

# DIABETES A OBEZITA

ČASOPIS SLOVENSKEJ  
DIABETOLOGICKEJ  
SPOLOČNOSTI

ROČNÍK 25  
ČÍSLO 49  
MÁJ 2025



ISSN 1335-8383 (PRINT) | ISSN 2694-9326 (ONLINE)

[WWW.DIABETESA OBEZITA.SK](http://www.diabetesaobezita.sk) (ONLINE)

[WWW.FA-MA.CZ/DIABETESA OBEZITA](http://www.fa-ma.cz/diabetesaobezita) (E-VERZIA)

INDEXOVANÉ V | INDEXED IN

BIBLIOGRAPHIA MEDICA SLOVACA

BIBLIOGRAPHIA MEDICA ČECHOSLOVACA



SLOVENSKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ  
SLOVAKIAN DIABETES SOCIETY

raz týždenne  
**mounjaro**<sup>®</sup>▼

(tirzepatid) injekčný roztok

A Lilly Medicine

## UŽ DOSTUPNÉ V SR NA LIEČBU OBEZITY

### MOUNJARO PRINÁŠA VÝZNAMNÉ ZNIŽENIE TELESNEJ HMOTNOSTI<sup>1,2</sup>



**Prvý a jediný liek**, ktorý aktivuje receptory pre **GIP aj GLP-1** a tým ovplyvňuje patofyziológiu obezity.<sup>1</sup>



Mounjaro 5 mg **preukázalo v priemere 16%** (16,1 kg) úbytok hmotnosti **v 72 týždni**.<sup>1\*</sup>



Pacienti užívajúci Mounjaro 15 mg **významne znížili svoju telesnú hmotnosť** – v priemere o **23,6 kg** (22,5 %).<sup>1\*</sup>



**Zlepšenie** preukázané pri kľúčových kardiometabolických rizikových faktoroch vrátane **krvného tlaku, obvodu pása, triglyceridov, HDL cholesterolu a LDL cholesterolu**.<sup>2†, #</sup>

#### REGULÁCIA HMOTNOSTI

##### Indikácia:<sup>1</sup>

##### Regulácia hmotnosti

Mounjaro je indikované ako doplnok nízkokalorickej diéty a zvýšenej fyzickej aktivity na reguláciu hmotnosti vrátane znižovania a udržiavania hmotnosti u dospelých s počiatočným indexom hmotnosti (BMI) s hodnotou

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obezita) alebo
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  až  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (nadváha) pri výskyte najmenej jednej komorbidity súvisiacej s hmotnosťou (napr. hypertenzia, dyslipidémia, obštrukčné spánkové apnoe, kardiovaskulárne ochorenie, prediabetes alebo diabetes mellitus 2. typu).

##### Vysvetlivky a poznámky:

BMI = index telesnej hmotnosti; GIP = glukózo-dependný inzulínotropný polypeptid; GLP-1=glukagónu podobný peptid-1; HDL = lipoproteín s vysokou hustotou; LDL = lipoproteín s nízkou hustotou.

<sup>1</sup>Zlepšenie kardiometabolických parametrov nie je registrovanou indikáciou pre použitie lieku Mounjaro. Kardiometabolické parametre boli sekundárnym cieľovým parametrom klinickej štúdie SURMOUNT-1.<sup>2</sup> Všetci účastníci podstúpili intervenciu v oblasti životného štýlu vrátane diéty so zníženým obsahom kalórií a zvýšenej fyzickej aktivity.<sup>1</sup>

\*Odhad účinnosti, analýza MMRM, populácia mITT (súbor analýzy účinnosti).<sup>2</sup>

<sup>†</sup>Odhad účinnosti pre jednotlivé dávky nebol prispôbený pre multiplicitu, s výnimkou obvodu pása 10 mg a 15 mg.<sup>2</sup> Testované u dospelých s obezitou (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) alebo s nadváhou (BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) s aspoň 1 komplikáciou súvisiacou s hmotnosťou, s výnimkou diabetu 2. typu.

##### Referencie:

1. SPC Mounjaro. 2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038.

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

Pred predpisovaním sa, prosím, zoznámte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II. 18892/2 A, 821 08 Bratislava - mestská časť Ružinov, tel.: +421 2 2066 3111

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis a liek Mounjaro nie je hrađený z verejného zdravotného poistenia.

Tento materiál je určený výhradne pracovníkom v zdravotníctve.

Dátum schválenia materiálu: 01/2025

Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II. 18892/2 A,  
Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08, tel.: +421 2 2066 3111

PP-TR-SK-0043

Pre zobrazenie  
SPC si, prosím,  
naskenujte QR kód.



*Lilly* A MEDICINE COMPANY

## Vážené kolegyně a kolegovia,



srdečne vás vítam pri čítaní nového čísla odborného časopisu Slovenskej diabetologickej spoločnosti, ktoré je venované najmä trendom v moderných technológiách. Veríme, že získate cenné informácie v rámci tejto rýchlo sa rozvíjajúcej a nesmierne dôležitej oblasti diabetológie. Sme svedkami a tiež strojcami nebývalého rozvoja nášho odboru, ktorý naberá na sile v rýchlo rastúcom počte pacientov a v ich stále náročnejšom a komplexnejšom manažmente. Preto si držíme palce, aby sme na tejto ceste boli jednotní a pevne držali v rukách kormidlo našej odbornej spoločnosti.

Keď sme na Slovensku koncom 90. rokov začali nastavovať prvých diabetikov 1. typu na inzulínové pumpy a o niekoľko rokov neskôr sa začala využívať prvá generácia glukózových senzorov, netušili sme, aký dynamický rozvoj nás v tejto oblasti čaká.

Nové technológie, konkrétne kontinuálny monitoring glykémií pomocou glukózových senzorov (Continuous Glucose Monitoring – CGM) a najmä ich interaktívne prepojenie s novou generáciou inzulínových púmp vo forme pokročilého uzavretého okruhu (Advanced Hybrid Closed-Loop system – AHCL) za asistencie umelej inteligencie nás v posledných rokoch sprevádza v stále intenzívnejšej miere. Vo všeobecnosti je akceptovaný názor, široko podporený evidence based medicínou (EBM), že pri prechode na CGM bez zmeny formy liečby diabetu 1. typu dochádza k zlepšeniu metabolickej kompenzácie a v prípade AHCL je výrazné zlepšenie podmienené percentom času strávenom na CGM.

AHCL-systémy predstavujú najmodernejší a najefektívnejší spôsob liečby diabetu 1. typu s jednoznačne preukázaným benefitom na zlepšenie glykemickkej kompenzácie a redukciu výskytu hypoglykémii. CGM je integrálnou súčasťou AHCL-systémov a pri absencii CGM-technológie sú tieto systémy nefunkčné, resp. je ich funkcia redukovaná len do jednoduchého dávkovača inzulínu. Uvedené je oficiálnou platformou SDS, ktorá vyvíja dlhodobú, žiaľ neúspešnú, snahu o zvýšenie časového pokrytia CGM u našich dospelých diabetikov 1. typu, ktoré patrí medzi najnižšie v celej Európskej únii.

Sú kladené vysoké nároky na technický a medicínsky manažment v zmysle zdieľania dát zo senzora/pumpy a najmä ich prehľadnej analýzy s následným odporúčaním pre pacienta. Práca s novými modernými technológiami je časovo náročná, vyžaduje si trpezlivosť, kontinuálne vzdelávanie a nabieranie skúseností, ktoré získavame aj cestou vzájomnej komunikácie s diabetikmi. Dospel som k presvedčeniu, že využívanie CGM a najmä AHCL u našich pacientov nám poskytuje také detaily z ich bežného života (stravovanie, pohyb, stresové zaťaženie, spánkový režim), že naše vzájomné vzťahy sa stávajú oveľa dôvernejšie, a tým často aj priateľskejšie. Priamo vstupujeme do ich „kuchyne“ a nie nadarmo niektorí z nich túto novú informačnú platformu nazývajú „detektorom lži“. Áno, senzory lekárom a najmä pacientom dávajú priestor vidieť a pochopiť procesy, ktoré nám zostávali doposiaľ skryté a nevedeli sme ich ovplyvniť.

Sme svedkami revolúcie v modernej diabetológii a môžeme s radosťou konštatovať, že CGM a AHCL sú v našich diabetologických ambulanciách široko akceptované a stávajú sa štandardom liečby o diabetikov 1. typu. Najmä hybridné uzavreté okruhy predstavujú pre pacientov výrazné zlepšenie kvality ich života, rodinného aj pracovného, eliminujú hypoglykémie a významne znižujú riziko akútnych a chronických komplikácií.

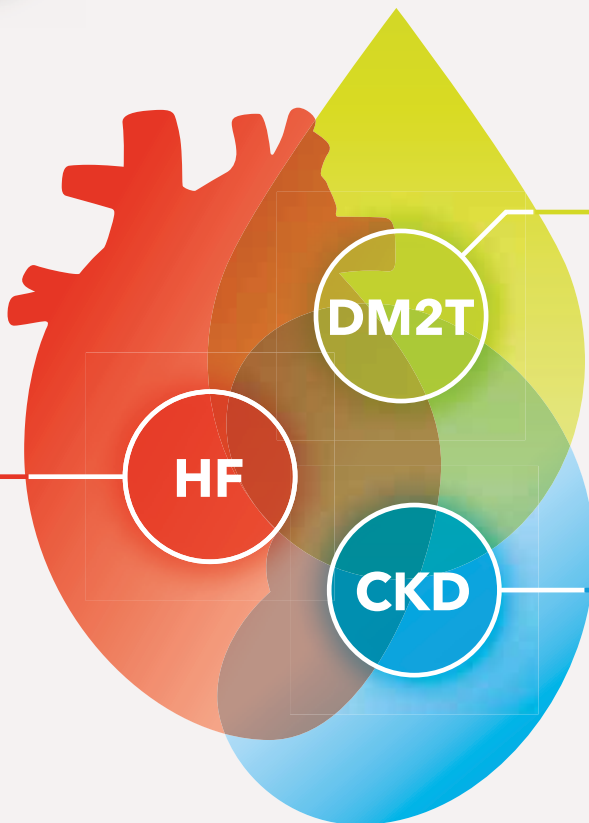
Prajem vám príjemné čítanie a verím, že toto nové číslo bude pre vás odborným obohatením a inšpiráciou.

S priateľským pozdravom,

Radovan Plášil

**3 v 1<sup>1\*</sup>**

**Signifikantne  
redukuje  
mortalitu  
a zlepšuje  
kvalitu života  
naprieč EF<sup>1,3</sup>**



**Lieči DM2T,  
chráni srdce  
a obličky<sup>1</sup>**

**Spomaľuje  
progresiu CKD  
a signifikantne  
znižuje celkovú  
mortalitu  
u pacientov  
s CKD<sup>1,4</sup>**

**Liek Forxiga je možné indikovať u pacientov s eGFR  $\geq$  25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
pri všetkých indikáciách bez limitu pre vysadenie<sup>1</sup>**

\* Forxiga je indikovaná: - na liečbu dospelých pacientov pri nedostatočnej kontrole diabetes mellitus 2. typu ako prídavná liečba k diéte a k fyzickej aktivite, - dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického srdcového zlyhávania, - na liečbu chronickej choroby obličiek.

DM2T-diabetes mellitus 2. typu; CKD-chronická choroba obličiek; HFrEF-srdcové zlyhávanie so zníženou ejectionou frakciou; eGFR-odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie; HF - srdcové zlyhávanie.

Liek Forxiga je možné indikovať pri všetkých indikáciách pri eGFR  $\geq$  25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacientov s diabetom je účinnosť dapagliflozínu na zníženie glykémie redukovaná, pokiaľ je rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) < 45 ml/min, ak teda eGFR klesne pod 45 ml/min, je potrebné u týchto pacientov zvážiť eventuálne pridanie ďalšej antidiabetickej liečby.

**Referencie:** **1.** SPC lieku Forxiga, dostupné na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk). **2.** Zoznam kategorizovaných liekov, dostupný na: [www.health.gov.sk](http://www.health.gov.sk). **3.** Jhund PS et al. Nat Med. 2022; 28(9):1956-1964. **4.** Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020; 383:1436-1446.

#### **INFORMÁCIA O LIEKU FORXIGA 10 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**TÁTO INFORMÁCIA O LIEKU JE URČENÁ OSOBÁM OPRÁVNENÝM PREDPISOVAŤ LIEKY A OSOBÁM OPRÁVNENÝM VYDÁVAŤ LIEKY. VÝDAJ LIEKU JE VIAZANÝ NA LEKÁRSKY PREDPIS S OBMEDZENÍM PREDPISOVANIA. PRED PREDPISANÍM SI PROSÍM PREŠTUDUJTE INFORMÁCIU O LIEKU.**

Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku dostupnom na adrese: AstraZeneca AB o.z., Nivy Tower, Mlynské nivy 5, 821 09 Bratislava, na stránke [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_sk.pdf) alebo ju získate po oskosení tohto QR kódu:



# Obsah

## editoriál

### Editoriál |

Editorial |

R. Plášil

3

## prehľadové práce

### Skúsenosti s manažmentom pacientov s extrémnou obezitou – 2. časť |

Experience with the management of patients with extreme obesity – Part 2 |

A. Penesová

9

### Tirzepatid – duálny inkretínový agonista v manažmente diabetes mellitus 2. typu: prehľad dôkazov zo štúdií SURPASS |

Tirzepatide – a dual incretin agonist in the management of type 2 diabetes mellitus: a review of evidence from the SURPASS trials |

I. Dravecká

16

### Účinnosť a bezpečnosť kanagliflozínu – krátky prehľad výsledkov relevantných klinických štúdií (metaanalýz a sieťových analýz) |

Efficacy and safety of canagliflozin – a brief overview of the results of relevant clinical studies (meta-analyses and network analyses) |

Z. Schroner

23

### Fyzická aktivita s hybridným uzavřeným okruhem |

Physical activity with a hybrid closed-loop system |

E. Horová, E. Zadáková

26

### Adiktívny potenciál a neurobiologické mechanizmy sprevádzajúce konzumáciu hyperpalatibilných potravín: Existuje závislosť na jedle? |

The addictive potential and the neurobiological mechanisms underlying the consumption of hyperpalatable foods: Does food addiction exist? |

E. Klanduchová

31

### Mierna autonómna nadprodukcia kortizolu z pohľadu diabetológa |

Mild autonomous cortisol secretion from a diabetologist's point of view |

J. Lacka, B. Lacková

37

### Ako dnes postupovať s primárnou prevenciou kardiovaskulárneho ochorenia – údaje dotýkajúce sa žien |

How should we proceed today with primary prevention of cardiovascular disease – data affects women |

J. Murín

42

## kazuistiky

### Pacienti s DM2T bez prítomného KVO, ale už s prítomnými rizikovými KV-faktormi: kazuistiky |

Patients with T2DM without present CVD but with already present risk CV-factors: case reports |

V. Mokrý, M. Masarovičová, Z. Schroner

47



Teraz aj  
s preukázanými  
výhodami pre  
obličky<sup>2</sup>



Pre dospelých  
pacientov  
s ochorením DM2<sup>1</sup>

# Ochranný účinnok lieku Ozempic®

Jediný GLP-1 analóg  
s preukázanými výhodami\*  
u širokého spektra  
pacientov s DM2<sup>1-3†</sup>



**ÚČINNÁ GLYKEMICKÁ KONTROLA  
A VÝZNAMNÉ ZNÍŽENIE TELESNEJ  
HMOTNOSTI** <sup>1,4,5</sup>



**PREUKÁZANÉ ZNÍŽENIE RIZIKA  
VZNIKU KV A OBLIČKOVÝCH  
PRÍHOD.** <sup>1-3\*</sup>



**VÝZNAMNÉ ZNÍŽENIE ÚMRTIA  
ZO VŠETKÝCH PRÍČIN.** <sup>2\*</sup>

\* Výhody zahŕňajú preukázané zníženie rizika kardiovaskulárnych a obličkových príhod. Kardiovaskulárne udalosti = Výsledky zo štúdie SUSTAIN 6, platia pre Ozempic® 0,5 mg a 1 mg plus štandardná liečba v porovnaní s placebom a štandardnou liečbou u dospelých s DM2T, ktorí majú vysoké kardiovaskulárne riziko alebo preukázané ASKVO.<sup>3</sup> Obličkové príhody (a smrť zo všetkých príčin) = Výsledky štúdie FLOW: Zložené primárne koncové ukazovatele: pokles eGFR ( $\geq 50\%$ ), zlyhanie obličiek alebo smrť v dôsledku obličkových alebo KV príčin u dospelých s DM2T a CKD. Ozempic® preukázal 24 % relatívne zníženie rizika v porovnaní s placebom (4,5 % absolútne zníženie rizika), keď boli oboje pridané k štandardnej liečbe. Úmrtie zo všetkých príčin bolo sekundárnym potvrdzujúcim koncovým ukazovateľom; Ozempic® preukázala 20 % významné relatívne zníženie rizika (3,0 % absolútne zníženie rizika) v porovnaní s placebom. Medán sledovania bol 3,4 roka.<sup>2</sup>

† Pacienti s DM2T, DM2T+ KVO a DM2T+ CKD <sup>1-5</sup>

‡ Výsledky sa vzťahujú na Ozempic® v štúdiách SUSTAIN, ktoré zahŕňali placebo, sitagliptín, dulaglutid, exenatid ER, inzulín glargin, canagliflozín a liraglutid. <sup>1,4,5,7,8</sup> SUSTAIN 4: Priemerná zmena HbA1c v 30. týždni (+ MET  $\pm$  SU), východisková hodnota 8,2 % (n= 1089): -1,2 % Ozempic® 0,5 mg (n = 362), (P<0,0001) a -1,6 % Ozempic® 1 mg (n = 360), (P<0,0001) oproti -0,8 % titrovanej inzulínu glargin v štúdiu (n = 360). <sup>1,7</sup> SUSTAIN 7: Priemerná zmena HbA1c v 40. týždni (+ MET), východisková hodnota 8,2 % (n= 1201): -1,5 % Ozempic® 0,5 mg (n = 301) oproti -1,1 % dulaglutidu 0,75 mg (n = 299), (P<0,0001); -1,8 % Ozempic® 1 mg (n = 300) oproti -1,4 % dulaglutidu 1,5 mg (n = 299), (P<0,0001).<sup>1,8</sup> § Ozempic® je indikovaný na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovanou DM2T ako doplnok k diéte a cvičeniu.<sup>1</sup>

ASKVO=aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie, CKD=Chronické ochorenie obličiek (z angl. chronic kidney disease), DM2T=Diabetes mellitus 2. typu, GLP-1 = Agonisty GLP-1 receptorov, KV=kardiovaskulárny, KVO=kardiovaskulárne ochorenie, MET=metformín, SU=sulfonylurea

**Referencie:** **1.** Súhrn charakteristických vlastností lieku Ozempic®, december 2024 **2.** Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024 and Supplementary Appendix. doi:10.1056/NEJMoa2403347. **3.** Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844 and Supplementary Appendix. doi:10.1056/NEJMoa1607141 **4.** Capenhorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100–109. doi:10.1016/j.diabet.2019.101117 **5.** Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):834–844. doi:10.1016/S2213-8587(19)30311-0 **6.** Data on file, IQVIA-MIDAS claim letter September 2024 **7.** Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355–366. doi:10.1016/S2213-8587(17)30085-2 **8.** Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. SUSTAIN 7 Investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275–286. doi:10.1016/S2213-8587(18)30024-X.

SV25OZM00004, Dátum prípravky: Január 2025



Materiál je určený pre odbornú verejnosť. Liek Ozempic® je viazaný na lekárske predpis.

Aktuálne SPC lieku Ozempic® sa Vám zobrazí po načítaní QR kódu.



RAZ TÝŽDENNE  
**OZEMPIC®**  
injekcia semaglutidu

## aktuality

**Metformín XR – možné príčiny intolerancie |**  
 Metformin XR – possible causes of intolerance |  
 Z. Schroner 51

**20 rokov Diabetologického edukačného centra v Martine |**  
 20 years of the Diabetology Education Center in Martin |  
 A. Bukovská 52

## správy z odborných podujatí

**7. celoslovenské sympóziu SDS: Kam sa posúvame s technológiami v diabetológii na Slovensku |**  
 7<sup>th</sup> National SDS Symposium: Where are we moving with technology in diabetes in Slovakia |  
 V. Doničová 55

**Interdisciplinárny dialóg o liečbe kardiometabolického syndrómu (31. 1. – 1. 2. 2025, Bratislava): správa |**  
 Interdisciplinary Dialogue on the Treatment of Cardio-metabolic Syndrome (31 January – 1 February 2025, Bratislava): report |  
 Z. Schroner 59

**18. ročník kongresu ATTD, Amsterdam, 19.–22. marca 2025 |**  
 Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Amsterdam, 19–22 March 2025 |  
 A. Ilavská 64

## osobnosti slovenskej ambulantnej diabetológie

**MUDr. Michaela Važanová – portrét ambulantnej diabetologičky** 66

**MUDr. Viliam Vaník – portrét ambulantného diabetóga** 67

## Errata et corrigenda

**Diab Obez 2024; 24(48): s. 113 a s. 134** 58

Toto vydanie časopisu podporili spoločnosti



# Skúsenosti s manažmentom pacientov s extrémnou obezitou – 2. časť

## Experience with the management of patients with extreme obesity – Part 2

Adela Penesová<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy Adia-Mar s.r.o., Bratislava

<sup>2</sup>Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Bratislava

<sup>3</sup>Katedra biologických a lekárskech vied, Fakulta telesnej výchovy a športu UK v Bratislave

### Súhrn

Najčastejšou endokrinopatiou asociovanou s obezitou u žien je hyperandrogenizmus často asociovaný so syndrómom polycystických ovárií (PCOS), zatiaľ čo u mužov sa často objavuje hypogonadizmus. U žien sa obezita podieľa na patogenéze PCOS a približne 40–70 % pacientiek s PCOS má nadváhu alebo obezitu. Podľa systematického prehľadu a metaanalýzy Calderóna et al (2016) je u mužov s obezitou súhrnná prevalencia hypogonadizmu až 45,0–57,5 %. Najčastejšie ide o sekundárny hypogonadizmus asociovaný s obezitou mužov (MOSH). Zatiaľ čo prevalencia subklinickej hypotyreózy je okolo 14,0 %, hyperkortizolizmus sa vyskytuje len v 0,9 % prípadov. U oboch pohlaví zohrávajú androgény dôležitú úlohu pri distribúcii telesného tuku. Nízky podiel testosterónu u mužov a vysoký podiel voľného testosterónu u žien prispievajú k rozvoju metabolických komplikácií. Nadváha a obezita pred graviditou sú kľúčovými modifikovateľnými rizikovými faktormi pre vznik nežiaducich dopadov na priebeh tehotenstva (Adverse Pregnancy Outcomes – APO). Ročne sa celosvetovo vyskytne takmer 39 miliónov tehotenstiev komplikovaných obezitou. Nadváha a obezita pred graviditou sú kľúčovými modifikovateľnými rizikovými faktormi pre vznik nežiaducich dopadov na priebeh tehotenstva i na dieťa.

**Kľúčové slová:** Cushingov syndróm – extrémna obezita – gravidita – hyperandrogenizmus – hypogonadizmus – hypotyreóza – syndróm polycystických ovárií

### Summary

The most common obesity-associated endocrinopathy in women is hyperandrogenism, often associated with polycystic ovary syndrome (PCOS), while hypogonadism is often found in men. In women, obesity is implicated in the pathogenesis of PCOS, and approximately 40–70% of patients with PCOS are overweight or obese. According to a systematic review and meta-analysis by Calderón et al (2016), the cumulative prevalence of hypogonadism in obese men is as high as 45.0–57.5%. Most commonly, this is secondary to male obesity-associated hypogonadism (MOSH). While the prevalence of subclinical hypothyroidism is about 14.0%, hypercortisolism is found in only 0.9% of cases. In both sexes, androgens play an important role in the distribution of body fat. Low testosterone in men and high free testosterone in women contribute to the development of metabolic complications. Overweight and obesity before pregnancy are key modifiable risk factors for the development of Adverse Pregnancy Outcomes (APO). Nearly 39 million pregnancies complicated by obesity occur annually worldwide. Pre-pregnancy overweight and obesity are key modifiable risk factors for the development of adverse pregnancy outcomes and for the baby.

**Keywords:** Cushing's syndrome – extreme obesity – gravidity – hyperandrogenism – hypogonadism – hypothyreosis – polycystic ovary syndrome

✉ doc. MUDr. Adela Penesová, PhD. | adela.penesova@savba.sk | www.bmc.sav.sk

Doručené do redakcie | Received 2. 12. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 2. 4. 2025

## Úvod

Obezita môže byť asociovaná s viacerými endokrinnými zmenami/poruchami, vrátane diabetes mellitus 2. typu (DM2T), Cushingovho syndrómu, hypotyreózy, syndrómu polycystických ovárií (PolyCystic Ovary Syndrome – PCOS) a nedostatku rastového hormónu [44]. Mechanizmy, ktoré sú základom rozvoja obezity, sa líšia v závislosti od abnormalít endokrinných funkcií. Primárne účinky inzulínu, glukokortikoidov (GK), hormónov štítnej žľazy a rastového hormónu sú asociované s energetickým metabolizmom v pečeni, svaloch, tukovom tkanive a iných tkanivách. Avšak len málokedy sú endokrinné poruchy príčinou obezity. Vtedy hovoríme o **sekundárnej obezite**. Oveľa častejšia je prevalencia **primárnej obezity**, ktorá je multifaktoriálne podmienená.

Podľa systematického prehľadu a metaanalýzy je u mužov s obezitou súhrnná prevalencia hypogonadizmu až 45,0–57,5 % [43]. Prevalencia subklinickej hypotyreózy je okolo 14,0 %, zatiaľ čo hyperkortizolizmus sa vyskytuje len v 0,9 % prípadov. Približne 40–70 % pacientiek so PCOS má nadváhu alebo obezitu, ide teda o najčastejšiu s obezitou asociovanú endokrinopatiu, pre ktorú je typický **hyperandrogenizmus** [45]. U mužov s obezitou je najčastejšou u endokrinopatiou **hypogonadizmus**. U oboch pohlaví zohrávajú androgény dôležitú úlohu pri distribúcii telesného tuku [46]. Nízka hladina testosterónu u mužov a vysoký podiel voľného testosterónu u žien prispievajú k rozvoju metabolického syndrómu (MetSyn), čo je výrazné aj u mužov s hypogonadizmom [47].

## Hypogonadizmus u mužov

Muži s obezitou vykazujú progresívny pokles hladín testosterónu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou [48]. Znížená syntéza globulínu viažuceho pohlavné hormóny (Sex-Hormone Binding Globulin – SHBG) a nižšie hladiny hormónov v cirkulujúcej krvi predstavujú spoločný mechanizmus zodpovedný za sekundárny hypogonadizmus u mužov (Male Obesity-associated Secondary Hypogonadism – MOSH) [49]. Medzi ďalšie faktory, ktoré potenciálne ovplyvňujú rozdiely v hladinách androgénov, patrí zmena sekrécie gonadotropínov, estrogénov, osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky, leptínu, androgénnych receptorov, špecifických steroidogénnych enzýmov v periférnych tkanivách a prípadne grelínu [48,49].

Patofyziologické mechanizmy MOSH sú veľmi komplexné. Zahŕňajú zvýšenie hladín leptínu, inzulínu, prozápalových cytokínov a zvýšenú konverziu testosterónu na estrogén v tukovom tkanive enzýmom alfa-reduk-táza [50]. To môže viesť k funkčnému hypogonadotropnému hypogonadizmu, pri ktorom je defekt prítomný

aj na úrovni hypotalamu, miesto uvoľňovania gonadotropínu (GnRH) [43,49,50]. Výsledný hypogonadizmus môže sám osebe zhoršiť obezitu, čo vytvára bludný kruh. Zníženie telesnej hmotnosti je spojené so zvýšením hladín viazaného aj neviazaného testosterónu. Normalizácia pohlavných hormónov v dôsledku stratennej hmotnosti môže byť mechanizmom, ktorý prispieva k priaznivým účinkom bariatrickej chirurgickej operácie pri extrémnej obezite [51].

Len u 0,6 % zdravých mužov alebo 0,4 % mužov s normálnou hmotnosťou sa vyvinul funkčný hypogonadizmus, čo naznačuje, že sa zvyčajne vyvíja u mužov s obezitou a súvisiacimi komorbiditami [52,53]. **MOSH predstavuje endokrinnú dysfunkciu s udávanou prevalenciou 30–45 % u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou obezitou** [50]. Prevalencia hypogonadizmu u mužov s obezitou je vyššia v prítomnosti DM2T a iných komorbidít [43,52].

MOSH sa vyznačuje rôznymi znakmi a symptómami, ako sú sexuálna dysfunkcia, depresia, únava, zvýšené množstvo tukovej hmoty v tele a znížená kostná denzita, čo negatívne ovplyvňuje zdravie pacientov. Hormonálne abnormality charakterizujúce MOSH zahŕňajú zníženie plazmatických hladín voľného a celkového testosterónu, spolu so zníženým SHBG a zvýšenými plazmatickými hladinami estradiolu [54,55]. Hodnoty gonadotropínov sú v tejto situácii zvyčajne neprimerane nízke alebo normálne, čo pripomína hypogonadotropný hypogonadizmus. U menšieho percenta pacientov s MetSyn môžu byť pozorované vyššie hladiny gonadotropínov [56]. U mužov s funkčným hypogonadizmom sa bežne vyskytujú nešpecifické symptómy a mierne znížené hladiny testosterónu [49,50,57].

V štúdií **Kort et al (2006)** [58] sa ukázala negatívna korelácia medzi ich BMI a počtom pohyblivých spermíí. Počet pohyblivých spermíí v skupinách s rôznym BMI bol u mužov s normálnou hmotnosťou 18,6 miliónov pohyblivých spermíí, u mužov s nadváhou 3,6 miliónov pohyblivých spermíí a u obéznych mužov len 0,7 miliónov pohyblivých spermíí v 1 ml. Výsledky štúdie **Darand et al (2023)** [59] u neplodných mužov naznačujú, že obezita (najmä abdominálna) a viscerálny tuk boli inverzne asociované s normálnou morfológiou spermíí.

Dôsledkom hypogonadizmu vznikajú aj funkčné poruchy, ako je **erektilná dysfunkcia** (ED).

Treba mať na pamäti, že ED je nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení (KVO) [60–62]. V štúdií **Molina, Vega et al (2020)** [63] pacienti s ED vykazovali vyšší BMI, obvod pása, počet zložiek metabolického syndrómu, inzulínovú rezistenciu a nepriaznivejšiu telesnú stavbu ako osoby bez ED. Multivariačná logistická regresná analýza ukázala odds ratio (OR) 2,602 pre 3. stupeň obezity (BMI  $\geq$  40 kg m<sup>2</sup>), čo bol

nezávislý rizikový faktor ED [63]. V štúdií Fillo et al (2012) [64] zo Slovenska malo 73 % mužov starších ako 40 rokov s abdominálnou obezitou určitý stupeň ED. V inej štúdií malo 79 % mužov s ED BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> a obézni muži (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) mali 3-krát vyššie riziko ED ako bežná populácia [65]. Okrem toho je stupeň ED u obéznych pacientov závažnejší ako u neobéznych pacientov, čo vedie k zvýšenej refraktérnej frekvencii na inhibítory fosfodiesterázy 5 u ťažko obéznych pacientov [66].

**Funkčný hypogonadotropný hypogonadizmus** môže byť spôsobený obezitou indukovanými zvýšenými hladinami leptínu, inzulínu, prozápalových cytokínov a estrogénov, pričom defekt sa nachádza na úrovni neurónov hypotalamického hormónu uvoľňujúceho gonadotropín [43,50]. Výsledný hypogonadizmus môže ďalej zhoršiť obezitu, čím sa vytvára tzv. circulus vitiosus. **Testosterón** je druhý najdôležitejší anabolický hormón, hneď po inzulíne; avšak inzulínová rezistencia (IR) bráni jeho správnej funkcii v tele. Nedostatok testosterónu môže spôsobiť zvýšenú adipogenézu a viscerálnu obezitu, čo dokazuje rýchly prírastok hmotnosti pozorovaný u mužov po androgénovej deprivatívnej terapii alebo chirurgickej kastrácii [50]. **Hypogonadizmus vyvolaný obezitou je zväčša reverzibilný, ak dôjde k značnému úbytku hmotnosti.** Opatrenia týkajúce sa životného štýlu tvoria základný kameň manažmentu, pretože môžu potenciálne zlepšiť symptómy nedostatku androgénov bez ohľadu na ich vplyv na hladiny testosterónu. **Úbytok hmotnosti dosiahnutý farmakologicky** pomocou liraglutidu [67] **alebo bariatrickým chirurgickým výkonom** viedol k zlepšeniu hladín testosterónu a gonadotropínov a bol schopný zvrátiť hypogonadotropný hypogonadizmus spôsobený obezitou [68,51]. Ak tieto opatrenia a výrazná redukcia hmotnosti nedokážu zmierniť symptómy a normalizovať hladiny testosterónu, môže sa u vhodne vybraných mužov zvážiť substitučná liečba testosterónom. Inhibítory aromatázy a selektívne modulátory estrogénových receptorov sa však neodporúčajú kvôli nedostatku konzistentných dôkazov [69]. Dôležitá je preto spolupráca s urológom a endokrinológom. Viaceré štúdie sledovali efekt takejto substitučnej liečby hypogonadizmu na telesné a metabolické parametre. Táto liečba môže znížiť množstvo celkového telesného tuku [53,50]; avšak zníženie viscerálneho tuku nebolo zaznamenané vo všetkých štúdiách. Substitučná terapia sa má predpisovať len pacientom s klinicky významnými príznakmi a trvalo nízkou hladinou testosterónu. Substitučná liečba hypogonadizmu by sa nemala rutinne predpisovať mužom s funkčným hypogonadizmom a nízkou hladinou testosterónu, kým klinický

prínos nepotvrdia dobre podložené klinické štúdie. Na skríning ED je možné využiť dotazník dostupný na webe [70] (<https://www.andropauza.sk/denniky/dotaznik-sexualneho-zdravia-muza/>).

## Syndróm polycystických ovárií

U žien s extrémnou obezitou (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) sa **syndróm polycystických ovárií** (PCOS) vyskytuje až > 25 % prípadov [71]. PCOS sa prejavuje problémami s plodnosťou a nepravidelnosťami menštruačného cyklu, ako sú hypermenorea a metrorágia. V extrémnych prípadoch môže nepravidelnosť trvať aj niekoľko mesiacov, niekedy až 2 roky, čo môže viesť k anémii.

Navyše, až 50–90 % žien s PCOS trpí inzulínovou rezistenciou (IR) a metabolickým syndrómom [72,71]. Predpokladá sa, že PCOS je výsledkom **funkčného ováriálneho hyperandrogenizmu** (FOH) spôsobeného dysreguláciou sekrécie androgénov, pričom je definovaný ako hyperandrogénna oligoanovulácia [73]. Dve tretiny prípadov PCOS sú charakterizované FOH s hyperreaktivitou 17-hydroxyprogesterónu na stimuláciu gonadotropínom, zatiaľ čo ďalšie prípady vykazujú FOH s detekovateľným zvýšením hladín testosterónu po potlačení produkcie androgénov z nadobličiek. Izolovaný funkčný adrenálny hyperandrogenizmus sa vyskytuje asi v 3 % prípadov [74]. Zvyšné prípady, najmä u žien s obezitou, môžu byť klasifikované ako atypický PCOS, pretože nevykazujú abnormality v steroidnej sekrécii. Približne polovica žien s normálnou morfológiou polycystických ovárií má subklinické steroidogénne defekty súvisiace s FOH.

MetSyn súvisiaci s obezitou alebo IR sa vyskytuje u približne polovice pacientiek s PCOS, pričom kompenzačný hyperinzulinizmus môže ďalej zhoršiť hyperandrogenizmus [73]. PCOS sa rozvíja v dôsledku kombinácie genetických a environmentálnych faktorov – medzi dedičné faktory patrí hyperandrogenémia, IR a defekty sekrécie inzulínu, zatiaľ čo environmentálne faktory zahŕňajú prenatálnu expozíciu androgénom a slabý rast plodu; hlavným postnatálnym faktorom je získaná obezita [73]. Táto rozmanitosť patofyziologických dráh naznačuje multifaktoriálnu povahu a heterogenitu syndrómu. Na optimalizáciu korekcie hladín androgénov, ovulácie a metabolickej homeostázy je potrebný ďalší výskum príčin PCOS. Redukcia hmotnosti však zostáva základnou súčasťou liečby u pacientiek s obezitou a PCOS. Už aj mierny úbytok hmotnosti (okolo 5 %) môže viesť k významným zlepšeniam reprodukčných, hormonálnych a metabolických parametrov asociovaných s PCOS [75].

## Obezita a gravidita

Nadhmotnosť a obezita pred graviditou sú kľúčovými modifikovateľnými rizikovými faktormi pre vznik nežiaducich dopadov na priebeh tehotenstva (Adverse Pregnancy Outcomes – APO) [76]. **Ročne sa celosvetovo vyskytne takmer 39 miliónov tehotenstiev komplikovaných obezitou**, pričom v niektorých krajinách je odhadovaná prevalencia nadhmotnosti a obezity v tehotenstve viac ako 60 % (Južná Afrika 64 %, Mexiko 65 %, USA 55–63 %) [77,78]. V Anglicku je kombinovaná prevalencia nadváhy a obezity 35 % medzi ženami vo veku 16–24 rokov, pričom medzi ženami vo veku 35–44 rokov sa zvyšuje na 61 %, čo naznačuje vysokú úroveň potenciálneho rizika u žien v reprodukčnom veku [79].

Je známe, že miera obezity v posledných 2–3 desaťročiach rýchlo stúpa a tehotenstvo čoraz viac komplikuje extrémna alebo super extrémna obezita. V Spojenom kráľovstve sa odhaduje, že približne 1 z 1 000 pôrodov pripadá na ženy s BMI > 50 kg/m<sup>2</sup> [80], zatiaľ čo v Austrálii bola zaznamenaná prevalencia superobezity 2,1 na 1 000 pôrodov [81]. Obezita zvyšuje pravdepodobnosť včasného potratu a riziko rekurentných potratov 1,47-násobne v porovnaní so ženami s normálnou hmotnosťou [82]. Hoci kauzálna príčina nie je úplne známa, jedna z hypotéz predpokladá vplyv nepriaznivého hormonálneho prostredia vedúceho k zníženej receptivite endometria, ako je stav subklinického zápalu [83].

