôznou záťažou**

fyzická aktivita s nízkou záťažou (< 17 kJ/min)	pomalá chôdza (1,5–3,0 km/hod), relaxačné plávanie, nenáročná domáce práce, strečing
fyzická aktivita so strednou záťažou (17–29 kJ/min)	rýchlejšia chôdza (4,5–6,5 km/hod), náročnejšie domáce práce, nenáročná cykloturistika, kondičné cvičenie
fyzická aktivita s vysokou záťažou (> 29 kJ/min)	rýchla chôdza, chôdza do kopca alebo chôdza zo záťažou, bicyklovanie (> 16 km/hod), náročné kondičné cvičenie

Tab. 19.19 | Benefity pohybovej aktivity

krátkodobé (minúty, hodiny, dni)	lepšia kontrola glykémie, zlepšenie citlivosti na inzulín
	krvný tlak (v rámci okamžitej reakcie na záťaž tlak počas záťaže stúpa, ale potom sa dlhšiu dobu – rádo vo niekoľko dní drží na nižších hodnotách)
stredne dlhodobé (týždne)	zlepšený metabolizmus tukových a svalových buniek, väčší podiel mastných kyselín na energetickom metabolizme
	zníženie objemu jednotlivých tukových buniek, zníženie celkového podielu tukového tkaniva a zvýšenie podielu kostrového svalstva na hmotnosti
	zmenšenie obvodu pása, pokles viscerálneho tuku (v brušnej dutine aj v orgánoch)
dlhodobé (mesiace)	zníženie telesnej hmotnosti
	zlepšenie dlhodobej kompenzácie DM2T ( $HbA_{1c}$ )
	zlepšenie dlhodobej kompenzácie krvného tlaku
	zvýšenie fyzickej zdatnosti (hodnotené subjektívne, ale aj $VO_{2max}$ )
	úprava lipidového spektra
	zníženie rizika vzniku kardiometabolických ochorení (ischemická choroba srdca, DM2T), nádorových a neurodegeneratívnych ochorení
	spomalenie procesov súvisiacich so starnutím
zníženie celkovej mortality v súvislosti s vyššou úrovňou fyzickej zdatnosti	

Tab. 19.20 | Postup pri zostavovaní programu pohybovej aktivity

1. krok: zhodnotenie a zvyšovanie pripravenosti na pohybovú aktivitu (fyzická pripravenosť a motivácia)	<b>testovanie fyzickej pripravenosti:</b> kardiovaskulárne zdravie (krvný tlak, EKG, záťažové EKG) test aeróbnej fyzickej zdatnosti ( $VO_{2max}$ ) stanovenie svalovej sily veľkých svalových skupín
	<b>testovanie motivácie</b> (pripravenosti na zmenu): dotazník pripravenosti na zmenu (tab. 17.11, s. 160) validovaný dotazník habituálnej pohybovej aktivity 3-dňový diétny záznam, dotazník potravinovej preferencie
	<b>zvýšenie motivácie</b> (pripravenosti na zmenu)
2. krok: objektívne mapovanie aktívneho a rutinného pohybu a sedavých aktivít	volíme <b>podľa stupňa pripravenosti pacienta</b> na zmenu, jeho osobnostných charakteristík a preferencií
	<b>motiváciu a adhérenciu</b> k programom pohybovej aktivity môžu zvyšovať rozličné prístroje, ktoré zaznamenávajú objem (krokomery) a dynamiku pohybovej aktivity (akcelerometre, fit náramky, športové hodinky s GPS, mobilné telefóny); význam týchto pomôcok závisí od spolupráce pacienta s lekárom/odborníkom, inteligentné technológie môžeme využiť v rámci telemedicínskych prístupov (objektívne monitorovanie pohybovej aktivity pacienta, efektívna komunikácia a individualizácia programu pohybovej aktivity lekárom/odborníkom)
	v ideálnom prípade už pacient <b>kontrolu</b> pohybovej aktivity zo strany lekára/odborníka <b>nepotrebuje</b> , pohyb sa stáva prirodzenou súčasťou jeho života a vynechanie tréningu je mu rovnako nepríjemné ako vynechanie hygienických návykov
3. krok: vytváranie programu pohybovej aktivity	s motivovaným rozhodnutým pacientom vytvárame <b>individualizovaný plán pohybovej aktivity</b> s postupne sa zvyšujúcim objemom a intenzitou
	pri tvorbe programu <b>zohľadňujeme /vyšetrujeme zdravotný stav</b> pacienta (medikácia, kardiovaskulárne a kardiometabolické komorbidity obezity)
	<b>vyšetrujeme aeróbnú zdatnosť</b> , svalovú silu, stav pohybového aparátu a zohľadňujeme osobné preferencie pacienta vo vzťahu k špecifickému typu pohybovej aktivity a k intenzite plánovanej záťaže pokiaľ pacient cíti pri cvičení varovné príznaky ako pocity pálenia, tlaku, bolesti na hrudi, slabosť alebo závrate, neprimerane sa zadýcha, lieči sa inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami, alebo antihypertenzívmi je potrebná <b>konzultácia/vyšetrenie špecialistom</b>



**Tab. 19.21 | Prvý stupeň pripravenosti a stratégia na zvýšenie motivácie a adherencie k programu pohybovej aktivity**

<b>1. stupeň pripravenosti: „nechce sa mi“ (pohodlná nečinnosť je prirodzená)</b>	<p>motivačný rozhovor, pri ktorom sa treba zamerať na obmedzenie (prerušovanie) sedavého správania (môže byť kontraproduktívne určovať druh, intenzitu a frekvenciu pohybu, pretože pacient nie je pripravený)</p> <p>rozobrať s pacientom pozítiva a negatíva spojené so zvýšením pohybovej aktivity (ak pozítiva a prínos prevážia nad negatívami, môžeme vyšetriť pacienta a plánovať vhodný typ, objem a intenzitu pohybovej aktivity)</p> <p>nechajte pacienta spomínať na iné zmeny v jeho živote, ktoré úspešne zvládol, a pokúste sa jeho úspechy preniesť do tejto novej situácie</p> <p>dobry je argument založený na kontraste, napr. odpočinok si človek dobre vychutná, keď je unavený po športe/ prechádzke</p> <p>predsunúť novú plánovanú aktivitu tesne pred pravidelnú príjemnú, ktorú pacient vykonáva (Premackov princíp), napr. ak sa dohodneme s pacientom na 10-minútovom cvičení, zaradí pacient cvičenie do svojho denného plánu vždy pred pravidelnú aktivitu – napríklad čítanie novin, sledovanie správ na internete, stretnutie s priateľmi, pitie kávy</p>
<b>stratégia na zvýšenie motivácie a adherencie k programu pohybovej aktivity spúšťač – správanie – dôsledok (spätná väzba)</b>	<p>návyk sa najlepšie vytvorí, ak sa človek po vykonaní opakujúcej sa aktivity ihneď odmení (pohybovou aktivitou možno podmieniť sledovanie televízneho seriálu, kedy si po zapnutí seriálu človek automaticky sadne na rotoped, môže bicyklovať napríklad po prvú reklamu a potom postupne objem aktivity zvyšuje, alebo chádza pri telefonovaní)</p> <p>dôležitá je pozitívna spätná väzba v spojení s novým návykom – pochvala od blízkych ľudí, ale aj od lekára či iného odborníka (online koučing)</p> <p>spätná väzba zo zariadení, ktoré merajú pohybovú aktivitu, je dobrá na udržiavanie adherencie u pacientov, ktorí sú motivovaní, presvedčení o význame pohybovej aktivity a spontánne k nej adherujú</p> <p>výstup z takýchto zariadení je významným údajom, ktorý umožní lekárovi objektívne zhodnotiť pohybovú aktivitu pacienta a motivovať ho k adherencii</p> <p>dôležité je, aby sa zvýšenie pohybovej aktivity začalo po nejakej dobe úsilia spájať s pozitívnymi emóciami (radosť z pohybu)</p> <p>ľudia, ktorí nemali pohyb nikdy radi, si môžu pohybovú aktivitu plánovať, ako si plánujú iné pracovné povinnosti</p> <p>na uskutočnenie trvalej zmeny pacient by mal veriť, že zvládne vykonávať predpísanú pohybovú aktivitu</p> <p>s lekárom/ terapeutom si zdefinuje prekážky, ktoré z jeho pohľadu bránia realizácii programu pohybovej aktivity</p> <p>v prípade, že pacient uvažuje o tom, že cvičenie nezvládne, že sa zosmiešni, alebo že sa hanbí, je potrebné zapojiť psychológa a využiť techniky KBT</p> <p>je potrebné sa pripraviť na prekážky typu áno, ale (nemám čas, nemám peniaze, som unavený/á, cez deň sa nabežám)</p>

**Tab. 19.22 | Základné princípy liečby antiobezitikami**

<b>indikácie</b>	<p>pacienti s BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> alebo s BMI 27,0–29,9 kg/m<sup>2</sup> so súčasným výskytom komorbidít (arteriálna hypertenzia, DM2T, dyslipidémia, syndróm spánkového apnoe adť)</p> <p>vždy v kombinácii s modifikáciou životného štýlu a behaviorálnou terapiou</p>
<b>cieľ</b>	<p>zlepšenie kompliance pacienta s modifikáciou životného štýlu</p> <p>redukcia hmotnosti</p> <p>dlhodobé udržanie dosiahnutého poklesu hmotnosti</p>
<b>poznanie</b>	<p>podrobná anamnéza a vyšetrenie pacienta (rodinná, osobná, lieková, prítomnosť komorbidít aj)</p> <p>použitie liečby v súlade so schválenými indikáciami a obmedzeniami (poznanie kontraindikácií a možných nežiaducich udalostí)</p> <p>dôsledné poučenie pacienta o možnom výskyte nežiaducich udalostí (zlepšenie compliance)</p>
<b>zhodnotenie</b>	<p>účinnosť farmakoterapie vyhodnocujeme po prvých 3 mesiacoch liečby</p> <p>odpoveď na liečbu je vysoko variabilná v závislosti od medikácie, ako aj od intervencií zameraných na životný štýl</p> <p>za vyhovujúci úbytok hmotnosti považujeme &gt; 5 % pokles hmotnosti u nediabetikov a &gt; 3 % pokles hmotnosti u diabetikov</p> <p>ak nedochádza k poklesu hmotnosti, liečbu ukončujeme a použijeme alternatívu (pokiaľ existuje)</p>

**Tab. 19.23 | Antiobezitická schválené v súčasnosti na chronický manažment obezity**

účinná látka	mechanizmus účinku	schválený	
		USA (FDA)	EÚ (EMA)
orlistat	inhibitor pankreatickej lipázy	1997	1997
fentermín/topiramát ER	sympatikomimetikum/agonista GABA	2012	
naltrexón SR/bupropión SR	antagonista opioidných receptorov/inhibitor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalinu	2014	2015
liraglutid 3,0 mg	agonista GLP1-receptora	2014	2015
semaglutid 2,4 mg	agonista GLP1-receptora	6/2021	nie

**Tab. 19.24 | Antiobezitiká schválené v EÚ – dávkovanie, priemerný percentuálny pokles hmotnosti a pravidlá pre ukončenie liečby**

účinná látka	dávkovanie	pokles hmotnosti (priemer %)		pravidlá pre ukončenie liečby
		placebo	účinná látka	
orlistat	3-krát 120 mg p.o.	-2,6 %*	-6,1 %*	nie sú uvedené
naltrexónSR/bupropión SR	32 mg/360 mg p.o. (nutná titrácia)	-1,3 %	-5,4 %	pokles hmotnosti < 5 % po 16 týždňoch liečby
liraglutid 3,0 mg	3,0 mg s.c. nutná titrácia	-3,0 %	-7,4 % (plná dávka)	pokles hmotnosti < 4 % po 16 týždňoch liečby

\*údaje pochádzajú z príbalového letáku (v ostatných prípadoch z preskripčnej informácie FDA)

**Tab. 19.25 | Antiobezitiká schválené v EÚ – bezpečnosť, kontraindikácie a tolerabilita**

účinná látka	bezpečnosť/varovania	kontraindikácie	možné nežiaduce účinky
orlistat	↑ expozície cyklosporínom	chronická malabsorpcia	steatorea
	↓ absorpcie vitamínu K (monitorovanie parametrov koagulácie u pacientov užívajúcich warfarín)	absorpcie vitamínu K (monitorovanie parametrov koagulácie u pacientov užívajúcich warfarín)	ochorenia žlčníka
	raritne zlyhanie pečene		
	zhoršenie vstrebávania vitamínov rozpustných v tukoch		
naltrexón SR/bupropión SR	suicidalita	záchvatové ochorenie	nauzea
	↑ TK	nekontrolovaná AHT	vracanie
	↑ pulzovej frekvencie	chronické užívanie opioidov	bolesti hlavy
	↑ riziko záchvatov	chronický alkoholizmus	únavu
	glaukóm	užívanie MAOI	nespavosť
	hepatotoxicita	gravidita	
liraglutid 3,0 mg	tumory C-buniek štítnej žľazy u potkanov	rodinná anamnéza medulárneho karcinómu štítnej žľazy alebo syndrómu MEN2	nauzea
	akútna pankreatitída	gravidita	vracanie
	akútne ochorenia žlčníka		obstipácia
	hypoglykémia		
	↑ pulzovej frekvencie		hnačky
	suicídálne chovanie		dyspepsia
poškodenie obličiek		abdominálne ťažkosti	

TK – krvný tlak MAOI – inhibítory monoaminoxidázy SSRI – selektívne inhibítory vychytávania serotonínu SNRI – inhibítory vychytávania serotonínu a noradrenalinu MEN2 – syndróm mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie 2

↑ – nárast ↓ – pokles

**Tab. 19.26 | Naltrexón SR/bupropión SR – základné informácie****mechanizmus účinku**

Duálny mechanizmus účinku ovplyvňuje v CNS dráhy súvisiace s reguláciou pocitu hladu, sýtosti a uspokojenia. Synergizmus kombinácie naltrexón SR (antagonista opioidných receptorov) a bupropión SR (mierny inhibitor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalínu v dopamínových oblastiach mozgu) vedie k potlačeniu chuti a potreby sa najesť. Súčasne ovplyvňuje aj zvýšenie výdaja energie. Ovplyvnenie centier odmeny vedie k zníženiu túžby dať si niečo dobré. Bupropión SR vedie k miernemu poklesu hmotnosti, naltrexón SR pridaný k bupropiónu zvyšuje pokles hmotnosti

**klinický program**

COR (Contrave Obesity Research) program, do 3. fázy klinického skúšania COR-I COR-II a COR-Diabetes bolo zaradených 4 500 pacientov. Kombinácia naltrexón SR/bupropión SR viedla v týchto štúdiách, okrem poklesu hmotnosti a obvodu pásu, ku zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov (priaznivé ovplyvnenie lipidového spektra, pokles glykémie, HbA<sub>1c</sub>, inzulínémie nalačno, ovplyvnenie parametrov lipidového spektra, zníženie markerov chronického subklinického zápalu)

**indikácia**

Nadstavba ku nízkokalorickej diéte v kombinácii so zvýšenou pohybovou aktivitou pre dospelých pacientov starších ako 18 rokov s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> alebo pre dospelých pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> s prítomnosťou DM2T, poruchami metabolizmu tukov alebo s prítomnou dobre kontrolovanou artériovou hypertenziou

**dávkovanie, zhodnotenie liečby**

Maximálnu dávku 4 tbl/deň (1 tbl obsahuje 8 mg/90 mg naltrexón/bupropión) dosiahneme postupnou titráciou v priebehu 4 týždňov. Po 4 mesiacoch prehodnocujeme efekt liečby. Niektoré osoby nemusia na liečbu reagovať, liečbu v tomto prípade vysadzujeme. Ak je pokles hmotnosti  $\geq 5$  %, u diabetikov 2. typu  $\geq 3$  %, v liečbe pokračujeme a ďalšie prehodnotenie vykonáme po roku. Liečbu indikuje lekár, nie je hradená z verejného zdravotného poistenia, plne ju hradí pacient

**efekt na redukciiu hmotnosti**

Najvyšší efekt na redukciiu hmotnosti bol pozorovaný pri kombinácii modifikácie životného štýlu s medikáciou (80 % pacientov dosiahlo pokles hmotnosti  $\geq 5$  % a 55 % dosiahlo pokles hmotnosti  $\geq 10$  %). Od tejto kombinačnej antiobezitickej liečby očakávame predovšetkým pokles telesnej hmotnosti ( $\geq 5$  alebo  $\geq 10$  %), a to aj v skupine diabetikov 2. typu, u ktorých redukciiu hmotnosti dosiahneme podstatne ťažšie. Významným faktorom je aj udržanie zredukovanej telesnej hmotnosti, lebo obézne osoby často zredukujú hmotnosť a následne priberú viac, ako zredukovali)

**nežiaduce udalosti**

Nevoľnosť, zápcha, bolesť hlavy, sucho v ústach a zvracanie, v rámci klinického programu bolo zaznamenané malé zvýšenie krvného tlaku a tepovej frekvencie

**Tab. 19.27 | Liraglutid 3,0 mg – základné informácie****mechanizmus účinku**

Agonista GLP1-receptora, redukciiu hmotnosti je viac sprostredkovaná zníženou chuťou do jedla a zníženým príjmom energie ako zvýšeným výdajom energie

Dôležitý je najmä jeho kombinovaný efekt na komorbidity asociované s obezitou

**klinický program**

Efekt liraglutidu 3,0 mg bol sledovaný v štyroch štúdiách klinického programu SCALE (Satiety and Clinical Adiposity–Liraglutide Evidence) u obéznych diabetikov 2. typu (Scale – Diabetes), u obéznych pacientov s prediabetom (SCALE- Obesity and Prediabetes), u obéznych pacientov so syndrómom spánkového apnoe (SCALE –Sleep Apnoea). Štúdia SCALE-Maintenance bola zameraná na prevenciu nárastu hmotnosti po redukciiu hmotnosti

**dávkovanie, zhodnotenie liečby**

Dávku liraglutidu zvyšujeme postupne v priebehu 5 týždňov. Začínáme dávkou 0,6 mg počas 1. týždňa, následne po jednotlivých týždňoch zvyšujeme dávku na 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg, až kým nedosiahneme dávku 3,0 mg. Pokiaľ pacient netoleruje zvýšenie dávky, eskaláciu môžeme odložiť o 7 dní. Liečbu ukončujeme, pokiaľ je pokles hmotnosti  $< 4$  % po 16 týždňoch liečby

**efekt na redukciiu hmotnosti****SCALE – Diabetes:**

po 56 týždňoch došlo k 5,9 %, 4,6 % a 2,0 % poklesu hmotnosti pre liraglutid 3,0 mg, 1,8 mg a placebo

49,9 % (23,4 %) pacientov užívajúcich 3,0 mg liraglutidu zredukovalo  $\geq 5,0$  (10) % hmotnosti v porovnaní s 35,6 (14,4) % na nižšej dávke a 13,8 (4,3) % na placebe

**obézni pacienti s prediabetom** – 1-ročná liečba liraglutidom 3,0 mg k redukciiu hmotnosti priemerne  $8,4 \pm 7,3$  kg (-8,0 %) a v placebovej skupine priemerne  $2,8 \pm 6,5$  kg (-2,6 %)

**SCALE-Maintenance** – pri podávaní liraglutidu 3,0 mg došlo k poklesu hmotnosti o 6,2 %, na placebe (0,2 %)

**SCALE –Sleep Apnoea** – po 32. týždňoch došlo v skupine liečenej liraglutidom k signifikantnému poklesu hmotnosti, ako aj k redukciiu AHI (apnoe-hypopnoe index)

**nežiaduce udalosti**

gastrointestinálne ťažkosti – nauzea, zvracanie, hnačka, obštipácia najmä pri iniciácii liečby, ale ich frekvencia a intenzita sa časom znižovala, zvýšeniu pokojovej pulzovej frekvencie o 2–3 úder/min so súčasným poklesom STK, akútne ochorenia žlčníka

**Tab. 19.28 | Zásady farmakoterapie antidiabetikami a antiobezitikami u obézneho diabetika 2. typu****antidiabetická terapia**

Uprednostniť antidiabetiká vedúce k redukcii hmotnosti (metformín, GLP1-RA, SGLT2i) alebo hmotnostne neutrálne (DPP4-inhibítory) pred tými, ktoré vedú k nárastu hmotnosti (sekretatogóga inzulínu, tiazolidindióny), v prípade inzulínov preferovať inzulíny, ktoré vedú k nižšiemu nárastu hmotnosti, prípadne fixnú kombináciu inzulínu s GLP1-RA (inzulín glargin a lixisenatid, inzulín degludek a liraglutid).

**konkomitantná terapia**

pri kontrole konkomitantnej terapie, ak je to možné, tak minimalizovať alebo zvoliť alternatívu pre medikáciu, ktorá nevedie k nárastu hmotnosti  
medikácia spojená s nárastom hmotnosti:

atypické antipsychotiká (klozapín, olanzapín, risperidon atď)

antidepresíva (tricyklické antidepresíva, inhibítory monoaminoxidázy, inhibítory selektívneho vychytávania serotonínu)

glukokortikoidy

antikoncepcia s obsahom progesterónov

antikonvulzíva (gabapentín)

antihistaminiká

anticholinergiká

antagonisty beta-1-receptora (atenolol, metoprolol, propranolol) a niektoré agonisty alfa-2-receptora

**antiobezitická**

naltrexón SR/bupropión SR, liraglutid 3,0 mg doposiaľ nemáme k dispozícii (tab. 19.26 a tab. 19.27, s. 197)

**Tab. 19.29 | Vplyv antidiabetickej liečby na hmotnosť**

očakávaná zmena hmotnosti	
<b>nárast hmotnosti</b>	
deriváty sulfonylurey	+ 1,0 až + 5,0 kg
tiazolidindióny (pioglitazón)	+ 3,0 kg
bazálny inzulín:	
▪ glargin	+ 4,0 kg
▪ detemir	hmotnostne neutrálny alebo nárast hmotnosti od + 0 až 1,5 kg
<b>hmotnostne neutrálne</b>	
inhibítory $\alpha$ -glukozidázy	hmotnostne neutrálne
inhibítory DPP4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, alogliptín, linagliptín)	hmotnostne neutrálne (linagliptín -1,7 kg)
<b>pokles hmotnosti</b>	
metformín	hmotnostne neutrálny alebo pokles hmotnosti od 0 do -1,5 kg
GLP1-RA:	
▪ exenatid, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid, albiglutid	pokles hmotnosti od -1,0 do -4,0 kg
▪ semaglutid 1,0 mg	pokles hmotnosti od -4,5 do -6,5 kg
▪ perorálny semaglutid 14,0 mg	pokles hmotnosti -3,2 kg
inhibítory SGLT2:	
▪ kanagliflozín, dapagliflozín, empagliflozín	pokles hmotnosti od -2,5 do -3,5 kg

**Tab. 19.30 | Indikácie (kritériá) bariatricko/metabolickej (B/M) liečby obezity pre pacientov vo veku od 18–60 rokov**

<b>bariatrický výkon je indikovaný pre pacientov od 18 do 60 rokov spĺňajúcich nasledujúce kritériá:</b>	BMI $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup>
	BMI 35–40 kg/m <sup>2</sup> s prítomnosťou komorbidít, u ktorých je predpoklad zlepšenia ochorenia chirurgicky navodenou redukcii hmotnosti, napríklad: metabolické choroby – DM2T, kardiopulmonálne choroby, závažné ochorenia kĺbov, závažné psychické problémy vo vzťahu k obezite, syndróm obštrukčného spánkového apnoe
	kritériom pre BMI môže byť aktuálna hodnota BMI alebo predchádzajúca maximálna dosiahnutá hodnota BMI:
	▪ pokles hmotnosti dosiahnutý intenzívnou liečbou predchádzajúcej operácii, ktorá vedie k nižšiemu BMI, než je vyžadované, nie je kontraindikáciou plánovaného B/M výkonu
	▪ B/M výkon je indikovaný u chorých, ktorí zredukovali svoju hmotnosť pri konzervatívnej liečbe, ale začali znovu priberať, a to aj v prípade, kedy znovu nedosiahli minimálnu požadovanú hmotnosť pre B/M operáciu
▪ chirurgický výkon je na zváženie, ak chorý nechudne alebo dlhodobo nie je schopný udržať hmotnostný úbytok pri konzervatívnej liečbe	
potvrdenie priaznivého efektu B/M chirurgie na remisiu (zlepšené fungovanie B-buniek pankreasu u pacientov s DM2T s BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> )	
pacienti s DM2T s BMI medzi 30–35 kg/m <sup>2</sup> môžu byť indikovaní k bariatrickému výkonu individuálne, keďže existujú dôkazy podporujúce prospech z bariatrickej operácie v zmysle remisie či zlepšenia DM2T	
B/M chirurgický výkon po 60. roku života zvažujeme prísne individuálne, musí byť jasný priaznivý pomer rizika a prospechu z operácie, pričom základným cieľom operácie je zvýšenie kvality života	
v adolescentnom veku zvažujeme chirurgický zákrok pre obezitu pri BMI > 40 kg/m <sup>2</sup> (alebo 99,5 percentil pre príslušný vek) s najmenej jednou komorbiditou	

**Tab. 19.31 | Kontraindikácie bariatricko/metabolickej liečby obezity**

<b>kontraindikácie (KI)</b>	závažné KI ku operáciám zo strany interného/kardiologického vyšetrenia – zhodnotenie pomeru riziko/benefit
	anesteziologické KI
	nemožnosť doložiť žiadnu doterajšiu obezitologickú starostlivosť
	neschopnosť pacienta zúčastniť sa dlhodobého medicínskeho sledovania
	dekompenzované psychiatrické (psychotické) ochorenia, závažné depresie a poruchy osobnosti, pokiaľ liečba nie je odporúčaná psychiatrom so skúsenosťami s manažmentom obéznych jedincov
	abúzus alkoholu alebo drogová závislosť
	choroby v dohľadnej dobe ohrozujúce život
	neschopnosť sebaopatery bez dlhodobého rodinného či sociálneho zázemia, ktoré by zaistilo starostlivosť
	znížená inteligencia
	veľká hiátová hernia s príznakmi gastroezofageálneho refluxu (GER)
	nádorové ochorenia v krátkom čase po onkochirurgii
	predchádzajúce operácie žalúdka (relatívna KI)
	špecifickými vylučovacími kritériami pre bariatrický výkon v liečbe DM2T sú:
	sekundárny DM a pozitivita protilátok (anti-GAD alebo ICA) alebo nízky C-peptid < 1 ng/ml

**Tab. 19.32 | B/M chirurgické zákroky: predoperačné vyšetrenie, postoperačné sledovanie a typy operácií****predoperačné vyšetrenie**

Vyžaduje multidisciplinárny prístup. Základom je dôkladné interné vyšetrenie internistom obezitológom

Anamnéza a fyzikálne, ako i základné laboratórne vyšetrenia potrebné na posúdenie vhodnosti chirurgického zákroku sú popísané vyššie.

Nevyhnutné je vylúčenie endokrínnej príčiny obezity a USG brucha na posúdenie veľkosti pečene

Vyšetrenie bazálneho metabolizmu, telesného tuku, spirometria, gastroscopia sú vhodné, ale nie sú podmienkou

Diabetológ sa vždy vyjadruje k chirurgickej liečbe diabetika

Psychológ pred operáciou zisťuje motiváciu pacienta, posúdi predpoklady pre pooperačnú spoluprácu, posúdi inteligenciu pacienta a jeho postoje k možným následkom operácie

Dietológ (odborník na výživu, ev. diétna sestra) posudzuje stravovacie návyky pacienta, jeho kalorický príjem, zameria sa na praktický nácvik pooperačného stravovacieho režimu a správny výber potravín, prípadne technologickú úpravu pokrmov

Okrem chirurga je potrebné aj vyšetrenie anesteziológom, ktorý prípadne odporučí aj vyšetrenie v spánkovom laboratóriu

**postoperačné sledovanie**

chirurgické (bariatrickým chirurgom) a následne vyšetrenie 1-krát ročne v centre pre chirurgickú liečbu obezity

nutričné vyšetrenia (odborníkom na výživu, ev. diétnou sestrou) – podľa typu operácie je nutný dlhodobý monitoring mikronutrientov, nutričná suplementácia vitamínov

psychologické vyšetrenie každých 6 mesiacov v priebehu prvých 2 pooperačných rokov

**typy bariatrických operácií**

**reštrikčné** – znižujúce objem žalúdka (laparoskopická adjustovateľná bandáž žalúdka, sleeve-resekcia žalúdka, laparoskopická gastrická plikácia)

**malabsorpčné** – znižujúce vstrebávanie niektorých látok a kalórií z potravy: biliopankreatická diverzia, biliopankreatická diverzia s duodeálnym prepojením, SADI (single anastomosis duodeno-ileal bypass)

**kombinované** Roux-en-Y gastrický bypass

B/M – bariatrický/metabolický

**Tab. 19.33 | Základné charakteristiky telemedicíny**

pravidelné poskytovanie klinickej podpory

prekonanie geografických bariér, ktoré sú medzi prijímajúcimi subjektmi (pacientmi) a poskytovateľmi ZS

využívanie rôznych foriem a aplikácií IKT v dohodnutom čase, a to individuálne alebo skupinovo

pomoc pri liečebno-preventívnej starostlivosti a zlepšovaní zdravia jednotlivcov i celých skupín obyvateľstva



Tab. 19.34 | Výhody a nevýhody telemedicíny v komplexnom manažmente obezity

<b>výhody</b>	vyššia adhérenca pacientov k dodržiavaniu dohodnutej životosprávy
	úspora času a finančných nákladov spojených s transportom do/z obezitologických ambulancií a centier, telocvični a kondičných zariadení
	väčší dosah komplexných koučingových služieb pre pacientov s obezitou
	možnosť skupinovej edukácie a koučingu a plánovania spoločných prezenčných aktivít
	pri efektívnom využívaní telemanažmentu obezity sa v dlhšom časovom horizonte predpokladajú aj nižšie náklady na zdravotnú starostlivosť o týchto pacientov
<b>nevýhody</b>	menej príležitostí pre objektívne merania a vyšetrenia pacientov, čím sa znižujú možnosti získania exaktných parametrov a údajov od pacientov
	nedostatok príležitostí na nácvik správneho vykonávania základných prvkov pohybového programu, ktorý musí byť individualizovaný a zohľadňovať možnosti, schopnosti a zdravotný stav pacienta

Schéma 19.1 | Stratégia manažmentu obezity (progresia algoritmom podľa klinickej potreby)

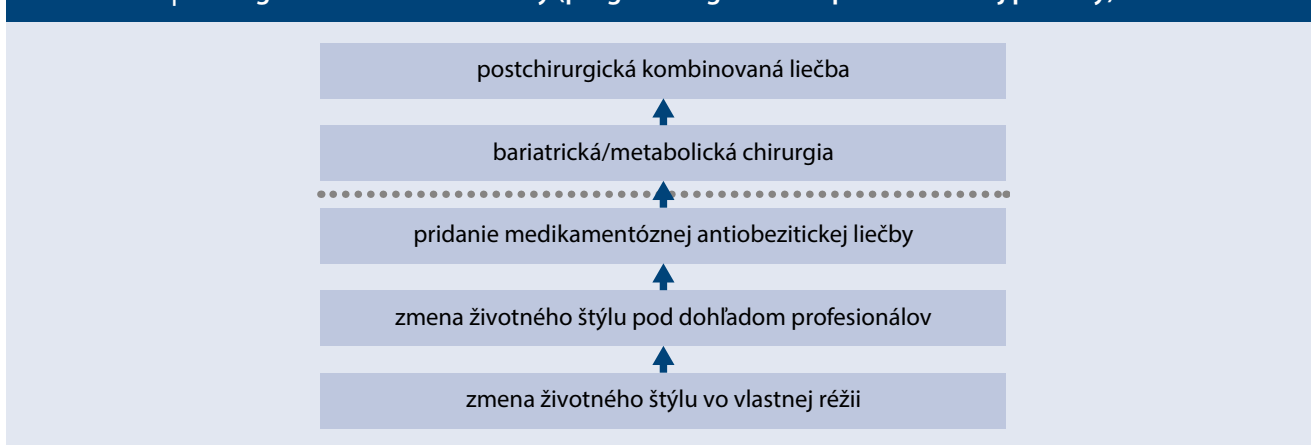
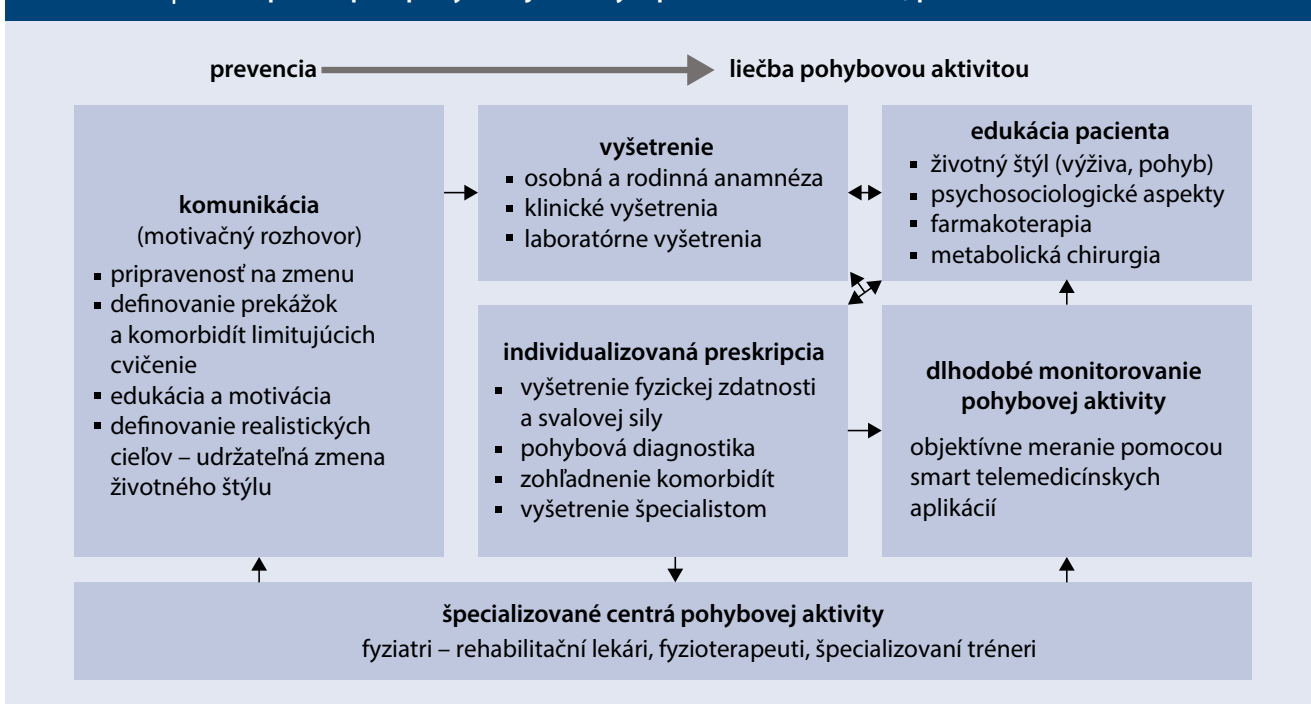


Schéma 19.2 | Proces preskripcie pohybovej aktivity u pacientov s obezitou, prediabetom alebo DM2T

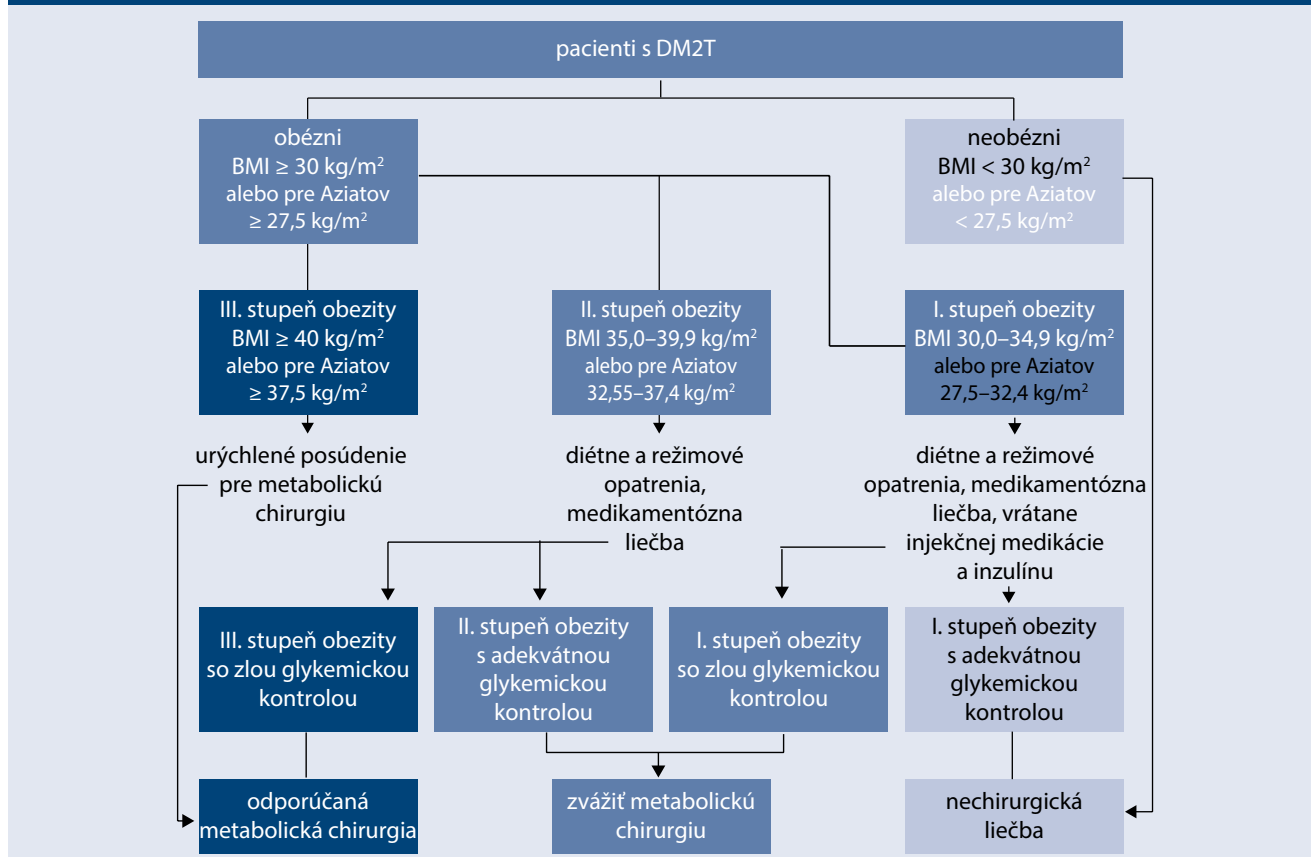


### Schéma 19.3 | Mechanizmy vedúce k zlepšeniu homeostázy glukózy po bariatrickej/metabolickej chirurgii u diabetikov 2. typu



FGF-19 – ileom derivovaný enterokín GIT – gastrointestinálny trakt RYGB – Roux-en-Y gastrický bypass SG – sleeve/rukávová gastrektómia TAG – triacylglyceroly

### Schéma 19.4 | Rozhodovací algoritmus pre bariatricko/metabolickú chirurgiu u diabetikov 2. typu



## 20 Ochorenia štítnej žľazy a diabetes mellitus: diagnostika tyreopatií a ich liečba

Peter Vaňuga

### 20.1 Úvod

Ochorenie štítnej žľazy je spolu s diabetes mellitus (DM) najbežnejšou poruchou endokrinných žliaz, na obe ochorenia sú liečené desiatky miliónov ľudí.

Výskyt ochorenia štítnej žľazy u diabetika je asi 2-násobne vyšší než u nediabeticov. Percento tohoto výskytu je pomerne vysoké. Ochorenia štítnej žľazy postihujú približne 10–15 % diabetikov, u nediabetickej populácie sa uvádza výskyt tyreopatií obvykle okolo 6 %. Percento výskytu rastie s vekom a je ovplyvnené pohlavím a typom diabetu. Najvyšší výskyt tyreopatií býva u žien s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) vzniknutým v dospelosti, u ktorých býva diagnostikovaná chronická autoimunitná tyreoiditída (AIT) až v 30–45 % prípadoch. Naopak, porucha glukózovej tolerancie (PGT) a DM sa vyskytujú približne u 10–20 % tyreopatií, najčastejšie pri tyreotoxikóze typu morbus Graves Basedow.

Mechanizmy vedúce ku vzniku tyreopatií u DM nie sú ešte celkom objasnené, je isté, že dôležitú úlohu zohrávajú genetické faktory, tzn. rozdiely vo výskyte antigénov HLA II. triedy, najmä typu DR a DQ. Okrem systému HLA II sa vzťahuje k tyreopatiám aj gén pre CTLA4 (cytotoxický T-lymfocytárny antigén). Vzájomné genetické vplyvy na vznik tyreopatií u diabetes mellitus 2. typu (DM2T) sú zatiaľ úplne nejasné. Ďalším faktorom vzniku ochorenia štítnej žľazy u diabetika môže byť jódopénia, ktorá spôsobuje vznik strumy.

### 20.2 Tyreopatie

Vo všeobecnosti možno rozdeliť ochorenia štítnej žľazy na 2 základné skupiny, a to podľa zmien funkčných, alebo zmien morfológických. Istou mierou osobitnou skupinou sú zmeny zápalové, ktoré sa prelínajú do oboch skupín.

#### 20.2.1 Funkčné zmeny

Funkčné zmeny sú u diabetika podstatne závažnejšie než zmeny morfológické. Môžu sa podieľať na mnohých problémoch súvisiacich s poruchou glycidového metabolizmu. Začiatok funkčnej poruchy štítnej žľazy

môžeme ľahko prehliadnuť, pretože pacient môže príznaky omylom považovať za prejavy starnutia či vyčerpania z nadmerného pracovného zaťaženia. U diabetika o to skôr možno tento stav prehliadnuť a mylne pripisovať príznaky tyreopatie diabetu.

K zisteniu poruchy funkcie štítnej žľazy má nezastupiteľné miesto stanovenie laboratórných parametrov (tab. 20.1) – diagnostika sa opiera o stanovenie nielen hormónov hypofyziárno-tyreoideálnej osi (tyreostimulačný hormón – TSH, voľný tyroxín – fT4, voľný trijódtyronín – fT3), ale aj o stanovenie protilátok (proti štítnožľazovej peroxidáze – ATPO, proti tyreoglobulínu – ATG, proti TSH-receptoru – TRAK, resp. proti stimulujúcemu imunoglobulínu – TSI). Hrubou orientáciou môže byť aj stanovenie cholesterolu, aj keď jeho interpretácia len v zmysle posúdenia tyreopatie je problematická, nakoľko zmenu lipidov spôsobuje nespočetné množstvo iných agens.

#### 20.2.1.1 Hypotyreóza

Hypotyreóza môže viesť k väčšej labilite DM, resp. rozkolísaniu metabolickej kompenzácie, zvyšuje frekvenciu ťažko korigovateľných hypoglykémii a vedie k zvyšovaniu množstva lipidov v sére.

Príčina vzniku hypotyreózy je rôzna – najčastejšie sa jedná o primárnu hypotyreózu na autoimúnnom podklade (AIT), menej často je príčinou hypotrofia štítnej žľazy, stav po subakútnom zápale a nesmieme zabúdať ani na iatrogénne navodenú hypotyreózu po operácii štítnej žľazy.

K **diagnóze** okrem základného vyšetrenia (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie) dospejeme stanovením TSH (zvyššené), fT4 (normálne alebo znížené) a protilátok (pozitívne ATG, ATPO ak sa jedná o AIT). Hodnota cholesterolu je zvýšená. Pomocou nám môže byť ultrasonografia (USG), ktorá posúdi veľkosť a štruktúrne zmeny typické pre niektoré tyreopatie (vid' nižšie). Pri rozvinutej hypotyreóze môže byť ďalším pomocným vyšetrením EKG (bradykardia).

**Liečba** hypotyreózy spočíva v doživotnom podávaní syntetického hormónu štítnej žľazy (v tabletách), kto-

Tab. 20.1 | Funkčné poruchy štítnej žľazy – laboratórne parametre a ultrasonografia

tyreopatia	TSH	fT4	ATPO	TSI	CRP, FW	USG
<b>hypotyreóza</b>						
autoimúnná	H	L, N	H	N	N	N, S, Hy
iná	H	L, N	N	N	N	N, S, Hy, 0
<b>hypertyreóza</b>						
autoimúnná	L	H (N)	H	H	N	N, S
iná	L	H (N)	N	N	N	N, S
<b>subakútna tyreoiditída</b>						
1. štádium	L	H	N	N	H	N, H
2. štádium	H, N	L, N	N	N	N	N, L

H – vysoké N – norma L – nízke S – struma Hy – hypotrofia 0 – bez nálezu parenchýmu

rého dávka sa vekom a v súvislosti s dĺžkou ochorenia môže zvyšovať. Dávka substitučnej liečby sa pohybuje vo väčšine prípadov od 25 µg do 150 µg levotyroxínu.

### 20.2.1.2 Hypertyreóza

**Etiologické** agens vzniku hypertyreózy je taktiež rôzne, najčastejšie sú to hypertyreózy na autoimúnnom podklade (ochorenie Gravesa-Basedowa, Hashimotova toxikóza), menej často toxické adenómy, prvá fáza subakútnej tyreoiditídy a ako u hypotyreózy nesmieme zabúdať ani na iatrogénne navodenie hyperfunkčného stavu v zmysle nadmerného užívania dávky tyreoidálnych hormónov.

Najzávažnejšou hypertyreózou, ktorá patrí do skupiny autoimúnnych tyreopatií, je **tyreotoxikóza** (autoimúnná hypertyreóza, ochorenie Gravesa-Basedowa). U diabetikov sa najčastejšie vyskytuje u mladých žien a je často obávanou komplikáciou v popôrodnom období. Tyreotoxikóza u diabetika vedie k zvýšenej spotrebe inzulínu, ketoacidóze a chudnutiu. U mladších jedincov sú väčšinou plne prítomné známky nadmerného pôsobenia hormónov – potenie, zvýšená nervozita a vnútorný nepokoj, búšenie srdca (tachykardia, palpitácie) a tras rúk. Starší diabetici môžu mať klinické príznaky len mierne, a tým pádom môžu uniknúť pozornosti.

**Diagnózu** okrem základného vyšetrenia (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie) zistíme stanovením hormónov – potlačené TSH, vysoké fT4 a fT3, taktiež zvýšené protilátky ATPO, ATG, ale aj protilátky stimulujúce (TRAK, resp. TSI). Hodnoty cholesterolu sú zvyčajne nízke. Diagnózu upresníme USG-vyšetrením (difúzna struma so zvýšenou vaskularizáciou, oblúkové kontúry lalokov s typickými USG-charakteristikami). Kedysi hojne používané scintigrafické vyšetrenie (až na výnimky takmer úplne vytlačilo USG-vyšetrenie) je indikované len vtedy, ak zistíme hypertyreózu a podľa USG-nodozity v štítnej žľaze so zmenami typickými pre autoimúnnu postihnutie – scintigrafia rozlíši, či sa jedná o toxický adenóm („horúci“ uzol) alebo o hyperfunkciu okolitého parenchýmu („studeny“ uzol).

**Liečba** hypertyreózy spočíva v zahájení tyreostatickej liečby (metimazol, propylciltiouracil), ktorá je však zdĺ-

havá – môže trvať mesiace až roky. Treba poznamenať, že nepriaznivé dôsledky tyreotoxikózy na kompenzáciu diabetu pretrvávajú niekoľko týždňov až mesiacov aj po ukludnení hypertyreózy. Mnohokrát pri pokuse vysadiť tyreostatickú liečbu aktivita tyreotoxikózy znovu vzplánie (relaps toxickej aktivity). Trvalým riešením je jednoznačne indikácia operačného riešenia čo najskôr po ukludnení aktivity hypertyreózy – najlepšie na špecializovanom pracovisku. Po operácii je pacient vzhľadom k rozvoju sekundárnej hypotyreózy doživotne substituovaný syntetickým hormónom štítnej žľazy (podobne ako pri primárnej hypotyreóze).

Pre úplnosť treba uviesť aj možnosť rozvoja tzv. **očného príznaku, exoftalmu**. Pôsobením protilátkovej aktivity, resp. ukladania imunokomplexov do okohybných svalov dochádza k vystúpeniu očných bulbov (protrúzia) s následkom nedovierania viečok (lagofthalmus), ďalej k zníženiu pohyblivosti okohybných svalov, a tým k vzniku dvojitého videnia (diplopia). Niekedy dôjde k fixácii oka, čím vzniká škúlenie (strabizmus). Aj z tohto dôvodu je nutné rýchle a definitívne riešenie tyreotoxikózy operačne skôr, než by sa tento príznak stačil vyvinúť, nakoľko očné zmeny bývajú zväčša trvalé a ťažko korigovateľné.

### 20.2.2 Morfológické zmeny

Morfologické zmeny nie sú u diabetikov častejšie než u nediabetickej populácie.

Na rozdiel od funkčných tyreopatií nám k **diagnostike** morfológických zmien laboratórne parametre nepomôžu. Nezastupiteľné miesto tu hrá USG-vyšetrenie (tab. 20.2), ktorým môžeme posúdiť veľkosť a tvar štítnej žľazy, štruktúru parenchýmu (dôležité pre posúdenie autoimúnnych zmien), ložiskové zmeny (uzly, pseudocysty atď). V prípade uzlových zmien môže doplniť informáciu o štruktúre a funkčnosti uzlov (resp. o ich povahe v zmysle malignity) perkutánna aspiračná biopsia (PAB), ktorá následným cytologickým vyšetrením náteru môže rozlíšiť benígne a malígne bunky, ale aj zápalové zmeny. CT- alebo MRI-vyšetrenie paradoxne nemajú lepšiu rozlišovaciu schopnosť než USG, sú neprimerane drahé a k diagnostike tyreopatií v štandardnej klinickej praxi nevhodné. Kedysi hojne používané scintigrafické vyšet-

Tab. 20.2 | Morfológické zmeny štítnej žľazy

ultrasonografický nález	
sledované parametre	
veľkosť	hypotrofia – normálny objem – struma (difúzna, nodózna)
echogenita	normoechogénny – hypoechogénny parenchým
štruktúra	normálna – zrnitá – plstový vzhľad – sieťovitá štruktúra
prekrvenie parenchýmu	hypervaskularizácia – znížená vaskularizácia
uzly	normoechogénne – hyperechogénne – hypoechogénne
ohraničenie uzlov	s lemom – bez lemu – nezreteľne demarkované
prekrvenie uzlov	na periférii – v celom uzle – bez prekrvenia
elasticita uzlov	stupnica 1–5
cystoidy, kavity	anechogénne ložiská – posthemoragická pseudocysta
kalcifikáty	drobné hyperreflexné echá – hrubé kalcifikáty samostatne – v parenchýme alebo v uzloch

renie je indikované len v 3 prípadoch – 1. hyperfunkčná nodózna struma, 2. u stavov po totálnej strumektómii pre neopláziu (ak chceme nájsť možné rezíduum, alebo metastázu), 3. ak hľadáme ektopicky uložené tkanivo štítnej žľazy (sublingválna, resp. ovariálna struma).

### Zmena veľkosti štítnej žľazy

Zmena veľkosti štítnej žľazy je jednou z morfológických zmien zisťovaná **volumetriou**. Zväčšenú štítnu žľazu nazývame strumou (a teda nie vždy je správny diagnostický záver, keď hovoríme o strume pri každej tyreopatii) – v literatúre sa uvádza horná hranica normálneho objemu u mužov 20–25 ml, u žien 16–20 ml. Podľa rôznej etiológie rozoznávame difúziu normechogénnu strumu (bez podstatných echoštruktúrnych zmien v USG-obraze), difúziu hypoechogénnu strumu s rozlične hrubou textúrou (pri autoimunitnom postihnutí na podklade AIT) a difúziu basedowskú strumu (typická pre hypertyreózu pri ochorení Gravesa-Basedowa). Ak je v parenchýme zväčšenej štítnej žľazy prítomný uzol, hovoríme o nodóznej strume. V prípade viacerých uzlov je to multinodózna struma. Naopak z rôznych dôvodov môže dochádzať aj k zmenšovaniu objemu, vtedy hovoríme o hypotrofii (objem < 4 ml), resp. atrofii štítnej žľazy (napr. pri atrofickom variante AIT). Nesmieme zabudnúť ani na stavy po operácii strumy, pri ktorých môžeme po subtotalnej strumektómii nájsť rôzne veľké rezíduá, pri tyreoidektómii nie je na USG-zobrazení viditeľný žiadny parenchým štítnej žľazy.

### Pseudocysty

Takmer všetky kavity popisované pri rutinnom USG-vyšetrení ako bežné cysty alebo cystoidy sú vlastne pseudocystami, pretože nie sú pravými cystami v patofyziologickom zmysle (nemajú vlastnú výstelku). Správne by sa teda malo v popise uvádzať slovo pseudocysta. Sú častým USG-nálezom, niekedy náhodným – z klinického hľadiska nie sú významné. Výnimkou sú posthemoragické pseudocyty, ktoré môžu dosahovať veľkých rozmerov (anamnesticky pacient udáva objavenie sa „hrče na krku“ behom krátkej chvíle) – v tom prípade pristupujeme k evakuačnej punkcii, resp. pri opakovanom naplnení takejto pseudocysty aj k operačnému zákroku.

### Nodusy (uzlové zmeny)

Ložiskové uzlové zmeny (nodusy) v štítnej žľaze sa môžu, ale vôbec nemusia klinicky prejavovať, preto je aj široké spektrum možných príznakov, ktoré nás môžu viesť k podozreniu na nodóznou strumu. Pri uzlových zmenách väčších rozmerov sú to najčastejšie pocity zavádzania a tlaku v oblasti krku, zhoršenie prehĺtania alebo dýchania, objavenie sa chrápania. Pri uzloch v nezväčšenej štítnej žľaze býva priebeh je asymptomatický a často je nález takéhoto uzla vecou náhody či preventívnej prehliadky (USG). Laboratórne parametre sú rôzne, podľa hormonálnej aktivity ložísk a okolitého parenchýmu to môže byť hypertyreóza, eutyreóza ale aj hypertyreóza (toxický adenóm) – vo väčšine je stav normofunkčný. Nezastupiteľné miesto v diagnostike má už spomínaná ultrasonografia, bez ktorej

si v dnešnej dobe neporadíme. Podľa echoštruktúrnych zmien (echogenita, textúra, vaskularizácia, elasticita, ohraňovanie uzlov, posúdenie útlakového syndrómu, prítomnosť zväčšených regionálnych uzlín) môžeme s veľkou pravdepodobnosťou posúdiť etiológiu uzlov v zmysle benigného nálezu či neoplázie. V prípade benigného nálezu posudzujeme veľkosť ložiskových zmien (pri veľkosti uzla > 30 mm uvažujeme o operačnom riešení), početnosť ložísk, útlak na okolité štruktúry (deviácia trachey – tu nám môže pomôcť aj röntgenologické vyšetrenie hornej hrudnej apertúry), rastovú tendenciu (rozmery uzlov s časovým odstupom) – vďaka komplexnému obrazu sa môžeme vyjadriť k liečebnému postupu v zmysle novej medikamentózne (blokačnej) terapie alebo operačného riešenia. Pri podozrení na neopláziu, napríklad nález hypoechogénneho uzla, nezreteľne demarkovaného s hrubou textúrou prítomnými hyperreflexnými krátkymi prúžkami so zvýšenou vaskularizáciou, s prípadným nálezom zväčšenej regionálnej lymfatickej uzliny (LU) indikujeme PAB. Následne podľa výsledku cytológie (Bethesda klasifikácia) pri náleze suspektného karcinómu odporúčime tyreoidektómiu (prípadne s odstránením bloku LU) a s ďalším doliečením podľa typu karcinómu (podanie radiojódu Na<sup>131</sup>I, aktinoterapia, chemoterapia, prípadne ďalšie). V súvislosti s neopláziami treba spomenúť laboratórne stanovenie tyreoglobulínu, tento má zmysle vyšetovať až po operačnom vyriešení problému. Keďže funguje ako marker novej recidívy základného procesu, nemá diagnostickú výpovednú hodnotu ako ukazovateľ malignity pri nodóznej strume. Pri kombinácii hypertyreózy s nálezom nodóznej strumy je možné doplniť scintigrafické vyšetrenie, ako bolo spomínané vyššie.

