



# KAZUISTIKY v diabetologii

**3** | 20  
**23**

ROČNÍK 21



# Toujeo pomáhá již od začátku<sup>3</sup>



- Pomozte vašim pacientům najít rovnováhu mezi snížením HbA1c a rizikem hypoglykémie<sup>1-7</sup>
- Se stabilnějším profilem účinku až 36 hodin a flexibilitou doby podávání<sup>1,8</sup>
- A se snadno použitelnými pery pro spokojenost s léčbou<sup>9,10</sup>

## At' mohou vaši pacienti začít co nejlépe



### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Toujeo 300 jednotek/ml SoloStar injekční roztok v předplněném peru, Toujeo 300 jednotek/ml DoubleStar injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Insulinum glarginum 300 jednotek/ml inj. roztoku. Pero SoloStar obsahuje 1,5 ml injekčního roztoku, to je 450 jednotek. Pero DoubleStar obsahuje 3 ml injekčního roztoku, to je 900 jednotek. **Indikace:** Léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání:** 1× denně kdykoli během dne, přednostně každý den vždy ve stejnou dobu. Aplikace je možná až 3 hodiny před nebo po obvyklé době podání. Dávka je určena v závislosti na potřebách pacienta. Podává se subkutánní injekcí. Doporučená počáteční denní dávka pro pacienty s diabetes mellitus 2. typu je 0,2 jednotky/kg následovaná individuální úpravou dávky. Toujeo DoubleStar předplněné pero je doporučeno pro pacienty, kteří potřebují minimálně 20 jednotek za den. **Zvláštní upozornění:** nepodávat intravenózně. Přípravek nesmí být natažen ze zásobní vložky předplněného pera SoloStar nebo DoubleStar do injekční stříkačky pro možné závažné předávkování. Před každým podáním injekce musí být vždy zkontrolován štítek inzulinu, aby nedošlo k záměně mezi přípravkem Toujeo a dalšími inzuliny. Před každým podáním injekce musí být připravena nová sterilní jehla. Pacienti musí být také poučeni, aby jehly nepoužívali opakovaně. Převod pacienta z jiného typu nebo inzulinu jiné značky má proběhnout pod přísným lékařským dohledem. Nesmí se mísit nebo ředit s žádnými jinými inzuliny nebo přípravky. Přípravek Toujeo a inzulin glargin 100 jednotek/ml nejsou bioekvivalentní a nejsou přímo zaměnitelné. Nutná opatření při kombinaci s pioglitazonem. **Pediatrická populace:** Přípravek Toujeo mohou používat dospívající a děti od 6 let, stejně jako dospělí pacienti. Pokud se přechází z bazálního inzulinu na přípravek Toujeo, je třeba na základě individuálního posouzení zvážit možnost snížení dávek bazálního a bolusového inzulinu, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. Bezpečnost a účinnost přípravku Toujeo u dětí mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Toujeo není inzulinem volby pro léčbu diabetické ketoacidózy. Místo něj se v takových případech doporučuje použití humánního inzulinu typu regular podávaného intravenózně. V případě nedostatečné úpravy glykemie nebo sklonu k hyper- nebo hypoglykemickým epizodám je nezbytné zkontrolovat dodržování předepsaného léčebného režimu pacientem, místa aplikace, správnou injekční techniku a všechny ostatní relevantní faktory předtím, než je zvažována úprava dávky. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Mezi látky, které mohou zvýšit hypoglykemizující účinek a zvýšit náchylnost k hypoglykémii, patří jiné antidiabetické léčivé přípravky, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), disopyramid, fibráty, fluoxetin, inhibitory monoaminoxidázy (MAO), pentoxifylin, propoxyfen, salicyláty a sulfonamidy. Mezi látky, které mohou snížit hypoglykemizující účinek, patří kortikosteroidy, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, estrogeny a progestogeny, deriváty fenothiazinu, somatotropin, sympatomimetika [např. epinefrin (adrenalin), salbutamol, terbutalin], thyreoidní hormony, atypická antipsychotika (např. klozapin a olanzapin) a inhibitory proteáz. Betablokátory, klonidin, soli lithia nebo alkohol mohou jak zesílit, tak i zeslabit hypoglykemizující účinek inzulinu. Pentamidin může vyvolat hypoglykémii, po které může někdy následovat hyperglykémie. **Těhotenství a kojení:** V případě klinické potřeby je možné zvážit použití přípravku během těhotenství. Není známo, zda je inzulin glargin vylučován do mateřského mléka. Předpokládá se po požití inzulinu glargin žádný metabolický účinek na kojeného novorozence/kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacientova schopnost koncentrace a reakce může být zhoršena následkem hypoglykémie, hyperglykémie nebo např. následkem poruchy zraku. To může představovat riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo při obsluze strojů). **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** hypoglykémie; **Časté:** reakce v místě vpichu, lipohypertrofie; **Méně časté:** lipotrofie; **Vzácné:** alergické reakce, zhoršení zraku, retinopatie, edém. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie a kožní amyloidóza vedoucí ke zpždění lokální absorpce inzulinu. Pravidelné střídání místa vpichu v oblasti podání může pomoci tyto reakce omezit nebo jim předjet. **Předávkování:** Předávkování inzulinem může vést k těžké a někdy dlouhodobé a život ohrožující hypoglykémii. Mírné epizody lze zvládnout perorálním podáním sacharidů, u závažnějších lze podat glukagon (i.m./s.c.) nebo glukózu (i.v.). **Balení:** 3 pera k jednorázovému použití se zásobními vložkami, které jsou uzavřeny v předplněných perech. Zásobní vložka pera SoloStar obsahuje 1,5 ml roztoku. Zásobní vložka pera DoubleStar obsahuje 3,0 ml roztoku. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2–8 °C (v chladničce). Chraňte před mrazem a před světlem. Po prvním použití může být přípravek uchovávan až 6 týdnů při teplotě do 30 °C a mimo dosah přímých zdrojů tepla nebo světla. Používaná pera se nesmí uchovávat v chladničce. **Doba použitelnosti:** Toujeo SoloStar 30 měsíců, Toujeo DoubleStar 24 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D- 65926 Frankfurt am Main, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/00/133/033-041. Poslední revize textu: 9.7.2020. Výdej pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podrobnější informace jsou obsaženy v SPC nebo jsou dostupné na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222.

**Reference:** 1. SPC Toujeo®, datum revize textu 9. 7. 2020 2. Home PD, et al. *Diabetes Care* 2015;38(12):2217-2225. 3. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2018;41:2147-2154. 4. Danne T, et al. *Diabetes Care* 2020;43(7):1512-1519. 5. Riddle MC, et al. *Diabetes Care* 2014;37:2755-2762. 6. Yki-Jarvinen H, et al. *Diabetes Care* 2014;37:3235-3243. 7. Bolli GB, et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-394. 8. Becker RHA, et al. *Diabetes Care* 2015;38(4):637-43. 9. Singh R, et al. *Eur Endocrinol* 2018;14:47-51. 10. Pohlmeier H, et al. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:263-269.

Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2201320 - 1.0 - 1/2023

---

---

## Nedá se to srovnat ...

Moje maminka letos oslavila 80. narozeniny. Je to soběstačná dáma, která zvládá udržovat svůj rodinný domek i zahrádku u něj, občasně pečovat o svou starší sestru a na svůj věk se obdivuhodně vypořádává s měnícím se světem okolo sebe. Možná i díky tomu, že celý život až téměř do důchodového věku něco studovala, si udržuje bystrou mysl. Jako většina seniorů už má řadu potíží a byt není obézní, léčí se pro dyslipidemii, hypertenzi, artrózu kloubů atd. – zkrátka to, co byste čekali u běžného seniora.