V USA má 40 % tehotných žien nadváhu alebo obezitu, pričom > 50 % tehotných žien priberá počas tehotenstva viac, než je odporúčané podľa smerníc z roku 2009 vydaných Institute of Medicine (IOM) pre tehotenstvo a gestačný prírastok hmotnosti [84,85]. V niektorých oblastiach Perzského zálivu a na tichomorských ostrovoch dosiahla prevalencia obezity až 50 % [86]. Taktiež v krajinách ako Čína bola v roku 2010 miera nadhmotnosti 30,6 % a obezity 12 %, pričom tieto čísla naďalej rastú [87,88]. Tento trend možno pripísať zlému pochopeniu výživy počas tehotenstva, nesprávnej konzumácii výživových doplnkov, poklesu fyzickej aktivity a nadmernému priberaniu na hmotnosti počas tehotenstva [89].

Predchádzajúce štúdie ukázali, že obezita pred tehotenstvom a nadmerný **prírastok hmotnosti počas gravidity** (Gravidity Weight Gain – GWG) sú úzko spojené s nepriaznivými dopadmi na matku aj dieťa [90]. Obezita zvyšuje riziko materských a perinatálnych komplikácií, pričom riziká rastú so zvyšujúcim sa BMI. Odhaduje sa, že až 25 % všetkých tehotenských komplikácií možno pripísať práve obezite. Medzi najvýznamnejšie komplikácie patrí zvýšené riziko hypertenznej poruchy v tehotenstve (Gravidity Hyper-

tension – GHT) a preeklampsia, gestačný diabetes mellitus [90], makrosómia, nízka pôrodná hmotnosť (Low Birth Weight – LBW) a predčasný pôrod [91].

Hoci sa oficiálne zdravotné odporúčania pre tehotné ženy s obezitou môžu mierne líšiť, vo všetkých je zdôraznená úloha poradenstva v oblasti zdravej výživy, režimových opatrení a pohybu [92]. Tehotné ženy s obezitou majú byť sledované v rámci odbornej ambulancie pre rizikovú graviditu. **Štandardná klasifikácia obezity v gravidite neplatí**, pretože telesná hmotnosť ženy počas tehotenstva fyziologicky rastie. Veľká časť tohto nárastu pripadá na plod, placentu a plodovú vodu. Tehotné ženy preto rozdeľujeme na ženy s/bez obezity na základe BMI pred graviditou. Avšak presná interakcia príčina-následok je nejasná a súvislosť medzi GWG a APO zostáva kontroverzná [90,93]. Uvádza sa, že GWG nemá žiadnu koreláciu s gestačným diabetes mellitus (GDM). Na druhej strane sa GWG podieľa iba na 9 % absolútnej zmeny citlivosti na inzulín počas tehotenstva a nadmerný GWG v 1. trimestri bol asociovaný so zvýšeným rizikom GDM bez ohľadu na BMI pred otehotnením. Riziko makrosómie a narodenia dieťaťa s vyššou pôrodnou hmotnosťou na svoj gestačný vek bolo 2,65-krát a 2,70-krát vyššie u žien v skupine so strednou trajektóriou GWG a 3,53-krát a 4,36-krát vyššie u žien v skupine s rýchlou GWG; ženy v ostatných 3 skupinách mali nižšie riziko GDM ako ženy v skupine s extrémne pomalou trajektóriou GWG, ale v odds ratio (OR) neboli veľké rozdiely. Je pozoruhodné, že rôzne trajektórie GWG neovplyvnili riziko vzniku hypertenzie asociovej s graviditou [90,93].

**Prírastok hmotnosti počas gravidity by mal byť určený podľa predkoncepčného BMI**

Odporúčaný prírastok hmotnosti počas tehotenstva sa líši podľa závažnosti obezity. Pre ženy s BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> sa dokonca odporúčalo nezvyšovať hmotnosť [92]. Miernejší prírastok hmotnosti počas gravidity u žien s obezitou bol asociovaný so zníženým rizikom komplikácií počas tehotenstva, ako je pre-

**Tab | Odporúčaný prírastok hmotnosti počas gravidity podľa BMI pred graviditou.**  
Upravené podľa [92]

BMI pred graviditou (kg/m <sup>2</sup> )	prírastok hmotnosti počas 2. a 3. trimestra (kg/týždeň)	celkový prírastok hmotnosti za graviditu (kg)
< 18,5	0,5	12,5–18
18,5–24,5	0,40	10,5–16
25,0–29,9	0,30	7,0–11,0
30,0–34,9	0,20	5,0–9,0

eklampsia a riziko cisárskeho rezu. Ženy s obezitou, ktoré pribrali 2,7–6,4 kg, mali podobný rast plodu, perinatálne a neonatálne výsledky a menšiu retenciu popôrodnej hmotnosti ako ženy s obezitou, ktoré pribrali v rámci aktuálne odporúčaného rozsahu (tab) [92,94]. Pre tehotnú ženu s obezitou, ktorá priberá menej, ako je odporúčané, ale má primerane rastúci plod, neexistujú dôkazy o tom, že podpora zvýšeného prírastku hmotnosti v súlade so súčasnými smernicami zlepšila stav matky, alebo výsledky plodu. U žien s extrémnou obezitou môže redukcia hmotnosti počas gravidity zvýšiť riziko nepriaznivých následkov pre novorodenca, ako je nízka pôrodná hmotnosť [92,94]. Je preto dôležité zabrániť tvorbe ketolátok, ktoré môžu zvyšovať riziko nižšieho IQ dieťaťa. Preto sa ženám s obezitou odporúča monitorovať prítomnosť ketolátok v moči [95].

Ako bolo spomenuté, najvyššie riziko komplikácií majú ženy, u ktorých bola obezita prítomná už pred graviditou. Aj pre deti týchto žien to znamená zvýšené riziko vzniku obezity v detstve a dospelosti [96]. Maternálna obezita vplyva na dlhodobú prognózu detí matiek s obezitou aj cestou epigenetických zmien, ktoré sú príčinou hyperglykémie, hyperinzulínémie, dyslipidémie a zvýšených hladín cirkulujúcich cytokínov v krvnom obehú plodu. In utero vzniknuté zmeny v metabolickom naprogramovaní plodu nakoniec môžu vyústiť do prechodných alebo trvalých zdravotných problémov u dospelého jedinca (tzv. Barkerova hypotéza) [97,98].

Platí však aj opačný efekt: **hladovanie, najmä počas 1. trimestra** prispieva k väčšej miere nadváhy a obezity v dospelosti, ako to ukázala známa holandská štúdia (Dutch study) [99,100]. Výživa v Holandsku bola primeraná do októbra 1944; nacisti však krajinu obsadili a po tomto dátume prerušili dodávky potravín. Do novembra 1944 oficiálne dávky klesli pod 1 000 kcal na deň a do apríla 1945 dokonca na 500 kcal za deň. Bolo známe, že hladomor ovplyvnil plodnosť, GWG, krvný tlak matky aj pôrodnú hmotnosť novorodencov. Stein et al [100] ďalej skúmali vzťah medzi prenatalným vystavením hladomoru a záznamami o odvode > 400 000 18-ročných mužov, pričom expozícia hladomoru bola určená podľa dátumu a miesta narodenia. Výsledky neukázali žiadny vplyv na skóre IQ, ale u mužov vystavených hladomoru v 1. trimestri sa miera obezity zdvojnásobila [101]. Obmedzením tejto štúdie však bolo, že zahrnula iba 18-ročných ľudí, ktorí boli príliš mladí na prejavy chronických degeneratívnych stavov typických pre neskoršie obdobia života. Podobné výskumy sa realizovali aj na populáciách vystavených hladomoru počas obliehania Leningradu a vo Fínsku počas II. svetovej vojny [102,103]. V týchto

prípadoch však bola úmrtnosť veľmi vysoká, čo znamená, že mohli prežiť iba jedinci so silnejším zdravím [104]. Vo Fínsku dosahovala detská úmrtnosť až 40 % [103], čo otvára otázku možného skreslenia efektov „vystavenia plodu“ v dôsledku tejto selekcie.

## Ďalšie endokrinné ochorenia

S obezitou súvisí niekoľko ďalších endokrinných chorôb a porúch, vrátane DM2T, hypotyreózy, Cushingovho syndrómu či nedostatku rastového hormónu [44].

### Hypotyreóza

Prevalencia hypotyreózy v Európe je približne 0,2 % až 5,3 %, pričom v USA dosahuje hodnoty až okolo 11,7 % [105]. Prírastok hmotnosti pri hypotyreóze sa pripisuje viacerým faktorom, ako je zvýšená akumulácia tuku v dôsledku zníženého výdaja energie a menšej fyzickej aktivity, retencia vody a akumulácia glykozaminoglykánov v rôznych tkanivách [106]. Na rozdiel od všeobecného názoru je prírastok hmotnosti spojený s hypotyreózou len minimálny, zvyčajne menej ako 10 %. Nadmerný prírastok hmotnosti preto nie je priamo spôsobený hypotyreózou. Viaceré štúdie tiež zistili pozitívnu koreláciu medzi tyreostimulačným hormónom (TSH) a BMI [107,108]. Ďalšie štúdie popísali prítomnosť malých variácií tyroidálnych hormónov, dokonca aj v normálnom rozmedzí, ktoré môžu mať úlohu pri priberaní na hmotnosti [109,110]. Naopak, iné štúdie predpokladali, že zmeny tyroidálnych hormónov asociovaných s obezitou sú skôr výsledkom priberania než jeho príčinou. Predpokladá sa, že zvýšenie TSH u jedincov s obezitou (pri absencii autoimunitného ochorenia štítnej žľazy) nie je primárnym etiologickým faktorom prírastku hmotnosti, ale je pravdepodobnejšie dôsledkom nadmernej hmotnosti. Tento stav by sa mal odlišiť od autoimunitnej subklinickej hypotyreózy [106]. Zatiaľ však žiadne štúdie priamo nepreukázali benefit skríningu hypotyreózy pri obezite. Normálne hodnoty TSH sú 0,5–5 mIU/l. V gravidite je horná hranica TSH stanovená pre jednotlivé trimestre: obvykle pre 1. trimester je to 2,5 mIU/l, pre 2. trimester 3,0 mIU/l a pre 3. trimester 3,5 mIU/l [111]. **Sekundárny hypotyreoidizmus** predstavuje < 1 % všetkých hypotyreóz. Pri tomto stave je hodnota TSH nízka alebo normálna, zatiaľ čo hladina tyroxínu (fT4) je znížená. Trijódtyronín (fT3) obvykle zostáva na normálnych hodnotách vďaka stimulačnému efektu zvýšeného TSH na reziduálne tkanivo štítnej žľazy. Často ide o vplyv netyreoidálnych ochorení na hladiny fT3, ako sú nutričný a zápalový status, čo vedie k zníženej konverzii tyroxínu na T3, známej ako euthyroid sick syndrome [112,109]. Interpretácia hladín fT3 v súvislosti s obezitou by mala byť komplexná. Vyššie hladiny fT3 pozorované u pa-

cientov s obezitou v porovnaní so štíhlymi jedincami sú primárne dôsledkom rozdielov v nutričnom statuse [113].

### Subklinická hypotyreóza

Subklinická hypotyreóza (SHypo) je stav nedostatku hormónov štítnej žľazy, pri ktorom sú hladiny voľného tyroxínu na spodnej hranici normálneho referenčného rozmedzia, s následným zvýšením sérového TSH, ktorý je 5,0–10,0 mIU/l, tj. už mimo referenčného rozmedzia [113,114]. Avšak referenčné hodnoty TSH môžu byť nedostatočné na definovanie hypotyreózy u osôb s morbidnou obezitou [113]. SHypo sa vyvíja u 4–20 % dospeljej populácie a je častejšia v krajinách s nedostatkom jódu [115]. Približne 75 % pacientov so SHypo má koncentráciu TSH v sére medzi 4,5–6,9 mIU/l. Sérový TSH sa zvyčajne počas sledovania u pacientov s miernou SHypo normalizuje, a preto môže byť táto porucha reverzibilná a netreba ju liečiť u asymptomatických pacientov bez KV-rizikových faktorov a u netehotných žien. Asi 20 % dospelých pacientov so SHypo má strednú formu deficitu hormónov štítnej žľazy s koncentráciou TSH medzi 7,0–9,9 mIU/l. Len 5 % má závažnú dysfunkciu s koncentráciou TSH  $\geq$  10 mIU/l [115]. Stredne ťažká a ťažká SHypo boli spojené so zvýšeným rizikom progresie do zjavného ochorenia. U eutyroidných pacientov s extrémnou obezitou podporuje redukcia hmotnosti po bariatrickom chirurgickom zákroku významný pokles zvýšených hladín TSH [116]. Tento pokles TSH je progresívny v priebehu času po operácii a významne súvisí s nadmernou stratou BMI. Prevalencia autoimunitnej tyroiditídy v súvislosti s obezitou bola hlásená 12,4 % u detí a medzi 10–60 % u dospelých [117]. Tento nesúlad môže byť spôsobený faktormi, ako sú pohlavie, vek, menopauzálny stav, fajčenie, environmentálne faktory, príjem jódu a stupeň obezity.

### Cushingov syndróm

Cushingov syndróm (CS) je stav spôsobený nadbytkom kortizolu v tele (hyperkortizolizmus), čo môže byť dôsledkom napríklad adenómu alebo karcinómu nadobličky. Môže však byť spôsobený aj iatrogénne liečbou glukokortikoidmi. Výskyt je zriedkavý, za rok sa vyskytne približne 1 prípad na 500 000 obyvateľov [118]. U pacientov s Cushingovým syndrómom alebo chorobou sa vyskytuje abdominálna obezita, mesiačkovitá tvár, býčia šija, fialové strie na bruchu, hrudníku, stehnách, sekundárna hypertenzia, osteoporóza, sekundárny diabetes mellitus, depresívne stavy, u žien vo fertílno období aj poruchy menštruačného cyklu [119]. U mužov môže byť príznakom choroby zníženie libida, problémy s erekciou či s plodnosťou. U pacien-

tov s obezitou je toto ochorenie zriedkavé, pričom sa vyskytuje u 1–9 % pacientov a je asociovaný s hypertenziou, DM, centrálnou obezitou. Je však potrebné ho pri extrémnej obezite vylúčiť [120]. Zatiaľ čo 1 mg dexametazónový test (DST) je praktický skriningový test na detekciu CS s vysokou špecifickosťou pri obezite, počet zistených prípadov s CS zostáva relatívne nízky. Preto je rozumnejšie použiť tento test na skrining pacientov s fenotypom metabolicky v prípadoch tzv. „nezdravej“ obezity (UnHealthy obesity – UHO) než všetkých jedincov s obezitou [121,122].

### Literatúra

43. Calderón B, Gómez-Martín JM, Vega-Piñero B et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology* 2016; 4(1): 62–67. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/andr.12135>>.
44. Park HK, Ahima RS. Endocrine disorders associated with obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023; 90: 102394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102394>>.
45. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2500–2505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2725>>.
46. Wagner IV, Sahlin L, Savchuk I et al. Adipose Tissue is a Potential Source of Hyperandrogenism in Obese Female Rats. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26(7): 1161–1167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22198>>.
47. Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and the metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010; 1(5): 207–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2042018810390258>>.
48. Allan CA, McLachlan RI. Androgens and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17(3): 224–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e3283398ee2>>.
49. Fui MN, Dupuis P, Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl* 2014; 16(2): 223–231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/1008-682X.122365>>.
50. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism – Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *Eur Endocrinol* 2019; 15(2): 83–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.17925/EE.2019.15.2.83>>.
51. Machado FP, Rhoden EL, Pioner SR et al. Weight Loss Through Bariatric Surgery in Men Presents Beneficial Effects on Sexual Function, Symptoms of Testosterone Deficiency, and Hormonal Profile. *Sex Med* 2021; 9(4): 100400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100400>>.
52. Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9): 2643–2651. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2724>>.
53. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(3): R99–R116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0262>>.
54. Boonchaya-Anant P, Laichuthai N, Suwannasrisuk P et al. Changes in Testosterone Levels and Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Extremely Obese Men after Bariatric Surgery. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1416503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1416503>>.
55. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- $\alpha$  and GPER signalling. *Mol Cell En-*

- doocrinol 2012; 351(2): 269–278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.017>>.
56. Chughtai B, Lee RK, Te AE et al. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Curr Opin Urol* 2011; 21(6): 514–518. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOU.0b013e32834b8681>>.
57. Knoblovits P, Costanzo PR, Valzacchi GJ et al. Erectile dysfunction, obesity, insulin resistance, and their relationship with testosterone levels in eugonadal patients in an andrology clinic setting. *J Androl* 2010; 31(3): 263–270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2164/jandrol.109.007757>>.
58. Kort HI, Massey JB, Elsner CW et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006; 27(3): 450–452. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2164/jandrol.05124>>.
59. Darand M, Salimi Z, Ghorbani M et al. Obesity is associated with quality of sperm parameters in men with infertility: a cross-sectional study. *Reprod Health* 2023; 20(1): 134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12978-023-01664-2>>.
60. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6(1): 99–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903>>.
61. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2014; 65(5): 968–978. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.023>>.
62. De Leonardis F, Colalillo G, Finazzi Agrò E et al. Endothelial Dysfunction, Erectile Deficit and Cardiovascular Disease: An Overview of the Pathogenetic Links. *Biomedicines* 2022; 10(8): 1848. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10081848>>.
63. Molina-Vega M, Asenjo-Plaza M, Banderas-Donaire MJ et al. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in young non-diabetic obese men: results from a regional study. *Asian J Androl* 2020; 22(4): 372–378. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.4103/aja.aja\\_106\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/aja.aja_106_19)>.
64. Fillo J, Breza J, Levčíkova M et al. Occurrence of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome in patients with abdominal obesity. Where is a sufficient level of testosterone? *Int Urol Nephrol* 2012; 44(4): 1113–1120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-012-0132-1>>.
65. Kaya E, Sikka SC, Gur S. A comprehensive review of metabolic syndrome affecting erectile dysfunction. *J Sex Med* 2015; 12(4): 856–875. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12828>>.
66. Patel JP, Lee EH, Mena CI et al. Effects of metformin on endothelial health and erectile dysfunction. *Transl Androl Urol* 2017; 6(3): 556–565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/tau.2017.03.52>>.
67. Jensterle M, Podbregar A, Gorcar K et al. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect* 2019; 8(3): 195–202. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EC-18-0514>>.
68. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23(4): 390–408. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx012>>.
69. Awouters M, Vanderschueren D, Antonio L. Aromatase inhibitors and selective estrogen receptor modulators: Unconventional therapies for functional hypogonadism? *Andrology*; 8(6): 1590–1597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/andr.12725>>.
70. Andropauza.sk. Dotazník sexuálneho zdravia muža. Dostupné z WWW: <<https://www.andropauza.sk/denniky/dotaznik-sexualneho-zdravia-muza>>.
71. Kataoka J, Larsson I, Björkman S et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women with severe obesity – Effects of a structured weight loss program. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91(6): 750–758. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.14098>>.
72. Dubey P, Reddy S, Sharma K et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* 2024; 26(6): 483–495. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11886-024-02050-5>>.
73. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016; 37(5): 467–520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2015-1104>>.
74. Rasquin LI, Anastasopoulou C, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. [Updated 2022 Nov 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing 2025. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/>>.
75. Barber TM, Hanson P, Weickert MO et al. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13: 1179558119874042. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1179558119874042>>.
76. Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. *J Hum Nutr Diet* 2022; 35(2): 250–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12999>>.
77. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS One* 2018; 13(8): e0202183. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0202183>>.
78. Deputy NP, Dub B, Sharma AJ. Prevalence and Trends in Pre pregnancy Normal Weight – 48 States, New York City, and District of Columbia, 2011–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 66(5152): 1402–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm665152a3>>.
79. NHS. Statistics on obesity, physical activity and diet, England [Internet], 2020. Dostupné z WWW: <<https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/statistics-on-obesity-physical-activity-and-diet/england-2020>>.
80. Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P et al. Extreme Obesity in Pregnancy in the United Kingdom. *Obstet Gynecol* 2010; 115(5): 989–997. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181da8f09>>.
81. Sullivan EA, Dickinson JE, Vaughan GA et al. [Australasian Maternity Outcomes Surveillance System]. Maternal super-obesity and perinatal outcomes in Australia: a national population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0693-y>>.
82. Malasevskaia I, Sultana S, Hassan A et al. A 21st Century Epidemic: Obesity: And Its Impact on Pregnancy Loss. *Cureus* 2021; 13(1): e12417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.12417>>.
83. Lainez NM, Coss D. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology* 2019; 160(11): 2719–2736. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2019-00487>>.
84. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD et al. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016; 315(21): 2284. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.6458>>.
85. Santos S, Voerman E, Amiano P et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019; 126(8): 984–995. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15661>>.
86. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945): 766–781. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)>.
87. Su XJ, Huang SJ, Li X et al. Pre pregnancy Overweight and Obesity Are Associated with an Increased Risk of Preterm Birth in Chinese Women. *Obes Facts* 2020; 13(2): 237–244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000506688>>.
88. Song Z, Cheng Y, Li T, Fan Y et al. Effects of obesity indices/GDM on the pregnancy outcomes in Chinese women: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1029978. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1029978>>.

89. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol* 2015; 30(11): 1141–1152. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-015-0085-7>>.
90. Chuang Y, Huang L, Lee W et al. The association between weight gain at different stages of pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2022; 13(2): 359–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13648>>.
91. Kováčová A, Dókuš K. Vplyv preobezity a obezity na gynekologické ochoreni. *Forum Diab* 2023; 12(3): 85–90.
92. Siega-Riz AM, Bodnar LM, Stotland NE et al. The Current Understanding of Gestational Weight Gain Among Women with Obesity and the Need for Future Research. *NAM Perspect* 2020; 2020: 10.31478/202001a. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.31478/202001a>>.
93. Ma Z, Chu L, Zhang Z et al. Association of pre pregnancy body mass index and gestational weight gain trajectory with adverse pregnancy outcomes—a prospective cohort study in Shanghai. *BMJ Open* 2024; 14(4): e075269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075269>>.
94. Guo Y, Souza SCS, Bruce L et al. Risk related to gestational weight loss among individuals with obesity: a population-based cohort study. *Obesity (Silver Spring)* 2024; 32(12): 2376–2387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.24143>>.
95. Tanner HL, Nitert MD, Callaway LK et al. Ketones in Pregnancy: Why Is It Considered Necessary to Avoid Them and What Is the Evidence Behind Their Perceived Risk? *Diabetes Care* 2021; 44(1): 280–289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-2008>>. Erratum in: *Diabetes Care*. 2021; 44(6): 1456–1456. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-er06b>>.
96. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018; 391(10132): 1842–1852. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30312-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30312-X)>.
97. Barker D, Eriksson J, Forsén T et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31(6): 1235–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/31.6.1235>>.
98. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60(6): 506–519. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.506>>.
99. Ramirez D, Haas SA. Windows of Vulnerability: Consequences of Exposure Timing during the Dutch Hunger Winter. *Popul Dev Rev* 2022; 48(4): 959–989. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/padr.12513>>.
100. Stein Z, Susser M. The Dutch famine, 1944–1945, and the reproductive process. I. Effects on six indices at birth. *Pediatr Res* 1975; 9(2): 70–76. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-197502000-00003>>.
101. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in Young Men After Famine Exposure in Utero and Early Infancy. *N Engl J Med* 1976; 295(7): 349–353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197608122950701>>.
102. Stanner SA, Bulmer K, Andres C et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 1997; 315(7119): 1342–1348. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/Y10.1136/bmj.315.7119.1342>>.
103. Kannisto V, Christensen K, Vaupel JW. No Increased Mortality in Later Life for Cohorts Born during Famine. *Am J Epidemiol* 1997; 145(11): 987–994. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009067>>.
104. Tolkunova K, Usoltsev D, Moguchaia E et al. Transgenerational and intergenerational effects of early childhood famine exposure in the cohort of offspring of Leningrad Siege survivors. *Sci Rep* 2023; 13(1): 11188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-37119-8>>.
105. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther* 2019; 36(Suppl 2):S47-S58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-01080-8>>.
106. El Meligi AA, Ahmed RM, Shaltout I et al. Exploring obesity-related endocrine disorders beyond diabetes: a narrative review. *Egypt J Intern Med* 2024; 36: 90. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s43162-024-00358-w>>.
107. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight Loss after Therapy of Hypothyroidism Is Mainly Caused by Excretion of Excess Body Water Associated with Myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): E99–E103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1521>>.
108. Souza A, de M, Sichieri R. Association between serum TSH concentration with the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(1): 11–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0261>>.
109. Ganesan K, Anastasopoulou C, Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. [Updated 2022 Dec 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2025. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482219/>>.
110. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting Energy Expenditure is Sensitive to Small Dose Changes in Patients on Chronic Thyroid Hormone Replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(4): 1118–1125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.4.3873>>.
111. Kiňová S. Štandardný diagnostický a terapeutický postup u pacienta s hypotyreózou. 2019. Dostupné z WWW: <[http://Users/libusakubanova/Downloads/Endokrinologia-SDTP\\_u\\_pacienta\\_s\\_hypotyreozou.pdf](http://Users/libusakubanova/Downloads/Endokrinologia-SDTP_u_pacienta_s_hypotyreozou.pdf)>.
112. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH et al. Clinical review: A Review of the Clinical Consequences of Variation in Thyroid Function Within the Reference Range. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(9): 3562–3571. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1315>>.
113. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Diabetes study. *Obesity* 2017; 25(4): 788–793. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.21796>>.
114. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism. *JAMA* 2019; 322(2): 153–160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.9052>>.
115. Biondi B. Subclinical Hypothyroidism in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients* 2023; 16(1): 87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu16010087>>.
116. Neves JS, Castro Oliveira S, Souteiro P et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. *Obes Surg* 2018; 28(1): 97–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-017-2792-5>>.
117. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20(4): 554–557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.183454>>.
118. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(4): M33–M38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0464>>.
119. Jurek A, Krzesiński P, Uziębło-Życzkowska B et al. Obesity-Related Hemodynamic Alterations in Patients with Cushing's Disease. *J Clin Med* 2024; 13(6): 1658. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm13061658>>.
120. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65(1): 9–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322010000100003>>.
121. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's Syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1553–1562. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0139>>.
122. Clutter WE. Screening for Cushing's syndrome in an era of epidemic obesity. *Mo Med* 2011; 108(2): 104–106.

# Tirzepatid – duálny inkretínový agonista v manažmente diabetes mellitus 2. typu: prehľad dôkazov zo štúdií SURPASS

## Tirzepatide – a dual incretin agonist in the management of type 2 diabetes mellitus: a review of evidence from the SURPASS trials

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP v Košiciach

### Súhrn

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je komplexné chronické ochorenie, ktorého liečba si vyžaduje cieleň zasah do viacerých patofyziologických mechanizmov. Tirzepatid je prvým zástupcom novej triedy antidiabetík – duálnych agonistov receptorov pre GLP1 a GIP – ktorý cielene zasahuje do viacerých patofyziologických mechanizmov DM2T. V klinickom programe SURPASS (štúdie fázy 3) preukázal konzistentnú a výraznú účinnosť v znižovaní hladiny HbA<sub>1c</sub> naprieč rôznymi populáciami pacientov. Pri dávkach 5, 10 a 15 mg v jednotlivých štúdiách SURPASS dosahovalo zníženie hodnoty HbA<sub>1c</sub> o -1,87 až -2,58 %, pričom 81–92 % pacientov dosiahlo cieľovú hodnotu < 7 % a až 46 % dosiahlo normoglykémiu (HbA<sub>1c</sub> < 5,7 %). Významné boli aj účinky na telesnú hmotnosť – úbytok sa pohyboval v rozmedzí 7–13 kg, pričom 15–36 % pacientov dosiahlo ≥ 15 % redukciu hmotnosti. Tento účinok bol prítomný aj u pacientov liečených súběžne bazálnym inzulínom, bez náznakov dosiahnutia plateau po 40–52 týždňoch liečby. Tirzepatid sa zároveň spájal s priaznivým účinkom na lipidový profil (pokles TAG, VLDL, LDL, vzostup HDL) a s významným zlepšením markerov inzulínovej senzitivity a funkcie B-buniek. Bezpečnostný profil bol priaznivý – výskyt hypoglykémie bol nízky a najčastejšími nežiaducimi účinkami boli mierne gastrointestinálne ťažkosti. V porovnaní so štandardnými liečbami (semaglutid 1 mg, inzulín degludek a glargín) tirzepatid preukázal nielen noninferioritu, ale aj klinicky významnú superioritu vo väčšine sledovaných parametrov. Kombinácia silného glykemického efektu, redukcie telesnej hmotnosti, priaznivého lipidového profilu a nízkeho rizika hypoglykémie robí z tirzepatidu sľubnú terapeutickú možnosť, ktorá môže viesť nielen k zlepšeniu metabolickej kompenzácie, ale aj k regresii DM2T vo vybranej skupine pacientov. Tieto poznatky podnecujú ďalší výskum zameraný na dlhodobé udržanie metabolickej remisie a kardiovaskulárne prínosy duálneho inkretínového agonizmu.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu (DM2T) – duálny agonista GLP1- a GIP-receptorov – HbA<sub>1c</sub> – hypoglykémia – lipidový profil – metabolická remisia – SURPASS – telesná hmotnosť – tirzepatid

### Summary

Type 2 diabetes mellitus (2TDM) is a complex chronic disease whose treatment requires targeted intervention in multiple pathophysiological mechanisms. Tirzepatide is the first representative of a new class of antidiabetic drugs – dual agonists of receptors for GLP-1 and GIP – that target multiple pathophysiological mechanisms of 2TDM. In the SURPASS clinical program (Phase 3 trial), it demonstrated consistent and significant efficacy in reducing HbA<sub>1c</sub> levels across different patient populations. At doses of 5, 10, and 15 mg in the individual SURPASS studies, HbA<sub>1c</sub> reductions ranged from -1.87 to -2.58%, with 81–92% of patients achieving a target < 7% and up to 46% achieving normoglycemia (HbA<sub>1c</sub> < 5.7%). Effects on body weight were also significant, with weight loss ranging from 7–13 kg, with 15–36% of patients achieving ≥ 15 % weight reduction. This effect was also present in patients treated with concomitant basal insulin, with no indication of reaching a plateau after 40–52 weeks of treatment. Tirzepatide was also associated with a beneficial effect on lipid profile (decrease in TAG, VLDL, LDL, and increase in HDL) and with a significant improvement in markers of insulin sensitivity and beta-cell function. The safety profile was favorable – hypoglycemia was low and the most common adverse effects were mild gastrointestinal symptoms. Compared to standard treatments (semaglutin 1 mg, insulin degludec and glargine) tirzepatide demonstrated not only noninferiority, but also clinically significant superiority in most of the studied parameters. The combination of a strong glycaemic effect, weight reduction, favorable lipid profile and low risk of hypoglycemia makes tirzepatide a promising therapeutic option, which may lead not only to improvement of metabolic compensation, but also to regression of DM2T in the selected patient group. These findings encourage further research focused on long-term maintenance of metabolic remission and cardiovascular benefits of dual incretin agonism.

rise in HDL) and with significant improvement in markers of insulin sensitivity and beta-cell function. The safety profile was favourable – the incidence of hypoglycemia was low and the most common adverse events were mild gastrointestinal upset. In comparison with standard treatments (semaglutide 1 mg, insulin degludec and glargine), tirzepatide demonstrated not only non-inferiority but also clinically significant superiority in most of the parameters studied. The combination of a potent glycemic effect, weight reduction, favorable lipid profile, and low risk of hypoglycemia makes tirzepatide a promising therapeutic option that may lead not only to improved metabolic compensation but also to regression of 2TDM in a selected group of patients. These findings encourage further research focused on long-term maintenance of metabolic remission and the cardiovascular benefits of dual incretin agonism.

**Keywords:** body weight – dual agonists of receptors for GLP-1 and GIP – HbA<sub>1c</sub> – hypoglycemia – lipid profile – metabolic remission – SURPASS –tirzepatid – type 2 diabetes mellitus

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

Doručené do redakcie | Received 17. 4. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 30. 4. 2025

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) predstavuje chronické, progresívne ochorenie s multifaktoriálnym patofyziologickým základom. Zahŕňa inzulínovú rezistenciu, dysfunkciu beta-buniek pankreasu, nadmernú produkciu glukagónu a zníženú účinnosť inkretínov [1]. Liečba si vyžaduje individualizovaný prístup s cieľom dosiahnuť optimálnu glykemickú kontrolu, minimalizovať riziko hypoglykémie a zabezpečiť priaznivý vplyv na hmotnosť, kardiovaskulárne (KV) zdravie a kvalitu života.

Agonisty GLP1 (glukagónu podobný peptid 1) receptorov (GLP1-RA) sa etablovali ako preferovaná prvotná injekčná liečba pred bazálnym inzulínom. Znižujú HbA<sub>1c</sub>, napomáhajú redukcii telesnej hmotnosti, nezvyšujú riziko hypoglykémie a majú antiaterosklerotické účinky. Avšak ich účinnosť je čiastočne obmedzená gastrointestinálnou intoleranciou a individuálnou variabilitou v odpovedi na liečbu.

Novšie dôkazy však poukazujú na potenciálne výhody duálneho agonizmu receptorov GLP1 a GIP (glukózo-dependenčný inzulintropný polypeptid), čo viedlo k vývoju liečiva **tirzepatid** – prvého predstaviteľa tejto novej terapeutickej triedy [1,2].

## Mechanizmus účinku tirzepatidu

Tirzepatid je syntetický peptid tvorený 39 aminokyselinami so sekvenciou odvodenou od GIP, modifikovaný o lipidový reťazec (C<sub>2</sub>O), čo zabezpečuje predĺžený polčas (približne 5 dní) a umožňuje týždenné podávanie subkutánne [2]. Pôsobí ako duálny agonista GLP1- a GIP-receptorov, čo prináša synergický účinok na viaceré metabolické ciele. Zvyšuje glukózo-dependenú sekreciu inzulínu, inhibuje glukagón počas hyperglykémie a stimuluje ho počas normoglykémie a hypoglykémie. Vďaka expresii GIP-receptorov v tukovom

tkanive ovplyvňuje inzulínovú senzitivitu, lipidový metabolizmus a energetickú homeostázu. Obe zložky agonizmu tiež pôsobia na centrum sýtosti v hypotalame, čím prispievajú k redukcii telesnej hmotnosti [1,2].

## Klinické dôkazy – séria štúdií SURPASS

Štúdia **SURPASS-1** (fáza 3, 2020), ktorá zahŕňala 705 pacientov s DM2T, porovnávala glykemický efekt a bezpečnosť tirzepatidu podávaného 1-krát týždenne v 3 dávkach (5, 10 a 15 mg) s placebom. Pacienti neboli predtým liečení injekčnými antidiabetikami, a tak išlo o populáciu na začiatku eskalácie liečby.

Primárnym cieľom štúdie bolo zníženie HbA<sub>1c</sub>, sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali zmenu telesnej hmotnosti, glykémie na lačno a postprandiálne a bezpečnosť a toleranciu lieku.

Výsledky v 40. týždni ukázali, že liečba tirzepatidom viedla k signifikantnému zníženiu hladiny **HbA<sub>1c</sub>** pri všetkých dávkach – **tab. 1**. Pokles hodnoty HbA<sub>1c</sub> sa pohyboval v rozmedzí –1,87 % až –2,07 %, zatiaľ čo v skupine s placebom došlo k nárastu hodnoty HbA<sub>1c</sub> o 0,4 %. Väčšina pacientov dosiahla cieľové hodnoty glykemickej kontroly: 87–92 % dosiahlo HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, 81–86 % dosiahlo HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % a 31–52 % pacientov dosiahlo normoglykémii (HbA<sub>1c</sub> < 5,7 %). V porovnaní s placebom boli tieto výsledky výrazne priaznivejšie (20 % dosiahlo HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, 10 % dosiahlo < 6,5 % a iba 1 % dosiahlo normoglykémii). Tirzepatid zároveň viedol k signifikantnému zníženiu glykémie na lačno a postprandiálne.

Okrem glykemickej kontroly bol zaznamenaný aj výrazný pokles telesnej **hmotnosti** – priemerný úbytok predstavoval 7,0 až 9,5 kg v závislosti od dávky, pričom v skupine s placebom došlo iba k poklesu o 0,7 kg

(graf 1). Až 67–78 % pacientov dosiahlo pokles telesnej hmotnosti o  $\geq 5$  %, 31–47 % o  $\geq 10$  % a 13–27 % o  $\geq 15$  %. Pokles hmotnosti bol progresívny a závislý od dávky, bez náznaku dosiahnutia plateau po 40 týždňoch.

Z hľadiska bezpečnosti a tolerancie bol tirzepatid porovnateľný s GLP1-RA. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli nauzea, hnačka a vracanie, prevažne mierneho charakteru a častejšie na začiatku liečby. Nebol zaznamenaný výskyt klinicky významnej alebo závažnej hypoglykémie. Pri všetkých 3 dávkach bol zaznamenaný priaznivý vplyv na **lipidový profil** – pokles celkového cholesterolu, triacylglycerolov (TAG) a VLDL; pri dávke 15 mg došlo aj k poklesu hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) [1].

**SURPASS-2** (fáza 3, 2021) bola 40-týždňová štúdia, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť tirzepatidu v dávkach 5, 10 a 15 mg so semaglutidom 1 mg, u 1 879 dospelých pacientov s DM2T liečených metformínom.

Primárnym cieľom štúdie bolo potvrdenie noninferiority tirzepatidu v redukcii  $HbA_{1c}$ , pričom sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali zmenu telesnej hmotnosti, podiel pacientov dosahujúcich normoglykémiu ( $HbA_{1c} < 5,7$  %) a pokles hmotnosti o  $\geq 15$  %.

Výsledky ukázali, že všetky 3 dávky tirzepatidu viedli k väčšiemu zníženiu hodnoty  $HbA_{1c}$  v porovnaní so semaglutidom – pokles  $HbA_{1c}$  dosiahol  $-2,01$  %,  $-2,24$  % a  $-2,30$  % pre 5, 10 a 15 mg tirzepatidu oproti  $-1,8$  % pri semaglutide (tab, graf 2). Rozdiely boli štatisticky významné a potvrdili nielen noninferioritu, ale aj superioritu tirzepatidu vo všetkých dávkach. Cieľovú hodnotu  $HbA_{1c} < 7,0$  % dosiahlo 82–86 % pacientov liečených tirzepatidom oproti 79 % pacientov v skupine so semaglutidom.

Pri ovplyvnení telesnej **hmotnosti** dosiahol tirzepatid výraznejšie redukcie:  $-7,6$  kg,  $-9,3$  kg a  $-11,2$  kg (v závislosti od dávky) v porovnaní s  $-5,7$  kg pri semaglutide (graf 1, graf 3). Redukcia hmotnosti  $\geq 15$  % bola dosiahnutá u 15–36 % pacientov na tirzepatide oproti 8 % v skupine so semaglutidom. Zaujímavé je, že znižovanie hmotnosti bolo progresívne počas celej štúdie bez náznakov plateau efektu. Tirzepatid tiež umožnil väčšiemu podielu pacientov dosiahnuť normoglykémiu ( $HbA_{1c} < 5,7$  %): 27–46 % v porovnaní s 19 % pri semaglutide. Dôležitým zistením bolo, že tieto výsledky boli dosiahnuté bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Incidencia hypoglykémie bola nízka a porovnateľná medzi skupinami.