### 20.2.3 Zápalové zmeny

Zápalové zmeny Sú častejšie, než sa v nedávnej minulosti myslelo – najmä asymptomatické a subklinické formy lymfocytárnej tyreoiditídy (AIT), ktorá sa v priebehu života nemusí prejavovať klinicky vôbec a nález zvýšených protilátok či zmien echoštruktúry parenchýmu štítnej žľazy je viac-menej nálezom náhodným. Ochorenie je výrazne častejšie u žien, častá je dedičná previazanosť (veľakrát sa liečia celé rodiny a pokolenia).

**Autoimúne postihnutie štítnej žľazy** je hlavnou príčinou funkčných porúch (kap. 20.2.1, s. 202n). Už z názvu je zrejmé, že sa jedná o ochorenie spôsobené zvýšenou tvorbou protilátok, ktoré sú namierené proti štítnej žľaze. Logicky vzaté je prirodzené, že najvyšší výskyt autoimúnných tyreopatií je u pacientov s DM1T, keďže aj toto ochorenie, ktoré vedie k absolútnemu deficitu inzulínu, patrí do skupiny autoimúnných ochorení.

#### 20.2.3.1 Chronická autoimúnná tyreoiditída

Chronická autoimúnná tyreoiditída (AIT) je tiež označovaná ako **Hashimotova tyreoiditída**, resp. **chronická difúzna lymfocytárna tyreoiditída**.

**Príčinou** je porucha imunity (autoimunita) v zmysle produkcie protilátok proti štítnej žľaze, ktoré ničia parenchým štítnej žľazy, a tým môžu spôsobiť hypofunk-



ciu (hypotyreózu). Diagnóza sa opiera najmä o opakovane zvýšené protilátky proti štítnožľazovej peroxidáze, resp. mitochondriám (AntiThyroidPerOxidase antibodies – ATPO, resp. AnTiMitochondrial antibodies – ATM), ktoré bývajú sprevádzané aj zvýšenými protilátkami proti tyreoglobulínu (ATG). Prípadnú poruchu funkcie pri AIT najlepšie možno sledovať stanovením TSH a fT4 – u AIT môže byť stav normofunkčný, alebo môže byť prítomná hypotyreóza. Ultrasonograficky môžeme vidieť rôzne varianty AIT – od atrofickej a hypotrofickej štítnej žľazy cez normálnu veľkosť až po difúznú strumu. USG-obraz má typické sú štrukturálne zmeny v zmysle zníženej echogenity a preriednutej, hrubej textúry parenchýmu. Je potrebné zdôrazniť, že v prípade zistenia AIT je nutné pacienta doživotne sledovať a dispenzarizovať, pretože toto ochorenie je trvalé (doživotné). Z pôvodne normofunkčného stavu sa postupom času (ale takmer vždy) rozvinie hypotyreóza, ktorú treba čo najskôr zachytiť a liečiť. Protilátky pretrvávajú zvýšené veľmi dlho (taktiež väčšinou doživotne), ich samotné zvýšenie nespôsobuje žiadne klinické obtiaže.

#### 20.2.3.2 Subakútna tyreoiditída

**Etiológia** nie je úplne doriešená, jednou z možností je vírusový pôvod. Dôležité však je, že tento zápal je typický svojím klinickým obrazom, prejavmi hormonálnych zmien a USG-obrazom. Často je začiatkom všetkého banálna infekcia horných ciest dýchacích, následne po 2–3 týždňoch nastúpi bolesť v oblasti krku (štítnej žľazy) migrujúceho charakteru, subfebrílie, v laboratórnom obraze vysoké sedimentácia (FW) a C-relatívny proteín (CRP). Ak sa na ochorenie myslí **diagnostika** je potvrdená USG-vyšetrením, pri ktorom nájdeme plazivé hypoechogénne ložiská s plynulým prechodom do okolitého normálneho parenchýmu štítnej žľazy – na

dotyk sondou v týchto miestach je algická reakcia. Hormonálne v 1. štádiu nachádzame hypertyreózu (zvýšené fT4, potlačené TSH), ktorú však neliečime tyreostatikami (etiológia je z rozpadu buniek) – stav riešime symptomaticky betablokátorom. Postupom času, pri ústupe zápalu zachytíme prechod do hypotyreózy, pro ktorom je nutná substitučná liečba (zväčša taktiež doživotná). Celý proces je dlhodobý, môže trvať týždne až niekoľko mesiacov. V prípade diagnostických rozpakov môžeme vyšetrenie doplniť o PAB, ktoré prinesie typický nález mnohояdrových buniek v cytologickom nátere.

#### 20.2.3.3 Akútna tyreoiditída

Akútna tyreoiditída je to vzácny typ zápalu, bakteriálneho (prípadne TBC) pôvodu. Vzniká zanesením baktérii do parenchýmu štítnej žľazy (úraz, septické stavy a pod).

### 20.3 Odporúčania do praxe

**Každý diabetik**, najmä pacient s diabetes mellitus 1. typu, **by mal byť cielene vyšetrený na možné ochorenie štítnej žľazy** – nepostačuje vyšetrenie hormónov štítnej žľazy (TSH, fT4), nevyhnutne je stanovenie protilátok (ATPO, ATG). Pri podozrení na hypertyreózu doplniť protilátky TSI, v prípade nestability DM alebo rozvoja EO neváhať v indikácii definitívneho operačného doriešenia (tyreoidektómia). Záchyt pozitívnych protilátok proti štítnej žľaze znamená doživotnú dispenzarizáciu pacienta v zmysle možného vývoja poruchy funkcie (hypotyreózy). Nezaštupiteľným vyšetrením pre diagnostiku morfológických zmien v štítnej žľaze (objem, uzly, zmeny štruktúry) je USG, sonografické vyšetrenie by malo byť súčasťou skríningu každého diabetika. Včasnou diagnostikou ktoréhokoľvek ochorenia štítnej žľazy sa môžeme vyhnúť početným diabetickým dekompenzáciám a komplikáciám.

## 21 Nadobličky a metabolizmus glukózy

Ivica Lazúrová

Je známe, že väčšina endokrinopatií sa prejavuje okrem iného aj poruchami glukózového metabolizmu a spôsobuje sekundárny diabetes mellitus, prípadne koexistuje s diabetom alebo metabolickým syndrómom. Niektoré endokrinopatie naopak zhoršujú alebo precipitujú hypoglykémie, ale aj hyperglykémie. Hovorí sa o tzv. glukokrinológii, t. j. vednej disciplíne, ktorá by mala riešiť vzťahy medzi endokrinným systémom a poruchami glycidového metabolizmu. Tento prehľad sa venuje ochoreniam nadobličiek a ich vzťahu k metabolizmu glukózy.

Nadobličky sú párový orgán pozostávajúci z dvoch anatomicky a funkčne odlišných častí, t. j. kôry a drene. Kôra produkuje množstvo steroidových hormónov, ktoré možno rozdeliť na glukokortikoidy, mineralokortikoidy a androgény. Prakticky všetky adrenálne hormóny ovplyvňujú metabolizmus glycidov, no najmarkantnejší účinok majú glukokortikoidy, predovšetkým ich hlavný predstaviteľ – kortizol. Hormóny drene nadobličky (adrenalín a noradrenalín) taktiež výrazným spôsobom zasahujú do metabolizmu cukrov s rizikom vývoja diabetes mellitus (DM). Možno teda povedať, že poruchy glycidového metabolizmu v zmysle inzulínovej rezistencie (IR), poruchy glukózovej tolerancie (PGT) a DM sa vyskytujú pri prakticky všetkých hyperfunkčných adrenálnych syndrómoch. Na druhej strane sklon k spontánnym hypoglykémiami sa vyskytuje a môže byť dokonca prvým prejavom hypofunkčného syndrómu kôry nadobličky.

### 21.1 Glukokortikoidy

Je známe, že glukokortikoidy (GK), najmä kortizol, pôsobia ako kontraregulačné hormóny, ktoré antagonizujú účinok inzulínu. Kortizol stimuluje glukoneogézu, syntézu a ukladanie glykogénu a inhibuje periférnu utilizáciu glukózy, čoho dôsledkom je zníženie inzulínovej senzitivity pri nadmernej tvorbe inzulínu.

#### 21.1.1 Addisonova choroba (primárny hypokorticismus, primárna adrenokortikálna insuficiencia)

Addisonova choroba je často spojená so vznikom spontánnych hypoglykémii, najmä u mladších pacientov. V štúdií Saevika et al spontánna hypoglykémia bola detekovaná približne u 10 % pacientov s včasne diagnostikovanou adrenokortikálnou insuficienciou. Autori v tejto štúdií zároveň pozorovali priamy vzťah medzi glykémiou a vekom, t. j. v dospelosti sa tento príznak u pacientov s Addisonovou chorobou vyskytoval zriedkavejšie. V ďalšej štúdií po vynechaní kortizolovej substitúcie u addisonikov dochádzalo k redukcii výdaja glukózy z pečene a zvýšenej oxidácii glukózy. To je jedna z príčin, prečo u týchto chorých bývajú prítomné hypoglykémie, a to sa prejavilo hlavne výraznou rannou únavou.

Ďalším aspektom vzťahu primárneho hypokorticismu a poruchy glukózového metabolizmu je asociácia diabetes mellitus 1. typu (DM1T) s hypokorticismom, ako prejavom polyglandulárneho autoimunitného syndrómu. Autoimunitný polyglandulárny syndróm typ 2 (APS2), nazývaný tiež ako Schmidtov, alebo Carpenterov syndróm, je zriedkavé autoimunitné ochorenie, ktoré zahŕňa cluster chorôb, ako je Addisonova choroba, autoimunitná tyreoiditída (AITD) a DM1T. DM1T je častou koexistujúcou chorobou u pacientov s hypokorticismom. V nedávnej štúdií u pacientov s APS2 najčastejšou koexistujúcou autoimunitnou endokrinopatiou bola AITD (65 %), nasledoval DM1T (18 %) a kombinácia oboch endokrinopatií (AITD + DM1T) v 10 %.

#### 21.1.2 Cushingov syndróm (hyperkortizolizmus)

Ide o súbor príznakov v dôsledku dlhodobej expozície organizmu nadmerným koncentráciám cirkulujúceho kortizolu pri jeho autonómnej nadprodukcii. Charakteristická je strata spätno-väzbovej kontroly funkcie hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej osi a vymiznutie diurnálneho rytmu kortizolu. Tento stav môže byť navodený aj iatrogénne vplyvom dlhodobej liečby glukokortikoidmi. Z hľadiska glukózového metabolizmu dôležitým znakom Cushingovho syndrómu (CS) je výrazná inzulínová rezistencia. Porucha metabolizmu glukózy je bežnou komplikáciou dlhodobej expozície organizmu nadmerným množstvom glukokortikoidov a podieľa sa na komorbidity a kardiovaskulárnej mortalite u týchto chorých.

Vysoká prevalencia poruchy glukózového metabolizmu u pacientov s CS vyplýva z účinkov kortizolu na metabolizmus glukózy. Tieto účinky sa prejavujú najmä v pečeni, kostrovom svalstve a tukovom tkanive, ale aj v iných tkanivách a orgánoch. V pečeni GK alterujú hepatálne účinky inzulínu, čo vedie k zvýšenej glukoneogéze a zvýšenému výdaju glukózy pečenu. Zároveň indukujú selektívnu inzulínovú rezistenciu v pečeni, čo má pozitívny spätno-väzbový efekt na expresiu enzýmu 11-beta-hydroxy-steroiddehydrogenázy (11-beta HSD), ktorá mení cirkulujúci kortizon na kortizol a ďalej zvyšuje jeho metabolické účinky. GK alterujú glukózový metabolizmus aj v kostrových svaloch, v tukovom tkanive, v ktorom ovplyvňujú expresiu a sekréciu adipokínov z tukového tkaniva, taktiež poškodzujú B-bunky pankreasu, podieľajú sa na neschopnosti B-buniek zvýšiť adekvátne sekréciu inzulínu v odpovedi na inzulínovú rezistenciu. In vitro aj in vivo štúdie potvrdili, že GK porušujú aj sekréciu inzulínu aj citlivosť tkanív na inzulín. Inzulínová rezistencia, PGT a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) ako významné prejavy metabolického syndrómu sú zároveň častým príznakom hyperkortizolizmu. Hyper-

kortizolizmus, t. j. Cushingov syndróm je súčasne ochorenie s vysokou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou. Medzi najčastejšie metabolické komorbidity CS spojené s vysokým kardiovaskulárnym rizikom patria nadhmotnosť, obezita, hypertenzia, porucha glukózovej tolerancie a DM2T a dyslipidémia. Ich prevalencia u chorých s manifestným CS je uvedená v tab. 21.1. PGT sa popisuje u 14–64 % pacientov s CS a DM2T u 13–47 % pacientov s týmto syndrómom.

PGT a DM2T sa obvykle u pacientov s hyperkortizolizmom vyvíja nezávisle od etiológie kortizolového excusu, pritom závažnosť hyperkortizolizmu významne koreluje s prítomnosťou inzulínovej rezistencie a DM, aj keď výsledky štúdií nie sú jednotné.

S prihliadnutím na vysokú prevalenciu PGT a DM2T u pacientov s CS sa odporúča u všetkých pacientov s hyperkortizolizmom vykonať skrining na prítomnosť poruchy glukózového metabolizmu. Orálny glukózo-tolerančný test (OGTT) sa považuje za zlatý štandard pre skrining DM2T u pacientov s CS. Hodnota glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 6,5$  % môže byť pri tomto skriningu užitočná, avšak nie je všeobecne akceptovaná. Rôzne modely inzulínovej rezistencie, ako napr. index HOMA-IR, ale aj ďalšie, sa považujú taktiež za nápomocné na včasnú identifikáciu pacientov, no do štandardných odporúčaní sa nedostali.

Viaceri autori dokumentovali, že po úspešnej liečbe CS dochádza k zmierneniu metabolických príznakov vrátane IR a poruchy glukózového metabolizmu. V štúdií Schernthaler-Reiter et al došlo po úspešnej liečbe CS k významnému zlepšeniu BMI, tlaku krvi (TK), parametrov glycidového aj lipidového metabolizmu. Prevalencia metabolického syndrómu klesla o 18 %.

Viacere štúdie z posledných rokov sa zaoberajú aj opačným vzťahom, t. j. skriningom hyperkortizolizmu u pacientov s DM2T. Nedávno publikovaná štúdia sledovala prevalenciu CS v súbore 384 pacientov s novozisteným DM2T. U všetkých chorých bol vykonaný 1 mg dexametazonový supresívny test (DST). V prípade, že kortizol po podaní dexametazonu v dávke 1 mg neklesol na hodnotu  $\leq 50$  nmol/l, bol realizovaný 2-dňový nízko dávkový DST (LDDST) a zber 24-hodinového moču na vyšetrenie kortizolu v moči (UFC). Z celého súboru pacientov až 22 % malo nedostatočnú supresiu kortizolu po 1 mg DST a 5 % suprimovalo kortizol nedostatočne aj v LDDST. Následne u týchto chorých autori zistili adenóm nadobličky v 9 prípadoch a adenóm hypofýzy

s nadprodukciou ACTH v 1 prípade. Klinický význam týchto zistení však ostáva stále neurčitý, pretože nie sú zatiaľ dostatočné dáta na realizáciu skriningu CS u všetkých pacientov s DM2T. Ďalšia štúdia zistila u chorých s DM2T subklinický hyperkortizolizmus v 2 %, pritom kortizol po 1 mg dexametazonu významne koreloval s glykémiou u týchto pacientov.

### 21.1.3 Primárny hyperaldosteronizmus (Connov syndróm)

Primárny hyperaldosteronizmus (primárny aldosteronizmus, Connov syndróm) je klinický syndróm spôsobený nadprodukciou aldosterónu, ktorá sa vymyká spod kontroly renín-angiotenzínového systému (RAS). Je charakterizovaný artériovou hypertenziou a hypokaliémiou, ktorú má väčšia časť pacientov, ale nie všetci. Štúdie z posledných rokov jednoznačne deklarujú zvýšený výskyt DM2T u chorých s primárnym aldosteronizmom (PA). Napríklad v nedávno publikovanej japonskej štúdií malo až 21,6 % pacientov s PA DM, čo je významne vyššia prevalencia v porovnaní s bežnou populáciou.

Patofyziologické mechanizmy vzniku DM pri PA sú viaceré a stále nie sú celkom preskúmané a ozrejmene. V minulosti sa uvažovalo hlavne o vplyve dlhotrvajúcej hypokaliémie na funkciu B-buniek pankreasu, no nedávne štúdie uvádzajú, že aj samotný excus aldosterónu môže inhibovať sekreciu inzulínu z B-buniek, pretože hladina aldosterónu priamo významne korelovala s hladinou inzulínu a IR. Ďalším predpokladaným dôvodom vyššieho výskytu DM je aj skutočnosť, že značná časť pacientov s PA má okrem nadprodukcie aldosterónu súčasne aj autonómnou produkciu kortizolu. Niektorí autori v nedávnych publikáciách uvádzajú vyšší výskyt subklinického hyperkortizolizmu v tejto skupine pacientov a hovorí sa o tzv. **Connshingovom syndróme**.

Pre skutočnosť, že PA je rizikový z hľadiska vzniku DM, svedčí aj to, že pacienti s PA, ktorí podstúpili adrenalectómiu, majú významne nižšie riziko vzniku DM ako tí, čo adrenalectómiu nepodstúpili. Vzhľadom na častý výskyt DM2T u chorých s PA teda niektorí autori odporúčajú skrining DM u všetkých pacientov s PA.

Existujú aj štúdie, ktoré problematiku vzťahu PA a DM sledovali z opačného hľadiska, t. j. sledovali výskyt PA u pacientov s DM2T. Zistilo sa, že prevalencia Connovho syndrómu v neselektovaných skupinách diabetikov je nízka, a preto skrining PA u diabetikov sa neodporúča.

### 21.1.4 Feochromocytóm

**Feochromocytóm/paraganglióm (FEO/PGL)** je zriedkavý tumor vychádzajúci z chromafinných buniek drene nadobličky (FEO), prípadne sympatikových ganglií (PGL) produkujúci katecholamíny a prejavujúci sa hypertenziou, často závažnou a rezistentnou na liečbu. Uvádza sa, že asi 15–35 % pacientov s FEO/PGL má poruchu glukózovej tolerancie, resp. DM. Je známe, že nadprodukcia katecholamínov významne ovplyvňuje metabolizmus glukózy. Pri ich nadprodukcii dochádza k zníženému vychytávaniu glukózy bunkami, k zvýšenej glu-

**Tab. 21.1 | Najčastejšie metabolické prejavy Cushingovho syndrómu a ich prevalencia**

metabolický prejav CS	prevalencia
nadhmotnosť	21–48 %
obezita	32–41 %
hypertenzia	50–85 %
PGT	14–64 %
DM2T	13–47 %
dyslipidémia	12–72 %

koneogenéze a glykogenolýze. Zároveň hypersekrécia noradrenalinu a adrenalinu vedie aj k zvýšeniu inzulínovej rezistencie a k zníženiu samotnej sekrécie inzulínu. V štúdií autorov z Číny až 36 % pacientov s FEO malo DM, častejšie sa DM vyskytoval u starších osôb. Okrem veku významným rizikovým faktorom pre vznik DM u pacientov s FEO/PGL bola v tejto štúdií aj dĺžka trvania choroby, preto včasná detekcia a včasná liečba FEO môže výrazne oddialiť, resp. zabrániť vzniku DM.

Mnoho autorov dokumentovalo, že úspešná resekcia FEO zlepšila DM u väčšiny chorých, ba dokonca u viac než 50 % pacientov došlo k úplnej regresii DM. V štúdií Abe et al po úspešnej resekcii nádoru došlo u pacientov k signifikantnému poklesu glykémie, HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub>

a v ďalšej štúdií až 78 % pacientov po úspešnej resekcii FEO/PGL malo kompletnú regresiu DM.

## 21.2 Záver

Poruchy metabolizmu glukózy pri ochoreniach nadobličiek sú veľmi časté, častejšie sa vyskytujú pri jej hyperfunkčných syndrómoch, t. j. hyperkortizolizme, primárnom hyperaldosteronizme a taktiež aj pri feochromocytóme. Hoci zatiaľ odporúčania na skríning uvedených endokrinopatií u pacientov s DM2T nie sú, pri typickom klinickom obraze, najmä závažnej hypertenzii rezistentnej na liečbu, hypokaliémii, alebo zmenách hmotnosti a redistribúcii tuku a pod, je potrebné myslieť aj na možnosť sekundárneho DM a vykonať v spolupráci s endokrinológom príslušné vyšetrenia.

## 22 Osteoporóza a diabetes mellitus

Peter Jackuliak, Juraj Payer

### 22.1 Úvod

V posledných rokoch sa závažným problémom u diabetes mellitus (DM) 1. typu aj 2. typu stala fragilita kostí a riziko osteoporózy a osteoporotických fraktúr. U pacientov s DM 1. typu (DM1T) je 2- až 6-násobne vyššie riziko osteoporotickej fraktúry než u nediabetickej populácie. Podľa jednej recentnej analýzy, skoro polovica pacientov s DM1T mala aspoň 1 fraktúru po diagnostikovaní DM. Výskyt bol vyšší pri dlhšom trvaní DM, diagnóze DM pred 20. rokom života a rodinnej anamnéze

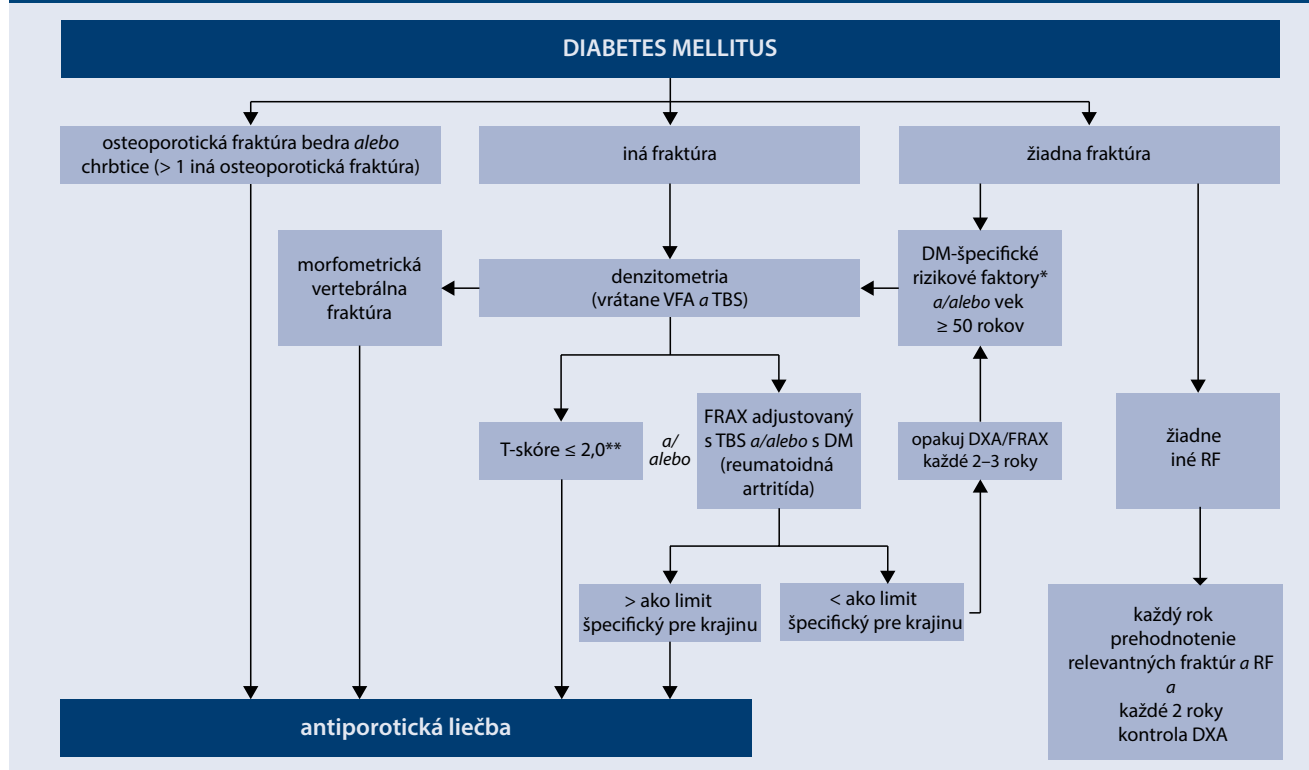
osteoporózy. Pacienti s DM 2. typu (DM2T) majú 1,2- až 3-násobne vyššie riziko fraktúry v porovnaní s nediabeticou populáciou, čiastočne ide o fraktúry bedra, ale hlavne o zlomeniny horných končatín a členka. Väčšie riziko fraktúr je hlavne u pacientov s BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> v porovnaní s obéznymi jedincami, u pacientov s trvaním DM2T viac ako 10 rokov, nízkou fyzickou aktivitou, vyšším vekom a u pacientov na liečbe inzulínom. Dôležitým rizikovým faktorom je zvýšené riziko pádov.

Tab. 22.1 | Vplyv DM a prediabetes na kosť

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

↑ – zvýšenie ↓ – zníženie ↔ – bez zmeny (oproti kontrole) ? – neznáme zmeny AGEs – koncové produkty (neenzymatickej) glykácie/Advanced Glycation End-products BMD – hustota kostného minerálu/Bone Mineral Density

Schéma 22.1 | Algoritmus manažmentu osteoporózy u pacienta s diabetes mellitus



\*DM-špecifické rizikové faktory: trvanie DM > 5 rokov; liečba DM inzulínom, glitazónmi, inhibítormi SGLT2; neuspokojivá glykemická kompenzácia s HbA<sub>1c</sub> > 7 % DCCT; mikrovaskulárne komplikácie, t. j. periférna a autonómna neuropatia, retinopatia, nefropatia

\*\*V SR platí indikačné kritérium iniciácie liečby T-skóre ≤ -2,5

DM – diabetes mellitus DXA – denzitometria FRAX – Fracture Risk Assessment Tool RF – rizikové faktory TBS – trabekulárne kostné skóre/Trabecular Bone Score VFA – Vertebral Fracture Assessment



## 22.2 Patogenéza osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

Patogenéza kostných zmien u diabetikov je komplexná (tab. 22.1, s. 209). Diabetes ovplyvňuje kostný metabolizmus viacerými mechanizmami. Diabetici majú zníženie počtu a alterované funkcie osteoblastov. Taktiež je prítomná porucha diferenciacie 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 akumulujú proinflamačné makrofágy M1 v kostnej dreni. Porucha osteocytov vedie k zvýšenej expresii sklerostínu, inhibítora osteoblastov a RANKL. Je tiež zvýšený FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23), čo podmieňuje aj tvorbu aktívneho D-hormónu. Zníženie počtu EPC (Endothelial Progenitor Cells) vedie k zníženej permeabilite ciev, čo podmieňuje mikrohypoxiu kosti. Zvýšenie AGEs (Advanced Glycation End-products) v dôsledku metabolickej (de)kompenzácie tiež negatívne alteruje kostnú matrix, čo vyúsťuje ku väčšej kortikálnej porozite.

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

## 22.3 Diagnostika osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

V rámci diagnostiky osteoporózy u pacientov s DM sú dnes už vypracované algoritmy (schéma 22.1, s. 209), ktoré sú zosumarizovaním súčasných poznatkov o tzv. diapo-

roze. 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 TBS (trabekulárne kostné skóre). Pri hodnotení len BMD sa diskutuje o znížení prahu T-skóre na -2,0 SD ako hodnoty, kedy je treba iniciovať antiporotickú terapiu. Pri využití nástroja FRAX je riziko hlavne u DM2T podhodnotené, a preto sa odporúča označiť za rizikový faktor „reumatoidná artritída“, pretože riziko pri DM2T a pri reumatoidnej artritíde je porovnateľné.

## 22.4 Liečba osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

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. 22.2.

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. Za posledné roky narastá počet údajov o vplyve antidiabetík na kostnú hustotu a riziko fraktúr (tab. 22.3). Problémom klinickej praxe na hodnotenie efektu antidiabetík na kosť je fakt, že veľká väčšina pacientov má kombinovanú antidiabetickú liečbu. Avšak pri manažmente diabetika z osteologického hľadiska by sa mal brať do úvahy aj efekt antidiabetík na

Tab. 22.2 | Liečba osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

účinná látka	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 mesiacov	subkutánne	non-vertebrálne/vertebrálne	klinická prax
teriparatid	20 µg denne	subkutánne	vertebrálne	klinické štúdie

\*len u postmenopauzálnych žien

Tab. 22.3 | Efekt antidiabetík na kostný metabolizmus

antidiabetikum	markery kostného obratu		BMD	riziko fraktúr
	osteoforlačné	osteoresorpčné		
inzulín	??	??	↑	↓/↔
sulfonylureové preparáty	↑/↔	↓/↔	??	↔
metformín	↓/↔	↓/↔	↑/↔	↓/↔
tiazolidindióny	↓↓/↔	↑↑/↔	↓↓/↔	↑↑

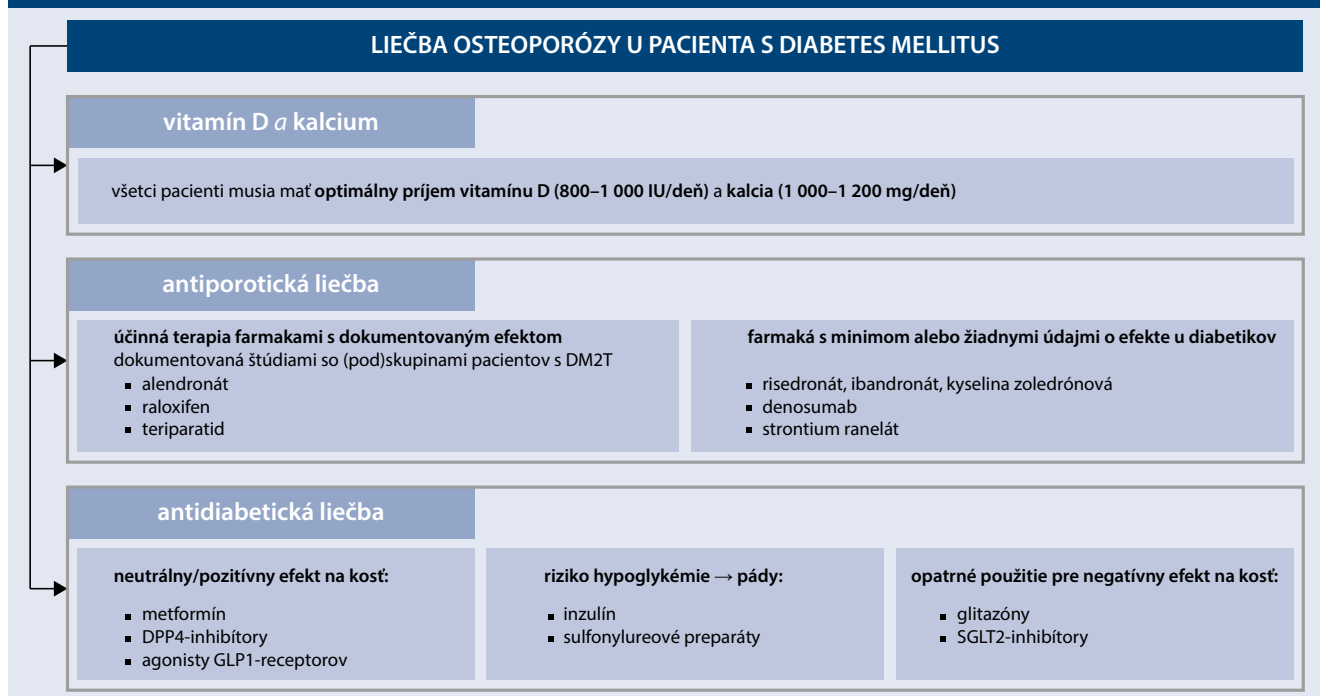
?? – neznámy efekt ↑ – zvýšenie ↓ – zníženie ↔ – neutrálny vplyv (nevedie k zmene)

kostný metabolizmus. Yavropoulou et al v retrospektívnej analýze potvrdili, že práve antidiabetiká majú významný vplyv na výskyt osteoporotických fraktúr ( $F = 4,260$ ;  $p = 0,042$ ), ako aj vplyv na 10-ročné riziko vzniku osteoporotickej fraktúry hodnotenej pomocou FRAX.

**Metformín** má dokázané, že zvyšuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov a potencuje tvorbu kolagénu typu 1. Na druhej strane, inhibuje diferenciáciu adipocytov. Liečba metformínom dokáže in vitro znížiť vystimulovanú osteoformáciu v dôsledku AGEs. Analýza Rochester kohorty potvrdila, že metformín dokáže znížiť riziko fraktúr u pacientov s DM2T (HR 0,7). Výsledky štúdií vplyvu metformínu na kostný metabolizmus sú stále nejednoznačné, avšak sumárne môžeme tvrdiť, že zlepšuje kostnú hustotu a negatívne neovplyvňuje riziko fraktúr. Zároveň pri jeho komplexnom pôsobení pozitívne ovplyvňuje iné diabetické komplikácie, a tým prispieva aj k redukcii iných rizikových faktorov vzniku osteoporotických fraktúr. Metha et al na kongrese ADA 2014 prezentovali ale prvé údaje o tom, že liečba **sulfonylureovými preparátmi** zvyšuje riziko fraktúr. Retrospektívne analyzovali 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. **Glitazóny (tiazolidíndióny)** zvyšujú adipozitu kosti, znižujú aromatázovú aktivitu, potencujú diferenciáciu osteoklastov, čo všetko vedie k zvýšenému odbúraniu kostnej hmoty. Metaanalýza dlhodobého efektu glitazónov na kosť potvrdila zníženie kostnej hustoty u žien (ale nie u mužov)

ako u rosiglitazónu, ako aj u pioglitazónu. 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-katenín, OPG/RANKL (Osteoprotegerin/Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) či pôsobenie sklerostínu. Metaanalýza 28 štúdií o efekte **inhibítora DPP4** na kosť preukázala 40 % redukcii fraktúr u pacientov liečených inhibítormi DPP4 v porovnaní s placebom či inými antidiabetikami. Z klinického pohľadu používanie GLP1-RA a inhibítora DPP4 má benefičný vplyv na kostnú hustotu a minimálne neutrálny vplyv na riziko fraktúr. **Inhibícia sodíkovo-glukózového kotransportéra 2** zasahuje 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. Dapagliflozín nemal žiadny vplyv na zmeny markerov kostného obratu u postmenopauzálnych žien. Avšak nedávno publikované práce preukázali zvýšený výskyt fraktúr pri užívaní dapagliflozínu a kanagliflozínu. Americká lieková agentúra FDA (Food and Drug Administration) vydala v novembri 2015 varovanie ohľadne zvýšeného rizika fraktúr pri liečbe kanagliflozínom. Liečba inzulínom u nedostatočne glykemicky kompenzovaných pacientov s DM1T viedla aj k zlepšeniu kostnej hustoty a markerov kostného obratu. V priebehu posledných rokov bol dokázaný vplyv inzulínu a IGF1 v procese diferenciácie osteoblastov. Inzulín ale zasahuje aj do mnohých iných metabolických cyklov, ktoré súvisia s kostným metabolizmom, napr. Wnt/ $\beta$ -catenin signalizácia či metabolizmus BMP2. Avšak niektoré štúdie potvrdili zvýšený výskyt vertebrálnych fraktúr u pacientov s DM2T liečených inzulínom. Treba si ale uvedomiť, že pacienti

Schéma 22.2 | Algoritmus liečby diabetika s osteoporózou



s DM2T liečení inzulínom sú väčšinou pacienti s dlhším trvaním DM alebo diabetickými komplikáciami. Inzulínoterapia je asociovaná aj s vyšším výskytom hypoglykemických epizód, ktoré zvyšujú riziko pádov, a tým prispievajú k zvýšenému riziku fraktúr. **Na druhej strane, zlepšenie glykemickej kompenzácie dosiahnutej in-**

**zulínoterapiou viedlo zlepšeniu diabetických komplikácií a k redukcii pádov.**

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 22.2](#), s. 211).

## 23 Diabetes mellitus a sexuálne zdravie

Igor Bartl

### 23.1 Sexuálne zdravie a sexuálne dysfunkcie

Definícia WHO z roku 2002 charakterizuje **sexuálne zdravie ako stav fyzickej, emočnej, psychickej a sociálnej pohody vzťahujúcej sa k sexualite, čo neznamená iba absenciu choroby, dysfunkcie, alebo poruchy**. Vyžaduje si pozitívny a rešpektujúci prístup k sexualite a sexuálnym vzťahom, ako aj možnosť mať príjemné a bezpečné sexuálne skúsenosti bez donucovania, diskriminácie a násillia.

Ľudská sexualita je dôležitou súčasťou ľudského bytia počas celého života jednotlivca a zahŕňa pohlavie, rodovú identitu a rodové roly, sexuálnu orientáciu, erotiku, pôžitok, intímnosť a reprodukciu.

**Sexuálne uspokojenie (satisfakcia)** ako výsostne psychická kvalita v konečnom dôsledku rozhoduje o tom, ako subjekt svoju sexualitu hodnotí, a ako je s ňou spokojný.

**Sexuálna dysfunkcia (SD)** je porucha sexuálnej výkonnosti charakterizovaná nedostatočnosťou jednej alebo niekoľkých fyziologických zložiek sexuálneho správania.

Všetky formy SD (tab. 23.1) významne negatívne ovplyvňujú **kvalitu života (QoL)** postihnutých osôb. Podľa aktualizácie guidelines Európskej urologickej spoločnosti (EAU) od roku 2016 by sa nemala erektilná dysfunkcia (ED) považovať len za problém kvality života, ale za potenciálny závažný marker kardiovaskulárnych ochorení (KVO/CVD), diabetes mellitus (DM), hypertenzie (HT), metabolického syndrómu (MS), chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) a symptómov dolných močových ciest (LUTS – Luts Lower Urinary Tract Symptoms).

V rámci najnovších usmernení z roku 2020 panel expertov EAU vyzýva lekárov, aby zväžili **potenciálne súvislosti najmä u mladej populácie mužov** s diagnostikovanou varikokélou v súvislosti s predpokladaným vyšším výskytom CVD, vyšším rizikom DM a hyperlipidémie. Re-

porty WHO sa tiež zaoberajú sexuálnym a reprodukčným zdravím mužov z pohľadu stratifikácie a dispenzarizácie pre dokázané asociácie mužskej infertility so zvýšeným rizikom nemalígnych, ale aj malígnych ochorení.

V rámci globálnej stratégie kladenej na primárnu a sekundárnu prevenciu najnovšie klinické štúdie dokonca dokázali preventívny **vplyv zdravej sexuality** na oddialenie, alebo **predchádzanie vzniku sexuálnej dysfunkcie samotnej**. Vzťahy medzi masturbáciou a frekvenciou ejakulácie korelované k vekovým kategóriám sú významnými individuálnymi faktormi **prevencie rizika karcinómu prostaty (PCa)**. **Sexuálna dysfunkcia** môže byť podľa najnovších štúdií významným signálom zá-

**Tab. 23.2 | Odborné spoločnosti zaoberajúce sa sexuologickou multidisciplinárnu tematikou**

ESSM	European Society for Sexual Medicine
ISSM	International Society for Sexual Medicine
EFS	European Federation of Sexuology
WAS	World Association for Sexual Health
EAU	European Association of Urology
AUA	American Urological Association
ISSAM	International Society for the Study of the Aging Male
ISSWSH	The International Society for the Study of Women's Sexual Health
EMAS	European Menopause and Andropause Society
IMS	International Menopause Society
ISE	The International Society of Endocrinology
ČSS	Česká sexuologická spoločnosť
ČSSM	Česká spoločnosť pro sexuální medicínu
SSEMA	Slovenská spoločnosť pre endokrinológiu, menopauzu a andropauzu
SSS	Slovenská sexuologická spoločnosť

**Tab. 23.1 | Sexuálne dysfunkcie. Výber frekventných sexuálnych dysfunkcií z klasifikácie podľa MKCH 10**

MUŽSKÉ SEXUÁLNE DYSFUNKCIE	
	E29.1 Hypogonadizmus (HG – Hypogonadism)
	N46 Mužská neplodnosť (MI – Male infertility)
	N48.3 Priapizmus (bolestivá erekcia)
	N48.4 Erektilná dysfunkcia (ED – Erectile dysfunction)
	F52.4 Predčasná ejakulácia (PE- Premature ejaculation)
SEXUÁLNA DYSFUNKCIA NEZAVINENÁ ORGANICKOU PORUCHOU ALEBO CHOROBU	
poruchy sexuálnej túžby	F52.0 Nedostatok alebo strata sexuálnej túžby (frigidita) F52.10 Sexuálna averzia a nedostatok sexuálnej slasti (sexuálna anhedonia)
poruchy sexuálneho vzrušenia	F52.2 Zlyhanie genitálnej odpovede ( muži psychogénna ED, ženy: suchosť pošvy alebo nedostatočná lubrikácia, porucha sexuálneho vzrušenia)
poruchy orgazmu	F52.3 Dysfunkčný orgazmus
sexuálne bolestivé poruchy	F52.5 Neorganický vaginizmus F52.6 Neorganická dyspareunia
nadmerná pohlavná túžba	F52.7 Nadmerná pohlavná túžba – hypersexualita (nymphománia/satyriáza)

vážnych civilizačných ochorení a stáva sa tak súčasťou **kompozitných biomarkerov** mužského (nielen) sexuálneho zdravia.

**Tab. 23.3 | Typické symptómy mužského hypogonadizmu s neskorým nástupom**

hlavné symptómy	znížené libido, erektilná dysfunkcia, znížená sexuálna aktivita
	zníženie spontánnych (nočných, ranných) erekcií
	gynekomastia (alebo tlak v prsnej žľaze)
	„preriednutie“ telesného ochlpenia
	zhoršenie parametrov spermogramu
	znížená kostná denzita, fraktúry pri malom úraze
	znížená svalová hmota a sila
menej špecifické znaky	návaly horúčavy, potenie
	znížená životná energia, motivácia, iniciatíva, agresivita, sebadôvera
	pocit smútku, depresívna nálada
	poruchy spánku, zvýšená ospalosť
	mierna anémia (normochrómna, normocytová)
	zvýšený obsah telesného tuku, vyšší BMI
znížená fyzická, alebo pracovná výkonnosť	

**Tab. 23.4 | Hodnoty TT**

hraničné hodnoty TT	sérové hladiny TT u starnúceho muža
< 12,1 nmol/l TT < 243 pmol/l fT	„normálne“ hodnoty TT: 300–1 000 ng/dl (10–35 nmol)
	„hypogonadálne“ hodnoty TT: < 250 ng/dl (8,7 nmol/l)
	hodnoty TT, ktoré nepoukazujú na súvis prítomných príznakov s LOH/TDS: > 350 ng/dl (12,7 nmol/l)
	niektoré publikácie: „cut-off“ TT 200–400 ng/dl
	<b>AUA smernice:</b> norma TT: 300 ng/dl (10,4 mol/l)
	<b>EAU; ISSAM; ISA smernice</b>
	TT > 346 ng/dl (12 nmol/l)* = norma
	TT < 231 ng/dl (8 nmol/l)** = hypogonadizmus
	hodnoty medzi */** → opakované merania: TT, fT (cFT)

cFT – vypočítaný voľný testosterón/Calculated free TT fT – voľný testosterón/free Testosterone TT – celkový testosterón/Total Testosterone

**DM je stále častejšie sa vyskytujúcim ochorením, ktoré sa v súčasnosti veľmi konzistentne spája so sexuálnymi problémami u mužov aj u žien.** Incidencia SD u pacientov s DM 2. typu (DM2T) je 46 % v porovnaní s 32 % výskytom u nediabetických jedincov. DM u mužov môže byť príčinou erektilnej dysfunkcie (ED), abnormálnej ejakulácie a zníženej vzrušivosti (libida). SD u žien zahŕňajú hlavne znížené libido, orgazmické abnormality, chýbanie citlivosti až bolestivý pohlavný styk.

Výskyt sexuálnych problémov narastá s vekom (najmä u mužov, ale aj u žien). Je to primárne spôsobené vyšším výskytom komorbidít a nedocenením zmeny lifestyleových opatrení v súvislosti so starnutím. Ide najmä o fajčenie, kardiovaskulárne ochorenia, vysoký krvný tlak, hypercholesterolémiu a DM.

**Mulidisciplinarita** komplexného pohľadu na tematiku sexuálnych dysfunkcií v súčasnosti vyžaduje komunikáciu a kooperáciu nielen medzi **terapeutom a pacientom, či jeho partnerkou**, ale aj medzi **odborníkmi** rôznych špecializácií navzájom. **V terapeutickom pláne** individuálnej personalizácie sa v sexuálnej medicíne do popredia dostáva nielen medicínsky status, zohľadňujú sa najmä **osobné preferencie** ako aj **reálne možnosti** a **kardiometabolická** výkonnosť každého pacienta/páru. Výsledky najnovších štúdií dokázali, že **zmena životného štýlu a dôsledná inovatívna liečba DM** sú spojené so zlepšením sexuálnych funkcií.

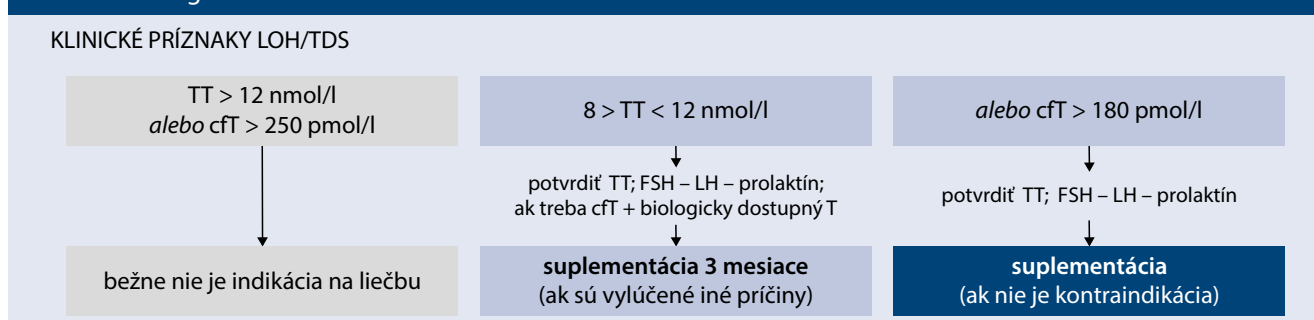
**Sexuologické vyšetrenie** je aj v tomto kontexte dôležitým aspektom stratégie liečby pacienta s DM a malo by sa stať rutinnou súčasťou zdravotníckej starostlivosti na každej ambulancii diabetológa. Zdroje informácií použité v texte boli čerpané z guidelines, národných odporúčaní globálnych konsenzov aj individuálnych názorov členov panelov expertov odborných spoločností národného aj medzinárodného charakteru (tab. 23.2, s. 213).

## 23.2 Hypogonadizmus a zníženie sexuálnej túžby u muža

### 23.2.1 Definícia hypogonadizmu

Zníženie sexuálnej túžby, záujmu a vzrušenia u muža (ďalej HSDD – Hypoactive Sexual Desire Disorder) je definované ako **pretrvávajúci alebo opakovane sa vyskytujúci**

**Schéma 23.1 | Indikácie na androgénnu substitučnú liečbu u mužov s TDS. Spracované podľa aktualizácie guidelines EAU 2020**



A(T)RT – androgen (testosterone) replacement therapy cFT – vypočítaný voľný testosterón/Calculated free TT FSH – folikuly stimulujúci hormón LH – luteinizačný hormón; LOH – late onset hypogonadism; TDS – testosterone deficiency syndrome TT – celkový testosterón/Total Testosterone



tujúci nedostatok, alebo chýbanie sexuálnych fantázií, túžby (Desire), záujmu (Interest) a vzrušenia (Arousal) pri sexuálnej aktivite. Príznaky sa vyskytujú minimálne 6 mesiacov a spôsobujú významný stres a komplikácie v medziľudských (partnerských) vzťahoch.

Oproti iným sexuálnym dysfunkciám je HSDD jednoznačne menej identifikovateľná a u mužov je, v porovnaní so ženami, menej častá. Vyskytuje sa v primárnej forme pri hypogonadizme s chýbajúcou, či oslabenou produkciou androgénov. Väčšina dysfunkcií typu nízkej sexuálnej apetencie u mužov má ale povahu sekundárnu. Vyskytuje sa napr. pri hyperprolaktinémii, (ktorá môže sprevádzať liečbu antipsychotikami) a iných endokrino-patiách, ako sú napr. poruchy štítnej žľazy.

**Syndróm nedostatku testosterónu (TDS – Testosterone Deficiency Syndrome)** u starších mužov je známy aj pod názvom hypogonadizmus s neskorým začiatkom (LOH – Late Onset Hypogonadizmus). Je charakterizovaný nízkou hladinou sérových androgénov so zníženou vrodenu citlivosťou receptorov na androgény, najmä testosterónu, a s rôzne manifestným multiorgánovým vplyvom.

### 23.2.2 Diagnostika hypogonadizmu

Diagnostika hypogonadizmu je založená na dôkaze objektívnych a subjektívnych príznakov, ktoré obvykle sprevádza nízka hladina testosterónu (TT – Total Testosterone) v krvi (2-krát potvrdený odber, optimálne do 11.00 hod, ráno, pred odberom necvičiť!). Typické symptómy a menej špecifické znaky mužského hypogonadizmu sú prehľadne uvedené v tab. 23.3.

Anamnesticky dôležité údaje sú najmä: vyššie spomenuté typické prejavy (erekcia, libido, únava, sila, vy-

trvalosť, svaly, tuk), poruchy močenia, poruchy krvného obrazu, poruchy lipidového profilu, spánkové apnoe, ochorenia prsníkov.

Praktickou pomôckou sú **validizované dotazníky** – St. Louis University ADAM Questionnaire – 10 otázok, alebo The Aging Male's Symptoms Rating Scale – 17 otázok. Ak má pacient klinickým vyšetrením potvrdené vyššie uvedené ťažkosti alebo súčet bodov  $\geq 17$  v dotazníku zdravia muža, potom je indikované vyšetrenie hladiny testosterónu.

Podľa guidelines EAU a AUA sú hraničné hodnoty TT uvedené v tab. 23.4 a sérové hladiny TT pre starnúceho muža v tab. 23.4.

### 23.2.3 Liečba nedostatku androgénov u mužov

**Testosterónová liečba (TRT – Testosterone Replacement Therapy)**, je úspešná len v prípade hypogonadálnych pacientov. Indikácie na androgénnu substitučnú liečbu u mužov s TDS spracované podľa guidelines EAU 2020 prehľadne ukazuje schéma 23.1.

RCT (Randomized Controlled Trial) štúdiami sa dokázalo, že liečba testosterónom môže zlepšiť inzulínovú rezistenciu, hyperglykémiu a znížiť hladinu cholesterolu a LDL-cholesterolu. Najnovšie výskumy naznačujú, že terapia testosterónom pri hypogonadizme pacientov s DM2T zlepšuje kontrolu glykémie. Nedávna registračná štúdia uviedla, že liečba testosterónom je dokonca spojená s remisiou DM2T v čase.