K osmdesátým narozeninám dostala dárek v podobě diagnózy diabetu. Je dispenzarizována u praktického lékaře a o diagnóze se dozvěděla tak, že dostala předpis na metformin. Žádná edukace se nekonala, nebyla poučena o dietě, pohybu, péči o nohy, ledvinné funkce jí před nasazením metforminu nikdo nevyšetřil... Prostě vcelku obvyklá podoba péče v první linii o seniora s nově zjištěným diabetem.

Pokusil jsem se maminku navést k větší asertivitě, a tak se na příští kontrole zeptala své ošetřující lékařky na hladinu svého krevního cukru a požádala o poučení o dietě. Dostalo se jí poněkud vyhyřavé odpovědi (ohledně glykemie) a po usilovném hledání ve skříni kopie jednostránkového elaborátu o tom, jak by se měl stravovat diabetik. Jednalo se o dokument významné historické hodnoty. Nicméně část informací by již dnes považovali nutriční terapeut či diabetická sestra za obsolentní či přímo matoucí.

Neradostně jsem se ujal povinnosti edukační sestry, nastavili jsme s maminkou bezpečnostní opatření pro případ dehydratace (průjem, interkurentní onemocnění), zavedli režim péče o nohy a drobné oděrky a koupili glukometr. Krevní tlak má pod kontrolou díky kombinační léčbě antihypertenzivy, předepsané kardiologem (má doma tonometr, takže není pochyb), statiny v dostatečné dávce... Krok za krokem se maminka poučila o racionální stravě při diabetu, naučila se číst maličké písmo na obalech potravin (ve svých 80 letech pochopila, že značná část levných „potravin“, které nám nabízejí obchodní řetězce, je vlastně průmyslový odpad) a vybírat kvalitní potraviny. Za pomoci pravidelného měření glukometrem rychle poznala, v čem je princip její diety. Svou stravu zlepšila nejen z hlediska potřeb kontroly diabetu, ale i z hlediska nutričního složení a kvality potravin. Poučen psychology jsem netlačil ani nestránil, jen motivoval a vysvětloval. Maminka je našťastí téměř ideální pacient, je zvědavá, motivovaná a zaujatá. Chápe, že jde o její zdraví, a tak k tomu přistupuje. Během pár měsíců se její glykemie po zvládnutí diety (z možností pohybu jsme mohli přidat jen trochu toho plavání navíc) prakticky normalizovaly (za pomoci vskutku malé dávky metforminu). Se změnami v jídelníčku je spokojená, a tak je dobrá naděje, že vytrvá.

Maminka nemá problém s měřením glukometrem. Naučila se změřit se při nevolnosti, testovat si reakci na nové potraviny nebo nestandardní situace. Ví, že validní informace o glykemii jí pomáhají dělat správná rozhodnutí v jídlu. Píchnutí do prstu nemiluje, ale bez problému jej zvládá a akceptuje. Pravidelně (a docela často) si na své náklady kupuje testovací proužky, protože to pokládá za důležité.

Při našich hovorech o dietě jsme nedávno narazili také na monitory glykemie a maminka projevila zájem je vyzkoušet. Teoreticky znám intermitentní i kontinuální monitoring glykemie velmi dobře, včetně výsledků klíčových klinických studií, nicméně nikdy jsem neměl možnost je vyzkoušet v praxi sám na sobě. Před 30 lety, když jsem začínal svou profesní kariéru a měl možnost absolvovat stáž na diabetologii, jsem měl skvělého učitele. Tehdy nadějný lékař, dnes významný specialista, mne vedl k tomu, abych si zkusil aplikaci inzulínovou stříkačkou i odběr krve z prstu sám na sobě. A nabádal, abych si představil, že to pacient musí udělat více než tisíckrát za rok. Rok za rokem. Spoustu věcí člověk zapomene, ale tuto praktickou zkušenost nikoliv. A tak mi bylo jasné, že než budeme s maminkou zkoušet nový senzor, zakoupený v lékárně, musím získat vlastní zkušenosti s aplikací, nošením i praktickými problémy s monitorací.

Pomalu končí druhý týden životnosti senzoru FS Libre na mé paži. Mám-li přiblížit své pocity, napadá mne stará anekdota:

*Nápis na synagoze: Vstoupíš-li s hlavou nezakrytou, je to, jako bys sesmilnil.*

*A rukou psaný přípis: Zkusil jsem obojí, nedá se to srovnat...*

Věděl jsem, že kontinuální (v tomto případě intermitentní) monitoring přináší novou kvalitu v měření glykemie **i u diabetiků 2. typu**, kteří nejsou závislí na inzulínu, ale ryze praktická osobní zkušenost mi ukázala, jak **moc velký** rozdíl to je pro pacienta. V komfortu měření, v dostupnosti a především kvalitě i kvantitě informací, které měřením získá. Jako samozvaný amatérský edukátor se zkušeností jedné maminky nyní konečně doopravdy doceňuji, jaké možnosti tyto nové technologie přinášejí pro edukaci pacientů. Teď už si jen přát, aby se našlo dost edukátorů, kteří pomohou pacientům získané informace správně využít.

S přáním hezkého podzimu

*Karel Vízner*  
šéfredaktor

PS: Velmi by mne zajímalo – ti z Vás, kdo využívají ve své praxi CGMS či FGM – vyzkoušeli jste tyto technologie také sami na sobě?



časopis pro diabetology,  
endokrinology, interní a praktické lékaře

Ročník 21.  
Číslo 3/2023

ISSN 1214-231X  
Registrační číslo: MK ČR E 14188

Vydává:  
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

Redakční rada:  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
(předseda)  
as. MUDr. Jan Brož  
prof. MUDr. Blanka Brúnová, DrSc.  
prof. PhDr. Ivica Gulášová, PhD.  
Bc. Vladimíra Havlová  
MUDr. Daniela Kallmünzerová  
MUDr. Marta Korecová  
MUDr. Zuzana Krausová  
doc. MUDr. Jozef Michálek, CSc.  
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin  
prof. doc. MUDr. Oliver Rácz, CSc.  
MUDr. Jitřenka Venháčová, CSc.  
prof. MUDr. Karel Vondra, DrSc.

Vydavatel:  
Nakladatelství GEUM, s.r.o.  
Nádražní 66, 513 01 Semily  
www.geum.org

Inzertní oddělení:  
Jitka Sluková  
tel.: +420 606 734 722  
e-mail: slukova@geum.org

Redakce:  
Kazuistiky v diabetologii  
Nakladatelství GEUM, s.r.o.  
Mariánská 216, 470 01 Česká Lípa  
tel.: +420 721 639 079  
e-mail: geum@geum.org  
Mgr. Karel Vízner (šéfredaktor)  
e-mail: karelvizner@geum.org  
Hana Musilová  
e-mail: musilovageum.org

Nová média:  
Klára Nováková  
e-mail: novakova@geum.org

Tisk:  
Tiskárna Glos s.r.o.  
e-mail: tiskarna@glos.cz

Předplatné:  
Bližší informace na www.geum.org

Elektronická verze:  
www.kazuistiky.cz

Foto na titulní straně:  
Shutterstock

## Editorial

**Karel Vízner**

### Nedá se to srovnat...

Incomparable ..... 1

## Kazuistika / Case report

**David Neumann, Kamila Dvořáčková, Klára Kazmirowská,  
Kateřina Henclová, Tereza Pločková, Miroslav Pařízek, Jakub Rytíř,  
Jana Kaplanová**

### Závažná diabetické ketoacidóza s hyperglykemickým hyperosmolárním stavem po vyčleňování dospívajícího kolektivu

Severe diabetic ketoacidosis with hyperosmolar hyperglycaemic  
state after an adolescent's exclusion from collective ..... 8