Tirzepatid preukázal priaznivý účinok na viaceré parametre **lipidov**, čo dopĺňa jeho komplexný metabolický profil. U pacientov liečených tirzepatidom došlo k výraznejšiemu zníženiu celkového choleste-

rolu a LDL-C v porovnaní so semaglutidom. Súčasne sa pozorovalo zvýšenie hladiny HDL-C a významné zníženie hladiny TAG, pričom tieto účinky boli najvýraznejšie pri najvyššej dávke 15 mg. Zlepšenie lipidového profilu bolo konzistentné pri všetkých dávkach tirzepatidu.

Z pohľadu bezpečnosti bol tirzepatid dobre tolerovaný. Najčastejšie nežiaduce účinky zahŕňali gastrointestinálne ťažkosti, ako sú nauzea, hnačka a vracanie, ktoré boli prevažne mierneho charakteru a vyskytovali sa hlavne na začiatku liečby. Výskyt akútnej pankreatitídy bol nízky a nezávažný (4 prípady v skupine s tirzepatidom vs 3 prípady v skupine so semaglutidom). Medulárny karcinóm štítnej žľazy sa nevyskytol v žiadnej skupine. V oboch skupinách bol pozorovaný mierny vzostup pulzovej frekvencie a pokles systolického aj diastolického krvného tlaku.

SURPASS-2 tak potvrdila, že tirzepatid je nielen mimoriadne rovnako účinný ako etablovaný GLP1-RA semaglutid, ale že v mnohých ukazovateľoch, najmä v redukcii telesnej hmotnosti a dosiahnutí normoglykémie, ho prevyšuje. Tieto výsledky môžu predstavovať významný klinický benefit najmä pre obéznych pacientov s DM2T, ktorí potrebujú efektívnu a komplexnú metabolickú liečbu [3].

Štúdia **SURPASS-3** (fáza 3, 2021) hodnotila účinnosť a bezpečnosť tirzepatidu v porovnaní s inzulínom degludek (IDeg) u pacientov s DM2T, u ktorých nedošlo k adekvátnej kontrole glykémie pri liečbe metformínom s/bez bez SGLT2i (inhibítora sodíkovo glukózových transportérov 2).

Cieľom štúdie bolo určiť, či je tirzepatid účinnejší ako bazálny IDeg nielen v znižovaní hladiny  $HbA_{1c}$ , ale aj v ovplyvnení telesnej hmotnosti a iných metabolických parametrov vrátane lipidového profilu.

Do štúdie bolo zaradených 1 437 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu tirzepatidom v dávkach 5, 10 alebo 15 mg 1-krát týždenne, alebo na dennú liečbu IDeg titrovaným podľa štandardného algoritmu. Trvanie štúdie bolo 52 týždňov.

Tirzepatid dosiahol štatisticky významne väčšie zníženie  $HbA_{1c}$  vo všetkých 3 dávkach v porovnaní s IDeg – tab. Priemerné zníženie  $HbA_{1c}$  sa pohybovalo v rozmedzí  $-1,93$  až  $-2,37$  %, pričom najvyššie zníženie bolo pozorované pri dávke 15 mg.

Na rozdiel od IDeg, ktorý bol spojený s nárastom telesnej hmotnosti, tirzepatid viedol k výraznej **redukcii** telesnej **hmotnosti** – v priemere o 7,5 až 12,9 kg v závislosti od dávky (graf 1).

Tieto výsledky podčiarkujú výhodu tirzepatidu ako liečby, ktorá súčasne zlepšuje glykémiu a podporuje chudnutie. Podobne ako v štúdií SURPASS-2, aj v štúdií SURPASS-3 tirzepatid preukázal priaznivý vplyv na li-

pidový profil. Došlo k zníženiu hladiny celkového cholesterolu, LDL-C a TAG, pričom zároveň bola pozorovaná tendencia k zvýšeniu HDL-C. Tieto účinky boli najvýraznejšie pri vyšších dávkach tirzepatidu, čo naznačuje dávkovo závislý efekt. V porovnaní s IDeg, ktorý nemá významný vplyv na lipidy, tirzepatid prispieval k komplexnému metabolickému zlepšeniu, ktoré môže mať významný dopad na dlhodobé zníženie kardiovaskulárneho rizika (KVR).

Tirzepatid bol vo všeobecnosti dobre tolerovaný. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli gastrointestinálne symptómy, ako nevoľnosť, hnačka a vracanie, ktoré sa zvyčajne vyskytovali v úvodných týždňoch liečby a mali mierny až stredný charakter. Výskyt hypoglykémii bol nízky a porovnateľný medzi skupinami, pričom výskyt ťažkých hypoglykémii bol zriedkavý [2].

Štúdia SURPASS-4 (fáza 3, 2021), bola rozsiahla štúdia zameraná na posúdenie účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu v porovnaní s inzulínom glargín (IGla) u pacientov s DM2T, ktorí boli v pokročilejšom štádiu ochorenia a mali vysoké KVR. Táto štúdia je výnimočná najmä tým, že sa zameriavala na populáciu s dlhším trvaním diabetu, vyšším BMI a komorbiditami vrátane aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení, čím odráža reálnu klinickú prax u pacientov s vysokým rizikom komplikácií.

Do štúdie bolo zaradených 1 995 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu tirzepatidom (5, 10 alebo 15 mg 1-krát týždenne), alebo IGla (titrácia podľa štandardného algoritmu, podávaný 1-krát denne). Väčšina pacientov už užívala metformín, SGLT2i alebo sulfonylureu.

Tirzepatid vo všetkých 3 dávkach významne znížil hodnoty HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s IGla – tab. Priemerné zní-

ženie sa pohybovalo medzi -2,43 % (15 mg) a -2,11 % (5 mg), zatiaľ čo v skupine s IGla došlo k zníženiu o približne -1,34 %. Tento rozdiel bol štatisticky významný.

Rozdiel bol ešte výraznejší v prípade telesnej hmotnosti (graf 1). Zatiaľ čo pacienti liečení IGla pribrali v priemere 1,9 kg, pacienti užívajúci tirzepatid schudli v priemere 6,2 kg (5 mg), 8,8 kg (10 mg) a až 11,7 kg (15 mg).

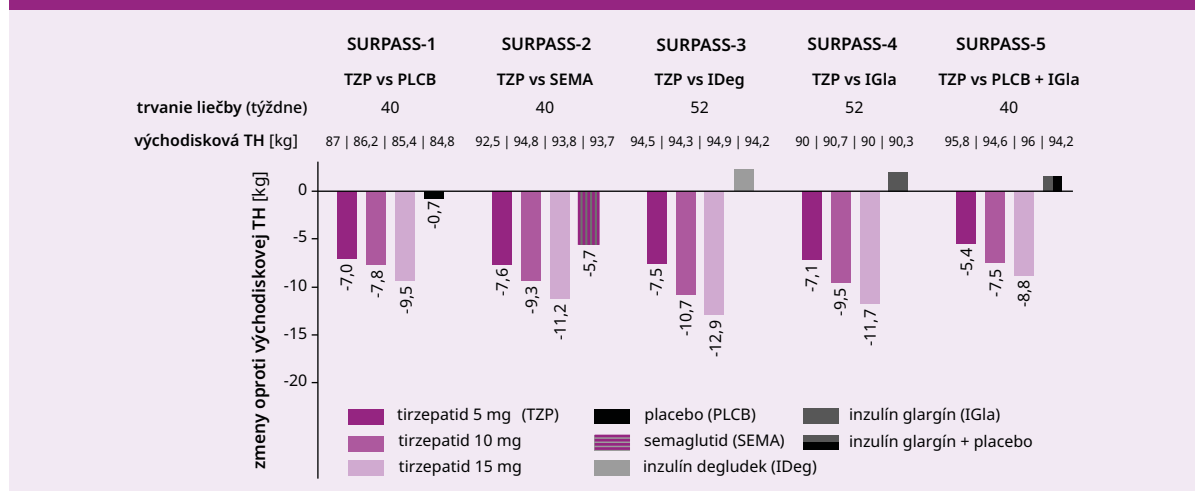
Tirzepatid preukázal aj priaznivý vplyv na lipidové parametre, ktoré boli u pacientov s vysokým KVR osobitne dôležité. V porovnaní s IGla spôsobil tirzepatid zníženie hladiny celkového cholesterolu, LDL-C a TAG, pričom hladina HDL-C mala tendenciu mierne rásť. Tieto zmeny boli opäť dávkovo závislé a výraznejšie pri vyšších dávkach tirzepatidu.

Aj keď SURPASS-4 nebola primárne navrhnutá ako CVOT (Cardiovascular Outcome Trial), sledovala sa incidencia MACE-4 (hlavných KV-príhod). Počas 52 týždňov sa nepozoroval zvýšený výskyt KV-udalostí pri liečbe tirzepatidom v porovnaní s IGla. Naopak, pozoroval sa potenciálny kardioprotektívny účinok.

Bezpečnostný profil bol podobný ako v predchádzajúcich štúdiách: najčastejšími nežiaducimi účinkami boli gastrointestinálne ťažkosti (najmä nauzea, hnačka), ktoré boli prevažne mierne až stredne ťažké a ustupovali v čase. Výskyt závažných hypoglykémii bol nízky a porovnateľný medzi oboma skupinami [4].

Štúdia SURPASS-5 (fáza 3, 2022) skúmala účinnosť a bezpečnosť tirzepatidu (5, 10 alebo 15 mg) po pridaní k IGla u 475 pacientov s DM2T, ktorých glykémia nebola dostatočne kompenzovaná napriek optimalizovanej bazálnej inzulínovej liečbe s/bez bez metformínu.

**Graf 1 | Zmeny hmotnosti od východiskovej hodnoty do konca liečby v štúdiách SURPASS 1-5.**  
Upravené podľa [1-5,7]



TH – telesná hmotnosť

Cieľom štúdie bolo zhodnotiť, či pridanie tirzepatidu ku IGla zlepši kontrolu glykémie, ovplyvní telesnú hmotnosť a prinesie ďalšie metabolické benefity. Liečba trvala 40 týždňov.

Výsledky ukázali, že tirzepatid významne znížil hodnoty  $HbA_{1c}$  vo všetkých dávkach v porovnaní s placebom (tab). Priemerné zníženie  $HbA_{1c}$  sa pohybovalo od -2,23 % pri 5 mg, cez -2,59 % pri 10 mg, až po -2,34 % pri 15 mg, zatiaľ čo v skupine s placebom bolo zníženie iba -0,93 %. Okrem toho výrazne vyšší podiel pacientov liečených tirzepatidom dosiahol cieľové hodnoty  $HbA_{1c} < 7\%$ , čo potvrdzuje jeho vysokú účinnosť v zlepšení glykemickej kompenzácie aj v kombinácii s inzulínom.

Napriek tomu, že pacienti súbežne užívali inzulín, ktorý je často spojený s nárastom telesnej hmotnosti, tirzepatid viedol k signifikantnému úbytku **hmotnosti** (graf 1). Pacienti liečení tirzepatidom schudli v priemere 5,4 až 8,8 kg v závislosti od dávky, pričom v skupine s placebom došlo naopak k miernemu prírastku hmotnosti približne o 1,6 kg. Tento efekt potvrdzuje schopnosť tirzepatidu pôsobiť antiobezitogénne aj pri súbežnej inzulínovej terapii, čo je z klinického hľadiska veľmi dôležité.

Sekundárne analýzy preukázali priaznivý vplyv tirzepatidu na **lipidy**. V porovnaní s placebom viedla liečba tirzepatidom k zníženiu hladiny TAG, LDL-C a celkového cholesterolu, pričom hladina HDL-C mala tendenciu mierne narastať. Priaznivé ovplyvnenie lipidového profilu môže ďalej prispievať k zníženiu KVR u pacientov s diabetom, ktorí sú často postihnutí dyslipidémiou. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli gastrointestinálne ťažkosti, predovšetkým nevoľnosť, hnačka a vracanie, ktoré sa typicky objavovali v prvých týždňoch liečby a mali prevažne mierny až stredný priebeh. Vzhľadom na kombináciu s inzulínom bol sledovaný aj výskyt hypoglykémii. Ich incidencia bola relatívne nízka, aj keď mierne vyššia ako v placebovej skupine, čo odráža potrebu individuálnej titrácie inzulínovej dávky pri pridávaní tirzepatidu [5].

## Mechanistické a post hoc analýzy

V mechanistickej štúdií fázy 1 sa ukázalo, že tirzepatid výrazne zlepšuje funkciu B-buniek, citlivosť na inzulín a reguláciu glukagónu. Tieto zmeny spolu viedli k výraznému zníženiu hladiny cukru v krvi.

V ďalšej fáze 2 tirzepatid výrazne zlepšil ukazovatele inzulínovej rezistencie a funkcie B-buniek v porovnaní s placebom a dulaglutidom. Zlepšenie citlivosti na inzulín pritom nebolo spôsobené len úbytkom telesnej hmotnosti, ale aj priamym účinkom liečby.

Tieto výsledky sa potvrdili aj v klinických štúdiách SURPASS-1 a SURPASS-2, v ktorých sa sledovali zmeny markerov funkcie pankreasu a inzulínovej rezistencie. To naznačuje, že účinky tirzepatidu sú konzistentné aj v rôznych skupinách pacientov. Porucha funkcie B-buniek a inzulínová rezistencia spolu úzko súvisia a spoločne prispievajú k zhoršenej regulácii hladiny glukózy.

V post hoc analýze štúdie SURPASS-2 sa sledovalo, ako sa počas liečby menia ukazovatele funkcie pankreatických ostrovčekov a inzulínovej citlivosti a ako tieto zmeny súvisia so zlepšením hodnôt  $HbA_{1c}$  a s úbytkom hmotnosti. Hodnotili sa najmä indexy HOMA2-B (funkcia B-buniek) a HOMA2-IR (inzulínová rezistencia), ako aj hladiny glukagónu, C-peptidu a inzulínu nalačno. Po 40 týždňoch liečby sa pri všetkých dávkach tirzepatidu (5, 10 a 15 mg) zaznamenalo výrazné zvýšenie HOMA2-B (od 96,9 % do 120,4 %), čo bolo viac ako pri semaglutide 1 mg (84,0 %). Zároveň sa pri všetkých dávkach tirzepatidu pozorovalo väčšie zníženie HOMA2-IR v porovnaní so semaglutidom. Pri dávkach 10 mg a 15 mg došlo aj k výraznému zníženiu hladiny C-peptidu nalačno a hladiny glukagónu nalačno, zatiaľ čo pri semaglutide hladina C-peptidu mierne narástla a glukagónu klesla menej výrazne. Všetky rozdiely boli štatisticky významné ( $p < 0,05$ ). Tieto výsledky ukazujú, že tirzepatid priaznivo ovplyvňuje základné mechanizmy vzniku DM2T – zlepšuje funkciu B-buniek, zvyšuje citlivosť na inzulín a znižuje hladinu glukagónu, čo vedie k účinnému a komplexnému zníženiu hladiny cukru v krvi [6].

Tab | Zmeny  $HbA_{1c}$  v závislosti od dávky dávky tirzepatidu v SURPASS 1-5. Upravené podľa [1-5]

štúdia	porovnanie	dĺžka trvania	pokles $HbA_{1c}$ (%)	dávky tirzepatidu (mg)
SURPASS-1	placebo	40 týždňov	-1,87 až -2,07	5, 10, 15
SURPASS-2	semaglutid 1 mg	40 týždňov	-2,01 až -2,30	5, 10, 15
SURPASS-3	inzulín degludek	52 týždňov	-2,37 až -2,43	5, 10, 15
SURPASS-4	inzulín glargín	52 týždňov	-2,24 až -2,58	5, 10, 15
SURPASS-5	placebo + inzulín glargín	40 týždňov	-2,11 až -2,34	5, 10, 15
SURPASS-6	inzulín lispro + inzulín glargín	52 týždňov	-1,92 až -2,27	5, 10, 15

## Záver

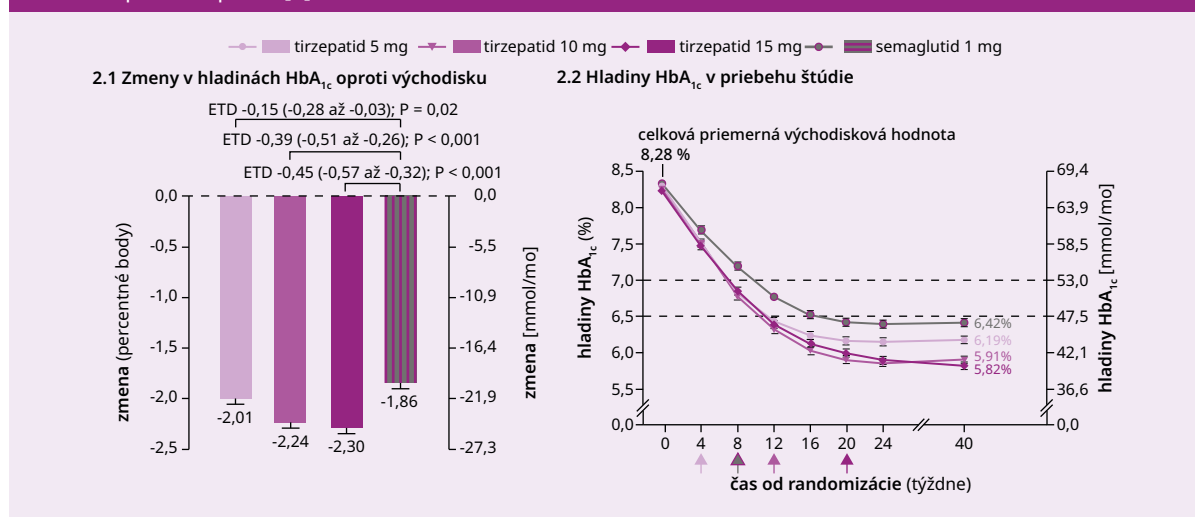
Výsledky klinických štúdií SURPASS poskytujú komplexný dôkaz o vysokej účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu u pacientov s DM2T.

V štúdií SURPASS-1 tirzepatid vo všetkých 3 dávkach (5, 10 a 15 mg) preukázal významné zníženie hladiny HbA<sub>1c</sub> a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebo. Cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 7 % dosiahlo 87–92 % pacientov bez zvýšeného rizika hypoglykémie, pričom 67–78 % účastníkov dosiahlo odporúčanú 5 % redukciiu hmotnosti podľa odporúčaní ADA. V porovnaní s GLP-1-RA v monoterapii dosiahol tirzepatid vyšší

podiel pacientov HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %, čo potvrdzuje jeho výraznejšiu účinnosť.

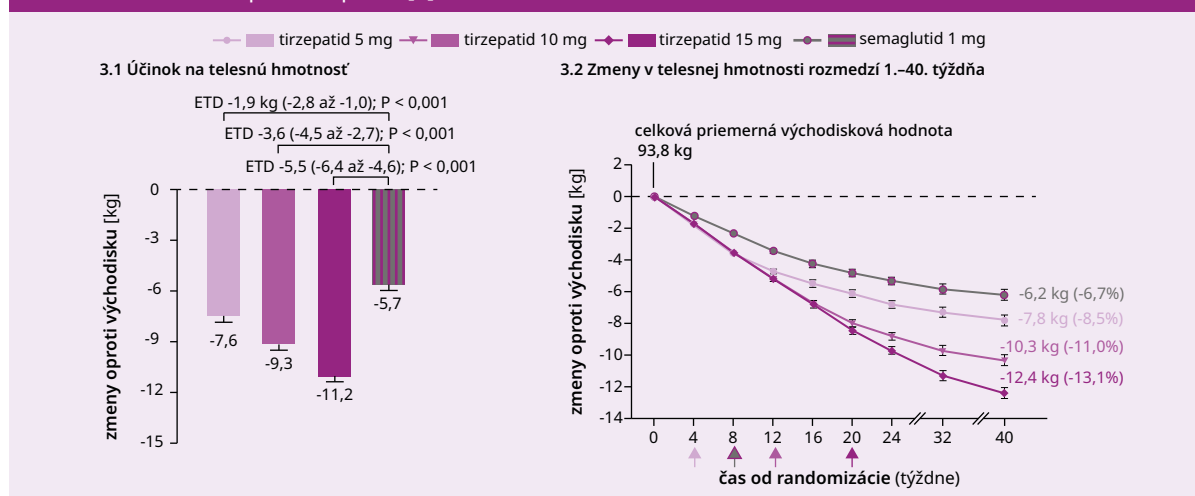
V štúdií SURPASS-2 sa potvrdila nielen noninferiorita, ale aj superiorita tirzepatidu vo všetkých dávkach oproti semaglutidu v dávke 1 mg, pokiaľ ide o glykemickú kontrolu aj úbytok hmotnosti. Najvyššia dávka tirzepatidu viedla takmer k dvojnásobnému úbytku hmotnosti v porovnaní so semaglutidom. Významným zistením bolo, že normoglykémia (HbA<sub>1c</sub> < 5,7 %) dosiahlo až 46 % pacientov bez zvýšeného rizika hypoglykémie – cieľ, ktorý bol doteraz považovaný za ťažko dosiahnuteľný.

**Graf 2 | Účinok tirzepatidu podávaného 1-krát týždenne v porovnaní so semaglutidom na hladinu HbA<sub>1c</sub>.** Upravené podľa [3]



ETD – Estimated Treatment Difference/predpokladaná liečebná odchýlka

**Graf 3 | Účinok tirzepatidu podávaného 1-krát týždenne v porovnaní so semaglutidom na telesnú hmotnosť.** Upravené podľa [3]



ETD – Estimated Treatment Difference/predpokladaná liečebná odchýlka

SURPASS-3 bola prvou štúdiou, ktorá porovnávala účinnosť tirzepatidu s bazálnym inzulínom degludek. Tirzepatid preukázal výrazne lepšiu kontrolu HbA<sub>1c</sub>, telesnej hmotnosti a postprandiálnej glykémie. Pokles hmotnosti nebol sprevádzaný plateau efektom ani po 52 týždňoch a priaznivý účinok na lipidy poukazuje na komplexný vplyv liečby, pravdepodobne aj cez zníženie množstva ektopického tuku.

Štúdia SURPASS-4 potvrdila tieto účinky aj u pacientov s dlhotrvajúcim diabetom a vysokým KVR. Tirzepatid dosiahol pokles HbA<sub>1c</sub>, hmotnosti a lipidov bez zvýšenia MACE-4. Efekt na pokles hmotnosti pretrvával aj po ďalších 9–12 mesiacoch sledovania.

V štúdií SURPASS-5 bolo dokázané, že pridanie tirzepatidu k bazálnemu inzulínu vedie k ďalšiemu zlepšeniu glykemickkej kompenzácie, zníženiu dávky inzulínu a telesnej hmotnosti. Tento efekt je osobitne dôležitý v praxi, v ktorej GLP1-RA ešte nie sú štandardne preferované pred inzulínom a poukazuje na významný benefit kombinovaného prístupu.

Mechanistické štúdie a post-hoc analýzy preukázali, že zlepšenie funkcie B-buniek a inzulínovej senzitivity pri liečbe tirzepatidom nie je len dôsledkom poklesu telesnej hmotnosti, ale aj výsledkom jeho priameho farmakodynamického účinku cez duálny agonizmus. Výrazné zníženie inzulínovej rezistencie a glukagónovej sekrécie poukazuje na metabolický zásah do patofyziológie DM2T.

Celkovo možno konštatovať, že tirzepatid ako prvý duálny agonista GLP1- a GIP-receptorov predstavuje významný pokrok v liečbe DM2T. V porovnaní s existujúcimi štandardmi preukazuje vyššiu účinnosť v znižovaní HbA<sub>1c</sub>, telesnej hmotnosti a zlepšovaní kardiometabolických parametrov. Má priaznivý bezpečnostný profil a predstavuje nádejnú možnosť najmä pre pacientov s nadváhou, obezitou a vysokým KV-rizikom.

Z hľadiska komplexného manažmentu DM2T sú výsledky klinických štúdií SURPASS mimoriadne dôležité. Tirzepatid nielenže umožňuje významnú redukciiu HbA<sub>1c</sub> a telesnej hmotnosti, ale zároveň prináša možnosť dosiahnutia normoglykémie bez nutnosti inzulínovej liečby a bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Tieto výsledky podporujú hypotézu, že liečba tirzepatidom môže vo vybranej skupine pacientov viesť k **regresii DM2T** – teda k stavu, v ktorom sú metabolické parametre normalizované bez potreby intenzívnej farmakoterapie.

## Literatúra

1. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy versus placebo in type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10295): 143–155. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6)>.
2. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10300): 583–598. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01443-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01443-4)>.
3. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. [SURPASS-2 Investigators]. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6): 503–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>>.
4. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10313): 1811–1824. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02188-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02188-7)>.
5. Dahl D, Onishi Y, Norwood P et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(6): 534–545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.0078>>.
6. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383(9922):1068–1083. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)>.
7. Abdalla MA, Soyiri I, Atkin S, Sathyapalan T. Tirzepatide as a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of subgroups of SURPASS 1–5 trials. *J Diabetol* 2023;14(2):65–73. Dostupné z DOI: <[http://doi/10.4103/jod.jod\\_16\\_23](http://doi/10.4103/jod.jod_16_23)>.

# Účinnosť a bezpečnosť kanagliflozínu – krátky prehľad výsledkov relevantných klinických štúdií (metaanalýz a sieťových analýz)

## Efficacy and safety of canagliflozin – a brief overview of the results of relevant clinical studies (meta-analyses and network analyses)

Zbynek Schroner

Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

### Súhrn

Pri individuálnom výbere jednotlivých gliflozínov chýbajú priame „head to head“ porovnania a informácie sa získavajú z doterajších sledovaní, z ich metaanalýz alebo sieťových analýz. Tento prehľad sa zameriava na relevantné dôkazy z klinických štúdií týkajúce sa kanagliflozínu. Kanagliflozín preukázal okrem dobrej glykemickej kontroly, nízkeho rizika hypoglykémie a poklesu telesnej hmotnosti tiež významný kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu porovnateľný s ostatnými gliflozínmi.

**Kľúčové slová:** bezpečnosť – kanagliflozín – účinnosť

### Summary

In selection of individual gliflozins, direct “head to head” comparisons are missing and information are obtained from actual observations, their meta-analyses and network analyses. This overview is focusing on relevant results of clinical studies related to canagliflozin. Canagliflozin proved except good glycemic control, low risk of hypoglycemia, decrease of body weight also significant cardiovascular and nephroprotective benefit in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus comparable with other gliflozins.

**Keywords:** canagliflozin – efficacy – safety

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

Doručené do redakcie | Received 13. 3. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 9. 4. 2025

### Parametre kanagliflozínu dokumentované v klinických štúdiách

Kanagliflozín sa uviedol klinickým programom štúdií fázy III pod názvom CANTATA (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis). Program potvrdil **metabolickú účinnosť a bezpečnosť** kanagliflozínu v monoterapii, alebo po pridaní k inej antidiabetickej liečbe, zahŕňajúcej liečbu metformínom a preparátmi sulfonylurey (CANTATA-MSU). Liečba kanagliflozínom v štúdiách poukazuje na významnejší pokles glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ), glykémie nalačno (FPG) a pokles teles-

nej hmotnosti [1–3]. Podávanie kanagliflozínu v dávke 100 mg preukázalo noninferioritu, v dávke 300 mg superioritu v porovnaní so sitagliptínom (CANTATA-D, CANTATA-D2) a glimepiridom (CANTATA-SU). Výskyt hypoglykémie bol veľmi nízky, porovnateľný s liečbou sitagliptínom a nižší v porovnaní s glimepiridom [4–6].

Metabolickú účinnosť kanagliflozínu v porovnaní s ďalšími inhibítormi SGLT2 (SGLT2i: dapagliflozín, empagliflozín) hodnotila sieťová analýza 38 štúdií, zahŕňajúcich takmer 24 tisíc pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Pri porovnaní s placebom všetky SGLT2i znížili hladiny  $HbA_{1c}$ , FPG, telesnú hmotnosť

a krvný tlak a mierne zvýšili HDL-cholesterol (HDL-C), pričom efekt na glykemické parametre a pokles telesnej hmotnosti bol najvýraznejší pri užívaní kanagliflozínu 300 mg oproti ostatným gliflozínom [7].

Vo výsledkoch štúdie zameranej na iniciálnu liečbu neliečených pacientov s DM2T kombináciou kanagliflozínu v dávkach 100 mg a 300 mg s metformínom v trvaní 26 týždňov sa stretáme so štatisticky významným poklesom hladiny HbA<sub>1c</sub>, vyššou proporciou pacientov s dobrou glykemickou kontrolou (HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %), poklesom telesnej hmotnosti a rovnakým nízkym výskytom hypoglykémie v porovnaní s pacientmi liečenými monoterapiou metformínom [8].

Intezifikáciu liečby zvýšením dávky kanagliflozínu alebo kombináciou s metformínom v štúdiu INTENSIFY zo 100 mg na 300 mg denne sprevádza ďalšie zníženie glykemických parametrov (HbA<sub>1c</sub>, FPG) a telesnej hmotnosti bez zvýšenia rizika hypoglykémie [9].

Obdobne metaanalýza klinických štúdií s kombinovanou liečbou kanagliflozínom a metformínom pri zvýšení dávky zo 100 mg na 300 mg ukazuje zlepšenie glykemickej kontroly (pokles HbA<sub>1c</sub>, FPG) bez zvýšenia incidence nežiaducich účinkov, vrátane močových infekcií [10].

Dôkaz **KV-benefitu** priniesla štúdia CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Liečba kanagliflozínom v porovnaní s placebom viedla k 14 % redukcii incidence primárneho kompozitného cieľa (HR 0,86), t. j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnej mozgovej príhody. Vo vzťahu ku KV- a celkovej mortalite sa potvrdil síce iba štatisticky nevýznamný trend k poklesu, ale došlo k významnej redukcii potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ) o 33 % [11].

Priaznivý účinok gliflozínov na SZ u pacientov s DM2T sa sledoval a potvrdil vo viacerých štúdiách z reálnej klinickej praxe, v ktorých bol podávaný aj kanagliflozín. V štúdiu CVD REAL, hodnotiacej viac ako 300 000 pacientov, sa liečba akýmkoľvek gliflozínom spájala s redukciami SZ o 28 % u diabetikov s KV-ochorením (KVO) a o 39 % u diabetikov bez KVO [12]. Štúdia OBSERVE-4D retrospektívne hodnotila 4 veľké databázy z rôznych segmentov zdravotníckej starostlivosti v USA, ktoré zahŕňali > 140 000 pacientov liečených kanagliflozínom, > 110 000 pacientov liečených iným gliflozínom (dapagliflozín, empagliflozín) a > 460 000 pacientov liečených inými antidiabetikami, ako inhibítory DPP4 a GLP1-RA. Porovnávacia analýza skupín potvrdila znížené riziko SZ pri liečbe kanagliflozínom, ako aj inými gliflozínmi, pričom tento priaznivý účinok bol štatisticky významne rozdielny v porovnaní s inkretínovou liečbou a bol potvrdený aj v skupinách s rozdielnym KV rizikom [13].

V metaanalýze 6 randomizovaných placebo-kontrolovaných štúdií, zahŕňajúcich > 57 000 pacientov s DM2T liečba menej selektívnymi SGLT2i (kanagliflozín, sotagliflozín) sa spájala s významne zníženým rizikom cievnych mozgových príhod (HR 0,98; 95% CI 0,64–0,94) [2].

Vplyv liečby kanagliflozínom na obličkové funkcie bol analyzovaný v štúdiu (CANVAS) zameranej na posúdenie KV-bezpečnosti, ktorá sekundárne sledovala jeho vplyv na spomalenie progresie diabetickej obličkovej choroby v zmysle redukcie kompozitného cieľa (progresia pomeru albumín/kreatinín > 30 mg/mmol; zdvojnásobenie sérovej koncentrácie kreatinínu, progresia do konečného štádia choroby obličiek – End-Stage Renal Disease/ESRD, resp. mortalita dôsledkom ESRD) a dosiahla s kanagliflozínom hodnotu 40 % [11].

Prvou zverejnenou štúdiou s definitívnym dôkazom **nefroprotektívneho účinku** bola CREDENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) u pacientov s diabeticou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b liečených kanagliflozínom 100 mg denne, alebo placebo priemerne 2,6 roka. Výsledky štúdie potvrdili 30 % redukcii primárneho renálneho kompozitu s HR 0,70 (95% CI 0,59–0,82). Pri jednotlivých sledovaných parametroch došlo k redukcii zdvojnásobenia sérovej koncentrácie kreatinínu o 40 %, redukcii progresie do ESRD o 32 % a zníženiu rizika úmrtia z renálnych príčin o 32 % [24]. Aj u pacientov s diabeticou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b sa potvrdil KV-benefit liečby kanagliflozínom s redukciami rizika KV-smrti, nefatálneho infarktu myokardu, alebo náhlejšej cievnej mozgovej príhody o 20 % a znížením hospitalizácie pre SZ o 39 % [14].

Podľa nasledujúcej analýzy výsledkov štúdie CREDENCE kanagliflozín preukazoval renálny a KV-benefit aj u pacientov bez anamnézy prítomného KVO, a takisto u všetkých skupín pacientov s chronickou obličkovou chorobou, rozdelených podľa hodnôt eGFR, vrátane pacientov s eGFR 0,5–0,75 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, ako aj u pacientov s eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> [15].

Potvrdenie kardioprotektívneho a nefroprotektívneho účinku, vrátane regresie albuminúrie, v celom spektre pacientov s DM2T priniesla aj post hoc analýza štúdií CANVAS a CREDENCE [16].

## Pozícia kanagliflozínu v liečbe DM2T

Kanagliflozín sa môže indikovať u dospelých pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou (HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 % podľa štandardu DCCT) v monoterapii alebo v kombinácii s inými glukózu znižujúcimi liečivami. Monoterapia kanagliflozínom je možná pri

kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou (t. j. 2-kombinačná liečba) u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou [17,18].

Liečba kanagliflozínom je vhodná u pacientov DM2T, ak sa chceme vyvarovať rizika hypoglykémie a rizika prírastku hmotnosti, celková tolerancia a komplexná KV- a renálna ochrana kanagliflozínom znamená významnú pridanú hodnotu liečby pacientom s DM2T.

## Literatúra

1. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4): 372–382. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12054>>.
2. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomized trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67(12): 1267–1282. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12322>>.
3. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 467–477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12273>>.
4. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia* 2013; 56(12): 2582–2592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3039-1>>.
5. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2508–2515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2491>>.
6. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): a 52-week results from randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382(9896): 941–950. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60683-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60683-2)>.
7. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(8): 783–794. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12670>>.
8. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(3): 353–362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1736>>.
9. Gorgojo-Martinez JJ, Ferreira-Ocampo PJ, Galdón Sanz-Pastor A et al. Effectiveness and tolerability of the intensification of canagliflozin dose from 100 mg to 300 mg daily in patients with type 2 diabetes in real life: The INTENSIFY Study. *J Clin Med* 2023; 12(13): 4248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm12134248>>.
10. Li G, Zhang D, Ni J et al. Clinical efficacy of different doses of canagliflozin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes: Meta-Analysis. *Altern Ther Health Med* 2023; 29(7): 328–334.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
12. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. [CVD-REAL Investigators and Study Group]. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136(3): 249–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>>.
13. Ryan P, Buse JB, Schuemie MJ et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(11): 2585–2597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13424>>.
14. Perkovic E, V, Jardine MJ, Neal B et al. [CREDENCE Trial Investigators]. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
15. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW et al. [CREDENCE Study Investigators]. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(5): 1128–1139. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019111168>>.
16. Tobe SW, Mavrakas TA, Bajaj HS et al. Impact of canagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by type 2 diabetes duration: A pooled analysis of the CANVAS Program and CREDENCE Trials. *Diabetes Care* 2024; 47(3): 501–507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc23-1450>>.
17. Invokana. Skrátaná informácia o prípravku (SPC). Dostupné z WWW: <<https://www.sukl.sk/>>.
18. Zoznam kategorizovaných liekov. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>>. 20 rokov diabetologického edukačného centra v Martine

# Fyzická aktivita s hybridním uzavřeným okruhem

## Physical activity with a hybrid closed-loop system

Eva Horová, Eliška Zadáková

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

### Souhrn

V České republice je díky dobře nastavené úhradě pojišťovnami již drtivá převaha inzulinových pump ve formě hybridních uzavřených systémů (lze se setkat se zkratkami **HCL** – Hybrid Closed-Loop nebo **AID** – Automated Insulin Delivery) a pumpy bez automatických funkcí (tzv. **CSII** – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion nebo také open-loop systémy) již postupně mizí. HCL přinesly do života lidí s diabetem 1. typu lepší kompenzaci a výrazné usnadnění managementu léčby včetně řešení fyzické aktivity. Navzdory rychlému vývoji a neustálému technickému zlepšování je však stále nutné pumpě oznamovat jídla (předsazovat bolusy) a plánované zahájení fyzické aktivity. Je také stále nutné počítat se zpožděním glykemie mezi krví a intersticiem (senzorem). Ke sportu je dobré mít pumpu správně nastavenou, vědět, jak její algoritmus funguje, a znát strategie k udržení normoglykemie. Bez těchto znalostí pumpa funguje také, ale radost ze sportu může kazit strach z hypoglykemie, kolísání hodnot nebo často nadbytečný příjem sacharidů [1].

**Klíčová slova:** diabetes 1. typu – fyzická aktivita – hybridní uzavřený okruh

### Summary

In the Czech Republic, thanks to the well-adjusted reimbursement by insurance companies, there is already an overwhelming prevalence of insulin pumps in the form of hybrid closed-loop systems (one can meet the abbreviations HCL – Hybrid Closed-Loop or AID – Automated Insulin Delivery) and pumps without automatic functions (so-called CSII – continuous subcutaneous insulin infusion or also open-loop systems) are gradually disappearing. HCLs have brought better control and greatly facilitated treatment management, including physical activity, to the lives of people with type 1 diabetes. Despite rapid development and continuous technical improvements, it is still necessary to announce meals to the pump (pre-bolus) and inform it about planned physical activity. It is also still necessary to account for the delay in glucose between blood and interstitium (sensor). For sports, it is good to have the pump set up correctly, to know how its algorithm works and to know the strategies to maintain normoglycemia. Without this knowledge the pump works well, but the joy of sport can be spoiled by fear of hypoglycemia, fluctuating values or often excess carbohydrate intake [1].