V tab. 23.5 sú uvedené **preparáty testosterónu používané na TRT** a rozdelenie preparátov podľa formy aplikácie s ich výhodami/nevýhodami pre pacienta

Tab. 23.5 | Preparáty testosterónu používané na TRT. Upravené podľa guidelines EAU 2020

preparáty	aplikácia	výhody	nevýhody
testosterón-undekanoát (Undestor®cps., 40 mg, Andrioll®, Testocaps®)	p.o. (120–160 mg/deň/prvé 2–3 týždne; následne 40–120 mg/deň)	absorpcia cez lymfatický systém → ↓zaťaženia pečene	kolísanie hladín testosterónu; viac dávok/deň; potreba príjmu mastných jedál
zmes esterov testosterónu (Sustanon® 250 mg inj.)	i.m. (1 inj každé 3 týždne)	vynechanie preparátu v prípade vedľajších účinkov	možné kolísanie hladín testosterónu
testosterón-enantát (Testoviron® 250 mg inj.)	i.m. (1 inj každé 3 týždne)	vynechanie preparátu v prípade vedľajších účinkov	možné kolísanie hladín testosterónu
testosterón-undekanoát (Nebido® 1 000 mg inj.)	i.m. (1 inj každých 10–14 týždňov)	ustálená hladina testosterónu bez fluktuácií	nemožnosť vynechania lieku v prípade vedľajších účinkov
testosterón transdermálny (Testavan® 23 mg/deň; Androgeol®; Testim® 5–10 g/deň; Tostran®; Testogel®; Androtop® gel 25–50 mg/deň; Testoderm skrotálna náplasť 10–15 mg/deň; Androderm® neskrotálna náplasť 2,5 mg 2-krát denne)	gel/kožné náplaste (aplikácia denne)	ustálená hladina testosterónu bez fluktuácií	riziko interpersonálneho prenosu; iritácie kože v mieste aplikácie
testosterón sublingválny (rozpuštná tbl)	sublingválna (aplikácia denne)	rýchla absorpcia a dosiahnutie fyziologických hladín testosterónu v sére	lokálna iritácia
testosterón bukálny (Striant® tbl 30 mg 2-krát/deň)	bukálne tbl (2 dávky denne)	rýchla absorpcia a dosiahnutie fyziologických hladín testosterónu v sére	iritácia a bolesť v mieste aplikácie
testosterón subdermálny (depotné pelety)	subdermálna implantácia každých 5–7 mesiacov	dlhodobá stálosť; konštantné hladiny sérového testosterónu	riziko infekcie a vysunutia implantátu

TRT – Testosterone Replacement Therapy

### 23.2.4 Nežiaduce účinky a manažment liečby testosterónom

Medzi nežiaduce účinky patrí výskyt akné, možnosť retencie tekutín v organizme, gynekomastia, zvýšené sérové hladiny estradiolu. Indukcia erytropoézy, a tým zvýšenie viskozity krvi, zníženie cerebrálnej perfúzie a riziko cievnej mozgovej príhody sa týka hlavne pacientov od veku 50 rokov s prítomnou aterosklerózou mozgových ciev (fajčiari, muži s vysokou hladinou cholesterolu). Najdis-

**Tab. 23.6 | Kontraindikácie TRT**

absolútne kontraindikácie	lokálne pokročilý alebo metastazujúci karcinóm prostaty (PCa)
	rakovina prsníka u mužov
	muži s aktívnou túžbou mať deti
	hematokrit > 54 %
relatívne kontraindikácie	nekontrolované alebo nedostatočne kontrolované kongestívne zlyhanie srdca
	IPSS skóre > 19
	hematokrit 48–50 %
	rodinná anamnéza venózneho tromboembolizmu

**Tab. 23.7 | Monitoring počas TRT**

hladina testosterónu	reakcia na TRT by sa mala vyšetriť v 3., 6. a 12. mesiaci po začatí terapie a následne 1-krát ročne
hladina PSA	prostata by sa mala vyšetriť prostredníctvom PSA a DRE pred začatím terapie; PSA počas follow-up v 3., 6. a 12. mesiaci; následne 1-krát ročne)
hematokrit	v 3., 6., 12. mesiaci po začatí terapie a následne 1-krát ročne; dávka testosterónu by sa mala znížiť, alebo by sa terapia mala prerušiť, pokiaľ hematokrit presiahne hodnotu 0,54
kardiovaskulárne ochorenie	muži by mali byť vyšetrení pred začatím liečby; počas TRT by pacient mal byť pozorne klinicky sledovaný a hodnotený
stanovenie triglyceridov, celkového cholesterolu, HDL- a LDL-cholesterolu	na začiatku a v 3-mesačných intervaloch

kutovanejšou otázkou je pravdepodobne vplyv terapie androgénmi na androgén-dependentný vývoj benígnej hyperplázie a karcinómu prostaty. Benígna hyperplázia prostaty nie je kontraindikáciou k substitučnej liečbe testosterónom.

**Terapia androgénmi u mužov s karcinómom prostaty** bola v minulosti paušálne kontraindikovaná. Podľa najnovších štúdií je malá skupina sexuálne aktívnych mužov, ktorá môže z TRT profitovať po radikálnej prostatektómii RAPE (Radical Prostatectomy). Najbezpečnejší variant TRT reprezentuje skupina mužov v období 1–2 roky po RAPE s nedetekovateľnými hodnotami PSA (prostatického špecifického antigénu) a Gleason skóre ≤ 6.

Prehľad kontraindikácií TRT uvádza [tab. 23.6](#).

Odporúčania pre sledovanie pacientov (follow-up) liečených testosterónom uvádza [tab. 23.7](#).

Záverom je možné konštatovať, že androgénna nedostatočnosť u starších mužov je potenciálne vážny stav spojený s KVO, DM a metabolickým syndrómom. Preto je nutné vyšetriť sérový TT nielen u mužov s príznakmi LOH/TDS, ale aj u mužov s abdominálnou obezitou, metabolickým syndrómom, DM, nízkou fyzickou aktivitou a zmenami správania. Recentné štúdie priniesli dôkazy o benefite liečby mužskej infertility gonadotropínmi u mužov so sekundárnym hypogonadizmom. Podľa meta-analýz by sa lepšia účinnosť mohla dosiahnuť kombináciou hCG spolu s FSH.

Positívne korelácie androgénov s nízkou hladinou vitamínu D sprevádzané patologickým spermioqramom či dokázanou testikulárnou dysgenézou sú asociované s poklesom očakávanej dĺžky života a možným rizikom vzniku závažných konkomitantných ochorení.

Zhrnutie dôkazov a odporúčaní týkajúcich sa výsledkov TRT (guidelines EAU 2020) uvádza [tab. 23.8](#).

## 23.3 Erektálna dysfunkcia

### 23.3.1 Definícia

Mužská sexuálna funkcia je komplexný fenomén, ktorý je súhrnom čiastkových sexuálnych prejavov, ku ktorým

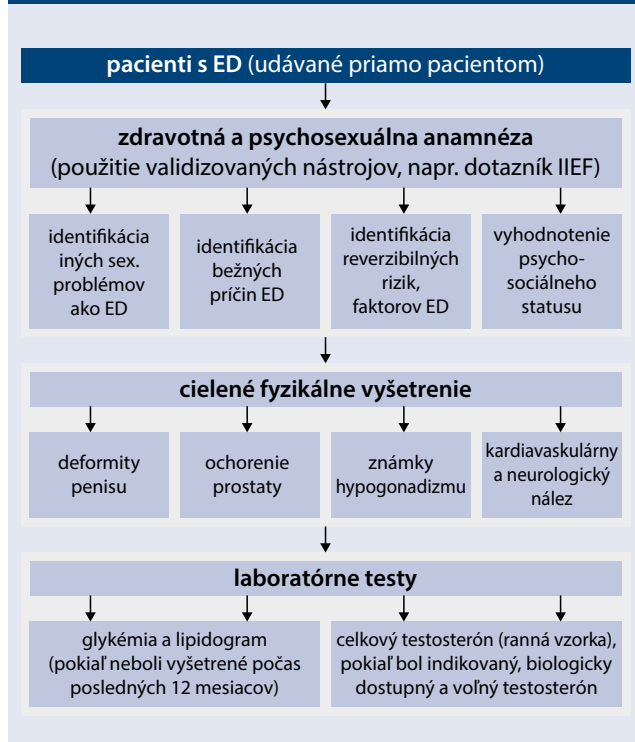
**Tab. 23.8 | Zhrnutie dôkazov a odporúčaní týkajúcich sa výsledku liečby testosterónom**

zhrnutie dôkazov	liečba testosterónom môže zlepšiť miernejšie formy ED a libida u hypogonadálnych mužov	
	liečba testosterónom môže zlepšiť ďalšie sexuálne symptómy vrátane frekvencie pohlavného styku, orgazmu a celkovej spokojnosti	
	liečba testosterónom môže podobne zvýšiť svalové tkanivo a znížiť tukovú hmotu a zlepšuje inzulínovú rezistenciu	
	liečba testosterónom môže zlepšiť hmotnosť, obvod pásu a profil lipidov, ale zistenia nie sú jedinečné	
	liečba testosterónom môže zlepšiť miernejšie depresívne symptómy u hypogonadálnych mužov	
	liečba testosterónom môže zlepšiť hustotu kostného minerálu, ale chýbajú informácie týkajúce sa rizika zlomenín	
odporúčania	použitie testosterónovej terapie u eugonadálnych mužov nie je indikované	silný
	liečbu testosterónom používajte ako liečbu prvej línie u symptomatických hypogonadálnych pacientov s miernejšou ED	silný
	používajte kombináciu inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 a liečby testosterónom v závažnejších formách ED, pretože to môže viesť k lepším výsledkom	slabý
	na liečenie ťažkých depresívnych symptómov a osteoporózy používajte bežné lekárske terapie	silný
	liečbu testosterónom nepoužívajte na zlepšenie zloženia tela, zníženie hmotnosti a zlepšenie kardiometabolického profilu	slabý

patrí libido, erektilná funkcia penisu, emisia semennej tekutiny, ejakulácia a orgazmus. Pojmom erektilná funkcia penisu sa rozumie schopnosť tohto orgánu pri erotickej stimulácii dosiahnuť a udržať rigiditu potrebnú na vaginálnu penetráciu.

**Mužská erektilná dysfunkcia (ED) je definovaná ako dlhodobá (najmenej 6 mesiacov trvajúca) neschopnosť**

**Schéma 23.2 | Diagnostický algoritmus ED.**  
Upravené podľa guideines EAU, 2020



**dosiahnuť alebo udržať erekciu dostatočnú pre uspokojivý pohlavný styk.** Multidisciplinárny význam diagnostiky ED podporujú aj konzistentné dôkazy najnovších štúdií, podľa ktorých môže byť ED prvým signálom iných vážnych zdravotných problémov. **Interval medzi symptómami ED a kardiovaskulárnou príhodou je 3–5 rokov, diagnostiku diabetes mellitus môže dokonca predbehnúť o 10 rokov.** ED je aj včasný marker rozvoja metabolického syndrómu, a to aj u mužov s BMI < 25, ale aj depresie a iných dovtedy nemanifestovaných ochorení. Muži s diabetom majú 2- až 3-krát vyššiu pravdepodobnosť vzniku a vývoja ED v porovnaní s jedincami bez DM. ED patrí medzi tri najdôležitejšie komplikácie DM.

**Skríning ED u mužov s DM2T sa má preto začať už v čase stanovenia diagnózy. V rámci vyšetrenia a pátrania po príčine ED u diabetika by mala byť zhodnotená glykemická kompenzácia DM: glykémia nalačno, postprandiálna glykémia a glykovaný hemoglobín. Intenzívna kontrola glykémie jednoznačne znižuje riziko vzniku ED.**

Na stanovenie stupňa ED aj u diabetických pacientov bol panelom expertov vytvorený medzinárodný dotazník pre erektilnú funkciu IIEF (International Index of Erectile Function), alebo kratšia verzia IIEF-5. Celkové skóre < 21 bodov je dôvodom pre ďalšiu diagnostiku ED (schéma 23.2). Odporúčania na diagnostické vyhodnotenie ED podľa guidelines EAU 2019 uvádza tab. 23.9.

### 23.3.2 Liečba erektilnej dysfunkcie

V súčasnosti je možné liečbu ED rozdeliť podľa aktuálne platných odporúčaní na základe bezpečnosti, efektivity a rizika vedľajších účinkov do 3 skupín (línii) – prehľad je uvedený v tab. 23.10.

**Tab. 23.9 | Odporúčania na diagnostické vyhodnotenie ED**

odporúčanie	stupeň dôkazu
urobte si komplexnú lekársku a sexuálnu históriu u každého pacienta	silný
na overenie všetkých domén sexuálnej funkcie a účinku špecifickej formy liečby použite validovaný dotazník týkajúci sa erektilnej dysfunkcie	silný
zahrňte fyzikálne vyšetrenie do počiatočného hodnotenia mužov s erektilnou dysfunkciou (ED), aby ste identifikovali základné zdravotné stavy a komorbidné poruchy pohlavných orgánov, ktoré môžu byť spojené s ED	silný
posúďte rutinné laboratórne testy, vrátane profilu glukózy a lipidov a celkového testosterónu, s cieľom identifikovať a liečiť akékoľvek reverzibilné rizikové faktory a faktory životného štýlu, ktoré je možné modifikovať.	silný
zahrňte špecifické diagnostické testy do počiatočného hodnotenia ED za prítomnosti podmienok uvedených v tab. 23.4, s. 214.	silný

**Tab. 23.10 | Prehľad liečby erektilnej dysfunkcie**

I. línia	perorálna (medikamentózna): PDE5i, TRT pri hypogonadizme
	psychosexuálna terapia
	vakuový (podtlakový) prístroj (VED)
	mimotelové rázové vlny nízkej intenzity (LIESWT)
II. línia	intrakavernózna injekčná liečba (ICI): alprostadil + kombinácie vazoaktívny intestinálny peptid (VIP), papaverín + fentolamín, alprostadil, VIP + fentolamín
	alprostadil v intrauretrovej aplikácii
	alprostadil topický krém
III. línia	penilné protézy
	chirurgická liečba cievnych porúch (revaskularizačné operácie penisu)

ICI – Intra Corporeal Injection PDE5i – inhibitory fosfodiesterázy 5. typu VED – Vacuum Erection Devices LISWT – Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy VIP – Vasolntestinal Polyptide

Muž, ktorý je pripravovaný na operačný výkon v malej panve, by mal byť podrobne poučený aj o možnom vzniku ED a najmä o možnosti **včasnej rehabilitácie penisu** prakticky ihneď, ako to pooperačný stav dovolí. Dôležité je neodkladné **užívanie inhibítorov fosfodiesterázy 5. typu (PDE5i)**, najlepšie od prvých pooperačných dní. Od r. 2007 v USA a 2008 v EÚ bola aj pre tieto liečebné modalita schválená **dlhodobá, denná aplikácia tadalafilu** v nízkych dávkach (5 mg) s dokázaným

vplyvom aj na príznaky LUTS/BPH (benígna hyperplázia prostaty). **Pri jasnej denervácii penisu je indikované použitie prostaglandínov PGE1 vo forme intrakavernózných injekcií.**

Porovnanie vybraných vlastností perorálnych prípravkov PDE5i používaných v liečbe ED je prehľadne spracovaný v **tab. 23.11**.

Zo skúsenosti z bežnej klinickej praxe aj podľa guidelines sa odporúča **pri prvom podaní aplikovať PDE5i**

**Tab. 23.11 | Porovnanie vybraných vlastností perorálnych prípravkov PDE5i používaných v liečbe erektilnej dysfunkcie**

prípravok	čas podania pred sexuálnou aktivitou (min)	vplyv stravy* na $t_{max}$	nástup účinku (min)	čas trvania účinku (hod)	efektivita (%)	stupeň odporúčania na klinické použitie
<b>krátkodobo pôsobiace PDE5i</b>						
sildenafil 25, 50, 100 mg tbl.	asi 60	áno	30–60	4–5	56–84**	A
vardenafil 5, 10, 20 mg tbl	25–60	áno	25–60	4–5	66–80**	A
avanafil 50, 100, 200 mg tbl	15–30	+/-	15–30	6–17	64–82**	A
<b>dlhodobo pôsobiaci PDE5i</b>						
tadalafil 10, 20 mg tbl	30	nie	30	36	67–81**	A
tadalafil 5 mg tbl	5 mg 1-krát denne**			dlhodobo	67–81**	A

\* hlavne po jedlách s vysokým obsahom tukov môže byť účinok oddialený

\*\* približne v rovnakej dobe (24-hodinový interval); PDE5i – inhibitor fosfodiesterazy 5

**Tab. 23.12 | Niektoré všeobecné odporúčania pri aplikácii PDE5i u mužov s erektilnou dysfunkciou**

**nitroglycerín** je možné aplikovať najskôr 12 hodín po užití avanafilu, 24 hodín po užití sildenafilu alebo vardenafilu a najskôr po 48 hodinách po užití tadalafilu

na overenie efektivity je potrebné užiť minimálne **6-8 tableť akéhokoľvek PDE5i** (nedostatočný účinok po prvých 2-3 tableťách by nemal byť dôvodom ani na zmenu typu PDE5i a ani prerušenie liečby)

**používať schválenú medikáciu** a dodržiavať odporúčania: primerané dávkovanie a časový interval medzi aplikáciou PDE5i, sexuálna stimulácia a pod

prísne **zohľadniť sexuálne preferencie pacienta** aj jeho partnerky pred rozhodnutím o liečbe, individualizácia liečby, zrealizovať očakávanie od liečby ED

**antihypertenzívna** (aj kombinovaná) **liečba** nie je dôvodom pre neaplikovanie PDE5i u mužov s ED

**u mužov s LUTS/BPH** trpiacich aj ED je najbezpečnejšou kombináciou **použitie alfablokátora tamsulosínu + PDE5i**

PDE5i – inhibitor fosfodiesterázy 5 ED – erektilná dysfunkcia LUTS – príznaky dolných močových ciest/Lower Urinary Tract Symptoms

BPH – benígna prostatická hyperplázia

**Tab. 23.13 | Najčastejšie vedľajšie účinky PDE5i. Upravené podľa guideline EAU, 2020**

vedľajší účinok	liečivo			
	sildenafil	tadalafil	vardenafil	avanafil
bolesti hlavy	12,8 %	14,5 %	16 %	9,3 %
návaly horúčavy	10,4 %	4,1 %	12 %	3,7 %
dyspepsia	4,6 %	12,3 %	4 %	vzácné
nazálna kongescia	1,1 %	4,3 %	10 %	1,9 %
nevoľnosť	1,2 %	2,3 %	2 %	0,6 %
abnormálne videnie	1,9 %	–	< 2 %	nie
bolesti chrbta	–	6,5 %	–	< 2 %
myalgia	–	5,7 %	–	< 2 %

v **maximálnej povolenej dávke** (t. j. tadalafil a varde-  
nafil v dávke 20 mg, sildenafil v dávke 100 mg a avana-  
fil v dávke 200 mg).

**Riziko nedostatočnej efektivity PDE5i sa zvyšuje u pa-  
cientov:**

- s nepoznanými chorobami (napr. mužský hypogona-  
dizmus, neurologické poškodenie, diabetes mellitus,  
závažné cievne ochorenie a pod)
- pri komedikácii interferujúcej so žiaducim účinkom
- u mužov vo vysokom veku
- u pacientov po radikálnej liečbe (operácia, aktinote-  
rapia) napr. pre karcinóm prostaty
- v neposlednom rade aj u mužov, ktorí nedodržia-  
vajú pokyny lekára, prípadne ak boli nedostatočne  
poučení a nesprávne sa vyhodnotili ich preferencie  
a očakávania od liečby

**Tab. 23.14 | Kontraindikácie aplikácie PDE5i pri  
liečbe mužov s ED**

infarkt myokardu*
cievna mozgová príhoda*
závažná srdcová arytmia*
pokojuvú hypotenzia (TK < 90/50 mm Hg)
pokojuvú hypertenzia (TK > 170/100 mm Hg)
nestabilná angina pectoris
kongestívne zlyhanie srdca (NYHA ≥ 2)
užívanie nitrátov a donorov NO
opatnosť pri súbežnej aplikácii alfablokátorov (najmä doxazosínu)
závažná renálna/hepatálna dysfunkcia si vyžaduje úpravu dávkova- nia PDE5i
alergie na PDE5i

\*v priebehu posledných 6 mesiacov

**PDE5i** – inhibítor fosfodiesterázy 5 **NYHA** – New York Heart Association  
**NO** – oxid dusnatý

Všeobecné odporúčania pri aplikácii PDE5i sú uvedené  
v **tab. 23.12**.

### 23.3.2 Vedľajšie účinky PDE5i

Najčastejšie vedľajšie účinky pozorované pri aplikácii  
PDE5i uvádza **tab. 23.13**.

Vedľajšie účinky sú väčšinou mierneho stupňa a bývajú  
len prechodného rázu. **Absolútnou kontraindikáciou**  
používania PDE5i je súčasná aplikácia liekov obsahujú-  
cich nitráty. Medzi ďalšie kontraindikácie patria choroby  
kardiovaskulárneho systému (**tab. 23.14**). Usmernenia  
EAU týkajúce sa diagnostiky a liečby mužov s ED boli  
upravené odporúčaní **Princetonského konsenzu so  
stratifikáciou na nízke/stredné/vysoké riziká kardio-  
vaskulárnych komplikácií**.

## 23.4 Ejakulatórne dysfunkcie u mužov a DM

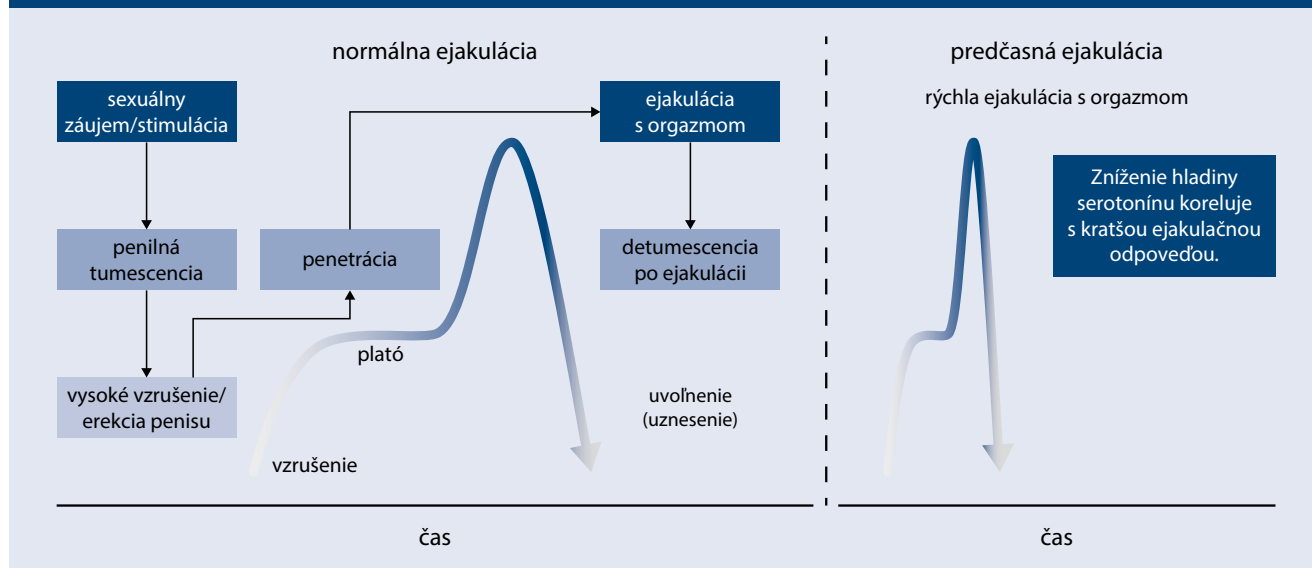
### 23.4.1 Definícia ejakulatórnych dysfunkcií

**Ejakulatórne dysfunkcie zahŕňajú predčasnú ejakulá-  
ciu (PE), oneskorenú ejakuláciu, retrográdnú ejakulá-  
ciu a úplnú anejakuláciu/anorgazmiu. Bolestivá eja-  
kulácia spadá do polymorfnej skupiny patológií syn-  
drómu chronickej panvovej bolesti (CPPsy).**

Na riadení ejakulácie sa podieľa centrálny i periférny  
nervový systém. Neuroendokrinná regulácia ejakulá-  
cie je centrálna riadená najmä sérotonínnergickým a do-  
pamínnergickým systémom. Mechanizmus ejakulácie je  
rozdelený do 2 fáz: emisia a expulzia. Pri emisii je sper-  
matická tekutina deponovaná do zadnej uretry, vnú-  
torný zvierač uretry je uzavretý. Emisia je nasledovaná  
expulziou (pravá ejakulácia), pri ktorej dochádza k vy-  
puďeniu ejakulátu uretrou vďaka klonickým kontrak-  
ciám priečne pruhovaného svalstva panvového dna.

**Výskyt PE je konzistentne zaznamenaný u 30%  
mužov nezávisle od veku, na rozdiel od ED, u ktorej vekom**

**Graf 23.1 | Grafické znázornenie časového faktora v závislosti od penetrácie hodnotené meraním IELT pri PE  
v porovnaní s normálnou mužskou sexuálnou odpoveďou**



IELT – Intravaginal Ejaculatory Latency Time



frekvencia erektilných obťažaní progresívne stúpa. PE je najfrekventovanejšia sexuálna dysfunkcia zo všetkých ejakulatórnych dysfunkcií.

**Časový faktor** od penetrácie do pošvy pri predčasnej ejakulácii je rôzny: od 15 sekúnd po hranicu 1–2 minút. Hodnotenie je dané meraním IELT (Intravaginal Ejaculatory Latency Time). Pri vyvrcholení pred imisiou penisu do pošvy hovoríme o ejaculatio ante (intra) portas. Grafické znázornenie časového faktora v závislosti od penetrácie hodnotené meraním IELT pri PE v porovnaní s normálnou mužskou sexuálnou odpoveďou znázorňuje [graf 23.1](#), s. 219.

### 23.4.2 Definícia a liečba predčasnej ejakulácie

**Predčasná ejakulácia je definovaná ako perzistentná alebo opakujúca sa ejakulácia počas partnerskej sexuálnej aktivity do 1 minúty po penetrácii alebo jednoznačne skôr, ako si to jedinec praje, ktorá sa vyskytuje posledných 6 mesiacov a spôsobuje pacientovi klinicky významný stres alebo vzťahové problémy.**

Farmakoterapia zahŕňa buď dapoxetín on demand (perorálny krátkodobý pôsobiaci SSRI) alebo lidokain/prilokainový sprej (topické desenzibilizačné činidlo), ktoré sú jedinými schválenými liekmi pre predčasnú ejakuláciu. Podávanie iných antidepresív (denne/on demand SSRI) a klomipramínu je off label (mimo štítky), [tab. 23.15. Úroveň dôkazov 1A.](#)

Manažment pacienta s PE uvádza [schéma 23.3](#).

#### 23.4.2.1 Dapoxetín

#### Indikácie a dávkovanie

Liek je k dispozícii vo forme filmom obalených tabliet 30 mg a 60 mg balených po 3 a 6 kusoch. Je indikovaný na liečbu predčasnej ejakulácie u mužov vo veku 18–64 rokov, u pacientov, u ktorých IELT je < 2 minúty. **Dapoxetín nie je určený pre denné užívanie a nesmie sa užívať častejšie ako raz za 24 hodín.** Užiť sa má 1 tableta 1–3 hodiny pred plánovaným sexuálnym stykom (užívanie on-demand). Odporúčaná úvodná dávka je v prípade všetkých pacientov 30 mg. Ak je účinnosť nedostatočná a ak sa nevyskytnú nežiaduce účinky, je možné zvýšiť dávku na maximálne odporúčanú dávku 60 mg.

#### Znášanlivosť a nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli, podobne ako pri SSRI nauzea a ďalšie gastrointestinálne nežiaduce

účinky. Kvôli výskytu ortostatických hypotenzií v klinických štúdiách je odporúčané pred liečbou urobiť **ortostatický test** (zmerať krvný tlak v ľahu, sede, stojí), najmä u pacientov s anamnézou kolapsov je potrebné poučiť pacienta o tomto nežiaducom účinku. Cílené overovanie však nepreukázalo vplyv na QTc interval. Pacient má byť pred liečbou poučený o **dôležitosti správnej hydratácie**. Pacienti musia byť upozornení, aby dapoxetín nepoužívali v kombinácii s alkoholom a rekreačnými drogami so serotonínerným účinkom. Medzi kontraindikácie patria závažné kardiovaskulárne ochorenia a prevodové poruchy, prítomnosť bipolárnej afektívnej poruchy a výskyt alebo náchylnosť k synkopám.

### Schéma 23.3 | Manažment pacienta s PE

#### Klinická diagnóza PE:

východiskom je anamnéza pacienta/partnera

- čas do ejakulácie (IELT)
- vnímaný stupeň kontroly ejakulácie
- stupeň záťaže/stresu
- nástup a trvanie PE
- užívanie liekov
- fyzikálne vyšetrenie



#### Liečba predčasnej ejakulácie

- poradenstvo/edukácia pacienta
- konzultácia o možnostiach liečby
- ak je PE prídružená k ED, primárne liečiť ED alebo súčasne



#### ■ Farmakoterapia (odporúčaná ako prvolíniová liečebná modalita celoživotnej liečby PE)

- schválená on demand liečebná modalita pre PE dapoxetín a lidokain/prilokain sprej
- off label liečebné modalities zahrňujúce chronické denné užívanie antidepresív alebo klomipramín alebo tramadol on demand

#### ■ Kombinácia farmakoterapie a behaviorálnej liečby

ED – erektilná dysfunkcia PE – predčasná ejakulácia IELT – Intravaginal Ejaculatory Latency Time SSRI – inhibitor spätného vychytávania serotonínu/Selective Serotonin Receptor Inhibitor

**Tab. 23.15 | Odporúčania pre liečbu PE**

odporúčania	stupeň dôkazov
najskôr liečte erektilnú dysfunkciu (ED), inú sexuálnu dysfunkciu alebo genitourinárnu infekciu (napr. prostatitída)	silný
liečba prvej línie: pre celoživotnú formu predčasnej ejakulácie (PE) použite buď dapoxetín alebo lidokain/prilokainový sprej	silný
ako alternatívu k perorálnej liečbe so selektívnym inhibítorom spätného vychytávania serotonínu (SSRI) používajte lokálne anestetické látky off label	silný
použite tramadol on demand ako slabšiu alternatívu k SSRI	slabý
u pacientov s PE (bez ED) používajte PDE5i samostatne alebo v kombinácii s inými terapiami	silný
pri liečbe získanej PE používajte psychologické/behaviorálne terapie v kombinácii s farmakologickou liečbou	slabý

### 23.4.3 Definícia a liečba retrográdnej ejakulácie

Retrográdna ejakulácia je definovaná ako vypudenie ejakulátu retrográdne do močového mechúra. Tento stav je nutné odlíšiť od pravej anejakulácie. Farmakologická liečba využíva podávanie liekov so **sympatikomimetickým** (pseudoefedrín) alebo **anticholinergným účinkom** (imipramín). Pseudoefedrín sa používa v dávkovaní 30 mg p. o. 30–60 min alebo 120 mg 12 hod pred sexuálnym stykom. Imipramín v dávke od 25–50 mg/deň a fenylopropanolamín v dávke 75 mg 1–2 hod pred očakávanou ejakuláciou.

### 23.4.4 Liečba oneskorenej ejakulácie a anejakulácie

V súčasnosti neexistujú lieky, ktoré by dokázali úspešne liečiť oneskorenú ejakuláciu. Aspoň čiastočný efekt môžu mať niektoré antidepresíva, ako napríklad trazodón, či prípadne podávanie yohimbínu. Pre účely reprodukcie je možné v prípade neúspechu liečby vykonať odber ejakulátu vibrostimulačnou cestou alebo transrektálnou elektrostimuláciou (v celkovej anestézii).

## 23.5 Ženské sexuálne dysfunkcie

V klasifikácii chorôb DSM-5 bola zadenovaná diagnostická jednotka zníženého sexuálneho záujmu/vzrušivosti u žien **FSAD (Female Sexual Interest/Arousal Disorder)**. V roku 2016 Medzinárodná spoločnosť pre štúdium sexuálneho zdravia žien (ISSWSH) uverejnila správu týkajúcu sa odborného konsenzu o novej klasifikácii pre **ženské sexuálne dysfunkcie FSD (Female Sexual Dysfunction)** so zameraním výlučne na poruchu vzrušenia s fokusáciou na ženský genitál – **FGAD (Female Genital Arousal Disorder)**. **FGAD sa vyznačuje genitálnym diskomfortom alebo neschopnosťou dosiahnuť alebo udržať primeranú genitálnu odpoveď, vrátane vulvovaginálnej lubrikácie, prekrvenia genitálií a citlivosti genitálií spojenej so sexuálnou aktivitou po dobu minimálne 6 mesiacov.**

Recentne bola definícia doplnená o kategóriu **FCAD (Female Cognitive Arousal Disorder)**, ktorá zahŕňa **problémy, ťažkosti alebo neschopnosť dosiahnuť alebo udržať primerané emocionálne vzrušenie spojené so sexuálnou aktivitou, čo sa prejavuje problémami vo vzťahu a psychickým pocitom neuspokojenia alebo chýbajúcim sexuálnym vzrušením po dobu minimálne 6 mesiacov.**

Ženské sexuálne dysfunkcie sú multikauzálny a multidimenzionálny problém. V etiológii sa **kombinujú biologické, psychologické a interpersonálne dôvody**. Prevalencia je vysoká a závisí na veku. Predpokladá sa **18–71 % prevalencia SD u pacientok s DM1T** a u **42 % s DM2T** v porovnaní s 25–63 % výskytom u nediabetických žien. Približne 20 % žien udáva zníženú lubrikáciu s následnou suchosťou pošvy; nepríjemný až bolestivý pohlavný styk; zníženú alebo žiadnu túžbu po sexuálnej aktivite; zníženú alebo chýbajúcu sexuálnu odpoveď (neschopnosť stať sa alebo zostať vzrušená, znížený alebo žiadny pocit v genitálnej oblasti, trvalá

alebo príležitostná neschopnosť dosiahnuť orgazmus). V 20 % neprináša sex ženám očakávané potešenie.

Príčiny sexuálnych ťažkostí u žien s DM zahŕňajú poškodenie nervov, zníženie prietoku krvi v tkanivách pohlavných orgánov ženy (najmä pošvy) a hormonálne zmeny.

Ďalšie možné faktory (niektoré lieky, alkohol, pohlavné zneužívanie, fajčenie, psychologické problémy ako úzkosť alebo depresia, gynekologické infekcie, stavy súvisiace s tehotenstvom alebo menopauzou a pod) prispievajú k zhoršeniu týchto porúch. Vždy je potrebné hovoriť s diabetickou pacientkou o **význame kontroly a udržania stabilnej hladiny cukru v krvi.**

Pre všeobecnú charakteristiku resp. štatistické spracovanie dát boli vytvorené sexuologické dotazníky. Medzi najrozšírenejšie patrí **Female Sexual Function Index (FSFI)**, alebo **Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W)**, prípadne **Female Sexual Distress Scale (FSDS)**.

U žien trpiacich suchosťou a diskomfortom pošvy (VVA – vulvo vaginálna atrofia) sa používajú vaginálne lubrikanciá, estrogény (kombinované, esterifikované, konjugované syntetické), probiotiká, testosterónové preparáty aj prasterón. V období ekosexuality registrujeme inovatívne kombinované 100 % prírodné oleogély (napr. Janell), bez hormónov a estrogénov na uvoľnenie, prekrvenie a podporu ochabnutých vonkajších intímnych partií u žien. Zvyšujú intenzitu orgazmu, mikrocirkuláciu vo vaginálnej oblasti, lubrikáciu, zlepšujú turgor klitoris a pôsobia ako myorelaxans. Pri zníženej sexuálnej odpovedi sa odporúčajú zmeny polohy a stimulácie počas pohlavného styku. Psychologická podpora a poradenstvo zo strany lekára má tiež pozitívny efekt pri riešení sexuálnych ženských problémov. Posilnenie svalstva panvového dna špeciálnym cvičením (tzv. Kegelove cviky) tiež zlepšuje sexuálny život žien.

Medzi **farmaká** používané na zvýšenie sexuálnej túžby u žien patria niektoré **antidepresíva**. Asi najsilnejšie dôkazy sú pre použitie **bupropiónu**. Nasleduje ho **trazodón** a **mo-klobemid**. Bupropión a trazodón je možné použiť aj pri riešení indukovanej sexuálnej poruchy pri užívaní SSRI/SNRI.

Vo väčšine krajín je liečba testosterónom u žien predpísaná off label, používajú sa preparáty schválené pre mužov s úpravou dávky, alebo ako súčasť kombinovaných preparátov. Globálny konsenzus o používaní liečby testosterónom u žien bol kriticky zhodnotený medzinárodnou pracovnou skupinou expertov pod vedením S. Davis (2019). Odporúčania zahŕňajú 3 okruhy:

- problematika laboratórnych odberov fokusovaných na FSD
- odporúčania pre systémovú liečbu TT u žien po menopauze v dávkach, ktoré sa približujú fyziologickým koncentráciám TT u premenopauzálnych žien
- odporúčania pre klinickú starostlivosť o ženy s FSD po menopauze

Medzinárodný panel expertov dospel k záveru, že **indikáciou liečby testosterónom je iba liečba HSDD**. Metaanalýzy nepreukázali žiadne závažné nepriaznivé účinky, nebolo dokázané riziko zvýšenia krvného tlaku,

hladiny glukózy a lipidového spektra (stupeň dôkazu la). Pretože doteraz nebol schválený žiadny testosterónový preparát pre ženy, mužské farmaká pre HRT sa môžu uvážlivo používať v upravených dávkach pre ženy s pravidelným monitoringom hladiny TT a pri adekvátnej klinickej odozve na liečbu.

Použitie **PDE5i** v liečbe ED prinieslo rozporuplné výsledky. Medzi molekulárnymi procesmi, ktoré sprostredkujú splynutie pohlavných orgánov u mužov aj žien, existuje podobnosť, hoci tkanivové účinky sa samozrejme líšia (napr. vazokonstrikcia erektilných tkanív vedie k erekcii penisu u mužov a lepšej vaginálnej kontraktibilite u žien).

Caruso et al (2006) prezentovali výsledky štúdie liečby SD u diabetických žien 100 mg p. o. dávkou sildenafilu. Z 28 žien, ktoré štúdiu ukončili, zaznamenali všetky významné zlepšenia subjektívnych aj objektívnych parametrov. Subjektívne sa zlepšilo vzrušenie, orgazmus a dyspareunia u tých, ktoré užívali sildenafil, v porovnaní s východiskovou hodnotou a u tých, ktoré užívali placebo. Farebná dopplerovská ultrasonografia v skúmanom súbore žien odhalila zvýšenie prietoku krvi na klitoridálnych artériách.

V roku 2015 americká FDA registrovala prvé liečivo v indikácii zníženej sexuálnej túžby u žien – **flibanserín** (obchodný názov Addyi). Ďalším z najnovších liečiv schváleným FDA na liečenie získanej generalizovanej hypoaktívnej poruchy sexuálnej túžby (HSDD) u premenopauzálnych žien je agonista melanokortinových receptorov **bremelanotid inj** (obchodný názov Vyleesi).

Perspektívnym terčom pre ďalšie možnosti liečby sexuálnych dysfunkcií u žien aj mužov sú recentnými štúdiami potvrdené vplyvy suplementácie **vitamínu D** na reprodukčné hormóny, fertilitu a mužské aj ženské sexuálne zdravie.

**Lifestylové opatrenia** u dobre motivovanej pacientky sú prvým krokom pri riešení SD. Môžeme ich rozdeliť na nemodifikovateľné, modifikovateľné, fyzické faktory (obezita, závislosti od nikotínu, alkoholu, drog, fyzického aj športového vyčerpania) a psychosociálne faktory (stres, úzkosť, depresia, financie, kultúra, sexuálne a vzťahové skúsenosti a osobnostné predispozície). Pravidelné telesné cvičenie kompenzované oddychom a nerušeným spánkom ako aj liečba chronických stavov, ako je DM a hypertenzia sú významnými protektívnymi faktormi sexuálneho zdravia.

## 24 Racionálna výživa a jej význam

Emil Martinka, Mária Štefáková

### 24.1 Úvod

Zdravá výživa je základnou a neoddeliteľnou súčasťou liečby diabetes mellitus (DM) všetkých typov a prediabetických rizikových syndrómov, ale tiež prevencie diabetes mellitus 2. typu (DM2T), ako aj komplikácií diabetu. Racionálna výživa spolu s ozdravením životného štýlu (predovšetkým pravidelnou fyzickou aktivitou a kontrolou telesnej hmotnosti) prispieva k poklesu HbA<sub>1c</sub> až o 1 % u pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) a až o 1–2 % u pacientov s DM2T. Uplatňovanie pravidiel racionálnej výživy je predpokladom nielen pre dosiahnutie a udržanie optimálnych hladín glykémii, ale aj ideálnej telesnej hmotnosti, hladín krvných tukov, krvného tlaku, črevnej mikrobioty, imunitného systému a ďalších biologických parametrov a mechanizmov, ktoré ovplyvňujú prognózu pacienta. Ak u pacienta s diabetes mellitus sú v systéme stravovania vážnejšie rezervy, optimálnu metabolickú kontrolu nezaručia ani najmodernejšie farmakologické prístupy. Uplatňovanie zásad správnej výživy neplatí len pre diabetikov, ale odporúča sa v celej populácii pre prevenciu a redukciu rizika civilizačných, metabolických, srdcovocievnych a onkologických ochorení. Tie sú u pacientov s DM (obzvlášť DM2T) násobne častejšie a majú aj horšiu prognózu. Aktuálne sa odporúča niekoľko alternatív stravovania vhodných pre pacientov s DM, ktoré zohľadňujú aj návyky a individuálne požiadavky a preferencie pacientov. Jedná sa o tzv. mediteránsku diétu, nízkosacharidovú diétu, nízkotukovú diétu, DASH-diétu (Dietary Approaches to Stop Hypertension) a diéty založené na rastlinných zdrojoch živín, medzi ktoré patrí vegetariánska a vegánska diéta. Všetky majú svoje výhody, benefity a zdôvodnenia. Spoločne zdôrazňujú zeleninu, najmä neškrobovú, ovocie, celozrnné potraviny, vlákninu, rastlinné oleje, neupravené potraviny v prirodzenom stave. Naopak, limitujú nasýtené tuky, transnasýtené tuky, potraviny s pridávaným cukrom a cukrom sladené nápoje, rafinované obiloviny a polotovary. V tejto kapitole sa venujeme tzv. racionálnej výžive (diéte), ktorá vychádza zo všeobecných dietologických odporúčaní pre pacientov s DM, odporúčaných Americkou diabetologickou asociáciou (ADA) a Európskou asociáciou pre štúdium diabetu (EASD) a adoptuje viaceré princípy aj všetkých vyššie uvedených diét.

### 24.2 Princípy racionálnej výživy a jej zloženia

**Odporúčanie pre stravovanie (jedálny lístok) pacienta s DM** sa vždy tvorí individuálne, podľa jeho telesných charakteristík, veku, telesnej kondície, charakteru práce, typu liečby (diéta, perorálne farmaká, inzulín), sprievodných ochorení (komorbidít), intolerancie niektorých potravín či alergie, návykov a individuálnych požiadaviek a preferencií pacienta. Konkrétny dietologický návrh by mal byť vždy vykonávaný profesionálnym dietológom,

resp. špecializovanou diétnou sestrou. Keďže dodržiavanie princípov stravovania je plne v rukách pacienta, je zrejme, že tieto požiadavky nemožno ponechať na pacientovi samotnom. Ich realizácia je totiž náročnejšia, než je užívanie liekov, či aplikácia inzulínu a vyžaduje viacero dôležitých poznatkov. Z tohto dôvodu je potrebné pacientovi situáciu uľahčiť edukáciou o využívaní praktického, jednoduchého a časovo nenáročného systému, ktorý pacientovi umožní orientáciu pri stravovaní aj v každodennom živote. Ak by mal pacient neustále študovať tabuľky výživy a zloženia potravín, vážiť ich množstvo, potom by mu nezostával čas na nič iné ako sústavne sa zaoberať svojim ochorením a stravovaním, čo je samozrejme nemožné a výsledkom by bol neúspech. Vhodným spôsobom je princíp racionálneho stravovania s využitím systému tzv. sacharidových jednotiek, glykemického indexu a výberu potravín podľa vhodných a nevhodných zdrojov. Veľmi dôležitá je motivácia a spolupráca pacienta, čo je úlohou dobre vedenej edukácie. Spolupráca pacienta s lekárom, alebo diétnou sestrou je preto nevyhnutná.

#### Pacient s diabetes mellitus akéhokoľvek typu by mal poznať:

- optimálne množstvo energie prijatej potravou
- správny podiel, obsah a formu jednotlivých živín zastúpených v potrave
- z akých zdrojov potravín by tieto živiny mali pochádzať, resp. ktoré potraviny sú pre neho vhodné (zdravé) a ktoré sú nevhodné (nezdravé)

### 24.3. Požiadavky na racionálnu výživu

Aby potrava spĺňala požiadavky racionálnej výživy, musí mať primerané kvantitatívne (energetický príjem) a kvalitatívne (vyvážený podiel živín) zloženie. Denná potreba energie organizmu s určitým zjednodušením pozostávajú z bazálnych požiadaviek, ktoré slúžia na pokrytie bazálneho metabolizmu (tvorba tepla, činnosť mozgu, srdca, dýchacej sústavy, obličiek atď) a pracovného metabolizmu, t. j. množstva energie vydané počas dňa pri práci, športe a podobne, nad rámec bazálneho metabolizmu.

**Bazálne energetické požiadavky (BEP)** organizmu u dospelých sa zisťujú viacerými komplexnými metódami. Pre bežnú prax možno využiť aj rovnice, napríklad rovnicou Mifflin-St Jeor, ktorá zohľadňuje vek, pohlavie, telesnú hmotnosť a výšku, a uvádza celodennú bazálnu potrebu. V priemere, BEP u bežného dospelého človeka predstavuje približne 20–23 kcal/1 kg telesnej hmotnosti/deň. BEP relatívne stúpa s výškou a mužským pohlavím, klesá so stúpajúcou hmotnosťou, stúpajúcim vekom a ženským pohlavím.

**Celková denná potreba energie** vychádza z BEP a energie potrebnej na pracovný metabolizmus. Vypočítame ju,



keď k BEP pripočítame energiu potrebnú na fyzickú aktivitu. Podľa intenzity fyzickej aktivity obvykle BEP navýšime o 30–100 %. Ďalšie úpravy dennej potreby energie sú uvedené v tab. 24.1.

**Príklad pre výpočet celodennej energetickej potreby muž, 63 rokov, výška 175 cm, hmotnosť 88 kg, prevažne sedavé zamestnanie**

bazálna metabolická potreba podľa rovnice:

$$\text{BEP (kcal/deň)} = (10 \times 88) + (6,25 \times 175) - (5 \times 63) + 5 = 1663,75$$

po zaokrúhlení **1 664 kcal/deň**

– po zohľadnení fyzickej aktivity (prevažne sedavé zamestnanie), t. j. + 30 % =  $1\,664 \times 1,3 = 2\,163,2$  kcal/deň

– po zohľadnení BMI pacienta ( $28,7 \text{ kg/m}^2 = \text{nadváha}$ ), cieľom je redukcia hmotnosti, odrátame 250 kcal, t. j.  $2\,163,2 - 250 = 1\,913,2$  kcal/deň

**celodenná energetická potreba u pacienta bude 1 913 kcal**

Vypočítaná energetická potreba sa bude hradiť makro-nutrientmi (sacharidy, tuky, bielkoviny), v určitom pomere (množstve), pričom sa vychádza z ich energetickej hodnoty (tab. 24.2) a odporúčaného podielu na dennom energetickom krytí.

Optimálne podiely makro-nutrientov na energetickom krytí sú predmetom pretrvávajúcej diskusie a s vyvíjajúcim postojom zdôrazňujúcim individualizáciu ich uvádza aj aktuálne odporúčanie ADA. Obvykle sa však odporúča nasledovný rámcový podiel (tab. 24.3).

## 24.4. Živiny a ich zdroje

### 24.4.1 Sacharidy

**Sacharidy** sú hlavným zdrojom energie a na dennom príjme kalórií by sa mali podieľať 50–60 %. Sacharidy sú zároveň kľúčovým determinantom hladiny glykémie. Z hľadiska očakávaného vplyvu potraviny na glykémiu je pre pacienta dôležité poznať 3 charakteristiky:

- **obsah sacharidov** (počet sacharidových jednotiek) v danom množstve potraviny
- **glykemický index** príslušnej potraviny
- **optimálny zdroj sacharidov**

### 24.4.1.1 Obsah sacharidov v potravine, sacharidové jednotky

Obsah sacharidov sa uvádza v gramoch. Sacharidová jednotka (SJ) vyjadruje obsah sacharidov v definovanom množstve potraviny, pričom 1 SJ = 10 g sacharidov. Môže to byť napríklad pohár mlieka, pol krajca chleba, alebo jedno menšie jablko a pod (tab. 24.4). Pri dietologickej edukácii je potrebné, aby sa pacient oboznámil s obsahom sacharidov v jednotlivých potravinách a naučil sa tento obsah odhadovať podľa obvykle prijímanej porcie. Podľa charakteru zdroja potraviny rozoznávame mliečne, múčne a pekárenské, ovocné a zeleninové sacharidové jednotky. Pri zelenine rozlišujeme 2 skupiny, a to tzv. započítavané druhy zeleniny (t. j. tie, ktoré glykémiu ovplyvňujú a ich príjem je potrebné započítať do diétného plánu) a nezapočítavané, voľné druhy zeleniny, ktoré glykémiu neovplyvňujú a môžu sa konzumovať prakticky bez obmedzenia. Výhodou je, že pacienti takouto zeleninou môžu kedykoľvek zahnať hlad bez obavy zo zvýšenia glykémie. Navyše, zelenina obsahuje veľmi potrebnú vlákninu, vitamíny a minerálne látky.

**Tab. 24.2 | Energetická hodnota makro-nutrientov**

1 g	energetická hodnota
sacharidy	4 kcal (4,1 kcal)
tuky	9 kcal (9,3 kcal)
bielkoviny	4 kcal (4,1 kcal)

**Tab. 24.3 | Podiel makro-nutrientov na energetickom krytí**

makro-nutrient	podiel energetického krytia
sacharidy	50–60 % celodennej potreby energie
bielkoviny	15–30 % celodennej potreby energie (resp. 1–1,5 g/1kg telesnej hmotnosti)
tuky	max. 30 % celodennej potreby energie, z toho: nasýtené tuky max. 7–10 % transnenasýtené tuky (stužené, opakovane preprázané tuky) by sa mali z potravy cielene eliminovať

Pri konečnej úprave pomeru jednotlivých makro-nutrientov sa zohľadňuje aj prítomnosť pridružených ochorení (ochorenia obličiek, srdca, vysoký krvný tlak, ochorenia pečene, alergia a pod)

**Tab. 24.1 | Výpočet bazálnej (dennej) energetickej potreby**

výpočet bazálnej energetickej potreby (BEP) pomocou rovnice Mifflin-St Jeor	<p><b>muž:</b></p> $\text{BEP (kcal/deň)} = (10 \times \text{TH v kg}) + (6,25 \times \text{výška v cm}) - (5 \times \text{vek v rokoch}) + 5$ <p><b>žena:</b></p> $\text{BEP (kcal/deň)} = (10 \times \text{TH v kg}) + (6,25 \times \text{výška v cm}) - (5 \times \text{vek v rokoch}) - 161$
zohľadnenie pracovného metabolizmu	<p><b>BEP sa následne upraví o energiu potrebnú pre fyzickú aktivitu (pracovný metabolizmus):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pri sedavom zamestnaní + 0–30 %</li> <li>– pri stredne náročnej fyzickej aktivite + 30–50 %</li> <li>– pri náročnej fyzickej aktivite + 50 % až + 75 % (prípadne 100 % aj viac, napr. intenzívne trénujúci profesionálny športovec)</li> </ul> <p>ďalšie úpravy sa robia pri nasledovných stavoch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ak ide o tehotnú ženu + 300 kcal/deň</li> <li>– ak ide o dojčiacu ženu + 500 kcal/deň</li> <li>– ak je cieľom prírastok TH + 250–500 kcal/deň</li> <li>– ak je cieľom redukcia TH - 250–500 kcal/deň</li> </ul>

BEP – bazálna energetická potreba TH – telesná hmotnosť



**Tab. 24.4 | Tabuľky pre odhad obsahu sacharidov ovplyvňujúcich glykémiu a sacharidových jednotiek v potravinách**

množstvo potraviny, ktoré obsahuje 10 g sacharidov = 1 SJ		
<b>mlieko a mliečne výrobky</b>		
mlieko	pohár	200–205 ml
jogurt	pohár	179–200 ml
acidofilné mlieko	šálka	233–250 ml
srvátka	1 pohár	215–224 ml
cmar	1 pohár	218–220 ml
kefír	šálka	250–300 ml
<b>múčne a pekárenské výrobky</b>		
chlieb biely	1/2 tenkého krajca	cca 20 g
chlieb celozrnný	tenký pol krajec	cca 20–25 g
chlieb graham	tenký pol krajec	cca 20–25 g
rožok biely	1/3 kusa	cca 17–18 g
rožok graham	1/2 kusa	cca 17–18 g
žemľa celozrnná	1/2 kusa	cca 25 g
rožok celozrnný	menšia 1/2 kusa	cca 17–18 g
bageta	1/3 z malej	cca 17 g
sendvič	plátok	cca 17 g
knackebrot	1 plátok	cca 13–15 g
suchár	1 kus	cca 14 g
ovsené vločky	2 polievková lyžica	cca 15 g
škrob kukuričný, zemiakový	1 polievková lyžica	cca 11–12 g
vianočka	polovica krajca	cca 17 g
ryža varená	2 polievková lyžica	cca 39–45 g
ryža celozrnná varená	2 polievková lyžica	cca 43–45 g
knedľa varená	1/2 krajca	cca 25 g
knedľa parená	1/2 krajca	cca 21 g
škrob kukuričný	1 polievková lyžica	cca 11–12 g
<b>ovocie (váha bez šupky, kôstky)</b>		
ananás	koliesko	cca 90 g
banán	1/2 malého	cca 50 g
broskyne	1 kus	cca 95 g
ríbezle	kompótovej miska	cca 87–121 g
čerešne	kompótovej miska	cca 74 g
černice	kompótovej miska	cca 105 g
čučoriedky	kompótovej miska	cca 121 g
egreš	kompótovej miska	cca 133 g
pomaranč	1 stredne veľký	cca 111 g
grapefruit	1/2 kusa	cca 118 g
hrozno	malý strapec	cca 66 g
hruška	1 malá	cca 95 g
jablko	1 malé	cca 70–95 g
kiwi	1 väčšia	cca 80 g
maliny	kompótovej miska (7 polievkových lyžíc)	cca 118 g
mandarínky	2 malé	cca 118 g
jahody záhradné	kompótovej miska (10 kusov)	cca 138 g
marhule	1–2 kusy	cca 103 g
slivky	3 kusy	cca 74–78 g
melón	2 krajce	cca 140 g
<b>zemiaky a započítateľná zelenina</b>		
zemiaky varené	1 malý zemiak	cca 65 g
strukoviny suchá	1 polievková lyžica	cca 16–17 g
strukovina varená	3 polievková lyžica	cca 50–58 g
cícer varený	3 polievková lyžica	cca 44 g
kukurica cukrová	1/2 kláska – zrno 4 polievková lyžica	cca 53 g
mrkva surová	2 malé	cca 136 g
mrkva varená	2 malé	cca 125 g
hrášok mrazený	5 polievková lyžica	cca 66 g
hrášok čerstvý vylúpaný	vážiť	cca 78 g
červená repa – cvikla	1 porcia	cca 114 g
topinambur (< GI)	vážiť	cca 133 g
batáty – surové (GI 50)	vážiť	cca 50 g
voľná (nezapočítateľná) zelenina (0 SJ)		
zelenina, najmä listová, šalát, paradajky, paprika, uhorky v množstve do 200 g (tanier) nemajú vplyv na glykémiu		

Medzi voľné, **nezapočítavané druhy zeleniny** patria prakticky všetky druhy **neškrobovej zeleniny** (tab. 24.5) s výnimkou koreňovej zeleniny, ako je mrkva a cvikla.

K **započítavanej zelenine** patrí škrobová zelenina, ako je napr. hrach, kukurica, zemiaky, strukoviny.

Naučiť sa hodnotiť potraviny podľa obsahu sacharidov v systéme sacharidových jednotiek (SJ) je veľmi praktické. Pacient, ktorý pozná SJ, si dokáže veľmi jednoducho pripraviť vyhovujúce množstvo a zloženie príslušného jedla. Pacient ovláda, ktoré potraviny z jednotlivých skupín potravín a v akom množstve môže podľa chuti obmieňať, aby počet SJ zostal zachovaný, a teda aj s prakticky rovnakým vplyvom na hladinu glykémie (aj keď vieme, že určité menšie rozdiely budú vždy). Navyše, pohľadom na akýkoľvek tanier s jedlom vie odhadnúť, koľko SJ príslušné jedlo poskytuje, a teda akú časť je vhodné zjesť a koľko nechať, aby sa neprekročila jeho odporúčaná dávka sacharidov. To je výhodné pri stravovaní v reštauráciách. Pri stravovaní v systéme SJ nie sú potrebné váhy ani výživové tabuľky, a to je aj jedna z hlavných výhod tohto systému.