## Kazuistika / Case report

**Pavel Tománek**

### Správná motivace pacientky v kombinaci s třídní hladovkou může zajistit výrazné zjednodušení léčby diabetes mellitus 2. typu léčeného intenzifikovanou inzulinoterapií

Correct motivation of a patient in combination with a three-day  
fasting can ensure significant simplification of type 2 diabetes  
mellitus therapy involving intensive insulin treatment ..... 11

## Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

**Sophie Sviteková, Veronika Puchnerová, Jana Urbanová,  
Lucia Fačkovcová, Jan Brož**

### Zvýšená pokojová srdečná frekvence je spojená s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod u jedinců s diabetes mellitus 2. typu bez známého kardiovaskulárního ochorenia: komentár k štúdiu

Elevated resting heart rate is associated with the risk  
of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes  
mellitus without known cardiovascular disease: study  
commentary ..... 14

---

---

*Kazuistika / Case report*

**Lucie Břízová, Kateřina Polášková, Darina Matvějeva, Monika Pražmová, Martina Nováková, Milan Kvapil**

**Může využít diabetolog nepřímou kalorimetrii pro zlepšení péče o pacienty s diabetem?**

Can diabetologists use indirect calorimetry to improve the care of patients with diabetes? ..... 17

*Aktualita z klinických studií / News from clinical studies*

**Flash Glucose Monitoring (FreeStyle Libre) v reálné klinické praxi**

Flash Glucose Monitoring (FreeStyle Libre) in real clinical practice ..... 23

*Aktualita z klinických studií / News from clinical studies*

**Rodiče dětských diabetiků konečně mohou klidně spát...**

Parents of children with diabetes can finally sleep peacefully... ..... 25

*Zpráva / Report*

**Finerenon s úhradou**

Finerenone with insurance coverage ..... 26

*Zpráva / Report*

**Screening diabetické retinopatie se podle VZP zdárně rozvíjí**

Diabetic retinopathy screening is developing successfully according to VZP ..... 28

*Rozhovor / Interview*

**Nad novým doporučeným postupem**

**Rozhovor s MUDr. Evou Horovou, Ph.D.**

About the new recommended procedure

Interview with MUDr. Eva Horova, Ph.D. .... 30

*Kazuistika / Case report*

**Petra Němčíková**

**Novinky v léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů**

**z pohledu nukleární medicíny**

News in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours from

the perspective of nuclear medicine ..... 33

---

---

*Kazuistika / Case report*

**Dana Novotná, Klára Hájková, Beáta Krejčířová**

**Diabetes mellitus 1. typu s tyreopatií**

Type 1 diabetes mellitus with thyropathy ..... 39

*Kazuistika / Case report*

**Barbora Havlínová, Eva Hovorková, Jan Čáp**

**Maligní inzulinom – případ pacientky s MEN 1 syndromem**

Metastatic insulinoma – a case report of a patient with MEN 1 syndrome ..... 45

---

## Obézní omluva a oprava

Ve svém minulém editoriale jsem v titulku citoval informaci z odborné diabetologické prezentace o počtu osob v ČR, které váží více než 200 kg (150 000). Byl jsem laskavým čtenářem upozorněn, že tento údaj je velmi nadsazený. Na základě tohoto podnětu jsem se pokusil dohledat informace v jiných zdrojích, o tom, kolik je u nás obyvatel **s touto hmotností**. K dispozici je mnoho statistických údajů o obezitě a obézních, údaje a počty jsou vskutku alarmující (zvláště trend u dětí), ale přesně tento údaj se mi v jiném odborném zdroji dohledat nepodařilo. **Nicméně z kontextu jednoznačně vyplývá, že tento údaj je opravdu nejspíše značně nadsazený. Čtenářům se omlouvám.**

Nicméně bych rád v této souvislosti znovu zdůraznil – v každém případě platí, že obezita je **významným zdravotním a společenským problémem** v ČR a v osobní rovině **zdravotním** hendikepem. Podle společného stanoviska odborných společností je obezita celkové onemocnění organismu, které, pokud je neléčené, významně zvyšuje riziko vzniku a rozvoje diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárních a nádorových onemocnění, vede k ventilační nedostatečnosti a dalším multiorgánovým a multisystémovým postižením, vč. přetížení pohybového ústrojí, která zhoršují kvalitu života, snižují praceschopnost, zvyšují nemocnost a úmrtnost.<sup>2</sup> Podle údajů Českého statistického úřadu je obezitou ohroženo 18,5 % Čechů, tedy 20 % mužů a 18 % žen, nadváhou trpí 47 % mužů a 33 % žen. Podle výsledků výběrového šetření se 40 % dospělých Čechů nevěnuje žádné sportovní ani rekreační pohybové aktivitě.<sup>1</sup>

1. Jak jsou na tom Češi s chudobou, obezitou či sportováním? Český statistický úřad. (online: <https://www.czso.cz/csu/toletistatistiky/jak-jsou-na-tom-cesi-s-chudobou-obezitou-ci-sportovanim>) [cit. 13. 9. 2023]

2. Společné stanovisko odborných společností k farmakologické léčbě obezity České obezitologické společnosti ČLS JEP, Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie, České asociace preventivní kardiologie, České společnosti pro aterosklerózu, České diabetologické společnosti. Gastroent Hepatol 74, 6: 499–512, 2020.

---

---

# Závažná diabetická ketoacidóza s hyperglykemickým hyperosmolárním stavem po vyčleňování dospívajícího z kolektivu

David Neumann<sup>1,3</sup>, Kamila Dvořáčková<sup>1</sup>, Klára Kazmirowská<sup>1</sup>, Kateřina Henclová<sup>1</sup>, Tereza Plocková<sup>1</sup>, Miroslav Pařízek<sup>1</sup>, Jakub Rytíř<sup>2</sup>, Jana Kaplanová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dětské oddělení, Oblastní nemocnice Trutnov

<sup>2</sup>Dětské oddělení, Nemocnice Jindřichův Hradec

<sup>3</sup>Dětské diabetologické centrum, FN Hradec Králové

## Souhrn

Kombinovaný stav diabetické ketoacidózy s hyperglykemickým hyperosmolárním stavem komplikuje akutní léčbu a zvyšuje riziko edému mozku. U dospívajících se s ním dětský diabetolog mimo jiné setkává, když si neaplikují inzulín kvůli vrstevníkům. V kazuistice maladaptace na lyžařském kurzu popisujeme léčbu dospívající dívky. Léčba začínala při pH 6,86, excesem bází -29,3 mmol/l, glykemií 55,1 mmol/l a osmolalitou 353 mOsmol/kg.

## Summary

**Severe diabetic ketoacidosis with hyperosmolar hyperglycaemic state after an adolescent's exclusion from collective**

Combined state of diabetic ketoacidosis with hyperosmolar hyperglycaemic state complicates acute treatment and increases the risk of brain oedema. Paediatric diabetologist can encounter it in adolescents especially when they do not apply insulin because of their peers. The case report, dealing with maladaptation at a ski course, describes the treatment of an adolescent girl, which began at pH 6.86, base excess -29.3 mmol/l, glycaemia 55.1 mmol/l, and osmolality 353 mOsmol/kg.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- diabetická ketoacidóza
- hyperglykemický hyperosmolární stav
- kombinovaný stav

## Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- diabetic ketoacidosis
- hyperosmolar hyperglycaemic state
- combined state

---

## Úvod

Přes nebyvalý technologický pokrok stále platí, že dětem s diabetes mellitus 1. typu (T1D) od útlého věku zasahuje nemoc do jejich psychosociálního a osobnostního vývoje, stejně jako do života rodiny. Psychologická podpora je nadále nezbytná tak, aby život dítěte s T1D byl co nejbližší vrstevníkům. Přesto jsou psychické obtíže dětí a dospívajících s T1D dvakrát častější než v běžné populaci. Jedná se o poruchy příjmu potravy, depresivní symptomatologii, úzkostné poruchy; u části z nich limitují i dospělost.<sup>1</sup> S kombinací diabetické ketoacidózy (DKA) a hyperglykemického hyperosmolárního stavu (HHS) se setkáváme hlavně dětí u dětí mladších dvou let při diagnóze T1D a u nespolupracujících dospívajících. Prezентujeme kazuistiku dívky, jejíž vystupňovaná maladaptace ve školním kolektivu na lyžařském výcviku vedla k metabolické deterioraci a ohrožení jejího života.