**Keywords:** Hybrid Closed-Loop – physical activity – type 1 diabetes

✉ **MUDr. Eva Horová Ph.D.** | [eva.horova@lf1.cuni.cz](mailto:eva.horova@lf1.cuni.cz) | <http://int3.lf1.cuni.cz/>

Doručené do redakce | Received 17. 2. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 2. 4. 2025

### Úvod

Pro terapii inzulinovou pumpou bez ohledu na to, zda s uzavřeným (Hybrid Closed-Loop – HCL) nebo otevřeným okruhem, i bez ohledu na množství aktivity, jsou zásadní dvě věci:

- snížení rychlosti bazálního inzulinu nebo nastavení režimu pro sport (ideálně 1–2 hod) před aktivitou
- doplňování sacharidů při aktivitě

Algoritmy HCL jsou specifické v tom, že při konzumaci sacharidů s větším předstihem před cvičením dojde k vzestupu glykemie, a tím ke zvýšení dávky bazálního inzulinu/mikrobolusům. Sacharidy k aktivitě (tzv. extra-carbs) by proto měly být doplňovány ideálně ve formě „rychlých cukrů“ těsně na začátku a během cvičení a systém by neměl být o těchto sacharidech informován, protože všechny současné algoritmy by buď

doporučily inzulínový bolus, nebo zvýšily dodávku inzulínu v následujících hodinách [2]. Pokud sportovec pumpu k aktivitě sundává na delší dobu (více než 2 hod), je potřeba dodávat inzulín jiným způsobem, buď dopichy pery nebo intermitentním připojováním pumpy (například mezi zápasy) a podáním bolusu.

## Přehled aktuálně dostupných hybridních uzavřených okruhů

**MiniMed 780G se systémem SmartGuard (MM 780G)** a senzory Guardian 4 (Medtronic): algoritmus této pumpy nezohledňuje nastavenou rychlost bazálního inzulínu a přizpůsobuje dodávání inzulínu na základě glykemií ze senzoru a jejich vývoji se zohledněním celkové denní dávky inzulínu v předchozích 6 dnech. Pumpa se tzv. „učí“ a umí se přizpůsobovat v dlouhodobějším časovém horizontu, tedy i s postupující trénovaností. IOB (Inzulín On Board, také aktivní inzulín) zahrnuje veškerý bolusový inzulín (bolusy na jídlo, korekční bolusy, automatické korekce), v IOB není zahrnut bazální inzulín. Autokorekční bolusy je možné vypnout. Citlivost na inzulín je řízena algoritmem. Bez ohledu na aktivní režim pro sport vypne algoritmus vždy bazální inzulín při glykémii < 4,4 mmol/l [3].

**Tandem t:slim X2 se systémem Control IQ** a senzory Dexcom G6/G7 (A.IMPORT): algoritmus této pumpy přizpůsobuje naprogramovanou rychlost bazálního inzulínu, pokud je predikce glykemií ze senzoru mimo příslušné rozmezí. Pumpa tzv. „předpokládá“. Je možné nastavit až 6 osobních profilů, které dále zpřesňují požadavky na sport. IOB zahrnuje veškerý bazální inzulín dodaný nad nebo pod naprogramovanou bazální rychlost, stejně jako veškerý podaný bolusový inzulín. Automatické korekce jsou podávány při predikované glykémii > 10 mmol/l, maximálně jednou za hodinu a minimálně 1 hodinu po předchozím jakémkoliv bolusu. Autokorekce nelze vypnout. S postupující trénovaností je potřeba měnit nastavení a celkovou denní dávku inzulínu.

**MyLife YpsoPump s aplikací CamAPS** a senzory Dexcom G6: algoritmus CamAPS využívá adaptivní učení z posledních 5 dnů podobně jako MM 780G. Systém umožňuje nastavení cílové glykemie v rozmezí 4,4–11,0 mmol/l a obsahuje doplňkové režimy Ease-off a Boost, je tedy možné přesnější individuální nastavení. Algoritmus se sám adaptuje na postupující trénovanost a zohledňuje tělesnou hmotnost. Do IOB se započítává jakýkoli bolus podaný pomocí bolusového kalkulátoru, trvání aktivního inzulínu přizpůsobuje algoritmus. Bazální inzulín není do IOB započítáván. Je možná detailní vizualizace inzulínové dynamiky, včetně farmakokinetiky bazální dávky.

**TouchCare Nano A8 s aplikací EasyPatch:** aktuálně jediná bezhadičková náplastová pampa se systémem HCL na českém trhu, senzory Nano A8 CGM (Medtrum); využívá adaptivní algoritmus, který se učí z dat za posledních 14 dní. Na tuto pumpu zatím chybí evidence based doporučení k fyzické aktivitě, ale pro její minimální rozměr a bezhadičkovost je žádaná.

**Neoficiální systémy OpenAPS:** parametry těchto systémů jdou velmi individualizovat, cílové glykemie lze nastavit 4,8–10,0 mmol/l. Algoritmus pro fyzickou aktivitu umožňuje více vlastních režimů, které mohou být uživatelem předprogramovány. U všech těchto systémů je možné nastavit snížené požadavky na inzulín zvýšením cílového rozmezí a snížením celkové potřeby inzulínu. Je možné vypnout funkci automatických korekcí. Nastavení určitých funkcí však může být pro uživatele složitě [4].

## Výhody a nevýhody hybridních uzavřených okruhů na sport

**Největší výhody HCL ke sportu jsou [5]:**

- možnost snížení dodávání inzulínu na období, kdy je předpokládaná nízká glykemie
- automatické zastavení při hrozcí hypoglykémii
- možnost ponechat vyšší cílovou glykémii (režim pro sport) i na noc při hrozcí hypoglykémii
- účinné řešení mezidenní variability dle sportovních a nesportovních dnů
- znalost aktivního inzulínu v těle (IOB)
- možnost využití integrovaného bolusového kalkulátoru k přesnějšímu výpočtu dávek inzulínu
- zlepšení všech „in range“ parametrů u sportovců na HCL, zlepšení HbA<sub>1c</sub> [6]

**Potenciální nevýhody nebo výzvy HCL ke sportu jsou (je nutné zdůraznit, že studiemi podložené výhody terapie HCL značně převažují ve srovnání s nevýhodami) [7]:**

- při úpravě dávkování inzulínu pumpou se efekt na glykémii projeví až s delším časovým odstupem (60–90 minut), tento efekt je daný podkožním podáním inzulínu, je tedy i u per, u pumpy však uživatelé často očekávají efekt okamžitý [8]
- obecně při sportu dochází k rychlejší změně glykemie a prodlužuje se zpoždění glykemie mezi krví a intersticiem, což zpožďuje schopnost algoritmu poznat hrozcí hypoglykémii a její vyřešení [9]
- přejedení hypoglykemie a předlčení hrozcí hypoglykemie vyvolá zvýšené dávkování inzulínu, což je pro sport nežádoucí
- nutnost nastavení/spuštění režimu pro sport či přenastavení pumpy před aktivitou (zatím algoritmus neumí fyzickou aktivitu rozeznat sám)

- nutnost vypnutí režimu pro sport po aktivitě, ev. rozvaha nad délkou nastavení tohoto režimu
- při určitých typech sportu je nutné pumpu sundat, aby nedošlo ke stržení nebo poškození (týmové sporty, kontaktní sporty, potápění), při sundání pumpy (ne déle než na 2 hodiny) je vhodné ručně zastavit výdej inzulínu
- manipulace s pumpou/upevnění při jejím nošení na sport
- řešení dosahu senzoru a u některých pump nutnost párování po vypnutí, pumpa je do cca 6 metrů od senzoru v kontaktu, možno řešit pravidelným přiblížením k odložené pumpě (okruhy na stadionu, pumpa v blízkosti bazénu, ...)

## Režim pro sport na hybridním uzavřeném okruhu

Všechny aktuálně dostupné HCL mají možnost spuštění/nastavení režimu pro sport, který obecně cílí na vyšší glykemii a je vhodný pro lehkou až středně intenzivní aktivitu. Tento režim má různé názvy dle konkrétního typu pumpy, různá specifika dle algoritmu a je možné ho využít pouze při fungujícím uzavřeném okruhu (tab).

**MiniMed 780G:** režim „dočasný cíl“, cílí na glykemii 8,3 mmol/l, jsou při něm zablokovány automatické korekce a je nutné nastavit délku jeho trvání (30 min až 24 hod).

**Tandem t:slim X2:** režim „fyzická aktivita“, pokud je předpokládaná glykemie ze senzoru < 4,4 mmol/l, zastaví podávání inzulínu, < 7,8 mmol/l sníží podávání inzulínu a pokud je glykemie v rozmezí 7,8–8,9 mmol/l, je inzulín dávkován dle „osobního profilu“. Režim „fyzická aktivita“ je nutné spustit a vypnout (po aktualizaci na senzory Dexcom G7 je možné nastavit časovač v rozmezí 30 min až 8 hod) a nejsou při něm zablokovány automatické korekce (ty jsou podávány při predikované glykemii > 10 mmol/l, ale lze je na 60 min zablokovat podáním minimálního bolusu 0,05 IU).

**MyLife YpsoPump s CamAPS:** funkce „ease-off“, při které je algoritmus méně agresivní a dočasně zvyšuje cíl glykemie a snižuje výdej bazálního inzulínu. Při glykemii < 7 mmol/l systém nevydává žádný inzulín a za-

stává výdej inzulínu i v případě, že glykemie rychle klesá. „Ease-off“ je možné nastavit na 0–24 hod. Při zapnutí funkce „ease-off“ se systém neučí. „Ease-off“ jde předprogramovat a poté se sám automaticky spustí a vypne v požadovaném časovém období (např. pravidelné tréninky u dětí).

**TouchCare Nano A8:** režim „cvičení“ spustí dočasný cíl, který cílí na glykemii 8,3 mmol/l a lze ho nastavit na 30 min až 12 hod. V mnoha ohledech se režim „cvičení“ podobá režimu pro sport na MM 780G, na rozdíl od něj ale nejsou blokovány automatické korekce. Další možností pro snížení aktivního inzulínu v průběhu sportu je zapnutí „osobního profilu“ (celkem 8 různých) s přednastavenou redukovanou bazální dávkou. Na rozdíl od funkce „control-IQ“ na Tandem však „osobní profil“ na Nano A8 funguje pouze v manuálním režimu bez možnosti využití automatického dávkování inzulínu.

## Doporučení pro hybridní uzavřený okruh před, při a po fyzické aktivitě

Důležité je, zda člověk fyzickou aktivitu plánuje a stihne to pumpě s předstihem oznámit nastavením, nebo sportuje neplánovaně a nastavuje až těsně při zahájení sportu (případně nenastavuje vůbec). Dalším parametrem k rozvaze je typ plánovaného sportu a očekávaný pokles nebo vzestup glykemie (aerobní vs anaerobní sport). V neposlední řadě by mělo i místo zavedení kanyly zohledňovat druh sportu a vyhybat se nejvíce zapojeným svalovým skupinám.

Hlavním rozdílem v doplňování sacharidů při sportu s HCL je nutnost zohlednit aktuální glykemii, protože vzestup glykemie na uzavřené smyčce vede k navyšování dávky inzulínu. Zatímco bez HCL je doporučeno k fyzické aktivitě doplňovat sacharidy pravidelně v dávce cca 0,5 g sach/kg tělesné hmotnosti na každou hodinu středně intenzivní zátěže, s HCL je nyní nově doporučeno doplňovat sacharidy jen při poklesu glykemie < 7 mmol/l [2].

## Před fyzickou aktivitou

- u aerobního a smíšeného typu aktivity nastavit (1–2 hod předem, pokud se nestihne, tak nejpozději hned při zahájení) režim pro sport [10]

Tab. | Přehled jednotlivých režimů pro sport dle typu pumpy a algoritmu

typ algoritmu	MiniMed 780G se SmartGuard	Tandem s Control-IQ	MyLife YpsoPump s CamAPS FX	TouchCare Nano A8 s EasyPatch
režim pro sport	„dočasný cíl“ (8,3 mmol/l)	„fyzická aktivita“ (7,8-8,9 mmol/l)	„ease-off“ (automaticky zvýší cílovou glykemii o 2 mmol/l oproti aktuálně nastavené cílové glykemii, při glykemii < 7 mmol/l systém nevydává žádný inzulín)	„cvičení“ (8,3 mmol/l)

- redukovat bolus k jídlu o 25–33 % (při zahájení aerobní aktivity do 2 hod po jídle), nastavení režimu pro sport by mělo předcházet redukcí prandiálního bolusu
- u neplánované aerobní aktivity snížit 10–20 g sacharidů před aktivitou, pokud je glykemie < 7 mmol/l [11]
- sacharidy konzumované k úpravě glykemie před sportem pumpě neoznamovat, nekryt doporučeným bolusem a konzumovat je až po spuštění režimu pro sport, ideálně těsně před aktivitou
- při sundání pumpy (ne déle než na 2 hodiny) ručně zastavit výdej inzulínu, k poklesu inzulíemie však dojde až s časovým odstupem 1–2 hod, pumpa je do cca 6 metrů od senzoru v kontaktu
- při očekávaném vzestupu glykemie ponechat na HCL obvyklou cílovou glykemii nebo ji snížit těsně před aktivitou, prandiální bolus je doporučeno ponechat obvyklý, není potřeba konzumovat sacharidy nebo jen malé množství
- při hyperglykemii po silové nebo vysoce intenzivní aktivitě je možné glykemii snížit přidáním lehké aerobní aktivity nebo vyčkat na samovolný pokles, případně podat redukovaný doporučený bolus (o 50 %)
- pokud byla na sport pumpa odpojena, je doporučeno po napojení podat bolus odpovídající 50 % nepodaného bazálního inzulínu
- zvážit redukcí prandiálního bolusu k jídlu po aktivitě o 25–33 %

## Výkonnostní a vrcholový sport s hybridním uzavřeným okruhem

Sportovci s kompenzací dle  $HbA_{1c} < 48$  mmol/mol mají výkonnost srovnatelnou s osobami bez diabetu [9], udržení normoglykemií při výkonnostním a kompetitivním sportu však není snadné bez ohledu na způsob podávání inzulínu. Využití kontinuální monitorace s alarmy je u těchto sportovců základem. Léčba HCL přináší výkonnostním sportovcům výhody především v [2]:

- manipulaci s bazálním inzulínem
- v ochraně před noční hypoglykemií

**Hlavní nevýhody HCL** při kompetitivním sportu jsou:

- zvýšené dávkování inzulínu při stresové hyperglykemií před závodem a při doplňování větších dávek sacharidů
- sportovcům většinou nevyhovuje nutnost nošení pumpy při závodu/zápase/soutěži, dochází často ke stržení a následnému stresu s přepichováním kanyly
- závody často trvají mnoho hodin a sportovci sundávají pumpu na nevhodně dlouhou dobu

I tak výhody HCL převažují a při využití výše uvedených možností výkonnostní sportovci z terapie pumpou profitují.

## Shrnutí pro praxi

- hlavní výhody pumpy s hybridním uzavřeným okruhem na sport jsou: možnost snížení dodávání inzulínu na období předpokládané nízké glykemie, zastavení před hrozící hypoglykemií a znalost aktivního inzulínu
- pumpě s hybridním uzavřeným okruhem je stále nutné oznamovat jídla (předsazovat bolusy) a plánované zahájení fyzické aktivity
- fyzickou aktivitu s pumpou je nejlepší plánovat předem
- k většině druhů fyzické aktivity je vhodné nastavit režim pro sport (ideálně 1–2 hod předem)
- bolus k jídlu před aktivitou je vhodné snížit o 25–33 % (při zahájení aerobní aktivity do 2 hod po jídle)

### Při fyzické aktivitě

- nastavený režim pro sport při aerobní a smíšené aktivitě
- pokud to pumpa umožňuje, spustit k režimu pro sport „osobní profil“ s nižší dávkou bazálního inzulínu a vyšším parametrem citlivosti (Tandem) nebo k režimu pro sport zvýšit cílovou glykemii (CamAPS)
- pravidelně kontrolovat glykemii ze senzoru, trendové šipky a aktivní inzulín
- doplnit 3–20 g sacharidů při glykemii < 7 mmol/l, nekryt bolusem, neoznamovat sacharidy pumpě, množství sacharidů dle trendových šipek [2]:
- 3–6 g pro horizontální šipku
- 6–9 g pro mírně klesající šipku
- 9–12 g pro klesající šipku
- 12–20 g pro dvě nebo tři klesající šipky
- kontrola glykemie a trendové šipky á 30 min, při glykemii < 7 mmol/l opět doplnění sacharidů
- nadměrný příjem sacharidů vede ke zvýšenému vydávání inzulínu, proto není s HCL doporučeno jejich pravidelné doplnění bez reflektování glykemie
- snížit 12–20 g sacharidů při hypoglykemii během aktivity
- při hyperglykemii během silové nebo vysoce intenzivní aktivity je možné podat redukovaný doporučený bolus (přibližně o 50 %)

### Po fyzické aktivitě

- režim pro sport vypnout s koncem fyzické aktivity
- při nebezpečí hypoglykemie je možné ponechat režim pro sport ještě několik hodin po skončení aktivity, případně i na noc

- při aktivitě doplnit 3–20 g sacharidů při glykemii < 7 mmol/l, nekryt bolusem, neoznamovat sacharidy pumpě
- pravidelně kontrolovat glykemii ze senzoru, trendové šípky a aktivní inzulin
- nadměrný příjem sacharidů vede ke zvýšenému vydávání inzulinu, proto není s chytrou pumpou doporučeno jejich pravidelné doplňování bez reflektování glykemie

Podpořeno MZČR-RVO-VFN00064165

## Literatura

1. Zaharieva DP, Morrison D, Paldus B et al. Practical aspects and exercise safety benefits of automated insulin delivery systems in type 1 diabetes. *Diabetes Spectr* 2023; 36(2): 127–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dsi22-0018>>.
2. Moser O, Zaharieva D, Adolfsson P et al. The use of automated insulin delivery around physical activity and exercise in type 1 diabetes: a position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). *Diabetologia* 2025; 68(2): 255–280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-024-06308-z>>.
3. O'Neal DN, Zaharieva DP, Morrison D et al. Exercising safely with the MiniMed 780G automated insulin delivery system. *Diabetes Technol Ther* 2024; 26(S3): 84–96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2023.0420>>.
4. Perkins BA, Turner LV, Riddell MC. Applying technologies to simplify strategies for exercise in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2024; 67(10): 2045–2058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-024-06229-x>>.
5. Zeng B, Gao L, Yang Q et al. Automated insulin delivery systems in children and adolescents with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2023; 46(12): 2300–2307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc23-0504>>.
6. Eckstein ML, Weilguni B, Tauschmann M et al. Time in range for closed-loop systems versus standard of care during physical exercise in people with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021; 10(11): 2445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm10112445>>.
7. Paldus B, Morrison D, Lee M et al. Strengths and challenges of closed-loop insulin delivery during exercise in people with type 1 diabetes: potential future directions. *J Diabetes Sci Technol* 2023; 17(4): 1077–1084. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/19322968221088327>>.
8. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R et al. Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care* 2019; 42(5): 824–831. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-2204>>.
9. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Diabetologia* 2020; 63(12): 2501–2520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05263-9>>.
10. Askari MR, Ahmadasas M, Shahidehpour A et al. Multivariable automated insulin delivery system for handling planned and spontaneous physical activities. *J Diabetes Sci Technol* 2023; 17(6): 1456–1469. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/19322968231204884>>.
11. Zimmer RT, Auth A, Schierbauer J et al. (Hybrid) Closed-loop systems: from announced to unannounced exercise. *Diabetes Technol Ther* 2023; online ahead of print. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2023.0293>>.

# Adiktívny potenciál a neurobiologické mechanizmy sprevádzajúce konzumáciu hyperpalatabilných potravín: Existuje závislosť na jedle?

## The addictive potential and the neurobiological mechanisms underlying the consumption of hyperpalatable foods: Does food addiction exist?

Eva Klanduchová

Ústav všeobecnej psychológie, Fakulta psychológie Paneurópskej vysokej školy, n.o, Bratislava

### Súhrn

Nové poznatky o neurobiologických mechanizmoch sprevádzajúcich konzumáciu hyperpalatabilných potravín nám poskytujú plauzibilný empirický základ pre podporu validity konštruktu závislosti na jedle (Food Addiction). Tento koncept predstavuje významný posun v chápaní etiológie obezity a nesie potenciál pre optimálnejšie nastavenie diagnostických a terapeutických postupov. Integrácia konceptu závislosti na jedle do klinickej praxe by mohla priniesť cielenejšie a efektívnejšie personalizované intervencie. Adiktívnemu potenciálu hyperpalatabilných potravín je potrebné venovať pozornosť aj na populačnej úrovni prostredníctvom tvorby cieľených politík a regulácie, podobne ako je to v prípade tabakových výrobkov a alkoholu.

**Kľúčové slová:** hedonické jedenie – hyperpalatabilita – obezita – závislosť na jedle

### Summary

The neurobiological mechanisms underlying the consumption of hyperpalatable foods provide a plausible empirical basis for supporting the validity of the Food Addiction construct. This represents a significant advancement in understanding the etiology of obesity and conveys a major opportunity for the development of more complex diagnostic and therapeutic approaches. Integrating the food addiction concept into clinical practice would allow for more effective and targeted personalized treatment interventions. The addictive potential of hyperpalatable foods needs to be addressed at the population level as well, through targeted policies and regulation, like the approach taken with tobacco and alcohol products.

**Keywords:** food addiction – hedonic eating – hyperpalatability – obesity

✉ **Mgr. et Mgr. Eva Klanduchová, PhD.** | [eva.klanduchova@paneurouni.com](mailto:eva.klanduchova@paneurouni.com) | [www.paneurouni.com](http://www.paneurouni.com)

Doručené do redakcie | Received 26. 9. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 2. 10. 2024

### Úvod

Výskum v oblasti etiológie nadhmotnosti a obezity a faktorov regulácie telesnej hmotnosti sa posledné roky čoraz intenzívnejšie venuje fenoménu **závislosti na jedle (Food Addiction)**. Tento pojem ako prvý

opísal Randolph [1] ako „špecifický vplyv jednej alebo viacerých pravidelne konzumovaných potravín, ktoré u vulnérabilných jedincov vytvárajú vzorec symptómov, ktorý je podobný iným formám závislosti“ [2]. Závislosť na jedle predstavuje chronický a recidivu-

júci stav, ktorý je spôsobený komplexnou interakciou viacerých premenných, ktoré zvyšujú túžbu po určitom druhu potravín s cieľom dosiahnuť stav intenzívneho pôžitku, zvýšenej energie alebo nabadenia, alebo s cieľom zmierniť negatívne emocionálne alebo fyzické stavy [3,4].

Nedávne metaanalýzy udávajú 14 % prevalenciu závislosti na jedle u dospelých a 12 % u detí. 32 % bariatrických pacientov a viac ako 50 % ľudí s poruchou príjmu potravy vykazujú symptomatiku závislosti na jedle [5–7]. Aktuálne neexistuje odborný konsenzus, či závislosť na jedle predstavuje samostatnú diagnostickú kategóriu [8,9], napriek tomu, že máme k dispozícii početné empirické dôkazy, že isté druhy vysokospracovaných potravín môžu predstavovať pre vulnerabilných jedincov značný adiktívny potenciál [10–13].

### Hyperpalatabilné potraviny

Závislosť na jedle sa týka predovšetkým **vysokospracovaných potravín (ultra processed food)**, ktoré sa zároveň vyznačujú vysokou palatabilitou (chutnosťou) a vysokou energetickou hodnotou. V zahraničnej literatúre sa stretávame s termínom **hyperpalatabilné potraviny (hyperpalatable foods)**, obsahujúce vysoký podiel rafinovaného cukru, tuku alebo soli [13,14]. Palatabilita predstavuje pozitívnu reakciu na chuť, vzhľad, konzistenciu a štruktúru jedla alebo nápojov a je hedonickou evaluáciou oro-senzorických vlastností jedla v štandardných podmienkach [15]. Chuť, vôňa, vzhľad, konzistencia, teplota, zvuk a percepčia chemosenzorických vlastností spolu vytvárajú senzorické charakteristiky jedla, prostredníctvom ktorých ľudia hodnotia jeho palatabilitu [16]. Palatabilita, najmä jej chuťová príjemnosť (**taste pleasantness**), je najdôležitejším faktorom, ktorý determinuje výber a preferenciu jedla [17,18]. Vo všeobecnosti platí, že palatabilitu determinuje zloženie jedla alebo potraviny v zmysle skladby makroživín. Vysoký obsah cukru a tuku v potravinách preukázateľne zvyšuje ich palatabilitu [15–18].

### Hedonická odmena a hedonický hlad

Konzumáciu hyperpalatabilných potravín charakterizuje pocitovanie tzv. **hedonickej odmeny** prostredníctvom aktivácie neurálnych okruhov odmeny v mozgu, ktoré citlivo reagujú na chuť a zvyšovanie koncentrácie glukózy a inzulínu v krvi, čo vedie k zvýšenej aktivite dopamínu [10]. Hedonické jedenie (resp. **hedonický hlad – hedonic hunger**) sa vzťahuje na označenie túžby konzumovať jedlo pre potešenie, nie na udržanie energetickej homeostázy v dôsledku aktuálneho

energetického deficitu. Akútny stav kalorického deficitu sa manifestuje ako homeostatický alebo fyziologický hlad. Hedonické jedenie je naproti tomu stav, kedy subjekt konzumuje jedlo výlučne kvôli jeho chuti a vlastnostiam, ktoré vyvolávajú prežívanie príjemných pocitov aktiváciou systému odmeny v mozgu. Hedonický hlad môže do významnej miery stimulovať nadmerný príjem potravy, a to najmä v obezitogénnom prostredí, a významnou mierou tak prispievať k nárastu nadváhy a obezity v populácii. Konštrukt hedonického hladu bol operacionalizovaný v dotazníku **the Power of Food Scale**, ktorý kvantitatívne hodnotí konštrukt hedonického hladu a túžbu konzumovať vysokopalatabilné potraviny [19].

Fyziologické mechanizmy hedonického jedenia súvisia s aktiváciou endogénnych mediátorov odmeny, ako je dopamín, grelín a endokanabinoidy [20,21]. Humánne aj animálne modely poukazujú na zosilnenie apetitívnych reakcií na potravinové stimuly v dôsledku aktivácie dopamínových dráh. Uvoľňovanie dopamínu má tendenciu reagovať nielen na samotnú konzumáciu jedla, ale už na samotnú anticipáciu, resp. podnety (vizuálne, olfaktorické), ktoré indikujú dostupnosť jedla. Samotné obezitogénne prostredie sa v tejto súvislosti stáva významným apetitívnym kontextom, ktorý podnecuje myšlienky a túžbu po jedle. Tieto procesy sa môžu podieľať na rozvoji hedonického jedenia [21].

Neurálna odpoveď na fotografie palatabilných potravín je rozdielna u ľudí s vysokým a nízkym skóre hedonického hladu (v podmienkach fyziologického hladu aj nasýtenia). V situácii fyziologického hladu vykazovali sledované subjekty vyššiu konektivitu v častiach mozgu asociovaných s prežívaním pocitu hladu, cravingu a správania zameraného na vyhľadávanie potravy (talamus, mozoček a bazálne gangliá). V situácii fyziologického nasýtenia tieto subjekty vykazovali zvýšenú konektivitu v oblastiach mozgu asociovaných s odpoveďou na senzorické stimuly, odmenu a rezponzivitu na jedlo (mediálny prefrontálny kortex, orbitofrontálny kortex a inzula). Hedonický hlad podľa týchto zistení súvisí so zvýšenou pozornosťou, resp. zaujatím senzorickými vlastnosťami jedla a zvyšuje túžbu po jeho konzumácii [11].

Pri homeostatickom jedení energetický deficit spúšťa aktiváciu mediátorov hladu v hypotalame, čo motivuje jedinca ku konzumácii potravy a následnému vyplaveniu signálnych látok navodzujúcich pocit nasýtenia. Pri hedonickom jedení (konzumácia vysokopalatabilnej potravy) sa v mozgu vyplavuje dopamín, endokanabinoidy a opiáty, čo vyvoláva neustálu stimuláciu hypotalamických signálov hladu a inhibuje mediátory sýtosti. V tomto prípade je potreba ďalej jesť zachovaná napriek tomu, že organizmus už ďalšiu energiu

nepotrebuje a jedenie je motivované výhradne hedonickou potrebou [19,22]. Samotný hedonický hlad nemusí byť postačujúci na spoľahlivú predikciu príjmu potravy, ale v kombinácii ďalšími psychologickými faktormi môže viesť k nadmernej konzumácii hyperpalatabilných potravín [23].

## Neurotransmisia a regulácia príjmu potravy

Okrem endokrinných regulačných systémov aj viaceré neurotransmitterové systémy ovplyvňujú pocity sýtosti a chuť do jedla prostredníctvom pôsobenia na homeostatické systémy. Ide predovšetkým o serotonínový, endokanabinoidný a dopamínový systém.

**Serotonínový systém** zohráva dôležitú úlohu v regulácii príjmu potravy, obzvlášť v rámci tzv. hedonického jedenia prostredníctvom pozitívneho efektu na náladu a kontrolu impulzov. Vo všeobecnosti vyššie hladiny serotonínu znižujú príjem potravy, súvisia tak s nižším výskytom depresie a úzkosti. Serotonín hrá významnú úlohu pri mnohých poruchách príjmu potravy (bulimia nervosa, anorexia, záchvatovité jedenie, kompulzívne jedenie) [24]. Nižšie hladiny 5-HT a jeho metabolitov v mozgovomiešnom moku boli zachytené pri záchvatovitom prejedaní (**binge eating**) a korelovali s osobnostnou črtou impulzivita [25]. Štúdie u ľudí, aj v animálnych modeloch poukazujú na zmeny v príjme potravy pri manipulácii s 5-HT. Zvýšenie neurotransmisie serotonínu viedlo k poklesu príjmu potravy a zníženie aktivity 5-HT viedlo naopak ku kompulzívnemu a záchvatovému jedaniu [26].

**Kanabinoidy** kontrolujú regulačné mechanizmy energetickej homeostázy organizmu znižovaním signalizácie sýtosti a zvyšovaním orexinergetickej signalizácie, pôsobia tiež v rámci systému tzv. hedonického jedenia. Kanabinoidné receptory CB1 sa nachádzajú v CNS aj na periférii, stimulácia týchto receptorov vedie k preferencii potravín s obsahom cukru a tuku. Agonisti receptorov CB1 zvyšujú vyplavovanie dopamínu v NAc (**Nucleus Accumbens**) a stimulujú dopamínové neuróny v oblasti VTA (**Ventral Tegmental Area**). Tieto receptory sa nachádzajú v tukovom tkanive, pečeni a kostrových svaloch. Agonisti periférnych CB1 receptorov podnecujú lipogézu (ukladanie energie v organizme) a majú negatívny vplyv na termogézu. Výsledkom genetickej ablácie receptoru CB1 je redukcia telesnej hmotnosti, selektívne vyblokovanie CB1 vedie k zníženiu príjmu potravy a telesnej hmotnosti. Agonisti receptoru CB2 naopak dokážu zvýšiť príjem potravy, dôsledkom jeho genetickej ablácie je zmnoženie tukového tkaniva. Konzumácia hyperpalatabilných potravín a drog aktivuje kanabinoidné dráhy, konkrétne receptory CB1 [27].

Hyperpalatabilná vysokokalorická potrava, alkohol a drogy stimulujú **dopamínové dráhy** odmeny v mozgu. Potraviny s vysokým obsahom cukru a tuku spôsobujú rýchle a zvýšené vyplavovanie dopamínu do oblasti NAc a bazolaterálnej časti amygdaly. Intenzita vyplavovania dopamínu v mozgu priamo koreluje s popisovaným pôžitkom z jedla skúmanými subjektami. Ľudia s obezitou popisujú pocitovanie väčšieho pôžitku z palatabilných jedál ako ľudia s normálnou hmotnosťou: čím viac odmeňujúce pre nich dané jedlo je, tým dochádza k väčšiemu vyplavovaniu extracelulárneho dopamínu v oblasti NAc [12]. Obezita a prejedanie súvisí so zvýšenou preferenciou sladkých a na tuky bohatých potravín a zvýšenou citlivosťou voči odmene, čo je z časti mediované zvýšeným vyplavovaním dopamínu [28,29].

Pri opakovanej nadmernej konzumácii hyperpalatabilných potravín dochádza k dysregulácii dopamínového systému, konkrétne zvyšovaním tolerance voči efektu pocítovanej odmeny. Tolerancia sa prejavuje stále nižším vyplavovaním dopamínu a opioidov, tým klesá aj úroveň subjektívneho pôžitku, čo vedie k zvýšeniu motivácie konzumovať viac hyperpalatabilných potravín s cieľom zachovať požadovaný efekt. Táto snaha môže následne viesť k strate kontroly nad množstvom a druhom prijímaného jedla [10,12,29].

Výskumy v rámci animálnych modelov poukazujú na zníženie počtu (koncentrácie) postsynaptických receptorov dopamínu (D2) v NAc a dorzálnom striate u zvierat, ktoré boli exponované konzumácii potravín s vysokým obsahom cukru a tuku. Nadmerná expozícia hyperpalatabilným potravinám a nižšie koncentrácie receptorov D2 časom vedú k zvýšeniu prahu citlivosti voči odmene (**reward sensitivity threshold**), tento prah koreluje s nárastom hmotnosti u sledovaných subjektov [30,31].

Humánne neurozobrazovacie štúdie poukazujú na nižšie koncentrácie receptorov D2 v striate u silne obézných jedincov v porovnaní s kontrolami, tieto koncentrácie negatívne korelujú s indexom telesnej hmotnosti (BMI). U ľudí závislých od drog závažnosť ich ochorenia koreluje s nižšou koncentráciou receptorov D2 a D3. Nízka koncentrácia receptorov D2 môže byť spôsobená geneticky (polymorfizmus Taq1A), alebo dysreguláciou spôsobenou nadmerným užívaním návykových látok alebo konzumáciou hyperpalatabilných potravín. Viaceré štúdie u ľudí zistili, že syntéza presynaptického dopamínu v oblasti striata je u ľudí s vyšším BMI nižšia, čo môže prispievať k chronicky slabšiemu vyplavovaniu dopamínu. Administrácia antagonistov receptorov D2 preukázateľne zvýšila veľkosť konzumovaných porcií, dĺžku jedenia a telesnú hmotnosť. Naopak, podanie agonistov D2 viedlo k redukcii hyperfágie a zabránilo

nárastu hmotnosti u zvierat. Výsledky takýchto farmakologických intervencií u ľudí ale nie sú konzistentné, napr. užívanie antipsychotík (blokátory receptorov D2) súvisia s nárastom telesnej hmotnosti [29].

Skúmaniu patofyziológie látkových závislostí sa prostredníctvom sledovania funkčnosti dopamínového systému v oblasti striata (s využitím pozitronovej emisnej tomografie – PET) venovali viaceré výskumy. Výsledky týchto štúdií konzistentne poukazujú na oslabený prenos dopamínu v striate u ľudí s látkovou závislosťou. Tento fenotyp je viditeľný v spektre rôznych typov závislostí (kokaín, nikotín, alkohol, opiáty a metamfetamíny). Zatiaľ nie je úplne jasné, ako dysregulácia alebo hypofunkcia dopamínového systému (znížená kapacita presynaptickej syntézy dopamínu, znížené uvoľňovanie dopamínu, nízka koncentrácia receptorov D2) v endogénnom opioidnom systéme (znížené endogénne uvoľňovanie opioidov, znížená koncentrácia  $\mu$ -opioidných receptorov) spôsobuje zhoršenie prejavov závislosti na jedle alebo látkových závislostí [32].

Inovatívny prístup k skúmaniu neurobiologických fenotypov s vysokým rizikom pre rozvoj látkových závislostí zvolil Casey et al, ktorý použil zobrazovaciu metódu PET s využitím rádionuklidu  $^{11}\text{C}$  (raklopid). Ide o vysokovalidnú metódu, ktorá zisťuje koncentrácie receptorov D2 a intenzitu uvoľňovania dopamínu v presynaptických neurónoch. PET-skeny boli vyhotovené pred a po administrácii amfetamínu. Výsledky meraní ukázali, že najväčšie riziko pre vytvorenie závislosti mali účastníci s najslabším vyplavovaním dopamínu [34]. Tieto zistenia indikujú, že rizikovní jedinci a jedinci s už rozvinutou závislosťou zdieľajú rovnaké neurobiologické vlastnosti.

Okrem menšieho vyplavovania dopamínu a jeho slabšieho naviazania na receptory D2 sa v súvislosti s konzumáciou hyperpalatabilných potravín mení aj fungovanie  $\mu$ -opioidového systému. Slabšie vyplavovanie opioidov spôsobuje zníženie pocítovaného pôžitku z odmeny [12].

## Závislosť na jedle

Pursey et al uvádzajú viaceré metódy, prostredníctvom ktorých môžeme skúmať tendencie k nadmernému jedeniu: Food Craving Questionnaire (FCQ), Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), Eating Behavior Questionnaire, Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ), Power of Food Scale (PFS). Tieto dotazníky sa primárne zameriavajú na hodnotenie jednotlivých faktorov (inhibícia, impulzivita, craving), ale nehodnotia závislosť na jedle ako komplexný jav, resp. poruchu [9].

Téme závislosti na jedle (**Food Addiction**) sa komplexne venuje Ashley Gearhardt z Michiganskej univerzity, ktorá spoločne so svojim tímom skoncipovala dotazník *the Yale Food Addiction Scale* (YFAS), určený

na hodnotenie závislosti na jedle na základe diagnostických kritérií závislosti podľa manuálu DSM-IV-TR. YFAS sleduje prejavy abstinencie, zvýšenej tolerance, pokračovania v užívaní napriek problémom, zraniteľnosti v spoločenských situáciách a pod. Dotazník má schopnosť spoľahlivo identifikovať jedincov, ktorí pociťujú symptómy závislosti na jedle pri konzumácii hyperpalatabilných potravín [12]. Dotazník YFAS bol vytvorený s cieľom operacionalizácie konceptu závislosti na jedle a jeho konštrukciu autori prispeli k overeniu validity a reliability tohto konceptu. YFAS bol pôvodne testovaný na neklinickej populácii ( $\alpha = 0,86$ ) a neskôr bol úspešne psychometricky overený na vzorkách dospelých a detí s obezitou. Participanti, u ktorých bola identifikovaná závislosť na jedle, vykazovali nasledovné symptómy: prejedanie sa, obavy o svoj vzhľad a telesnú hmotnosť, craving (nekontrolovateľná túžba po jedle). Zároveň bol u nich zistený vyšší výskyt afektívnych porúch, emocionálnej dysregulácie a nižšej miery sebaúcty [35,36]. Celkové skóre v dotazníku YFAS zároveň súvisí s neurálnou aktiváciou systému odmeny (amygdala, anteriórny cingulárny kortex) v odpovedi na anticipovaný príjem palatabilných potravín [12].