#### 24.4.1.2 Glykemický index

Je známe, že rôzne druhy potravín napriek rovnakému obsahu sacharidov vyvolávajú v priebehu rovnakého času po ich požití rôznu postprandiálnu glykémiu (t. j. glykémiu po jedle). Inými slovami, po niektorých potravinách obsahujúcich sacharidy glykémia stúpa rýchlejšie a prudšie, zatiaľ čo po iných je vzostup pozvoľnejší a pretrváva dlhšie. Vzájomné porovnanie vplyvu potravín na glykémiu v priebehu času umožňuje glykemický index (GI), ktorý uvádza mieru vzostupu glyk-

émie v priebehu 2 hodín po požití potravy s konkrétnym obsahom dostupných sacharidov (obvykle 50 g) v porovnaní so vzostupom glykémie po požití rovnakého množstva glukózy, pričom vzostup glykémie po glukóze predstavuje číslo 100. Potraviny, ktoré vedú k rýchlemu vzostupu glykémie, majú vysoký GI (čím vyšší, tým viac sa blíži k číslu 100), zatiaľ čo potraviny, po ktorých glykémia stúpa pomaly, majú nízky GI (čím nižší, tým viac sa blíži k číslu 0; tab. 24.6). Glykemický index je teda bezrozmerné číslo, ktoré vyjadruje postavenie potravy na stupnici od 0 do 100 podľa toho, ako rýchlo ovplyvňuje hladinu glukózy v krvi. GI nezávisí od chuti potravy. To znamená, že sladké potraviny nemusia mať zákonite vyšší GI ako potraviny, ktoré nie sú sladké. Znalosť GI je dôležitá najmä z praktického hľadiska. Ako zdroj sacharidov pre racionálnu výživu sú preferované potraviny s nízkym GI. Majú totiž viaceré prednosti. Uľahčujú kontrolu glykémie po jedle, obvykle obsahujú menej tukov a poskytujú dlhšie trvajúci pocit nasýtenia, čo sú vlastnosti dôležité nielen pre kontrolu glykémie, ale aj krvných tukov a telesnej hmotnosti pacienta. Potraviny s nízkym GI teda môžu prispievať aj k zníženiu rizika kardiovaskulárnych ochorení. **Potraviny s vysokým GI, po ktorých glykémia stúpa rýchle, sú pre pacienta s diabetes mellitus vhodné prakticky len pri liečbe hypoglykémie.**

Refinované obilné výrobky a zemiaky majú spravidla vyšší GI, strukoviny a celozrnné výrobky majú mierny GI a neškrobová zelenina a ovocie (tab. 24.5) majú nízky GI. GI potravín môže ovplyvniť veľa faktorov, napríklad spôsoby úpravy, stav jedla a množstvo tuku a bielkovín spotrebovaných v spojení s týmto jedlom. Podľa pravi-

Tab. 24.5 | Škrobové a neškrobové plodiny

<b>neškrobové rastliny</b> (zelenina, ovocie, huby)	zelená listová zelenina (špenát, rukola, šalát)
	červená, žltá, zelená zelenina (paradajky, papriky, uhorky, cukina)
	aromatické (cibuľa, cesnak, pór, stopkatý zeler)
	tekvice (hokaido, tekvica na pečenie)
	koreňová zelenina (mrkva, petržlen, cvikla)
	kapustovité (brokolica, karfiol, kel, ružičkový kel)
	neškrobové ovocie (jablká, hrušky, marhule, broskyne, slivky, melóny, banány, pomaranče, čučoriedky)
	jedlé huby (šampiňóny, hliva, kuriatka a ostatné jedlé lesné huby)
<b>škrobové rastliny</b> (množstvo škrobu v 100 g danej uvarenej plodiny)	<b>obilniny:</b> nelúpaná ryža (25 g), jačmeň (22 g), pšenica (20 g), špalda (20 g), ovos (20 g), pohánka (16 g), kukurica (14 g), raž, cirok
	<b>strukoviny:</b> cícer (16 g), fazuľa (12-15 g), šošovica (13 g), hrášok (4 g)
	<b>zemiaky:</b> zemiaky žlté, červené, ružové, biele (13 g). sladké zemiaky (5 g)

Tab. 24.6 | Orientačná tabuľka podľa glykemického indexu (GI)

GI	potraviny
70–100 %	pivo, med, pečivo, krehké pečivo, keksy, krekry, zemiaková kaša, pečené zemiaky, hranolky, zemiakové placky, predvarená ryža, coca-cola, sladené nápoje
50–70 %	prílohy: celozrnné chleboviny, cestoviny, varená ryža, varené zemiaky, nesladené ovocné šťavy, stolový cukor
30–50 %	mlieko a mliečne výrobky, ovocie, mäsli, čokoláda
< 30 %	strukoviny, zelenina, orechy a semenka

100 % = 10 g glukózy

diel racionálnej výživy sa odporúča zvýšiť spotrebu celozrnných potravín, orechov, strukovín, ovocia a zeleniny bez škrobu, znížiť spotrebu škrobových plodín a potravín s vysokým GI, ako sú zemiaky, biela ryža a biely chlieb a eliminovať spotrebu potravín, ako sú sušienky, koláče, sladkosti a sladené nealkoholické nápoje vrátane prírodných štiav.

#### 24.4.1.3 Zdroj sacharidov

Ako zdroj sacharidov sa pre racionálnu výživu odporúčajú potraviny s nižším GI, s prevahou komplexných sacharidov s vysokým obsahom vlákniny. Ich hlavným zdrojom sú strukoviny, celozrnné potraviny (celozrnné pečivo, nelúpaná hnedá ryža), obilniny, ovsené vločky, zelenina, ovocie, obzvlášť neškrobové druhy. Naopak, pacientom s diabetes mellitus sa odporúča vyhýbať nápojom sladeným cukrom (vrátane ovocných štiav), a to nielen z dôvodu vplyvu na kontrolu glykémie, ale aj s cieľom redukcie kardiovaskulárnych ochorení a stukovatenia (steatózy) pečene. Mala by sa tiež minimalizovať konzumácia potravín so „skrytým“ pridaným cukrom, resp. glukózo-fruktózovým sirupom (kečup, dresingy, ochutené jogurty, polotovary atď).

**Vláknina** má u diabetikov priaznivý efekt na kontrolu glykémie aj tukov a spája sa tiež s nižšou úmrtnosťou. Má priaznivý efekt v boji proti obezite v redukcii kardiovaskulárneho a onkologického rizika. Odporúčaná denná dávka vlákniny predstavuje cca 20–35 g (minimálne 14 g/1 000 kcal). Vhodná je najmä tzv. rozpustná vláknina (tab. 24.7). Zdroje sacharidov s vysokým obsahom vlákniny (> 5 g/porcia) zahŕňajú strukoviny, celozrnné pečivo a obilniny, ovocie a zeleninu. Zahŕňajú sa do denného príjmu sacharidov. U niektorých ľudí môže byť ťažké dosiahnuť cieľ 25 g alebo viac denného príjmu vlákniny, pretože veľké množstvo vlákniny môže spôsobiť nežiaduce gastrointestinálne účinky, ako je

nadúvanie a plynatosť. Ak osoba nie je zvyknutá na väčšie množstvo vlákniny vo svojej strave, mala by sa vláknina pridávať postupne.

**Sacharózu** (kuchynský cukor) v jedálnom lístku diabetikov nie je nutné absolútne zakazovať. Nie je však vhodná ako zdroj sacharidov pre racionálnu výživu. Ide o tzv. „prázdny“ zdroj a neprináša žiadnu pridanú nutričnú hodnotu. Neobsahuje žiadne vitamíny, vlákninu či minerály. Pokiaľ sa sacharóza pridáva ako sladidlo, je potrebné jej množstvo započítať do celkového obsahu sacharidov, s prihliadnutím na jej vplyv na glykémiu, telesnú hmotnosť a hladinu triglyceridov.

**Polyoly** sú hydrogenované monosacharidy a zahŕňajú sorbitol, manitol, erytritol, xylitol a D-tagatózu, ako aj hydrogenované disacharidy izomalt, maltitol, laktitol a trehalózu. Do tejto kategórie sú tiež zahrnuté hydrogenované škrobové hydrolyzáty odvodené od polysacharidov. Polyoly sa používajú ako sladidlá a činidlá zväčšujúce objem. Štúdie u osôb s diabetom alebo bez neho ukázali, že znižujú postprandiálnu glykémiu. Sú súčasťou niektorých diabetes špecifických nutričných prípravkov.

#### 24.4.2 Tuky

Metabolizmus tukov je dej pomerne zložitý a jeho priebeh môžeme odhadovať podľa hladín tukov v krvi. Energetická hodnota dodaná formou tukov je spomedzi živín najvyššia (až 9 kcal/1 g), nie však najvýhodnejšia, pretože tuky, obzvlášť nasýtené tuky prispievajú k obezite, zníženej citlivosti na inzulín a zohrávajú kľúčovú úlohu v rozvoji aterosklerózy. Príjem energie vo forme tukov by preto nemal presahovať 30 % z celodennej energetickej potreby, pričom obsah nasýtených tukov, ktoré predstavujú hlavný determinant nepriaznivého LDL-cholesterolu (LDL-C), by nemal presiahnuť 7–10 % celodennej energetickej potreby a transnasýtené tuky by sa mali z potravy eliminovať. Obsah cholesterolu by nemal presiahnuť 300 mg/deň. U pacientov so zvýšeným LDL-C je vhodné znížiť príjem nasýtených tukov až na < 7 % energetickej potreby a príjem cholesterolu až na < 200 mg/deň (tab. 24.8 a tab. 24.9, s. 228).

**Nasýtené mastné kyseliny** sa vyskytujú v živočíšnych tukoch (plnotučné mlieko, maslo, syr, zmrzlina, červené mäso a mäso-údenárske výrobky (slanina, saláma,

Tab. 24.7 | Obsah vlákniny v 100 g potraviny

potraviny	obsah vlákniny
chleboviny, obilniny, cestoviny, ovsené vločky	5–20 g
strukoviny, napr. fazuľa, sója, šošovica	5–20 g
bežná zelenina (najmä kapusta, cvikla, mrkva)	2–4 g
ovocie (najmä maliny, černice, ríbezle)	2–7 g

Tab. 24.8 | Hlavné zdroje jednotlivých druhov mastných kyselín

	polynenasýtené	polynenasýtené		
mononenasýtené	omega-3	omega-6	transnenasýtené	nasýtené
olivový olej	morské ryby morské živočíchy	rastlinné oleje slnecnicový olej kukurica arašidy sójové oriešky ľanový olej ľanové semenka	stužené tuky opakovane použité (preprázané) tuky	živočíšne tuky údeniny slanina maslo, masť vnútornosti koža z hydiny semiačka palmový olej kokosový orech

klobása), mozoček, vnútornosti, tuk pod kožou, čokoláda, kokosové orechy, kokosové mlieko, kokosový olej, palmový olej, ale aj v pekárenských výrobkoch.

**Transnenasýtené mastné kyseliny**, ktoré vznikajú pri stužovaní (hydrogenácii) rastlinných olejov a pri opakovanom tepelnom použití (preprážanie), podobne ako nasýtené tuky, vedú k vzostupu nepriaznivého LDL-C a poklesu HDL-C. Ich príjem by sa mal v jedálnom lístku eliminovať. Sú obsiahnuté najmä v margarínach, čiastočne hydrogenovaných rastlinných olejoch, smažených jedlách, vo „fastfoodoch“, komerčnom pečive a pod.

**Tab. 24.9 | Obsah cholesterolu v 100 g potraviny**

potravina	obsah cholesterolu
<b>mliečne výrobky</b>	
mlieko nízkotučné	3 mg
polotučné	5 mg
mlieko plnotučné	6–10 mg
syr 40 %	70 mg
syr 50–60 %	100 mg
syr tavený	90 mg
jogurt smotanový	11 mg
jogurt nízkotučný	5 mg
smotana do kávy	40 mg
šľahačka 33 %	110 mg
tvaroh tučný	17–37 mg
tvaroh nízkotučný	1–5 mg
olej	0 mg
smotanová zmrzlina	21–25 mg
majonéza 80 %	75 mg
maslo	240 mg
<b>mäso a údeniny</b>	
bravčové	70–80 mg
hovädzie	80–120 mg
teľacie	70 mg
hydina	45–75 mg
morka	75 mg
divina	112 mg
údeniny	100 mg
šunka	55–85 mg
paštéta pečeňová	122–170 mg
<b>vajce</b>	
celé	440 mg
bielko	0
žĺtok	1 640 mg
<b>vnútornosti</b>	
mozoček	2 000 mg
bravčové	350 mg
hovädzie	265 mg
z hydiny	370 mg
<b>ryby</b>	
treska obecná	43 mg
pstruh	56 mg
makrela	65–70 mg
losos	60–70 mg

**Polynenasýtené tuky** v porovnaní s nasýtenými tukmi znižujú celkový cholesterol aj LDL-C, ale nie v takom rozsahu ako mononenasýtené tuky. Suplementácia omega-3-polynenasýtených mastných kyselín, obzvlášť kyseliny eikosapentaenovej a kyseliny dokozahexaenovej môže mať viacero priaznivých účinkov. Znižuje postprandiálne hladiny triglyceridov, glykémii, zlepšuje sekreciu inzulínu aj funkcie endotelu, redukuje prejavy chronického subklinického zápalu. Môže byť prínosom pri liečbe ťažkej hypertriglyceridémie. Potraviny obsahujúce omega-3-polynenasýtené mastné kyseliny majú kardioprotektívny efekt a redukovávajú tiež riziko vzniku náhlych a závažných arytmií. Bohatým zdrojom omega-3-polynenasýtených mastných kyselín sú morské ryby (losos, makrela, sleď, tuniak, sardinky, ale aj jazerný pstruh), ktoré by mali byť v jedálničku zahrnuté aspoň 2–3 krát za týždeň. Omega-6-polynenasýtené mastné kyseliny sú obsiahnuté najmä v rastlinných olejoch, slnečnici, kukurici, arašidách, sóji, ľanových semenkách, maku. Sú pre organizmus potrebné, avšak ich nadmerný príjem je nevhodný a môžu podporovať chronický subklinický zápal a iné riziká.

**Mononenasýtené a polynenasýtené tuky** znižujú hladinu cholesterolu a triglyceridov, zlepšujú citlivosť na inzulín, znižujú riziko DM2T, prispievajú k lepšej kontrole glykémii, znižujú kardiovaskulárne riziko. Zdrojom mononenasýtených tukov sú hlavne olivový olej, avokádo, orechy, kanola, arašidy, mandle, lieskové orechy a semená, ako sú tekvicové a sezamové semená.

#### 24.4.3 Bielkoviny

Bielkoviny sú hlavným zdrojom aminokyselín, ktoré pre organizmus predstavujú základný stavebný kameň pre syntézu telu vlastných bielkovín (svalstvo, hormóny, enzýmy a pod). Aj keď mnohé aminokyseliny si organizmus dokáže vytvoriť vlastnou cestou, na prívod niektorých je odkázaný. Tie označujeme ako esenciálne aminokyseliny.

Potrebné množstvo bielkovín na deň závisí od veku, pohlavia a úrovne fyzickej aktivity. Za minimum u dospelých s normálnymi funkciami obličiek sa považuje 0,8 g/kg telesnej hmotnosti, čo však nemusí postačovať v ochrane pred sarkopéniou (stratou svalovej hmoty a jej funkcií) u starších pacientov. Za optimálne množstvo sa považuje 1,0–1,5 g/kg telesnej hmotnosti. Toto množstvo zodpovedá aj základnej požiadavke, že formou bielkovín by sa malo pokryť asi 15–30 % z odporúčaného denného energetického príjmu a tab. 24.10. Rovnaké odporúčania platia aj pre diabetika. Pokiaľ nie sú poškodené funkcie obličiek, nie je potrebné toto množstvo modifikovať.

Na druhej strane, dlhodobý nadmerný príjem bielkovín môže u diabetikov negatívne vplyvať na rozvoj nefropatie. Pri laboratórnych prejavoch poškodenia obličiek (albuminúria alebo znížená glomerulárna filtrácia) sa príjem bielkoviny znižuje na < 0,8 g/kg telesnej hmotnosti. Potraviny s vysokým obsahom bielkovín zahŕňajú mäso, ryby, morské plody, hydiny, vajcia, mliečne výrobky, strukoviny, tofu, orechy a semená. Glykémii bielkoviny priamo

neovplyvňujú. Aminokyseliny z bielkovín však organizmus dokáže využívať aj na novotvorbu glukózy v pečeni a obličkách (obvykle počas noci, keď organizmus neprijíma potravu).

#### 24.4.4 Vitamíny, elektrolyty, minerály a stopové prvky

Príjem adekvátneho množstva vitamínov a minerálov je pre diabetikov rovnako dôležitý ako aj pre nediabetikov. Postačujúcim zdrojom by však mala byť vyvážená potrava (racionálna výživa). Nie sú dôkazy, ktoré by hovorili v prospech dopĺňovania vitamínov či minerálnych látok prípravkami, pokiaľ nie je známy ich deficit. Výnimkou je kyselina listová počas gravidity ako prevencia vrodených defektov a suplementácia kalcia u starších pacientov ako prevencia osteoporózy. Neodporúča sa ani rutinná suplementácia antioxidantov. Denný príjem sodíka by nemal presiahnuť 2 300 mg za deň, čo zodpovedá približne 5 g kuchynskej soli, pričom sa dá predpokladať, že toto množstvo je už obsiahnuté v priatej potrave, a preto sa odporúča jedlo nedosolať.

**Tab. 24.10 | Množstvo potravy obsahujúce 10 g bielkovín**

potravina	množstvo obsahujúce 10 g bielkovín
<b>mäso a ryby</b>	
hovädzie	47 g
bravčové	65 g
hydina	55 g
ryby	62 g
<b>mliečne výrobky</b>	
mlieko	300 ml
tvaroh	55 g (1 polievková lyžica)
jogurt biely	160 g
syr tavený	50 g (1 ks)
syr tvrdý	37 g (2 plátky)
<b>chleboviny</b>	
chlieb konzumný	140 g (7 SJ)
pečivo	100 g (6 SJ)
rožok celozrnný	100–140 g (5–6 SJ)
rožok bielkovinový	40 g
<b>strukoviny</b>	
sója	23 g (2 polievkové lyžice)
fazuľa (suchá)	46 g (3–4 polievkové lyžice)
hrach (suchý)	42 g (3–4 polievkové lyžice)
šošovica (suchá)	40 g (3–4 polievkové lyžice)
<b>prílohy k jedlu</b>	
zemiaky	600 g (9 SJ)
ryža varená	230 g (5 SJ)
cestoviny varené	100 g (2,5 SJ)
strukoviny varené	125 g (3,5 SJ)
<b>ostatné</b>	
vajce	1,5 ks
orechy vlašské	60 g
semienka	50 g

#### 24.4.5 Voda a tekutiny

Pre pacienta s diabetom platia rovnaké požiadavky na príjem tekutín ako aj u nediabetikov, t. j. približne 1 500–2 500 ml/deň s ohľadom na vek, ročné obdobie a sprievodné ochorenia. U pacientov s vysokým krvným tlakom, ako aj slabosťou srdca či zhoršenou funkciou obličiek sú nevhodné minerálne vody so zvýšeným obsahom sodíka.

#### 24.4.6 Bylinné doplnky

V posledných rokoch sa u pacientov s diabetes mellitus prejavil zvýšený záujem o účinok škorice, kurkumínu a ďalších bylín a korenín. K dispozícii však nie je dostatok jasných údajov, ktoré by zdôvodňovali ich odporúčanie. Používanie akýchkoľvek neregistrovaných rastlinných doplnkov môže predstavovať väčšie riziko ako úžitok, pretože môžu prejavovať interakcie s liekmi.

#### 24.4.7 Probiotiká

Podpora zdravej črevnej flóry (črevnej mikrobióty) primeraným príjmom zeleniny, ovocia, kyslomliečnych produktov, jogurtu, prípadne probiotík. Probiotiká (z „pro“ a „bio“, čo znamená „pre život“), sú určité druhy tzv. dobrých baktérií nachádzajúcich sa vo fermentovaných potravinách, ako napríklad jogurt, kefír a vo forme doplnkov výživy. Prirodzene sa vyskytujú v čreve a môžu sa vyčerpať v dôsledku zlej výživy, používania antibiotík, stresu a pod. Považujú sa za bezpečné, pretože sa prirodzene nachádzajú v zažívacom trakte.

#### 24.4.8 Ostatné nutrienty

**Čokoláda** Niektoré štúdie u zdravých osôb a pacientov s hypertenziou so zníženou toleranciou glukózy preukázali zlepšenie endotelovej funkcie pri konzumácii tmavej čokolády (v porovnaní s bielou čokoládou). Predpokladá sa, že zlepšenie endotelovej funkcie je spôsobené flavonoidmi v kakau a horkej čokoláde. Zlepšenie endotelových funkcií môže zmeniť metabolizmus glukózy a zvýšiť citlivosť na inzulín. Je potrebné zohľadniť a započítať celkový obsah nutrientov a energie obsiahnutých v čokoláde.

**Alkohol** Pre pacientov s cukrovkou platia rovnaké zásady príjmu alkoholu aké platia v bežnej populácii. Úplná abstinencia alkoholu sa doporučuje u žien počas gravidity a u ľudí s ochoreniami pečene, pankreasu, u pacientov s neuropatiou, s hypertriglyceridémiou (vysoké krvné tuky) a abuzérov alkoholu. U diabetika môže mať alkohol tak hypoglykemizujúci ako aj hyperglykemizujúci efekt. Efekt závisí na množstve prijatého alkoholu, či je konzumovaný spolu s jedlom alebo bez neho a či príjem alkoholu je chronický a nadmerný. Mierny príjem alkoholu požívaného počas jedla glykémie u pacientov s cukrovkou významnejšie neovplyvňuje. Naopak, ukázalo sa, že mierny príjem alkoholu zlepšuje citlivosť na inzulín a spája sa s nižším rizikom vzniku DM2T, ischemickej choroby srdca a mozgovej porážky. Nadmerný príjem alkoholu (> 2–4 drinky/deň) však prognózu zhoršuje, zvyšuje krvný tlak, aj riziko hypoglykémie. Denný



príjem alkoholu by preto nemal presiahnuť jeden drink pre dospelú ženu a jeden až dva drinky pre dospelého muža. Jeden drink sa definuje ako 375 ml piva, 1,5 dcl vína a 0,5 dcl destilátu. Uprednostňuje sa výber suchého vína, ľahkého piva alebo čistého destilátu. Keďže alkohol zvyšuje riziko hypoglykémie, mal by byť konzumovaný vždy spolu s jedlom a malo by ísť o kvalitný alkohol registrovaných značiek.

**Umelé sladidlá** Za bezpečné sa považujú sukralóza, sacharín, acesulfám, neotam, aspartám, stevia, luo han guo. Tieto sladidlá sú bezpečné aj počas gravidity.

## 24.5 Postup pri zostavovaní jedálneho lístka

Ako už bolo spomenuté, správna výživa musí spĺňať primerané kvantitatívne (energetický príjem) a kvalitatívne (nutrične vyvážený obsah živín) požiadavky, v súlade s platnými dietologickými odporúčaniami. K návrhu jedálneho lístka pristupujeme individuálne. Môžeme použiť dva spôsoby:

- V prvom sa vychádza z odporúčanej dennej kalorickej potreby, ktorej výpočtu sme sa venovali v [kap. 24.3 Požiadavky na racionálnu výživu](#), s. 232n.
- V druhom prípade sa vychádza z energetického príjmu pri pôvodnom stravovaní pacienta. Zisťuje sa z rozboru obvyklého jedálneho lístka pacienta za posledné obdobie (3–7 dní). Diétna sestra podľa množstva a druhu jednotlivých potravín odhadne dovtedajší energetický príjem a vhodnosť zloženia jednotlivých živín a odporučí úpravu.

### 24.5.1 Zostavenie jedálneho lístka podľa predpokladanej potreby živín a energie

#### 24.5.1.1 Energetické požiadavky

Použijeme príklad rovnakého pacienta ako v [kap. 24.3 Požiadavky na racionálnu výživu](#), s. 232n.

**muž**, 63 rokov, výška 175 cm, hmotnosť 88 kg, prevažne sedavé zamestnanie

bazálna metabolická potreba podľa rovnice:

$$\text{BEP (kcal/deň)} = (10 \times 88) + (6,25 \times 175) - (5 \times 63) + 5 = 1663,75 \text{ po zaokrúhlení } \mathbf{1\ 664 \text{ kcal/deň}}$$

– po zohľadnení fyzickej aktivity (prevažne sedavé zamestnanie), t. j. + 30 % =  $1\ 664 \times 1,3 = \mathbf{2\ 163,2 \text{ kcal/deň}}$

– po zohľadnení BMI pacienta ( $28,7 \text{ kg/m}^2 = \text{nadváha}$ ), cieľom je redukcia hmotnosti, odrátame 250 kcal, t. j.  $2\ 163,2 - 250 = \mathbf{1\ 913,2 \text{ kcal/deň}}$

**celodenná energetická potreba u pacienta bude 1 913 kcal**

Vypočítaná energetická potreba sa bude hradiť makro-nutrientmi (sacharidy, tuky, bielkoviny), v určitom pomere (množstve), pričom sa vychádza z ich energetickej hodnoty ([tab. 24.2](#), s. 224) a odporúčaného podielu na dennom energetickom krytí.

#### 24.5.1.2 Krytie energetickej potreby základnými živinami (makronutrientmi)

Podiel makronutrientov bude vychádzať zo všeobecných zvyklostí a odporúčaní:

**sacharidy:** 50–60 % energetickej hodnoty (1 g sacharidov obsahuje 4 kcal)

**bielkoviny:** 1–1,5 g/kg telesnej hmotnosti, 15–30 % energetickej hodnoty (1g bielkovín obsahuje 4 kcal)

**tuky:** < 30 % energetickej hodnoty (1 g tukov obsahuje 9 kcal)

Keďže pacientov celodenný energetický príjem predstavuje 1 913 kcal/deň, rozdelenie medzi základné živiny bude nasledovné:

- **sacharidy 50 %** cca 956,5 kcal:  $4 \text{ kcal} = 239,125 \text{ g}$  (240 g) = cca 24 SJ
- **bielkoviny** (1,2 g/kg) 105,6 g = 422,4 kcal (cca 22 % celkovej energetickej potreby)
- **tuky 28 %** 535,64 kcal:  $9 \text{ kcal} = 59,52 \text{ g}$
- **vláknina** minimálne 14/1 000 kcal minimálne 26,6 g

#### 24.5.1.3 Zdroje makronutrientov

##### Sacharidy

Základným zdrojom sacharidov bude celozrnné pečivo (raňajky) a ideálne aj celozrnné cestoviny, alebo celozrnná ryža, prípadne varené zemiaky (obed, večera). Podávajú sa ako prílohy a v rámci jednotlivých jedál nimi pokryjeme 60–65 % celkovej potreby sacharidov. Na ovocie a zeleninu ponecháme 20–25 %. Zvyšok potreby sacharidov (10–20 %) sa podá formou nápojov, polievok či štiav, mlieka a mliečnych výrobkov, s ohľadom na ich redukovaný doporučený celodenný príjem. Ak pacient bude preferovať príjem 3 základných jedál, príkladom jedálneho lístka bude pre neho stĺpec 24 SJ v [tab. 24.11](#), ak bude preferovať príjem potravy rozdelený do viacerých denných porcií, príkladom bude stĺpec 24 SJ v [tab. 24.12](#), s. 232.

##### Bielkoviny

Vypočítané odporúčané množstvo bielkoviny pre nášho príkladového pacienta je 106 g, resp. 22 % z celkovej energetickej potreby, čo je v súlade s ideálnou dávkou 1–1,5g/1kg telesnej hmotnosti. Keďže určité množstvo bielkoviny poskytujú aj sacharidové potraviny, toto množstvo bielkoviny sa odpočíta. Pečivo a ostatné prílohy v návrhu poskytujú približne 30 g bielkovín. Zostávajúca potreba cca 75–80 g sa doplní mäsom, strukovinami, vaječným bielkom, orechmi, alebo mliečnymi produktmi. Preferujeme mäso s nízkym obsahom tuku, ako je hydina (bez kože), ryby, biele mäso mladých zvierat, z mliečnych bielkovín nízkotučné syry/nízkotučné mliečne výrobky. Strukoviny sú súčasne aj zdrojom sacharidov a môžeme ich použiť ako prílohu. Orechy zas ako pochutinu.

##### Tuky a cholesterol

Na tuky u nášho pacienta zostalo 28 % energetickej hodnoty, t. j. cca 60 g. Polovicu až dve tretiny tohto množstva pokrýva obsah tukov v potravinách, ktoré sa použili na hradenie bielkovín a sacharidov a v ktorých sa nedalo vyhnúť určitému podielu nasýtených tukov. Zostávajúcich 20–30 g sa preto uhradí potravinami, ktoré

obsahujú vhodné polynenasýtené a mononenasýtené tuky, ktoré sú obsiahnuté v tepelne neupravených rastlinných olejoch, ako je olivový olej, slnečnicový olej, orechy, semená, avokádo a pod, najlepšie formou studenej kuchyne, napríklad ako dresing k zeleninovému šalátu alebo toping na prílohy. Iným vhodným zdrojom tukov sú ryby. Naopak, vyhýbať sa budeme živočíšnym tukom v potravinách, ako sú údeniny, slanina, maslo, masť, vnútornosti, koža z hydiny a pod, obzvlášť ak sú upravované údením. Množstvo cholesterolu prijateho v návrhu v tab. 24.11 a tab. 24.12, s. 224, sa pohybuje okolo 200–220 mg.

### Vláknina, vitamíny, minerály, stopové prvky

Dôležitý je dostatočný denný príjem ovocia a zeleniny, ktoré sú dôležitým zdrojom vlákniny a vitamínov. Ich obsah by mal predstavovať aspoň 25–30 g/deň, čo je splnené aj v návrhu v tab. 24.11 a tab. 24.12. V takto pripravenej potrave môžeme predpokladať dostatočný príjem vitamínov, kalcia a ďalších minerálov, ako aj stopových prvkov. Príjem sodíka by nemal presiahnuť 2 300 mg za deň, čo zodpovedá cca 5 g kuchynskej soli, pričom sa dá predpokladať, že toto množstvo je už obsiahnuté v prijatej potrave, a preto sa odporúča jedlo nedosoliť.

### Tekutiny a alkohol

Bežný denný príjem tekutín predstavuje 1,5–2,5 l (v závislosti od hmotnosti a ročného obdobia a pridružených ochorení). Ak má pacient zvýšený krvný tlak, sú nevhodné minerálne vody so zvýšeným obsahom sodíka. Aj keď alkohol sa pre riziko vzniku závislosti nemá odporúčať, prípadný povolený príjem alkoholu bude predstavovať 1 drink. Energetická hodnota 1 g alkoholu je porovnateľná s tukmi.

### 24.5.2 Príprava jedálneho lístka podľa výpočtu energetického príjmu rozborom jedálneho lístka

Tento postup je náročnejší, zohľadňuje však individuálne potreby pacienta. Vyžaduje skúsenú a v problematike veľmi dobre zorientovanú diétnu sestru. Základom je rozhovor s pacientom, počas ktorého pacient uvedie doterajší spôsob stravovania a to tak, že postupne vymenuje potraviny a ich množstvo, ktoré prijímal na raňajky, obed, večeru a medziedlá, pričom za základ sa berie priemer z viacerých dní. Na základe tohto rozboru diétna sestra zistí obsah sacharidov, bielkovín, tukov, vypočíta ich energetickú hodnotu a zhodnotí vhodnosť vzájomného pomeru jednotlivých živín. Následne

Tab. 24.11 | Preferencia 3 denných jedál

celodenný obsah SJ	15 SJ	18 SJ	21 SJ	24 SJ	27 SJ	30 SJ
obsah využiteľných sacharidov	150 g	180 g	210 g	240 g	270 g	300 g
energetický obsah (približne)	1 500 kcal	1 700 kcal	1 900 kcal	2 300 kcal	2 500 kcal	2 700 kcal
<b>raňajky</b>	<b>5 SJ</b>	<b>6 SJ</b>	<b>7 SJ</b>	<b>8 SJ</b>	<b>9 SJ</b>	<b>10 SJ</b>
mlieko 200 ml	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
čaj alebo káva bez cukru	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
škrobovina – chlieb, pečivo a pod	2 SJ	4 SJ	5 SJ	6 SJ	7 SJ	7 SJ
tuk – rastlinný	–	10 g/0 SJ	10 g/0 SJ	10 g/0 SJ	10 g/0 SJ	10 g/0 SJ
bielkovinová potravina	50 g	50 g	50 g	75 g	75 g	100 g
ovocie	2 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	2 SJ
zelenina: paradajka (100–150 g)	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
<b>obed</b>	<b>5 SJ</b>	<b>6 SJ</b>	<b>7 SJ</b>	<b>8 SJ</b>	<b>9 SJ</b>	<b>10 SJ</b>
polievka (podľa hustoty)	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ
porcia mäsa, ryby (80–100 g)	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
šťa k mäsu (omáčka)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)
príloha (zemiaky, ryža, cestovina)	2 SJ	2 SJ	3 SJ	3 SJ	4 SJ	4 SJ
zelenina nezapočítateľná (šalát, kapusta)	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
zelenina započítateľná (mrkva, cvikla)	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
ovocná príloha	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
chlieb k polievke	–	1 SJ	1 SJ	2 SJ	2 SJ	2 SJ
múčnik dia	–	–	–	–	–	1 SJ
<b>večera</b>	<b>5 SJ</b>	<b>6 SJ</b>	<b>7 SJ</b>	<b>8 SJ</b>	<b>9 SJ</b>	<b>10 SJ</b>
porcia mäsa, ryby (80–100 g)	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
šťa k mäsu (omáčka)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)
príloha (zemiaky, cestoviny a pod)	1,5 SJ	2,5 SJ	2,5 SJ	3 SJ	4 SJ	4 SJ
nezapočítateľná zelenina	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
započítateľná zelenina	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
ovocná príloha	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
chlebovina	–	–	1 SJ	1,5 SJ	1,5 SJ	2,5 SJ
mlieko, jogurt	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ

zhodnotí hmotnosť a jej stabilitu a so zreteľom na liečebné ciele navrhne také úpravy, aby zodpovedali pravidlám racionálnej výživy.

#### 24.5.2.1 Príklad jedálneho lístka pre diabetika podľa obsahu doporučených SJ a preferovaného počtu jedál

Ak pacient preferuje stravovanie 3-krát denne (raňajky, obed, večera), potom celodennú dávku sacharidov (napr. 27 SJ) individuálne rozdelíme na 3 rovnaké dávky: raňajky 9 SJ, obed 9 SJ, večera 9 SJ. Túto schému následne doladíme podľa glykemickej odozvy a preferencií pacienta. Ak pacient požaduje menej jedla na raňajky alebo keď postprandiálna glykémia po raňajkách príliš

stúpa, môžeme z raňajok ubrať 1–2 SJ a pridať ich rozdelené k obedu a večeri, prípadne ako malé medziedadlá.

Ak pacient preferuje stravovanie 6-krát denne (raňajky, desiata, obed, olovrant, večera, druhá večera), potom celodennú dávku sacharidov (napr. 27 SJ) individuálne rozdelíme nasledovne: raňajky 6 SJ, desiata 3 SJ, obed 6 SJ, olovrant 3 SJ, večera 6 SJ, druhá večera 3 SJ. Toto iníciaľne rozdelenie následne doladíme podľa glykemickej odozvy a preferencií pacienta. Ak bude napríklad glykémia po raňajkách príliš stúpať, ale pred obedom bude skôr nižšia, môžeme pomer medzi raňajkami a desiatou upraviť v pomere 5 : 4 SJ alebo 4 : 5 SJ.

Tab. 24.12 | Preferencia viacerých denných jedál

celodenný obsah SJ	15 SJ	18 SJ	21 SJ	24 SJ	27 SJ	30 SJ
obsah využiteľných sacharidov	150 g	180 g	210 g	240 g	270 g	300 g
energetický obsah (približne)	1 500 kcal	1 700 kcal	1 900 kcal	2 300 kcal	2 500 kcal	2 700 kcal
<b>raňajky</b>	<b>3 SJ</b>	<b>4 SJ</b>	<b>5 SJ</b>	<b>5 SJ</b>	<b>6 SJ</b>	<b>6 SJ</b>
mlieko 200 ml	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
čaj alebo káva bez cukru	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
škrobovina – chlieb, pečivo a pod	2 SJ	3 SJ	4 SJ	4 SJ	5 SJ	5 SJ
tuk – rastlinný	–	10 g/0 SJ	10 g/0 SJ	10 g/0 SJ	10 g/0 SJ	10 g/0 SJ
bielkovinová potravina	50 g/0 SJ	50 g/0 SJ	50 g/0 SJ	50 g/0 SJ	50 g/0 SJ	75 g
ovocie	2 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	2 SJ
zelenina: paradajka	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
<b>desiata</b>	<b>2 SJ</b>	<b>2 SJ</b>	<b>2 SJ</b>	<b>3 SJ</b>	<b>3 SJ</b>	<b>4 SJ</b>
chlebovina	1 SJ	1 SJ	1 SJ	2 SJ	2 SJ	2 SJ
bielkovinová potravina	–	–	–	25 g/0 SJ	25 g/0 SJ	25 g/0 SJ
nezapočítateľná zelenina	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
<b>obed</b>	<b>4 SJ</b>	<b>4 SJ</b>	<b>5 SJ</b>	<b>5 SJ</b>	<b>6 SJ</b>	<b>6 SJ</b>
polievka (podľa hustoty)	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ	0,5–1 SJ
porcia mäsa, ryby (80–100 g)	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
šťava k mäsu (omáčka)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)
príloha (zemiaky, ryža, cestovina)	2 SJ	2 SJ	3 SJ	3 SJ	3 SJ	3 SJ
zelenina nezapočítateľná (šalát, kapusta, karfiol)	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
zelenina započítateľná (mrkva, hrášok, kukurica, cvikla)	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
ovocná príloha	–	–	–	–	1 SJ	1 SJ
<b>olovrant</b>	<b>1 SJ</b>	<b>2 SJ</b>	<b>2 SJ</b>	<b>3 SJ</b>	<b>3 SJ</b>	<b>4 SJ</b>
ovocie	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	2 SJ
škrobovina (chlieb, pečivo, vložky a pod)	–	1 SJ	1 SJ	2 SJ	2 SJ	1 SJ
bielkovinová potravina	–	–	–	50 g/0 SJ	50 g/0 SJ	50 g/0 SJ
porcia voľnej zeleniny	–	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
<b>večera</b>	<b>4 SJ</b>	<b>4 SJ</b>	<b>5 SJ</b>	<b>5 SJ</b>	<b>6 SJ</b>	<b>6 SJ</b>
porcia mäsa, ryby (80–100 g)	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
šťava k mäsu (omáčka)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)	0,5 (1 SJ)
príloha (zemiaky, cestoviny a pod)	1,5 SJ	2,5 SJ	2,5 SJ	2,5 SJ	3,5 SJ	3,5 SJ
nezapočítateľná zelenina	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
započítateľná zelenina	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
ovocná príloha	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
<b>2. večera</b>	<b>1 SJ</b>	<b>2 SJ</b>	<b>2 SJ</b>	<b>3 SJ</b>	<b>3 SJ</b>	<b>4 SJ</b>
mlieko 200 ml alebo nízkotučný jogurt	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ	1 SJ
škrobovina – chlieb, vložky	–	1 SJ	1 SJ	2 SJ	2 SJ	3 SJ
zelenina: paradajka, cca 200 g	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ	0 SJ
rastlinný tuk	–	–	–	–	–	7–10 g/0 SJ

## 24.6 Ďalšie možnosti stravovania v súlade s referenčnými odporúčaniami

Silvia Dókušová, Eva Horská

Súčasný medicínsky pokrok rozširuje aj naše možnosti efektívnejšej liečby chorobných stavov, akými sú prediabetes a diabetes mellitus (DM). Primárnym krokom v ich liečbe naďalej zostáva cieleňá úprava životného štýlu a stravovacích návykov. Vedecké dôkazy jasne potvrdzujú efektivitu tejto intervencie pri úprave kľúčového sledovaného parametra  $HbA_{1c}$ , pričom už po 3–6 mesiacoch intervencie je možné pozorovať pokles absolútnej hodnoty  $HbA_{1c}$  približne o 2,0 % v prípade DM 2. typu (DM2T) a o asi 1,9 % u pacientov s DM 1. typu (DM1T).

Samotná úprava životného štýlu a stravovania pri DM2T umožňuje pokles  $HbA_{1c}$  podobný, a možno aj väčší, ako je možné dosiahnuť farmakologickou liečbou. Najsilnejšie dôkazy o tom pochádzajú z niekoľkých štúdií, vrátane tzv. programu DPP (Diabetes Prevention Program). V rámci programu DPP bolo preukázané, že intenzívny zásah do životného štýlu vedie k zníženiu telesnej hmotnosti a môže redukovať incidenciu DM2T u dospelých s nadváhou resp. obezitou a zníženou glukózovou toleranciou až o 58 % v časovom rozmedzí 3 rokov. Sledovania v troch veľkých štúdiách intervencie do životného štýlu v rámci prevencie DM preukázali zjavné zníženie miery prechodu do DM 2. typu, pričom išlo o 43% pokles po 20 rokoch v štúdiu prevencie diabetu Da Qing, o 43 % zníženie po 7 rokoch vo Fínskej štúdiu prevencie diabetu (DPS) a 34 % zníženie po 10 rokoch a zníženie o 27 % pri 15-ročnom predĺženom sledovaní v rámci DPP. Sledovanie v štúdiu Da Qing tiež preukázalo prínos v zmysle zníženia kardiovaskulárnej (KV) úmrtnosti a úmrtnosti z akýchkoľvek príčin.

V klinickej praxi sú odporúčania pre stravovanie diabetika vždy individualizované s ohľadom na telesnú hmotnosť, charakter práce, typ liečby, sprievodné komplikácie a pridružené ochorenia, intoleranciu i alergie na niektoré potraviny, socioekonomické podmienky, návyky, rodinné, náboženské a individuálne požiadavky pacienta. Treba zdôrazniť, že realizácia diétologických požiadaviek je pre pacienta obvykle omnoho náročnejšia ako adherencia k medikamentóznej terapii.

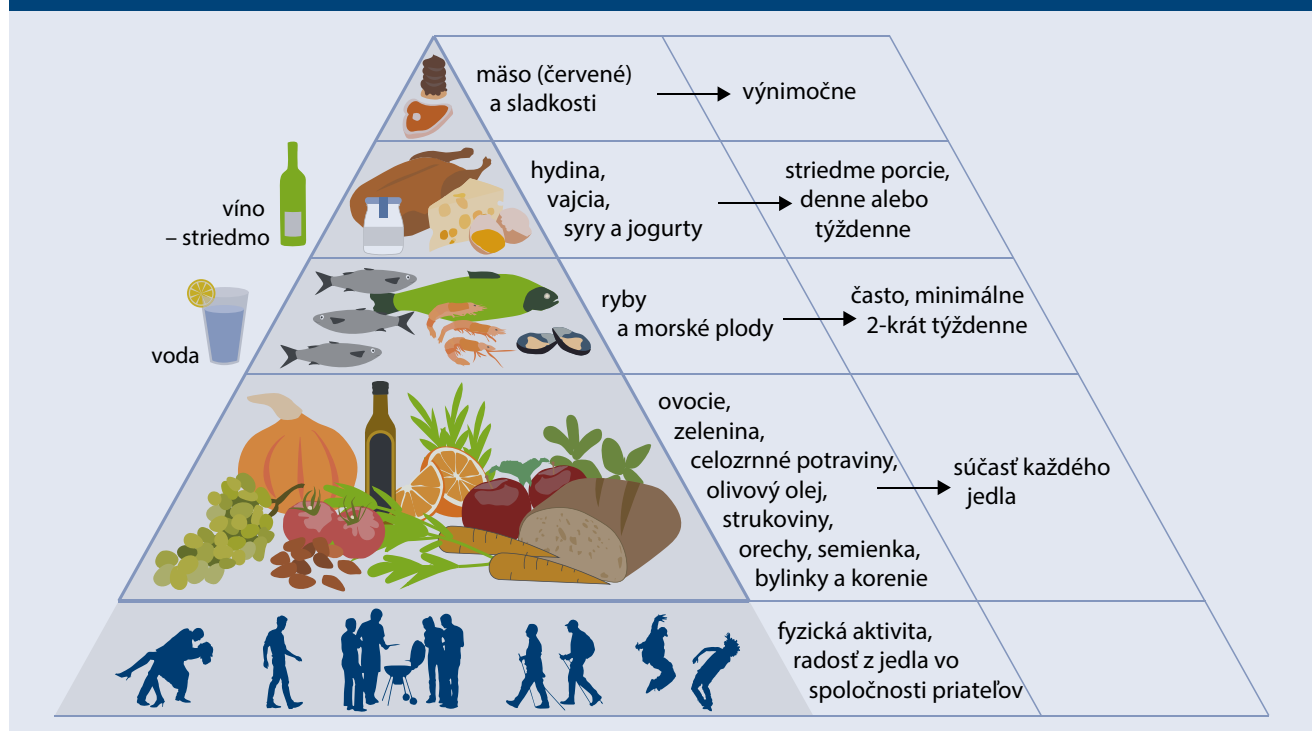
V súčasnosti podľa ADA neexistuje žiadny konkrétny spôsob stravovania, ktorý by ako jediný bol odporúčaný alebo najvhodnejší pri prevencii a liečbe DM. V rámci úpravy životného štýlu a stravovania však existujú stravovacie návyky, ktoré môžu byť v tomto smere prínosom. Okrem klasickej diabetickej diéty k takýmto patria najmä:

- stredomorská (mediteriánska) strava
- vegetariánstvo a vegánstvo
- semivegetariánstvo
- DASH-diéta
- Nordi-Healthy-diéta
- nízkotuková strava
- výrazne nízkotučné diéty Ornish a Pritikin
- diéty s obmedzeným príjmom sacharidov
- NFI-diéta (Natural Food Interaction)

### 24.6.1 Stredomorská (mediteriánska) strava

Stredomorská strava sa týka spôsobu stravovania ľudí žijúcich v oblastiach, kde sa pestovali olivy, v okolí Stredozemného mora, a pochádza najmä z Grécka, Kréty

Schéma 24.1 | Pyramída stredomorského stravovania a životného štýlu



a Talianska. Mediteriánska diéta nie je diétou v pravom slova zmysle. Ide skôr o charakter stravovania. Jej základ tvoria potraviny, ktoré sú v týchto krajinách konzumované bežne. Je bohatá na bielkoviny, vitamíny, enzýmy, stopové prvky a nenasýtené mastné kyseliny (MK). Naopak, nasýtené MK a sacharidy sa v nej nachádzajú len v minimálnom množstve. Strava je založená na konzumácii ovocia, nestriekanej a prirodzene vypestovanej zeleniny, celých zŕn, strukovín, orechov, semien a olivového oleja. Olivový olej je hlavným a charakteristickým znakom tohto spôsobu stravovania, poskytuje znané obsah mononenasýtené MK a znižuje príjem nasýtených MK. Navyše mediteriánska strava sa vyznačuje miernym príjmom červeného vína s jedlom, miernym príjmom morských čerstvých plodov, hydiny, mliečnych výrobkov a nízkou spotrebou červeného mäsa a sladkostí **schéma. 24.1**, s. 233.

Jedna z najväčších a najdlhšie trvajúcich randomizovaných kontrolovaných štúdií (RT) bola štúdia PREDIMED (Prevenicón on Diéta Mediterránea), ktorá porovnávala mediteriánsky typ stravy s nízkotukovou stravou. Analýza po 4 rokoch ukázala zlepšenie glykémie a zníženie potrebného množstva antidiabetík v skupine, ktorá dodržiavala mediteriánske stravovacie návyky. Okrem toho ukázala, že stredomorský štýl stravovania, ktorý bol obohatený o olivový olej alebo orechy, priniesol 30 % celkové zníženie kardiovaskulárneho (KV) rizika v kombinovanom koncovom bode výskytu infarktu myokardu (IM), cievnej mozgovej príhody (MP) a KV-úmrtnosti. Zlepšenie však bolo spôsobené najmä znížením výskytu MP, bez signifikantného zlepšenia KV-úmrtnosti a IM.

Stredomorská strava nepredstavuje len stravovací návyk, ale zdôrazňuje sa v nej úloha „stredomorského životného štýlu“, ktoré zahŕňa aj psycho-sociálne faktory. Národy žijúce v oblastiach Stredomoria sú typické svojím pohodovejším spôsobom života. Dobrým zvykom v týchto krajinách sveta je i to, že sa rodiny stravujú v pokoji a hlavne pohromade.

Podľa zistení RT-štúdií má stredomorský štýl stravovania pozitívne vplyv na väčšinu KV-rizikových faktorov, ako sú telesná hmotnosť, obvod pásu, TK, krvné lipidy a zápalové markery. Amerian Heart Association (AHA) a American Diabetes Association (ADA) odporúčajú stredomorskú stravu ako zdravý spôsob stravovania, ktorý môže znížiť riziko KV-ochorení a DM2T. Stredomorská strava je aj súčasťou odporúčaní v amerických stravovacích smerniciach pre roky 2015–2020.

### 24.6.2 Vegetariánstvo a vegánstvo

Výskumy potvrdili, že aj vegetariánska strava napomáha prevencii a liečbe civilizačných ochorení, ako sú ischemická choroba srdca, metabolický syndróm a pod. Ide o spôsob stravovania založený na príjme bezmäsitej stravy, pričom vegetariáni nekonzumujú ani produkty zo zvierat, ako sú vnútornosti, kaviár alebo želatína. Zo živočíšnych produktov zvyčajne jedia len mlieko, syry, jogurty a vajcia. Podľa toho v rámci vegetariánstva rozlišujeme jeho rôzne formy:

- **lakto-ovo-vegetariánstvo** – môžu byť konzumované mliečne výrobky a vajcia; v súčasnosti ide o najrozšírenejšiu formu vegetariánstva v západnom svete
- **lakto-vegetariánstvo** – nie sú konzumované vajcia, len mliečne výrobky
- **ovo-vegetariánstvo** – žiadne produkty zo zvierat, s výnimkou vajec
- **vegánstvo** – vegáni nejedia žiadne živočíšne produkty, ani mlieko a mliečne výrobky

### 24.6.3 Semivegetariánstvo

Ide o tzv. pollo a pesce-pollo vegetariánstvo. Pollotariánska strava je druh semivegetariánstva, v ktorom je povolené konzumovať kuracie mäso, ale červené mäso a bravčové mäso nie. Niektorí pollotariáni môžu do svojej stravy zahrnúť aj vajcia a mliečne výrobky. Tí, ktorí jedia ryby a morské plody, sa považujú za pesce-pollotariánov. Niekedy býva semivegetariánstvo využívané ako medziobdobie pri prechode na plné vegetariánstvo.

- **pesce vegetariánstvo** (aj lakto-ovo-pesce vegetariánstvo alebo pescetariánstvo): takto sa stravujú ľudia, ktorí jedia mlieko, vajcia, ryby a v niektorých prípadoch aj plody mora, ale žiadny ďalší druh mäsa. Tento spôsob stravovania je mimoriadne populárny v Japonsku, kde je známy ako diéta Okinawa.
- **flexitariánstvo**: flexitariáni sú zväčša vegetariáni, ktorí príležitostne jedia mäso. Často nejedia mäso zvierat, ktoré sú chované vo veľkovýrobe, ale nie sú proti konzumovaniu mäsa zvierat ulovených v divočine alebo chovaných na ekofarmách.
- **freeganstvo**: freegani praktikuju životný štýl odmietajúci konzumný spôsob života a neetické zaobchádzanie s človekom a prírodou. Sú proti plytvaniu zdrojmi a nekontrolovanej spotrebe. Označenie „freegan“ je zložením slov „free“ a „vegan“ – zatiaľ čo vegáni nekonzumujú a nenakupujú žiadne zvieracie produkty, freegani nekonzumujú vôbec nič, čo by si museli zakúpiť. Inklinujú spravidla k vegánstvu, ale niektorí sympatizujú aj s vegetariánstvom. Pretože freeganstvo je o minimalizovaní spotreby, mnohí freegani preferujú využívanie vyradeného tovaru pred jeho vyhodnotením na smetisko.

Jednotlivé vegetariánske diéty sa odlišujú aj svojimi účinkami na ľudský organizmus. Oproti vegánskej je lakto-ovo-vegetariánska strava rôznorodejšia pre možnosť konzumácie mlieka aj vajec. Znamená takisto vyšší príjem kalórií ako vegánska strava. Vegánska strava si preto vyžaduje starostlivé plánovanie, aby bol zabezpečený dostatočný príjem hlavných živín, ale aj vitamínov a minerálov (vitamín D a B<sub>12</sub>, kalium). Nakoľko vegáni nekonzumujú žiadne mliečne výrobky ani vajcia, je u nich nižší výskyt alergií a ich strava obsahuje aj menej nasýtených tukov a cholesterolu. V porovnaní s lakto-ovo vegetariánmi sú tak spravidla štíhlejší a majú aj nižšie koncentrácie sérových lipidov (celkový cholesterol, LDL-cholesterol), nižšie hodnoty TK, nižší výskyt KVO a DM. Vegánska strava však môže mať negatívny dopad na kostný metabolizmus s vyšším rizikom vzniku osteoporózy.



Podobne aj vegetariánska strava sa vyznačuje nižším obsahom nasýtených tukov a cholesterolu, pričom je bohatá na ovocie, zeleninu, celozrnné výrobky, orechy, sóju a vlákninu. Vzhľadom na variabilitu v diétnych praktikách vegetariánov sa aj u nich zdôrazňuje potreba plánovania ich stravovania. Je vhodné poradenstvo zo strany dietológa, nutričného terapeuta alebo diabetológa. Dôležitý je najmä obsah bielkovín, MK (omega 3), zinku, jódu, kalia, vitamínov D a B<sub>12</sub>. Vegetariánska strava spravidla obsahuje aj väčšie množstvo fytochemikálií, napr. fytoestrogénov.

Vegetariánsku stravu s toleranciou vaječ, mlieka a rýb je možné považovať za vhodnú formu nutričnej terapie diabetikov ako alternatívneho spôsobu liečby diétou. Odporúča sa vždy konzultácia diabetológa alebo nutričného terapeuta. Odporučený obsah makroživín v strave je nasledovné: maximálne 65 % energetickej príjmu majú pokrývať sacharidy, 15–20 % proteíny a 15–20 % tuky. Strava má obsahovať minimálne 20 g vlákniny na 1 000 kalórií energetickej príjmu. Táto strava nie je vhodná pre pacientov s renálnym zlyhaním 3. a 4. stupňa a pre seniorov so známami demencie, u ktorých nie je možné garantovať dostatočný príjem bielkovín, vápnika a vitamínov D a B<sub>12</sub>. U tehotných diabetičiek a detí s DM je tento spôsob výživy sporný, ale je možný v prípade lakto-ovo vegetariánstva, ak je zabezpečená adekvátna spolupráca s diabetológom alebo nutričným poradcom.