## Kazuistika

Dvanáctiletá dívka s T1D léčeným od 4 let byla přijata k hospitalizaci z lyžařského kurzu, kde byla bez rodičů. Dohled nad léčbou na kurzu nebyl jednoznačně domluvený. Dívka byla peritoneální, měla poruchu vědomí (Glasgow coma scale 10 bodů) a hyperpnoe. Byla dehydrovaná nad 10 procent, bledá. Byla ameningeální, nezvracela. Hmotnostní úbytek nebylo možné stanovit, neznala svou dlouhodobou hmotnost. Bolelo ji břicho, hlava ne, a udávala slabost dolních končetin. V předchorobí neužívala drogy, nepila energetické nápoje.

Vstupní laboratorní hodnoty byly alarmující: pH 6,86, exces bází -29,3 mmol/l, glykemie 55,1 mmol/l, Na 131 mmol/l, K 6,1 mmol/l, osmolalita 353 mOsmol/kg, vypočítaná osmolalita 326 mmol/l, laktát 8 mmol/l, urea 9,1 mmol/l, kreatinin 103 μmol/l, CRP 2 mg/l, leukocyty 38,05 × 10<sup>9</sup>/l, Hb 160 g/l, trombocyty 577 × 10<sup>9</sup>/l. Léčba kombinovaného stavu DKA a HHS byla vedena na spádovém dětském oddělení s opakovanými telefonickými konzultacemi lékaře dětského diabetologického centra.<sup>2</sup>

**VOJTA VÁCLAV PROF. (1917–2000)** – specialista na dětskou neurologii. V začátcích své lékařské praxe působil na Hennerově klinice v Praze, od roku 1954 pracoval v lázních Železnice s dětmi s centrální poruchou hybnosti a na empirickém základu vyvíjel systém reflexní lokomoce. Roku 1968 odešel do Německa, kde působil jako vědecký pracovník na Ortopedické klinice v Kolíně, kde mohl pokračovat v práci na vývojové kineziologii a diagnostice. Od roku 1975 byl vedoucí rehabilitačního oddělení a zástupce prof. Helbruggheho v Dětském centru v Mnichově, kde až do konce svého života rozvíjel, s týmem kolegů v mnoha zemích, diagnostický a terapeutický systém reflexní lokomoce, včetně výukového programu pro fyzioterapeuty, lékaře a lektory Vojtovy metody.

Podle doplněné anamnézy se jeden z rodičů léčí s T1D, je po transplantaci slinivky a ledviny. Dívka se narodila předčasně s nízkou porodní hmotností pro preeklampsii. V útlém věku rehabilitovala Vojtovou metodou, pozdější psychomotorický vývoj byl v normě. Kromě diabetu je zdravá. Aktuálně si má aplikovat dlouhodobý analog inzulínu glargin v jedné večerní dávce a k jídlům rychle působící analog aspart 10 minut před jídly 2 jednotky na každých 10 gramů sacharidů v jídle. Dlouhodobá kompenzace diabetu není uspokojivá, hodnotu HbA<sub>1c</sub> neví. O hospitalizacích pro metabolické dekompenzace v minulosti neinformují. „Dělá vše správně.“ Rodiče věděli, že dívka je pro T1D vysmívaná ve škole. Přesto jela bez doprovodu na lyžařský kurz. „Také na kurzu si aplikovala správně inzulíny, měřila se flash senzorem, s rodiči se domlouvala na dávce inzulínu k jídlům. Učitelé nemuseli do léčby zasahovat, dívka měla kontakt s rodiči. Pomůcky na stanovení ketoláték s sebou neměla.“

Po iniciálním bolusu fyziologického roztoku 20 ml/kg byla léčena krystaloidy, bikarbonátem, kontinuálně podávaným inzulínem a glukózou podle aktuálních laboratorních hodnot. Při pozvolném poklesu glykemie a osmolality nedošlo k rozvoji edému mozku a upravila se porucha vědomí. Po 24 hodinách se obnovila standardní subkutánní léčba inzulínem a diabetický režim jídla a denních aktivit.

## Diskuse

Diskuse má dvě části. Klinická se týká biologického stavu v době péče a jeho souvislostí. Psychologicko-sociální okolnosti jsou částí druhou. Jsou typickou příčinou podobných situací. Mají známé postupy řešení.

Kombinovaný stav DKA a HHS u dětí s T1D je následkem opomenutí aplikace inzulínu (nejčastěji ze společenských důvodů), zvýšené námahy (hudební festivaly, taneční párty) a pití energetických nápojů s vysokým množstvím cukru, minerálů a stimulantů (kofein, guarana, taurin, L-karnitin, lecitin, maté, sinefrin). Kofein podporuje dehydrataci svým diuretickým účinkem. Léčba DKA s HHS je individualizovaná. Použití bikarbonátu u DKA je indikované pouze při pH < 6,9. DKA vzniká po nepodávání inzulínu, méně často při infekci. Mortalita nepřevyšuje 1 procento. HHS ohrožuje život výrazně víc než prostá DKA. Dětská data o ní nejsou k dispozici. HHS definuje glykemie nad 33,3 mmol/l, pH > 7,3, bikarbonát > 15 mmol/l, minimální ketonurie, osmolalita > 320 mOsmol/kg. Dávky inzulínu jsou nižší, tekutin se podává více. Laktátová acidóza obvykle akcentuje stav při centralizaci oběhu.

V kazuistice jsou typické nepřesnosti dívky i rodičů v anamnéze, v informacích o aktuální léčbě, zamlčování informací o postupech, jak dívka měří své glykemie, jak si aplikuje inzulín nebo jak jí. Edukace a reedukace dětí s T1D je v rámci ČR standardizovaná a nelze uvažovat o tom, že by dívka a rodiče s postupy nebyli seznámeni. Dívka neměla aktivovaný účet cloudového úložiště senzoru, proto dlouhodobou léčbu dokumentují „jen“ fotografie čtečky (obr. 1, 2a–c). Je jasné, že inzulín neaplikovala a rodiče dostávali telefonicky nesprávné informace.

Důvody chování dívky na lyžařském kurzu i dlouhodobě jsou srozumitelné. Vysvětluje je náročnost léčby diabetu, potřeba přesných informací, nemožnost „odpočinout“ si, to, že senzory odhalí každou „nedůslednost“, „selhání“, habituace na situaci. Dospívající je díky senzoru trvale „na očích“. Pokud rodiče nechtějí ztratit veškeré iluze o dítěti i sobě, některé skutečnosti raději „přehlídí“. Sniží tak mezigenerační napětí, ale zamlčovaných tabu je v rodinném systému stále víc. Zhoršuje se kvalita léčby dospívajícího. V aktuální kazuistice je nejvýraznější to, že rodiče nedocenili míru ostrakizace dívky ve školním kolektivu a jejich nesprávná představa, že dívka „to nějak zvládne“. Pro takto komplikované situace je doporučeno, aby psychologové spádových dětských diabetologických poraden prošli přípravou.