Aktuálne neexistuje konsenzus, či závislosť na jedle predstavuje samostatnú klinickú poruchu [9]. Niektorí autori sa domnievajú, že ide o poruchu príjmu potravy, nie o závislosť. Argumentujú nedostatkom dôkazov, ktoré by podporovali hypotézu, že závislosť na jedle predstavuje samostatnú diagnostickú kategóriu [8]. Existujú ale viaceré štúdie, ktoré skúmali prejavy závislosti na jedle prostredníctvom funkčnej magnetickej rezonancie (fMRI) a identifikovali viaceré podobnosti v neurálnych reakciách medzi jedincami s prejavmi závislosti na jedle a jedincami s diagnostikovanou látkovou závislosťou [9,33].

Viacerí psychológovia a neurovedci sa zhodujú na tom, že cukor a hyperpalatabilné potraviny môžu byť vysoko návykové, pretože vyvolávajú v centrálnom nervovom systéme neurochemické a behaviorálne reakcie podobné závislosti, motivujú k prejedaniu, a tým podporujú rozvoj obezity. Cukor, okrem iného, v organizme aktivuje opiátové receptory, čo vedie ku kompulzívnemu správaniu [10,12,13,27].

Výskumy poukazujú na viaceré analógie a spojitosti medzi látkovými závislosťami a nadmerným príjmom potravy. Túto spojitosť podporuje aj skutočnosť, že ľudia pokračujú v nadmernej konzumácii jedla napriek viacerým negatívnym dôsledkom a jedenie sa u nich spája so silným cravingom a stratou kontroly nad jedným a množstvom skonzumovanej potravy [2].

Eric Stice a jeho výskumný tím z Výskumného inštitútu v Oregone (**Oregon Research Institute**) zis-

tili, že cukor aktivuje u myši a potkanov tie isté centrá v mozgu ako tvrdé drogy (napr. kokaín). Ľudia, ktorí konzumujú veľa cukru, si časom vytvoria toleranciu a pre uspokojenie potrebujú stále väčšie množstvo, čo predstavuje rovnaký mechanizmus, ktorý funguje aj pri iných látkových závislostiach [10,30,33]. Podobný výskum uskutočnil tím Nory Volkow z Národného inštitútu pre zneužívanie drog (**National Institute on Drug Abuse**). Pri skúmaní mozgu obéznych pacientov a ľudí závislých od drog a alkoholu využili zobrazovaciu metódu pozitronovej emisnej tomografie (PET) a zistili viaceré podobnosti v tom, ako funguje ich mozog, konkrétne neurálne dráhy dopamínu. Štúdia uvádza, že závislosť na drogách, alkohole alebo na jedle je dôsledkom podmieňovania a zvýšeného prahu pre pocitovanie odmeny (**reward threshold**), čo je spôsobené opakovanou stimuláciou drogami alebo jedlom u vulnérabilných jedincov. Ich výskum ukázal, že očakávaný stimul (napr. jedlo) vo zvýšenej miere aktivuje systém odmeny a motivácie, zároveň inhibuje systém kognitívnej kontroly, čo vyúsťuje do neschopnosti potlačiť potrebu užiť drogu, alebo skonzumovať jedlo napriek veľkej snahe mu odolať [10,29].

**Cyklus závislosti na jedle (schéma)** popisuje mechanizmus, v ktorom po konzumácii hyperpalatabilnej potravy dochádza k zvýšenému vyplavovaniu dopamínu a opioidov. Po čase ale tento nárast produkcie dopamínu vedie k dysregulácii (zníženej citlivosti a hypofunkcii dopamínových receptorov), čo spôsobuje redukciu pocitovania príjemných pocitov a celkovej odmeny z konzumovaného jedla (tzv. **reward deficiency syndrome**). Pokles pocitovanej slasti spolu s nárastom tolerance, cravingu, abstinénnych príznakov, dysfórie a iných emocionálnych a behaviorálnych

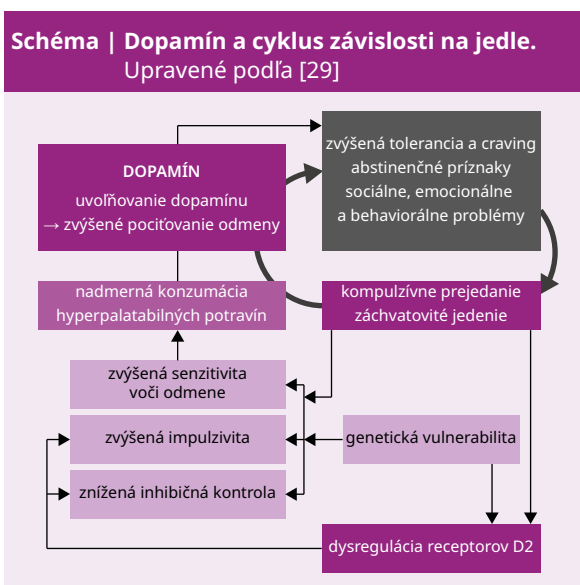
ťažkostí, vyúsťuje do kompenzačného mechanizmu, v ktorom sa zvyšuje konzumácia palatabilných potravín na zaistenie si predchádzajúcej úrovne pocitovanej odmeny a slasti a vytvára tak cyklus závislého správania. Tento model vychádza z poznatkov o dysfunkcii systému odmeny (denzita receptorov D2) a berie do úvahy aj mechanizmus zvyšovania prahu citlivosti voči odmene. Okrem narušenia senzitivity voči odmene súvisí znížená denzita receptorov D2 s narušenou schopnosťou regulovať impulzívne správanie [29].

## Záver

Koncept závislosti na jedle, najmä v súvislosti s nadmernou konzumáciou hyperpalatabilných potravín, získava v rámci vedeckého diskurzu čoraz robustnejšiu empirickú podporu. Jeho integrácia do diagnostických batérií a terapeutických postupov zameraných na manažment nadhmotnosti a obezity sa javí ako mimoriadne dôležitá. Zhodnotenie adiktívnych predispozícií, miery hedonického hladu a preferencie hyperpalatabilných potravín u jedincov s obezitou je kľúčové pre efektívne nastavenie individuálnych liečebných postupov. Adiktívnemu potenciálu hyperpalatabilných potravín je potrebné sa venovať aj na populačnej úrovni v rámci zdravotných politík, primárnej prevencie, regulácie výrobných procesov, označovania potravín, informovania verejnosti, predaja, marketingu a ďalších oblastí podobne, ako je to v prípade tabakových výrobkov, alkoholu a iných látok vyvolávajúcich závislosť.

## Literatúra

1. Randolph TG. The Descriptive Features of Food Addiction. *Addictive Eating and Drinking*. Q J Stud Alcohol 1956; 17(2): 198–224.
2. Oliveira J, Colombarolli MS, Cordás TA. Prevalence and correlates of food addiction: Systematic review of studies with the YFAS 2.0. *Obes Res Clin Pract* 2021; 15(3): 191–204. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.03.014>>.
3. von Deneen KM, Liu Y. Obesity as an addiction: Why do the obese eat more? *Maturitas* 2011; 68(4): 342–345. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.01.018>>.
4. Parylak SL, Koob GF, Zorrilla EP. The dark side of food addiction. *Physiol Behav* 2011; 104(1): 149–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.063>>.
5. Praxedes DR, Silva AE, jr, Macena ML et al. Prevalence of food addiction determined by the Yale Food Addiction Scale and associated factors: A systematic review with meta-analysis. *Eur Eat Disord Rev* 2022; 30(2): 85–95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/erv.2878>>. Erratum in *Eur Eat Disord Rev* 2024; 32(3): 610–611. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/erv.3078>>.
6. da Silva Praxedes MF, Padilha da Silva JL, Alves da Cruz AJ et al. Assessment of the relationship between the level of patient knowledge on warfarin therapy and the quality of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023; 18(8): e0289836. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0289836>>.
7. Yekaninejad MS, Badrooj N, Vosoughi F et al. Prevalence of food addiction in children and adolescents: A systematic review and me-



ta-analysis. *Obes Rev* 2021; 22(6): e13183. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/obr.13183>>.

8. Nolan LJ, Jenkins SM. Food Addiction Is Associated with Irrational Beliefs via Trait Anxiety and Emotional Eating. *Nutrients* 2019; 11(8): 1711. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu11081711>>.
9. Pursey KM, Stanwell P, Gearhardt AN et al. The prevalence of food addiction as assessed by the Yale Food Addiction Scale: a systematic review. *Nutrients* 2014; 6(10): 4552–4590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu6104552>>.
10. Volkow ND, Wang GJ, Telang F et al. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage* 2008; 42(4): 1537–1543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.002>>.
11. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG et al. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366(13): 1209–1217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110294>>.
12. Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT et al. Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(8): 808–816. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.32>>.
13. Fazzino TL, Rohde K, Sullivan DK. Hyper-Palatable Foods: Development of a Quantitative Definition and Application to the US Food System Database. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27(11): 1761–1768. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22639>>.
14. Moss M. *Salt, Sugar, Fat: How the Food Giants Hooked Us*. Random House Trade: New York 2014. ISBN 978–0753541470.
15. Yeomans MR. Taste, palatability and the control of appetite. *Proc Nutr Soc* 1998; 57(4): 609–615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1079/pns19980089>>.
16. Hyde RJ, Witherly SA. Dynamic contrast: a sensory contribution to palatability. *Appetite* 1993; 21(1): 1–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1006/appe.1993.1032>>.
17. Glanz K, Basil M, Maibach E et al. Why Americans eat what they do: taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(10): 1118–1126. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223\(98\)00260-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00260-0)>.
18. Drewnowski A, Greenwood MR. Cream and sugar: human preferences for high-fat foods. *Physiol Behav* 1983; 30(4): 629–633. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(83\)90232-9](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(83)90232-9)>.
19. Lowe MR, Butryn ML, Didie ER et al. The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. *Appetite* 2009; 53(1): 114–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2009.05.016>>.
20. Lowe MR, Butryn ML. Hedonic hunger: a new dimension of appetite? *Physiol Behav* 2007; 91(4): 432–439. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.006>>.
21. Espel-Huynh HM, Muratore AF, Lowe MR. A narrative review of the construct of hedonic hunger and its measurement by the Power of Food Scale. *Obes Sci Pract* 2018; 4(3): 238–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/osp4.161>>.
22. Berridge KC, Ho CY, Richard JM et al. The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res* 2010; 1350: 43–64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.003>>.
23. Naughton P, McCarthy M, McCarthy S. Acting to self-regulate unhealthy eating habits. An investigation into the effects of habit, hedonic hunger and self-regulation on sugar consumption from confectionery foods. *Food Qual Prefer* 2015; 46: 173–183. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2015.08.001>>.
24. Steiger H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29(1): 20–29.
25. Higgins GA, Fletcher PJ. Therapeutic Potential of 5-HT2C Receptor Agonists for Addictive Disorders. *ACS Chem Neurosci* 2015; 6(7): 1071–1088. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00025>>.
26. Blundell JE, Hill AJ. Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite. *Lancet*. 1986; 1(8489): 1092–1093. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91352-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91352-8)>.
27. Rossi F, Punzo F, Umano GR et al. Role of Cannabinoids in Obesity. *Int J Mol Sci* 2018; 19(9): 2690. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms19092690>>.
28. Domingo-Rodríguez L, Ruiz de Azua I, Dominguez E et al. A specific prefrontal nucleus accumbens pathway controls resilience versus vulnerability to food addiction. *Nat Commun* 2020; 11(1): 782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-14458-y>>.
29. Adams RC, Sedgmond J, Maizey L et al. Food Addiction: Implications for the Diagnosis and Treatment of Overeating. *Nutrients* 2019; 11(9): 2086. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu11092086>>.
30. Stice E, Yokum S, Bohon C et al. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage* 2010; 50(4): 1618–1625. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.081>>.
31. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci* 2010; 13(5): 635–641. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nn.2519>>. Erratum in *Nat Neurosci* 2010; 13(8): 1033.
32. Trifilieff P, Martinez D. Blunted dopamine release as a biomarker for vulnerability for substance use disorders. *Biol Psychiatry* 2014; 76(1): 4–5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.017>>.
33. Ng J, Stice E, Yokum S et al. An fMRI study of obesity, food reward, and perceived caloric density. Does a low-fat label make food less appealing? *Appetite* 2011; 57(1): 65–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2011.03.017>>.
34. Casey KF, Benkelfat C, Cherkasova MV et al. Reduced dopamine response to amphetamine in subjects at ultra-high risk for addiction. *Biol Psychiatry* 2014; 76(1): 23–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.033>>.
35. Gearhardt AN, Roberto CA, Seaman MJ et al. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale for children [published correction appears in]. *Eat Behav* 2013; 14(4): 508–512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eatbeh.2013.07.002>>. Erratum in *Eat Behav* 2014; 15(2): 334.
36. Meule A, Hermann T, Kübler A. Food addiction in overweight and obese adolescents seeking weight-loss treatment. *Eur Eat Disord Rev* 2015; 23(3): 193–198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/erv.2355>>.

# Mierna autonómna nadprodukcia kortizolu z pohľadu diabetológa

## Mild autonomous cortisol secretion from a diabetologist's point of view

Jozef Lacka<sup>1</sup>, Barbora Lacková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>JAL, s.r.o., Trnava

<sup>2</sup>Interní oddelení, ambulance obezitologie, Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov, a. s., nemocnice Středočeského kraje

### Súhrn

Mierna autonómna nadprodukcia kortizolu (MACS) má široké spektrum biologických, metabolických a psychologických dôsledkov. Kortizol zvyšuje hladinu glukózy v krvi tak, že podporuje glukoneogézu a zvyšuje rezistenciu voči inzulínu a ovplyvňuje metabolizmus kostí. MACS významne ovplyvňuje glukózový profil a významne zvyšuje incidencia diabetes mellitus. U pacientov s diabetes mellitus, ako aj u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou je potrebné anamnesticky zistiť, či bolo realizované CT-vyšetrenie, ktoré by mohlo zobraziť nadobličky. V prípade podozrenia na hyperkorticizmus je potrebné jeho „dodiagnostikovanie“. V pilotnej štúdii sme zistili, že polovica pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu (DM2T) mala nesupresibilné hladiny kortizolu po 1-mg DST (Dexamethasone Suppression Test). Pacienti s nesupresibilným 1-mg DST majú horšiu metabolickú kompenzáciu v porovnaní s tými, čo majú supresibilný test, ale môžu mať aj  $HbA_{1c} \leq 7\%$  DCCT. MACS je spojený so zvýšenou mortalitou zo všetkých príčin, najmä u žien mladších ako 65 rokov. Kardiometabolické komorbidity boli signifikantne menej časté s nefunkčným adenómom ako u pacientov s MACS.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – mierna autonómna nadprodukcia kortizolu

### Summary

Mild autonomous cortisol secretion (MACS) has a wide range of biological, metabolic, and psychological consequences. Cortisol increases blood glucose levels by promoting gluconeogenesis and enhancing insulin resistance while also affecting bone metabolism. MACS significantly impacts glucose profiles and markedly increases the incidence of diabetes mellitus. For patients with diabetes mellitus and those with uncontrolled hypertension, it is essential to check their medical history for previous CT scans that might have visualized the adrenal glands. In cases where hypercortisolism is suspected, further diagnostic evaluation is required. In our pilot study, we found that half of the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) had nonsuppressible cortisol levels after a 1 mg DST (Dexamethasone Suppression Test). Patients with a nonsuppressible 1 mg DST showed poorer metabolic compensation compared to those with a suppressible test, although they could still have an  $HbA_{1c} \leq 7\%$  (DCCT standard). MACS is associated with increased all-cause mortality, particularly in women younger than 65 years. Cardiometabolic comorbidities were significantly less common in patients with non-functioning adenomas compared to those with MACS.

**Keywords:** diabetes mellitus – mild autonomous cortisol secretion (MACS)

✉ MUDr. Jozef Lacka, PhD., MBA | jozef.jal@gmail.com | diabetologiatrnava@centrum.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 2. 4. 2025

## Úvod

Mierna nadprodukcia kortizolu (Mild Autonomous Cortisol Secretion – MACS) má široké spektrum biologických, metabolických a psychologických dôsledkov. Monitorovanie a regulácia hladín kortizolu je preto dôležitá pre prevenciu chronických ochorení spájaných s hyperkorticismom. MACS ovplyvňuje metabolizmus glukózy. Kortizol zvyšuje hladinu glukózy v krvi tak, že podporuje glukoneogézu a zvyšuje rezistenciu voči inzulínu. Takisto podporuje rozvoj dyslipidémie. To môže viesť k metabolickému syndrómu, viscerálnej obezite a zvýšenému riziku diabetes mellitus. Pri hyperkorticisme sa v postupe času zvyšuje hrúbka intima-media karotickej artérie, podporuje sa rozvoj aterosklerotických plakov, zvyšuje sa tuhosť artérií, rozvíja sa nekontrolovaná hypertenzia. Dlhodobá mierna nadprodukcia kortizolu môže potlačiť imunitnú odpoveď, čím sa zvyšuje náchylnosť na infekcie a zápalové ochorenia, keďže kortizol vykazuje protizápalové účinky. Rovnako je dôležité zohľadniť psychosociálne faktory, ktoré môžu k týmto zmenám prispieť, ako sú stres, spánková deprivácia a životný štýl. Chronická nadprodukcia môže prispieť k úzkosti, depresii a kognitívnym problémom [1].

## Definícia MACS

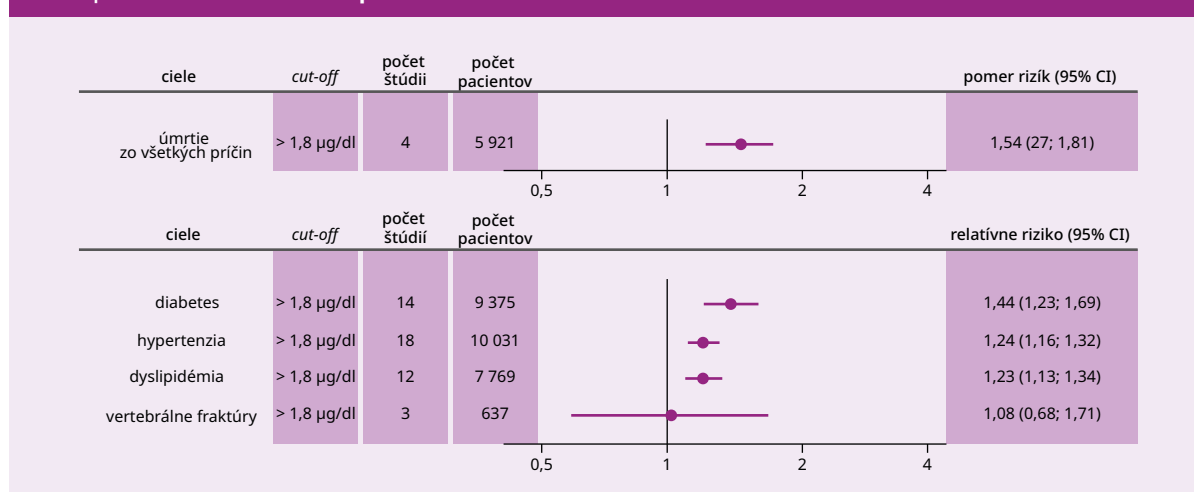
MACS je definovaná zvýšenými hladinami kortizolu. Pacienti sú bez klinických príznakov manifestného Cushingovho syndrómu. Kritériom pre diagnózu MACS je kortizolémia po 1-mg DST (dexametazonovom supresnom teste) s hodnotou kortizolu > 50 nmol/l a prítomnosť adenokortikálneho adenómu. Zároveň je dokázaná absencia sekundárnej príčiny hyperkorticismu. Pre MACS nie je špecifický klinický obraz, čo priamo vyplýva z definície MACS. Klinický obraz odráža obraz

sprievodných ochorení alebo suboptimálna kontrola sprievodných ochorení, ako je artériová hypertenzia lebo diabetes mellitus. MACS môže viesť k rôznym symptómom, ako sú únava, prírastok hmotnosti, zmeny v nálahe, imunitné dysfunkcie, pričom symptómy nemusia byť vždy zjavné alebo jedinečné pre túto podmienku [2]. Adrenálne incidentalómy sa vyskytujú pri zobrazovacích metodikách, pri ktorých sú zobrazené nadobličky v 4 % v bežnej populácii a vo veku nad 70 rokov v 10 % [3].

## Klinické dôsledky MACS

V štúdií 1 305 pacientov s benignými adrenálnymi adenómami sa pri 1-mg DST zistilo, že 52 % pacientov malo supresibilný kortizol, a teda nemali MACS, u 48 % pacientov sa MACS dokázal. Artériovú hypertenziu malo 64 % pacientov bez MACS, ale 75 % pacientov s MACS, pričom 40 % pacientov MACS užívalo  $\geq 3$  antihypertenzíva. Diabetes mellitus malo 26 % pacientov bez MACS a 32 % pacientov s MACS, pričom 32 % pacientov malo vyššie riziko liečby inzulínom [4]. Z pohľadu koronárnej choroby srdca sa pri sledovaní 203 pacientov s nefunkčnými adenómami (NFAT) vs 145 pacientov s MACS zistilo riziko kardiovaskulárnych (KV) príhod počas 7,5 roka NFAT vs MACS 6,7 % vs 16,7 %;  $P = 0,04$ . Pri ďalšom zvýšení hyperkortizolémie sa ďalej zvýšilo riziko NFAT vs MACS 6,7 % vs 28,4 %;  $P = 0,02$  [5]. V inej štúdií riziko KV-príhod počas 6 rokov pri rannom kortizole 52,4 – 137,9 nmol/l bolo riziko oproti pacientom s kortizolom > 137,9 nmol/l (OD 2,7; 95% CI 1,0–7,1) [6]. MACS ovplyvňuje aj metabolizmus kostí. Prevalencia vertebrálnych fraktúr pri MACS 46–82 % vs NFAT 13–23 %, nové vertebrálne fraktúry boli pri MACS vyššie: MACS 48–52 % vs NFAT 13 %. Po adrenalectómii pre MACS ( $n = 32$ ) vs konzer-

Graf 1 | Morbidita a mortalita pacientov s MACS



vatívna liečba (n = 23) sa riziko nových vertebrálnych fraktúr znížilo (9 % vs 52 %) [7]. Pacienti s MACS a metabolickým syndrómom mali vysokú inzulínovú rezistenciu, horšiu kontrolu glykémie a vyšší výskyt diabetes mellitus v porovnaní s pacientmi bez autonómnej hypersekrécie kortizolu [8]. MACS významne ovplyvňuje glukózový profil. Prevalencia DM pri NFAT vs MACS stúpila z 12 % na 44 %. Pri sledovaní 10,5 roka sa zvýšil výskyt DM2T o 17,9 %. Pri porovnaní adrenalectómie s konzervatívnym manažmentom sa potvrdilo zlepšenie kontroly glykémii po adrenalectómii [9]. Dôležitý je pohľad na morbiditu a mortalitu pacientov s MACS (graf 1).

Na základe retrospektívnej, medzinárodnej a multicentrickej štúdie (NAPACA Outcome) MACS je spojený so zvýšenou mortalitou zo všetkých príčin, najmä u žien mladších ako 65 rokov. Kardiometabolické komorbidity boli signifikantne menej časté s nefunkčným adenómom ako u pacientov s možnou autonómnou sekréciou kortizolu a autonómnou sekréciou kortizolu [10]. Z pohľadu mortality v 7,5-ročnom sledovaní zameranom na prežívanie pre KV-mortalitu prežívanie ovplyvňovali koncentrácie kortizolu po 1-mg DST. Pri hladine > 140 nmol/l bolo prežívanie 6,9 rokov (95% CI 5,6–8,3), 50–140 nmol/l 7,3 roka (95% CI 6,8–7,8) a pri < 50 nmol/l 8,4 roka (95% CI 8,2–8,6) [9], graf 2.

### Diagnostika MACS

MACS sa diagnostikuje nesupresibilitou v 1-mg DST na základe vyšetrenia ranného kortizolu a adreno-

kortikotropného hormónu (ACTH). Takisto sa v klinickej praxi overuje použitie slinového testu. Pri slinovom teste sa za pozitívne udávajú hodnoty > 3,5 alebo 11 nmol/l [2]. Kritériom je aj CT-nález adenómu nadobličiek (schéma 1).

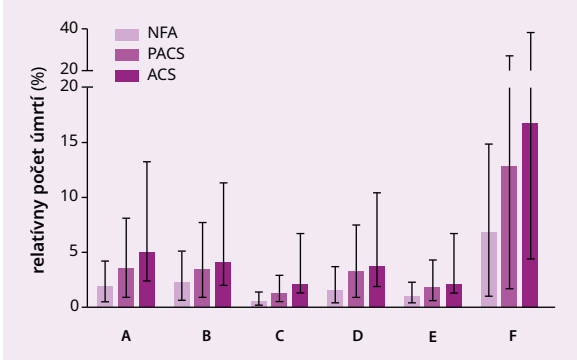
### Možnosti liečby MACS

Terapeutické možnosti zahŕňajú konzervatívnu ako aj chirurgickú liečbu. Pri konzervatívnej liečbe sa možnosti rozširujú zavádzaním nových medikamentózných intervencií. Pri chirurgickej liečbe žiadna zo štúdií neuvádza zvýšené riziko závažných KV-príhod alebo úmrtnosti. Zistilo sa zlepšenie v kontrole glykémie (28 % vs 3,3 %) u chirurgicky liečených pacientov vo viacerých randomizovaných aj kohortových štúdiách. Podobné zlepšenie bolo dokázané na kontrolu krvného tlaku (68 % chirurgicky liečených pacientov a len v 13,4 % v konzervatívnom ramene) a dyslipidémie [2].

Konzervatívna liečba hyperkorticizmu je zameraná na potlačenie syntézy kortizolu. Inhibítormi syntézy kortizolu sú ketokonazol, metyrapón a osilodrostat ako aj iné lieky (schéma 2). Liečba nie je rutinná a zvyčajne sa používa iba v prípade, že MACS výrazne ovplyvňuje rizikové faktory [10].

Najnovším z nich je osilodrostat. V 48-týždňovej štúdií v základnej fáze a voľiteľným predĺžením sa hodnotil vplyv osilodrostatu na krvný tlak a glykémiu u pacientov s Cushingovou chorobou. Hodnotené pa-

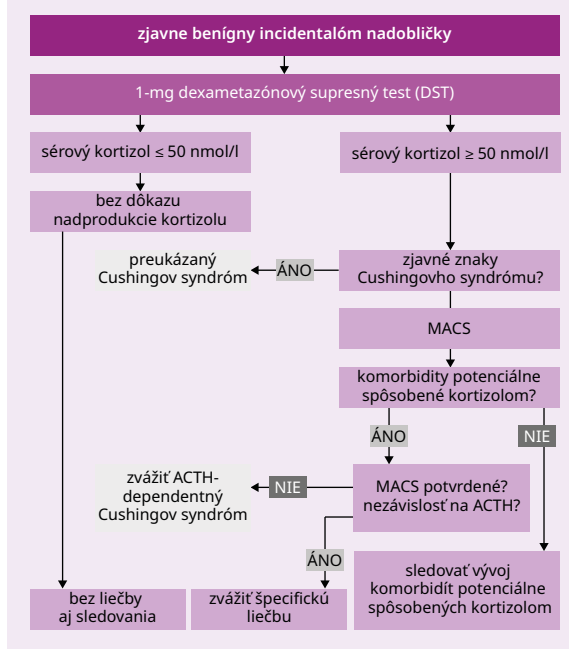
Graf 2 | Mortalita pacientov s MACS



- A – kardiovaskulárne príčiny
- B – rakovina
- C – infekcie
- D – iné príčiny
- E – neznáme príčiny
- F – všetky príčiny

ACS – nadprodukcia kortizolu/Autonomous Cortisol Secretion  
 NFA – nefunkčný adenóm PACS – možný autonómny adenóm/Possible Autonomous Cortisol Secretion

Schéma 1 | Diagnostický algoritmus MACS



rametre boli SBP/DBP, glykémia nalačno (FPG) a HbA<sub>1c</sub>, úpravy liečby hypertenzie a diabetu. Na začiatku 82,9 % malo hypertenziu a 40,0 % malo diabetes, zvýšený krvný tlak (TK) 49,1 %. 58,5 % pacientov s vysokým systolickým/diastolickým s/d/TK dosiahlo normálne hodnoty po 72 týždňoch, pričom 26,8 % pacientov znížilo alebo vysadilo antihypertenzíva. Počet pacientov na antihypertenzívnej liečbe klesol z 54,3 % na 47,3 %. Z pohľadu glykemickej kontroly 33,3 % dosiahlo normálne hodnoty glykémie nalačno a HbA<sub>1c</sub>. 35,7 % pacientov znížilo alebo vysadilo antidiabetiká. Podiel pacientov na antidiabetickej liečbe klesol z 21,9 % na 17,1 %. Za kľúčový faktor zlepšenia sa považoval pokles kortizolu v moči. Nebola dokázaná korelácia so stratou hmotnosti. Pri liečbe osilodrostatom sa dosahuje rýchle a trvalé zlepšenie s/dTK a glykemickej kontroly u pacientov s Cushingovou chorobou. Osilodrostat môže znížiť potrebu liečby antihypertenzívmi a antidiabetikami [11].

### Ciele liečby MACS u diabetika

Ciele liečby MAC u pacienta s diabetes mellitus sú zamerané na kontrolu diabetu – glykemickú kompenzáciu, optimalizáciu liečby hypertenzie, hypolipidemicnú liečbu, pravidelné prehodnocovanie KV-rizika vrátane skriningových vyšetrení (napr. hodnotenie EKG, echokardiografia), psychosociálny stav pacienta, najmä ak je prítomná depresia, úzkosť alebo poruchy spánku a na metabolizmus kostí.

### Pilotná štúdia – MACS v ambulancii diabetológa

#### Súbor a metodika

Do pilotnej štúdie v ambulancii diabetológa bolo v období 10–12/2024 zaradených do sledovania 29 pacientov s DM2T. Do štúdie boli zaraďovaní pacienti náhodným výberom. Išlo o pacientov, ktorí boli ochotní postúpiť slinový a aj 1-mg dexametazonový supresný test (1-mg DST). Pri hodnotách DST 1-mg  $\geq 50$  pacient priniesol zdravotnú dokumentáciu, v ktorej sa vyhľadávali CT-vyšetrenia, v ktorých boli zobrazené nadobličky.

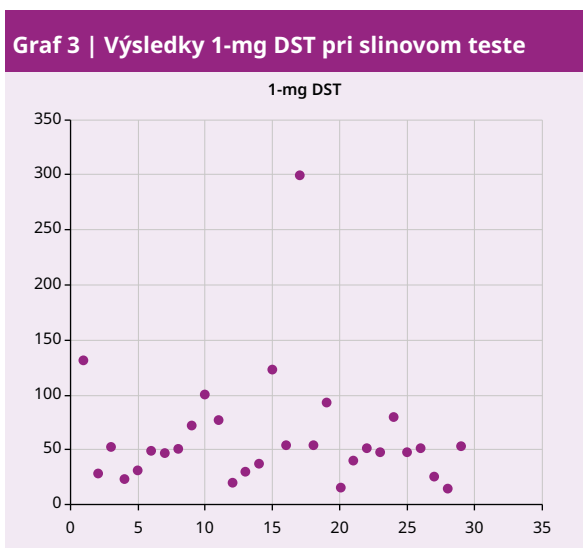
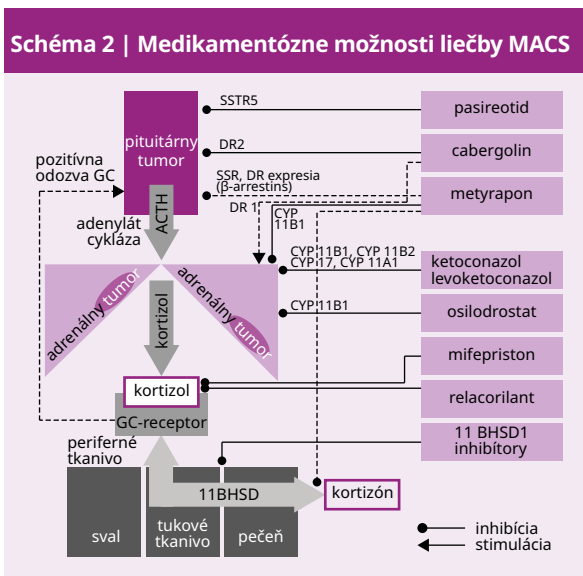
#### Vyhodnotenie

Pri 1-mg DST bola zistená nesuspresibilita u 15 z 29 pacientov a supresibilita u 14 pacientov. Za supresibilný test 1-mg DST sme považovali kortizolémiu po 1-mg  $> 50$  nmol/l. U pacientov s nesuspresibilným testom 7 z 15 už malo realizované CT s nálezom adenómu nadobličiek, 2 pacienti sa nedostavili a 2 pacienti mali hodnoty veľmi tesne nad hranicou supresibility, preto CT

nebolo indikované. Z 3 indikovaných CT sa u 1 pacienta zistil adenóm a u 1 sa neskôr potvrdil Chushingov syndróm (graf 3).

### Výsledky 1-mg DST z pohľadu analýzy HbA<sub>1c</sub>

Pacienti s nesuspresibilitou v 1-mg DST mali priemerný HbA<sub>1c</sub> 7,61 % DCCT. HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7$  mmol/l malo 9 pacientov s priemerným HbA<sub>1c</sub> 8,3 %. 6 pacientov malo HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7$  mmol/l s priemerom 6,6 % DCCT. Pacienti so supresibilným HbA<sub>1c</sub> mali priemerný 7,1 % DCCT. 8 pacientov malo HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7$  mmol/l, pričom bol priemer 7,6 % DCCT. HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7$  mmol/l malo 6 pacientov, priemer bol 6,4 %. Nočný slinový test pri hornej hranici normy 5 nmol/l zachytil 1 pacienta, ktorému bol dokázaný Cushingov syndróm. Pri hranici 3 nmol/l boli falošne negatívne 3 testy a falošne pozitívne 4 testy.



V pilotnej štúdií sme zistili, že polovica pacientov s DM2T mala nesupresibilné hladiny kortizolu po 1-mg DST. Pacienti s incidentalómom nadobličky nie sú „do-diagnostikovaní“, pretože je nález adenómu nadobličky pravdepodobne považovaný za vedľajší nález pri hlavnej diagnóze, pre ktorú sa realizovalo CT-vyšetrenie. Pacienti s nesupresibilným 1-mg DST majú vyšší HbA<sub>1c</sub>, ale dosahujú aj optimálnu metabolickú kontrolu. Pacienti so supresibilným 1-mg DST majú celkovo lepšiu metabolickú kompenzáciu. Slinový test v našom súbore nebol validný na diagnostiku hyperkortizmu.

## Záver

U pacientov diabetes mellitus, ako aj pacientov s nekontrolovanou hypertenziou je potrebné anamnesticky zistiť a príbežne dopĺňať anamnézu, či bolo realizované CT-vyšetrenie, ktoré by mohlo zobrazit nadobličky. V prípade nálezu adenómu a nevyšetrení jeho hormonálnej aktivity je potrebné jeho „do-diagnostikovanie“. Podnetom na pátranie po MACS by mala byť suboptimálna kontrola diabetes mellitus, nekontrolovaná hypertenzia, hypertenzia liečená viac ako 3 antihypertenzívami, prípadne výskyt nových fraktúr. Takisto je potrebné vykonávať pravidelný skrining komorbidít súvisiacich s hyperkorticismom. U pacientov v s MACS, ktorí majú významné komorbidity, by sa mala chirurgická liečba posudzovať individuálne. Rozhodnutie o chirurgickom zákroku by malo byť založené na viacerých faktoroch, vrátane rizika malignity, závažnosti nadmernej hormonálnej aktivity, veku a celkového zdravotného stavu a preferencií pacienta. Z liečby majú najväčší prospech ženy vo veku < 65 rokov.

## Literatúra

1. Delivannis DA, Athimulam S, Bancos I. Modern Management of Mild Autonomous Cortisol Secretion. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106(6): 1209–1221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1551>>.
2. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2023; 189(1): G1–G42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ejendo/lvad066>>.
3. Lazúrová I. Adrenálne incidentalómy: Štandardné diagnostické a terapeutické postupy. In: Schválené nové a inovované štandardné klinické postupy v zdravotníctve. Dostupné z WWW: <<http://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>>.
4. Prete A, Arlt W. Early career clinician: Mild autonomous cortisol secretion: an underestimated cardiometabolic disease iceberg. *Ecologist Spring* 2022; (143): 23–24. Dostupné z WWW: <<https://www.endocrinology.org/endocrinologist/143-spring-22/features/early-career-clinician-mild-autonomous-cortisol-secretion-an-underestimated-cardiometabolic-disease-iceberg>>.
5. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5): 396–405. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70211-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70211-0)>.
6. Morelli V, Frigerio S, Aresta C et al. Adrenalectomy improves blood pressure and metabolic control in patients with possible autonomous cortisol secretion: results of a RCT. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 898084. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.898084>>.
7. Salcuni AS, Morelli V, Vainicher CE et al. Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 2016 ; 174(3): 261–269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0977>>.
8. Trandafir AI, Ghemigian A, Ciobica LM et al. Diabetes Mellitus in Non-Functioning Adrenal Incidentalomas: Analysis of the Mild Autonomous Cortisol Secretion (MACS) Impact on Glucose Profile. *Biomedicines* 2024; 12(7): 1606. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/biomedicines12071606>>.
9. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(7): 499–508. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00100-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00100-0)>.
10. Favero V, Cremaschi A, Falchetti A et al. Management and Medical Therapy of Mild Hypercortisolism. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms222111521>>.
11. Fleseriu M, Pivonello R, Newell-Price J et al. Osilodrostat improves blood pressure and glycemic control in patients with Cushing's disease: a pooled analysis of LINC 3 and LINC 4 studies. *Pituitary* 2025; 28(1): 22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-024-01471-3>>.