Prevažná časť štúdií skúmajúcich vegetariánske a vegánske stravovacie návyky mala trvanie od 12 do 74 týždňov. Štúdie potvrdili ich premenlivý vplyv na hodnoty glykémie a KV-rizikové faktory, pričom vo väčšine prípadov bol pozorovaný úbytok telesnej hmotnosti. Na základe dvoch metaanalýz táto strava umožňuje u pacientov s DM2T redukovať HbA<sub>1c</sub> v priemere o 0,3–0,4 %. V inej metaanalýze bolo zistené, že rastlinná strava vedie k poklesu telesnej hmotnosti v priemere o 2 kg a takisto k zníženiu obvodu pásu, celkového a LDL-cholesterolu, avšak nemá signifikantný vplyv na hladiny inzulínu, HDL, triacylglycerólu (TAG) ani tlaku krvi (TK).

V štúdií PREDIMED sledujúcej vplyv „provegetariánskeho“ typu stravovania s prevahou konzumácie zeleniny oproti mäsu, konzumáciou vaječ, rýb a mliečnych výrobkov bola v sledovanej skupine potvrdená nižšia miera úmrtnosti na KV-komplikácie. Pri porovnaní konzumácie bielkovín rastlinného alebo živočíšneho pôvodu v štúdií Adventist Health Study-2 bolo naopak zistené, že strava prevažne zo živočíšnych bielkovín je spojená s vyššou úmrtnosťou o 61 %, zatiaľ čo zámena mäsa za orechy a semená viedla k 40 % redukcii úmrtnosti.

V stanoviskách Americkej dietologickej asociácie, Kanadskej dietologickej asociácie a WHO k vegetariánskej strave sa uvádza, že primerane plánovanú vegetariánsku aj vegánsku stravu možno považovať za zdravú, ak obsahuje dostatočné množstvo všetkých potrebných živín a takisto môže byť prospešná v prevencii a liečbe niektorých ochorení. Správne nastavená vegetariánska strava je vhodná pre jedincov vo všetkých štádiách vývoja,

vrátane tehotenstva, dojčenia, dojčenského veku, detstva a dospievania a je vhodná aj pre športovcov, pretože môže obsahovať odporúčané množstvá všetkých živín, vrátane bielkovín, omega-3 MK, železa, zinku, jódu, vápnika ako aj vitamínov B<sub>12</sub> a D.

Vzhľadom k odlišným formám vegetariánskeho stravovania je vždy dôležité individuálne posúdenie správnosti zloženia a prípravy takéhoto jedálnička, pri ktorom významnú úlohu môže zohrávať práve nutričný terapeut alebo dietológ, tak aby boli zabezpečené adekvátne nutričné požiadavky. V roku 2012 bola vegetariánska strava schválená ako alternatívna forma konvenčnej diabetickej diéty napr. aj Českou diabetologickou spoločnosťou.

#### 24.6.4 DASH-diéta

Dietetické prístupy na zastavenie hypertenzie, známe ako tzv. DASH-diéta (Dietary Approaches to Stop Hypertension), boli prvotne vyvinuté za účelom korekcie TK bez potreby použitia medikamentózneho liečby. Aj keď bola DASH-diéta pôvodne určená na prevenciu a kontrolu hypertenzie, početné štúdie ukázali, že takáto diéta má aj ďalšie priaznivé metabolické výhody, ako napr. zníženie rizika rakoviny, cievnych mozgových príhod (MP), KVO, zlyhania srdca, nefrolitiázy a DM. DASH-strava je založená hlavne na ovocí, zelenine, nízkotučnom mlieku, celozrnnnej strave, rybách, hydine, fazuli a orechoch. Odporúča sa pri nej znižovať príjem sodíka, sladkostí (v nápojoch a potravinách) a obmedziť konzumáciu červeného mäsa. Strava obmedzuje príjem nasýtených a transnasýtených tukov, a naopak zvyšuje príjem draslíka, horčíka, bielkovín, vlákniny a živín, ktoré pomáhajú kontrolovať TK.

U niektorých ľudí sa môže na začiatku vyskytnúť plynatosť a nadúvanie kvôli vysokému obsahu vlákniny v rastlinnej potrave, ako je ovocie, zelenina a celé zrná. To možno minimalizovať postupným pridávaním jednej alebo dvoch nových potravín s vysokým obsahom vlákniny v rámci jedného týždňa, namiesto pridania všetkých potravín naraz. Výskumy ukázali, že DASH-strava môže znižovať TK ako aj potrebu antihypertenzív prvej línie, dokonca aj pri príjme sodíka 3 000 mg/deň. Randomizovaná Dash-Sodium-štúdia, ktorej cieľom bolo overiť, či DASH-diéta môže priniesť zlepšenie výsledkov liečby hypertenzie, potvrdila, že zníženie príjmu sodíka na < 2 300 mg denne vedie k významnému poklesu systolického a diastolického TK v kontrolnej skupine, ktorý sa ešte viac zvýraznil pri obmedzení sodíka na 1 500 mg. Z dôvodu nižšieho obsahu tukov a vysokého obsahu vlákniny a vápnika sú ľudia na DASH-diéte menej náchylní na nadváhu a obezitu a majú nižšie koncentrácie celkového a LDL-cholesterolu. Zmeny hladín TAG a HDL-cholesterolu bývajú menej vyznačené. Okrem toho konzumované ovocie a zelenina obsahujú veľké množstvo K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> a vlákniny, z ktorých všetky majú priaznivý efekt na znižovanie TK.

V porovnaní s bežnou americkou stravou, ktorú charakterizuje vysoký príjem červeného a spracovaného mäsa, sladených nápojov a sladkostí, bolo zistené, že

DASH-diéta významne znižuje hladinu kyseliny močovej. Tieto jej účinky u jedincov s hyperurikémiou vedú k zníženiu rizika a prevencii vzniku dny. Ľudia s dnou majú často aj vysoký TK a KV-ochorenia, a preto je u nich DASH-diéta vhodnou formou stravovania. Kálium, magnezium, vláknina a antioxidanty majú pozitívny účinok na korekciu porúch metabolizmu glukózy a inzulínu. Štúdiá porovnávajúca DASH-diétu s konvenčnou diabetickou diétou u DM2T zaznamenala v DASH-ramene výraznejšie zníženie hodnôt HbA<sub>1c</sub>, TK, telesnej hmotnosti a hladín cholesterolu. Neboli pozorované žiadne rozdiely v hladinách TAG. RT-štúdiá porovnávajúca DASH-diétu spojenú so zvýšenou fyzickou aktivitou a štandardný stravovací režim bez navýšenia fyzickej aktivity potvrdila výraznejší pokles TK v DASH-skupine, avšak hodnoty HbA<sub>1c</sub>, telesná hmotnosť a hladiny lipidov sa v skupinách nelíšili.

### 24.6.5 Nordi-Healthy-diéta

Na rozdiel od stredomorskej stravy, ktorá povoľuje jesť biele pečivo a cestoviny, nordická strava neodporúča rafinované obilniny. Namiesto olivového oleja presadzujú za studena lisovaný repkový olej, ktorý má menej nasýtených tukov a omega-3 mastných kyselín ako stredomorská strava. V severských reštauráciách bývajú súčasťou jedál aj nezvyčajné potraviny ako mach, vetvičky a kôra stromov a morské riasy. Spolu s lososmi, sledmi, ražou a žihľavou tvoria základ mnohých tamojších jedál. Severská diéta pridáva do hlavného jedla mäso, morské plody, ale do jedálneho záradku aj vegetariánske jedlá, neobmedzené množstvo koreňovej a listovej zeleniny, ovocia, orechov, strukovín, celozrnných obilnín, ako sú raž, ovos, špalda a jačmeň. Nordickú stravu porovnávajú aj s „paleo“ stravou. Tá však zakazuje alkohol a umožňuje konzumáciu väčšieho množstva mäsa.

K hlavným zásadám nordickej stravy patria:

- zámena olivového oleja za repkový
- tri večere týždenne majú byť mäsité, dve z morských plodov a dve vegetariánske
- konzumovať sa má veľa koreňovej a listovej zeleniny, orechov a bobúľ
- vyhnúť sa je potrebné rafinovaným obilninám, upraveným potravinám, preferovať sa majú celozrnné obilniny, ako sú žito, pšenica, špalda, ovos a jačmeň
- dôležité je mať dostatočné pitný a pohybový režim

### 24.6.6 Nízkotuková diéta

Konvenčná diabetická diéta sa riadi diétnymi odporúčaniami vydanými Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) a European Association for the Study of Diabetes (EASD). Pri nízkotukovej diéte ide v podstate o racionálnu diabetickú stravu s obmedzením tukov pod 30 %. V štúdií Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) jedinci s DM2T, ktorí držali nízkotukovú diétu s obmedzeným obsahom kalórií, dosiahli okrem poklesu telesnej hmotnosti aj úpravu glykémie a zníženie KV-rizika.

### 24.6.7 Výrazne nízkotučné diéty (Ornish a Pritikin)

Medzi spôsoby stravovania s veľmi nízkym obsahom tukov patria programy životného štýlu Ornish a Pritikin. Program Ornish kladie dôraz na veľmi nízky obsah tukov a rozloženie makronutrientov v stravovacom pláne je v pomere 70 % kalórií z uhľohydrátov, 10 % z tukov, 20 % z bielkovín a 60 g vlákniny. Strava je rastlinného pôvodu a pozostáva zo zeleniny, ovocia, fazule, obilnín, nemliečnych výrobkov a vaječných bielok.

Pritikinova diéta je nízkotuková diéta založená na konzumácii potravín s vysokým obsahom nerafinovaných uhľohydrátov pochádzajúcich zo zeleniny, ovocia, fazule a celých zrn. Stravu dopĺňujú mierne aeróbne cvičenia. Energetické zastúpenie makronutrientov pri tejto diéte je 77 % kalórií pochádza z uhľohydrátov, 10 % z tukov, 13 % z bielkovín a na 1 000 kalórií pripadá 30–40 g vlákniny. Počas 26-dňového pobytu v liečebnom centre sa nevyžaduje reštrikcia kalórií.

Viacere štúdiá potvrdili miernu redukciu HbA<sub>1c</sub> o 0,2–0,3 % pri príjme > 50 g vlákniny za deň. Vysoký príjem vlákniny však môže spôsobiť gastrointestinálny diskomfort, ktorý sa prejavuje plynatosťou, nadúvaním a aj hnačkami.

### 24.6.8 Diéty s obmedzením sacharidov

Diéty s nízkym, resp. s výrazne nízkym obsahom sacharidov, alebo aj L, resp. VL-diéty (Low carbohydrate, resp. Very Low carbohydrate) sú diéty, ktoré redukujú dennú spotrebu sacharidov. Potraviny s vysokým obsahom sacharidov v strave (napr. cukor, chlieb, cestoviny) sú obmedzované a nahradené potravinami s väčším obsahom tukov a bielkovín (napr. rôzne druhy mäsa, ryby, mäkkýše, vajcia, syr, orechy a semená) ako aj potravinami s nízkym obsahom sacharidov (napr. špenát, kapusta a vláknitá neškrobová zelenina). O nízkosacharidových diétach možno preto hovoriť aj ako o diétach vysokoproteínových, resp. vysokotukových.

Optimálny stupeň kalorickej reštrikcie a distribúcie makronutrientov nie je pri DM presne definovaný. Inštitút medicíny (IOM) uvádza, že pre zdravých dospelých jedincov bez DM je odporúčaná diétna dávka (RDA) sacharidov na úrovni 130 g/deň. IOM uvádza aj ďalší parameter, tzv. akceptované rozmedzie distribúcie makroživín (AMDR), ktorým odporúčané množstvo sacharidov definuje na základe podielu na celkovom kalorickom príjme. AMDR pre sacharidy je podľa IOM na úrovni 45–65 % kalorického príjmu. To znamená, že pri energetickom príjme 2 000 kalórií/deň by bolo potrebné skonzumovať 225–335 g sacharidov denne. Hodnota AMDR je vyššia ako RDA, čo má tiež umožniť dostatočný denný príjem vlákniny v sacharidoch. Na druhú stranu z toho plynie, že neexistuje jedna správna reštrikcia sacharidov vhodná pre každého diabetika a diéty je potrebné individualizovať.

ADA definuje stravovacie návyky s nízkym obsahom uhľohydrátov ako tie, v ktorých je podiel sacharidov 26–45 % z celkových kalórií a stravovacie návyky s veľmi nízkym

obsahom sacharidov (tzv. ketogénne alebo keto-diéty) ako príjem 20–50 g sacharidov bez vlákniny na deň.

#### 24.6.9 Natural Food Interaction diéta

Nový a zároveň iný typ diéty – Natural Food Interaction (NFI) je založený na báze chemickej interakcie zložiek potravín. Tvorovia NFI-diéty boli inšpirovaní prácami a výskumami dvoch priekopníkov v oblasti nutričnej vedy, a to prof. T. Colin Campbell a dr. Caldwell Esselstyn. Tento typ stravovania je individuálny a čerpá z účinkov chemických látok obsiahnutých v základných potravinách rastlinného pôvodu pozostávajúcich zo strukovín, orechov, semien, ovocia a zeleniny. Autori NFI vytvorili milióny kombinácií chemických látok v potravinách, pričom vybrali chemické zlúčeniny, ktoré vzniknú vzájomnou interakciou potravín počas procesu trávenia a cielene umožňujú odbúravanie lipidov z tela. Tieto chemické zlúčeniny odbúravajú viscerálny tuk ako i malé intramyocelulárne lipidové častice pokrývajúce inzulínové receptory. Tie sú podľa tvorcov NFI-diéty hlavnou príčinou inzulínovej rezistencie pri DM2T. Za relatívne krátke časové obdobie, zvyčajne v rozmedzí 12–20 týždňov, sa tento proces opakuje s každým NFI-jedlom, presne navrhnutým pre daného jednotlivca. Množstvo lipidov v tele sa neustále redukuje, intramyocelulárne lipidové častice na inzulínových receptoroch sa tiež odbúravajú, až dôjde k úplnej remisii DM2T. Tento proces prebieha v tele prirodzene, je však nutné, aby pacient spolupracoval so svojím diabetológom, pretože je nevyhnutné postupne redukovať a vysadzovať lieky na liečbu DM, prípadne redukovať až úplne vysadiť inzulín. V prípadoch asi 10 % pacientov, v závislosti od závažnosti poškodenia pankreasu, je tak možné maximálne redukovať liečbu. Strata hmotnosti nastupuje v enormne krátkom časovom období. NFI-diétne plány sú pre daného jednotlivca plne nutrične vyvážené, čiže nie je potrebné užívať žiadne podporné vitamíny alebo minerály.

Pacient s DM na NFI-diéte môže konzumovať neobmedzené množstvo vegánskej potravy, nie je potrebné

rátanie kalórií, resp. SJ, musí sa však presne dodržiavať predpísaná kombinácia jedál pre daný deň a čas (raňajky – obed – večera). Cieľom tejto diéty nie je primárne redukcia telesnej hmotnosti, ale remisia DM2T. Po skončení programu, resp. dosiahnutí remisie DM2T (následne ešte minimálne mesiac na NFI-diéte), nie je dôležité množstvo prijatých kalórií, ale ich kvalita, resp. chemické zloženie, preto je potrebné do jedálnička zaradiť viac zeleniny, strukovín, celozrnných potravín, orechov a ovocia. NFI-diéta využíva len zlomok z dostupných druhov zeleniny, strukovín a ovocia, kvôli chemickým látkam, ktoré sa v nich nachádzajú. Po ukončení diéty si jednotlivec môže zvoliť akýkoľvek druh zdravých potravín, aké uzná za vhodné. Strata hmotnosti je podľa autorov pridanou hodnotou tejto diéty, pretože pacient trpiaci DM2T môže aj po úprave hmotnosti zostať štíhlym diabetikom s mierne zlepšenou hladinou glukózy v krvi.

Zdá sa, že úlohu v remisii DM tak môže zohrávať aj zloženie stravy, čo by mohlo byť výhodou tohto typu diéty, keďže selektuje potraviny vysoko individuálne s ohľadom na ich vzájomnú chemickú reakciu, ktorej cieľom je odbúravať viscerálny tuk. Taktiež netreba zabúdať, že v tomto prípade ide o stravu vegánsku (uhlhydráty prevažne v nízkym GI, vysoký obsah mononenasýtených a polynenasýtených rastlinných tukov). Problémom môže byť však adherencia pacientov k tomuto typu diéty, nakoľko si vyžaduje striktné dodržiavanie zloženia potravy (sú to nielen katalyzátory, ale aj inhibitory chemickej reakcie), času, kedy je v daný deň jedlo konzumované (nemožnosť zámene hlavných jedál počas dňa) a nie je povolená ani výmena dní. Na druhej strane je NFI-diéta relatívne krátkodobá (12–20 týždňov). Vzhľadom na absenciu štúdií s daným typom diéty sa o tejto strave dozvedáme len od tvorcov NFI-diéty. V súčasnosti sa na Slovensku plánuje štúdia s NFI-diétou so spoluúčasťou Národného endokrinologického a diabetologického centra v Ľubochni.

## 25 Fyzická aktivita a diabetes mellitus

Viera Doničová

Cvičenie a fyzická aktivita je jednou z hlavných súčastí prevencie aj liečby prediabetu aj diabetu. Vhodný výber druhu aj intenzity pre pacientov s diabetom 1. typu a 2. typu (DM1T, DM2T) vyžaduje správne medicínsky podložené postupy, ktorých súčasťou je monitoring glykémie, úprava dávkovania inzulínu a ďalších antidiabetík, prípadne doplnenie príjmu karbohydrátov. Pre každého diabetického pacienta je potrebné pri športe vytvoriť individuálny program dizajnovaný pre jeho potreby.

### 25.1 Účinok fyzickej aktivity

Fyzická aktivita dokáže oddialiť vznik DM2T. Zlepšuje u prediabetu aj pri DM2T glykemickú kontrolu, zvyšuje kardiovaskulárnu výkonnosť, inzulínovú senzitivitu a podieľa sa na redukcii telesnej hmotnosti. Obezita je jedným z hlavných rizikových faktorov vzniku a rozvoja DM2T. Pravidelná fyzická aktivita má jednoznačný benefit aj u DM1T. Odporúčania a manažment fyzickej aktivity závisí od typu diabetu, typu a dĺžky opakovaní a intenzity fyzickej aktivity a prítomnosti diabetických komplikácií. Patrí medzi základné nefarmakologické postupy liečby.

### 25.2 Druhy fyzickej aktivity a ich prínos

Základné delenie fyzickej aktivity podľa typu metabolizmu:

- aeróbná aktivita
- anaeróbná aktivita

**Aeróbná aktivita** je dlhotrvajúca pohybová aktivita zahŕňajúca veľké svalové skupiny, pri ktorej dochádza k využívaniu energetických zdrojov (predovšetkým voľných mastných kyselín, menej glukózy). Patria k nej chôdza, jogging, bicyklovanie a čiastočne aj plávanie. Zvyšuje inzulínovú senzitivitu, pľúcne funkcie, kardiovaskulárnu zdatnosť, funkciu endotelu, ako aj hodnotu lipidov. Aeróbná aktivita strednej a vysokej intenzity sa spája so znížením kardiovaskulárnej aj celkovej mortality u DM1T aj DM2T.

**Anaeróbná (záťažová, silová) aktivita** – jej hlavným energetickým substrátom je svalový a hepatálny glykogen, kde produktom metabolizmu je laktát s možnou súvisiacou metabolickou acidózou. Výsledkom anaeróbnej fyzickej aktivity je budovanie svalovej hmoty a jej sily, zníženie % tuku, kostnej denzity, zvýšenie inzulínovej senzitivity, možné pozitívne ovplyvnenie krvného tlaku, lipidového profilu a kardiovaskulárneho zdravia. Silové cvičenie môže pomáhať znížiť riziko hypoglykémie vyvolanej fyzickou aktivitou u DM1T. Preto v prípade kombinácie je vhodné ako prvé anaeróbne a potom aeróbne cvičenie napriek tomu, že metabolizmus glukózy ovplyvňuje menej, to znamená, že menej často vyvoláva hypoglykémiu.

### 25.3 Posúdenie vhodnosti a stupňa fyzickej aktivity a jej vplyv na kvalitu života

Pred vykonávaním fyzickej aktivity a športu je potrebné stanoviť zdatnosť a zdravotný stav jedinca, zhodnotiť jeho kardiovaskulárny status, prítomnosť kardiovaskulárneho poškodenia, renálneho ochorenia a retinálneho poškodenia a odporučiť fyzickú aktivitu zodpovedajúcu danému zdravotnému stavu. Pre správny výber fyzickej aktivity je dôležitý aj vek pacienta, typ inzulínového režimu a možnosť a vykonávanie selfmonitoringu.

Intenzita fyzickej aktivity závisí od cieľov, ktoré chce dosiahnuť. Pre zvýšenie kardiorespiračnej zdatnosti je vhodná aktivita vysokej aktivity ( $\geq 60\%$  maximálnej tepovej rezervy) minimálne 3-krát týždenne počas  $\geq 20$  min/deň.

Pri stanovení intenzity fyzickej záťaže je potrebné zohľadniť tréňovanosť, vek a prípadné komplikácie diabetu. Odporúča sa využívať  $60\%$  maximálnej tepovej frekvencie (TF). Výpočet môže byť ovplyvnený betablokátormi, arytmiou alebo viscerálnou neuropatiou.

**Rovnica pre výpočet cieľovej tepovej frekvencie:**

$$\text{cieľová tepová frekvencia} = (220 - \text{vek}) \times 0,6 - 0,8$$

Pri dosahovaní TF  $60-80\%$  dochádza k spaľovaniu tukových zásob, vzostupu srdcovocievnej výkonnosti a výkonnosti respiračného systému, zníženiu hodnôt cholesterolu a krvného tlaku. Neodporúčajú sa športové výkony, pri ktorých TF presahuje  $90\%$  maximálnej TF.

Presnejšou je **Karvononova rovnica** zohľadňujúca kľudovú tepovú frekvenciu:

$$\text{cieľová TF} = [(TF \text{ maximálna} - TF \text{ kľudová}) \times 0,6 - 0,8] + TF \text{ kľudová}$$

**Prínos fyzickej aktivity** je v metabolických účinkoch, ovplyvnení energetickej bilancie v zmysle zvýšenia energetickej výdaja, v účinkoch na zloženie tkanív a v klinickom efekte:

- zvýšenie citlivosti na vlastný, prípadne podávaný inzulín
- zníženie kardiovaskulárnej morbidita a mortality prostredníctvom ovplyvnenia rizikových faktorov aterosklerózy (optimalizácia lipidového profilu, zníženie hodnôt krvného tlaku, zníženie stresu)
- zníženie telesnej hmotnosti so zachovaním svalovej hmoty
- zlepšenie kompenzácie diabetu
- priaznivý efekt na pohybový aparát

### 25.4 Zlepšenie psychického stavu a kvality života vplyvom fyzickej aktivity

Fyzická aktivita v trvaní 20 min má účinok na zvýšenie inzulínovej senzitivity následných 24 hodín. Akútne



aeróbne cvičenie zvyšuje vychytávanie glukózy svalmi až 5-násobne prostredníctvom od inzulínu nezávislých mechanizmov, ktoré pretrváva aj po cvičení (približne 2 hod). Inzulínom sprostredkované vychytávanie glukózy pretrváva až 48 hodín po cvičení, čo je dané doplnovaním zásob glykogénu. Zvýšenie inzulínovej senzitivity môže pretrvávať až 24 hod po kratšom cvičení (približne 20 min).

**Odporúčanie fyzickej aktivity pacientom s diabetes mellitus podľa odporúčaní ADA 2021:**

- Potrebne je prehodnotiť podiel fyzickej aktivity a sedenia. Podporiť zvýšenie aktivít bez sedenia. Odporúča sa znížiť obdobie sedenia v prípade sedavých aktivít ich prerušením postavením sa ( $\leq 5$  min), prípadne chôdzou aspoň 1-krát za hodinu.
- Na prevenciu a oddialenie DM2T sa u rizikových pacientov s diabetom odporúča aktivita 150 min denne a diétne zmeny vedúce k poklesu hmotnosti o 5–7 %.
- Pre deti a adolescentov s DM1T a DM2T sa odporúča denne aeróbna aktivita strednej a vyššej intenzity v trvaní 60 min so silovou aktivitou najmenej 3 dni v týždni.
- V období pred koncepciou aj počas gestačného diabetu sa odporúča denná fyzická aktivita v trvaní 30 min.
- Pre dospelých s DM1T aj DM2T sa odporúča 150 min trvajúca týždenná fyzická aeróbna aktivita strednej a vyššej intenzity počas 3 dní v týždni s nie dlhšou ako 2 dňovou prestávkou. Trvanie kratšie ako 75 minút vyššej intenzity alebo intervalového tréningu postačuje pre mladších a fyzicky zdatnejších.

## 25.5 Výber športu pre fyzickú aktivitu

Všeobecne medzi vhodné športy pre DM patria rýchla chôdza, beh, plávanie a bicyklovanie. Kolektívne športy, medzi ktoré patria futbal, odbíjaná, basketbal, tenis, squash a hádzaná sú väčšinou delené na intervaly 15–20 minút, pri ktorých je možné zabezpečiť prísun sacharidov a tekutín. V prípade futbalu, pri ktorom jedna perióda trvá až 45 minút, si je potrebné prísun sacharidov naplávať.

Určítym špecifikom loptových športov je, že záťaž nemôžeme dopredu celkom odhadnúť, lebo záleží na kvalite spoluhráčov, ktorí určujú intenzitu hry. Energetická náročnosť športov, v prípade že ide o súťažnú formu, sa zvyšuje o 15–20 %, v prípade volejbalu až 3- až 4-násobne. Preto každý športový výkon môže u daného jedinca ovplyvňovať glykemické krivky aj v závislosti, či ide o bežnú rekreáciu, tréning, alebo súťažnú aktivitu.

Pre pacientov s DM nie sú vhodné bojové športy ako box, judo, karate. Ďalej aktivity, pri ktorých nie je zaisťovaný kontakt so zemou: parašutizmus, potápanie, rafting alebo paragliding. Pre možnosť vzniku náhleho hypoglykémie sa neodporúčajú motoristické súťaže.

Diabetici s nadváhou musia brať do úvahy artrózy kolenných a bedrových kĺbov, u ktorých nie sú vhodné beh, aerobik, tenis a iné kĺby zaťažujúce športy. Intenzívna fyzická aktivita je kontraindikovaná po infarkte

myokardu, nestabilnej angine pectoris a nekontrolovanej hypertenzii.

Diabetik by nemal mať pri športovaní akútne ochorenie dýchacích ciest, zvýšenú telesnú teplotu, chrípku alebo iné ochorenie, pri ktorom sa na šport necíti fyzicky či psychicky dostatočne pripravený. Nemal by športovať za nepriaznivých podmienok ako pri vysokých/nízkych teplotách, vetre, intenzívnom slnku. Mal by byť vhodne a adekvátne chránený a odetý.

## 25.6 Kontraindikácie fyzickej aktivity

Za kontraindikácie k výkonu fyzickej aktivity sú považované:

- zvýšená hladina ketolátok v krvi/v moči spojená so zvýšenými hladinami glykémii je kontraindikáciou pre iniciovanie fyzickej aktivity
- prekonaná ťažká hypoglykémia za posledných 24 hod je kontraindikáciou pre cvičenie, nakoľko zvyšuje riziko nasledujúcej hypoglykémie a jej nepocitovanie; v prípade prekonania hypoglykémie  $< 3,9$  mmol/l, ktorá nevyžadovala pomoc druhej osoby, je potrebné posúdiť riziko fyzickej aktivity a vyhnúť sa menej bezpečným športom (alpské lyžovanie, plávanie, trekking bez doprovodu a podobne)
- u pacientov s nestabilnou proliferatívnou retinopatiou, závažnou autonómnou neuropatiou a renálnym poškodením sa odporúča iba fyzická aktivita s nízkou intenzitou, bez dvíhania váhy a neodporúčajú sa kompetitívne športy; autonómna neuropatia s posturálnou hypotenziou môže viesť k vzniku arytmií a závratom:
  - diabetická makroangiopatia dolných končatín – doporučuje sa predovšetkým chôdza (intervalový tréning), plávanie, cyklistika
  - diabetická senzomotorická polyneuropatia – vhodné je zamerať sa na pohyblivosť veľkých kĺbov, členkov, ramien a zápästia; nevhodné sú športy, pri ktorých by mohlo dôjsť k poškodeniu končatín
  - diabetická retinopatia – obmedzenie pohybovej aktivity je závislé od stupňa poškodenia; u proliferatívnej retinopatie sú kontraindikované silové cvičenia, skoky, otrasy a vysoká intenzita cvičenia
  - diabetická nefropatia – pacienti vykazujú nižšiu výkonnosť a pohybový program je nutné určiť individuálne; u dialyzovaných diabetikov sa odporúča rýchla chôdza a cyklistika

**Riziká pohybových aktivít diabetikov.** Pohybová aktivita má pre diabetikov mnoho výhod, má ale aj svoje riziká. Môže dôjsť k akútnym komplikáciám, a to k hyperglykémii aj hypoglykémii. **Hyperglykémia** nastáva pri nedostatočnej hladine inzulínu počas cvičenia a následkom vylúčenia stresových hormónov napr. pri kontaktných športoch (basketbal, hádzaná a pod). **Hypoglykémia** vzniká následkom zvýšeného prestupu glukózy do buniek pri zvýšenom účinku inzulínu, pri obnove zásoby glykogénu, zvýšeniu inzulínovej senzitivity. Tieto mechanizmy zvyšujúce riziko hypoglykémie sa uplat-



ňujú 30–60 min po cvičení. Zvýšená inzulínová senzitivita trvá do 4–6 hod a môže pretrvávať až do 12–48 hod po fyzickej aktivite.

Ďalším rizikom fyzickej aktivity môžu byť **kardiovaskulárne príhody**. Ich riziko je možné znížiť komplexným lekárske vyšetrením pred začatím pohybových aktivít.

Počas fyzickej aktivity môže dôjsť aj k vzniku **diabetickej nohy** ako najzávažnejšej chronickej komplikácii diabetu. Základnou podmienkou je preto výber správnej zdravotnej neuroprotektívnej obuvi.

**U mladých pacientov s DM1T** nebýva poškodená regulácia teploty a nadbytočné teplo sa odstráni pri zvýšenom prietoku podkožím sprievodným potením. So zvyšujúcim sa vekom pri neuropatii môže byť prietok krvi podkožím znížený a potenie obmedzené, čo zvyšuje riziko prehriatia. Vysoká glykémia môže tiež zvýšiť riziko dehydratácie zapríčinennej osmotickou diurézou, rovnako ako aj niektoré lieky ovplyvňujúce hydratáciu a elektrolytovú rovnováhu. Starší pacienti s autonómnou neuropatiou, kardiovaskulárnymi komplikáciami alebo ochorením pľúc by sa mali vyvarovať intenzívnej fyzickej aktivity počas horúcich dní a zvýšenej vlhkosti vzduchu.

## 25.7 Fyzická aktivita pri jednotlivých typoch diabetu

### 25.7.1 Fyzická aktivita pacientov s prediabetom a DM2T

Štruktúrovaná intervencia v klinickej štúdii s fyzickou aktivitou 150–175 min/týždeň a reštrikcia kalorického príjmu vedúca k 5–7 % poklesu hmotnosti viedla k 40–70 % zníženiu rizika vzniku DM2T u ľudí s porušenou toleranciou glukózy. Benefit fyzickej aktivity u pacientov s DM2T je podobný ako u zdravých pacientov: zmena životného štýlu s miernym úbytkom hmotnosti dosiahnutým diétnou reštrikciou a zvýšenou fyzickou aktivitou (minimum 200 min/týždeň strednej až intenzívnej aktivity, > 300 min/týždeň u mladých aktívnych) spolu s užívaním metformínu, ak nemá pacient kontraindikáciu k liečebnému použitiu.

### 25.7.2 Fyzická aktivita počas gravidity s diabetom

Pravidelná fyzická aktivita počas gravidity znižuje riziko vzniku gestačného diabetu. Preto je ideálne, aby diabetičky cvičenie realizovali už pred graviditou. Ženy s preexistujúcim diabetom by mali mať pravidelnú fyzickú aktivitu pred a počas gravidity, a to v trvaní 20–30 min denne. Fyzická aktivita zvyšuje kardiovaskulárne zdravie a znižuje riziko komplikácií ako preeklampsia a cisársky rez.

### 25.7.3 Fyzická aktivita u pacientov s DM1T

Pacienti s DM1T môžu mať prínos z fyzickej aktivity. Výkyvy hladín glukózy závisia od typu aktivity, jej časovania a vyžadujú individuálnu úpravu. Najčastejšími postupmi sú úprava dávok inzulínu a doplnenie príjmu karbohydrátov pred, počas a po fyzickej aktivite. K re-

levantnému rozhodnutiu a úpravám sú potrebné hodnoty glykémii získané selfmonitoringom alebo kontinuálnym monitorovaním glykémie.

Efekt na hladinu glukózy závisí od času predchádzajúceho podaniu inzulínu, hladiny glukózy pred cvičením, od zloženia posledného jedla a medziedadla a od intenzity a trvania aktivity.

Počas aeróbného cvičenia u väčšiny pacientov s DM1T dochádza k poklesu glykémie, čo je podmienené cirkulujúcim inzulínom a aj zvýšeným prietokom v podkožnom tkanive. Zvýšená hladina cirkulujúceho inzulínu podporí vychytávanie glukózy a môže spomaliť lipolýzu. V prípade väčšiny aeróbných aktivít vzniká hypoglykémia do 45 min od ich začiatku. Je to dané predovšetkým tým, že v prvej hodine strednej rovnomernej záťaže a záťaže vysokej intenzity je energetickým substrátom z 80 % glukóza a až po 120–140 min sa zdrojom energie v rovnakom pomere s glukózou stávajú aj voľné mastné kyseliny.

Výraznejšie zníženie inzulínu môže počas aeróbného cvičenia viesť k hyperglykémii a aj mierna aktivita môže potom viesť ku ketóze. Silové cvičenie je spojené s vyššou stabilitou glukózy ako kontinuálne aeróbne cvičenie, aj keď môže zapríčiniť u niektorých jedincov mierny nárast glykémii.

## 25.8 Metabolické zmeny u DM1T počas fyzickej aktivity

- Intenzívna pohybová aktivita môže vyvolať vzostup glykémie pôsobením kontraregulačných hormónov (katecholamíny a glukagón).
- Pri fyzickej aktivite ráno bez podania inzulínu a nalačno je potreba doplňovať dávky sacharidov minimálna (cvičenie prebieha pri nízkej inzulínemii).
- Pravidelná pohybová aktivita vedie k zvýšenej inzulínovej senzitivite. Najvyšší efekt je 30–60 min po cvičení. Zvýšená inzulínová senzitivita pretrváva 1–2 dni po ukončení pravidelného cvičenia. Inzulínová senzitivita sa môže zvyšovať aj účinkom tepla a zimy (zvýšený energetický výdaj) a aj vo vysokohorských podmienkach (vysokohorská turistika a lyžovanie).
- Pokles glykémie pri cvičení môže byť výraznejší pri novom type pohybovej aktivity.

### 25.8.1 Dysglykémia po fyzickej aktivite u pacientov s DM1T

Vychytávanie glukózy svalmi po ukončení cvičenia prudko klesá, ale doplňujú sa zásoby glykogénu. Riziko hypoglykémie pretrváva najmenej 24 hod od cvičenia s rizikom vzniku nočných hypoglykémii. V tomto období je potrebné dávku obvykle podávaného inzulínu prehodnotiť a znížiť. Čiastočnú ochranu pred hypoglykémiou môže poskytnúť šprint alebo intenzívne aeróbne cvičenie. Doplnovanie zásobného glykogénu prebieha rýchlosťou 5–7 % za 1 hod. Odhadovaná deplécia glykogénu vychádza z dĺžky trvania a intenzity záťaže. Pri známej rýchlosti obnovy (viď vyššie) môžeme aspoň orientačne určiť periódu rizika oddialenia hypoglykémie.

**Metabolické a hormonálne zmeny následkom fyzickej aktivity u DM1T sú ovplyvnené nasledujúcimi faktormi:**

- intenzita a trvanie záťaže
- vstupná glykémia a predchádzajúci príjem sacharidov
- druh, čas a miesto aplikácie a dávka inzulínu aplikovaného pred záťažou, jeho zostatková aktivita

**Miesto aplikácie inzulínu ovplyvňuje jeho účinok,** pri aplikácii do pracujúceho svalu so zvýšenou perfúziou sa urýchľuje vstrebávanie podaného inzulínu. Preto je najstabilnejšie vstrebávanie z oblasti podkožia brucha. U diabetikov liečených pomocou inzulínovej pumpy je vstrebávanie inzulínu pri pravidelnej výmene kanyl relatívne stabilné.

Vzájomným ovplyvnením spomínaných faktorov u DM1T pacienta glykémia klesá, stúpa alebo ostáva bez zmien. Určuje to, či má pacient pred začiatkom pohybu hyperinzulinémiu, ktorá predisponuje k hypoglykémii, alebo nedostatok inzulínu, čo predisponuje k zvýšeniu spaľovania tukov a ketogenéze. Do tohto procesu sa zapoja prijímané sacharidy pred (počas) po ukončení fyzickej aktivity (tab. 25.1).

**Pred každou pohybovou aktivitou by si mal diabetik odmerať glykémiu a získať informácie o jej trende.** Odporúčame merať hladinu glykémie:

- 1 hod pred záťažou
- tesne pred zahájením pohybovej aktivity
- v priebehu fyzickej aktivity
- na konci pohybovej aktivity

**Dôležitá je aj znalosť ketonúrie.** Častý selfmonitoring glykémie je dôležitý predovšetkým pred zahájením nového typu pohybovej aktivity. Významne pomáha personálna forma kontinuálneho monitorovania glukózy so zobrazením aktuálnych hodnôt glykémii a ich trendov na displeji čítačky, inzulínovej pumpy či mobilného telefónu.

**Dysglykémii pri fyzickej aktivite pri DM predchádzame:**

- úpravou a doplnením dávok sacharidov
- úpravou dávok inzulínu
- časovaním a poradím druhov fyzickej aktivity

**Na prevenciu hypoglykémie pri aeróbnej aktivite v trvaní ≥ 30 min** sú potrebné doplňujúce karbohydráty alebo zníženie obvyklej dávky inzulínu. Pre aeróbnú aktivitu strednej intenzity v trvaní 30–60 min a nízkej hladine cirkulujúceho inzulínu (t. j. nalačno alebo za bazálnych podmienok), sa odporúča prijať približne 10–15 g kar-

bohydrátov. Pre fyzickú aktivitu počas relatívnej hyperinzulinémie (po bôle inzulínu) môže byť potrebné prijať 30–60 g karbohydrátov na 1 hod cvičenia, čo je podobné aj u osôb bez DM1T.

### 25.8.2 Odporúčaný postup pre doplnenie a korekcie hladiny glukózy pred začiatkom aktivity

Hladiny glykémie pred začiatkom fyzickej aktivity je potrebné prehodnotiť v kontexte s faktormi, ktoré ovplyvňujú trendy glukózy a koncentrácie inzulínu, bezpečnosť pacienta a rozhodnutie pacienta a jeho predchádzajúce skúsenosti. Príjem karbohydrátov má byť vyšší v prípade vyššej koncentrácie už podaného inzulínu. Ideálne sa snažíme udržať glykémiu v rozpätí 5,0–13,9 mmol/l.

#### Štartovacia glykémia – opatrenie

- glykémia < 5,0 mmol/l
  - skonzumovať 10–20 g glukózy
  - počkať, kým sa hladina glukózy zvýši > 5 mmol/l
- glykémia 5,0–6,9 mmol/l
  - skonzumovať 10 g glukózy pred aeróbnym cvičením
  - možnosť začať anaeróbnym cvičením
- glykémia 7–10 mmol/l
  - začať aeróbne cvičenie
  - možné začať anaeróbne cvičenie a intervalový tréning vysokej intenzity, čo môže viesť k vzostupu glykémie
- glykémia 10,1–15,0 mmol/l
  - možné je začať aeróbne cvičenie
  - možné začať anaeróbne cvičenie čo môže viesť k vzostupu glykémie
- glykémia > 15 mmol/l
  - ak hyperglykémia nemá známu príčinu ako napr. diétnu chybu, je potrebné skontrolovať ketolátky v krvi, ak sú zvýšené (1,4 mmol/l), pacient by nemal cvičiť a mal by si podať malú korekčnú dávku inzulínu (< 30 min)
  - ak sú ketolátky v krvi ≥ 1,5 mmol/l, cvičenie je kontraindikované
  - ak sú ketolátky nízke (0,6 mmol/l v krvi alebo ketónovým prúžkom na 2+), cvičenie je možno ale len pri monitorovaní glykémie a ketolátok adaptované podľa Riddella

Pre určenie správnej dávky sacharidov pri doplňovaní glukózy počas záťaže postupujeme podľa Colbergovej (tab. 25.2, s. 242), pričom sa zohľadňuje aj hladinu glykémie.

Tab. 25.1 | Závislosť glykémie na koncentrácii inzulínu v plazme

inzulinémia pri športe	hepatálna produkcia glukózy	svalová utilizácia glukózy	glykémia pri športe
normálna*	↑↑↑	↑↑↑	↔
nízka	↑↑↑	↑	↑
zvýšená	↑	↑↑↑	↓
ovocie (najmä maliny, černice, ríbezle)	2–7 g		

\* u nediabetikov klesá inzulinémia pri športe vplyvom vegetatívnej nervovej reakcie v B-bunkách a vplyvom pôsobenia katecholamínov

↑ – nárast ↓ – pokles ↔ – bez vplyvu

Čím je fyzická aktivita časovo posunutá po aplikácii inzulínu a príjmu jedla, tým klesá množstvo sacharidov, ktoré je potrebné k prevencii vzniku hypoglykémie počas záťaže.

Je potrebné počítať aj s prevenciou pozdnej hypoglykémie po fyzickej námahe spôsobenej vyčerpaním glykogénu, ktorý sa spotreboval počas fyzickej aktivity. Doplnenie jeho zásob môže trvať až 24 hod s maximom po výkone a v období 7–11 hod po ňom.

### 25.8.2.1 Odporúčané postupy na úpravu dávkovania inzulínu

Podľa predpokladanej dĺžky a intenzity fyzickej aktivity upravujeme dávky bôlusového a bazálneho inzulínu. Napr. pri liečbe MDI môžeme znížiť dávku bazálneho inzulínu o 20 % a to pred aj po cvičení. Pri liečbe inzulínovou pumpou môžu znížiť dávku bazálneho inzulínu 30–60 min pred cvičením. Pri cvičení do 2–3 h po apli-

kácii bôlusového inzulínu MDI (Multiple Daily Insulin) alebo CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) sa odporúča zníženie dávok o 25–75 % (tab. 25.3). Je potrebný frekventný selfmonitoring glykémii na úpravu dávok inzulínu a karbohydrátov alebo využitie CGMS.

### 25.8.2.2 Postup pri úprave bôlusov

Zníženie bôlusov spojené s doplnením príjmu karbohydrátov pred cvičením je obvykle potrebné pri cvičení v trvaní  $\geq 30$  min. Je vhodné pre aktivity, ktoré sa realizujú do 2–3 hod po jedle. Dávka bôlusu a jeho redukcie závisí od intenzity a trvania fyzickej aktivity. 75 % redukcia bôlusu sa môže kombinovať s jedlom s nízkym glykemickým indexom (tab. 25.4). Tento postup je vhodný iba pre cvičenia vykonané bezprostredne po jedle a nevedie k zníženiu rizika hypoglykémii, ak je cvičenie vykonané viac ako hodinu po konzumácii sacharidov.

Tab. 25.2 | Orientačné zvýšenie príjmu sacharidov pri fyzickej aktivite v gramoch

doba trvania (min)	intenzita	hladina glykémie pred cvičením (mmol/l)			
		< 5,5	5,5-8,0	8,0-11,0	> 11,0
		doplnenie sacharidov (g)			
15	nízka	0–5	0	0	0
	stredná	5–10	0–10	0–5	0
	vysoká	0–15	0–15	0–10	0–5
30	nízka	5–10	0–10	0	0
	stredná	10–25	10–20	5–15	0–10
	vysoká	15–35	15–30	10–25	5–20
45	nízka	5–15	5–10	0–5	0
	stredná	15–35	10–30	5–20	0–10
	vysoká	20–40	20–35	15–30	10–25
60	nízka	10–15	10–15	5–10	0–5
	stredná	20–50	15–40	10–30	5–15
	vysoká	30–45	25–40	20–35	15–30
90	nízka	15–20	10–20	5–15	0–10
	stredná	30–60	25–50	20–35	10–20
	vysoká	45–70	40–60	30–50	25–40
120	nízka	15–30	15–25	10–20	5–15
	stredná	40–80	35–70	30–50	15–30
	vysoká	60–90	50–80	40–70	30–60
180	nízka	30–45	25–40	20–30	10–20
	stredná	60–120	50–100	40–80	25–45
	vysoká	90–135	75–120	60–105	45–90

Tab. 25.3 | Orientačné zníženie dávok inzulínu v závislosti na dĺžke a intenzite záťaže u DM1T podľa S. Colbergovej (Colberg 2020)

doba trvania (min)	nízka intenzita	stredná intenzita	vysoká intenzita
15	0	0–10 %	0–15 %
30	0	10–20 %	10–30 %
45	5–15 %	15–30 %	20–45 %
60	10–20 %	20–40 %	30–60 %
90	15–30 %	30–55 %	45–75 %
120	20–40 %	40–70 %	60–90 %
180	30–60 %	60–90 %	75–100 %

### 25.8.2.3 Postupy úpravy bazálnych dávok inzulínu

Pozdné postprandiálne hypoglykémie (> 4 hod po jedle) po fyzickej aktivite sú zapríčinené cirkulujúcim bazálnym inzulínom. Súčasne zvýšená inzulínová senzitivita, možné oslabenie hormonálneho kontraregulačného mechanizmu podmienené cvičením sa podieľajú na zvýšenom riziku hypoglykémie počas 12 hod. U pacientov na režime MDI zníženie bazálneho inzulínu znižuje riziko vzniku hyperglykémii. Preto je toto zníženie jednou z možností, ale neodporúča sa všeobecne. Čas, kedy je potrebné znížiť dávku bazálneho inzulínu, je potrebné pred cvičením v závislosti na polčase užívaného bazálneho inzulínu. Postup znižovania inzulínu pred fyzickou aktivitou sa neodporúča v prípade ultradlhých inzulínových analógov, pretože by to viedlo k nežiadúcim hyperglykémiam.

U pacientov na režime CSII zníženie bazálnej dávky 60 min pred cvičením znižuje riziko hypoglykémie počas cvičenia. Je potrebné rátať s možnosťou zvýšenia glykémii po cvičení.

Pri výraznom znížení podávanej dávky bazálneho inzulínu CSII môžeme očakávať pokles glykémie o 2–3 mmol/l po 30–60 min. Nie je vhodné podávanie bazálneho inzulínu pri fyzickej aktivite úplne zastaviť.

Čas, po ktorom môže pri odpojení inzulínovej pumpy dôjsť k hyperglykémii a rozvoju ketoacidózy, je približne 120 min. CSII má výhody pri manažmente akútnej aj oneskorenej hypoglykémie pri cvičení v porovnaní s MDI vzhľadom na možnosti úpravy dávkovania bazálnych dávok. Čo sa týka zníženia bazálnej dávky inzulínu v období po záťaži, jedna zo štúdií preukázala, že 25 % redukcia počas 5,5 hod znižuje riziko hypoglykémie a nezvyšuje glykémiu do pásma hyperglykémie.

Uvedené odporúčania sú teoretické a je ich potrebné individualizovať pre konkrétneho pacienta. Ten si musí ošetrovujúcim diabetológom odporúčané postupy vyskúšať a skonzultovať ich prípadnú úpravu pre daný typ fyzickej aktivity.

Najčastejšou chybou u pacientov s DM1T v súvislosti s fyzickou záťažou je nedostatočné zníženie dávky inzulínu pred a po cvičení a neadekvátna úprava sacharidov pred, počas a po fyzickej aktivite. Pretože pohybová aktivita je spojená so zvýšeným rizikom hypoglykémie, pacienti s DM1T aj DM2T pri liečbe inzulínom a antidiabetikami s hypoglykemizujúcim potenciálom by mali mať po ruke sacharidy s vysokým glykemickým indexom na korekciu hypoglykémie.

**Tab. 25.4 | Odporúčané zníženia bólusového inzulínu pre fyzickú aktivitu do 90 min od jeho aplikácie.**  
Navrhované počiatkové zníženie aktivity inzulínu bolusu pred cvičením, ktoré sa začalo do 90 min po podaní inzulínu

intenzita cvičenia	trvanie cvičenia	
	30 min	60 min
mierna, aeróbne (približne 25 % VO <sub>2MAX</sub> )	-25 %	-50 %
stredná, aeróbna (približne 50 % VO <sub>2MAX</sub> )	-50 %	-75 %
vysoká, aeróbna (70–75 % VO <sub>2MAX</sub> )	-75 %	N-A (N-A)
intenzívna, aeróbna/anaeróbna (> 80 % VO <sub>2MAX</sub> )	neodporúča sa žiadne zníženie	N-A (N-A)

N-A – intenzita aktivity je príliš vysoká na to, aby sa udržala v trvaní 60 min

**Tab. 25.5 | Zohľadnenie liečiv na diabetes, hypertenziu a cholesterol a odporúčanie bezpečnosti a dávkovania pri fyzickej aktivite**

typ/trieda liekov	riziko hypoglykémie	úprava bezpečnosti/dávky
inzulín	nedostatok: hyperglykémia, ketoacidóza nadbytok: hypoglykémia počas cvičenia a po cvičení	zvýšenie dávky inzulínu pred a po cvičení zníženie dávky prandiálneho alebo bazálneho inzulínu
inzulínové sekretagóga	hypoglykémia vyvolaná cvičením	ak sa vyskytla hypoglykémia vyvolaná cvičením, znížte dávku v dňoch cvičenia, aby ste znížili riziko hypoglykémie
metformín	žiadne	všeobecne bezpečné; žiadna úprava dávky pred cvičením
tiazolidindióny	retencia tekutín	všeobecne bezpečné; žiadna úprava dávky pred cvičením
DPP4i	malé riziko kongestívneho srdcového zlyhania pri saxagliptíne a alogliptíne	všeobecne bezpečné; žiadna úprava dávky pred cvičenie
GLP1-RA	nezvyšujú riziko hypoglykémie, iba v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou	všeobecne bezpečné; môže byť potrebné znížiť inzulín/sulfonylureu
SGLT2i	nezvyšujú riziko hypoglykémie, iba ak sa používajú s inzulínom alebo sulfonylureou	všeobecne bezpečné; môže byť potrebné znížiť inzulín/sulfonylureu
betablokátory	hypoglykémia môžu znížiť maximálnu cvičebnú kapacitu	skontrolujte hladinu glukózy v krvi pred a po cvičení; v prípade hypoglykémie liečiť glukózou
statíny	svalová slabosť, nepohodlie a kŕče	všeobecne bezpečné; žiadna úprava dávky na cvičenie
deriváty kyseliny fibroovej	zriedkavá myozitída alebo rabdomyolýza; zvýšené riziko s kombináciou gemfibrozilu a statínov	vyhnite sa cvičeniu, ak sú prítomné uvedené vedľajšie účinky a konzultujte svojho lekára

#### 25.8.2.4 Účinky sprievodnej liečby

Pacienti s diabetom sú často liečení viacerými liečivami na komorbidity. V tab. 25.5, s. 243, sú uvedené faktory a všeobecné odporúčania jednotlivých liečiv v súvislosti s fyzickou aktivitou.

#### 25.8.2.5 Stratégie využívania technológií kontinuálneho monitorovania pri fyzickej aktivite diabetikov

Sú to najmä internetové programy a mobilné aplikácie, ktoré monitorujú fyzickú aktivitu, dosiahnutie cieľov, príjem sacharidov. Je potrebné získať viac dôkazov o bezpečnosti ich využitia.

Prínos využitia CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) pri fyzickej aktivite je jednoznačný, môže viesť k zníženiu obáv z hypoglykémii u DM1T a poskytuje hodnotné údaje o trendoch a aktuálnych hodnotách glykémii. Pri ich využití treba brať do úvahy ich dokumentovanú presnosť, možnosť časového posunu hodnôt meraných senzorom oproti hodnotám v kapilárnej krvi, potrebu kalibrácie aj jej správnosti, technické nedostatky vedúce k artefaktom (napr. priľahnutý senzor s falošným zobrazením hypoglykémie a podobne). Preto je potrebné, aby pacient bol pri využívaní týchto technológií edukovaný a konzultovaný diabetológom.

## 25.9 Záver

Fyzická aktivita aj cvičenie má byť súčasťou liečby a dosahovania cieľov glykemickej kontroly a udržania celkového zdravia a prevencie. Znižuje inzulínovú rezistenciu, hyperinzulinémiu, pozitívne ovplyvňuje vysoký krvný tlak, lipidový profil a obezitu. Fyzická aktivita má byť konzultovaná s diabetológom, ktorý ju má individuálne odporučiť a následne aj kontrolovať jej účinok. Špeciálne odporúčania závisia od zdravotného stavu, typu diabetu, veku a prítomných komplikácií. Výber a intenzita fyzickej aktivity sa má prispôbiť individuálnym potrebám. Pacient má mať pri edukácii fyzickú aktivitu pravidelne odporúčanú, aby znížil podiel sedavých aktivít v prospech pohybových a aby samotné sedenie pravidelne prerušoval. Fyzická aktivita a správny manažment glykémie vyžaduje monitoring glykémie, úpravu dávok inzulínu a prijímaných sacharidov. Pri indikovaní pohybovej aktivity treba zväžiť jej kontraindikácie a riziká. Nie je vhodná u diabetikov so závažnými ochoreniami srdca, nestabilnou hypertenziou, pri ťažšej forme diabetickej retinopatie, rozvinutej diabetickej nefropatii a pri pokročilých zmenách na dolných končatinách. Fyzická aktivita sa nemá vykonávať u dekompenzovaného diabetu s hyperglykémiou a ketoacidózou.

Zmeny životného štýlu by sa mali stať jeho súčasťou s udrzaním počas celého nasledujúceho života. Motivácia a povzbudenie pacientov k udržaniu týchto návykov je súčasťou edukácie pacienta.