## Závěr

Ačkoli principy léčby T1D jsou jednoduché, reálný život je ovlivněný okolnostmi, kolektivem, chováním primární podpůrné skupiny (obvykle rodiny), věkem dítěte, jeho osobno-

Obr. 1: Ambulantní profil glukózy



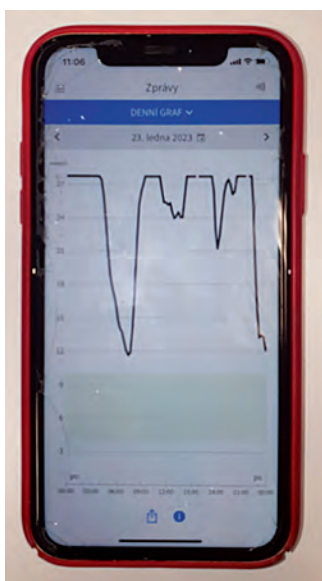
Zdroj obrázku: archiv autora

Zatímco podle doporučení by v cílovém rozmezí 3,9–10 mmol/l měly být hladiny glukózy ve více než v 70 %, závažnou non-compliance v posledních 90 dnech charakterizují hyperglykemie 14 a 56 procent. Přehled za delší období je považovaný diabetology za nejvíce vypovídající parametrem.

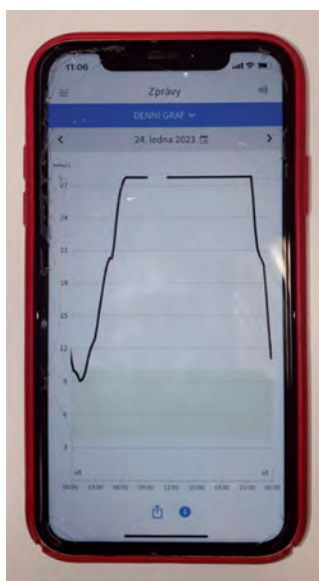
## Obr. 2 a–c: Denní zápisy ze čtečky senzoru

Dny jsou charakterizované vysokými hyperglykemiemi nad 25 mmol/l, aplikace dlouhodobého inzulínu je sporná, inzulín k jídlům podávala dívka nahodile. Tři dny před přijetím, 24. 1., dívka nepoužila senzor více než 12 hodin.

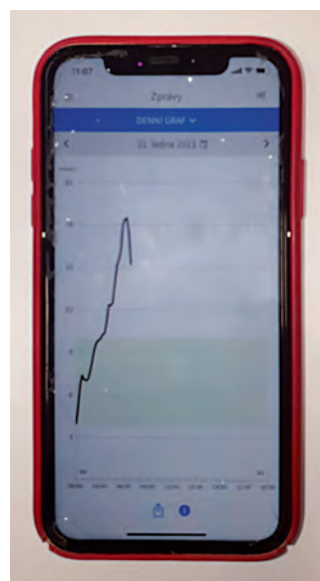
2 a



2 b



2 c



Zdroj obrázků: archiv autorů

stními rysy a zkušenostmi. Zdánlivě nesouvisající „nezapadnutí“ dospívajícího do kolektivu může vést u dětí s důvody k horší adaptaci (diabetes, ADHD, osobnostní specifika, sociální situace apod.) při souhrě nepříznivých okolností k ohrožení života. Není proto s podivem, že aktuální požadavky na personální obsazení diabetologických poraděn spádových dětských oddělení v ČR jsou vysoké a kromě lékaře, edukační sestry a nutričního terapeuta je požadován i psycholog a sociální pracovník.<sup>3</sup> V péči o dítě s diabetem bývá anebo by mělo být až 50 procent času věnováno rodičům. Léčba kombinovaného stavu DKA a HHS vyžaduje klinickou zkušenost, proto je minimem oboustranně přijatelný telefonický dohled specialisty nad postupy na regionálním pracovišti. Podmínkou je rychlá dostupnost průběžných laboratorních výsledků. Zcela jinou částí péče o nespolutracující adolescenty s diabetem je, jak uvést několik bazálních principů léčby do každodenního života.

## Literatura

1. de Wit, M., Gajewska, K. A., Goethals, E. R. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 23, 8: 1373–1389, 2022.
2. Glaser, N., Fritsch, M., Priyambada, L. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 23, 7: 835–856, 2022.
3. *Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR. Částka 12/22.*

MUDR. DAVID NEUMANN, PH.D.  
Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové  
Dětské diabetologické centrum FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové

---

---

# Správná motivace pacientky v kombinaci s třídní hladovkou může zajistit výrazné zjednodušení léčby diabetes mellitus 2. typu léčeného intenzifikovanou inzulinoterapií

Pavel Tománek

Diabetologická ambulance Kopřivnice

## Souhrn

Uvedená kazuistika poukazuje na ne zcela typický případ diabetu – jak terapii diabetes mellitus (DM) 2. typu dezintenzifikovat – protože většinou v našich praxích terapii tohoto chronického a progresivního metabolického onemocnění postupem měsíců a let stále více zintenzivňujeme. Jsou však pacienti a pacientky, u nichž po prvotním zaléčení hyperglykemie inzulinoterapií je k zamyšlení, zda z této léčby budou profitovat i nadále, nebo nikoliv. Inzulinoterapie nastavená v době nezbytně nutné při její indikaci totiž neznamená, že by se měla stát léčbou doživotní, a při nevšední motivaci spolupracujícího subjektu je reálné dokonce její vysazení. Tato varianta alternativní terapie DM 2. typu, navazující na třídní hladovku, se mi již několikrát osvědčila a níže popsaná kazuistika je zářným příkladem faktu, že když se správně nastaví psychika našich pacientů, lze v některých, vhodně indikovaných případech sledovat úspěšné zjednodušení terapie diabetu, jaké bychom ani nečekali.

## Summary

**Correct motivation of a patient in combination with a three-day fasting can ensure significant simplification of type 2 diabetes mellitus therapy involving intensive insulin treatment**

The presented case report points to a not entirely typical case of diabetes and shows how to de-intensify the therapy of type 2 diabetes mellitus (DM) – because in most cases in our practice we increasingly intensify the therapy of this chronic and progressive metabolic disease over the course of months and years. However, there are patients in whom, after the initial treatment of hyperglycaemia with insulin therapy, it is worth considering whether they will continue to benefit from this treatment or not. Insulin therapy set at the time absolutely necessary for its indication does not mean that it should become a lifelong treatment, and with unusual motivation of the cooperating subject, it is even possible to stop it. This variant of alternative therapy for type 2 diabetes mellitus, following a three-day fast, has already proven itself several times for me, and the case report described below is a shining example of the fact that when the psyche of our patients is set up correctly, in some appropriately indicated cases, successful simplification of diabetes therapy can be observed, such that we would not even expect.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- třídní hladovka
- intenzifikovaná inzulinová terapie

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- three-day fasting
- intensive insulin treatment

---

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je metabolické onemocnění multifaktoriální etiologie, k jeho manifestaci dochází v různých obdobích života pacientů a nezpochybnitelné jsou při jeho vzniku okolní vlivy. Těmi mohou být interkurentní onemocnění infekční nebo neinfekční povahy, traumata, operační zákroky

a jistě také psychické inzulty, navozující rozvoj kaskády stresových hormonů, výrazně navyšujících glykémii pacientů. Mnohdy je nutné včasné nasazení intenzifikované inzulinoterapie k potlačení recentních hyperglykemií, což však neznamená, že tato inzulinoterapie by měla zůstat navěky neměnnou léčbou. Ovlivnění obou patofyziologických mechanismů rozvoje diabetes mellitus 2. typu, tj. deficitu inzulinosekrece a vy-

stupňované inzulinorezistence, je realizovatelné mnoha glykemií ovlivňujícími medikamenty, přičemž by neměla být opomenuta ani jednoduchá metoda zamezení příjmu stravy pod odborným dohledem, většinou na tři dny. Zásadním předpokladem úspěchu této metody, vedoucí k dezintenzifikaci léčby DM 2. typu, je však silná motivace pacienta a vzhledem k jeho věku přiměřeně zvolená informovanost lékařem o výhodách tří denního půstu.