# Ako dnes postupovať s primárnou prevenciou kardiovaskulárneho ochorenia – údaje dotýkajúce sa žien

## How should we proceed today with primary prevention of cardiovascular disease – data affects women

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

### Súhrn

Sérové hladiny vysoko-senzitívneho (high sensitive – hs) C-reaktívneho proteínu (hsCRP), LDL-cholesterolu (Low-Density Lipoprotein Cholesterol – LDL-C) a lipoproteínu(a) sú schopné predikovať 5-ročné aj 10-ročné kardiovaskulárne (KV) riziko a naznačujú cesty, ako máme pristúpiť k farmakologickej intervencii, aby sme spomenuté riziko redukovali. Potrebujeme viac informácií o užitočnosti spomenutých biomarkerov v predikcii KV-rizika počas dlhšieho časového obdobia sledovaním situácie u žien. Práve včasná časová intervencia spomenutých biomarkerov je spôsob ako zabezpečiť redukcii rizika týchto žien. Sérové hladiny hsCRP, LDL-C a lipoproteínu(a), získané vstupne u 27 939 zdravých žien, boli merané a následne kontrolované počas ich 30-ročného sledovania v klinickej štúdii. Primárnym cieľom (end-point) bol kompozitný výskyt prvej nežiaducej KV-príhody, t. j. infarktu myokardu, koronárnej revaskularizácie, cievnej náhlej mozgovej príhody alebo KV-úmrtia. Priemerný vek účastníčok štúdie vstupne bol 54,7 rokov. Počas 30-ročného sledovania sa zaznamenalo 3 662 prvých KV-príhod. Kvintily stúpajúcich vstupných sérových hladín hsCRP, LDL-C a lipoproteínu(a) predikovali 30-ročné KV-riziko. Relatívne riziko, zohľadňujúce kofaktory u pacientov pre primárny end-point pri porovnaní najvyššieho kvintilu hodnôt sérových biomarkerov s kvintilom ich najnižších hodnôt, bolo 1,70 (95% CI 1,52–1,90) pre hsCRP, 1,36 (95% CI 1,23–1,52) pre LDL-C a 1,33 (95% CI 1,21–1,47) pre lipoproteín(a). Nálezy o výskyte ischemickej choroby srdca a o výskyte cievnej mozgovej príhody boli podobné s nálezmi výskytu príhod primárneho end-pointu. Každý biomarker preukázal nezávisle, že prispieva osobitne k celkovému KV-riziku. Riziko bolo najlepšie vyhodnotené v modeli, ktorý zohľadnil všetky 3 biomarkery súčasne: teda kombinácia sérových biomarkerov hsCRP, LDL-C a lipoproteínu(a) u iniciálne zdravých žien predikuje výskyt KV-príhod v priebehu 30-ročného sledovania.

**Kľúčové slová:** dlhodobá štúdia u žien – hsCRP – cholesterol – KV-príhody – LDL-cholesterol – lipoproteín(a)

### Summary

High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and lipoprotein(a) levels contribute to 5-year and 10-year predictions of cardiovascular risk and represent distinct pathways for pharmacologic intervention. More information about the usefulness of these biomarkers for predicting cardiovascular risk over longer time in women is needed. Early-life intervention represents an important risk-reduction method. High-sensitivity CRP, LDL cholesterol and lipoprotein(a) serum levels at baseline in 27 939 initially healthy women were measured and they were subsequently followed for 30 years. The primary end-point was a first major adverse cardiovascular event, which was a composite of myocardial infarction, coronary revascularization, stroke or death from cardiovascular causes. The mean age of participants at baseline was 54.7 years. During the 30-year follow-up, 3 662 first cardiovascular events occurred. Quintiles of increasing baseline levels of high-sensitivity CRP, LDL cholesterol and lipoprotein(a) all predicted 30-year risks. Covariable-adjusted hazard ratios for the primary end point in comparison of the top with the bottom quintile were 1.70 (95% CI was 1.52–1.90) for high sensitivity CRP, 1.36 (95% CI: 1.23–1.52) for LDL cholesterol and 1.33 (95% CI: 1.21–1.47) for lipoprotein(a). Findings for coronary heart disease and stroke appeared to be consistent with those for the primary end point. Each biomarker showed independent contributions to overall risk. The greatest spread for risk was obtained in models that incorporated all three biomarkers. A single combined

measure of high-sensitivity CRP, LDL cholesterol and lipoprotein(a) serum levels among initially healthy women was predictive of incident cardiovascular events during a 30-year period.

**Keywords:** cholesterol – CV-events – high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) – lipoprotein(a) – longlasting trial with women– low-density lipoprotein (LDL-C)

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 2. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 2. 4. 2025

## Úvod

Isté biomarkery z krvi „vysvetľujú“ biologický proces ochorenia, v tomto prípade patogenézu/patofyziológiu aterosklerózy: dobre to poznáme z opakovaných analýz sérovej hladiny cholesterolu o nízkej denzite (Low-Density Lipoprotein Cholesterol – LDL-C) pri jej farmakologickej redukcii. Dosahujeme to statínmi, ezetimibom či ďalšími liečivami u spomenutého sérového LDL-C, čo sa v sledovaní týchto pacientov dlhodobu prejavuje redukciami kardiovaskulárnych (KV) príhod, t. j. akútneho koronárneho syndrómu, cievnych mozgových príhod (CMP) či iných ochorení [1].

Dnes hľadáme aj iné cesty pre redukciiu spomínaných KV-ochorení (KVO), pretože redukciiu sérových hladín LDL-C je už v reálnej klinickej praxi dobre vydláždená či zabehnutá. Nachádzame už aj novšie prístupy v liečbe aterosklerózy podmienených KVO:

- protizápalová liečba – prítomnosť vaskulárneho „nízkeho“ zápalu je zisťovaná prítomnosťou zvýšenej sérovej hladiny vysoko senzitivného C-reaktívneho proteínu (high sensitive C-Reactive Protein – hsCRP)
- liečba zvýšenej sérovej hladiny lipoproteínu(a), ktorý je lipidickou frakciou, geneticky determinovanou, no a tiež podporuje proces aterosklerózy

Nateraz máme k dispozícii výsledky 3 klinických randomizovaných a placebo kontrolovaných klinických štúdií, ktoré potvrdili, že potlačenie zápalu (tzv. nízkého zápalu v KV-systéme, iste však aj inde) významne redukuje incidenciu KV-príhod [2–4]. Jeden z protizápalových liečiv, kolchicín v nízkej dávke, dostal povolenie k liečbe od amerického liekového regulátora (Food and Drug Administration – FDA) pre protizápalovú liečbu s cieľom redukovať výskyt aterosklerotických príhod [5]. A nedávno boli započaté viaceré klinické štúdie s liečivami, ktoré redukujú sérové hladiny lipoproteínu(a) – Lp(a) [6–9].

Dnešné odporúčania pre primárnu i sekundárnu prevenciu aterosklerózy podmieneného KVO (ASKVO) už nezodrazňujú kontrolovať len sérovú hladinu LDL-C pri liečbe statínmi, ezetimibom, či PCSK9i. Vzhľadom na výsledky výskumu i na výsledky niektorých novo-

publikovaných klinických protizápalových štúdií, ako aj nedávno spustených klinických štúdií zameraných na sérovú hladinu Lp(a), sa zmenil prístup k liečbe spomenutých KVO. Dnes sa už treba venovať nielen sérovej hladine LDL-C, ale aj sérovej hladine Lp(a), ale treba venovať pozornosť aj úrovni nízkého vaskulárneho zápalu hodnoteného vyšetrením hsCRP. Potom treba aj liečbu zamerať na tieto 3 faktory podporujúce vývoj aterosklerotického procesu [10–14].

Súčasne je treba sa sústrediť u pacientov na ich dlhodobú KV-prognózu, t. j. na udržanie ich dobrého zdravotného života v dĺžke aj 25–30 rokov. Osobitne sa to týka hlavne žien, pretože KVO (s pozadím progresie aterosklerózy) sa vyvíja vlastne od narodenia a akceleruje spolupôsobením ďalších KV-rizikových faktorov, napr. hypertenziou, obezitou, diabetom či fajčením. A preto liečba známych patogenetických sérových faktorov je tu celoživotná, no a čím skôr sa s ňou začne, tým lepšia je i prognóza pacienta. Zameranie na ženy je potrebné preto, že KVO bývajú u žien „poddiagnostikované“ a tiež „podliečované“, niekedy aj neliečené.

Sérové hladiny Lp(a) sú určované geneticky a bývajú stabilné v priebehu doby života pacienta, no a tak je odporúčané sérovú hladinu vyšetriť raz a netreba to opakovať. Dnes experti predpokladajú, že meranie sérových hladín hsCRP, LDL-C a Lp(a) u osoby je súčasne aj užitočnou metódou zhodnotenia celoživotného KV-rizika danej osoby.

A práve ten prístup (či hypotézu) zvolili autori v štúdiu Women’s Health Study (WHS), ktorá zahrnuje prospektívnu kohortu 27 939 iniciálne zdravých žien v USA, ktorým analyzovali spomínané 3 biomarkery hneď pri zaradení do sledovania. Autori očakávali trvanie štúdie aspoň po dobu 30 rokov, kedy sa bude zhodnocovať u zaradených žien incidencia infarktu myokardu, koronárnej revaskularizácie, CMP aj KV-mortality [15].

## Charakteristiky Women’s Health Study

Women’s Health Study (WHS) zahrnuje 39 876 zdravých žien (zdravotníčky) v USA v období 1992–1995 rokov [16]. Vstupne účastníčky informovali o svojom

životnom štýle a o zdravotnom stave, o veku a o rizikových faktoroch. Boli následne sledované až do januára 2023 a maximálna doba sledovania tu bola do 30 rokov.

Primárnym end-pointom bol výskyt prvej veľkej KV-príhody, teda kompozitný výskyt infarktu myokardu (pozitívne biomarkery myokardiálneho poškodenia alebo splnené diagnostické EKG-kritériá), náhlejšieho mozgového príhody (nový neurologický deficit perzistujúci  $\geq 24$  hodín, ktorý bol klasifikovaný ako hemoragická či ischemická príhoda podľa nálezu na CT-mozgu alebo pri vykonaní MRI mozgu), koronárnej revaskularizácie (nález z hospitalizácie v nemocnici) a KV-úmrtnia (úmrtný list, prítomná správa).

Účastníčky súhlasili s odberom krvnej vzorky (do skúmaviek EDTA, uskladnených centrálnie v biobanke). Vstupné vzorky presunuli do certifikovaného laboratória k analýze: hsCRP (assay), LDL-C (assay) a Lp(a) (assay), analýzy sa udiali u 27 939 účastníčok [17,18].

Poznámka k štatistike: (1) populácia zaradených bola stratifikovaná na kvintily (podskupiny) od čísla 1 po číslo 5 (č. 1 – najnižšie sérové hodnoty hsCRP, LDL-C a Lp(a) vs č. 5 – najvyššie sérové hodnoty). (2) Bol použitý Coxov „proporčný“ model vyjadrujúci nárast výskytu príhod pomocou „relatívneho rizika“ (RR) vždy od kvantilu 2 po kvintil 5 vs kvintil 1 hodnôt spomenutých biomarkerov. Model zohľadňoval popritom vek zaradených, krvný tlak, fajčenie a diabetes, ďalej BMI a odhadovanú glomerulárnu filtráciu (eGF).

## Výsledky

V čase zaradenia účastníčok do štúdie WHS bol ich priemerný vek 54,7 rokov, 25 % z nich trpelo hypertenziou, 12 % bolo fajčiarok (aktívnych), 2,5 % z nich trpelo diabetom, 14,4 % malo anamnézu prekonaného infarktu myokardu (IM) u rodičov pred ich 65. rokom života a 94 % účastníčok boli belošky. BMI bol 25,9 v priemere ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Korelácie medzi 3 biomarkermi boli (Spearmanov test) minimálne (teda sa vzájomne nepodporovali).

## Vstupné charakteristiky zaradených podľa kvintilov nárastu jednotlivých sérových biomarkerov

### hsCRP v sére

**Kvintily:** 1 ( $< 0,65 \text{ mg/l}$ ) ; 2 (od  $0,65 \leq 1,47 \text{ mg/l}$ ); 3 ( $1,47 \leq 2,75$ ); 4 ( $2,75 \text{ mg/l} \leq 5,18 \text{ mg/l}$ ) a 5 ( $\geq 5,18 \text{ mg/l}$ )

**Počet zaradených** v jednotlivých kvintilových skupinách bol 5 659; 5 575; 5 539; 5 582 a 5 584 osôb, **priemerný vek** v kvintiloch 51; 52; 53; 54 a 54 rokov, **výskyt hypertenzie** (%) 12,0; 19,2; 24,7; 30,6 a 39,5,

**výskyt diabetu** (%) 0,7; 1,2; 1,7; 2,8 a 5,9, **výskyt fajčiarok** (%) 10,1; 10,8; 11,6; 12,2 a 13,6

### LDL-C v sére

**Kvintily:** 1 ( $< 96,1 \text{ mg/dl}$ ), 2 ( $96,1 \leq 113,5 \text{ mg/dl}$ ), 3 ( $113,5 \leq 129,7 \text{ mg/dl}$ ), 4 ( $129,7 \leq 150,7 \text{ mg/dl}$ ) a 5 ( $\geq 150,7 \text{ mg/dl}$ )

**Počet zaradených** 5 616; 5 576; 5 583; 5 580 a 5 584, **priemerný vek** 51, 52, 53, 54, 55 rokov; **výskyt hypertenzie** (%) 20,5; 22,2; 25,5; 27,7 a 29,8, **výskyt diabetu** (%) 2,1; 2,2; 2,3; 2,6 a 3,1, **výskyt fajčiarok** (%) 9,7; 10,5; 10,8; 13,0 a 14,3

### Lipoproteín(a) v sére

**Kvintily:** 1 ( $< 3,6 \text{ mg/dl}$ ), 2 ( $3,6 \leq 7,6 \text{ mg/dl}$ ), 3 ( $7,6 \leq 15,5 \text{ mg/dl}$ ), 4 ( $15,5 \leq 44,1 \text{ mg/dl}$ ) a 5 ( $\geq 44,1 \text{ mg/dl}$ )

**Počet zaradených** 5 694; 5 366; 5 619; 5 524 a 5 545, **priemerný vek** 53, 53, 53, 53, a 53 rokov, **výskyt hypertenzie** (%) 26,9; 23,2; 23,6; 26,1 a 25,7, **výskyt diabetu** (%) 3,1; 2,4; 2,1; 2,3 a 2,4, **výskyt fajčiarok** (%) 11,9; 11,6; 11,4; 11,4 a 11,6

## Primárny end-point

V priebehu 30 rokov sledovania zaradených (medián sledovania 27,4 rokov, rozpätie sledovania 22,6–28,4 rokov) sa udialo 3 662 prvých veľkých KV-príhod.

Hodnoty relatívneho rizika (RR) pre výskyt prvej veľkej príhody (v priebehu 30 rokov sledovania zaradených účastníčok) podľa už prezentovaných kvintilov sérových biomarkerov pri vstupe účastníčok do štúdie:

### End-point – zohľadnenie veku

RR (95% CI) zohľadňujúce **vek zaradených** (referenčným parametrom biomarkerov je vždy hodnota v kvintile 1) a dotýkajúce sa sérovej hladiny hsCRP

RR (primárneho end-pointu) v kvintile 5 vs v kvintile 1 bolo 2,2 (95% CI 1,99–2,47), a toto RR per kvintil bolo 1,22 (95% CI 1,19–1,25).

RR (95% CI) a dotýkajúce sa sérovej hladiny LDL-C RR (primárneho end-pointu) bolo 1,48 (95% CI 1,33–1,64), a toto RR per kvintil bolo 1,11 (95% CI 1,09–1,40)

RR (95% CI) a dotýkajúce sa sérovej hladiny Lp(a) RR (primárneho end-pointu) bolo 1,30 (95% CI 1,18–1,44) a toto RR per kvintil bolo 1,06 (1,04–1,09)

### End-point – zohľadnenie kofaktorov

RR (95% CI) zohľadňujúce **viaceré kofaktory** u zaradených (fajčenie, diabetes, krvný tlak) a tiež referenčným parametrom biomarkerov je vždy hodnota v prvom kvintile – najprv (ako aj v predošlom prípade) dotýkajúce sa sérovej hladiny hsCRP

RR (primárneho end-pointu) v kvintile 5 vs v kvintile 1 bolo 1,7 (95% CI 1,52–1,9) a toto RR per kvintil bolo 1,14 (95% CI 1,12–1,17)

RR (95% KI) dotýkajúce sa sérovej hladiny LDL-C

RR (primárneho end-pointu) kvintile 5 vs v kvintile 1 bolo 1,36 (95% CI 1,23–1,52) a toto RR per kvintil bolo 1,09 (95% CI 1,07–1,12)

RR (95% KI) dotýkajúce sa sérovej hladiny Lp(a)

RR (primárneho end-pointu) bolo 1,33 (95% CI 1,21–1,47) a toto RR per kvintil bolo 1,07 (95% CI 1,04–1,09)

Zohľadnenie užívania hormonálnej náhradnej liečby, tiež hodnoty BMI a hodnoty eGF (odhadovanej glomerulárnej filtrácie) – už nemalo vplyv na hore uvedené RR.

Vplyv hsCRP a LDL-C na riziko primárneho end-pointu v čase 30 rokov sledovania zaradených sa ľahko zmierňoval a v prípade Lp(a) tomu v čase tak nebolo.

### Výskyt ICHS a CMP

Biomarkery sérových hladín hsCRP, LDL-C a Lp(a) predpovedali (osobitne i spoločne) 30-ročné riziko vzniku ICHS či CMP.

### Aký bol vplyv využitia všetkých troch biomarkerov v predpovedi KV-rizika

Sérové hladiny hsCRP, LDL-C a Lp(a) mali na sebe nezávislý vplyv v predpovedi KV-rizika zaradených. Užitočné v predpovedi bolo používať všetky 3 biomarkery v kombinácii.

Niektoré účastníčky štúdie WHS (len ojedinele sa tak stalo ešte pred zaradením do štúdie) v jej priebehu obdržali i liečbu statínmi, a to postupne v čase viac a viac – po 30 rokov sledovania to bolo 16 053 žien (57,5 %). V štúdiu sa vyskytlo 3 662 prvých veľkých KV-príhod, no a 2 151 príhod sa udialo u účastníčok, keď ešte neužívali liečbu statínmi.

### Posolstvo štúdie WHS

V tejto klinickej štúdiu, do ktorej zahrnuli 27 939 iničiálne zdravých žien, u ktorých vstupne vyšetrili u každej z nich sérovú hladinu hsCRP, LDL-C a Lp(a), preukázali získané výsledky spomenutých biomarkerov zvýšené KV-riziko žien v priebehu ďalších 30 rokov. Každý zo spomenutých biomarkerov pridal rizikovú informáciu o danej pacientke, ale kombinácia výsledkov 3 biomarkerov vykázala KV-riziková predpoveď najlepšie. 30-ročné KV-riziko narastalo s každým kvintilom sérových hodnôt hsCRP a LDL-C a v prípade Lp(a) riziko narástlo hlavne v 5. kvintile.

Uvedené údaje sú významné z viacerých dôvodov v prevencii KVO:

- Tradičné modely predikcie KV-rizika boli založené na základe výsledkov sledovaní (štúdie, registre a pod)

po dobu 10 rokov. Ale dnes (ale iste i vtedy) už nás zaujíma prevencia KVO celoživotne [19]. Údaje štúdie s využitím kombinácie hodnôt sérových biomarkerov ukazujú predikciu KV-rizika oveľa ďalej v čase, než tomu bolo doteraz, kedy bývala predikcia „len“ po dobu 10 rokov.

- Pozoruhodným zistením WHS štúdie bol fakt, že jednotlivé vstupné vyšetrenia sérovej hladiny hsCRP jasne a dlhodobo (30 rokov) predikujú KV-riziko každej zaradenej ženy [20].
- Tieto údaje súčasne ukazujú ako a prečo treba zmeniť životný štýl pacientky a ako treba pristúpiť aj k farmakologickej liečbe s cieľom redukovať KV-riziko. Odporúčania o prevencii KVO, t. j. o diéte, o telesnej aktivite, o ukončení fajčenia a o redukcii stresu, sú účinnejšie vtedy, keď zmenu životného štýlu začíname skôr (t. j. v mladšom veku) a udržujeme ju dlhodobo. Hoci zmena životného štýlu dokáže redukovať hsCRP a LDL-C v sére, tak nevie redukovať sérovú hladinu Lp(a), pretože tá býva determinovaná geneticky.

Liečivá, ktoré sú schopné redukovať sérovú hladinu LDL-C, vedia redukovať aj KV-riziko [1]. Ale štúdia WHS súčasne ukazuje, že mnoho prípadov veľkých KV-príhod i pri liečbe statínmi rastie [14]. Našepkáva nám to jednak, aby sme pokračovali v liečbe statínmi, ev. vo vyššej dennej dávke, alebo aby sme liečbu statínmi doplnili aj inou liečbou dyslipidémie, ale štúdia WHS nám tiež ukazuje, že môžeme v týchto prípadoch siahnuť i po inhibícii vaskulárneho zápalu (napr. použitím nízkych dávok kolchicínu, t. j. 0,5 mg denne) [5]. V procese definovania svojej užitočnosti sú však i ďalšie protizápalové liečivá, napr. inhibítory interleukínu 6 [21], ale bolo tiež preukázané, že aj SGLT2i a GLP1-receptorové agonisty dokážu tiež redukovať sérové hladiny hsCRP, a asi aj preto redukujú incidencia vaskulárnych príhod [15]. Okrem toho boli spustené viaceré klinické štúdie aj s novými liečivami, ktoré dokážu ohromne redukovať sérové hladiny Lp(a) [15]. A práve súčasné vyšetrenie sérových hladín hsCRP, LDL-C a Lp(a) pomáha pri selekcii využitia farmakologickej liečby potláčajúcej proces aterosklerózy. Dôležité je tiež potvrdenie, že máme dostatočné a nové údaje o užitočnosti tejto liečby počas 3 dekád liečenia. Predpokladáme, že to platí i pre mužov, je to však treba tiež potvrdiť. Čím skôr sa s liečbou a úpravou LDL-C, Lp(a) a hsCRP v sére započne, tým lepšiu dlhodobú prognózu pacient má.

Tento prístup je iste vhodný i pre nás na Slovensku, treba tiež o ňom uvažovať a postupne ho zaviesť do klinickej praxe.

## Literatúra

1. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J* 2022; 43(34): 3198–3208. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab841>>.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>>.
3. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2497–2505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>>.
4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1838–1847. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>>.
5. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(7): 648–660. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.055>>.
6. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020; 382(3): 244–255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>>.
7. Nissen SE, Wolski K, Balog C et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA to reduce lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA* 2022; 327(17): 1679–1687. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.5050>>.
8. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022; 387(20): 1855–1864. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>>.
9. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 330(11): 1042–1053. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.16503>>.
10. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomized trials. *Lancet* 2023; 401(10384): 1293–1301. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00215-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5)>.
11. Ridker PM, Lei L, Louie MJ et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among 13 970 con-
- temporary high-risk patients with statin intolerance. *Circulation* 2024; 149(1): 28–35. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066213>>.
12. Arnold N, Blaum C, Goßling A et al. C-reactive protein modifies lipoprotein(a) – related risk for coronary heart disease: the BiomarCaRE project. *Eur Heart J* 2024; 45(12): 1043–1054. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad867>>.
13. Puri R, Nissen SE, Arsenault BJ et al. Effect of C-reactive protein on lipoprotein(a) – associated cardiovascular risk in optimally treated patients with high-risk vascular disease: a prespecified secondary analysis of the ACCELERATE Trial. *JAMA Cardiol* 2020; 5(10): 1136–1143. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2413>>.
14. Zhang W, Speiser JL, Ye F et al. High-sensitivity C-reactive protein modifies the cardiovascular risk of lipoprotein(a): Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(11): 1083–1094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.016>>.
15. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR et al. Inflammation, Cholesterol, Lipoprotein(a) and 30 Year Cardiovascular Outcomes in Women. *N Engl J Med* 2024; 391(22): 2087–2097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2405182>>.
16. Buring JE, Hennekens CH. [The Women's Health Study Research Group]. Women's Health Study: Summary of the study design. *J Myocard Ischemia* 1992; 4: 27–29.
17. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1557–1565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021993>>.
18. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE et al. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006; 296(11): 1363–1370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.11.1363>>.
19. Wilkins JT, Ning H, Berry J et al. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA* 2012; 308(17): 1795–1801. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.14312>>.
20. Glyn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Tracking of high-sensitivity C-reactive protein after an initially elevated concentration: the JUPITER Study. *Clin Chem* 2009; 55(2): 305–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2008.120642>>.
21. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res* 2021; 128(11): 1728–1746. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319077>>.

# Pacienti s DM2T bez prítomného KVO, ale už s prítomnými rizikovými KV-faktormi: kazuistiky

## Patients with T2DM without present CVD but with already present risk CV factors: case reports

Valéria Mokr<sup>1</sup>, Monika Masarovičová<sup>2</sup>, Zbynek Schroner<sup>3</sup>

<sup>1</sup>DIA WAY, s.r.o., ambulancia diabetológie a porúch metabolizmu výživy, Bojnice

<sup>2</sup>M.K.U. MED, s.r.o., ambulancia diabetológie, porúch látkovej premeny a výživy, Bratislava Ružinov

<sup>3</sup>Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

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

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 9. 4. 2025

### Úvod

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) predstavujú v súčasnosti jednu z preferovaných možností liečby diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Táto skupina farmák ovplyvňuje jeden z etiopatogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja DM2T, a to zvýšenú reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule obličky. Do klinickej praxe na Slovensku, ako prvý predstaviteľ tejto skupiny prišiel v júni 2014 dapagliflozín. Od januára 2015 môžeme používať aj kanagliflozín a od mája toho roku aj empagliflozín. Vo vývoji sú aj ďalšie preparáty z tejto skupiny. Vzhľadom k tomu, že efekt tejto skupiny farmák je nezávislý na sekrécii inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín, sú tieto preparáty účinné v skorších, ale aj v neskorších fazách DM2T. SGLT2i majú okrem antidiabetického účinku aj významné kardioprotektívne a renoprotektívne efekty. Na základe dôkazov EBM, najnovšie guidelines medzinárodných odborných spoločností odporúčajú použitie tejto liekovej skupiny nielen u pacientov s už prítomným kardiovaskulárnym ochorením (KVO), ale aj u pacientov s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom, medzi ktorých patrí väčšina našich pacientov s DM2T. Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) a Európskej asociácie pre štúdiu diabetu (EASD) pre diabetes, prediabetes a KVO z roku 2019 sú pre pacientov s DM stanovené nasledovné kategórie KV-rizika: **veľmi vysoké riziko** – pacienti s DM a s preukázaným KVO alebo iným orgánovým postihnutím alebo s 3 alebo viacerými rizikovými faktormi alebo so včasným začiatkom DM1T s dĺžkou trvania > 20 rokov;

**vysoké riziko** – pacienti s dĺžkou trvania DM  $\geq 10$  rokov bez orgánového postihnutia s iným pridruženým rizikovým faktorom; **stredné riziko** – mladí pacienti (DM1T < 35 rokov alebo DM2T < 50 rokov) s dĺžkou trvania DM < 10 rokov bez ďalších rizikových faktorov. Pod orgánovým postihnutím sa myslí retinopatia, proteínúria, hypertrofia ľavej komory, nefropatia, a rizikovými faktormi sú obezita, hypertenzia, dyslipidémia, vek, fajčenie [1].

Dve kazuistiky z bežnej klinickej praxe v Slovenskej republike od dvoch erudovaných diabetologičiek sa venujú efektu jedného z SGLT2i – dapagliflozínu u pacientov ešte bez prítomného KVO, ale už s prítomnými KV-rizikovými faktormi. Práve dapagliflozín bol v štúdiu DECLARE TIMI 58 skúmaný v najväčšej populácii pacientov s DM2T v primárnej prevencii spomedzi doterajších CVOT SGLT2i a dokázal u týchto pacientov znížiť kardiovaskulárne a renálne riziko [2].

### Kazuistika 1

V. Mokr<sup>1</sup>

#### Osobná anamnéza

67-ročná pacientka, bývalá predavačka, aktuálne na dôchodu. Pacientka žije pasívnym spôsobom života, minimálne prechádzky, inak iba domáce práce, stráženie vnúčať, stravuje sa relatívne pravidelne s občasnými diétnymi chybami, ktoré priznáva, alkohol neguje, nefajčí.

DM2T diagnostikovaný v roku 2021, artériová hypertenzia, kombinovaná hyperlipoproteinémia, exogénna obezita 1. stupňa, steatóza pečene.

### Rodinná anamnéza

Matka sa liečila na DM2T (PAD), inak bez pozoruhodností.

### Priebeh liečby diabetu pred začatím liečby dapagliflozínom

DM2T diagnostikovaný v r. 2021 – zahájená liečba diétou a metformínom 2-krát 500 mg. Vstupný HbA<sub>1c</sub> bol 6,7 %, neboli prítomné žiadne komplikácie.

Postupne v rokoch 2022- 2024 dávka metformínu zvýšená na 3-krát 850 mg.

**Ostatná liečba:** perindopril 5 mg, amlodipín 5 mg, atorvastatín 20 mg, alopurinol 150 mg

### Objektívny nález pred začatím liečby dapagliflozínom

Tlak krvi 155/95 mm Hg, pulz 66/min, telesná hmotnosť 69 kg, telesná výška 151 cm, BMI 30,3 kg/m<sup>2</sup>, obvod pása 100 cm

Eupnoe, orientovaná, obézna, bez cyanózy a ikteru, dýchanie vezikulárne, čisté, AS pravidelná, kludná, brucho obézne, voľne priehmatné, bez rezistencie, bez hepatosplenomegálie, dolné kočatiny (DK) bez edémov, bez defektov, lýtka voľné, koža suchá, hyperkeraózy na plantách DK.

**Laboratórne výsledky pred zmenou terapie: B-HbA<sub>1c</sub> 7,2 % DCCT, glukóza 8,5 mmol/l, urea 4,9 mmol/l, kreatinín 67,7 µkat/l, MDRD 1,3ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, kyselina močová 264,2 µmol/l, AST 1,10 µkat/l, ALT 1,17 µkat/l, GMT 2,56 µkat/l, ALP 1,15 µkat/l, T-C 3,8 mmol/l, TAG 1,06 mmol/l, HDL-C 1,30 mmol/l, LDL-C 2,02 mmol/l, RI: 2,92 mmol/l, natrium 142 mmol/l, kalium 4,2 mmol/l, moč -MAU 6,00 mg/l**

**Doplnujúce vyšetrenia:** vyšetrenie očného pozadia: bez diabetickej retinopatie

### Laboratórne výsledky 4 mesiace po pridaní dapagliflozínu do liečby

B-HbA<sub>1c</sub> 6,3% DCCT, glukóza 6,1 mmol/l, urea 4,8 mmol/l, kreatinín 66,7 µkat/l, MDRD 1,3 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, kyselina močová 260,2 mmol/l, AST 0,87 µkat/l, ALT 0,83 µkat/l, GMT 1,87 µkat/l, ALP 1,15 µkat/l, natrium 140 mmol/l, kalium 4,4 mmol/l, moč -MAU: 7,00 mg/l

### Odôvodnenie zmeny liečby

Pacientka s 4-ročným trvaním DM2T na maximálnej tolerovateľnej terapeutickú dávku metformínu s neprítomnými komplikáciami, bez závažnejších komorbídít zo zhoršením metabolickej kompenzácie HbA<sub>1c</sub> 7,2 % DCCT s prítomnou artériovou hypertenziou a obezitou 1 st. stratifikovaná s výsledným veľmi vysokým KV-rizikom bola indikovaná na liečbu SGLT2i – dapagliflozínom.

### Úspešnosť liečby

Liečba s pridaním dapagliflozínu zlepšila sledované parametre liečby, u pacientky nastal pokles HbA<sub>1c</sub> od doby pridanía dapagliflozínu o 0,9 %, rovnako je pozorovaný aj žiaduci a potrebný pokles telesnej hmotnosti o 3 kg, pacientka má normoglykémie, upravili sa hodnoty TK, liečba je pacientkou dobre tolerovaná.

Liečba pomocou SGLT2i výrazne zlepšila kompenzáciu diabetu 2. typu u rizikovej pacientky s hypertenziou, obezitou a dyslipidémiou, umožnila aj miernu redukciu hmotnosti, bez výskytu hypoglykémii.

### Kazuistika 2

M. Masarovičová

62-ročná pacientka, hypertonička, diabetička, ktorá pracuje ako úradníčka v štátnej správe. Pre dlhotrvajúce bolesti s pravým kolenným kĺbom má limitovaný pohyb, z čoho vyplýva aj nedostatočná fyzická aktivita, na prechádzky chodí len občas, preferuje len prechádzky na krátke vzdialenosti. Medzi jej obľúbené aktivity patrí čítanie kníh, sledovanie relácií o prírode a varenie. Má nevhodné stravovacie návyky, sporadicky pije sladené nápoje, stres zajedá sladkosťami. Je vydatá a žije v domácnosti s manželom.

### Osobná anamnéza

DM2T u nej bol diagnostikovaný v roku 2000, odvtedy sa lieči aj na artériovú hypertenziu a dyslipoproteinémiu. V roku 2012 bola u nej vykonaná cholecystektómia a rok neskôr pravostranná adnektómia pre cystu vaječníka. Ďalšie ochorenia: obezita 1. stupňa, BMI 30,5 kg/m<sup>2</sup>, artériová hypertenzia 2. stupňa so stredným príspevateľným KV-rizikom ESH/ESC, kombinovaná porucha lipidového metabolizmu, steatóza pečene s miernou aktivitou transamináz. Okrem toho je sledovaná neurológom a ortopédom pre polytopný VAS a gonartrózu vpravo 3. stupňa, kvôli čomu intermitentne užíva analgetickú liečbu. Lieky užíva vcelku pravidelne, občas zabúda večerné dávky.

### Priebeh ochorenia DM2T

- 2000–2002 – diéta a režimové opatrenia
- 2002–2024 – metformín 850 mg 2-krát denne.
- august 2024 – zhoršenie metabolickej kompenzácie, HbA<sub>1c</sub> (**8,41 % DCCT**), glykémia nalačno 10,2 mmol/l, urea 6,28 mmol/l, kreatinín 76,8 mmol/l, GF 1,32 ml/s, GMT 1,59 mmol/l, ALP 1,98 mmol/l, celkový cholesterol 4,72 mmol/l, LDL-C 2,23 mmol/l, HDL-C 1,66 mmol/l, TAG 1,8 mmol/l

### Liečba

**Aktuálna liečba DM2T:** metformín 850 mg/deň

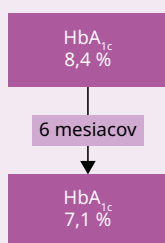
**Aktuálna AH-liečba a iná liečba:** amlodipín 5 mg/deň, perindopril 10 mg/deň, atorvastatín 20 mg/deň, nesteroidné antiflogistiká 5-krát týždenne

**Zmena liečby:** vzhľadom na nedostatočne kompenzovaný DM2T zvyšujeme metformín na 1 000 mg 2-krát denne a **pridávame do liečby dapagliflozín 10 mg/denne**. Pretože sa jedná o obéznu pacientku s limitovaným pohybom, hypertoničku, ktorá zatiaľ neprekonalala infarkt myokardu a cievnu mozgovú prírodu a súčasne indikačné obmedzenia dovoľujú indikovať dapagliflozín dospelým pacientom s DM2T aj vo včasnej kombinácii s metformínom, pridávame do liečby dapagliflozín s vyhladkou zlepšenia metabolických parametrov, hodnôt krvného tlaku, zníženia hmotnosti a kardio-nefro protektivity.

**Zhodnotenie liečby:** u pacientky po 6 mesiacoch od pridania dapagliflozínu v dávke 10 mg k metformínu 2 000 mg došlo k úbytku telesnej hmotnosti o 4 kg, pacientka sa dostala z obezity prvého stupňa do nadváhy. BMI je v súčasnosti 29,1 kg/m<sup>2</sup>. Takisto došlo k výraznému zlepšeniu metabolickej kompenzácie diabetu na **HbA<sub>1c</sub> 7,1 % DCCT (schéma)**. Hodnoty TK sa pohybujú v rozpätí 110/130/70–80 mm Hg, pričom predtým mávala k večeru hodnoty 145/95 mm Hg. Dochádza aj k miernemu poklesu celkového cholesterolu, LDL-C a TAG.

Pacientka zmenila aj stravovacie návyky, prestala piť sladené nápoje, do jedálneho čára zaradila väčšie množstvo zeleniny a znížila množstvo pečiva na polovicu. V súčasnosti čaká na termín operácie kolena (totálnu endoprotézu), po úspešnom zvládnutí je motivovaná zvýšiť telesnú aktivitu. Vzhľadom k výrazne pozitívnym metabolickým zmenám došlo aj k zlepšeniu adhérence k liečbe, večerné lieky vôbec nevynecháva. Vďaka úbytku telesnej hmotnosti v relatívne krátkom časovom období, zníženiu hodnôt cukru a krvného tlaku sa pacientka aj subjektívne cíti podstatne lepšie.

#### Schéma | Zlepšenie diabetickej kompenzácie



## Záver

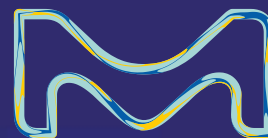
V oboch kazuistikách bol použitý SGLT2i dapagliflozín u pacientiek ešte bez prítomného KVO, ale už s prítomnými rizikovými KV-faktormi, a teda už veľmi vysokým KV-rizikom viedla liečba dapagliflozínom nielen k zlepšeniu metabolickej kompenzácie DM2T, ale aj k poklesu telesnej hmotnosti a úprave krvného tlaku. Zlepšila sa aj adhérence k liečbe a celkový subjektívny stav.

V Slovenskej republike v súčasnosti môže diabetológ dapagliflozín indikovať z indikácie diabetes mellitus 2. typu u dospelých pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou (HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 % podľa štandardu DCCT): **v kombinácii s metformínom** (t. j. dvojkombinačná liečba) alebo **v kombinácii s metformínom a sulfonylureou** (t. j. trojkombinačná liečba), **v kombinácii s inzulínom** (t. j. dvojkombinačná liečba) alebo **v kombinácii s inzulínom a metformínom** (t. j. trojkombinačná liečba), **pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou** (t. j. dvojkombinačná liečba). Diabetológ môže dapagliflozín indikovať aj z indikácie chronickej choroby obličiek (CKD), pri ktorej môže liečbu dapagliflozínom indikovať dospelým pacientom na CKD s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (≤ 1,25 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) a albuminúriou: uACR ≥ 200 až ≤ 5 000 mg/g (22,6–565 mg/mmol) podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA-vaskulitídou alebo DM1T, liečených stabilnou dávkou inhibítora RAAS alebo pri kontraindikácii liečby inhibítormi RAAS.

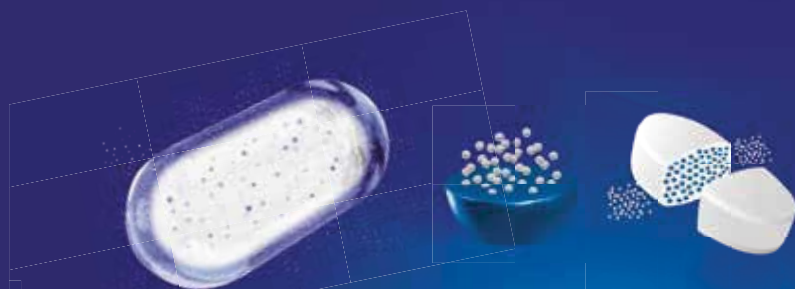
Pri správnom výbere vhodného pacienta, SGLT2i (dapagliflozín) predstavujú veľmi účinnú a bezpečnú modalitu u pacientov nielen s už s prítomným KVO, ale aj u pacientov s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom ešte bez manifestného KVO.