## 26 Liečba diabetes mellitus 1. typu v detskom veku

Miriam Kuricová

Základom liečby ochorenia diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je liečba inzulínom. Už viac ako 25 rokov je preferovaný intenzifikovaný inzulínový režim (dôkaz A, Sila dôkazov A–E, vid' s. 251), a to formou režimu MDI (Multiple Daily Injection – viacpočetné denné injekcie prandiálneho a bazálneho inzulínu, liečba inzulínovými perami) alebo formou režimu CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – liečba rýchlo účinkujúcimi analógmi pomocou inzulínovej pumpy). Odporúčaná iniciálna denná dávka inzulínu (DDI) je 0,5 j/kg/deň, deti po diabetickej ketoacidóze môžu vyžadovať vyššiu iniciálnu dávku. Iniciačná inzulínová liečba sa zvyčajne realizuje formou režimu MDI (humánne inzulíny alebo analógy) – dôkaz B, niektoré krajiny západnej Európy primárne u malých detí do 7 rokov indikujú liečbu inzulínovou pumpou (napr. Nemecko, Rakúsko). Podľa posledných odporúčaní ISPAD by mala byť u detí < 7 rokov preferovaná liečba inzulínovou pumpou, v prípade MDI režimu sa odporúča zväžiť liečbu pomocou inzulínových portov (dôkaz E). DDI zvyčajne nepresahuje 1,0 j/kg/deň, výnimkou môže byť obdobie puberty. Obdobie remisie je definované ako potreba DDI < 0,5 j/kg/deň pri dosiahnutí  $HbA_{1c} < 6,5\%$ .

### 26.1 Manažment liečby DM1T u detí

#### 26.1.1 Základné princípy

V manažmente DM1T detí a adolescentov je potrebné zvažovať niekoľko jedinečných aspektov, ako sú časté zmeny inzulínovej dávky a inzulínovej senzitivity v závislosti od rastu a štádia puberty, prispôbenie inzulínovej dávky akútnej chorobe, stresovým faktorom, pridruženým ochoreniam, chronickej liečbe a manažment nepredvídateľnej fyzickej aktivity. Počas vývoja dieťaťa sa mení schopnosť realizovať self-manažment diabetu, v každej rodine je rozdielna starostlivosť o dieťa v domácom prostredí a škole. Popisuje sa vyššia neurologická vulnerabilita u malých detí pri hyperglykémii a hypoglykémii, ako aj nepriaznivý efekt diabetickej ketoacidózy s možným vývojom neurokognitívnych zmien.

Podľa štandardov v zdravotnej starostlivosti o diabetes, publikovaných Americkou diabetologickou spoločnosťou (ADA), starostlivosť o dieťa a adolescenta s DM1T by mala byť v rukách multidisciplinárneho tímu špecialistov so skúsenosťou s manažmentom DM1T u detí. Multidisciplinárny tím špecialistov zabezpečuje nielen pri diagnostike ochorenia, ale rutinne opakovane počas celej starostlivosti vývojovo primeranú individuálnu edukáciu o self-manažmente diabetu (DSME – Diabetes Self-Management Education), podporu pri self-manažmente diabetu (DSMS – Diabetes Self-Management Support), nutričnú terapiu a psychosociálnu podporu (dôkaz B). Základným komponentom optimálnej starostlivosti je zainteresovanie rodiny do manažmentu

diabetu počas celého detstva a adolescencie, popritom sa zohľadňujú behaviorálne, edukačné, nutričné a emocionálne potreby rastúceho dieťaťa a rodiny.

Základom manažmentu DM1T v detskom veku je vypracovanie individuálneho terapeutického plánu s definovaním cieľov liečby (dôkaz B). Zohľadňuje sa vek dieťaťa, návšteva školy, stravovacie návyky, fyzická aktivita, sociálna situácia, komplikácie a komorbidity diabetu. Od diagnostikovania ochorenia sa rodina a dieťa s DM1T zúčastňujú skupinovej a individuálnej edukácie (DSME), ktorá je nevyhnutná pre získanie adekvátnych vedomostí, zručností a adekvátneho správania pri self-manažmente diabetu. Mala by byť realizovaná nielen pri diagnóze ochorenia, ale opakovane minimálne 1-krát ročne a vždy, pokiaľ nie je dosiahnutá optimálna kontrola diabetu s tendenciou k zhoršovaniu. Štúdie preukázali, že DSME viedla k zníženiu  $HbA_{1c}$ , zlepšenej kvalite života a redukcii ekonomických nákladov zdravotnej starostlivosti. Lepšie výsledky boli dosiahnuté pri osobnej edukácii v trvaní viac ako 10 hod s následnou telefonickou alebo elektronickou podporou (DSMS). DSME a DSMS by mali byť pravidelne a primerane hradené zo zdravotného poistenia (dôkaz E), nakoľko vedú k zlepšeniu metabolickej kontroly diabetu a redukcii zdravotných nákladov (dôkaz B). Porovnateľné zlepšenie metabolickej kontroly DM1T za obdobie 6 mesiacov bolo dosiahnuté v skupine s 2 ambulatnými kontrolami a 5 telekomunikáciami v porovnaní so skupinou so 7 ambulatnými kontrolami.

#### 26.1.2 Ciele manažmentu DM1T v detskom veku

Cieľom manažmentu DM1T v detskom veku je bezpečne znížiť glykémiu, u detí do 18 rokov je optimálna metabolická kontrola diabetu definovaná ako  $HbA_{1c} < 7,0\%$  (53 mmol/mol) – dôkaz E, tab. 26.1, s. 246. U detí v štádiu remisie DM1T (DDI < 0,5 j/kg/24 hod) je cieľom  $HbA_{1c} < 6,5\%$  (48 mmol/mol) – dôkaz E. Vyšší terapeutický cieľ  $HbA_{1c} < 7,5\%$  sa určuje len pre deti s diabetom, pokiaľ nie sú

**Tab. 26.1 | Kritériá optimálnej (uspokojivej) metabolickej kontroly DM1T v detskom veku**

parametre glykemickej kontroly	hodnota
priemerná glykémia (mmol/l)	< 8,6
TIR (%)	> 70
CV – koeficient variácie (%)	< 36
hypoglykémia 1. stupňa (%)	< 4
hypoglykémia 2. stupňa (%)	< 1
GMI (mmol/mol)	< 53
$HbA_{1c}$ (%)	< 7

CV – koeficient variácie/Coefficient of Variation GMI – indikátor manažmentu glukózy/Glucose Management Indicator – TIR – čas strávený v cieľovej hypoglykémii/Time In Range

schopné hlásiť príznaky hypoglykémie, majú nevedomenú hypoglykémiu alebo ťažkú hypoglykémiu v anamnéze (dôkaz E). V prípade frekventnej, nevedomenej a ťažkej hypoglykémie sa odporúča zmena inzulínu (prechod z humánných inzulínov na inzulínové analógy) alebo zmena inzulínového režimu (prechod z režimu MDI na režim CSII), prípadne sa definujú individuálne ciele ohľadom HbA<sub>1c</sub>. Inzulínové analógy ako aj liečba inzulínovou pumpou viedla k redukcii hypoglykémii u detí s DM1T (dôkaz B). Signifikantná ochrana pred hypoglykémiou sa dosiahla pomocou inzulínových púmp spolupracujúcich so senzorm so zastavením bazálnej dávky inzulínu pri nízkej hodnote glukózy (LGS – Low Glucose Suspend), funkcia LGS redukovala závažnosť a trvanie hypoglykémie bez zhoršenia glykemickej kontroly (dôkaz A). Ešte výraznejšia redukcia hypoglykémii (počtu epizód, trvania, závažnosti) bola dosiahnutá pomocou púmp spolupracujúcich so senzorm so zastavením bazálnej dávky inzulínu už pri predpovedi nízkej hodnoty glukózy (PLGM – Predictive Low Glucose Management) bez následného vzostupu priemernej glykémie či HbA<sub>1c</sub> (dôkaz B). Okrem toho už samotná liečba inzulínovou pumpou prispieva k optimalizácii HbA<sub>1c</sub>, metaanalýza preukázala pokles HbA<sub>1c</sub> o 0,3%. Výraznejší pokles je možné dosiahnuť využívaním bolusového poradcu a kombináciou s kontinuálnym glukózovým monitorovaním. V multicentrickej pediatrickej štúdií so 7-ročným retrospektívnym vyhodnotením sa preukázalo, že skupina pacientov, ktorá využívala funkcie pumpy ako bolusový poradca, viaceré bazálne profily a dočasný bazál mala na konci sledovania významne lepšie hodnoty HbA<sub>1c</sub> (7,8 % vs 8,5 %). Inzulínová pumpa s nastaveným bolusovým poradcem má okrem pamäte aj schopnosť kalkulácie, pumpa po meraní glykémie alebo zadani sacharidov vypočíta korekčnú alebo prandiálnu dávku inzulínu. Pumpa s bolusovým poradcem tak uľahčuje rozhodovací proces o bolusovej dávke inzulínu a umožňuje flexibilnejší stravovací režim u detí a adolescentov s DM1T. Využívanie bolusového poradcu, či už v inzulínových pumpách alebo pomocou aplikácie v telefóne pri režime MDI, je asociované so zlepšenou glykemicou kontrolou u pacientov s DM1T (dôkaz A). V súčasnosti sa začína do klinickej praxe implementovať uzavretá hybridná slučka (AHCL – Advanced Hybrid Closed Loop System), u ktorej algoritmus pomocou glykemickeho trendu zo senzora upravuje bazálnu dávku v inzulínovej pumpe a podáva automaticky mikrobolusy inzulínu už pri predpovedi hyperglykémie. V roku 2019 boli definované nové parametre optimálnej glykemickej kontroly u pacientov s DM1T. Optimálna hodnota glykovaného hemoglobínu je < 7 %, avšak odráža len priemernú glykémiu za obdobie posledných 2–3 mesiacov. Dôležitým parametrom je koeficient variácie, ktorý by mal byť < 36 %. Ďalším parametrom je percento času v cieľovej glykémii (3,9–10 mmol/l), ktoré by malo presahovať 70 %. Uspokojivým výsledkom je percento času v hypoglykémii 1. stupňa (3–3,9 mmol/l) < 4 %, pričom hypoglykémia 2. stupňa, teda < 3 mmol/l,

by mala tvoriť maximálne 1 %. Parameter GMI (indikátor manažmentu glukózy) odhaduje glykovaný hemoglobín pomocou glukózy meranej senzorm, význam nadobúda v prípade užívateľov senzora. Užívateľ senzora je definovaný pri nosení senzora > 70 % času, ideálne je využívať senzor na takmer dennej báze. V klinických štúdiách u detí a dospelých zvyšoval AHCL-systém percento glykémii v cieľovom rozsahu bez zvyšovania rizika hypoglykémie v porovnaní s inzulínovou pumpou a senzorm bez uvedeného algoritmu. Systém uzavretej hybridnej slučky je schopný udržiavať optimálne glykémie predovšetkým v noci, kedy až 95 % glykémii dosahuje cieľové hodnoty. Percento glykémii v cieľovom rozsahu v priebehu dňa je nižšie, odráža stupeň edukácie a adhérenciu k liečbe dieťaťa a rodiny s DM1T, schopnosť čo najpresnejšie kalkulovať sacharidy v potrave pri zadávaní do bolusového kalkulátora pred jedlom či pri prevencii hypoglykémie pri športe alebo liečbe hypoglykémie. Prvá uzavretá hybridná slučka bez možnosti automatických mikrobolusov (HCL – Hybrid Closed Loop System) tiež upravovala parametre glykemickej kontroly, určitou nevýhodou bolo pomerne časté prepínanie z automatickeho do manuálneho módu z bezpečnostných dôvodov.

Vzostup HbA<sub>1c</sub> nad definované ciele je indikáciou ku DSME, aktívnemu pátraniu po nonadherencii a psychosociálnych problémoch v rodine. V ďalšom kroku sa zvažuje zmena inzulínu či inzulínového režimu.

### 26.1.3 Faktory prispievajúce k optimálnej metabolickej kontrole DM v detskom veku

Faktory prispievajúce k optimálnej metabolickej kontrole DM v detskom veku sú ovplyvniteľné a neovplyvniteľné. Z ovplyvniteľných faktorov priaznivo na kontrolu diabetu vplyva predovšetkým využívanie moderných technológií v celej komplexnosti vrátane využívania počítačových programov glukomerov, kontinuálnych glukózových senzorov či inzulínových púmp. Všetky systémy poskytujú možnosť počítačového vyhodnotenia výsledkov, ktorý objektívizuje, zjednodušuje a urýchľuje hodnotenie manažmentu diabetu v domácom prostredí. Počítačový program poukazuje na adhérenciu dieťaťa a rodiny k liečbe, umožňuje adekvátnu úpravu inzulínoterapie, prípadne aj formou elektronickej komunikácie (telemedicína). Zároveň však vyžadujú podrobné zaškolenie rodiča dieťaťa, pochopenie princípov monitoringu a liečby pomocou moderných technológií. Pozitívne výsledky sa dosahujú pri vyššej frekvencii kontrol (ambulantných alebo formou telemedicíny) a pobytom na špecializovaných pracoviskách s pravidelnou skupinovú a individuálnou edukáciou, možnosťou psychologickéj a sociálnej podpory. Z neovplyvniteľných faktorov na kontrolu diabetu nepriaznivo vplyva obdobie puberty a nízky socioekonomický stav rodiny.

### 26.1.4 Moderné trendy v manažmente DM

V manažmente diabetu došlo v posledných rokoch k významným zmenám, v diagnostike a terapii sa čoraz viacej

využívajú moderné technológie – glukomery, kontinuálne glukóзовé senzory, inzulínové pumpy a pumpy spolupracujúce so senzorom (systém SAP) so zastavením bazálnej dávky inzulínu pri nízkej hodnote (LGS), pri predpovedi nízkej hodnoty glukózy (PLGM) ako aj systémy uzavretej hybridnej slučky (HCL, AHCL). Trend je stúpajúci, v krajinách západnej Európy je > 50 % detí s diabetom liečených inzulínovou pumpou, najvyššie percento dosahuje Slovinsko (> 90 %). Na základe longitudinálnych celonárodných registrov detí s diabetom (Nemecko, Veľká Británia, USA, Slovinsko) boli publikované lepšie výsledky (nižší HbA<sub>1c</sub>, redukcia hypoglykémii) u detí s diabetom, ktoré komplexne využívajú moderné technológie (tab. 26.2). Podobné výsledky v prospech liečby inzulínovou pumpou sa popisali v registri SWEET (dôkaz B), tab. 26.3.

Napriek významnému pokroku v liečbe diabetu stále viac ako polovica detí nedosahuje optimálnu metabolickú kontrolu diabetu. V medzinárodnej štúdii TEENS bola v roku 2014 publikovaná priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,5 %, takmer 20 % pacientov malo HbA<sub>1c</sub> > 10 %, cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> dosiahlo len 27,6 % detí a mladých dospelých s diabetom. Štúdia zahŕňala takmer 6 000 pacientov z 200 centier, 20 krajín a celkovo 5 kontinentov. Štúdia zaznamenala pomerne vysoké percento akútnych komplikácií diabetu. Najhoršiu metabolickú kompenzáciu mala veková kategória adolescentov a mladých dospelých s DM1T. Z toho dôvodu vzniká v súčasnosti tendencia vytvárať spoločné diabetologické centrá pre deti, adolescentov a mladých dospelých (dôkaz E).

Podstatne lepšie výsledky boli publikované v projekte SWEET, ktorý združuje prevažne excelentné diabetologické centrá západnej a strednej Európy. V roku 2016 bola referovaná priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> 7,8 %. Optimálna kontrola diabetu bola dosiahnutá u 39,1 % detí a adolescentov, neuspokojivú kompenzáciu s HbA<sub>1c</sub> ≥ 9 % malo 20 % detí s diabetom. Deti liečené inzulínovou pumpou dosahovali signifikantne lepšie výsledky HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s deťmi liečenými inzulínovými perami (dôkaz B), tab. 26.3.

Medzinárodným trendom v posledných rokoch je vytváranie veľkých detských diabetologických centier s multidisciplinárnou zdravotnou starostlivosťou s per-

sonálnym obsadením 5–10 lekármi, okrem zdravotných sestier aj nutričnými terapeutmi, edukačnými sestrami, psychologmi, sociálnymi pracovníkmi a fyzioterapeutmi (dôkaz E). Centrum s uvedeným obsadením vykazuje lepšie výsledky v metabolickej kompenzácii diabetu v detskom veku. Viaceré pediatrické centrá pokračujú v starostlivosti o pacientov s DM1T až do dovŕšenia 25.–30. roku života, čím sa zabezpečuje kontinuita zdravotnej starostlivosti a plynulý prechod k diabetológovi pre dospelých. Pracovisko by malo mať možnosť 24-hodinovej telefonickej konzultácie.

Čo sa týka manažmentu starostlivosti o deti s DM1T, celosvetovo sa potvrdil význam longitudinálnych (prospektívnych) registrov. Zavedenie spoločného celonárodného longitudinálneho registra v Nemecku a Rakúsku (DPV-register) viedlo k poklesu glykovaného hemoglobínu ročne o 0,038 % (dôkaz B). Dáta z DPV-registra publikované v roku 2014 udávajú, že detskí pacienti s DM1T liečení inzulínovými perami dosiahli HbA<sub>1c</sub> 8,1 %, zatiaľ čo liečba inzulínovou pumpou viedla k poklesu glykovaného hemoglobínu na 7,9 %. Pritom počet detských pacientov s DM liečených inzulínovou pumpou bol približne rovnaký ako inzulínovým perom. Najlepšie výsledky boli referované vo vekovej kategórii 0–6 rokov s HbA<sub>1c</sub> 7,4 %, táto veková kategória je primárne od diagnostikovania diabetu liečená inzulínovou pumpou (dôkaz B). V Slovinsku je starostlivosť o deti s DM T1 centralizovaná do jedného centra a v priebehu 12 rokov dosiahli pokles HbA<sub>1c</sub> z 9,26 % na 7,75 % (dôkaz B). Nedávno boli publikované dáta z českého prospektívneho národného registra ČENDA (Česká národní dětská diabetická databáze), ktoré hodnotili metabolickú kontrolu po 5 rokoch od založenia v roku 2013. Medián hodnôt glykovaného hemoglobínu vykazoval pokles z 66,2 mmol/l na 61,0 mmol/l, nižší HbA<sub>1c</sub> dosahovali väčšie centrá s počtom pacientov > 100. Nižší glykovaný hemoglobín mali chlapci a deti liečené inzulínovou pumpou. V roku 2017 po zavedení novej kategorizácie senzorov bol pokles HbA<sub>1c</sub> najvýraznejší, pričom percento detí liečených inzulínovou pumpou sa výraznejšie nezmenilo. Hodnoty glykovaného hemoglobínu stúpali v období puberty a adolescencie, podobné trendy boli referované aj v iných národných registroch (graf 26.1, s. 248). Na Slovensku diagnóza DM podlieha hláseniu do Národného centra zdravotníckych informácií. Register je stacionárny, jednorázový, nie longitudinálny, nie je vypracovaný systém na monitorovanie terapeutického manažmentu detského pacien-

**Tab. 26.2 | Porovnanie metabolickej kompenzácie diabetu v skupine detí a mladých dospelých liečených režimom CSII a MDI. Dáta z národných registrov, celkový počet pacientov**

	počet pacientov n = 54 768	HbA <sub>1c</sub> % (CSII)	HbA <sub>1c</sub> % (MDI)
USA	13 966	8,2	8,6
Anglicko	13 666	8,5	9,0
Wales	873	8,2	9,0
Nemecko	24 483	7,9	8,1
Rakúsko	1 779	7,9	8,1

**Tab. 26.3 | Porovnanie metabolickej kompenzácie diabetu v skupine detí podľa vekových kategórií liečených CSII a MDI režimom. Dáta zo SWEET-registra – celkový počet pacientov 16 570**

	HbA <sub>1c</sub> % (MDI)	HbA <sub>1c</sub> % (CSII)	p
0–6 rokov	7,9	7,4	0,0001
6–12 rokov	7,8	7,4	0,0001
12–18 rokov	8,2	7,8	0,0001

ta s diabetes mellitus. Slovenská diabetologická spoločnosť vyvíjala snahu o zavedenie nových registrov pre diabetes mellitus, bol spustený register detských a dospelých pacientov liečených inzulínovou pumpou. Výsledky liečby modernými technológiami s odstupom 3 a 6 mesiacov po prvom nastavení bolo možné porovnať s metabolickou kompenzáciou pred nastavením na inzulínovú pumpu. Aktuálne je register nefunkčný, účasť bola dobrovoľná, zapojili sa len 2 diabetologické centrá.

Významným faktorom ovplyvňujúcim metabolickú kontrolu diabetu je definovanie cieľov samotným diabetologickým centrom. Centrá s prísnejšími skupinovými kritériami ohľadom kompenzácie pacientov dosahovali lepšie výsledky dlhodobej glykemickej kontroly v porovnaní s centrami, v ktorých cieľom boli hodnoty  $HbA_{1c}$  8 % (dôkaz B).

Frekvencia ambulantných kontrol môže priaznivo ovplyvniť výsledky metabolickej kompenzácie diabetu v detskom veku a adolescencii. Medzinárodná spoločnosť pre detský a adolescentný diabetes (ISPAD – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) stanovila frekvenciu ambulantných kontrol minimálne 1-krát za 3 mesiace, častejšie kontroly sú odporúčané deťom s  $HbA_{1c} \geq 8,5$  % a frekventnými akútnymi hospitalizáciami (dôkaz E). **Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky** na poskyto-

vanie zdravotnej starostlivosti pacientom s DM z roku 2011 definuje **minimálnu frekvenciu vyšetrení za rok** u diabetológa:

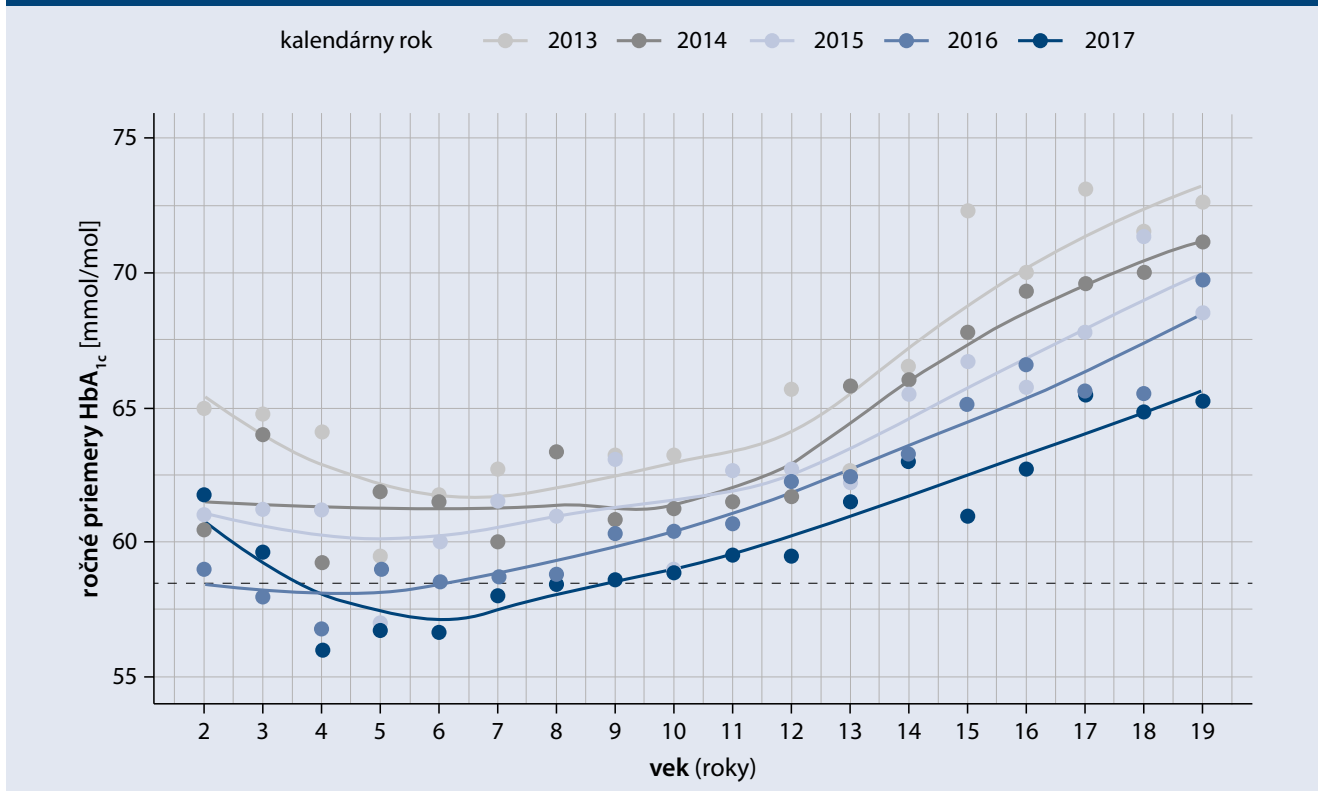
- inzulínová pumpa 12-krát ročne
- intenzifikovaný inzulínový režim 6-krát ročne
- konvenčný inzulínový režim 4-krát ročne
- perorálne antidiabetiká 3- až 4-krát ročne
- diéta, režimové opatrenia 2-krát ročne
- gestačný DM každé 2 týždne
- hraničná porucha glukózovej tolerancie 1-krát ročne

Deti v puberte môžu priberať rovnakým tempom ako ženy v gravidite, kedy je stanovená potreba ambulantnej kontroly s úpravou inzulínoterapie na každé 2 týždne. V domácom prostredí sú rodiny s detským diabetom edukované o potrebe sledovania priemernej glykémie za obdobie posledných 2 týždňov, pričom uspokojivá hodnota priemernej glykémie je  $< 8,6$  mmol/l. V tomto prípade je reálna šanca, že metabolická kontrola diabetu bude uspokojivá ( $HbA_{1c} < 7,0$  %). V období remisie sa vyžaduje dosahovať hodnoty priemernej glykémie  $< 8,0$  mmol/l (dôkaz C), tab. 26.4. Podmienkou optimálnej kontroly je neprítomnosť závažnej, frekventnej a nevedomenej hypoglykémie.

Predpokladom na orientačné prepočty  $HbA_{1c}$  v domácom prostredí sú kvalitné a presné glukometry (norma

**Graf 26.1 | Trend vzostupu glykovaného hemoglobínu v období puberty a adolescencie.**

Dáta z českého národného prospektívneho registra ČENDA



**Tab. 26.4 | Orientačné prepočty  $HbA_{1c}$  podľa hodnôt priemernej glykémie (Avg BG)**

Avg BG (mmol/l)	7,0	8,6	10,2	11,8	13,4	14,9	16,5
$HbA_{1c}$ (%)	6	7	8	9	10	11	12



ISO 15197:2013/EN ISO 15197:2015) s kalkuláciou priemernej glykémie za posledné 2 týždne. Odporúčaný self-monitoring glykémii (SMBG – Self-Monitoring Of Blood Glucose) detí s DM na intenzifikovanom režime je pred každým jedlom (jedlo zvyčajne 6-krát denne), pred spaním, pred cvičením, pri podozrení na hypoglykémii (dôkaz B). V klinickej praxi to znamená zvyčajne 6–10 SMBG denne, deti do 6 rokov môžu vyžadovať ešte častejší monitoring vzhľadom na neschopnosť oznámiť a samostatne si zaličť hypoglykémii. Vyššia frekvencia SMBG bola asociovaná s poklesom HbA<sub>1c</sub> a so znížením akútnych komplikácií diabetu, pri navýšení o 1 vyšetrenie denne bol evidovaný pokles HbA<sub>1c</sub> o 0,2 % v databáze 27 000 detí s DM1T (dôkaz B). Pri každej glykémii > 15 mmol/l sa zároveň odporúča vyšetrenie ketolátok v moči (dôkaz E). U detí do 6 rokov môžu byť problémy so získaním vzorky moču, vtedy je indikované vyšetrenie ketolátok v krvi. Preferenčne sa vyšetrenie ketolátok v krvi (kyselina β-hydroxybutyrová) odporúča aj u pacientov s rýchlym nástupom diabetickej ketoacidózy v anamnéze (dôkaz E).

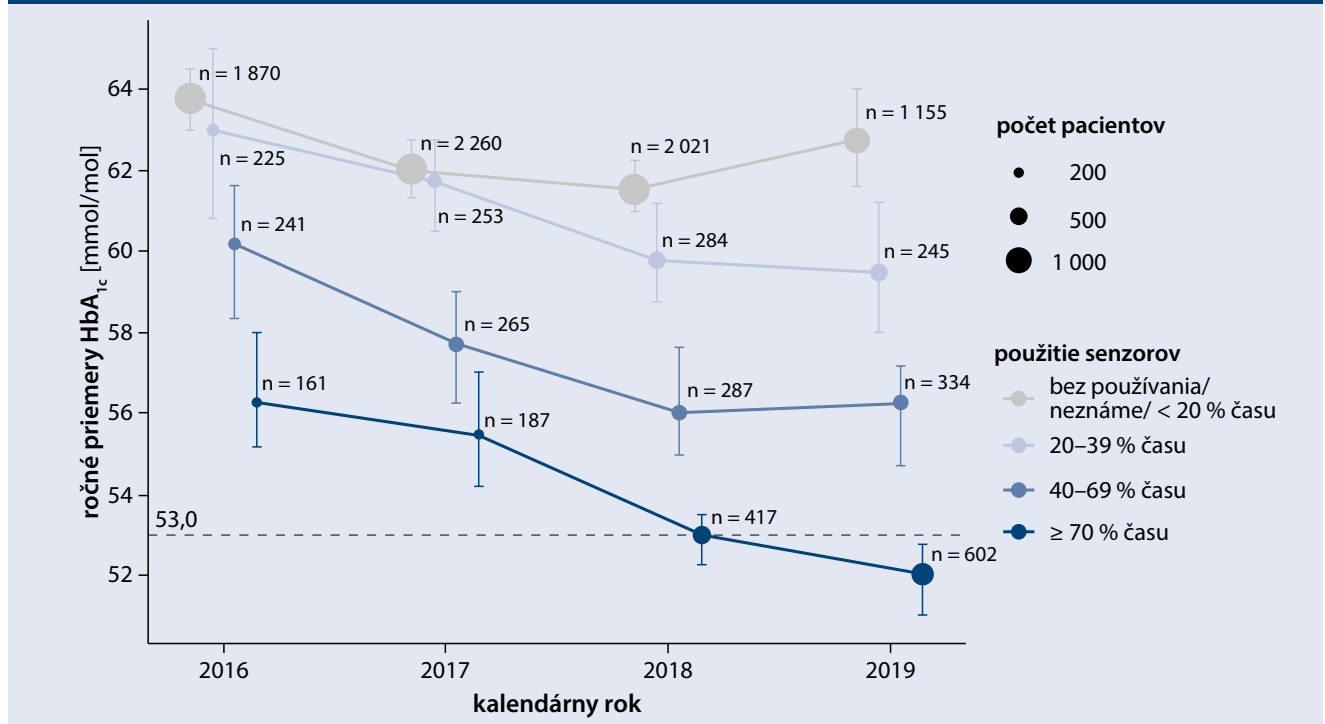
Kontinuálny glukózový monitoring (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bol dlhodobo považovaný len za doplnkovú metódu k SMBG, v súčasnosti už plní aj liečebnú modalitu pri integrácii do inzulínovej pumpy (algoritmus LGS, PLGM, HCL, AHCL). Niektoré typy senzorov nevyžadujú kalibráciu, iné vyžadujú kalibráciu pomocou SMBG 2–3-krát denne. Rovnako je však potrebné aj overenie každej sensorovej glukózy pomocou SMBG, ak vyžaduje terapeutický prístup (nevedomená hypoglykémia pred korekciou sacharidmi, hyperglykémia pred podaním korekčného bolusu). CGM poskytuje 288 glykémii denne, odhaľuje glykemické trendy a umož-

ňuje lepšiu titráciu inzulínovej dávky, je edukačnou pomôckou pre pochopenie vplyvu jednotlivých jedál ako aj fyzickej aktivity na glykemickú krivku, pôsobí motivačne pre deti s DM1T a ich rodiny. Použitie „real-time“ kontinuálneho glukózového monitoringu (CGM) zlepšuje kompenzáciu DM1T, znižuje hodnotu HbA<sub>1c</sub> – dôkaz A, zvyšuje percento času v cieľovej glykémii 3,9–10 mmol/l (TIR) – dôkaz A, redukuje variabilitu glykémii (dôkaz A), znižuje riziko hypoglykémie ako aj percento času v hypoglykémii, a to tak u pacientov na CSII ako aj MDI režime. Pravidelné používanie CGM prispieva k redukcii rizika akútnych aj chronických komplikácií DM, čím sa zvyšuje kvalita života a znižujú spoločenské a ekonomické následky ochorenia.

Štúdie efektivity CGM (FGM) v detskom veku a výstupy z registrov jednoznačne poukazujú na to, že pri využívaní senzora je kritickým momentom percento času. Najpriaznivejší efekt na glykemickú kontrolu je pri užívaní senzora na takmer dennej báze (≥ 6 dní v týždni) – dôkaz A. Všetky deti s DM1T na intenzifikovanom inzulínovom režime by mali mať právo byť užívateľmi senzora minimálne v uvedenom rozsahu (ideálne na dennej báze) bez ohľadu na finančný príjem rodičov, pokiaľ CGM (alebo FGM) tolerujú a spĺňajú indikačné kritériá. Deti s DM1T do 7 rokov na intenzifikovanom inzulínovom režime (tiež deti s pridruženým neurologickým či psychiatrickým ochorením) nemusia správne verbalizovať príznaky hypoglykémie a mali by mať možnosť využívania CGM (alebo FGM) na dennej báze, nakoľko každá hypoglykémia môže byť závažná.

Frekventné používanie CGM bolo asociované so znížením HbA<sub>1c</sub>, detskí užívatelia senzora vymeškali menej hodín v škole. Metaanalýza preukázala zníženie HbA<sub>1c</sub> u CGM v porovnaní s SMBG (dôkaz B). Aj pacienti s HbA<sub>1c</sub> 7,0–7,5 % profitovali zo CGM ďalším poklesom HbA<sub>1c</sub>

Graf 26.2 | Pokles HbA<sub>1c</sub> u užívateľov senzora. Recentné dáta z českého národného registra ČENDA





a redukciou počtu hypoglykémii. Posledné dáta z amerického národného registra DM z obdobia 2016–2018 referovali v skupine detí do 13 rokov priemernú hodnotu  $HbA_{1c}$  9,0 % (MDI + SMBG), 8,0 % (MDI + CGM) a 7,9 % (CSII + CGM). Vo vekovej kategórii 13–18 rokov bola priemerná hodnota  $HbA_{1c}$  9,6 % (MDI + SMBG), 8,8 % (MDI + CGM) a 8,3 % (CSII + CGM). Dôležité informácie poskytli recentné dáta z českého národného registra ČENDA v súbore 3 197 detí s DM1T. Užívatelia senzoru (> 70 % času) dosahovali o 11 mmol/mol nižší glykovaný hemoglobín v porovnaní so skupinou, ktorá nepoužívala alebo len minimálne využívala (< 20 % času) senzor (graf 26.2, s. 249). Takýto pokles glykovaného hemoglobínu by mohol predstavovať redukcii rizika chronických komplikácií diabetu o 40 %. CGM je významnou pomôckou najmä u detí s frekventnou a nevedomenou hypoglykémiou, redukuje počet epizód hypoglykémie a dobu trvania hypoglykémie (dôkaz A). CGM sa považuje za doplnkovú pomôcku, ktorá prispieva k zlepšeniu glykemickej kontroly (znižovaniu  $HbA_{1c}$ ), k redukcii glykemickej variability u detí na intenzifikovanom inzulínovom režime (CSII a MDI režim), výhody úmerne korelujú s frekvenciou používania CGM (dôkaz A). Používanie CGM u dočiat a predškôlkov s DM1T je taktiež vysoko odporúčané a viedlo k pocitu bezpečia a zlepšenej kvalite života a spánku rodičov, tiež sa pozorovalo zlepšenie psychického zdravia u detí s DM. V detskom veku je preferovaný „real-time“ CGM s nastavením upozornení pri hypoglykémii a hyperglykémii. Používanie FGM (Flash Glucose Monitoring) sa javí ako bezpečné v detskom veku (dôkaz C), viedlo k zlepšeniu glykemickej kontroly a kvality života. Iniciácia CGM ako aj iniciácia inzulínovej pumpy vyžaduje časovo náročnú edukáciu (dôkaz E). Sťahovanie údajov z glukomerov, kontinuálnych glukomerov a inzulínových pŕmp, ako aj využívanie telemedicíny môže prispievať k zlepšeniu glykemickej kontroly (dôkaz C). Rozšírenie CGM do klinickej praxe prispelo k definovaniu nových parametrov optimálnej glykemickej kontroly DM.

Ďalším faktorom, ktorý podstatne ovplyvňuje kompenzáciu detského diabetu, sú vzťahy v rodine a podpora rovesníkov. Rodina by mala byť od začiatku diabetu u dieťaťa vedená psychologicky tak, aby bola oporným kameňom pre dieťa s diabetom. Vzťahy by mali byť súdržné a partnerské aj vo vzťahu rodič a dieťa, pravidelná kontrola dieťaťa je však nevyhnutná. Manažment cukrovky v domácom prostredí je potrebné čo najviac objektivizovať, je nutné poukázať na chyby, ale nekriticizovať. Naopak, vhodné je pochváliť dieťa aj za malé úspechy. U malých detí kompletný manažment detského diabetu realizujú rodičia (zákonní zástupcovia), avšak už v období 6–10 rokov je potrebné dieťa formou hry zapájať do manažmentu svojho diabetu, ako aj postupne zaučiť do racionálnej výživy a prepočtu sacharidov.

Manažment diabetu v domácom prostredí predstavuje významnú záťaž pre dieťa a rodinu, čo vyžaduje aktívne pátranie po psychosociálnych problémoch v rodine nielen pri diagnóze DM, ale aj pri každej rutinnej kontrole, najmä u detí s nedostatočnou adherenciou a neuspoko-

jivou metabolickou kontrolou. Pri podozrení na tzv. diabetes related distress, teda strach z hypoglykémie (hyperglykémie), príznaky anxiety a depresie, poruchy príjmu potravy a chorobné stravovacie návyky, je rodina s dieťaťom odporúčaná do starostlivosti psychológa, ktorý by mal byť súčasťou multidisciplinárneho pediatrického tímu špecialistov (dôkaz E). ADA odporúča skrining všetkých pacientov s DM pomocou dotazníkov: PHQ-2 (Patient Health Questionnaire-2), DDS (Diabetes Distress Scale), PAID-T (Problem Areas in Diabetes – Teens). Psychosociálne problémy sú signifikantne asociované s nonadherenciou, neuspokojivou metabolickou kontrolou diabetu, zníženou kvalitou života a zvýšeným vývojom akútnych a chronických komplikácií diabetu. Pri podozrení na poruchy príjmu potravy sa odporúča DEPS-R (Diabetes Eating Problems Survey-Revised), rizikové sú dievčatá vo veku 10–12 rokov.

Nemenej dôležitou súčasťou manažmentu DM v detskom veku je opakovaná a veku primeraná edukácia o racionálnej výžive, prepočte a odhade sacharidov, tzv. nutričná liečba (MNT-Medical Nutrition Therapy) poskytovaná kvalifikovanou diétnou sestrou – nutričným terapeutom (dôkaz A). Ukazovateľom správnej nutričnej liečby v detskom veku je primeraný výškový a hmotnostný prírastok, u dieťaťa s DM je to navyše optimalizácia  $HbA_{1c}$  a nízka variabilita glykémii. MNT vykonávaná kvalifikovaným nutričným terapeutom viedla k poklesu  $HbA_{1c}$  o 0,3–1 % u pacientov s DM1T a o 0,5–2 % u pacientov s DM2T. V minulosti preferovaný fixný stravovací režim s pevne stanovenými dávkami sacharidov na jednotlivé jedlá a fixnými periódami medzi jedlami je v súčasnosti mnohokrát menený na flexibilný stravovací režim, najmä u pacientov liečených inzulínovou pumpou s nastavením bolusového poradcu. MNT by mala byť hrađená zo zdravotného poistenia (dôkaz E), nakoľko vedie k zníženiu  $HbA_{1c}$  (dôkaz A) a zníženiu nákladov na zdravotnú starostlivosť (dôkaz B).

Podstatnou súčasťou terapeutického plánu v manažmente DM v detskom veku je pravidelná fyzická aktivita. Deti s DM by mali byť podporované vo fyzickej aktivite v trvaní minimálne 60 min denne (dôkaz B), dospelí by mali vykonávať aeróbnu činnosť strednej záťaže (50–70 % maximálnej srdcovej frekvencie) najmenej 150 min týždenne aspoň 3 dni v týždni (dôkaz A). Odporúča sa redukovať čas sedenia na maximálne 90 min s následnou pohybovou aktivitou (dôkaz B). Pred fyzickou aktivitou sa odporúča redukcia inzulínu a kontrola glykémie, pri glykémii < 5,0 mmol/l sa dopĺňajú sacharidy. Pokiaľ dieťa športuje v neskorých poobedných alebo večerných hodinách, odporúča sa aj následná redukcia bazálnej dávky inzulínu počas noci o 10–20 %. Fyzická aktivita zlepšuje glykemicкую kontrolu, redukuje kardiovaskulárne rizikové faktory, prispieva k stabilizácii hmotnosti a zlepšuje inzulínovú senzitivitu. Vyššia intenzita záťaže je spojená s väčšou redukciiou  $HbA_{1c}$ . Pri nekontrolovanej hypertenzii, proliferatívnej retinopatii, autonómnej a periférnej neuropatii môžu byť určité druhy športu kontraindikované.

**Sila dôkazov:**

**A** dôkazy na základe dobre vedených multicentrických randomizovaných kontrolovaných štúdií alebo z meta-analýz dát

**B** dôkazy na základe dobre vedených prospektívnych štúdií alebo registrov

**C** dôkazy na základe nekontrolovaných alebo nedostatočne vedených štúdií, z observačných štúdií, z kazuistík

**E** dôkazy na základe odporúčania dohody expertov a klinických skúseností

## 27 Technológie v liečbe diabetes mellitus, použitie glukózových senzorov a inzulínových púmp

Viera Doničová

### 27.1 Prínos technológií v liečbe diabetes mellitus

Medzi dve prelomové technológie, ktoré vedú k skvalitneniu života s diabetom a zlepšeniu cieľových parametrov liečby, patria kontinuálny monitoring glykémie a liečba inzulínovou pumpou. Používanie kontinuálneho (Continuous Glucose Monitoring – CGM) a okamžitého (Flash Glucose Monitoring – FGM) monitorovania glukózy patrí dnes medzi štandardné metódy monitorovania cukrovky a vykazuje lepšie výsledky liečby v porovnaní s monitorovaním pomocou osobných glukometrov. **Kontinuálne monitorovanie glukózy** poskytuje pacientom komplexný prehľad o aktuálnej hodnote glykémie a o trende vývoja glykémie v nasledujúcich minútach a umožňuje im teda okamžite reagovať. Táto technológia vedie k stabilizácii glykémii, k zníženiu glykemickkej variability, nižšiemu riziku hypoglykémie a zlepšenej kvalite života osôb s diabetom 1. aj 2. typu (DM1T, DM2T), ako aj gestačného diabetu. Možnosť okamžitej informácie o hodnote glukózy z CGM nemôže byť nahradená jednoduchým (hoci častým) meraním glykémie pomocou osobného glukometra. **Liečba inzulínovou pumpou**, či už s využitím automatických funkcií či bez nich, významne zlepšuje kompenzáciu DM1T u detí i dospelých. Inzulínová pumpa je v mnohých indikáciách nenahraditeľná.

Najúčinnější možnosť liečby je prepojenie oboch technológií – inzulínovej pumpy s automatickými funkciami a CGM. V najbližších rokoch možno navyše očakávať nástup systémov pre hybridné (čiastočne automatické na základe nameraných glykémii pomocou senzora v kombinácii s ručne nastaveným dávkovaním inzulínu) či plne automatické dávkovanie inzulínu (automated insulin delivery, closed-loop system, tzv. umelý pankreas), ktoré spájajú výhody kontinuálneho monitorovania glukózy a inzulínových púmp.

Metabolická kompenzácia, ktorej je možné pomocou týchto technológií dosiahnuť, výrazne zníži výskyt sekundárnych komplikácií diabetu. Znížený výskyt sekundárnych komplikácií výrazne zníži celkové liečebné náklady alokované na liečbu cukrovky, pričom ani plná úhrada týchto technologických pomôcok neprevýšia náklady vynakladané na terapiu sekundárnych komplikácií.

### 27.2 Význam a využitie technológií

Využitie technológií v diabetologickej praxi znamená prevenciu a oddialenie diabetických komplikácií. Je preto dôležité vytvoriť podmienky, aby tieto technológie boli dostupné čo najväčšiemu počtu pacientov, minimalizovať bariéry nielen ekonomického charakteru, ale aj zlep-

šiť dostupnosť starostlivosti o pacientov, ktorí moderné technológie používajú. S tým súvisí aj tvorba nových zdravotných výkonov v diabetológii, ich uzatváranie zmlúv a preplácanie tak, aby sa zohľadnilo väčšie časové zaťaženie zdravotníkov, ktorí sa o pacientov používajúci moderné technológie starajú. Pretože sa jedná o štandardnú liečbu, technológie by mali byť široko dostupné aj pre pacientov mimo diabetologického centra. Vzhľadom na veľký rozvoj metód CGM a liečby inzulínovou pumpou, vyššiu ekonomickú dostupnosť a ich všeobecné rozšírenie v okolitých krajinách a ich prínos v liečbe diabetu je potrebné vytvorenie podmienok na Slovensku pre ich širšie uplatnenie v každodennej praxi.

### 27.3 Kompetencie a princípy CGM

Technológie v diabetológii indikuje lekár so špecializáciou v odbore Diabetológia, metabolizmus a výživa; u pacientov v detskom veku potom lekár so špecializáciou v odbore detská endokrinológia a diabetológia po konzultácii s pacientom (alebo jeho opatrovateľmi) a po vyhodnotení schopnosti a motivácie pacienta (opatrovateľov) technológie účelne využívať. Ako ďalší krok k zabezpečeniu efektívneho vynaloženia finančných prostriedkov je v časovom odstupe vhodnej posúdiť efektívnosť liečby predovšetkým po stránke výskytu hypoglykémie, dosiahnutých glykemických parametrov ako glykemickkej variability a HbA<sub>1c</sub>. Dáta z inzulínových púmp a z kontinuálnych monitorov by mali byť pravidelne sťahované z prístrojov a analyzované alebo kontrolované v príslušných aplikáciách pomocou telemonitoringu. Okrem významu pre optimalizáciu liečby je tým zdokumentované a posudzované optimálne používanie technológie. Pri nedostatočnej terapeutickej odpovedi, nedostatočnej motivácii pacienta alebo závažnej nonadherencii pacienta k liečbe pomocou moderných technológií je vhodné zvážiť jej ukončenie a nahradenie iným terapeutickým prístupom.

Dôležitou súčasťou liečby vedúcej k zlepšeniu kompenzácie a minimalizácii komplikácií je aj dôsledná a opakovaná edukácia pacientov na správne používanie moderných technológií. Zvýšená pozornosť musí byť venovaná najmä kvalitnému zaškoleniu pacientov, dôležitá je aj zodpovedajúca úhrada práce zdravotníkov (diabetológ, diabetologická sestra, edukačná sestra, nutričný terapeut) podieľajúcich sa na liečbe pomocou inzulínovej pumpy alebo senzorov.

### 27.4 Základný opis metodiky

CGM meria hodnotu glukózy v intersticiálnej tekutine. Ide o semiinvasívnu metódu, ktorá po zavedení senzora do pokožky poskytuje kontinuálne hodnoty hladín

glukózy a jej trendov počas 7 alebo 14 dní, podľa typu zariadenia až 3 mesiace.

Celá metodológia je stručne popísaná napríklad v publikáciách Atkins D, Best D, Brissy PA et al. **Grading quality of evidencia and strength of recommendations.** BMJ 2004; 328: 1490 a Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ et al.

Senzor sa nastreľuje do podkožia nastreľovacím zariadením (inserterom), pričom tento ostáva v podkoží po vyťahnutí zavádzacej ihly po celý čas merania. Údaje zo senzora sa ukladajú v malom zariadení nalenpenom na povrch kože prepojenom so sensorom. Po ukončení merania sa namerané údaje stiahnu do počítača, alebo webový portál.

V prípade otvoreného merania CGM, tzv. personálneho na osobné použitie, sa hodnoty glukózy znižujú na obrazovke čítacieho zariadenia alebo mobilu v reálnom čase, a to spolu s trendovými šípkami, ktoré predpovedajú vzostup alebo pokles glykémii v najbližšom čase. Pacient si ikonkami môže zaznamenávať konzumáciu jedla a množstvo sacharidov, aplikáciu inzulínu, fyzický pohyb, prípadne iné aktivity. V prípade zaslepeného CGM sa glykemické krivky znázorňujú až zdravotníckemu personálu po ukončení merania a stiahnutí dát, tzv. profesionálne CGM, ktorých výsledky na úpravu liečby využíva zdravotnícky personál, pretože počas merania ich samotný pacient nemá možnosť vidieť.

Špeciálnym typom implantabilného senzora pre dlhodobé monitorovanie glykémie to môže byť tenký valček, ktorý sa zavedie do podkožia na obdobie približne 3–5 mesiacov (systém Eversense), vysielač sa lepí na kožu. Implantácia sa uskutočňuje v zdravotníckom zariadení, pri opakovaných aplikáciách môže viesť k miernej fibróze tkaniva. Systém Eversense komunikuje so smart inzulínovým perom a mobilným telefónom.

## 27.5 Klasifikácia technológií

### 27.5.1 Liečba inzulínovou pumpou bez kontinuálneho monitorovania glukózy

Liečba inzulínovou pumpou (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) sa doporučuje u pacientov s DM1T liečených inzulínovými analógmi v režime bazál-bolus (MDI – Multiple Daily Injection), ktorí nedosahujú cieľové hladiny glykovaného hemoglobínu, majú opakované hypoglykémie a sú schopní a ochotní prístroj používať. Doporučujeme, aby lekár indikujúci CSII zhodnotil mentálny a psychologický stav pacienta, jeho kompliance s doterajšou liečbou, záujem pacienta o danú liečbu a jeho ochotu dlhodobo spolupracovať pri liečbe a následných kontrolách. Liečba CSII sa doporučuje aj u pacientov s DM2T a gestačným diabetom na základe platných indikačných kritérií. 5-týždňová skrížená štúdia s použitím CGM zistila, že plocha pod krivkou pre hladiny glukózy > 7,8 mmol/l bola redukovaná o 40 % u pacientov s DM1T na CSII (inzulín aspart) vs MDI (inzulín aspart/inzulín glargín). Zníženie hladiny fruktosaminu bolo tiež veľmi významné u CSII vs MDI.

Pozorovacie štúdie uskutočňované na pracoviskách s významnými skúsenosťami s inzulínovou pumpou a starostlivo aplikovanými protokoly výberu pacientov a edukácie naznačujú, že kompenzácia môže byť lepšie na týchto pracoviskách v porovnaní s výskumom, v ktorom sú kritériá pre zaradenie pacientov premenlivé a zriedka optimalizované pre kandidátov na CSII. Napríklad nedávna pozorovacia štúdia na 200 dospelých pacientoch s DM1T prevedených z MDI na CSII preukázala, že u týchto zle kompenzovaných pacientov CSII znížila HbA<sub>1c</sub> priemerne o > 11 mmol/mol a výrazné zlepšenie pretrvávalo priemerne 6 rokov sledovania. Randomizované kontrolované štúdie dôsledne nevyužívajú (a metaanalýzy zvyčajne neanalyzujú) kritériá výberu, postupy edukácie alebo prebiehajúce hodnotenie a podporu skúsených lekárov a vybavenia pracovísk.

Na Slovensku môže byť pacient indikovaný a nastavený na inzulínovú pumpu pacient s DM1T aj DM2T pri splnení nasledujúcich podmienok.

#### Kritériá pre indikáciu liečby inzulínovou pumpou:

- nedostatočne kompenzovaný DM na intenzifikovanom inzulínovom režime (podávanie inzulínu 3- a viackrát denne) v kombinácii s bazálnym analógom
- edukácia pacienta
- adhérenca pacienta, spolupracujúci pacient (kompliance)
- dokumentovaný selfmonitoring glykémii

Následne musí byť pacient nastavený na liečbu CSII, minimálne 6 mesiacov sledovaný v centre a má mať potvrdené zlepšenie metabolickej kompenzácie (v porovnaní pred začiatkom liečby).

#### Pacient musí pre liečbu CSII spĺňať nasledujúce indikačné obmedzenia:

Liečba intenzifikovaným inzulínovým režimom (podávanie inzulínu 3- a viackrát denne) s DM pri splnení aspoň jedného z nasledujúcich kritérií:

- **výskyt hypoglykémii** s  $\geq 3$  dokumentovanými (denník pacienta) hypoglykémiami < 2,8 mmol/l za mesiac, alebo > 1 ťažkou hypoglykémiou v priebehu posledných 3 mesiacoch alebo so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie, alebo nespoznané, nedokumentované asymptomatické hypoglykémie odhalené pomocou CGMS, resp. iPro.

Výber pacienta pre liečbu CSII je vhodný v prípade nižšie špecifikovaných hypoglykémii:

- nočné hypoglykémie
- nespoznané, asymptomatické hypoglykémie
- hypoglykémie, ktoré vedú k výrazným kontraregulačným osciláciám a labilitě
- syndróm nevedomovania si hypoglykémii
- hypoglykémie pri vysokej citlivosti organizmu na úpravu dávky inzulínu (pri vysokej citlivosti organizmu na fyzickú aktivitu, pri chronických poruchách trávenia)
- pri poruchách kontraregulačných mechanizmov (endokrinné poruchy)

- **výskyt hyperglykémii s  $HbA_{1c} > 8,0\%$  (podľa DCCT metodiky)**
  - napriek použitiu inzulínového analógu po dobu minimálne 6 mesiacov
  - definované ako opakovaný (minimálne 2-krát v týždni) významný vzostup glykémie ráno pred raňajkami alebo pred večerou alebo počas noci  $> 10$  mmol/l (dokumentované denníkom pacienta)
- **vysoká variabilita glykémii**
  - a to napriek použitiu inzulínového analógu po dobu minimálne 6 mesiacov
  - opakované (minimálne 1-krát v týždni 2 týždne po sebe, alebo 3-krát za mesiac) výrazné vnútrodenne oscilácie glykémii presahujúce rozmedzie 3,5–13,0 mmol/l, alebo variabilita bazálnych glykémii (medzidenné variácie glykémie nalačno alebo pred večerou presahujúce rozmedzie 4–9 mmol/l)
- **pri potrebe dosiahnutia veľmi tesnej glykemickej kontroly bez rizika hypoglykémie a oscilácií glykémie**

#### Situácie, v ktorých je potrebné zvážiť liečbu CSII, sú:

- tehotenstvo, príprava na otehotnenie
- po transplantácii orgánov
- pacienti so zvýšeným mortalitným rizikom (pacienti, ktorí prekonali kardiovaskulárnu príhodu alebo cievnu mozgovú príhodu)
- predčasný výskyt diabetickej retinopatie alebo nefropatie alebo ťažkej neuropatie s klinickými prejavmi (bolesť) alebo následkami (diabetická noha) po  $< 5$  rokoch trvania DM alebo pri rýchlej progresie komplikácií

Indikovať a preskribovať inzulínové pumpy môžu diabetologické centrá a diabetologické ambulancie s príslušným materiálo-technickým a personálnym vybavením. Okrem všeobecne platných predpisov pre indikáciu CSII má lekár zvážiť aj mentálne schopnosti pacienta, psychologické aspekty jeho osobnosti, ochotu spolupracovať a dodržiavať potrebné postupy, odporúčania a absolvovať pravidelné lekárske kontroly. Dôležité je v tomto smere aj sociálne zázemie pacienta.