## Kazuistika

Ženu, ročník 1959, jsem přijal do dispenzarizace v květnu 2022 po dvanáctidenní hospitalizaci na Oddělení psychiatrickém FN Ostrava. Jednalo se o druhý pobyt pacientky na tamějším oddělení a důvodem hospitalizace byl znovu syndrom závislosti na tramadolu, nyní v kombinaci se smíšenou úzkostnou a depresivní poruchou, vyvolanou úmrtím manžela. Při přijetí byla u pacientky zjištěna v rámci běžného screeningu náhodně zachycená glykemie 25,3 mmol/l a ve spolupráci s diabetology jí byla nastavena intenzifikovaná inzulinoterapie – detemir 12 jednotek večer a aspart v dávkách 14 jednotek ráno, 12 jednotek v poledne a 12 jednotek večer (vždy 10 minut před hlavními jídly), metformin indikován nebyl. Dále v její medikaci figurovaly venlafaxin, pregabalín, spironolakton, perindopril, indapamid, amlodipin a bisoprolol, z čehož plyne, že pacientka byla dlouhodobě léčena na hypertenzi, infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu (CMP) však neprodělala. Z její anamnézy ještě doplňují nepřítomnost jakékoliv alergie, dvojnásobnou operaci varikozit pravé dolní končetiny a fakt, že oba již nežijící rodiče byli diabetici léčení perorálními antidiabetiky. Ve fakultní nemocnici byla pacientka vybavena jednorázovými inzulinovými pery a samozřejmě také glukometrem k provádění samostatných kontrol glykemie.

Vstupní parametry při prvním kontaktu byly následující – glykemie před obědem 12,6 mmol/l, hmotnost 110 kg s BMI 41,0 kg/m<sup>2</sup> (jednalo se o obezitu třetího stupně), TK 140/80 mmHg a v pacientkou přinesených glykemických profilech se glykemie pohybovaly mezi 8,3 až 17,9 mmol/l, přičemž nejnápadněji působily vysoké glykemie nalačno vždy nad 10 mmol/l. Pacientka negovala hypoglykemické epizody, stěžovala si na celkovou únavnost a nevykonnost, ještě u ní přetrvávalo depresivní ladění. K dalším steskům patřila obtěžující žízeň a zhoršení kvality vidění, a to zejména do blízka. S pacientkou (a jejím doprovázejícím synem) jsem probral zásady diabetické diety včetně návaznosti aplikace inzulínu a příjmu potravy, poučil jsem je o provádění glykemických profilů: dle mých zvyklostí se jednalo o glykemie měřené nalačno a poté 3× po hlavních jídlech vždy v rozmezí 60–120 minut po ukončení konzumace a alespoň 2× do týdne změřeni také noční glykemie v 02:00 hodin. Současně jsem pacientku informoval o symptomech hypoglykemie a jak tento stav případně řešit, doporučil jsem jí každodenní procházky v přírodě ke zlepšení jejího psychického ladění a ke kontrole ji pozval již za týden, přičemž jedinou změnou v inzulinoterapii bylo navýšení dávky detemiru na 16 jednotek večer.

Po týdnu se pacientka dostavila o něco lépe psychicky naladěná s tímto glykemickým profilem: 9,8..11,3..9,1..13,4 mmol/l,

a s absencí hypoglykemií. Následná návštěva po dvou týdnech vykazovala podobnou kompenzaci DM a pacientka konstatovala, že nenaměřila glykemie nad 15 mmol/l. Při každé kontrole jsem jí doporučil navýšit dávku detemiru vždy o 4 jednotky. Ten tedy aplikovala v dávce 24 jednotek, navyšovat dávky aspartu nebyl důvod. Compliance pacientky se mi jevila jako nadstandardní, přetrvávající zhoršení vizu, které jsem přikládal při prvním kontaktu s pacientkou hyperglykemie a následně hyperhydrataci oční čočky, bylo mezitím vyřešeno operací katarakty oboustranně. V půli července roku 2022 se glykemie i díky dodržování dietních a pohybových doporučení dostaly téměř k optimálním hodnotám (7,6..10,3..9,3..8,0 mmol/l), což bylo také potvrzeno laboratorním vyšetřením glykovaného hemoglobinu (51 mmol/mol).

Na další doporučenou kontrolu v září se pacientka z neznámých důvodů nedostavila, ale nechala si předepsat inzulín, a proto jsem nepochyboval, že v zavedené a dobře fungující medikaci pokračuje. V ambulanci se poté objevila na počátku prosince 2022, kdy její hmotnost činila 113 kg, a tehdy na podzim zažila svoji první lehkou hypoglykemie. Jednalo se o výjimečnou hodnotu 4,3 mmol/l, provázenou slabostí a vnitřní nervozitou, a tuto hypoglykemie jsem pokládal za důsledek nepřítomnosti vídané optimální kompenzace diabetu. Pacientka neměla v přinesených profilech glykemie nad 9,0 mmol/l. Byla jí vydána žádanka na odběry včetně vyšetření moči, a třebaže nebyl dodržen plánovaný termín návštěvy v březnu tohoto roku, dorazila na kontrolu s mírným zpožděním v druhé půli dubna 2023. Její typický profil sice vypadal skvěle: 4,8..6,2..5,4..6,1 mmol/l, ale její hmotnost vzrostla o 7 kg na 120 kg! Pacientka tento váhový přírůstek vysvětlovala prudkou atakou chronických vertebalgí a s nimi souvisejícími sníženými pohybovými aktivitami, navíc v zimním období... V odběrech nebyla zjištěna kromě lehké hypokalemie 3,5 mmol/l žádná patologie, mikroalbuminurie činila 17,9 mg/l a glykovaný hemoglobin 49 mmol/mol, hodnoty v lipidogramu nepřesahovaly doporučené rozmezí cholesterolu a triglyceridů. Pacientce jsem navýšil dávku spironolaktonu 25 mg tbl. z 1-0-0 na 1-0-1 a začal jsem přemýšlet nad tím, jak řešit její nezanedbatelný váhový přírůstek. Nejdříve jsem pacientku reedukoval stran diety a zjišťoval, zda nezajídá frekventní hypoglykemie – tato hypotéza se však nepotvrdila. Proto jsem se s ní domluvil na redukci energetického příjmu o cca 50 gramů sacharidů denně a tomu také přizpůsobil dávky inzulínů, které jsem snížil následovně: detemir na 20 U a aspart na 3× 10 U.