## Literatúra

- 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2023; 44(39): 4043–4140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>>. Erratum in: Eur Heart J 2023; 44(48): 5060. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad774>>. Erratum in: Eur Heart J 2024; 45(7): 518. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad857>>.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(8): 606–617. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)>. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(8): e20. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30221-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30221-9)>.

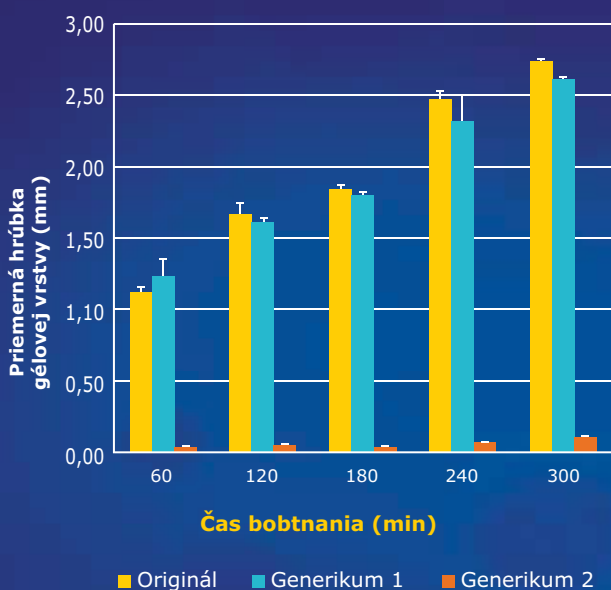


# Je to naozaj to isté?

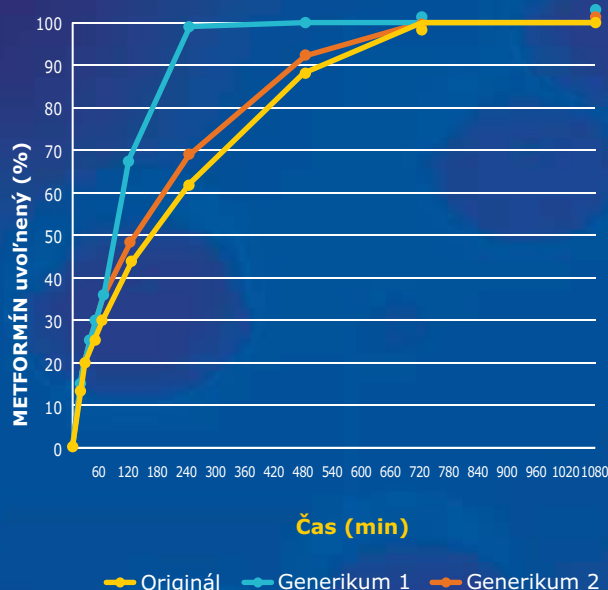


**Glucophage XR s patentovaným difúznym systémom Gelshield®**

**Závislosť hrúbky gélovej vrstvy na čase bobtnania**



**Rozpustnosť pri pH 6,8**



**Generické prípravky nemajú tie isté vlastnosti, pretože nepoužívajú rovnakú technológiu tablet<sup>1</sup>**

**Referencie:**

1. Zeman J et al. DMEV 2024; 3:145-151
2. Timmins P et al. Clin Pharmacokinet 2005;44:721-729



Výdaj lieku Glucophage® XR je viazaný na lekársky predpis. Pred použitím sa oboznámte s kompletnou informáciou o lieku uvedenou v SPC dostupnom na adrese spoločnosti Merck, spol. s r.o., Dvořákovo nábřeží 4, 810 06 Bratislava alebo na [https://www.merck.sk/content/dam/web/healthcare/biopharma/medimerck/slovakia/login/spc/dia/SPC\\_GlucophageXR.pdf](https://www.merck.sk/content/dam/web/healthcare/biopharma/medimerck/slovakia/login/spc/dia/SPC_GlucophageXR.pdf)

Dátum vytvorenia materiálu: 03/2025

SK-GLUX-00158

# Metformín XR – možné príčiny intolerancie

## Metformín XR – possible causes of intolerance

Zbynek Schroner

Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

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

Doručené do redakcie | Received 8. 4. 2025

Komentár k článku:

### Komparatívni analýza gastroretentívnych vlastností a disolučných profilů originálných a generických tablet s predĺženým uvoľňovaním metformínu

Jiří Zeman, Jakub Vysloužil, Jan Elbl, Sylvie Pavloková  
DMEV 2024; 27(3): 145–151.

Metformín je vo všeobecnosti dobre tolerovaný. Najčastejším nežiaducim účinkom vyskytujúcim sa väčšinou hneď na začiatku liečby sú gastrointestinálne ťažkosti, ako sú nauzea, bolesti brucha a pocit plnosti, nafukovanie, vracanie, hnačka, nechutenstvo, kovová chuť v ústach. U väčšiny pacientov začíname s dávkou 500 alebo 850 mg, ktoré pacient užije s jedlom alebo po jedle. Pre racionálnu stratégiu liečby je potrebná adekvátna titrácia dávky metformínu a včasné začatie liečby. Postupné zvyšovanie dávky má význam z hľadiska zlepšenia gastrointestinálnej tolerancie.

Pre pacientov, ktorí netolerujú bežné formy metformínu (hlavne zo strany tráviaceho traktu), je k dispozícii metformín vo forme XR (eXtended-Release/predĺžené uvoľňovanie). Originálny metformín vo forme XR má tabletu vyrobenú špecifickým a patentovaným difúznym systémom GelShield, ktorý poskytuje predĺžené uvoľňovanie metformínu z polymérovej matrice, a tým zabezpečuje výrazné zníženie gastrointestinálnych nežiaducich účinkov.

V posledných rokoch sa objavuje množstvo generických prípravkov s predĺženým uvoľňovaním. Preto cie-

lom štúdie kolektívu autorov pod vedením J. Zemana bolo porovnať schopnosti gastroretencie medzi originálnym prípravkom a dvoma vybranými generickými farmakami a tiež vyhodnotiť vplyv rozdielneho pH vonkajšieho prostredia na disolučné profily vzoriek s cieľom zistiť prípadný dopad na priebeh uvoľňovania metformínu. Autori štúdie zistili, že aj napriek uskutočneným bioekvivalenčným skúškam nemusia mať tieto generické prípravky rovnaké in vivo vlastnosti. Tieto skúšky sa podľa smernice Európskej liekovej agentúry vykonávajú na malej vzorke (približne 12) zdravých jedincov.

Nie všetky generické prípravky používajú u tablet podobnú technológiu, a niektoré z nich teda nemusia mať potrebné gastroretenčné vlastnosti. Tento fakt sa odrazil na zistení autorov, že u jedného z generických prípravkov nedošlo k tvorbe gélovej vrstvy, ktorá by napomohla jeho gastroretenčným vlastnostiam. Autori v tejto štúdii tiež zistili u jedného generika veľký rozdiel v disolučnom profile pri vyšších hodnotách pH, čo by mohlo mať negatívny dopad pri súčasnom užívaní antacid alebo pri výskyte patologických stavov zvyšujúcich pH žalúdka.

Teda platí, že neprítomnosť gastroretencie a vysoké pH v žalúdku môže negatívne ovplyvniť liečbu. Autori tejto práce na záver uvádzajú, že pri generickej zámene liekov je nutné tieto skutočnosti vziať do úvahy a byť dostatočne opatrní, ak sa rozhodneme použiť generikum metformínu s predĺženým uvoľňovaním.

# 20 rokov Diabetologického edukačného centra v Martine

## 20 years of the Diabetology Education Center in Martin

Andrea Bukovská<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Nemocničná lekáreň UNM, Martin

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

### Súhrn

Diabetologické edukačné centrum pri I. internej klinike JLF UK a UNM v Martine predstavuje ojedinelé nadregionálne pracovisko v Slovenskej republike, ktoré už 20 rokov odborne, metodicky a prakticky v plnej miere realizuje edukáciu, poradenstvo a výchovu k zdraviu v špecializačnom odbore diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy.

**Kľúčové slová:** diabetologické edukačné centrum – diabetes mellitus – edukácia

### Summary

The Diabetes Education Center at the 1st Internal Department of the JLF UK and UNM in Martin is a unique supra-regional workplace in the Slovak Republic that has been providing professional, methodological, and practical education, counseling, and health promotion in the specialized fields of diabetology, metabolic disorders and nutrition for twenty years.

**Keywords:** diabetes education center – diabetes mellitus – education

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

Doručené do redakcie | Received 9. 4. 2025

### Úvod

Myšlienka založiť Diabetologické edukačné centrum (DEC) vznikla ešte v roku 2001 v spoločnosti DIAMART. Pochopenie, podpora a pomoc prof. MUDr. Mariána Mokáňa, DrSc., FRCP Edin, umožnila začať realizáciu tohto náročného projektu už v roku 2002. Začiatky projektu sprevádzali drobné neúspechy, veľké sklamanie, ale hlavne mimoriadna snaha o vybudovanie DEC. Budova pridelená 1. internej klinike JLF UK a UNM na zriadenie DEC bola totiž v nevyhovujúcom technickom stave a vyžadovala si celkovú prestavbu a dokončenie v minulosti začatých rekonštrukčných prác bez podpory sponzorov. Napriek všetkým problémom členovia DIAMART všetkých vekových skupín aktívne priložili ruku k dielu a vo voľnom čase, po pracovnej dobe a počas víkendov vnútorné priestory a okolie z vlastných prostriedkov zrekonštruovali a zriadili. Výsledok spoločnej práce nedal na seba dlho čakať a 1. júna 2004 začala oficiálna prevádzka DEC v 2 samostatných jednotkách. Starosti sa však neskončili, skôr naopak. Z dôvodu opakovaného vykrad-

nutia a problémov s vykurovaním bolo potrebné nájsť iné priestory. Opäť vďaka pomoci a zariadenosti prof. MUDr. Mariána Mokáňa, DrSc., FRCP Edin, sa podarilo v roku 2006 presťahovať DEC do menších, ale na edukáciu vhodnejších priestorov v prístavbe 1. internej kliniky JLF UK a UNM. Po čiastočnej rekonštrukcii sa začala aktívna práca najskôr v 2 jednotkách, ktoré sa postupne pretransformovali na jednu, ktorá zastrešuje edukáciu, poradenstvo a výchovu k zdraviu v plnom rozsahu. DEC od roku 2013 sídlilo po ďalšej celkovej rekonštrukcii v samostatnej väčšej miestnosti v prístavbe 1. internej kliniky JLF UK, ktorá spĺňala všetky odborné a právne požiadavky kladené na profesionálnu edukáciu, poradenstvo a výchovu k zdraviu. V roku 2020 bolo DEC z dôvodu priestorových zmien na 1. internej klinike JLF UK a UNM opäť presťahované do iných a menších priestorov. Po komplexnej úprave interiéru a potrebnej redukcii inventáru, materiálov, nábytku a pomôcok plnilo úlohy komplexného centra v plnom rozsahu. V roku 2024 sa situácia v DEC opäť skomplikovala, nakoľko od 1. júna 2024, čiže po

20 rokoch samostatnosti, priestory DEC využíva aj obezitologická ambulancia, čo aktivity DEC a aj obezitologického tímu komplikuje, nakoľko malé priestory a materiálno-technické zabezpečenie DEC nie sú prispôbené potrebám obezitologickej ambulancie. Od roku 2004 DEC plní úlohu komplexného centra edukácie. Jeho súčasťou je historická výstavka liekov a zdravotníckych pomôcok a edukačné materiály. Edukáciu, poradenstvo a výchovu k zdraviu vykonáva PhDr. Andrea Bukovská, MHA, MPH.

## Diabetologické edukačné centrum

**DEC zabezpečuje všetky druhy edukácie.** Základnú, komplexnú špecializovanú, reedukačnú, cielenú, ale aj špeciálnu pre diabetikov, rizikové skupiny, edukátorov a zdravotníckych pracovníkov. Prvý kontakt s diabetikom prebieha zvyčajne už počas hospitalizácie individuálnou formou. Je veľmi vhodný, nakoľko diabetik má priestor a čas vytvoriť si vlastný postoj k celoživotnej chorobe a zároveň predpoklady na zvládnutie počiatočných stavov a komplikácií spojených s každodenným životom s chronickou chorobou. Individuálne je prístupované k detským, chirurgickým, nevidiacim, transplantovaným diabetikom a ich rodinným príslušníkom, ale aj diabetikom s rôznymi akútnymi, chronickými a orgánovo špecifickými komplikáciami, s ktorými sú tiež podrobne rozoberané problémy každodenného života s diabetes mellitus. Každý diabetik je po edukácii vybavený kompletným edukačným materiálom a hot-line kontaktom v prípade potreby pomoci. Skupinová edukácia priamo v DEC vhodne dopĺňa individuálnu edukáciu, lebo umožňuje výmenu skúseností medzi viacerými diabetikmi nielen z nemocnice, ale aj z ambulancií. Táto edukácia kontinuálne prechádza do kolektívnej edukácie realizovanej spoločnosťou DIAMART v pravidelných intervaloch. Realizovaná je v spolupráci s mestom Martin a Turčianskou knižnicou, v ktorej je umiestnená a priebežne dopĺňaná knižnica s diabetologickou literatúrou dostupná pre všetkých záujemcov. V súčasnosti ju tvorí 490 odborných, vedeckých a populárno-náučných publikácií. Neodmysliteľnou súčasťou práce edukačného tímu je hromadná edukácia na Diabetologických dňoch, ktoré boli v rokoch 2004, 2007 a 2010 organizované v Martine, kongresoch a konferenciách doma a v zahraničí, ktorých súčasťou je prezentácia výsledkov práce DEC formou prednášok, posterov a diskusií. V rámci kolektívnej edukácie sestier a školiťelov v problematike diabetes mellitus sa už v roku 2003 uskutočnili 2 teoretické a praktické školenia v podiatrii, ktoré položili základy starostlivosti o nohy diabetikov. Prostredníctvom DEC bolo v rokoch 2004–2014 odedukovaných viac ako 5 305 diabetikov.

**V rokoch 2015–2024** to bolo už viac ako 15 318 diabetikov, rodinných príslušníkov a odbornej verejnosti. V DEC bolo odpracovaných ďalších viac ako 1 119 hodín, ktoré boli zamerané na kvalitu a prípravu edukácie. Edukačné aktivity DEC boli prezentované na kongresoch Medzinárodnej federácie diabetu (International Diabetes Federation – IDF) pozvanou prednáškou v Montreale (2009) a posterovou prednáškou v Dubaji (2011), Vancouveri (2015), Abu Dhabi (2017), Lisabone (2022), ale aj na virtuálnom kongrese IDF počas pandémie COVID-19 (2021).

DEC poskytuje zdravotné, sociálne, právne a metodické poradenstvo diabetikom a edukátorom na Slovensku aj v zahraničí. Vydáva edukačné materiály, informačné listy a edukačné príručky. Aktívne sa podieľa na pedagogickej činnosti pri vzdelávaní lekárov, sestier, edukátorov a farmaceutických laborantov. Patria k nim tradične účastníci 3 praktických seminárov školiaceho kurzu lekárov pred špecializačnou skúškou v odbore Diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy na JLF UK, účastníci špecializačného kurzu sestier pred špecializačnými skúškami v odbore Ošetrovateľská starostlivosť o dospelých a Komunitné ošetrovateľstvo na JLF UK a účastníci špecializačného kurzu farmaceutických laborantov pred špecializačnou skúškou Zdravotnícke pomôcky na SZU v Bratislave. Pod odbornou garanciou profesora diabetológie MUDr. Mariána Mokáňa, DrSc., FRCP Edin, jeho tímu a vedúcej realizačnej skupiny Andrey Bukovskej prebiehalo už v rokoch 2002–2007 vzdelávanie školiťelov v problematike diabetes mellitus z celého Slovenska v rámci prvého Národného diabetologického programu Slovenskej republiky. Práve tieto aktivity a požiadavky praxe vytvorili základ pre vysokoškolské vzdelávanie profesionálnych edukátorov diabetu.

DEC sa v roku 2022 podieľalo na príprave štandardov edukácie, ktoré boli MZ SR prijaté do procesného konania. MZ SR boli prijaté postupy pre výkon prevencie diabetes mellitus 2. typu a jeho komplikácií.

V spolupráci s Nemocničnou lekárnou UNM Lekáreň v nemocnici DEC zabezpečuje edukáciu a kompletný servis 145 glukometrov rozmiestnených nielen na všetkých klinikách a oddeleniach JLF UK a UNM, ale aj v inkubátoroch a v minulosti vozidlách záchranej zdravotnej služby. Výrazne sa tým uľahčila práca lekárov, sestier, sanitárov a záchranárov pri akútnej starostlivosti o diabetikov počas hospitalizácie.

Prostredníctvom DEC sú kliniky a oddelenia UNM zásobované edukačným materiálom na osvetu pacientov a zdravotníckych pracovníkov. V rokoch 2015–2024 to bolo viac ako 13 232 rôznych edukačných materiálov. DEC akútne zabezpečuje aj ďalšie zdravotnícke pomôcky a lieky.

Aktivity DEC sú prezentované nielen v časopisoch Diabetik a DIAstyl, ale aj iných slovenských a českých časopisoch v tlačenej a on-line forme.

### Záver

Pôsobnosť DEC dokazuje, že diabetikov, rizikóvu verejnosť, ale aj zdravotníckych pracovníkov je potrebné neustále edukovať. Mnohí pacienti stále dokazujú rezervy v edukácii, nakoľko podľa tvrdení v minulosti neabsolvovali edukáciu alebo majú obsolentné a nesprávne názory, ktoré nezachytávajú aktuálnu personalizovanú diabetológiu založenú na dôkazoch alebo

sú veľmi nesprávne edukovaní prostredníctvom známych, internetu alebo sociálnych sietí. DEC má preto mimoriadny význam v systéme komplexnej zdravotnej starostlivosti o diabetikov zlepšením kvality ich života a poklesom počtu hospitalizácií z dôvodu akútnej dekompenzácie diabetes mellitus. Zníženie počtu akútnych hospitalizácií u edukovaných diabetikov, schopnosť žiť primerane kvalitný život aj napriek diabetes mellitus a väčšie povedomie odbornej a širokej verejnosti o zákernosti diabetes mellitus dokazuje, že existencia DEC má veľký význam.

## 7. celoslovenské sympóziu SDS: Kam sa posúvame s technológiami v diabetológii na Slovensku

### 7<sup>th</sup> National SDS Symposium: Where are we moving with technology in diabetes in Slovakia

Viera Doničová  
predsedníčka Slovenskej diabetologickej spoločnosti

✉ doc. MUDr. Viera Doničová, PhD., MBA | diabetológ@gmail.com | www.diabetolog.com  
Doručené do redakcie | Received 2. 4. 2025

V dňoch 7.–8. 2. 2025 sa v hoteli Tenis vo Zvolene uskutočnilo už 7. sympóziu Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS) o technológiách v diabetológii.

Podujatie nadväzovalo na predchádzajúce úspešné sympózia s pozitívnou odozvou u diabetológov. Tento rok ich účasť podporila SDS príspevom k zníženiu ich nákladov.

Nové informácie, vývin a využitie existujúcich technológií sa posunulo na kvalitatívne novú úroveň, čo dokazuje rýchly rozvoj, ktorý je potrebné sledovať a využívať v každodennej praxi diabetologickej starostlivosti. Technológie v diabetológii sa stali jedným z hlavných pilierov diagnostiky a liečby diabetu a zaujímajú nezastupiteľnú úlohu. Menia axiómy v diabetológii a umožňujú takú úroveň a výsledky liečby, ktoré v nedávnej minulosti neboli dosiahnuteľné. Sú dôkazom rýchlo rastúceho významu nášho odboru a potvrdením, že je potrebné, aby diabetológia na Slovensku zostala samostatným špecializačným odborom. Pod technológiami v diabetológii rozumieme senzory technológie pre kontinuálny monitoring glykémie a technológie pre liečbu inzulínovými pumpami vrátane púmp s uzatvoreným okruhom. Avšak začínajú sa uskutočňovať transplantácie Langerhansových ostrovcov a do diabetologických ambulancií si našli cestu aj prístroje pre diagnostiku diabetologickej neuropatie a tiež automatické nemydriatické fundus kamery pre skrining diabetologickej retinopatie s vyhodnocovaním obrazu pomocou umelej (artificiálnej) inteligencie (AI).

**Podujatie otvorila predsedníčka SDS doc. MUDr. Viera Doničová, PhD., MBA,** ktorá zdôraznila, že zvládnuť prácu s technológiami si vyžaduje kontinuálne

vzdelávanie, ale aj každodennú prax pri kontakte s diabetickým pacientom, ktorého pomocou nich diagnostikujeme a liečime. Preto Výbor SDS každý rok organizuje odborné sympózia venované technológiám v diabetológii. Predstavila nové logo pre technológie v diabetológii zostavené pomocou arteficiálnej inteligencie. Účastníkom sympózia sa prihovril aj doc. MUDr. Zbyňek Shroner, PhD., podpredseda SDS.

Počas celého podujatia medzi jednotlivými blokmi boli premietané videá prezentujúce prácu a význam SDS, oceňujúce prácu diabetológov a ich podporu venovanú pacientom pri ich životnej ceste diabetom.

Celé podujatie naštartoval prezident Českej diabetologickej spoločnosti prof. Martin Prázný prednáškou **Management terapie inzulínovou pumpou s automatickým dávkovaním inzulínu, tipy a triky pro efektívni pokračování.** Na túto prednášku nadviazali prof. Milan Kvapil s doc. Zbyňkom Schronerom so zaujímavou témou **využívania senzorových technológií v nemocničnej starostlivosti.**

Na minuloročný **okruhly stôl** nadviazala tohoročná diskusia zástupcov všetkých zdravotných poisťovní (ZP) a Ing. Vladimíra Heribana z ministerstva zdravotníctva SR priamo s účastníkmi podujatia. V svojich prezentáciách predniesli zástupcovia jednotlivých poisťovní zaujímavé údaje z oblasti diabetologickej a starostlivosti o diabetických pacientov. Z diskusie priamo vyplynuli niektoré situácie z praxe, ktoré sa úpravami napr. v revízii úkonov môžu doriešiť k obojstrannej spokojnosti. Účastníci sa dozvedeli dôležité informácie od zástupcov ZP, ako môžu bodovať nové výkony, aké sú plánované zmeny, ktoré súvisia s ich výkonom ambulancijnej starostlivosti o pacientov. Výstupy z disku-

sie si zástupcovia poisťovní zapisovali, veríme teda, že sa touto formou vzájomnej komunikácie tiež posunú možnosti našej práce a zbavíme sa niektorých zatažujúcich administratívnych neefektívnych úkonov.

Po okrúhľom stole sa uskutočnila **členská schôdza SDS**, na ktorej boli účastníci oboznámení o právnych aspektoch, podmienkach ako aj o dôvodoch zapísania sa samostatného odboru Diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy do novelizovanej Smernice EÚ 2013/55 a súvisiacich aktivitách Výboru SDS, ako aj o súčasnej slovenskej legislatíve neumožňujúcej vzdelávanie v dvoch samostatných odboroch. Do diskusie sa aktívne zapojili mladí diabetológovia, ktorí majú perspektívu práce v odbore diabetológia na celý život a hlavne pre nich je dôležité uznanie ich vzdelania ako na Slovensku, tak aj v EÚ, pretože na Slovensku liečia skoro pol milióna diabetických pacientov diabetológovia. Pritom ich právna existencia a teda ani ich práca nie je v EÚ legislatíve zakotvená. SDS má písomné potvrdenie z Európskej komisie z Bruselu, že na zápis Diabetológie do ANEX V – Smernice EÚ o vzájomnom uznávaní kvalifikácií do existujúceho stĺpca s endokrinológiou (od novelizácie smernice z roku 2013) nie je potrebný súhlas 2/5 členských štátov, ako sa to opakovane chybné deklaruje. Na členskej schôdzi SDS sa zúčastnili aj právni zástupcovia doc. JUDr. Vlasta Kunová, Mgr. Peter Arendacký a predseda ZDS Ing. Jozef Borovka. Všetci aktívne vystúpili.

Bohatý odborný program pokračoval aj nasledujúci deň. MUDr. Eva Horová, a MUDr. Jan Šoupal, prezentované teoretické vedomosti bohato dokumentovali praktickými skúsenosťami a postupmi. Samostatná prednáška MUDr. E. Horovej **Využitie close loop pri rôznych fyzických aktivitách, praktické rady ako na to** bola venovaná fyzickému pohybu a možnosťami a nastavením inteligentných inzulínových púmp a novým odporúčaniam ČDS pre fyzický pohyb pri diabete. MUDr. J. Šoupal sa venoval téme **Inovácie v oblasti CGM, významná pomoc pacientom i lekárom**. V jednotlivých sekciách sme si vypočuli prednášky venované: praktickému využitiu CGM u pacientov s DM2T na ambulancii, EBM (V. Doničová). Prednáška **CGM – základný diagnostický, edukačný a terapeutický nástroj** dokumentovala začiatkové fázy diabeteu prvého typu u detí s citlivým a účinným postupom postupného budovania liečby a práce s pediatrickým pacientom na báze CGM dát (K. Podoláková). Pre zdokumentovanie bohatého tematického obsahu uvádzam aj ďalšie prednášky: **Význam presnosti CGM technológie pre klinickú prax** (P. Novodvorský), poeticky nazvaná prednáška **Tri opice alebo Nevidím, nepočujem, mlčím** (L. Kubincová), **Práca s CGM na ambulancii – praktické rady** (M. Merčiaková).

„Review“ prednáška **Prehľad starostlivosti o pacientky s diabetes mellitus 1. typu počas tehotenstva inzulínovou pumpou** (I. Dravecká) priniesla množstvo nových informácií.

Samostatná sekcia bola venovaná kazuistikám diabetológov, ktoré boli publikom vyhodnotené a každý účastník (M. Palko, Z. Polcová, G. Hulínová, L. Buková, E. Žákovičová, O. Bobelová) získal ocenenia, ktoré mohol využiť pri svojej práci. Ako napr. hodnotné publikácie, senzory, zapožičanie prístrojov na ambulanciu. Môžem skutočne povedať, že kazuistiky pokrývali rôznorodé problematiky (od kortikoidmi podmieneného diabeteu, zlyhania srdca, po graviditu sociálne problematickej pacientky), boli mimoriadne inšpirujúce a jasne vyzdvihli dosah a prínos technológií, ktoré menia tvár diabeteu aj diabetológie, do značnej miery oslobodzujú pacientov od negatívnych dosahov diabeteu na ich život a s ich využitím sa im žije nielen ľahšie, ale zlepšuje sa aj ich prognóza s oddialením a znížením diabetických komplikácií.

Záverečnú časť programu tvorili **praktické workshopy** zastúpené jednotlivými technológiami na Slovensku s možnosťou praktického vyskúšania, aplikácie, ako aj vyhodnocovania nálezov z jednotlivých technológií. Jednotlivé workshopy boli precízne zostavené a obsahovali krok po kroku nielen základné, ale aj mnohé nadstavbové typy a triky a praktické postupy, ktoré uľahčujú prácu s technológiami na ambulanciách.

Sympóziu bolo zaradené do kalendára vzdelávacích podujatí CME a všetkým účastníkom boli pridelené kredity. Certifikát o účasti bude potrebný ku akreditovaniu pracovísk pre úhradu senzorových a pumpových výkonov zo strany ZP. SDS bude zároveň riešiť možnosť certifikácie pre liečbu inzulínovými pumpami aj pre nových záujemcov.

Na záver sa predsedníčka Slovenskej diabetologickej spoločnosti doc. MUDr. Viera Doničová poďakovala všetkým účastníkom, zástupcom poisťovní a MZ SR ako aj sponzorom za ich účasť na tomto podujatí. Každý je v tomto technologickom „ekosystéme“ dôležitý a nezastupiteľný. Predsedníčka vyzdvihla význam a prínos podujatia. Vyjadrila presvedčenie, že organizovaním konferencie venovanej technológiám v diabetológii ako každoročného pravidelného podujatia SDS sa slovenskí odborníci, špecialisti, diabetológovia a pediatrickí diabetológovia a endokrinológovia posúvajú dopredu a po odbornej stránke kráčajú s dobou. Technológie zachraňujú ľudské životy, zvyšujú ich kvalitu, ale zároveň je to jedna z mála oblastí, v ktorých tieto investície vytvárajú podmienky pre zníženie nákladov na liečbu komplikácií diabeteu (diabetická noha a slepota spôsobená diabedom) vďaka ich prevencii po-

# FreeStyle Libre 2



Pomôžte svojim pacientom s diabetom dosiahnuť ciele, ktoré ste si spoločne stanovili.<sup>1, 2</sup>

**Podporte ich v zmene chovania tak, aby dosiahli lepšie výsledky.**

- Preukázateľne významné zníženie HbA1c<sup>1, 2</sup> a skrátenie doby strávenej v hypoglykémii<sup>3</sup>.
- 14 dňová presnosť, jednoduché nosenie<sup>3</sup> a použitie<sup>3</sup>, lepšia kontrola hodnôt glukózy
- Kompletný glykemický profil pacienta<sup>4</sup> je navrhnutý tak, aby vyhovoval Vašej praxi a postupom.

**Zmena k lepšiemu.**

 **Abbott**

Jedná sa o ilustračné účely. Nejedná sa o reálne dáta pacienta.

1. Leelarathna, L. New England Journal of Medicine (2022). [c]<https://doi.org/10.1056/nejmoa2205650>[1c]. 2. Evans, M. Diabetes Therapy (2022). <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01253-9> 3. Haak, T. Diabetes Therapy (2017). <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6> 4. Unger, J. Postgraduate Medicine (2020). <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1744393>.

Aplikácia FreeStyle LibreLink, Systém na okamžité monitorovanie glukózy FreeStyle Libre 2 (Čítačka), Systém na okamžité monitorovanie glukózy FreeStyle Libre 2 (Senzor), LibreView, ktorý zahŕňa aj mobilnú aplikáciu LibreLinkUp sú zdravotníckymi pomôckami. Čítajte pozorne príručku používateľa a informácie o bezpečnom používaní.

Ochranný kryt senzora, FreeStyle, Libre a súvisiace obchodné značky sú značkami spoločnosti Abbott. ©2025 Abbott. ADC-112492 v1.0 04/25

mocou širšieho využívania technológií a nových diagnostických a terapeutických postupov. Ak sa technológie nevyužívajú v potrebnej miere, tak finančnú úsporu nedokážu priniesť. Príkladom je nedostatočné časové pokrytie senzorovej liečby predovšetkým pre pacientov s DM1T, ale aj stále rastúce dôkazy pre výrazný prínos pri liečbe pacientov s DM2T, ale aj iných typov diabetu. Predsedníčka SDS vyzvala účastníkov, aby svoje spätné väzby na podujatie a návrhy posielali

mailom, aby sa podujatie obsahovo a formou mohlo vyvíjať v súlade s potrebami praktizujúcich lekárov diabetológov.

Veríme, že podujatie venované využitiu nových technológií na Slovensku prináša svetlo do nových informácií a obohacuje myslenie, inovatívnosť v diagnostike a liečbe diabetu pre všetkých, ktorí sa ho zúčastňujú. Budúci ročník technológií v diabetológii je plánovaný na 13.–14. 3. 2026.

## Errata et corrigenda

### Diab Obez 2024; 24(48): 112–119

#### Lacík I. Liečba cukrovky transplantáciou pankreatických ostrovčekov a buniek produkujúcich inzulín.

Na str. 113 v odseku **Edmontonský protokol a transplantácia pankreatických ostrovčekov** bolo uvedené zlé dátum

Transplantácia pankreatických ostrovčekov bola úspešne klinicky zavedená v roku **2020** v Edmontone v Kanade [3].

správne má byť

Transplantácia pankreatických ostrovčekov bola úspešne klinicky zavedená v roku **2000** v Edmontone v Kanade [3].

### Diab Obez 2024; 24(48): 131–136

#### Ilavská L et al. Skrining diabetickej retinopatie nemydriatickou funduskamerou s využitím softvéru s umelou inteligenciou

Na str. 134 v tab. 2 boli v stĺpci **DM1T** v riadku **VPDM OS** v položke **bez VPDM** a v riadku **VPDM OD** v položke **bez VPDM** uvedené v oboch prípadoch zlé hodnoty (94,7), správne hodnoty sú v oboch prípadoch (**100**)

**Tab. 2 | Výsledky skriningového vyšetrenia očných komplikácií DM funduskamerou so softvérom s využitím umelej inteligencie (AI) – DR a VPDM**

typ DM		DM1T	DM2T	GDM	špecifické formy DM
počet vyšetrených podľa typu DM		19	370	13	1
počet hodnotených podľa typu DM n (%)		18 (100)	336 (100)	13 (100)	1 (100)
DR OS	bez DR	8 (44,4)	229 (68,2)	13 (100)	1 (100)
	mierna DR	4 (22,2)	69 (20,5)	0 (0)	0 (0)
	stredne závažná	3 (16,7)	30 (8,9)	0 (0)	0 (0)
	závažná	3 (16,7)	8 (2,4)	0 (0)	0 (0)
	proliferatívna	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DR OD	bez DR	10 (55,6)	235 (69,9)	13 (100)	1 (100)
	mierna DR	4 (22,2)	64 (19,1)	0 (0)	0 (0)
	stredne závažná	2 (11,1)	28 (8,3)	0 (0)	0 (0)
	závažná	2 (11,1)	9 (2,7)	0 (0)	0 (0)
	proliferatívna	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VPDM OS	bez VPDM	18 (100)	283 (84,2)	13 (100)	1 (100)
	včasné štádium	0 (0)	36 (10,7)	0 (0)	0 (0)
	stredne pokročilé štádium	0 (0)	11 (3,3)	0 (0)	0 (0)
	pokročilé štádium	0 (0)	6 (1,8)	0 (0)	0 (0)
VPDM OD	bez VPDM	18 (100)	295 (87,8)	13 (100)	1 (100)
	včasné štádium	0 (0)	25 (7,4)	0 (0)	0 (0)
	stredne pokročilé štádium	0 (0)	12 (3,6)	0 (0)	0 (0)
	pokročilé štádium	0 (0)	4 (1,2)	0 (0)	0 (0)

# Interdisciplinárny dialóg o liečbe kardio-metabolického syndrómu (31. 1. – 1. 2. 2025, Bratislava): správa

## Interdisciplinary Dialogue on the Treatment of Cardio-metabolic Syndrome (31 January – 1 February 2025, Bratislava): report

Zbynek Schroner  
Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

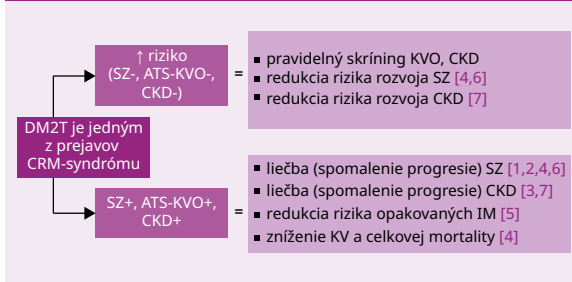
✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com  
Doručené do redakcie | Received 11. 3. 2025

V dňoch 31. 1.–1. 2. 2025 sa v Bratislave uskutočnilo podujatie pod názvom Interdisciplinárny dialóg. Odborným garantom podujatia bola doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc., FESC, FHFA a generálnym partnerom spoločnosť Boehringer Ingelheim. Ako prednášajúci aj ako účastníci sa tejto akcie zúčastnili lekári z viacerých medicínskych špecializácií – diabetológovia, internisti, nefrológovia, kardiológovia, geriatri.

Podujatie v piatok 31. 1. 2025 slávnostne otvoril Takahiko Hirata – General Manager and Head of Human Pharma Slovakia a Zita Kerak Lukáčová – Medical Director spoločnosti Boehringer Ingelheim. Po otvorení nasledovala panelová diskusia odborníkov ku konsenzu použitia SGLT2-inhibítorov (SGLT2i) pri kardio-reno-metabolickom syndróme. Túto diskusiu moderovala doc. E. Goncalvesová, členmi panelu boli prof. I. Dedinská, doc. V. Doničová, doc. A. Kalavská, prof. I. Lazúrová, doc. E. Martinka, doc. A. Okša a dr. P. Solík. Na úvod bol vysvetlený pojem kardio-reno-metabolický (CRM) syndróm a tiež to, že kardiovaskulárne (KV), renálne a metabolické ochorenia sa často vyskytujú spolu a vzájomne sa negatívne ovplyvňujú, lebo sú vzájomne prepojené. Ak má pacient jedno ochorenie z CRM-syndrómu, zvyšuje sa riziko vzniku tých ďalších. Predstavený bol interdisciplinárny konsenzus použitia SGLT2i pri CRM-syndróme, ktorý bol publikovaný ako suplement časopisu Interná medicína v decembri 2024 (všetci členovia panelu boli autormi tohto konsenzu). Opakovane bolo zdôraznené, že inhibítory SGLT2i (empagliflozín), nie sú v súčasnosti len antidiabetiká, ale ich významné miesto je aj v liečbe srdcového zlyhávania (SZ) bez ohľadu na ejekčnú frakciu a prítomnosť diabetu a tiež v terapii chronickej choroby obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD) tak u dia-

betikov, ale aj u nediabetikov. Diabetológ sa stretáva s dvoma situáciami ohľadom KV- a renálnych ochorení (schéma 1). Diabetes mellitus (DM) 2. typu (DM2T) je jedným z prejavov CRM-syndrómu a pacient je vo zvýšenom riziku vzniku SZ, KVO, CKD, ak ho ešte nemá, preto je potrebné ho liečiť čo najskôr kardio-renoprotektívnymi liečivami, v súlade s odporúčaniami aj konsenzom a dovoľuje to indikačné obmedzenie (IO) – bez ohľadu na glomerulárnu filtráciu, albuminúriu, prítomnosť KVO, či SZ. Úlohou diabetológa je chrániť pacientov aj keď ešte srdce a obličky nemajú poškodené (tzv. primárna prevencia SZ a CKD), ale aj sekundárna prevencia SGLT2i vie znížiť riziko opakovaných KV-príhod, hospitalizácií pre SZ, zhoršenia nefropatie a KV- aj celkovej mortality. U pacientov s KVO, SZ, CKD, vysokým a veľmi vysokým KV-rizikom nie je otázka, prečo by mal byť pacient liečený SGLT2i, ale prečo ho ešte v liečbe nemá. Je chybou, ak táto skupina pacientov kardio-renoprotektívnu liečbu nemá, iba ak by boli kontraindikovaní alebo liečbu netolerovali. Cieľom je, aby sa pacient čo najskôr dostal súbežne so začatím antidiabetickej liečby ku kardio-renoprotektívnej

### Schéma 1 | Diabetológ sa stretáva s dvoma situáciami. Upravené podľa [1–8]

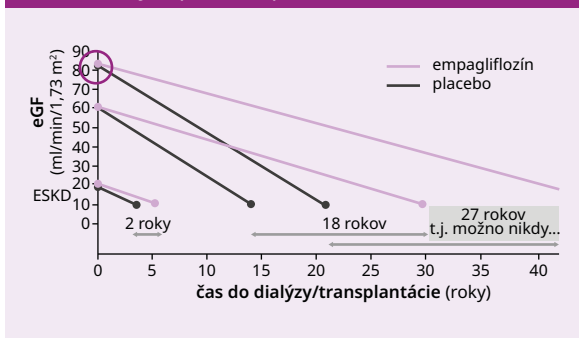


liečbe, a tým sa mu zlepšila prognóza (graf). V súčasnosti platné indikačné obmedzenia (IO) pre CKD vie diabetológ využiť bez ohľadu na hodnotu HbA<sub>1c</sub>, anti-diabetickú liečbu, BMI a prítomnosť KVO (schéma 2).