Napriek obmedzeniam dostupnej literatúry existujú pomerne konzistentné dôkazy, že súčasná liečba CSII pravdepodobne zlepšuje kompenzáciu diabetu u motivovaných pacientov s nedostatočnou kompenzáciou, ktorí sú náležite edukovaní a podporovaní. Pretože táto oblasť technológie liečby inzulínom postupuje v smere využitia senzorov, je nepravdepodobné, že uvidíme zmysluplné štúdie hodnotiace izolovaný prínos CSII, ktoré rozširujú súčasný súbor dôkazov.

### 27.5.2 Liečba inzulínovou pumpou s kontinuálnym monitorovaním glukózy

Inzulínová pumpa podporovaná senzorovou technológiou kontinuálneho monitorovania glukózy, tzv. SAP (Senzor Augmented Pump) je prielomovou technológiou, ktorá významne znižuje počet aj riziko hypoglykémii. Štúdia STAR 3 (Sensor-Augmented Pump Therapy for  $A_{1c}$  Reduction) preukázala, že liečba senzorom

a pumpou (tj. senzorom komunikujúcim s pumpou) zlepšila kompenzáciu glykémie bez zvýšenia výskytu hypoglykémie v porovnaní s liečbou viacnásobnými injekciami inzulínu (CSII) a meraním glykémie glukometrom. Pre úspešnú liečbu SAP či inzulínovou pumpou pacienti musia rozumieť tomu, ako správne používať technológiu kontinuálneho monitorovania v každodennom zvládaní diabetu. Kľúčom k bezpečnému a efektívnemu použitiu tejto technológie je poskytnutie informácií, ako prístroje fungujú a ako s nimi pracovať ešte pred ich nasadením, a tiež podpora pacientov počas edukačného procesu. Existujú tiež dôkazy, že CSII je spojená so zníženou glykemickou variabilitou. To je dôležité, pretože variabilita je jednou z primárnych indikácií pre CSII na niektorých pracoviskách. Navyše, vyššia variabilita je častejšie spojená s vyšším výskytom hypoglykémii a existuje nepotvrdená obava, že variabilita je častejšie spojená s vyšším výskytom hypoglykémii a existuje nepotvrdená obava, že zvýšená glykemická variabilita je nezávislým rizikovým faktorom rozvoja komplikácií.

SAP by mala byť odporúčaná a používaná u pacientov užívajúcich inzulín s opakovanými hypoglykémiami, v gravidite, u pacientov, ktorí nedosahujú dlhodobú liečbu MDI cieľové glykemické parametre, pri diagnostikovaných komplikáciách diabetu, ktorých progresii by táto liečba mohla zabrániť.

Modernou črtou inzulínových púmp je tzv. predictive low glucose management. Systém zastaví dávkovanie inzulínu pri predikcii, že glykémia klesne o 1,1 mmol/l nad nastavenú dolnú hranicu glykémie do nasledujúcich 30 min. Dávkovanie bazálneho inzulínu sa automaticky obnoví, ak je hladina glukózy minimálne 1,1 mmol/l nad prednastavenou hodnotou pre nízku glykémiu a ak je predpovedateľná glykémia najmenej 2,2 mmol/l nad touto hodnotou do 30 min.

### 27.5.3 Kontinuálny monitoring glykémii a jeho typy

Kontinuálne monitorovanie glykémii sa stáva štandardom liečby DM1T. Jednotlivé systémy sa líšia potrebou kalibrácie, možnosťou terapeutického využitia, dĺžkou životnosti senzora aj presnosťou. Presnosť senzorov sa udáva predovšetkým parametrom MARD (Mean Absolute Relative Difference – priemerný absolútny relatívny rozdiel, ktorý by mal byť  $< 10\%$ ). Ak je daný systém schválený na terapeutické použitie, znamená to, že odmerané hodnoty glukózy môžu byť priamo využité na úpravu terapie bez potreby overovania hodnoty glukometrom.

Samotný senzor komunikuje s pumpou, s vysielateľom a s mobilným telefónom. Na danom zariadení je potom možné v prípade personálneho nezaslepeného systému sledovať on-line glykemické krivky, trendy znázornené šípkami, alebo aj štatistické vyhodnotenia priemernej glykémie, prípadne TIR (Time In Range – čas strávený počas CGM v stanovenom cieľovom rozmedzí glykémii), tab. 27.1–3. Koncom marca 2018 obdržala spoločnosť DEXCOM schválenie systému G6, ktorý pozostáva z 10-denného senzora, menšieho vysielateľa



ča a prediktívneho alarmu na hypoglykémiu. Novým v rade Dexcom senzorov bude G7, ktorý má novú platformu, funkcionality aj presnosť. Vysielač bude integrovaný so senzorom a je určený na jednorazové použitie. Od roku 2019 bol tiež schválený systém Senseonic Eversense CGM. Jedná sa o implantovateľný 90-dňový CGM senzor s vysielačom noseným na tele, ktorý prenáša dáta do aplikácie v smartfóne. V štúdiu PRECISE II (Prospective, Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Continuous Implanted Glucose Sensor) celkový MARD bol 8,8 %. Prístroj Medtronic Guardian Connect, ktorý pozostáva z CGM prístroja vyžadujúceho 2 kalibrácie za deň, používa senzor Guardian Sensor 3. Umožňuje nastaviť upozornenie, ak je hodnota glukózy 10 či 60 minút pred očakávanou vysokou alebo nízkou glykemickou hodnotou (nastavenou užívateľom).

**Zariadenia pre kontinuálne monitorovanie glukózy sa delia na otvorené (rtCGM a Flash Glucose Monitoring – FGM) a zaslepené.** Ide o profesionálne kontinuálne monitorovanie glukózy (údaje sú hodnotené profesionálom po ich stiahnutí a hodnotené poskytovateľom technológie, nie samotným pacientom).

### 27.5.3.1 Otvorené nezaslepené kontinuálne monitorovanie glukózy v reálnom čase

Otvorené nezaslepené kontinuálne monitorovanie glukózy v reálnom čase (rtCGM) odporúčame dospelých aj pediatrických pacientov s DM1T, ktorí majú glykovaný hemoglobín nad cieľovou hodnotou a sú ochotní a schopní

používať tieto prístroje takmer denne. Štúdia JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation – JRDF), štúdie Guard Control a štúdie O'Connell et al preukázali, že dospelí pacienti s glykovaným hemoglobínom  $\geq 53$  mmol/mol dosiahli výraznejšieho zníženia glykovaného hemoglobínu s použitím otvoreného kontinuálneho monitorovania glukózy než s použitím selfmonitoringu glukomerom (0,5; 0,6 a 0,43 % DCCT, v tomto poradí). Ďalej, na rozdiel od selfmonitoringu glukomerom, zlepšenie glykovaného hemoglobínu pri použití kontinuálnej monitorovania glukózy nie je sprevádzané zvýšením biochemicky zachytenej hypoglykémie. Zlepšenie glykovaného hemoglobínu u osôb s kontinuálnym monitorom glukózy v 6-mesačnej štúdiu JDRF bolo zachované aj počas 6-mesačnej pozorovacej doby, ktorá nasledovala po dokončení štúdie. Tento dlhodobý benefit bol prítomný aj napriek zníženiu frekvencie ambulantných kontrol počas pozorovacej doby na frekvencii podobnej bežnej starostlivosti ( $2,7 \pm 1,2$  návštev počas 6 mesiacov). Ďalej klesla incidencia ťažkých hypoglykémii z 20,5 prípadov na 100 pacientorokov počas pôvodnej 6-mesačnej štúdie na 12,1 prípadov na 100 pacientorokov počas 6-mesačného observačného obdobia.

### 27.5.3.2 Okamžité otvorené monitorovanie glukózy

Okamžité monitorovanie glukózy (FGM – Flash Glucose Monitoring) umožňuje zobrazovať hladinu glukózy len na vyžiadanie pacientom, t. j. pokiaľ je prijímač priložený do tesnej blízkosti senzora. FGM navyše ukladá hodnoty

Tab. 27.1 | Charakteristika jednotlivých typov senzorov

vlastnosti	FreeStyle Libre	Dexcom G6	Dexcom G5	Guardian 3	Enlite	Eversense
dĺžka merania v dňoch	14	10	7	7	6	$\leq 180$
potreba kalibrácie	nie	nie	2-krát denne	2-krát denne	2-krát denne	2-krát denne
zmena dávky inzulínu vyžaduje potvrdenie glykémie glukomerom	áno	áno	áno	nie	nie	nie
ukazuje trendové šípky	áno	áno	áno	áno	áno	áno

Tab. 27.2 | Rozdelenie senzorov podľa funkčných vlastností a prepojenia s pumpovými technológiami

glukózové senzory pre rtCGM spolupracujúce s inzulínovou pumpou so systémom AHCS	Dexcom G6 Guardian 3
glukózové senzory pre rtCGM spolupracujúce s inzulínovou pumpou so systémom LGS/LGM	EnLite Dexcom G6 Guardian 3
glukózové senzory pre rtCGM so základnými funkciami, ktoré nedokážu komunikovať s inzulínovou pumpou	GluNovo GlucoMen Day
glukózové senzory pre intermitentné (flash) skenovanie (isCGM) so základnými funkciami, ktoré nedokážu komunikovať s inzulínovou pumpou	FreeStyle Libre

AHCS – Advanced Hybrid Close Loop System LGS – Low Glucose Suspend LGM – Low Glucose Management rtCGM – real-time CGM

Tab. 27.3 | Rozdelenie vysielačov

vysielače pre rtCGM, ktoré umožňujú prenos dát medzi senzorom a inzulínovou pumpou s aplikáciou na mobilnom telefóne	Guardian Link3 Dexcom G6
vysielače pre rtCGM, ktoré umožňujú prenos dát medzi senzorom a inzulínovou pumpou bez aplikácie na mobilnom telefóne	EnLite
vysielače pre rtCGM pre prenos dát s aplikáciou na mobilnom telefóne	Guardian Connect GlucoMan Day GluNovo

glukózy v pravidelných intervaloch a umožňuje retrospektívne načítanie dát, tak ako aktuálny trend vývoja hladiny glukózy. V súčasnej dobe je dostupné jediné zariadenie – FreeStyle Libre, ktoré nevyžaduje kalibráciu glukomerom a senzor je schopný monitorovať pacienta 14 dní. Rozlišujeme 2 varianty Libre – systém pre profesionálne a personálne monitorovanie. Profesionálny variant zachytáva 2 týždne zaslepeného monitorovania pre následnú retrospektívnu analýzu (v súčasnej dobe nie je tento systém dostupný v SR). Senzor pre personálne (osobné) použitie je skenovaný jeho užívateľom a informácie o hodnote glukózy a jej vývoji sú k dispozícii kedykoľvek pacient vykoná naskenovanie systému. U uspokojivo kompenzovaných pacientov ( $HbA_{1c}$  50 mmol/mol) s DM1T došlo po 6 mesiacoch používania Freestyle Libre k signifikantnému poklesu výskytu hypoglykémii o 38 % v porovnaní s monitorovaním glukomerom. Výskyt závažných hypoglykémii bol veľmi nízky v oboch vetvách štúdie a nelíšil sa medzi dvoma skupinami a v štúdií nebol pozorovaný rozdiel v hladine  $HbA_{1c}$ . V 6-mesačnej štúdií uskutočnenej u pacientov s DM2T ( $HbA_{1c}$  72 mmol/mol), ktorí boli liečení intenzifikovanou inzulínovou terapiou v režime bazál-bolus, došlo k zníženiu výskytu hypoglykémie, ale hodnota  $HbA_{1c}$  sa pri používaní FGM nezmenila. Zníženie výskytu hypoglykémie bolo pozorované aj po skončení 6-mesačného sledovania u pacientov, ktorí ďalej pokračovali v používaní FGM. V randomizovanej 8-týždňovej štúdií porovnávajúcej FGM (Freestyle Libre) so systémom pre CGM (DEXCOM G5) u pacientov s poruchu rozpoznávania hypoglykémie bol CGM efektívnejší v prevencii hypoglykémie.

FGM poskytuje informáciu o koncentrácii glukózy, kedykoľvek ju pacient potrebuje (skenuje senzor), a metóda nie je limitovaná počtom skenov/meraní, ako je tomu u meraní glukomerom, u ktorých s vyšším počtom meraní narastá praktická (vpichy do prsta) aj ekonomická (testovacie prúžky, lancety) náročnosť. Z retrospektívnej analýzy veľkého objemu dát z reálneho sveta je zrejme, že častá frekvencia skenovania je asociovaná s väčším percentom času v cieľovej glykémii a zároveň s poklesom času stráveným v hypo- a hyperglykémii.

K úspešnému využitiu FGM je podobne ako u ostatných moderných technológií pre monitorovanie glukózy dôležitá dôsledná individuálna edukácia vedúca k pochopeniu základných princípov, výhod a interpretácia dát (v porovnaní s SMBG) a ich využitie v úprave liečby. U pacientov, ktorí pri používaní FGM nevykazujú zlepšenie, je vhodné voliť iné možnosti monitorovania glukózy s ohľadom na schopnosti, priority a ciele pacientov. Rutinné použitie FGM je vhodné u všetkých pacientov s DM1T a možné aj u pacientov s DM2T liečených intenzifikovaným inzulínovým režimom pre efektívnejšie dosiahnutie cieľových parametrov kompenzácie DM a minimalizáciu rizika hypoglykémie. Pôvodne FGM nemalo alarmy, a preto sa neodporúčalo pacientov s ťažkými hypoglykémiami a poruchou rozpoznávania hypoglykémie. Ale technológia FreeStyle Libre 2 má už zabudované alarmy. FreeStyle Libre 3,

ktorá získala koncom roka označenie CE (CE Mark), bude mať približne o 1/3 menší senzor a vyššiu konektivitu s prenášaním nameraných hodnôt každú minútu do mobilného telefónu.

### 27.5.3.3 Zaslepené monitorovanie glukózy

Systém hladinu glukózy nezobrazuje a toto meranie je vhodné u pacientov pre diagnostiku, zistenie účinnosti liečby a testovanie liečiv. Volíme ho napr. u ešte needukovaných a neskúsených pacientov a u pacientov ktorí by svojim zasahovaním do liečby počas merania mohli zapríčiniť komplikácie.

### 27.5.3.4 Odporúčania pre výber typu CGM

- použitie FGM navrhujeme prioritne voči SMBG v prevencii hypoglykémie u pacientov s DM1T a potenciálne u pacientov s DM2T liečených intenzifikovaným inzulínovým režimom. (tento systém zatiaľ nie je dostupný v SR)
- použitie CGM prioritne voči FGM navrhujeme u pacientov s DM1T s poruchou rozpoznávania hypoglykémie alebo s anamnézou závažnej hypoglykémie
- použitie zaslepených CGM navrhujeme u pacientov s nedostatočnými vedomosťami a skúsenosťami s úpravou liečby inzulínom a podľa posúdenia mentálneho a psychického stavu pacienta

## 27.6 Klinické využitie

### 27.6.1 Technológie u dospelých pacientov

CGM samostatne alebo v kombinácii s CSII poskytuje diagnostické a liečebné možnosti nenahraditeľné inou liečebnou modalitou.

CGM sa využíva pri diagnostike nepoznaných aj nočných hypoglykémii, hyperglykémii, pre zistenie stupňa glykemickej variability a pre verifikáciu diabetickej gastroparézy.

Možnosť byť užívateľom senzora by mal mať každý pacient s DM1T, ktorý nespĺňa definované kritériá optimálnej kontroly, t. j.  $HbA_{1c} > 7 \%$ , TIR  $< 70 \%$ , percento hypoglykémie  $> 5 \%$  alebo koeficient variácie  $> 36 \%$ . Užívateľ senzora je definovaný nosením senzora minimálne 70 % času počas dňa.

Inzulínová pumpa kombinovaná so senzorom obsahujúca funkciu zastavenia inzulínu pri nízkej glykémii alebo už pri hroziacej predpovedanej hypoglykémii: senzor odčítava hladinu glukózy a podľa nej upravuje dávkovanie inzulínu pumpou; je schopný pumpu zastaviť pri hypoglykémii (LGS- Low Glucose Suspend), alebo ešte pred tým, keď glukóza klesne na vopred nastavenú úroveň, a zabrániť tak vzniku hypoglykémie (PLG – Predictive Low Glucose). Systém zastavenia pred nízkou glykémii Tandem t:slim X2 s technológiou Basal-IQ s použitím senzora DEXCOM G5 preukázal zníženie času stráveného v hypoglykémii o 31 %.

Najnovšie inzulínové pumpy s hybridným systémom (t:slim X2, MM780G) dokážu počas noci dávkovať inzulín podľa nameraných hodnôt glukózy zabudovaným

senzorom, a teda ide už o uzavretú kľučku medzi podávaním inzulínu na základe odmeranej hladiny glukózy.

Flexibilita poskytnutá CSII s rýchlym analógom inzulínu môže byť výhodou pre tých, ktorí cvičia a potenciálne pre pacientov s gastroparézou, z dôvodu možnosti modifikovať bazálnu dávku. Séria prípadov pacientov s gastroparézou, ktorí prešli z MDI na CSII, ukázala menej hospitalizácií, zlepšenie HbA<sub>1c</sub> a menšiu glykemickú variabilitu. U pacientov, u ktorých z rôznych dôvodov nie je prínosná aplikovateľná liečba CSII, má samostatné CGM významný prínos.

#### Možnosti, ktoré CGMS prináša:

- pravdivejšie a výpovednejšie zachytenie trendov a vzorov pohybu glykémie
- diagnostický nástroj (zachytenie syndrómu brieždenia, zisťovanie príčin vysokých glykémii, neočakávané hypoglykémie, podozrenie na poškodenie nervových vlákien pri diabetes mellitus a regulácie činnosti žalúdka, tzv. diabetickú gastroparézu)
- záchyt hyperglykémie, jej trvanie a závažnosť
- určenie správneho množstva a druhu sacharidov na liečbu hypoglykémie
- vyhodnotenie dostatočnosti merania glykémie glukomerom a jeho frekvencie
- možnosť stanovovania glykemického indexu danej potraviny
- sledovanie farmakodynamiky a farmakokinetiky nových antidiabetických molekúl
- diagnostika ochorení s prítomnosťou hypoglykémii, napr. inzulínóm
- edukácia a zvýšenie motivácie pacienta pre liečbu diabetu

Štúdie potvrdzujú benefit neprerušovaného kontinuálneho monitorovania glukózy u pacientov na liečbe intenzifikovaným injekčným inzulínovým režimom bazál a bolusové preprandiálne dávky (MDI – Multiple Daily Injection). Od roku 2016 boli publikované 2 štúdie, GOLD (Glycemic Control and Optimization of Life Quality in Type 1 Diabetes) a DIAMOND, ktoré posudzovali hodnotu trvalej CGM u pacientov s DM1T liečených MDI. Štúdia GOLD bola otvorená, skrížená, randomizovaná, kontrolovaná švédsko štúdia zahŕňajúca 161 účastníkov s HbA<sub>1c</sub> 58 mmol/mol. Kompletné dáta boli dostupné u 142 pacientov. Priemerný glykovaný hemoglobín bol 63 mmol/mol počas liečby CGM a 68 mmol/mol u pacientov používajúcich iba glukomer (liečebný rozdiel 20,4 %; P < 0,001). Vyskytla sa 1 epizóda ťažkej hypoglykémie u skupiny CGM a 5 epizód v konvenčnej skupine. Pozorovali štatisticky významné rozdiely amplitúdy glykemických výkyvov, smerodajnej odchýlky hodnôt glukózy a ukazovateľov kvality života či nepohody meranej radom škál.

Štúdia DIAMOND 1 bola randomizovaná klinická štúdia zahŕňajúca 158 pacientov s DM1T liečených MDI. Vstupný HbA<sub>1c</sub> sa pohyboval od 58 do 85 mmol/mol. Randomizácia prebehla v pomere náhodnosti 2 : 1 so 105 pacientmi používajúcimi CGM a 53 pacientami v kontrol-

nej skupine. Došlo k zníženiu HbA<sub>1c</sub> o 10 mmol/mol za 24 týždňov v skupine používajúci CGM a o 5 mmol/mol v kontrolnej skupine, s adjustovaným rozdielom skupín liečby 20,6 % (P < 0,001). Medián dennej doby strávej s hodnotou glukózy < 3,9 mmol/l bol 43 min u CGM skupiny proti 80 min u kontrolnej skupiny (P = 0,002). Bol preukázaný benefit CGM aj u pacientov starších ako 60 rokov bez ohľadu na vzdelanie či výkon v testoch počtov. V oboch skupinách sa vždy u dvoch účastníkov vyskytla ťažká hypoglykémia. V menšej štúdiu pacientov s lepšou kompenzáciou DM1T (n = 11; HbA<sub>1c</sub> 55 mmol/mol) použitie CGM zlepšilo schopnosť poznávať hypoglykémia a znížilo záťaž hypoglykémiami, s miernym zlepšením endogénnej produkcie glukózy po 18 mesiacoch.

CGM v dnešnej podobe v nasledujúcom krátkom časovom vývoji čiastočne nahradí merania glykémie glukomerom. Je to dané systémom okamžitého monitorovania glukózy, ktorá nevyžaduje kalibračné merania glukomerom a poskytne meranie glukózy kontinuálne počas 14 dní. Meranie CGM bez kalibrácie majú už dostupné aj novšie verzie štandardne používaných CGM systémov. Štúdia REPLACE-BG (Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes) bola vykonaná s cieľom zistiť, či hodnoty z kontinuálneho monitoru glykémie môžu byť bezpečne a efektívne použité namiesto hodnôt z glukomera u pacientov s dobre kontrolovaným DM1T. V tejto štúdiu bolo randomizovaných 226 pacientov používajúcich CSII v pomere 2 : 1 na dávkovanie inzulínu iba podľa CGM (n = 149) alebo CGM s glukomerom (n = 77). Priemerný vstupný HbA<sub>1c</sub> bol 53 mmol/mol a primárny cieľ bola doba v cieľovom rozmedzí (3,9–10,0 mmol/l) v priebehu 26 týždňov trvania štúdie. Pacienti v sku-

**Tab. 27.4 | Hlavné parametre hodnotenia glykemickej kompenzácie pri CGM (podľa medzinárodného konsenzu 2019)**

1.	počet dní kontinuálneho merania glukózy (minimálne 10–14 dní)
2.	percento aktívneho času CGM (minimálne 70 % z obdobia 10–14 dní)
3.	priemerná glykémia
4.	glukózový indikátor manažmentu (GMI)
5.	glykemická variabilita (% CV) , cieľ ≤ 36 %
6.	TAR > 13,9 mmol/l pásmo 2 veľmi vysoká
7.	TAR 10,1–13,9 mmol/l pásmo 1 vysoká
8.	TIR 3,9–10,0 mmol/l v pásme
9.	TBR 3,0–3,8 mmol/l pásmo 1 nízka
10.	TBR < 3,0 mmol/l pásmo 2 veľmi nízka

použitie ambulantného glukózového profilu pre CGM grafický výstup

TAR – čas v pásme nad cieľovým pásmom/Time Above the Range  
CV – koeficient variácie TBR – čas pod cieľovým pásmom/Time Below Range  
TIR – čas v cieľovom pásme/Time In Range

pine používajúcej iba CGM si merali glykémiu v priemere 2,8-krát denne (najmä na kalibrácia) v porovnaní s  $5,4 \pm 1,4$  meraniami za deň v skupine CGM + glukomer. Výsledky nepreukázali žiadny rozdiel v čase v cieľovom rozmedzí či hypoglykémiu pri dávkovaní inzulínu iba podľa CGM hodnôt v porovnaní s CGM doplneným glukomerom. Táto štúdia viedla k schváleniu nonadjuvantného použitia CGM (použitie výsledkov CGM k rozhodovaniu o antidiabetickej terapii bez nutnosti kontroly hodnôt glukózy glukomerom).

### 27.6.1.1 Parametre hodnotenia liečby pri využívaní senzorových technológií

Využitie CGMS prinieslo nové otázky ako aj nové odporúčania pre cieľové parametre liečby diabetes mellitus. Medzinárodný konsenzus pre čas strávenom v odporúčanom rozpätí (TIR – Time In Range) z roku 2019 ako aj odporúčania ADA z januára 2020 prinášajú odporúčané hodnoty TIR a ambulantný glukózový profil (AGP) ako hlavné parametre sledovania kompenzácie diabetu. Nový parameter Glucose Management Index (GMI) predstavuje hodnotu glykovaného hemoglobínu počas obdobia kontinuálneho monitorovania glukózy **tab. 27.4**, s. 257.

### 27.6.2 Technológie v pediatrii

Je dobre známe, že liečba inzulínovými pumpami je bezpečná a účinná u detí, najmä starších 7 rokov. Podľa poznatkov autorov odporúčania Endocrine Society (ES) neboli v posledných 2 rokoch zverejňované žiadne dáta o liečbe inzulínovou pumpou u detí, ale odporúčania American Diabetes Association (ADA) a International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) podporujú jej použitie. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines z roku 2014 odporúčajú CSII ako možnosť liečby u pediatrických pacientov, ale nepreferujú túto liečbu pred MDI, vzhľadom na obavy z výberu pacientov a skreslenie v observačných štúdiách. Avšak hodnotí možný pozitívny vplyv CSII na spokojnosť pacientov, a to aj bez zlepšenia  $HbA_{1c}$ . Naopak, odporúčania ISPAD pre liečbu diabetu u detí predškolského veku konkrétne odporúča terapiu inzulínovou pumpou pre deti mladšie 7 rokov. Uvádzajú dáta o zvýšení flexibility a voľnosti, rovnako ako menší stres a úzkosť súvisiace s liečbou u predškolských detí s diabetom využívajúcich CSII. Rovnako ako u dospelých užívateľov CSII je zdôraznená potreba náležitej edukácie a sledovania.

Predchádzajúci odporúčané postupy ES odporúčajú CGM pre pediatrických pacientov s hodnotami  $HbA_{1c}$  53 mmol/mol pre zníženie rizika hypoglykémie a pre pacientov s  $HbA_{1c} > 53$  mmol/mol, ktorí sú schopní používať prístroj takmer na dennej báze. Tieto odporúčané postupy však neboli určené pre deti mladšie ako 8 rokov. Odporúčané postupy ES z roku 2011 odporúčali občasné použitie CGM pre porozumenie výkyvom glykémie alebo zmenám v inzulínovom režime.

Nedávno publikované odporúčania autorov Laffel et al poskytujú prehľad, kedy použiť CGM: napr. u pacien-

tov mladších 2 rokov, pri intenzifikovanom inzulínovom režime, pri častých hypoglykémiami, syndróme nerozpoznannej hypoglykémie, vysokej variabilite glykémie, nepravidelnej či intenzívnej fyzickej aktivite, pri snahe o zlepšenie kompenzácie glykémie porozumenie vplyvom na kontrolu glykémie, ochote používať CGM na takmer dennej báze, ochote sa naučiť prístroj používať a ďalej sa edukovať, v tehotenstve či predkoncepčnej starostlivosti). Autori prezentujú praktický prístup k použitiu trendových šípok na systéme DEXCOM G5 u detí a adolescentov s diabetom. Prístup, ktorý navrhli Laffel et al, kombinuje odporúčania z DirecNet s ďalšími odporúčaniami. Podľa recentných výstupov z českého registra ČENDA (3 197 detí s DM1T), publikovaných v Pediatric Diabetes v roku 2021, užívatelia senzoru (> 70 %) dosahovali o 11 mmol/mol (1 %) nižší glykovaný hemoglobín v porovnaní so skupinou, ktorá nepoužívala alebo len minimálne používala (< 20 %) senzor. Takýto pokles glykovaného hemoglobínu by mal predstavovať redukciu rizika chronických komplikácií diabetu o 40 %.

Pre dospelých pacientov je potrebný individuálny prístup pri voľbe prístroja vhodného pre daného pacienta, so znalosťou predností a slabín každého zo systémov.

Existujú ďalšie témy na zváženie pri použití CGM u detských pacientov. Situácia v škole môže urobiť CGM a vzdialené monitorovanie náročným, pretože rodičia môžu mať očakávania a želania náročnejšie, než čo je schopný školský systém poskytnúť. Erie et al skúmali odpovede 33 rodičov a 17 opatrovateľov detských pacientov nosiacich kontinuálne monitor so vzdialeným monitoringom. Rodičia a ošetrojúce osoby uviedli zníženie obavy a stresu pri použití CGM a celkovo pozitívny dojem a pocit komfortu z použitia prístroja.

### 27.6.3 Technológie v gravidite

V randomizovanej štúdii s 325 ženami (n = 215 gravidné, n = 110 plánujúcich graviditu) bolo použitie CGM spojené so zlepšením výsledkov u novorodencov, pravdepodobne z dôvodu menšej expozície hyperglykémii. V skupine s CGM bol znížený čas nad cieľovým rozpätím ( $P = 0,02$ ) a zvýšený čas v cieľovom rozmedzí ( $P = 0,003$ ). Čas strávený v hypoglykémii a epizódy ťažkej hypoglykémie sa medzi skupinami nelíšili. Zlepšené výsledky u novorodencov zahŕňali výskyt hypertrofických novorodencov, hospitalizáciu na neonatálnej jednotke intenzívnej starostlivosti dlhšiu ako 1 deň a o 1 deň kratší celkovú dobu hospitalizácie. Nebol zrejmy prínos CGM na výsledky novorodencov u žien plánujúcich graviditu.

Liečbu inzulínovou pumpou s integrovaným CGM systémom odporúčame už v predkoncepčnom období a ako aj počas gravidity. U gravidných pacientiek, ktoré liečbu CSII nemôžu absolvovať, odporúčame CGM počas celého trvania gravidity s výnimkou kontraindikácie na CGM a nonkompliantných pacientiek.

### 27.7 Diagnostika a postup

Postup je adaptovaný podľa odporúčaní Diabetes Technology – Continuous Subcutaneous Inzulín Infusion



Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2016), Advances in Glucose Monitoring and Automated Insulin Delivery: Supplement to Endocrine Society Clinical Practice Guidelines (2018).

### 27.7.1 Výber kandidátov pre liečbu inzulínovou pumpou

Odporúčame, aby pred predpísaním CSII vykonali lekári zhodnotenie mentálneho a psychologického stavu pacienta, doterajšie adhérencie k starostlivosti o diabetes, ochoty a záujmu o vyskúšanie zariadení a možnosti následných kontrol.

Existuje len málo štúdií a žiadne randomizované kontrolované štúdie alebo systematické prehľady, ktoré konkrétne skúmali alebo identifikovali faktory predpovedajúce úspešné použitie CSII. Zo štúdií, ktoré skúmali faktory úspešnej liečby CSII, existujú pomerne konzistentné dôkazy, že vyššie hladiny HbA<sub>1c</sub> na začiatku liečby sú spojené s väčšou redukciami HbA<sub>1c</sub> pri liečbe CSII. Avšak Orr et al uvádzajú, že hladina HbA<sub>1c</sub> > 86 mmol/mol je spojená so zlými výsledkami liečby CSII. Je zaujímavé, že Nixon et al uviedli, že medzi pacientmi liečenými CSII pre zvýšenú hodnotu HbA<sub>1c</sub> asi u 12 % liečba pumpou neprináša žiadny benefit po prechode z MDI a u 57 % došlo k skorému zníženiu HbA<sub>1c</sub> nasledovaného neskorším zhoršením. Čo sa týka ostatných faktorov, štúdia od Orr et al zistila, že duševné ochorenia a anamnéza zmeškaných ambulantných kontrol predpovedali horšie výsledky s liečbou CSII. Nezdá sa, že by medzi dospelými pacientmi hral vek hlavnú úlohu.

Klinické skúsenosti naznačujú, že dospelí kandidáti na CSII by mali byť pred začatím dôkladne zhodnotení s cieľom posúdiť širokú škálu návykov v samostatnej starostlivosti o diabetes. Faktory, ktoré je potrebné zvážiť, sú vstupná hodnota HbA<sub>1c</sub>, anamnéza pacienta strán adhérencie a dodržiavanie následných kontrol a odporúčaní lekára, monitorovanie glykémii, realistické rozpoznanie limitácií liečby CSII pacientom, prítomnosť významnej psychologickú poruchy, ktorá by mohla ovplyvniť adhérenciu, a potvrdená dostupnosť pre následné kontroly bezprostredne po začatí liečby. Odporúča sa, aby pred začiatkom liečby CSII lekári zhodnotili a vyplnili všeobecné medzery v znalostiach pacienta o diabete a starostlivosti o neho, vrátane počítania sacharidov a špecifických postupoch pri akútnom ochorení. Tab. 27.5 obsahuje odporúčania k edukácii a tréningu CSII.

Aktuálne štúdie ukazujú, že užívanie bolusového kalkulátora u pacientov liečených inzulínovou pumpou alebo MDI znižuje záťaž pacienta spojenú s diabetom, zlepšuje kontrolu glykémie a zlepšuje kvalitu života (štúdia Komissair). Efektivita použitia bolusu kalkulátora závisí od nastavenia vstupných údajov (vykonáva spravidla lekár) a schopnosti pacienta presne zadávať dáta (hodnotu glykémie, sacharidy). Začatie ich používania preto musí byť sprevádzané adekvátnou edukáciou pacienta vrátane počítania sacharidov.

U pacientov liečených CSII odporúčame motivovať pacientov k využívaniu integrovaných bolusových kalkuláčiek. Všetci pacienti majú byť edukovaní, ako s kalkuláčkami pracovať, ďalej by mali byť poučení o ich výhodách a limitáciách.

Tab. 27.5 | CSII – odporúčanie pre edukáciu a tréning

<b>pacient</b>	Spolupracuje s členmi diabetologického tímu, ktorí dohliadajú na používanie CSII, dodržujú pravidelné kontroly. Podieľa sa na využívaní prostriedkov pre správu dát, aby bolo možné upraviť terapiu a zhodnotiť liečbu.
<b>poskytovateľ zdravotnej starostlivosti</b>	Poskytuje edukáciu pre riešenie nedostatkov alebo pri prechode na nové technológie. Zhodnotí liečbu CSII a posúdi stratu schopnosti liečby inzulínovou pumpou kvôli kognitívnym, fyzickým alebo vekovým zmenám.
<b>časové obdobie pre posúdenie pacientovho správania a vedomostí</b>	<p><b>pred začatím liečby CSII</b> sa posudzuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>monitorovanie glykémii pomocou glukomera alebo CGM, splnenie individuálnych cieľov kompenzácie počítania sacharidov alebo iný spôsob stanovenia dávky prandiálneho inzulínu</li> <li>schopnosť ovládať CSII a vykonávať zmeny v dôsledku faktorov, ako je manuálna zručnosť, zhoršenie zraku, mentálne zdravie alebo zhoršenie kognitívnych funkcií – samostatne alebo s asistenciou druhej osoby</li> </ul> <p><b>výber a starostlivosť o miesta zavádzania kanyly:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diabetická ketoacidóza – prevencia a liečba</li> <li>hypoglykémia – prevencia, detekcia a liečba</li> <li>rezervné/núdzové zásoby</li> </ul> <p><b>bolusový kalkulátor</b> – poskytovateľ posudzuje nastavenia: inzulín-sacharidový pomer, citlivosť na inzulín, cieľové hodnoty glykémie a dobu pôsobenia inzulínu</p> <p><b>každoročne alebo pri zmene na novú inzulínovú pumpu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>monitorovanie glykémii pomocou glukomera alebo CGM, splnenie individuálnych cieľov kompenzácie</li> <li>upravuje nastavenie bazálnych dávok inzulínu podľa vykonaného testu bazálnej dávky inzulínu</li> <li>nastavuje bolusový kalkulátor, ak je používaný</li> <li>odporúča miesta zavedenia kanyly a typ infúzneho setu</li> <li>posudzuje schopnosť riešiť situáciu pri poruche inzulínovej pumpy</li> <li>prevencia a liečba diabetické ketoacidózy</li> <li>prevencia, detekcia a liečba hypoglykémie</li> <li>rezervné/núdzové zásoby</li> <li>záložný plán pre použitie inzulínových injekcií pri zlyhaní inzulínovej pumpy</li> </ul> <p><b>pri prerušení liečby CSII alebo prechodu na MDI</b> prehodnocuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>monitorovanie glykémii pomocou glukometra alebo CGM, splnenie individuálnych cieľov kompenzácie</li> <li>nový plán liečby pre MDI režim</li> </ul>



O princípoch flexibilného dávkovania inzulínu a o kalkulácii bolusov by mali byť informovaní všetci pacienti s DM1T a ich opatrovatelia (v prípade detského diabetu) a ďalší pacienti s chýbajúcou vlastnou sekréciou inzulínu. Bolusové kalkulačky integrované s inzulínovými pumpami aj samostatné aplikácie v smartfónoch (chytrých telefónoch) pre pacientov liečených intenzifikovaným inzulínovým režimom pomocou inzulínových pier pomáhajú pacientom pri výpočte bolusu k jedlu a na korekciu hyperglykémii. Ich použitie je u pacientov s DM1T spojené so zlepšením kompenzácie diabetu a malo by byť podporované u všetkých bez ohľadu na spôsob aplikácie inzulínu a monitorovania glukózy. Odporúčania pre použitie bolusových kalkulačiek by malo byť obmedzené na certifikované systémy, pretože mnoho verejne dostupných necertifikovaných aplikácií na kalkuláciu bolusu nespĺňa bezpečnostné a kvalitatívne štandardy. Súčasťou správne vedenej liečby pomocou flexibilného dávkovania inzulínu má byť komplexná edukácia, trvalá reedukácia, motivácia, podpora pacientov v ich použí-

vaní a priebežná asistencia pri nastavení bolusu kalkulačtor. Neoddeliteľnou súčasťou edukácie flexibilného dávkovania inzulínu je edukácia správneho počítania sacharidov v strave.

### 27.7.2 Edukácia a školenie na použitie inzulínovej pumpy a kontinuálne monitorovanie glukózy

Pacienti s DM1T používajúci inzulínovú pumpu a kontinuálne monitorovanie glukózy by mali byť edukovaní, školení a mala by im byť poskytnutá kontinuálna podpora s cieľom dosiahnuť a udržať individuálne glykemické ciele.

Existuje niekoľko málo vysoko kvalitných komparatívnych štúdií zaoberajúcich sa efektivitou edukačných zložiek a stratégií u použitia inzulínovej pumpy. Výsledkom sú obmedzené údaje o tom, ako najlepšie edukovať pacientov o použití inzulínovej pumpy k optimalizácii kompenzácie glykémie. Nie sú známe štúdie porovnávajúce edukáciu pracovníkov firiem dodávajúcich

**Tab. 27.6 | Kontinuálne monitorovanie glukózy - odporúčanie pre edukáciu a tréning pre osobné použitie so zobrazením glykemických kriviek v reálnom čase na displeji zariadenia**

<b>pacient</b>	Spolupracuje s členmi diabetologického tímu, ktorí dohliadajú na používanie kontinuálneho monitorovania glukózy, dodržiava pravidelné kontroly podieľa sa na využívaní prostriedkov pre správu dát, aby upravil a vyhodnotil terapiu a zhodnotil starostlivosť o seba samého
<b>poskytovateľ</b>	Poskytuje edukáciu, ako je uvedené, pre riešenie nedostatkov liečby alebo pri prechode na novú technológiu kontinuálneho monitorovania glukózy Priebežne hodnotí používanie kontinuálneho monitorovania a posudzuje stratu schopnosti ovládať systém kontinuálneho monitorovania vzhľadom ku kognitívnym, fyzickým či vekovým zmenám; zmene poisťovného plánu, alebo zmene zo strany poskytovateľa zdravotnej starostlivosti
<b>časové obdobie pre posúdenie pacientovho správania a vedomostí</b>	<b>pred začatím otvoreného kontinuálneho monitorovania glukózy</b> posudzuje poskytovateľ: či pacient pochopil, že senzor úplne nenahrádza glukomer faktory a správanie ovplyvňujúce pacientovu vlastnú starostlivosť, ktoré môžu ovplyvniť úspech kontinuálneho monitorovania.
	<b>pri začatí otvoreného kontinuálneho monitorovania glukózy</b> posudzuje: znalosť komponentov systému kontinuálneho monitoringu glykémie – prijímač, senzor a vysielateľ porozumenie tomu, ako sa dáta zo senzora líšia od dát z glukomera použitie informácií o trendoch založených na zmenách úrovni glykémie pre úpravu dávok inzulínu použitie glukomera pre kalibráciu senzora výber a starostlivosť o miesta zavedenia senzora alarmy (skontrolujte, či sú alarmy nastavené tak, aby boli prínosné pre pacienta a minimalizovali vyčerpanie z častých hlásení pri nízkych glykémiiach a klesajúcich trendoch; vysoké výstrahy možno vypnúť alebo najprv nastaviť vyššie ciele, pokiaľ sú glykémie trvalo vysoké a pacient nemá z týchto výstrah prínos)
	<b>každoročne alebo pri prechode na novú verziu technológie</b> (pre pravidelné užívanie kontinuálneho monitorovania glukózy) prehodnotiť schopnosť vykonať úpravy dávky inzulínu na základe informácií o glykemických trendoch, schopnosť použitia glukomera pre kalibráciu a stav a starostlivosť o miesta zavedenia senzora

**Tab. 27.7 | Navrhované zdroje pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti na podporu bezpečného a efektívneho využívania inzulínovej pumpy a nezaslepené kontinuálne monitorovania glukózy**

Lekári by mali s potenciálnymi kandidátmi prebrať edukačný plán.

Klinické pracoviská by mali mať diabetologický multidisciplinárny tím, ktorý zhodnotí potenciálnych kandidátov, začne terapiu a edukáciu a bude podporovať dlhodobé používanie CSII a kontinuálne monitorovanie glukózy v reálnom čase. Alternatívne môže poskytnúť lekársku starostlivosť aj edukáciu v rámci liečby CSII diabetológ v spolupráci s ďalšími zdravotníckymi pracovníkmi či firemnými konzultantmi. Do tímu pre CSII a kontinuálne monitorovanie glukózy v reálnom čase môžu a majú byť zahrnutí: diabetológ, zdravotná sestra, certifikovaný edukátor diabetu, nutričný terapeut so skúsenosťami s diabetickou diétou a psychoterapeut.

Podporný personál alebo pacient by mali vedieť sťahovať dáta z glukomerov, inzulínových púmp a kontinuálneho monitoringu glukózy a mali by tieto dáta stiahnuť pred ambulantnou kontrolou, aby boli k nahliadnutiu buď vytlačené, na zabezpečenom portáli pre patientské pumpy či v elektronickom zdravotnom zázname pacienta.

technológie v porovnaní s edukáciou diabetologickej ambulancie disponujúcej edukátorom používajúcim štandardný rozsah edukácie o inzulínovej pumpke. Neexistujú žiadne randomizované kontrolované štúdie porovnávajúce efektívnosť edukačných stratégií pri prevode pacientov liečených viacnásobnými injekciami inzulínu na inzulínovú pumpu so samostatným kontinuálnym monitorovaním glukózy či SAP (liečbu senzorom a pumpou, pri ktorom je kontinuálne monitorovanie integrované do inzulínovej pumpy). Je dôležité nezabudnúť eventuálnu požiadavku zdravotnej poisťovne na absolvovanie edukácie pred začatím liečby kontinuálnym monitorovaním glukózy, ev. reedukáciu pri zmene prístroja pacientom.

Tab. 27.5, s. 259, zobrazuje osnovu edukácie a školenie pre nezaslepené kontinuálne monitorovania glukózy. Tab. 27.6 uvádza klinické a administratívne zdroje, ktoré by mali byť dostupné pre podporu liečby inzulínovou pumpou a kontinuálne monitorovanie glukózy.

## 27.8 Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

### 27.8.1 Odporúčania pre prax – personálne a materiálne vybavenie

Spolu s úhradou moderných technológií pre liečbu a monitorovanie diabetu je zároveň dôležité vytvoriť také podmienky, aby tieto technológie boli dostupné čo najväčšiemu počtu pacientov, t. j. minimalizovať bariéry nielen ekonomického charakteru, ale aj zlepšiť dostupnosť starostlivosti o pacientov, ktorí moderné technológie používajú. K tomu je nutné vytvoriť nové zdravotné výkony v diabetológii a zabezpečiť ich uzatváraním zmlúv a preplácaním tak, aby sa zohľadnilo väčšie časové zaťaženie zdravotníkov, ktorí sa o pacientov používajúcich moderné technológie starajú. Pretože sa jedná o štandardnú liečbu, technológie by mali byť široko dostupné aj pre pacientov mimo diabetologických centier.

Prístup a možnosť používať CGM by mali mať všetci pacienti liečení inzulínom a v prípade opakovaných hypoglykémii a opakovane prekonanej ťažkej hypoglykémie aj neinzulínoví pacienti.

Dôležitou súčasťou liečby vedúcou k zlepšeniu kompenzácie a k minimalizácii komplikácií je aj dôsledná a opakovaná edukácia pacientov na správne používanie moderných technológií, ich využitie nemožno založiť na ich dostupnosti. Už samotný proces edukácie je dlhý, náročný po odbornej i praktickej stránke. Zvýšená pozornosť musí byť venovaná kvalitnému zaškoleniu pacientov, dôležitá je aj zodpovedajúca úhrada práce zdravotníkov (diabetológ, diabetologická sestra, edukačná sestra, nutričný terapeut) podieľajúcich sa na liečbe spojennej s inzulínovou pumpou alebo senzory. Poskytovateľ technológií poskytne edukáciu pre pravidelné používanie ako aj pre kritické situácie, ktoré sa môžu pri ich použití vyskytnúť. Vyhodnocuje liečbu CSII a posudzuje aj jej ukončenie pri znížení kognitívnych a fyzických schopností alebo zmene úhrady poisťovňou.

## 27.9 Použitie inzulínovej pumpy, CGM a manažment na diabetologických ambulanciách a pri hospitalizácii

### 27.9.1 Použitie inzulínovej pumpy, CGM a manažment na diabetologických ambulanciách

Pacienti sú na liečbu inzulínovou pumpou nastavovaní počas týždňovej hospitalizácie v centre pre liečbu inzulínovou pumpou, alebo ambulantne. Pacient na liečbe CSII je v starostlivosti ambulantného diabetológa, ktorý sa tejto forme liečby venuje. Absolvuje pravidelné kontroly 1-krát počas 1- až 3-mesačných intervalov, počas ktorých sa na pracovisku siahnu údaje z inzulínovej pumpy/senzora a vyhodnotí ich lekár, ktorý na základe získaných údajov navrhne úpravu liečby. Pacient v rámci svojich ambulantných kontrol pravidelne absolvuje reedukáciu a retraining (tab. 27.5, s. 259, tab. 27.6). V prípade opakovaného nedosiahnutia cieľov liečby, či pri akútnych komplikáciách môže lekár poukázať pacienta na CSII terapii na vyššie pracovisko za účelom hospitalizácie spojennej s diagnostikou a úpravou liečby. Pri nastavení na liečbu novou CSII po 4 rokoch má byť pacientovi poskytnutá kompletná reedukácia týkajúca sa tejto terapie. Na diabetologických ambulanciách sa môžu vykonávať aj samotné CGM merania u pacientov, ktorí neužívajú CSII, a to zaslepené aj nezaslepené. Tieto vyšetrenia majú byť robené u pacientov na inzulínovej liečbe s dlhodobou nedostatočnou kompenzáciou, s rozvojom diabetických komplikácií, pri opakovaných hypoglykémii, po ťažkých hypoglykémii a pri syndróme nevedovania si hypoglykémie.

### 27.9.2 Použitie inzulínovej pumpy v nemocničnom zariadení

Lekári by mali pokračovať v liečbe inzulínovou pumpou u pacientov s diabetom prijatých do nemocnice, ak má inštitúcia jasné protokoly pre hodnotenie pacientov, primerané monitorovanie a bezpečnostné procedúry. Štúdie uvádzajú, že nemocnice, ktoré majú dobre nastavené kritériá a postupy pre starostlivosť o diabetes, môžu počas hospitalizácie poskytnúť bezpečnú a účinnú liečbu CSII. Existujú faktory (napr. liečené ochorenie, ďalšie lieky, stupeň akútnej inzulínovej rezistencie, zmeny duševného stavu), ktoré by mohli ovplyvniť, či je terapia CSII pre hospitalizovaného pacienta vhodná; však žiadne štúdie tieto faktory systematicky neskúmali. Preto môžu inštitúcie, ktoré nie sú schopné zaručiť primerané zhodnotenie a podporu, rozhodnúť o zákaze použitia CSII u hospitalizovaných pacientov (z dôvodov, akými sú napr. obavy zo zdravotnej zodpovednosti). Často sa odporúča, aby toto zhodnotenie vykonal diabetológ so skúsenosťami s terapiou inzulínovou pumpou.

Ak je liečba CSII prerušená, je nutný prechod na inzulínovú terapiu v režime bazál-bolus. Liečba CSII môže pokračovať u pacientov podstupujúcich jednoduchý či ambulantný chirurgický zákrok, ktorý je sprevádzaný lačením alebo sedáciou vedomia. Avšak lekári potre-

bujú vedieť, že pacient je na inzulínovej pumpke a má odporúčania k príprave na operáciu s ohľadom na nastavenie pumpy. Ak lekár posúdi, že pri CSII sú dosahované hodnoty glykémii nevyhovujúce alebo zväži iné dôvody, je možné prejsť na injekčnú aplikáciu inzulínu.

### 27.10 Manažment pacienta a zúčastnených strán

Pacienti s DM1T a ich opatrovatelia (v prípade detského diabetu) a pacienti s chýbajúcou vlastnou sekréciou inzulínu by mali získať od poskytovateľov zdravotnej starostlivosti informáciu o možnosti liečby pomocou inzulínovej pumpy, o kontinuálnom a okamžitom monitorovaní glukózy, o flexibilnom dávkovaní inzulínu, používaní bolusových kalkulatorov a o princípoch ich fungovania [tab. 27.7](#), s. 260. Tieto technológie by mali byť ponúknuté všetkým pacientom a liečba pomocou nich by mala byť vedená u pacientov, ktorí budú schopní a dostatočne motivovaní ich používať po väčšinu času, pretože liečba pomocou týchto technológií zlepšuje komplexne kompenzáciu diabetu, znižuje hypoglykémiu a zvyšuje kva-

litu života pacientov a ich spokojnosť s liečbou. Ďalej by mali pacienti vedieť, že súčasťou liečby diabetu pomocou moderných technológií je aj dôsledná edukácia o používaní týchto technológií, pretože kvalitná edukácia vedie k lepším výsledkom pri liečbe a k zlepšeniu kvality života a spokojnosti s liečbou. Pacienti by mali ďalej byť informovaní o tom, že liečba pomocou moderných technológií u nich bude monitorovaná a pri jej neúspechu (nedostatočný terapeutický efekt alebo nedostatočná adherencia pacienta) im nebude technológie ďalej hradená z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Pretože je nutné ku každému pacientovi pristupovať individuálne, je nevyhnutné zvoliť vhodnú liečbu po diskusii s pacientom tak, aby sa aktívne zúčastnil rozhodovacieho procesu a niesol zaň svoj diel zodpovednosti. Dôležitá je správna voľba konkrétnej technológie vo vzťahu k možnostiam, schopnostiam, cieľom i limitáciám pacienta. Dostupnosť nových technológií by mala byť rovná pre všetkých pacientov bez ohľadu na miesto ich sledovania.