Navíc jsem pacientce nabídl hospitalizaci na interním oddělení nemocnice v Hranicích na Moravě za účelem tří dní trvající hladovky s výhledem na redukci dávek inzulínu, anebo dokonce na jeho absolutní vysazení z terapie diabetes mellitus 2. typu. Popsal jsem jí již opakovanou pozitivní zkušenost u pacientů, kteří podstoupili tento půst, a po nedlouhém rozhodovacím procesu pacientka sama konstatovala, že tato cesta k zjednodušení terapie DM 2. typu ji zajímá a chtěla by ji absolvovat. K hospitalizaci pacientka nastoupila dne 18. května 2023, kdy vstupní tělesná hmotnost byla dokonce 123 kg, aspart jí byl zcela vysazen a dávka detemiru byl na moje doporučení zredukována na polovinu, což znamenalo 10 jednotek. Tento byl

---

---

však podán pouze první den, v těch dalších ho již nebylo třeba. Kvůli hyperinzulinismu (C-peptid 1 520 pmol/l nalačno) jsem zvolil kombinaci pioglitazonu v dávce 15 mg tbl. 1-0-0 a metforminu s prolongovaným účinkem v dávce 750 mg tbl. 1-0-0. Obě perorální antidiabetika (PAD) pacientka tolerovala bez vedlejších účelů a po dimisi z interního oddělení dne 21. května 2023 (glykemie se pohybovaly do 8 mmol/l) se dostavila k ambulantní kontrole jen dva dny poté. Cítila se výtečně, radostně prožívala váhový úbytek 6 kg (aktuální hmotnost činila 117 kg) a její glykemický profil byl doslova z říše snů: 5,0..5,9..5,5..5,8..5,6 mmol/l! Pacientku jsem pochopitelně pochválil, nastavenou terapii odsouhlasil a na kontrolu si ji pozval s měsíčním odstupem a doufal v pokračující příznivý průběh léčby DM 2. typu.

Nicméně není vždy vše tak, jak by si diabetolog přál. Pacientce sice vydržela vzorná kompenzace DM 2. typu (5,8..6,3..6,0..7,0 mmol/l), ale váha ukázala cifru 120 kg, což bylo o 3 kg více než v době dimise po třídní hladovce. Pacientka sice stále trpěla lumbalgiami, ale takto navýšená hmotnost pacientky velmi pravděpodobně souvisela s účinkem pioglitazonu, který sice účinně potlačuje inzulinorezistenci, ale také způsobuje retenci tekutin. Byl jsem chvíli v rozpacích, jak pokračovat v další léčbě, nicméně spásným řešením pro mne byl výsledek echokardiografie, provedené za hospitalizace v Hranicích na Moravě, kde byla zjištěna 50% ejekční frakce levé komory. Díky nové indikaci týkající se empagliflozinu (srdeční selhání nejen s redukovanou, ale i zachovanou ejekční frakcí levé komory) jsem tak mohl pacientce v medikaci vyměnit pioglitazon za empagliflozin v dávce 10 mg tbl. podávané ráno. Dávku metforminu jsem ponechal beze změny. Pacientku jsem informoval také o rizicích možné urogenitální infekce při užívání empagliflozinu i o nutnosti zvýšit příjem tekutin a na další kontrolu ji pozval s odstupem dvou měsíců.

Koncem srpna se pacientka dostavila do ambulance spokojená jak s naměřenými hodnotami glykemií (v červnu 5,8..6,3..6,0..7,1 mmol/l a v srpnu 6,1..7,3..7,2..8,6 mmol/l), tak zejména s opačným váhovým trendem při užívání empagliflozinu místo pioglitazonu: za devět týdnů dokázala zredukovat svoji hmotnost o 5 kilogramů! Pochopitelně pacientka nebyla ohrožena hypoglykemiemi ani při jejímu věku přiměřené fyzické aktivitě a nezaznamenala žádné nežádoucí vedlejší účinky. Hodnoty glykemií uvedené v profilech byly doplněny také kontrolním vyšetřením glykovaného hemoglobinu – jeho hodnota

činila 46 mmol/mol. Pacientka mne ještě poprosila, zda by mohla na podzim tohoto roku znovu absolvovat třídní hladovku, nyní již s motivací jinou než zjednodušit léčbu DM 2. typu. Chtěla „pouze“ urychlit nastoupený proces redukce hmotnosti a rád jsem jí zajištění dalšího pobytu s třídním půstem přislíbil – předběžně jsme se domluvili na říjnovém termínu s tím, že jeho efekt zhodnotíme na kontrole v prosinci.

## Diskuse a závěr

Tato kazuistika dokazuje, že se vyplácí na problematiku terapie diabetes mellitus 2. typu nahlížet v co nejširším úhlu pohledu vzhledem nejen k okolnostem rozvoje onemocnění a jeho průběhu, ale zejména s ohledem na individualitu každého pacienta. Pravdou je, že každý lékař zabývající se diabetologií má určité zavedené terapeutické postupy, u kterých si za svoji praxi již mnohokrát ověřil, že fungují a přinášejí pacientům prospěch v podobě kompenzace oddalující rozvoj komplikací DM, ale někdy se vyplatí pokusit se zvolit řešení nestandardní. Pacientku s intenzifikovanou inzulinoterapií a výbornými cílovými glykemiemi jsem na této léčbě sice mohl ponechat, ale za cenu progresivního přírůstku hmotnosti, který negativně ovlivňoval její psychickou pohodu. Proto jsem zvolil cestu třídního půstu, s jehož principem byla motivovaná pacientka obeznámena, zvládla jej a „odměnou“ pro ni bylo zjednodušení léčby diabetu, zajišťující skvělou kompenzací a nezanedbatelný úbytek na váze.

## Literatura

1. Brož, J. et al. Léčba inzulinem. Praha: Maxdorf, 2015.
2. Perušičová, J. Diabetes mellitus 2. typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie a hypertenze. Semily: GEUM, 2011.
3. Škrha, J. et al. Diabetologie. Praha: Galén, 2009.
4. Haluzík, M. et al. Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá fronta, 2013.
5. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2011.

---

MUDR. PAVEL TOMÁNEK  
Diabetologická ambulance  
Štefánikova 1301  
742 21 Kopřivnice

---

# Zvýšená pokojová srdcová frekvencia je spojená s rizikom vzniku kardiovaskulárnych príhod u jedincov s diabetes mellitus 2. typu bez známeho kardiovaskulárneho ochorenia: komentár k štúdiu

Sophie Sviteková<sup>1</sup>, Veronika Puchnerová<sup>2</sup>, Jana Urbanová<sup>3</sup>, Lucia Fačkovcová<sup>1</sup>, Jan Brož<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha; <sup>2</sup>Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha;

<sup>3</sup>Interní klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

## Súhrn štúdie

Účelom štúdie bolo preskúmať vzťah medzi pokojovou srdcovou frekvenciou a kardiovaskulárnymi príhodami u osôb postihnutých cukrovkou 2. typu s diabetickou retinopatiou, vyššou hladinou cholesterolu, ale bez známych kardiovaskulárnych ochorení. V rámci analýzy spojenia medzi pokojovou srdcovou frekvenciou a kardiovaskulárnymi príhodami sa skúmali i srdečné, mozgové, renálne a vaskulárne príhody a tiež kardiovaskulárna smrť u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s retinopatiou a hyperlipidémiou.

Medián sledovania bol 16,7 mesiacov. Pacienti boli rozdelení do 4 skupín na základe ich bežnej srdcovej frekvencie, t. j. <60, 60–69, 70–79 a >80 tepov/min. Jedinci s vyššími hodnotami srdcovej frekvencie boli skôr mladšieho veku a mali vyššie hodnoty BMI (body mass index), krvného tlaku, HbA<sub>1c</sub>, odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie a naopak nižšie hodnoty natriuretického peptidu typu B. Zároveň mali vyššie tendencie k fajčeniu, nefropatii a neuropatii.