Pozor ale, podľa preskripčných obmedzení diabetológ nemôže predpísať SGLT2i v indikácii SZ. Ak nie sú

splnené podmienky pre hradenú indikáciu SZ alebo CKD a pacient má zároveň DM2T, tak kardiológ, nefrológ, geriatier alebo internista by mal pacientovi liečbu SGLT2i sprostredkovať v spolupráci s diabetológom v indikácii DM2T.

**Graf | Absolútny benefit liečby SGLT2i (oddialenie dialýzy/transplantácie) závisí od včasnosti liečby. Upravené podľa [9]**



## Praktické odporúčania pre použitie SGLT2i

1. Ak kardiológ, nefrológ, geriatier, internista indikuje SGLT2i pre SZ alebo CKD, potrebuje vedieť, či má pacient DM a o aký typ DM ide. Nutné je tiež pátrať, či už SGLT2i v liečbe nemá. Dôležité je vysvetlenie účinkov a poučenie o možných nežiaducich účinkoch (NÚ) liečby SGLT2i.
2. Žiadny SGLT2i sa nemá používať u pacientov s DM1T, a to ani z indikácie SZ, ani CKD.
3. Je vhodné upozorniť v dokumentácii na skutočnosť, či pacient netoleruje alebo je kontraindikovaný na liečbu SGLT2i (napr. má DM1T, alebo iný typ DM okrem DM2T alebo má ťažké, opakované urogenitálne infekcie, prekonal ketoacidózu, je

**Schéma 2 | Indikačné obmedzenie pre liečbu CKD umožňuje použitie empagliflozínu nezávisle od HbA<sub>1c</sub>. Upravené podľa [10]**

Hradená liečba EMPAGLIFLOZÍNOM sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu chronickej choroby obličiek s

a) eGFR  $\geq 20$  až  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,33–0,75 ml/s) alebo s

b) eGFR  $\geq 45$  až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,75–1,5 ml/s) a zároveň s albuminúriou uACR  $\geq 200$  mg/g (uACR  $\geq 20$  mg/mmol),

ak sú zároveň liečení primeranou dávkou inhibítora RAAS, alebo majú kontraindikovanú liečbu inhibítormi RAAS, či liečbu inhibítormi RAAS netolerujú. Liečba nie je hradená pre pacientov s geneticky podmienenou polycystickou chorobou obličiek alebo s diabetes mellitus 1. typu.

			kategórie perzistentnej albuminúrie			
			A1	A2	A3	
			normálna až mierne zvýšená	stredne zvýšená	výrazne zvýšená	
			< 3 mg/mmol* < 30 mg/g	3–30 mg/mmol 30–300 mg/g	> 30 mg/mmol* > 300 mg/g	
kategórie eGFR ml/s (ml/min)/1,73 m <sup>2</sup>	G1	normálna až zvýšená	$\geq 1,5$ ( $\geq 90$ )			
	G2	mierne znížená	1,0–1,49 (60–89)			
	G3a	mierne až stredne znížená	0,75–0,99 (45–59)			
	G3b	stredne až výrazne znížená	0,5–0,74 (30–44)			
	G4	výrazne znížená	0,25–0,49 (15–29)			
	G5	zlyhanie obličiek	< 0,25 (< 15)			

\*<https://health.gov.sk/Clanok?lieky202409>

preskripčné obmedzenie: DIA, GER, INT, KAR, NEF

- prítomná močová inkontinencia, autonómna neuropatia so sklonom k ortostatickej hypotenzii).
4. Začatie liečby SGLT2i alebo ich užívanie si nevyžaduje zmenu frekvencie monitorovania CKD a reverzibilný pokles glomerulárnej filtrácie (eGF), na začiatku nie je vo všeobecnosti indikáciou na prerušenie liečby.
  5. Pri obave z rizika hypoglykémie sa odporúča SGLT2i v liečbe ponechať a v prvom slede ukončiť liečbu iným antidiabetikom (predovšetkým inzulínom a SU-derivátom) alebo znížiť jeho dávku.
  6. Je vhodné dočasne prerušiť liečbu SGLT2i počas dlhodobého hladovania, závažnej operácie alebo akútneho závažného ochorenia (ako závažná infekcia, horúčky, hnačky, dehydratácia), keď môže byť zvýšené riziko ketoacidózy.
  7. Je vhodné zvážiť plánované prerušenie liečby SGLT2i (ako aj metformínom, ACEi, sartanom) 48–72 hodín pred elektívnou operáciou. Liečbu je nutné obnoviť po stabilizovaní stavu pacienta.
  8. U pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby SGLT2i do preliečenia urogenitálneho ochorenia.
  9. Ak je podávanie SGLT2i prerušené počas akútnej choroby, je dôležité komunikovať pacientovi a poskytovateľom zdravotnej starostlivosti jasný plán, kedy obnoviť užívanie týchto liekov.
  10. Liečbu SGLT2i je možné začať u pacientov s eGF  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,33 ml/s) podľa SPC bez ohľadu na indikáciu. Po začatí liečby SGLT2i je rozumné pokračovať v liečbe, aj keď eGF klesne  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pokiaľ to je tolerované, alebo kým sa nezačne dialýza alebo transplantácia.
  11. Po transplantácii obličky možno použiť SGLT2i u stabilných pacientoch, ak je eGF  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
  12. Močové kamene nie sú prekážkou v indikácii SGLT2i.
- CRM-syndróm je dôsledkom prevládajúcich negatívnych trendov v životnom štýle, stravovaní, socioekonomických a psychologických faktorov vedúcich k obezite, diabetu a artériovej hypertenzii.
  - Najčastejšou príčinou mortality a závažnej morbidity sú KV-konsekvencie CRM-syndrómu.
  - Pre zastavenie, respektíve spomalenie progresie CRM-syndrómu do vyšších štádií je kľúčová včasná identifikácia diabetu, CKD a SZ následným relevantným manažmentom.
  - Periodické vyšetrenie glykémie (event. glykovaného hemoglobínu), eGF a UACR má byť pravidlom nielen v manažmente pacientov s diabetom, ale aj s artériovou hypertenziou či akýmkoľvek iným ochorením srdca a ciev.
  - Vyhodnotenie KV-rizika so zohľadnením renálnych funkcií a UACR aspoň raz ročne by sa malo stať súčasťou rutínnej činnosti v ambulanciách špecialistov konsenzu.
  - Liečebná intervencia v podobe SGLT2i je jednoznačne indikovaná v liečbe DM2T, SZ bez ohľadu na ejekčnú frakciu ľavej komory a CKD.
  - Podľa pravidla „Kto prvý zachytí – prvý lieči“ lekár, ktorý ako prvý pacienta vyšetří a zachytí CRM-syndróm, má ho neodkladne začať liečiť alebo poslať k špecialistovi, ktorý môže liečbu iniciovať.
  - Iniciácia liečby SGLT2i vo včasných štádiách CRM-syndrómu (odhalených cieľeným skrúingom) povedie k zlepšeniu celkovej prognózy pacientov, k zníženiu KV-mortality, morbidity, k oddialeniu vzniku diabetu, vzniku alebo progresii chronickej choroby obličiek a zníženiu incidencie koncového štádia CKD.

V sobotu 1. 2. 2025 boli prezentované viaceré zaujímavé prednášky odborníkov z viacerých špecializácií. Psychológ dr. P. Knapík sa v svojej prezentácii venoval zmenám v **pohľade a prístupe k pacientom s rôznymi závislosťami**. V prednáške so zaujímavým názvom Okno príležitosti u pacientov s DM2T doc. E. Martinka a dr. J. Rosenberger rozobrali **využitie konsenzu, odporúčaní, indikačných obmedzení, interdisciplinárnej spolupráce v praxi ohľadom SGLT2i**. DM2T na Slovensku z pohľadu dát predstavila pani L. Rybanská z poisťovne Dôvera, pričom poukázala na **vysoký výskyt komplikácií a komorbidít u pacientov s DM2T**, a tým oproti nediabetickej populácii výrazne zvýšené náklady, ktoré môžu byť priamo aj nepriamo znížené práve včasnou a cieľenou liečbou SGLT2i. Pacienta z **pohľadu oftalmológa** a návrhy na **interdisciplinárnu spoluprácu** predstavila dr. P. Bačová. V záverečnej prednáške kardiológovia doc. E. Goncalvesová a dr. P. Solík a nefrologička prof. I. Dedinská nám vysvetlili, že **obličky sú aj oknom do srdca**. Preto okrem

## Odkaz významu CRM-syndrómu pre našu klinickú prax

Členovia panelu sa jednohlasne zhodli v tom, že CRM-syndróm je významný diagnostický nález vyjadrujúci nielen multiorgánové postihnutie, ale aj zlú prognózu. S diagnostickými a terapeutickými nástrojmi sa na manažmente CRM-syndrómu podieľajú lekári z viacerých odborov, ako je internista, kardiológ, nefrológ, diabetológ, geriatra a v neposlednom rade všeobecný lekár pre dospelých. Iba ich otvorená a tvorivá spolupráca povedie k včasnému odhaleniu CRM-syndrómu a k jeho správnej individualizovanej liečbe. Na vytvorenie takéhoto „prostredia“ by sa mali všetci zúčastnení identifikovať s nasledovnými zásadnými faktami:

nefrológa aj kardiológ, internista, geriatier a diabetológ včasnou diagnostikou a liečbou CKD chráni zároveň srdce. Pacienti s CRM syndrómom vyžadujú včasnú holistickú a multidisciplinárnu starostlivosť, ktorej súčasťou sú SGLT2i.

Podujatie malo veľmi dobrú odbornú úroveň a pre mňa ako diabetológa prinieslo veľa cenných nových poznatkov pre klinickú prax.

### Literatúra

1. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. [EMPEROR-Preserved Trial Investigators]. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>>.
3. Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. [EMPA-KIDNEY Collaborative Group]. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117–127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>>.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
5. Fitchett D, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effect of empagliflozin on total myocardial infarction events by type and additional coronary outcomes: insights from the randomized EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23(1): 248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-024-02328-6>>.
6. Patorno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
7. Melzer-Cohen C, Schechter M, Rozenberg A et al. Long-Term, Real-World Kidney Outcomes with SGLT2i versus DPP4i in Type 2 Diabetes without Cardiovascular or Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18(9): 1153–1162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.0000000000000218>>.
8. Claggett B, Lachin JM, Hantel S et al. Long-Term Benefit of Empagliflozin on Life Expectancy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease. *Circulation* 2018; 138(15): 1599–1601. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033810>>.
9. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ et al. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023;16(8): 1187–1198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfad082>>.
10. [Ministerstvo zdravotníctva SR]. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 9. 2024–30. 9. 2024. Dostupné z WWW: <<https://health.gov.sk/Clanok?lieky202409>>.

# CHRÁŇTE SILOU

**JARDIANCE chráni Vašich pacientov s<sup>1</sup>:**

**DM2** znížením rizika KV úmrtia <sup>2</sup>

**CKD** znížením rizika KV úmrtia alebo progresie choroby obličiek <sup>3</sup>

**SZ** znížením rizika KV úmrtia alebo hospitalizácie pre SZ <sup>4,5</sup>

Nejedná sa o skutočného pacienta

**Jardiance**<sup>®</sup>  
(empagliflozín)

**CKD** = chronická choroba obličiek; **DM2** = diabetes mellitus 2. typu; **KV** = kardiovaskulárny; **SZ** = srdcové zlyhávanie

## Referencie

**1.** JARDIANCE Súhrn charakteristických vlastností lieku, február 2025. **2.** ZinmanB, WannerC, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozín, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med.2015;373(22):2117-2128. (EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> results and the publication's Supplementary Appendix.) **3.** Herrington WG, StaplinN, WannerC, et al. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozín in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127. (EMPA-KIDNEY results and the publication's Supplementary Appendix.) **4.** Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozín in heart failure. N Engl J Med.2020;383(15):1413-1424. (EMPEROR-Reduced results and the publication's Supplementary Appendix.) **5.** Anker SD, Butler J, FilippatosG, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozín in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. (EMPEROR-Preserved results and the publication's Supplementary Appendix.)



Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.  
Určené pre odbornú verejnosť.  
Súhrn charakteristických vlastností  
lieku pozri tu alebo žiadajte na adrese  
firmy

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, o.z.  
Landererova 12, Bratislava 811 09  
Tel.: +421 2 5810 1211, Fax.+421 2 5810 1277  
e-mail: info.brt@boehringer-ingelheim.com  
www.boehringer-ingelheim.com

Dátum schválenia materiálu: apríl 2025  
EM-SK-100067

 **Boehringer  
Ingelheim**

# 18. ročník kongresu ATTD 2025, Amsterdam, 19.–22. marca 2025

## 18<sup>th</sup> Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Amsterdam, 19–22 March 2025

Adriana Ilavská  
Medispektrum s.r.o., Bratislava

✉ MUDr. Adriana Ilavská, PhD., MBA, MPH | ilavska@medispektrum.com | www.medispektrum.com  
Doručené do redakcie | Received 15. 4. 2025



V dňoch 19. až 22. marca 2025 sa v holandskom Amsterdame uskutočnil 18. ročník prestížneho medzinárodného kongresu **Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD)**. Podujatie, ktoré si už tradične získava vysoký záujem odbornej verejnosti, privítalo viac ako **4 600 účastníkov** zo **96 krajín** sveta vrátane delegácie odborníkov zo Slovenska, ktorí sa zúčastnili osobne alebo online.

### Hlavné témy a program

Program kongresu bol nabitý prednáškami, prezentáciami štúdií, praktickými workshopmi a diskusiami. Hlavnými témami boli:

- **Senzorové technológie** a pokroky v kontinuálnom monitorovaní glukózy (CGM)
- **Uzavreté slučky (closed-loop systems)** a nové hybridné inzulínové pumpy
- Umelá inteligencia a digitálne nástroje v diabetológii
- Telemedicína a vzdialené monitorovanie pacientov
- Prevencia hypoglykémii a personalizovaná inzulínová terapia
- **Nové terapeutické možnosti** pre diabetes 1. aj 2. typu

ATTD si zachováva špecifickú pozíciu v kalendári diabetologických podujatí – dôraz kladie na technologický pokrok, ktorý v posledných rokoch výrazne formuje klinickú prax.

### Zaujímavosti pre klinických diabetológov

Pre klinických diabetológov boli mimoriadne zaujímavé nové dáta z reálnej praxe o účinnosti hybridných systémov podávania inzulínu. Štúdie potvrdili ich prínos najmä u adolescentov a dospelých s diabetom 1. typu, najmä v oblasti **zvýšenia „time-in-range“** a zníženia výskytu nočných hypoglykémii.

Veľkú pozornosť si získali aj prezentácie o **systémoch bez nutnosti kalibrácie**, ktoré prinášajú jednoduchšie a pohodlnejšie používanie CGM. V diskusiách

rezovala téma **rovnosti prístupu k technológiám** – rozdiely medzi krajinami sú stále výrazné, čo potvrdili aj údaje z európskych registrov.

Z oblasti farmakoterapie boli predstavené nové analýzy k využitiu **GLP1-receptorových agonistov** v kombinácii s technológiami – tzv. **tech-enhanced therapy**, ktorá môže zmeniť prístup najmä u pacientov s komplikovanejším manažmentom.

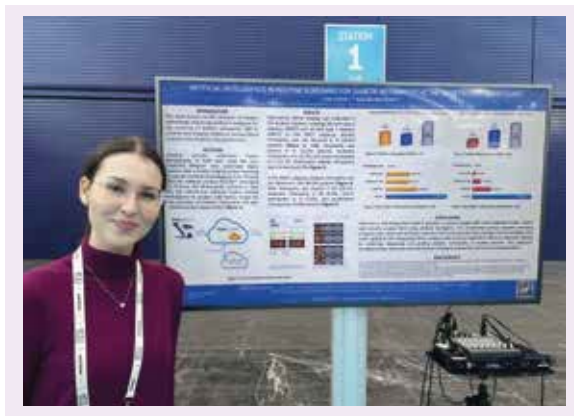
### Účasť a odborný networking

Kongres umožnil stretnutie klinikov, výskumníkov, technologických expertov aj zástupcov patientskych organizácií. Nechýbali zástupcovia z renomovaných univerzít, start-up programov zameraných na digitálne zdravie a veľkých výrobcov technológií (Medtronic, Abbott, Dexcom, Tandem, Insulet). Atmosféra podujatia bola živá, otvorená a vysoko inšpiratívna.

Na samostatných sekcích sa predstavili aj **mladí vedci**, ktorých práce sú dôkazom toho, že diabetológia zostáva dynamickým odborom s perspektívou ďalšieho pokroku.

### Slováci na kongrese

**MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP (IKEM, Praha)** prezentoval výsledky CGM analýzy klinickej štúdie IDEAL. Išlo o prvú randomizovanú klinickú štúdiu, ktorá nadviazala na sériu predchádzajúcich prospektívnych nerandomizovaných sledovaní a potvrdila efektivitu a bezpečnosť tzv. deintenzifikácie intenzifikovanej inzulínovej terapie (IIT) u pacientov s diabe-



tom 2. typu. V štúdiu pacienti prechádzali z IIT na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA (iGlarLixi) podávanú raz denne. Z pohľadu CGM-výsledkov viedla táto deintenzifikácia k signifikantnému nárastu času v cieľovom rozmedzí (Time in Range – TIR) a súčasne k poklesu času v hyperglykémii (Time Above Range – TAR) v skupine liečenej iGlarLixi, v porovnaní so skupinou, ktorá pokračovala v IIT. Navyše, v skupine na iGlarLixi došlo aj k signifikantnému zníženiu priemernej hladiny glukózy a k zlepšeniu celkovej kvality CGM-profilu, vyjadrenej pomocou glykemického rizikového indexu (Glycemic Risk Index – GRI).

**Linda Ilavská, MBA (LF UK Bratislava, Medispektrum s.r.o.)** v posterovej sekcii prezentovala výsledky projektu zameraného na využitie umelej inteligencie (AI) pri skríningu diabetickej retinopatie (DR) v ambulantnej praxi. Štúdia prebiehala v diabetologickej ambulancii, v ktorej pacienti podstúpili fundus fotografiu oboch očí pomocou plne automatizovanej nemydriatickej kamery DRsplus® so systémom TrueColor, iCare, Fínsko. Na analýzu snímok sa následne použil softvér RetCAD™, Thirona, Holandsko, ktorý využíva AI-algoritmy na detekciu DR a vekom podmienenej makulárnej degenerácie. Výsledky ukázali, že tento prístup umožňuje efektívnu, rýchlu a spoľahlivú detekciu rôznych štádií DR, úzku spoluprácu s oftalmológom, čím môže významne prispieť k včasnej detekcii a liečbe diabetickej retinopatie a zníženiu rizika vážnych komplikácií a zjednodušuje skríningové programy.

## Záver

ATTD 2025 potvrdil svoj význam ako platforma pre výmenu najnovších poznatkov v oblasti technológií a liečby diabetu. Pre slovenských odborníkov je inšpiráciou a zároveň výzvou – sledovať trendy a aktívne sa podieľať na ich implementácii do každodennej praxe.

Ďakujeme spoločnosti **Abbott za poskytnutie grantovej podpory Slovenskej diabetologickej spoločnosti**, ktorá významne prispela k možnosti účasti slovenských odborníkov na tomto prestížnom medzinárodnom kongrese. Vďaka tejto podpore sa viacerí slovenskí diabetológovia mohli aktívne zúčastniť odborného programu, nadviazať medzinárodné kontakty a priniesť najnovšie poznatky z oblasti inovácií v diabetológii späť do klinickej praxe na Slovensku.

**Nasledujúci európsky kongres ATTD sa uskutoční v marci 2026 v Barcelone** – meste, ktoré je známe nielen svojou architektúrou, ale aj otvorenosťou voči inováciám v medicíne. **Ešte skôr, v decembri 2025, sa koná ázijský ATTD kongres v Singapure**, ktorý ponúka jedinečnú príležitosť načerpať inšpiráciu z dynamicky sa rozvíjajúcich technológií a prístupov v oblasti diabetológie. Účasť na týchto podujatiach je skvelou možnosťou, ako si rozšíriť odborné obzory a zároveň zažiť medzinárodnú výmenu skúseností v príjemnej atmosfére.

## MUDr. Michaela Važanová – portrét ambulatnej diabetologičky

### Krátke osobné a profesijné predstavenie

Narodila som sa v Bratislave, kde som aj vyštudovala. Lekársku fakultu UK som ukončila v roku 2002. V tom čase nebolo jednoduché nájsť doma miesto, čo sa mi aj potvrdilo, lebo som dostala zamietavé odpovede na všetky žiadosti o prácu v bratislavských nemocniciach. Mnohí spolužiaci sa vybrali do susedných Čiech. Dievčatá z môjho krúžku sa zamestnali v Ostrave. Zdalo sa mi logické ísť niekam, kde budú aspoň kamaráti, a preto som tam vyrazila aj ja. Moje prvé pôsobisko tak bolo v zahraničí, v Mestskej nemocnici Ostrava na internom oddelení. Naše oddelenie sa venovalo aj geriatrickým pacientom a malo pod sebou diabetologickú a endokrinologickú ambulanciu. Práca na všeobecnom internom oddelení sa mi páčila, preto som automaticky smerovala do atestácie 1. stupňa z vnútorného lekárstva, ktorú som urobila v roku 2005. Na ňu nadviazala atestácia z diabetológie v roku 2008. Môj cestovný život medzi Bratislavou a Ostravou ukončili príjemné materské povinnosti a zároveň sťahovanie domov. Po rodičovskej dovolenke som v roku 2015 nastúpila na čiastočný úväzok do diabetologickej ambulancie pri jednej z bratislavských nemocníc, kde pôsobím dodnes. Od roku 2019 som zamestnaná aj v súkromnej diabetologickej ambulancii, v rámci ktorej sa venujem klinickým skúšaniam.

### Prečo ste si vybrali odbor diabetológia a poruchy látkovej premeny a výživy?

K diabetológii som prišla akosi prirodzene. Na našom internom oddelení som v každej službe hľadala na kvantú glykémii, ktoré bolo treba zaliečiť inzulínom. Vždy som obdivovala skúsenejšiu kolegyňu diabetologičku, ako to robí a že jej to zakaždým vychádza. A keďže u nás bolo možné venovať sa diabetológii a atestovať z nej, voľba bola jasná.

### Predstavte, prosím, našim čitateľom svoju ambulanciu, spektrum pacientov a problémov, ktoré riešite, a terapeutické možnosti v svojej praxi

Moja prax sa delí medzi bežnú diabetologickú ambulanciu, v ktorej riešime pacientov so všetkými typmi diabetu, s dyslipidémiou, s obezitou a s ostatnými pridruženými ochoreniami. Keďže sme v nemocnici, venujeme sa aj konziliárnej činnosti. Druhú časť mojej praxe tvorí práca v klinickom skúšaní, v rámci ktorej mám možnosť vidieť nové lieky ešte pred ich reálnym uvedením

do bežnej praxe. Táto časť bola pre mňa úplne nová a hodnotím ju ako odborne veľmi zaujímavú a prínosnú.

### Čo z pracovnej a osobnej stránky Vás najviac potešilo v minulom roku 2024?

V podstate som vďačná za to, že rok 2024 nebol ničím mimoriadny a život plynul celkom obyčajne, tak ako mal. Za zmienku možno stojí, že som sa rozhodla oprášiť svoj starý vodičský preukaz a začať skutočne šoférovať. Absolvovala som niekoľko kondičných jzd a teraz už trénujem samostatne.

### Ako relaxujete a ako si udržiavate dobrú fyzickú a psychickú kondíciu?

Už ako dieťa som voľný čas najradšej trávila s dobrou knihou, seriálom či filmom. Rada si zájdem do divadla alebo do kina. V dobrom počasí uprednostňujem prechádzky lesom a turistiku. Keďže som vždy mala rada knižné príbehy, jedného dňa som si začala vymýšľať vlastné. Mám blízko k histórii, a preto sú zasadené najmä v dobovom Prešporku. Doteraz mi knižne vyšli dva romány a momentálne vo voľnom čase pracujem na treťom. Je to pre mňa fajn relax.

### Ďakujeme Vám za odpovede a želáme Vám za redakciu a čitateľov spokojnosť a úspechy v profesijnom aj osobnom živote.



## MUDr. Viliam Vaník, DrPH, MPH, MBA – portrét ambulatného diabetológa

### Krátke osobné a profesijné predstavenie

Volám sa Viliam Vaník. Narodil som sa vo Svidníku na východnom Slovensku v roku 1985. Základnú školu a gymnázium som absolvoval v rodnom meste. Neskôr som študoval na Lekárskej fakulte UPJŠ v Košiciach a štúdium som ukončil v roku 2011. Po ukončení LF UPJŠ som nastúpil ako sekundárny lekár na interné oddelenie nemocnice vo Svidníku. Po absolvovaní atestácie z diabetológie a porúch látkovej premeny na Jesseniovej lekárskej fakulte v roku 2017 som pracoval na diabetologickej ambulancii v rámci nemocnice a naďalej slúžil na internom oddelení, JIS a neskôr aj na APS ďalších 8 rokov. Popri práci som sa venoval aj klinickým štúdiám a vakcinácii počas pandémie. Doplnil som si vzdelanie v oblasti manažmentu a verejného zdravotníctva. V roku 2024 som atestoval v odbore všeobecné lekárstvo pre dospelých v Košiciach.

V lete 2024 som si otvoril súkromnú diabetologickú ambulanciu a o pár mesiacov aj ambulanciu všeobecného lekárstva pre dospelých, kde pracujem doteraz. Aktuálne som študentom doktorandského štúdia, ako aj úzkoprofilového štúdia v oblasti práva.

### Prečo ste si vybrali odbor diabetológia a poruchy látkovej premeny a výživy?

Odbor diabetológia ma zaujal najmä preto, že je výrazne dynamický. Posledné roky reflektujú rozširujúce sa poznatky v liečbe diabetu, obezity a dyslipoproteínémie. Do bežnej klinickej praxe prichádzajú nové farmakologické a technologické možnosti. Teší ma, že môžem byť nepatrným zrnkom a súčasťou tímu ľudí, ktorí čelia tak závažnému globálnemu zdravotnému a socioekonomickému problému, ktorým je diabetes. Vďaka modernej liečbe vieme našim pacientom omnoho lepšie skvalitniť život, ako to bolo v minulosti.

### Predstavte, prosím, našim čitateľom svoju ambulanciu, spektrum pacientov a problémov, ktoré riešite, a terapeutické možnosti v svojej praxi

Naša diabetologická ambulancia funguje asi ako každá iná. Majoritu pacientov tvoria ľudia žijúci s diabetom 2. typu. Alarmujúcim javom je neustály nárast novodiagnostikovaných pacientov s diabetom 2. typu v mladších vekových skupinách. Najmä koncom minulého roka a začiatkom súčasného k nám prichádzalo a prichádza množstvo nových pacientov aj vďaka osвете a častejším preventívnym prehliadkam u všeobecných lekárov. Venujeme sa aj pacientkám s ges-

tačným diabetom a pacientom s diabetom 1. typu sa snažíme liečiť moderne, s využitím dostupných technologických možností.

### Čo z pracovnej a osobnej stránky Vás najviac potešilo v minulom roku 2024?

Z pracovnej stránky ma v minulom roku najviac potešila zmena môjho pracoviska, ktorá bola spojená s množstvom administratívnej, úradnej a nekonečnej „papierovej“ roboty. Úprimne ma tešia úspechy mojich pacientov, ktorých vidím v ambulancii každý deň.

V osobnom živote mám radosť najmä z toho, že teraz môžem venovať oveľa viac času mojej manželke a 12-ročnému synovi, pretože už neslúžim nočné a víkendové služby v nemocnici, ako to bolo predtým.

### Ako relaxujete a ako si udržiavate dobrú fyzickú a psychickú kondíciu?

Relaxujem a čas trávim hlavne s rodinou – turistika, športové aktivity, prechádzky a rôzne výlety. V sezóne rád chodím do lesa na huby, alebo „len tak“. Poslednú dobu sa snažíme spoznávať nielen krásy Slovenska, ale často chodievame do Poľska. Od minulého roka si vďaka absencii služieb v nemocnici konečne nájdem čas aj na dobrú knihu. V poslednej dobe ma baví spolu so synom aj FPV-lietanie (First-Person-View), natáčanie videa a fotenie pomocou drónu, ktorý syn dostal na narodeniny.

### Ďakujeme Vám za odpovede a želáme Vám za redakciu a čitateľov spokojnosť a úspechy v profesijnom aj osobnom živote.



Časopis **Diabetes a obezita** je odborným recenzovaným časopisom zameraným na problémy epidemiológie, prevencie, diagnostiky, liečby, vedecko-výskumnej činnosti a ďalšieho vzdelávania lekárov v diabetológii a v problematike metabolických ochorení v širokom kontexte rôznych medicínskych odborov, ktorí poskytujú starostlivosť pacientom s diabetes mellitus.

#### Redakčná rada

**Vedúci odborný redaktor:** doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD., Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach, SchronerMED, s.r.o., Košice | [podpredseda@diaslovakia.sk](mailto:podpredseda@diaslovakia.sk)

**Zástupca vedúceho redaktora:** MUDr. Vladimír Uličiansky, Sekcia praktických diabetológov SDS | [vladouli@centrum.sk](mailto:vladouli@centrum.sk)

**Členovia redakčnej rady:** doc. MUDr. Viera Doničová, PhD. | MUDr. Daniela Gašperíková, DrSc. | prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. | MUDr. Zuzana Némethyová, CSc. | MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP | doc. MUDr. Katarína Rašlová, PhD. | doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD.

©Slovenská diabetologická spoločnosť 2025

Diabetes a obezita je oficiálny odborný časopis Slovenskej diabetologickej spoločnosti

**Periodicita:** Vychádza 2-krát ročne | ISSN 1335-8383 (print) | ISSN 2694-9326 (online) | **Registračná značka MK SR:** EV5900/20 |

**Vydavateľ:** Slovenská diabetologická spoločnosť, Cukrová 2373/3, 813 22 Bratislava; IČO 31 773 222 |

**Vydavateľstvo:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, Česká republika | **Šéfredaktor:** PhDr. Boris Skalka |

**Zodpovedná redaktorka:** PhDr. Eliška Skalková | **Vedúci odborný redaktor:** doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

**Grafické spracovanie:** Facta Medica, s.r.o. | **Jazyková redakcia:** Facta Medica, s.r.o. | **Preklady:** Facta Medica, s.r.o. |

**Skratka pre citácie:** **Diab Obez**

49. číslo je 1. čísлом roku 2025 a vychádza dňa 29. mája 2025 | Nasledujúce číslo vychádza v novembri 2025 | Rukopisy, objednávky, námety a pripomienky zasielajte na adresu redakcie <[fama@fa-ma.cz](mailto:fama@fa-ma.cz)>

Časopis je indexovaný v Bibliographia medica Slovaca | Bibliographia medica Českoslovaca a zaradený do citačnej databázy CiBaMed

---

**WWW.DIABETESAUBEZITA.SK (ONLINE)**  
**WWW.FA-MA.CZ/DIABETESAUBEZITA (E-VERZIA)**

---



# NOVÉ INDIKAČNÉ OBMEDZENIA

## platné od 1. 11. 2024

pre pacientov v sekundárnej prevencii ASKVO\*

**HLADINA LDL-C**  
po liečbe maximálne tolerovanou dávkou statínu

**≥1,8**  
mmol/L

**DOBA LIEČBY PACIENTA**  
maximálne tolerovanou dávkou statínu,  
minimálne

**1**  
mesiac

**LEQVIO® UŽ LEN NA RECEPT**  
po predchádzajúcom schválení zdravotnou poisťovňou



Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Novartis Europharm Limited, Írsko.

**Poznámka:** Materiál je určený osobám oprávneným predpisovať alebo vydávať lieky. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate naskenovaním QR kódu pomocou mobilného zariadenia alebo na požiadanie od miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii Novartis Slovakia s.r.o., na adrese: Žižkova 22B, 811 02, Bratislava, tel.: +421 2 5070 6111, [www.novartis.sk](http://www.novartis.sk)

**Referencie:** <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31287>; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202502>

\*ASKVO - aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie



ID: FA-11352887 | Dátum spracovania: 02/2025

Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02, Bratislava, tel.: +421 2 5070 6111, [www.novartis.sk](http://www.novartis.sk)

## Cesta k trojitej ochrane pri diabetes mellitus 2. typu \*

Zníženie rizika  
poškodenia obličiek \*1

Zníženie rizika  
kardiovaskulárnych  
udalostí \*1

Zníženie glykémie  
a HbA1c \*1

\* Výsledky štúdií týkajúcich sa vplyvu na úpravu glykémie, na kardiovaskulárne a renálne udalosti nájdete v bode 5.1 Súhrnu charakteristických vlastností lieku Invokana.

### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**NÁZOV A ZLOŽENIE LIEKU:** Invokana 100 mg a 300mg filmom obalené tablety. Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 100 mg alebo 300mg kanagliflozínu. Jedna tableta obsahuje 39,2 mg alebo 117,78 mg laktózy. **INDIKÁCIE:** Invokana je indikovaná dospelým s nedostatočne kontrolovaným diabetes 2. typu ako doplnok k diéte a k cvičeniu; ako monoterapia, keď sa metformín považuje za nevhodný z dôvodu intolerancie alebo kontraindikácií; popri iných liekoch na liečbu diabetu. **DÁVKOVANIE:** Odporúčaná úvodná dávka kanagliflozínu je 100 mg jedenkrát denne. U pacientov, ktorí dávku tolerujú a ktorí majú odhadovanú mieru glomerulárnej filtrácie (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl  $\geq 60$  ml/min a potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 300 mg jedenkrát denne. Dávka sa má zvyšovať opatrne u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov, pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo u iných pacientov, pre ktorých úvodná kanagliflozínom indukovaná diuréza predstavuje riziko. U pacientov so zjavnou depléciou objemu sa pred začatím liečby kanagliflozínom odporúča úprava tohto stavu. Podrobné informácie pre odporúčania na úpravu dávky podľa eGFR nájdete v SPC. **KONTRAINDIKÁCIE:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **OSOBITNÉ UPOZORNENIA A OPATRENIA PRI POUŽÍVANÍ:** Účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl  $< 60$  ml/min bol hlásený vyšší výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu, a viac prípadov zvýšenej hladiny draslíka a vyššie prírastky sérového kreatinínu a urey. Z toho dôvodu sa má dávka kanagliflozínu obmedziť na 100 mg jedenkrát denne u pacientov s eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl  $< 60$  ml/min. Odporúča sa sledovanie funkcie obličiek pred začatím liečby kanagliflozínom a potom aspoň raz ročne; pred začatím liečby súběžnými liekmi, ktoré môžu znížiť funkciu obličiek, a potom v pravidelných intervaloch. Vzhľadom k mechanizmu účinku indukujú kanagliflozín osmotickú diurézu zvýšením exkrécie glukózy močom. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, u ktorých by pokles tlaku krvi vyvolaný kanagliflozínom mohol predstavovať riziko. Pacientov treba poučiť, aby hlásili príznaky deplécie objemu. Kanagliflozín sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich kľúčové diuretiká. U pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane kanagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), v mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický, s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi. U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba Invokanou okamžite prerušiť. V dlhodobých klinických štúdiách s kanagliflozínom u pacientov s diabetes 2. typu s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením (CVD, cardiovascular disease) alebo aspoň s dvoma rizikovými faktormi pre CVD bola Invokana spojená so zvýšeným rizikom amputácie dolných končatín v porovnaní s placebom. U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea. Pri liečbe kanagliflozínom sa pozorovalo zvýšenie hematokritu. U starších pacientov môže byť zvýšené riziko objemovej deplécie. U žien boli hlásené vulvovaginálne kandidózy a balanitída alebo balanopostitída u mužov. Vzhľadom na mechanizmus účinku bude u pacientov užívajúcich kanagliflozín test na prítomnosť glukózy v moči pozitívny. Tablety obsahujú laktózu. Podrobné informácie nájdete v SPC. **INTERAKCIE:** Kanagliflozín môže zvýšiť účinok diuretik a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie. Inzulín a inzulínové sekretagógy, napr. sulfonylurea, môžu spôsobiť hypoglykémii. Induktory enzýmov (ako ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*], rifampicín, barbituráty, fenytoín, karbamazepín, ritonavir, efavirenz) môžu znížiť expozíciu kanagliflozínu. Cholestyramín môže potenciálne znižovať expozíciu kanagliflozínu. Pacientov užívajúcich digoxín alebo iné srdcové glykozidy (napr. digoxín) treba príslušne sledovať. **FERTILITA, GRAVIDITA A LAKTÁCIA:** Kanagliflozín sa nemá užívať počas gravidity. Keď sa zaznamená gravidita, liečba kanagliflozínom sa má ukončiť. Kanagliflozín sa nemá užívať počas dojčenia. **NEŽIADUCÉ ÚČINKY:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby boli hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou, vulvovaginálna kandidóza, infekcia močového traktu a polyúria alebo polakizúria, balanitída alebo balanopostitída. Zoznam nežiaducich reakcií je uvedený v SPC. **ČAS POUŽITELNOSTI:** 3 roky. **VEĽKOSTI BALENIA:** 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalená tableta. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse Belgicko. **SPÔSOB VÝDAJA LIEKU:** na lekársky predpis. Liek na vnútorné použitie. Pred predpísaním lieku oboznámte sa, prosím, s informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Tento materiál je určený pre odbornú verejnosť a interné účely spoločnosti. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** 09/2024. **DÁTUM VÝROBY MATERIÁLU:** november 2024. **REFERENCIE:** 1. SPC Invokana 100 mg filmom obalené tablety, 09\_2024, SPC Invokana 300 mg filmom obalené tablety, 09\_2024. **KÓD MATERIÁLU:** SK-INV-3-2024\_MFLOW