## 28 Dávkovanie antidiabetík, antihypertenzív a hypolipidemík pri poruchách obličiek a pečene

Lucia Mikulová

Tab. 28.1 | Dávkovanie antidiabetík pri poruchách obličiek (CKD-KDIGO 2012 – tab. 28.6, s. 268)

kategória GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/min	≥ 90	60–89	45–59	30–44	15–29	< 15 / dialýza
ml/s	≥ 1,5	1,0–1,49	0,75–0,99	0,50–0,74	0,25–0,49	< 0,25 / dialýza
<b>biguanidy – metformín</b>	ÁNO	3 000 mg	2 000 mg	1 000 mg	NIE	NIE
<b>deriváty sulfonylurey</b>						
glimepirid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE
gliklazid, gliklazid MR	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE
glibenklamid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE
glipizid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE
gliquidón	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	zvýšená opatrnosť	
<b>glinidy</b>						
repaglinid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
<b>inhibítory alfa-glukozidázy</b>						
akarbóza	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE
<b>tiazolidindióny</b>						
pioglitazón	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	do eGF 4ml/min/1,73m <sup>2</sup> , KI u hemodialyzovaných
<b>DPP4i</b>						
sitagliptín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	redukcia dávky na 50 mg	redukcia dávky na 25 mg/deň vrátane HD pacientov	
vildagliptín	ÁNO	ÁNO	redukcia dávky na 50 mg/deň		redukcia dávky na 50 mg/deň	
linagliptín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
saxagliptín	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE	NIE	NIE
alogliptín	ÁNO	ÁNO	redukcia dávky na 12,5 mg		redukcia dávky na 6,25 mg/deň	
<b>SGLT2i</b>						
empaglifozín	ÁNO	ÁNO	ÁNO 10 mg	ÁNO – 10 mg iba pacienti s DM2T s diagnostikovaným KVO	u pacientov s DM2T bez srdcového zlyhávania SA LIEČBA NEODPORÚČA	
					ÁNO – 10 mg – iba pacienti so srdcovým zlyháváním s DM2T alebo bez neho	< 20 ml/min/1,73m <sup>2</sup> LIEČBA SA NEODPORÚČA
kanaglifozín	ÁNO	ÁNO	ÁNO 100 mg	ÁNO 100 mg – iba pacienti s UACR > 300 mg/g	ÁNO 100 mg – pokračovať v dávke až po dialýzu alebo renálnu transplantáciu	
dapaglifozín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO*	NIE – LIEČBU NEZAČÍNAŤ
<b>GLP1-RA</b>						
liraglutid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE
lixisenatid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE
dulaglutid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE
semaglutid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	nedostatok skúseností	NIE
<b>inzulíny</b>						
prandiálne inzulíny (regulárne, analógy)	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO – vyššie riziko hypoglykémii	ÁNO – vyššie riziko hypoglykémii	ÁNO – vyššie riziko hypoglykémii
bazálne inzulíny (NPH, analógy)	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO – vyššie riziko hypoglykémii	ÁNO – vyššie riziko hypoglykémii	ÁNO – vyššie riziko hypoglykémii
bifázické inzulíny	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO – vyššie riziko hypoglykémii	ÁNO – vyššie riziko hypoglykémii	ÁNO – vyššie riziko hypoglykémii

\*možne nasadiť pri GF ≥ 25 ml/min (0,42 ml/s)

KI – kontraindikácia

■ dávkovanie bez obmedzenia  
 ■ redukcia dávky  
 ■ nepodávať

**Tab. 28.2 | Dávkovanie antidiabetík pri poruchách funkcie pečene (podľa Childa-Pughovej – tab. 28.5, s. 268)**

hepatopatia podľa klasifikácie Childa-Pughovej	mierna	stredne ťažká	ťažká porucha funkcie pečene
<b>biguanidy – metformín</b>	ÁNO	ÁNO	NIE
<b>deriváty sulfonylurey</b>			
glimepirid	ÁNO	ÁNO	NIE
gliklazid, gliklazid MR	ÁNO	ÁNO	NIE
glibenklamid	ÁNO	ÁNO	NIE
glipizid	ÁNO	ÁNO	NIE
gliquidón	NIE	NIE	NIE
<b>glinidy</b>			
repaglinid	Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie pacientov s pečevnou nedostatočnosťou		
<b>tiazolidíndióny</b>			
pioglitazón	KI u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečevných enzýmov (ALT > 2,5-násobok horného limitu normy) alebo s akýmkoľvek inými prejavmi ochorenia pečene		
<b>DPP4i</b>			
sitagliptín	ÁNO	ÁNO	NIE
vildagliptín	KI pri ALT, AST > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.		
linagliptín	Farmakokinetické štúdie naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky, no s takýmito pacientmi chýbajú klinické skúsenosti		
saxagliptín	ÁNO	ÁNO	NIE
alogliptín	ÁNO	ÁNO	NIE
<b>SGLT2i</b>			
empagliflozín	ÁNO	ÁNO	NIE
kanagliflozín	ÁNO	ÁNO	NIE
dapagliflozín	ÁNO	ÁNO	začať s dávkou 5 mg, pri dobrej znášanlivosti zvýšiť na 10 mg
<b>GLP1-RA</b>			
liraglutid	ÁNO	ÁNO	NIE
lixisenatid	ÁNO	ÁNO	ÁNO
dulaglutid	ÁNO	ÁNO	ÁNO
semaglutid	ÁNO	ÁNO	NIE
<b>inzulíny</b>			
prandiálne inzulíny (regulárne, analógy)	ÁNO	ÁNO	ÁNO
bazálne inzulíny (NPH, analógy)	ÁNO	ÁNO	ÁNO
bifázické inzulíny	ÁNO	ÁNO	ÁNO

KI – kontraindikácia

■ dávkovanie bez obmedzenia
■ redukcia dávky
■ nepodávať



**Tab. 28.3 | Dávkovanie hypolipidemík pri poruchách obličiek a pečene (tab. 28.5 a tab.28.6, s. 268)****Tab. 28.3.1 | Dávkovanie hypolipidemík pri poruchách obličiek (porucha funkcie obličiek podľa CKD – KDIGO)**

kategória GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/min	≥ 90	60–89	45–59	30–44	15–29	< 15/dialýza
ml/s	≥ 1,5	1,0–1,49	0,75–0,99	0,50–0,74	0,25–0,49	< 0,25/dialýza
atorvastatín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	20 mg	20 mg	20 mg
rosuvastatín	ÁNO	ÁNO	20 mg	10 mg	NIE	NIE
simvastatín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	dávky > 10 mg/deň je nutné starostlivo zvážiť a ak sa považujú za potrebné, podávať ich s opatrnosťou	
fluvastatín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	dávky > 40 mg/deň pri závažnej poruche funkcie obličiek je pri začatí podávania týchto dávok potrebná opatrnosť	
fenofibrát	ÁNO	ÁNO	100 mg	100 mg	NIE	NIE
mikronizovaný fenofibrát	ÁNO	ÁNO	67 mg	67 mg	NIE	NIE
ezetimib	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
PCSK9i	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	nedostatok skúseností	

■ dávkovanie bez obmedzenia  
 ■ redukcia dávky  
 ■ nepodávať

**Tab. 28.3.2 | Dávkovanie hypolipidemík pri poruchách pečene (porucha funkcie pečene podľa Childa-Pughovej)**

	porucha funkcie pečene	mierna	stredne ťažká	ťažká
atorvastatín	ak pretrvávajú hodnoty transamináz > 3-násobok hornej hranice referenčných hodnôt (ULN), odporúča sa znížiť dávku alebo liečbu ukončiť			
rosuvastatín		ÁNO	ÁNO	NIE
simvastatín	KI pri aktívnom ochorení pečene alebo nevysvetlenom pretrvávaní zvýšených sérových transamináz			
fluvastatín	KI ak sa hodnoty ALT alebo AST zvýšia a pretrvávajú > 3-násobok hornej hranice normy			
fenofibrát	KI pri poruche funkcie pečene			
mikronizovaný fenofibrát	KI pri poruche funkcie pečene			
ezetimib		ÁNO	NIE	NIE
PCSK9i		ÁNO	ÁNO	NIE

■ dávkovanie bez obmedzenia  
 ■ redukcia dávky  
 ■ nepodávať

Tab. 28.4 | Dávkovanie antihypertenzív pri poruchách obličiek a pečene (tab. 28.5 a 28.6, s. 268)

Tab. 28.4.1   Porucha funkcie obličiek (CKD – KDIGO)						
kategória GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/min	≥ 90	60–89	45–59	30–44	15–29	< 15/dialýza
ml/s	≥ 1,5	1,0–1,49	0,75–0,99	0,50–0,74	0,25–0,49	< 0,25/dialýza
<b>ACEi</b>						
chinapril	ÁNO	ÁNO	maximálna denná dávka 20 mg		maximálna denná dávka 5 mg	
lizinopril	ÁNO	dávka 5–10 mg pri eGFR 31–80 ml/min			2,5–5 mg	2,5mg
enalapril	ÁNO	dávka 5–10 mg pri eGFR 31–80 ml/min			2,5 mg	2,5 mg
trandolapril	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	úvodná dávka 0,5 mg, potom tirácia na požadovanú účinnosť	
fosinopril	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
perindopril	ÁNO	4 mg/deň	2 mg	2 mg	2 mg obdeň	2 mg v deň HD, po HD
ramipril	ÁNO	max. 10 mg/deň	5 mg	5 mg	max 5 mg/deň	max. 5 mg po HD
imidapril	ÁNO	vyžaduje sa redukovaná dávka, začať s 2,5 mg			NIE	NIE
kaptopril	ÁNO	max. 150 mg/deň		max. 100 mg/deň	75 mg	37,5 mg
zofenopril	ÁNO	ÁNO	ÁNO	50 % redukcia	50 % redukcia	75 % redukcia
<b>sartany</b>						
kandesartan	ÁNO	iniciálna dávka 4 mg, upraviť podľa TK			NIE	NIE
irbesartan	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO – u HD zvážiť nižšiu dávku 75 mg
losartan	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
telmisartan	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO – nižšia začiatková dávka 20 mg	
eprosartan	ÁNO	ÁNO	maximálna denná dávka 600 mg			
olmesartan	ÁNO	ÁNO	20 mg	20 mg	NIE	NIE
valsartan	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	málo skúseností, používať s opatrnosťou
<b>diuretiká</b>						
furosemid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO, KI pri anúrii
hydrochlorothiazid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE
indapamid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE
<b>blokátory kalciových kanálov</b>						
amlodipín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
felodipín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
lacidipín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
nitrendipín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
<b>centrálne antihypertenzíva</b>						
moxonidín	ÁNO	ÁNO	max. 0,4 mg/deň		max. 0,3 mg/deň	
rilménidín	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE
urapidil	ÁNO	ÁNO	ÁNO	je potrebná redukcia dávky		

HD – hemodialýza

■ dávkovanie bez obmedzenia   
■ redukcia dávky   
■ nepodávať

Tab. 28.4.2 Porucha funkcie pečene (podľa Childa-Pughovej)

	porucha funkcie pečene		
	mierna	stredne ťažká	ťažká
<b>ACEi</b>			
chinapril	ak sa počas liečby vyskytne žltáčka alebo jednoznačne zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, má sa liečba chinaprilom ukončiť		
lizinopril			
enalapril			
trandolapril	ÁNO	max. 2 mg/deň	NIE
fosinopril	ÁNO	ÁNO	ÁNO
perindopril	ÁNO	ÁNO	ÁNO
ramipril	maximálna denná dávka je 2,5 mg		
imidapril	úvodná dávka je 2,5 mg 1-krát denne, opatrnosť pri podávaní		
kaptopril			
zofenopril	redukcia úvodnej dávky na 50 %		NIE
<b>sartany</b>			
kandesartan	úvodná dávka 4 mg/deň		NIE
irbesartan	ÁNO	ÁNO	NIE
losartan	ÁNO	ÁNO	NIE
telmisartan	max. 40 mg/deň		NIE
eprosartan	ÁNO	ÁNO	ÁNO
olmesartan	ÁNO	max. 20 mg/deň	NIE
valsartan	max. 80 mg/deň		NIE
<b>diuretiká</b>			
furosemid	ÁNO	ÁNO	NIE
hydrochlorothiazid	ÁNO	ÁNO	NIE
indapamid	ÁNO	ÁNO	NIE
<b>blokátory kalciových kanálov</b>			
amlodipín	ÁNO	ÁNO	začať najnižšou dávkou a pomaly zvyšovať
felodipín	je potrebné podávať nižšie dávky lieku		
lacidipín	ÁNO	ÁNO	NIE
nitrendipín	ÁNO	ÁNO	úvodná dávka 10 mg/deň
<b>centrálne antihypertenzíva</b>			
moxonidín	ÁNO	ÁNO	ÁNO
rilmnidín	ÁNO	ÁNO	ÁNO
urapidil	ÁNO, ale môže byť potrebné znížiť dávku		

■ dávkovanie bez obmedzenia  
 ■ redukcia dávky  
 ■ nepodávať

Tab. 28.5 | Klasifikácia podľa Childa-Pughovej

parameter	stupeň abnormality	skóre
encefalopatia	žiadna	1
	stredne ťažká (I-II)	2
	ťažká (III-IV)	3
ascites	chýba	1
	ľahký (reaguje na liečbu)	2
	stredne ťažký (refraktérny)	3
bilirubín (μmol/l)	< 35	1
	35–50	2
	> 50	3
albumín (g/l)	> 35	1
	28–35	2
	< 28	3
PT (predĺženie o sekundy), resp. INR, resp. Quick	1,0–3,9; resp. < 1,7; resp. > 70 %	1
	4,0–6,0; resp. 1,4–2,3; resp. 40–70 %	2
	> 6; resp. > 2,3; resp. < 40 %	3

encefalopatia I – ľahká zmätenosť, eufória/depresia, spomalené tempo, agitovanosť, porucha spánkového režimu (spánková inverzia)

encefalopatia II – spavosť, letargia, zmeny osobnosti, občasné stavy dezorientácie

encefalopatia III – somnolencia, zmätenosť + dezorientácia časom a miestom, nesebestačnosť

encefalopatia IV – kóma

PT – protrombínový čas

celkové skóre	skupina	závažnosť
5,0–6,0	A	mierna
7,0–9,0	B	stredne ťažká
10,0–15,0	C	ťažká

Tab. 28.6 | Klasifikácia chronickej choroby obličiek (CKD) podľa KDIGO 2012

				kategórie albuminúrie		
				A1	A2	A3
				normálna až mierne zvýšená < 3 mg/mmol	stredne zvýšená 3–30 mg/mmol	výrazne zvýšená > 30 mg/mmol
kategórie GF	G1	normálna až ↑ GF	≥ 1,5 ml/s			
	G2	mierne ↓ GF	1,0–1,49 ml/s			
	G3a	mierne až stredne ↓ GF	0,75–0,99 ml/s			
	G3b	stredne až výrazne ↓ GF	0,50–0,74 ml/s			
	G4	výrazne ↓ GF	0,25–0,49 ml/s			
	G5	zlyhanie obličiek	< 0,25 ml/s /dialýza			

GF – glomerulová filtrácia ↓ – zníženie ↑ – zvýšenie

Kategória A2 zodpovedá mikroalbuminúrii, A3 makroalbuminúrii (klinickej proteínúrii), hodnoty v tabuľke vyjadrujú pomer koncentrácie albumínu a kreatinínu v jednorazovom moči.

Na označenie štádia CKD sa kombinujú kategórie GF a albuminúrie, napr. G1A1, G3aA2 a pod.

Farba políčok vyjadruje riziko progresie nefropatie od nízkeho (zelená) cez zvýšené (žltá), vysoké (oranžová) až po veľmi vysoké (červená).

## 29 Dávkovanie vybratých terapeutických skupín počas tehotenstva

Silvia Dókušová

**Tab. 29.1 | Farmaká vhodné a nevhodné počas tehotenstva**

prípravok/farmakum	použiteľnosť po čas tehotenstva
antidiabetiká	podľa SPC sa u tehotných žien odporúča použiť inzulín, perorálne antidiabetiká ani agonisty GLP1-RA SPC neodporúča, resp. sú kontraindikované
NSAID/analgetiká	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ASA – nízke dávky dlhodobo bezpečné</li> <li>▪ ostatné NSAID &gt; 48 hod možnosť uzáveru ductus arteriosus (už od 24. týždňa, najmä po 31. týždni)</li> <li>▪ kryptorchizmus</li> </ul>
paracetamol (acetaminiofén)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ relatívne bezpečný počas celej gravidity</li> <li>▪ možný súvis s ADHD poruchou u detí (&gt; 29 dní užívania, bezpečný &lt; 8 dní)</li> <li>▪ zníženie tvorby testosterónu</li> </ul>
ibuprofén	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhibícia syntézy prostaglandínov</li> <li>▪ riziko potratu a malformácií srdca (1. trimester)</li> <li>▪ pokiaľ nevyhnutné, možno užívať v 1. a 2. trimestri</li> <li>▪ kontraindikovaný v 3. trimestri (predčasný uzáver ductus arteriosus)</li> </ul>
antibiotiká	<p><b>bez známeho teratogénneho účinku:</b> cefalosporíny, penicilíny, erytromycín (okrem estolátu), azitromycín, klindamycín, ampicilín + klavulanát, metronidazol</p> <p><b>riziko potratu v 1. trimestri:</b> makrolidy (okrem erytromycínu), chinolóny, tetracyklín, sulfonamidy, metronidazol</p> <p><b>teratogénny efekt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aminoglykozidy – ototoxicita, nefrotoxicita, nie štrukturálne defekty</li> <li>▪ doxycyklín – porucha vývoja kostí a zubov, zmeny farby mliečnych zubov – 2. a 3. trimester, prechodná porucha rastu dlhých kostí, relatívne však bezpečný</li> <li>▪ fluorochinolóny – potenciálne toxický pre chrupavku</li> <li>▪ trimetoprim – antagonist kyseliny listovej</li> </ul>
antihypertenzíva	<p><b>1. línia – metyldopa a labetalol (preeklampsia)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ betablokátory – nie v 1. trimestri, preferovať kardioselektívne (metoprolol)</li> <li>▪ blokátory Ca<sup>2+</sup> – preeklampsia (nifedipín, isradipín) verapamil – hypertenzia v 2.–3. trimestri pri SV-tachykardii</li> <li>▪ hypertenzná kríza – urapidil, labetalol, nifedipín p.o.</li> </ul> <p><b>kontraindikované – ACEi, ARB</b></p>
diuretiká	všeobecne kontraindikované (výnimka srdcové/renálne zlyhanie) – hypoperfúzia placenty
Mg <sup>2+</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liečba preeklampsie/eklampsie</li> <li>▪ nevhodná dlhodobá liečba pri hroziacom predčasnom pôrode: &gt; 7 dní – zmeny kostnej denzity plodu (kategória D podľa FDA, zmena z kategórie A v r. 2013)</li> </ul>
ascorutin (vitamín C + rutosid)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontraindikovaný – riziko leukémie u plodu</li> <li>▪ dlhodobé podávanie vitamínu C v gravidite – prejavy nedostatku vitamínu C u novorodenca</li> </ul>

**ACEi** – inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu **ADA** – Americká diabetologická asociácia **ADHD** – porucha pozornosti s hyperaktivitou/ Attention Deficit Hyperactivity Disorder **ARB** – blokátor AT<sub>1</sub>-receptora pre angiotenzín II (sartan) **ASA** – kyselina acetylsalicylová **FDA** – americký Úrad pre potraviny a lieky/Food and Drug Administration **GDM** – gestačný diabetes mellitus **NSAID** – nesteroidné protizápalové lieky/Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs **SPC** – súhrn charakteristických vlastností lieku/Summary of Product Characteristics **SV** – supraventrikulárny



## 30 Indikačné obmedzenia a zoznam kategorizovaných zdravotníckych pomôcok pre pacientov s diabetes mellitus

Barbara Martinková

### 30.1 Indikačné obmedzenia pre preskripciu liekov pre liečbu diabetes mellitus hradenú zo zdravotného poistenia

<https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

#### A10AB01

**Inzulín humánný parenterálny rýchle pôsobiaci náplne 300 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- ktorým sa podávajú aspoň dve dávky inzulínu denne (z toho jedna dávka je bazálny inzulín)
- do dovŕšenia 18. roku veku
- s ťažkou poruchou vízu, ktorí sa orientujú zvukom pera
- s ťažkou poruchou motoriky horných končatín, ktorí nevládajú injekčnú techniku

U pacientov do dovŕšenia 15. roku veku je táto liečba plne hradená.

#### A10AB04

**Inzulín lispro parenterálny pôsobiaci krátkodobo 1 000 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať len na aplikáciu pomocou inzulínovej pumpy.

**Inzulín lispro parenterálny pôsobiaci krátkodobo, náplne 300 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- ktorým sa podávajú aspoň 2 dávky inzulínu denne (z toho 1 dávka je bazálny inzulín)
- do dovŕšenia 18. roku veku

U pacientov do dovŕšenia 18. roku veku je táto liečba plne hradená.

U tehotných a dojčiacich žien je táto liečba plne hradená.

**Inzulín lispro parenterálny, predplnené pero 300 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- ktorým sa podávajú aspoň 2 dávky inzulínu denne (z toho 1 dávka je bazálny inzulín)
- do dovŕšenia 18. roku veku
- s ťažkou poruchou vízu, ktorí sa orientujú zvukom pera
- s ťažkou poruchou motoriky horných končatín, ktorí nevládajú injekčnú techniku

U pacientov do dovŕšenia 18. roku veku je táto liečba plne hradená.

U tehotných a dojčiacich žien je táto liečba plne hradená.

**Inzulín lispro s.c., predplnené pero 600 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- ktorým sa podávajú aspoň 2 dávky inzulínu denne (z toho 1 dávka je bazálny inzulín)
- s ťažkou poruchou vízu, ktorí sa orientujú zvukom pera
- s ťažkou poruchou motoriky horných končatín, ktorí nevládajú injekčnú techniku

U tehotných a dojčiacich žien je táto liečba plne hradená.

#### A10AB05

**Inzulín aspart parenterálny, náplne 160 IU**

**Inzulín aspart parenterálny, náplne 300 IU**

**Inzulín aspart parenterálny, predplnené pero 300 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- ktorým sa podávajú aspoň 2 dávky inzulínu denne (z toho 1 dávka je bazálny inzulín)
- do dovŕšenia 18. roku veku
- s ťažkou poruchou vízu, ktorí sa orientujú zvukom pera
- s ťažkou poruchou motoriky horných končatín, ktorí nevládajú injekčnú techniku

U pacientov do dovŕšenia 18. roku veku je táto liečba plne hradená.

U tehotných a dojčiacich žien je táto liečba plne hradená.

#### A10AB06

**Inzulín glulizín parenterálny 1 000 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať len na aplikáciu pomocou inzulínovej pumpy.

**Inzulín glulizín parenterálny náplň 300 IU**

**Inzulín glulizín parenterálny predplnené pero 300 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- ktorým sa podávajú aspoň 2 dávky inzulínu denne (z toho 1 je bazálny inzulín)
- do dovŕšenia 18. roku veku
- s ťažkou poruchou vízu, ktorí sa orientujú zvukom pera
- s ťažkou poruchou motoriky horných končatín, ktorí nevládajú injekčnú techniku

U pacientov do dovŕšenia 18. roku veku je táto liečba plne hradená.

#### A10AC01

**Inzulín humánný parenterálny strednodobo pôsobiaci náplne 300 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- ktorým sa podávajú najmenej 3 dávky inzulínu denne
- do dovŕšenia 18. roku veku
- s ťažkou poruchou vízu, ktorí sa orientujú zvukom pera
- s ťažkou poruchou motoriky horných končatín, ktorí nevládajú injekčnú techniku
- po kombinovanej liečbe perorálnymi antidiabetikami v maximálnej terapeutickej dávke s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $HbA_{1c}$  v intervale 7–8,5 % vrátane podľa štandardu DCCT); podmienkou úhrady je vyšetrenie  $HbA_{1c}$  najmenej 2-krát ročne

U pacientov do dovŕšenia 15. roku veku je táto liečba plne hradená.

#### A10AD01

**Inzulín humánný parenterálny, kombinácia stredne a rýchlo pôsobiaci náplne 300 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- ktorým sa podávajú najmenej 3 dávky inzulínu denne
- do dovŕšenia 18. roku veku
- s ťažkou poruchou vízu, ktorí sa orientujú zvukom pera
- s ťažkou poruchou motoriky horných končatín, ktorí nevládajú injekčnú techniku
- po kombinovanej liečbe perorálnymi antidiabetikami v maximálnej terapeutickej dávke s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $HbA_{1c}$  v intervale 7–8,5 % vrátane podľa štandardu DCCT); podmienkou úhrady je vyšetrenie  $HbA_{1c}$  minimálne 2-krát ročne

U pacientov do dovŕšenia 15. roku veku je táto liečba plne hradená.

#### A10AD04

**Inzulín lispro parenterálny, predplnené pero 25 100 IU/ml**

**Inzulín lispro parenterálny, predplnené pero 50 100 IU/ml**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- na liečbe minimálne jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} > 7\%$ , podľa štandardu DCCT)
- po predchádzajúcej minimálne 3-mesačnej liečbe konvenčnými inzulínovými režimami s NPH inzulínom, alebo NPH inzulí-

nom a prandiálnym inzulínom, alebo bifazickými humánnymi inzulínmi, alebo bazálnym analógom inzulínu s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} > 7\%$ , podľa štandardu DCCT)

**A10AD05**

**Inzulín aspart parenterálny, dual release predplnené pero 300 IU**  
Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- na liečbe minimálne jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} > 7\%$ , podľa štandardu DCCT)
- po predchádzajúcej minimálne 3-mesačnej liečbe konvenčnými inzulínovými režimami s NPH inzulínom, alebo NPH inzulínom a prandiálnym inzulínom, alebo bifazickými humánnymi inzulínmi, alebo bazálnym analógom inzulínu s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} > 7\%$ , podľa štandardu DCCT)

**A10AE04**

**Inzulín glargín parenterálny pôsobiaci dlhodobo, predplnené pero 300 IU**

**Inzulín glargín parenterálny pôsobiaci dlhodobo, náplň 300 IU**  
Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- na intenzifikovanom inzulínovom režime alebo na bazálnom alebo bifázickom inzulíne s najmenej 3 dokumentovanými hypoglykémiami za mesiac, ktorí nie sú dostatočne metabolicky kompenzovaní ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) alebo so závažnou poruchou vízu alebo motorickým postihnutím horných končatín
  - na liečbe minimálne jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} > 7\%$ )
- U pacientov do dovŕšenia 18. roku veku je táto liečba plne hradená.

**A10AE04**

**Inzulín glargín parenterálny pôsobiaci dlhodobo, predplnené pero 450 IU,**

**Inzulín glargín parenterálnypôsobiaci dlhodobo, predplnené pero 900 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- na intenzifikovanom inzulínovom režime alebo na bazálnom alebo bifázickom inzulíne s najmenej 3 dokumentovanými hypoglykémiami za mesiac, ktorí nie sú dostatočne metabolicky kompenzovaní ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) alebo so závažnou poruchou vízu alebo motorickým postihnutím horných končatín
- na liečbe minimálne jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} > 7\%$ )

**A10AE05**

**Inzulín detemir parenterálny pôsobiaci dlhodobo, náplň 300 IU**  
**Inzulín detemir parenterálny, predplnené pero 300 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov po:

- intenzifikovanom inzulínovom režime alebo na bazálnom alebo bifázickom inzulíne s najmenej 3 dokumentovanými hypoglykémiami za mesiac, ktorí nie sú dostatočne metabolicky kompenzovaní ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) alebo so závažnou poruchou vízu alebo motorickým postihnutím horných končatín
  - na liečbe minimálne jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke s nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} > 7\%$ )
- U pacientov do dovŕšenia 18. roku veku je táto liečba plne hradená.

**A10AE06**

**Inzulín degludek parenterálny predplnené pero 300 IU**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov:

- s diabetes mellitus na intenzifikovanom inzulínovom režime alebo na bazálnom alebo bazickom inzulíne, po predošlom použití bazálnych alebo bazických analógov inzulínu, ktorí nie sú dostatočne metabolicky kompenzovaní ( $HbA_{1c} > 7\%$  podľa štandardu DCCT) v dôsledku výskytu hypoglykémie alebo variability glykémii, a to s najmenej 3 dokumentovanými hypoglykémiami za mesiac alebo ťažkou hypoglykémiou v priebehu posledného mesiaca alebo syndrómom nevedomovania

si hypoglykémie alebo variabilitou bazálnych glykémii s rozdielom  $> 4$  mmol/l

- na liečbe minimálne jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke s  $HbA_{1c}$  nedostatočnou metabolickou kompenzáciou ( $> 7\%$ )

**A10AE54**

**Inzulín glargín a lixisenatid parenterálny, predplnené pero 300 IU + 100 µg**

**Inzulín glargín a lixisenatid parenterálny, predplnené pero 300 IU + 150 µg**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s nedostatočne kompenzovaným diabetom 2. typu ( $HbA_{1c} > 7\%$  podľa štandardu DCCT), ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k poklesu  $HbA_{1c}$  aspoň o 0,5 % oproti východiskovej hodnote, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

**A10AE56**

**Inzulín degludek a liraglutid parenterálny predplnené pero 300 IU + 10,8 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s nedostatočne kompenzovaným diabetom 2. typu ( $HbA_{1c} > 7\%$ ), ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k poklesu  $HbA_{1c}$  aspoň o 0,5 % oproti východiskovej hodnote, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

**A10BA02**

**Metformín, p.o. predĺžené uvoľňovanie 500 mg**

**Metformín, p.o. predĺžené uvoľňovanie 750 mg**

**Metformín, p.o. predĺžené uvoľňovanie 1000 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať pri liečbe diabetes mellitus 2. typu s preukázaným nežiaducim účinkom na klasický metformín.

**A10BD07**

**Metformín a sitagliptín p.o. 50/850 mg**

**Metformín a sitagliptín p.o. 50/1 000 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kontrolou  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  podľa DCCT:

- po najmenej 3-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami samotného metformínu s BMI  $> 28$  kg/m<sup>2</sup>
- v kombinácii so sulfonylmočovinou (t.j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylurey s BMI  $> 28$  kg/m<sup>2</sup>
- v kombinácii s inzulínom (t.j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotná nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie

**A10BD08**

**Metformín a vildagliptín p.o. 50/850 mg**

**Metformín a vildagliptín p.o. 50/1 000 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kontrolou  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  podľa DCCT :

- po najmenej 3-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami samotného metformínu s BMI  $> 28$  kg/m<sup>2</sup>
- v kombinácii so sulfonylureou (t.j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylurey s BMI  $> 28$  kg/m<sup>2</sup>
- v kombinácii s inzulínom (t.j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotná nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie

**A10BD09****Pioglitazón a alogliptín p.o. 25 mg/30 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať ako liečba 2. alebo 3. voľby u dospelých vo veku 18 a viac rokov pri liečbe diabetes mellitus 2. typu s  $HbA_{1c}$  nad 7 % podľa DCCT:

- a) ako prídavný liek k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u dospelých pacientov (obzvlášť pacientov s nadváhou), u ktorých je samotný pioglitazón neadekvátnou kontrolou a metformín nevhodný z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie
- b) v kombinácii s metformínom (t. j. kombinovaná liečba 3 liekmi) ako prídavný liek k diéte a cvičeniu na zlepšenie glykemickej kontroly u dospelých pacientov (obzvlášť pacientov s nadváhou) s neadekvátnou kontrolou pri svojej maximálnej tolerovanej dávke metformínu a pioglitazónu

Použitie je indikované u obéznych pacientov bez prejavov srdcového zlyhania.

Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k poklesu  $HbA_{1c}$  o 0,5 %, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

Liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, ktorí súčasne majú rakovinu močového mechúra alebo ktorí prekonalí takúto ochorenie v minulosti.

Podmienkou hradenej liečby je pravidelné vyhodnocovanie hematúrie.

**A10BD11****Metformín a linagliptín p.o. 2,5/850 mg****Metformín a linagliptín p.o. 2,5/1 000 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kontrolou  $HbA_{1c} \geq 7,0$  % podľa DCCT:

- a) po najmenej 3-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami samotného metformínu s  $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$
- b) v kombinácii so sulfonylureou (t. j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylurey s  $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$
- c) v kombinácii s inzulínom (t. j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotná nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie

**A10BD13****Metformín a alogliptín p.o. 12,5 mg/850 mg****Metformín a alogliptín p.o. 12,5 mg/1 000 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kontrolou  $HbA_{1c} \geq 7,0$  % podľa DCCT:

- a) po najmenej 3-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami samotného metformínu s  $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$
- b) v kombinácii s inzulínom (t. j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotná nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie

**A10BD15****Metformín a dapagliflozín p.o. 5 mg/1 000 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} \geq 7$  % podľa štandardu DCCT):

- a) v kombinácii so sulfonylureou (t. j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylurey, s  $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$
- b) v kombinácii s inzulínom (t. j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie

**A10BD16****Metformín a kanagliflozín p.o. 50 mg/1 000 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} \geq 7$  % podľa štandardu DCCT):

- a) v kombinácii so sulfonylureou (t. j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylurey, s  $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$
- b) v kombinácii s inzulínom (t. j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie

**A10BD20****Metformín a empagliflozín p.o. 5 mg/850 mg****Metformín a empagliflozín p.o. 5 mg/1 000 mg****Metformín a empagliflozín p.o. 12,5 mg/850 mg****Metformín a empagliflozín p.o. 12,5 mg/1 000 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} \geq 7$  % podľa štandardu DCCT):

- a) v kombinácii so sulfonylureou (t. j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylurey, s  $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$
- b) v kombinácii s inzulínom (t. j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie

**A10BG03****Pioglitazón p.o. 30 mg,****Pioglitazón p.o. 45 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať pri liečbe diabetes mellitus 2. typu u motivovaného diabetika s  $HbA_{1c} > 7$  % pri:

- a) monoterapii, ak liečba metformínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná
- b) kombinovanej terapii s metformínom po najmenej 6-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami, ak nevedla pri predchádzajúcej monoterapii k metabolickej kompenzácii
- c) kombinovanej terapii s derivátom sulfonylurey u pacientov, u ktorých liečba metformínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná, ak predchádzajúca monoterapia s derivátom sulfonylurey nevedla k metabolickej kompenzácii
- d) 3-kombinácii s metformínom a derivátom sulfonylurey, ak doterajšia kombinovaná liečba nevedla k metabolickej kompenzácii
- e) kombinácii s inzulínom u pacientov, pre ktorých je metformín z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie nevhodný

Použitie je indikované u obéznych pacientov bez prejavov srdcového zlyhania.

Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k poklesu  $HbA_{1c}$  o 0,5 %, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou. Liečba nie je hradenou liečbou u pacientov, ktorí súčasne majú rakovinu močového mechúra alebo ktorí prekonalí takúto ochorenie v minulosti. Podmienkou hradenej liečby je pravidelné vyhodnocovanie hematúrie.

**A10BH01****Sitagliptín p.o. 50 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s nedostatočnou glykemickou kontrolou ( $HbA_{1c}$  v intervale 7–11 % podľa štandardu DCCT), ktorí majú súčasne potvrdené stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek ( $CrCl \geq 30$  až  $< 50 \text{ ml/min}$ ), a to:

- a) v monoterapii
- b) v kombinovanej terapii so sulfonylureou
- c) v kombinovanej terapii s inzulínom

**Sitagliptín p.o. 100 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ( $HbA_{1c}$  v intervale  $> 7\%$  podľa štandardu DCCT):

- v monoterapii, ak liečba metformínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná
- v kombinovanej terapii s metformínom po najmenej 3-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami u obéznych pacientov ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ )
- v kombinovanej terapii so sulfonylureou, ak je metformín kontraindikovaný alebo je po metformíne výskyt nežiadúcich účinkov
- v kombinovanej terapii so sulfonylureou a s metformínom ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ )
- v kombinovanej terapii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho), keď sa diétou a telesnou aktivitou spolu so stabilnou dávkou inzulínu nedosiahne dostatočná glykemická kompenzácia

**A10BH02****Vildagliptín p.o. 50 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ( $HbA_{1c}$  v intervale  $> 7\%$  podľa štandardu DCCT):

- v monoterapii, ak liečba metformínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná
- v kombinovanej terapii s metformínom po najmenej 3-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami u obéznych pacientov ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ )
- v kombinovanej terapii so sulfonylureou, ak je metformín kontraindikovaný alebo je po metformíne výskyt nežiadúcich účinkov
- v kombinovanej terapii so sulfonylureou a s metformínom ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ )
- v kombinovanej terapii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho), keď sa diétou a telesnou aktivitou spolu so stabilnou dávkou inzulínu nedosiahne dostatočná glykemická kompenzácia

**A10BH04****Alogliptín p.o. 12,5 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kontrolou ( $HbA_{1c} > 7\%$  podľa štandardu DCCT), ktorí majú súčasne potvrdené stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek ( $CrCl \geq 30$  až  $< 50 \text{ ml/min}$ ), a to:

- v kombinovanej terapii so sulfonylureou (podľa SPC príslušnej sulfonylurey)
- v kombinovanej terapii s inzulínom

**Alogliptín p.o. 25 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ( $HbA_{1c}$  v intervale  $> 7\%$  podľa štandardu DCCT):

- v kombinovanej terapii s metformínom po najmenej 3-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami u obéznych pacientov ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ )
- v kombinovanej terapii so sulfonylureou, ak je metformín kontraindikovaný alebo je po metformíne výskyt nežiadúcich účinkov
- v kombinovanej terapii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho), keď sa diétou a telesnou aktivitou spolu so stabilnou dávkou inzulínu nedosiahne dostatočná glykemická kompenzácia

**A10BH05****Linagliptín p.o. 5 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ( $HbA_{1c}$  v intervale  $> 7\%$  podľa štandardu DCCT):

- v monoterapii, ak liečba metformínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná

- v kombinovanej terapii s metformínom po najmenej 3-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami u obéznych pacientov ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ )
- v kombinovanej terapii so sulfonylureou a s metformínom ( $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$ )
- v kombinovanej terapii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho), keď sa diétou a telesnou aktivitou spolu so stabilnou dávkou inzulínu nedosiahne dostatočná glykemická kompenzácia

**A10BJ06****Semaglutid s.c. 1,34 mg/ml (0,25 mg)****Semaglutid s.c. 1,34 mg/ml (0,5 mg)**

Hradená liečba sa môže indikovať u obéznych pacientov ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou, ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami perorálnych antidiabetík nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzáci ( $HbA_{1c} > 7\%$  podľa štandardu DCCT).

Hradené je maximálne 1 balenie lieku na 1 mesiac liečby.

Ak po 6 mesiacoch nedôjde k poklesu  $HbA_{1c}$  o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

**A10BJ06****Semaglutid s.c. 1,34 mg/ml (1 mg)**

Hradená liečba sa môže indikovať u obéznych pacientov ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou, ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami perorálnych antidiabetík nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzáci ( $HbA_{1c} > 7\%$  podľa štandardu DCCT).

Ak po 6 mesiacoch nedôjde k poklesu  $HbA_{1c}$  o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

**A10BK01****Dapagliflozín p.o. 10 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} \geq 7\%$  podľa štandardu DCCT):

- v kombinácii s metformínom (t.j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t.j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu alebo metformínu a sulfonylurey
  - v kombinácii s inzulínom (t.j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s inzulínom a metformínom (t.j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie
  - pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou (t.j. 2-kombinačná liečba) u pacientov nedostatočne glykemickou kompenzáciou
- Ak po 6 mesiacoch nedôjde k poklesu  $HbA_{1c}$  o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou

**A10BK02****Kanagliflozín p.o. 100 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ( $HbA_{1c} \geq 7\%$  podľa štandardu DCCT):

- v kombinácii s metformínom (t.j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t.j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu alebo metformínu a sulfonylurey
- v kombinácii s inzulínom (t.j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s inzulínom a metformínom (t.j. 3-kombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie

c) pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou (t.j. 2-kombinačná liečba) u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou  
Ak po 6 mesiacoch nedôjde k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

**A10BK03****Empagliflozín p.o. 10 mg****Empagliflozín p.o. 25 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou (HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 % podľa štandardu DCCT):

- a) v kombinácii s metformínom (t.j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t.j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu alebo metformínu a sulfonylurey
- b) v kombinácii s inzulínom (t.j. 2-kombinačná liečba) alebo v kombinácii s inzulínom a metformínom (t.j. 3-kombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie
- c) pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou (t.j. 2-kombinačná liečba) u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou

Ak po 6 mesiacoch nedôjde k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

**A10BX02****Repaglinid p.o. 2 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať na úpravu postprandiálnej hyperglykémie u motivovaných diabetikov s rozdielom glykémie nalačno a postprandiálnej (90 min po jedle) > 5 mmol/l u pacienta už liečeného metformínom a nedostatočne kompenzovaného monoterapiou (HbA<sub>1c</sub> > 7 %) alebo u ktorého je podávanie metformínu kontraindikované. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k poklesu glykovaného hemoglobínu < 7 %, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

**A10BJ05****Dulaglutid s.c. 1,5 mg**

Hradená liečba sa môže indikovať u obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou, ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami perorálnych antidiabetík nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzácií (HbA<sub>1c</sub> > 7 % podľa štandardu DCCT).

Ak po 6 mesiacoch nedôjde k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 0,5 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.



## 30.2 Zoznam kategorizovaných zdravotníckych pomôcok pre pacientov s diabetes mellitus

stav k 1. 10. 2021 <https://www.health.gov.sk/Clanok?zkzp-202110>

### Limit skupiny D – Zdravotnícke pomôcky pre diabetikov

GLUKOMERY, TESTOVACIE PRŮŽKY			
PODSKUPINA názov druhu zdravotníckej pomôcky	CHARAKTERISTIKA	MNOŽSTVOVÝ LIMIT	INDIKAČNÉ OBMEDZENIE
D1 GLUKOMERY PRE INZULÍNOVÝ REŽIM	D1.1 Glukomery pre inzulínový režim bez hlasového výstupu	1 ks za 5 rokov	
	D1.2 Glukomery pre inzulínový režim s hlasovým výstupom	1 ks za 5 rokov	ne kvalifikovaná strata videnia na obe oči a neschopnosť manipulácie s glukomerom bez hlasového výstupu
D2 KONTROLNÉ ROZTOKY KU GLUKOMEROM	D2 Kontrolný roztok glukózy ku glukomeru	1 ks za 5 rokov	
D3 TESTOVACIE PRŮŽKY NA STANOVENIE GLUKÓZY V KRVI GLUKOMEROM	D3 Testovacie prúžky na stanovenie glukózy v krvi glukomerom pre diabetikov liečených intenzifikovaným inzulínovým režimom:		
	dospelých	75 ks za mesiac	
	deti do 10 rokov veku	150 ks za mesiac	
	diabetikov od 10 do 18 rokov veku	100 ks za mesiac	
	gravidné ženy	100 ks za mesiac	
	Testovacie prúžky na stanovenie glukózy v krvi glukomerom pre:		
	diabetikov liečených konvenčným inzulínovým režimom	50 ks za 2 mesiace	
	diabetikov liečených perorálnymi antidiabetikami, inkretínovými mimetikami inj a diétou	50 ks za 4 mesiace	
D3.1 Testovacie prúžky na stanovenie KETOLÁTOK z krvi	D3.1 Testovacie prúžky na stanovenie ketolátok z krvi u diabetikov 1. typu (intenzifikovaný režim a inzulínové pumpy)	50 ks za 4 mesiace	
D11 TESTOVACIE PRŮŽKY NA TESTOVANIE Z MOČU	D11.1 Testovacie prúžky na stanovenie <b>glukózy</b> :		
	u dospelých liečených intenzifikovaným režimom		
	u detí do 18 rokov veku	50 ks za mesiac	
	u dospelých liečených konvenčným režimom	50 ks za 2 mesiace	
	u dospelých liečených perorálnymi antidiabetikami a diétou	50 kusov za 3 mesiace	
	D11.2 Testovacie prúžky na stanovenie <b>ketolátok</b> :		
	u dospelých liečených intenzifikovaným režimom	50 kusov za mesiac	
	u detí do 18 rokov veku liečených intenzifikovaným režimom	50 kusov za mesiac	
	u diabetikov liečených konvenčným režimom	50 kusov za 2 mesiace	
	u diabetikov liečených perorálnymi antidiabetikami a diétou	50 kusov za 3 mesiace	
	D11.3 Testovacie prúžky na stanovenie <b>glukózy a iných látok</b> :		
	u dospelých liečených intenzifikovaným režimom	50 kusov za mesiac	
	u detí do 18 rokov veku liečených intenzifikovaným režimom	50 kusov za mesiac	
	u diabetikov liečených konvenčným režimom	50 kusov za 2 mesiace	
u diabetikov liečených perorálnymi antidiabetikami a diétou	50 kusov za 3 mesiace		

konvenčný režim – podávanie inzulínu 1-krát až 2-krát denne intenzifikovaný režim – podávanie inzulínu 3- a viackrát denne  
ZP – zdravotné pomôcky

LANCETY, PERÁ, IHLY, STRIEKAČKY			
PODSKUPINA názov druhu zdravotníckej pomôcky	CHARAKTERISTIKA	MNOŽSTVOVÝ LIMIT	INDIKAČNÉ OBMEDZENIE
D4 LANCETOVÉ PERÁ	pre diabetikov liečených intenzifikovaným alebo konvenčným režimom	1 kus za 5 rokov	
D5 LANCETY PRE LANCETOVÉ PERÁ	pre intenzifikovaný režim	200 kusov za 1 rok	
	pre konvenčný režim	100 kusov za 1 rok	
	pre diabetikov liečených perorálnymi antidiabetikami a diétou	100 kusov za 1 rok	
D6 INZULÍNOVÉ PERO S MOŽNOSŤOU DÁVKOVANIA $\geq 1$ IU	u detí do 18 rokov veku a pre poistenca s intenzifikovaným inzulínovým režimom	2 kusy za 3 roky	
D7 INZULÍNOVÉ PERO S MOŽNOSŤOU DÁVKOVANIA 0,5 IU	u detí do 15 rokov veku a pre poistenca s intenzifikovaným inzulínovým režimom	2 kusy za 3 roky	
D8 IHLY K APLIKÁCIÍ LIEČIV U DIABETIKOV POMOCOŤ PERA	pre konvenčný režim	200 kusov za 1 rok	
	u detí do 15 rokov veku	300 kusov za 1 rok	
	pre intenzifikovaný režim	300 kusov za 1 rok	
	pre liečbu inkretínovými mimetikami inj	200 kusov za 1 rok	
D9 STRIEKAČKY SO ZATAVENOU IHLOU	konvenčný režim	800 kusov za 1 rok	
	pre intenzifikovaný režim u dospelých a u detí do 18 rokov veku	1 200 kusov za 1 rok	

konvenčný režim – podávanie inzulínu 1-krát až 2-krát denne **intenzifikovaný režim** – podávanie inzulínu 3- a viackrát denne

INZULÍNOVÉ PUMPY				
PODSKUPINA názov druhu zdravotníckej pomôcky	CHARAKTERISTIKA	MNOŽSTVOVÝ LIMIT	INDIKAČNÉ OBMEDZENIE	
D10 INZULÍNOVÁ PUMPA S PRÍSLUŠENSTVOM	D10.1.1 Inzulínové pumpy	1 kus za 4 roky		
	D10.2.1 Infúzny set		1 kus za 3 dni, 10 kusov za 1 mesiac	
		D10.2.1.2 Infúzny set bez obsahu teflónu	1 kus za 2 dni, 15 kusov za 1 mesiac	pacienti alergickí na teflón
	D10.2.2 Zásobník inzulínu	100 kusov za 1 rok		
	D10.2.3 Pohyblivý trň	1 kus za 1 rok		
	D10.2.4 Batérie	16 kusov za 1 rok		
	D10.2.5 Adaptér			
	D10.2.6 Puzdro	1 kus jednorazovo		
D10.2.7 Pás	1 kus za 2 roky			

## Hradená liečba v skupine D 10.1.1 podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

### Kritériá pre inzulínové pumpy (D10.1) indikované a preskribované v Diacentrách

- nedostatočne kompenzovaný DM na IIT v kombinácii s bazálnym analógom
  - edukácia pacienta
  - adherencia pacienta, spolupracujúci pacient (kompliantný) dokumentovaný selfmonitoring glykémii
- Následné požiadavky:
- min. 6 mesiacov sledovaný v centre
  - potvrdené zlepšenie metabolickej kompenzácie (v porovnaní s prvotnou indikáciou)

### Indikačné obmedzenia

Inzulínové pumpy (D10.1) sa poskytujú pre poistenca na intenzifikovanom inzulínovom režime s DM v prípade:

#### hypoglykémie

s najmenej 3 dokumentovanými (denník pacienta) hypoglykémiami < 2,8 mmol/l za mesiac, alebo > 1 ťažkou hypoglykémiou v priebehu posledných 3 mesiacoch alebo so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie, alebo nespoznané, nedokumentované asymptomatické hypoglykémie odhalené pomocou CGMS, resp. iPro

Situácie, ktoré akcentujú vhodnosť indikácie IP, sú:

- nočné hypoglykémie
- nespoznané, asymptomatické hypoglykémie
- hypoglykémie, ktoré vedú k výrazným kontraregulačným osciláciám a labilitě
- syndróm nevedomovania si hypoglykémii
- hypoglykémie pri vysokej citlivosti organizmu na zmeny dávok inzulínu, čo významne sťažuje titráciu dávok inzulínu (pri vysokej citlivosti organizmu na fyzickú aktivitu, pri chronických poruchách trávenia)
- pri poruchách kontraregulačných mechanizmov (endokrinné poruchy)

#### hyperglykémie s $HbA_{1c} > 8,0\%$ (podľa DCCT metodiky)

- napriek použitiu inzulínového analógu po dobu minimálne 6 mesiacov
- definované ako opakovaný (minimálne 2-krát v týždni) významný vzostup glykémie ráno pred raňajkami alebo pred večerou alebo počas noci > 10 mmol/l (dokumentované denníkom pacienta); efekt liečby musí byť potvrdený pomocou predošlého odsúšania servisnou pumpou

### variabilita glykémii

- napriek použitiu inzulínového analógu po dobu minimálne 6 mesiacov
- opakované (minimálne 1-krát v týždni 2 týždne po sebe, alebo 3-krát za mesiac) výrazné vnútrodenne oscilácie glykémii presahujúce rozmedzie 3,5–13,0 mmol/l, alebo variabilita bazálnych glykémii (medzidenné variácie glykémie nalačno alebo pred večerou presahujúce rozmedzie 4–9 mmol/l)

### potreba dosiahnutia veľmi tesnej glykemickej kontroly bez rizika hypoglykémie a oscilácií glykémie

Situácie, ktoré akcentujú vhodnosť indikácie IP, sú:

- tehotenstvo, príprava na otehotnenie
- po transplantácii orgánov
- pacienti so zvýšeným mortalitným rizikom (pacienti, ktorí prekonali KV-príhodu alebo cievnu mozgovú príhodu)
- predčasný výskyt diabetickej retinopatie alebo nefropatie alebo ťažkej neuropatie s klinickými prejavmi (bolesť) alebo následkami (diabetická noha) po menej ako 5 rokoch trvania diabetes mellitus alebo rýchlej progresie komplikácií

### Preskripcia pre skupinu D10.1.1

Indikačné a preskripčné obmedzenia sa rozširujú v podskupine zdravotníckych pomôcok D10.1.1 o diabetologické ambulancie s príslušným materiálno-technickým a personálnym vybavením.

#### Centrá pre detských diabetikov

- Detské diabetologické centrum SR pri I. detskej klinike DFNSP, Bratislava
- Klinika detí a dorastu, Regionálne detské diabetologické centrum DFNSP, Košice
- Klinika detí a dorastu, Regionálne detské diabetologické centrum UN Martin
- Národný endokrinologický a diabetologický ústav – Detské oddelenie, Ľubochňa

#### Centrá pre dospelých diabetikov

- I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré mesto, Bratislava
- V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
- I. interná klinika JLF UK a UN Martin
- II. interná klinika LF UPJS a UNLP, Košice
- Diabetologické oddelenie NEDÚ, Ľubochňa

GLUKÓZOVÉ SENZORY A POMÔCKY NA PRENOS DÁT			
PODSKUPINA názov druhu zdravotnickej pomôcky	CHARAKTERISTIKA	MNOŽSTVOVÝ LIMIT	INDIKAČNÉ OBMEDZENIE
D 12 GLUKÓZOVÝ SENZOR	Senzor pre kontinuálne monitorovanie hladiny glukózy z intersticiálnej tekutiny	40 ks za graviditu, resp. počet kusov = počet týždňov do ukončenia tehotenstva	diabetičky s DM1T
		42 ks/rok (6–7 dní snímania)	deti do dovŕšenia 19. roku veku s DM1T, ktoré sú na inzulínovej pumpke alebo intenzifikovanej inzulínovej terapii v čase indikácie senzorov nedostatočne kompenzované DM s $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ DCCT <i>alebo</i> výskyt závažných hypoglykémii $\geq 30\%$ , vysoká glykemická variabilita $> 36\%$ <i>alebo</i> SD $> 3,0$ mmol/l dokázateľné využitie min. 70 % senzorov uhradených v uplynulom roku prehodnotenie úhrady po 1. roku RL na základe žiadosti
		29 ks/rok (10 dní snímania)	
		21 ks/rok (14 dní snímania)	
		26 ks/rok (6–7 dní snímania)	pacienti so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie s vysokým KV-rizikom, ktorí sú indikovaní na IP s funkciou LGS <i>alebo</i> PLGM
		16 ks/rok (10 dní snímania)	
11 ks/rok (14 dní snímania)			
D 13 POMÔCKY NA PRENOS DÁT MEDZI SENZOROM A INZULÍNOVOU PUMPOU	Systém k inzulínovej pumpke pre prenos dát zo senzora a automatickej odozvy inzulínovej pumpy	1 ks za graviditu	pre gravidné diabetičky s DM1T na IP s funkciou LGS <i>alebo</i> PLGM
		1 ks za 4 roky	deti do 18 rokov veku s DM1T na IP s funkciou LGS <i>alebo</i> PLGM
		1 ks za 4 roky/úhrada zdravotnej poisťovne formou príspevku 100 EUR	pacienti so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie s vysokým KV-rizikom s DM1T na IP s funkciou LGS <i>alebo</i> PLGM
D13.1 POMÔCKY NA PRENOS MEDZI SENZOROM A PRÍJMAČOM KONTINUÁLNEHO MERANIA GLYKÉMIE		maximálne 4 ks ročne	deti do 18 rokov veku s DM1T, ktoré sú na inzulínovej pumpke pacienti so syndrómom nevedomenia si hypoglykémie s vysokým KV-rizikom, ktorí sú indikovaní na IP s funkciou LGS <i>alebo</i> PLGM s DM1T diabetičky s DM1T počas gravidity
D13.2 POMÔCKY NA PRENOS MEDZI SENZOROM A PRÍJMAČOM KONTINUÁLNEHO MERANIA GLYKÉMIE		1 kus za 2 roky	deti do 18 rokov veku s DM1T, ktoré sú na inzulínovej pumpke pacienti so syndrómom nevedomenia si hypoglykémie s vysokým KV-rizikom, ktorí sú indikovaní na IP s funkciou LGS <i>alebo</i> PLGM s DM1T diabetičky s DM1T počas gravidity
D13.3 POMÔCKY NA PRENOS MEDZI SENZOROM A PRÍJMAČOM KONTINUÁLNEHO MERANIA GLYKÉMIE SO ŽIVOTNOSŤOU 48 MESIACOV		1 kus za 4 roky	deti do 18 rokov veku s DM1T, ktoré sú na inzulínovej pumpke pacienti so syndrómom nevedomenia si hypoglykémie s vysokým KV-rizikom, ktorí sú indikovaní na IP s funkciou LGS <i>alebo</i> PLGM s DM1T diabetičky s DM1T počas gravidity

LGS – Low Glucose Suspend PLGM – Predictive Low Glucose Management

#### Kritériá pre Glukózový senzor (D12) indikované a preskribované v Diacentrách

Následné požiadavky:

- min. 6 mesiacov sledovaný v centre
- potvrdené zlepšenie metabolickej kompenzácie (v porovnaní s prvotnou indikáciou)

#### Preskripcia pre skupinu D12:

##### Centrá pre detských diabetikov

- Detské diabetologické centrum SR pri I. detskej klinike DFNSP, Bratislava
- Klinika detí a dorastu, Regionálne detské diabetologické centrum DFNSP, Košice

- Klinika detí a dorastu, Regionálne detské diabetologické centrum UN Martin
- Národný endokrinologický a diabetologický ústav – Detské oddelenie, Ľubochňa

##### Centrá pre dospelých diabetikov

- I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré mesto, Bratislava
- V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
- I. interná klinika JLF UK a UN Martin
- II. interná klinika LF UPJS a UNLP, Košice
- Diabetologické oddelenie NEDÚ, Ľubochňa

## Limit skupiny J - Hromadne vyrábané ortopedicko-protetické pomôcky a príslušenstvo k nim

<b>J1</b> <b>OBUV ORTOPEDICKÁ SÉRIOVO</b> <b>VYRÁBANÁ</b>	J1.2 obuv ortopedická s diabetickou úpravou	pár za rok u diabetikov so známami diabetickej nohy
	J1.2 Pánska usňová celoročná vychádzková obuv	
	J1.2 Usňová celoročná vychádzková obuv	
	J1.2 Obuv ortopedická diabetická OLA	
	J1.2 Obuv ortopedická diabetická RUDO	
	J1.2 Ortopedická obuv dw classic CU11/CF12	
<b>J13. 1</b> <b>Hromadne vyrábané ortopedicko-protetické pomôcky a príslušenstvo k nim</b>	J13.1 Vložky do topánok pre diabetikov	2 páry za rok u diabetikov so známami diabetickej nohy