Po adjustácii na kovarianty, vrátane vyššie uvedených rizikových faktorov, bola pokojová srdečná frekvencia (RHR, resting heart rate) vo výške 70–79 tepov/min a RHR ≥ 80 tepov/min významne spojená s kardiovaskulárnymi príhodami (HR 1,50; 95% CI 1,03–2,20 a HR 1,62; 95% CI 1,11–2,36) v porovnaní s hodnotou 60–69 tepov/min. Analýza s použitím obmedzených kubických spline ukázala, že kardiovaskulárne riziko sa zdalo byť podobne vysoké, keď bol rozsah RHR ≥ 70 tepov za minútu.

Pacienti so srdečnou frekvenciou 70–79 a >80 tepov/min mali v porovnaní s pacientami so srdečnou frekvenciou 60–69 tepov/min väčšie predispozície k vzniku kardiovaskulárnych príhod.

Usudzuje sa preto, že u pacientov s cukrovkou 2. typu s diabetickou retinopatiou a vyššou hladinou cholesterolu, ale bez známych kardiovaskulárnych nemocí, je hodnota srdečnej frekvencie nad 70 tepov/min spojená s vyšším rizikom vzniku kardiovaskulárnej príhody na rozdiel od pacientov pohybujúcich sa medzi 60–69 tepov/min.

## Komentár

Štúdia ukázala, že u pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu s diabetickou retinopatiou a vyššou hladinou cholesterolu, ale bez známych kardiovaskulárnych ochorení, je hodnota srdečnej frekvencie nad 70 tepov/min spojená s vyšším rizikom vzniku kardiovaskulárnej príhody na rozdiel od pacientov pohybujúcich sa medzi 60–69 tepov/min.

Pacienti s vyššou hodnotou srdečnej frekvencie (nad 70 tepov/min) boli skôr mladšieho veku, ženského pohlavia, súčasne fajčili a mali diabetickú neuropatiu i nefropatiu. Zároveň sa pohybovali vo vyšších číslach s ohľadom na BMI, systolickým a diastolickým tlakom a vyššou hodnotou odhadovanej glomerulárnej filtrácie a HbA<sub>1c</sub>.<sup>1</sup>

Hodnoty pokojovej srdečnej frekvencie sa u zdravého jedinca pohybujú v priemere medzi 50 a 90 tepmi/min. V priebehu dňa hodnoty rôzne klesajú a stúpajú v dôsledku fyzického či psychického zaťaženia. V noci za normálnych okolností pokojová srdečná frekvencia klesá a je najnižšia.<sup>2</sup>

Pokojoá srdečná frekvencia sa v priebehu života môže meniť, ako k nižším, tak i k vyšším hodnotám, a to v dôsledku fyzickej aktivity, klinických podmienok, dlhodobých zmien aktivity sympatiky či tiež užívaním liečiv ako sú napr. beta-blokátory. Jediniec tak nadobúda buď zvýšené alebo znížené riziko kardiovaskulárnych ochorení.

## Srdečná frekvencia a mortalita

Štúdia publikovaná v roku 2018 skúmala u mužov i žien (41 386 osôb; 9 846 úmrtí) vo veku v priemere 55 rokov pokojovú srdečnú frekvenciu a jej zmeny po dobu 20 rokov vo vzťahu s kardiovaskulárnou, nekardiovaskulárnou a nádorovou mortalitou. Hodnoty po 10 rokoch sledovania preukázali, že vzostup pokojovej srdečnej frekvencie v priebehu týchto 10 rokov o viac ako 15 tepov/min u mužov a o viac ako 25 tepov/min u žien zvyšoval riziko mortality v porovnaní s pokojovou srdečnou frekvenciou pohybujúcou sa stále v priemerných hodnotách. Prechod z hodnôt pod 70 tepov/min na hodnoty nad 70 tepov/min zvyšuje mortalitu až o 23 % v priebehu 10 rokov. Na základe výsledkov štúdie sa došlo k záveru a k odporúčeniu, že by sa adekvátne hodnoty pokojovej srdečnej frekvencie u mužov mali pohybovať pod 70 tepov/min, a u žien pod 80 tepov/min, aby predišli riziku kardiovaskulárnej, nekardiovaskulárnej a nádorovej mortality. Jedným z hlavných faktorov, ktorý sa na hodnote pokojovej srdečnej frekvencie podieľa a ktorý sme schopní my sami ovplyvniť, je náš životný štýl. Existuje niekoľko ovplyvniteľných faktorov, ktoré keď zmeníme k lepšiemu, predídeme tak riziku vzniku spomínaných typov mortalít. Patrí sem dostatok spánku a odpočinku, dostatok pohybovej aktivity, zdravý a vyvážený jedálniček počas celého dňa, ale tiež obmedzenie nadmerného príjmu alkoholu, fajčenia či užívania liekov.<sup>3</sup>

Nárast pokojovej srdečnej frekvencie je všeobecne ovplyvnený rizikovými faktormi ako je fajčenie, obezita, vysoký krvný tlak alebo tiež vysoká koncentrácia glukózy v krvi. Z toho dôvodu sú jedinci s diabetes mellitus pravidelne vystavení týmto rizikovým faktorom a sprevádzaní zvýšenou srdečnou frekvenciou.<sup>4</sup>

### Príčiny zvyšujúcej sa srdečnej frekvencie

Sem patrí sympatikus a parasympatikus a autonómna neuropatia. Zvýšená pokojová srdečná frekvencia a s ňou spojené vyššie riziko mortality sú výsledkom rozličných patofyziologických mechanizmov dejúcich sa v našom organizme. U pacientov s diabetom, u ktorých je vyššie riziko neuropatií, je tento mechanizmus častý.

Vyššie spomínané fajčenie podporuje vznik zápalu dýchacích ciest a vyvoláva zmeny v metabolizme, v stenách ciev, hemostáze a prietoku krvi. Nárast pokojovej srdečnej frekvencie zvyšuje nároky na srdečnú prácu, rovnako ako znižuje poddajnosť artérií a zvyšuje napätie arteriálnej steny. Progresiou týchto zmien dochádza k rozvoju aterosklerózy, ktorá zvyšuje riziko mortality jedinca.<sup>5</sup>

### Ateroskleróza ako prevodník srdečnej frekvencie na kardiovaskulárne riziko

Ateroskleróza, ako vieme, je progresívne poškodenie arteriálnej steny, kedy dochádza k hromadeniu lipidov, makrofágov a fibróznych elementov. V prvom rade dochádza k poškodeniu endotelialnej steny, čím sa zvýši jej permeabilita, prevažne pre lipoproteíny. Následne podliehajú lipoproteíny zachytené v endotelialnej stene oxidácii. Oxidované lipoproteíny sú vysoko prozápalové, čím stimulujú endotelialne bunky k tvorbe prozápalových molekúl.

V tzv. druhej fáze aterosklerózy endotelialne bunky vylučujú rastové faktory a exprimujú zároveň adhezívne molekuly. Po aktivácii monocytov dochádza následne k ich diferenciacii na makrofágy a ich vychytávaním prebytočného modifikovaného LDL-cholesterolu začnú lipidové penové bunky, čo sú bunkové elementy aterosklerotickej lézie, tvoriť tukové prúžky. Tento proces vedie k tvorbe tzv. lipidového jadra v stene ciev. Následne, makrofágy a penové bunky vylučujú prozápalové molekuly a rastové faktory, ktoré spúšťajú proces proliferácie hladkých svalových buniek a ich migráciu z medie do intimy steny ciev. Tieto hladkosvalové bunky syntetizujú a zároveň i vylučujú molekuly extracelulárneho matrixu (kolagen, elastin, proteoglykány), čo vedie k tvorbe fibrózneho aterosklerotického plátu.<sup>6</sup>

Niekoľko štúdií potvrdzuje fakt, že zmena pokojovej srdečnej frekvencie má výrazný vplyv na rozvoj koronárnej aterosklerózy a s ním súvisiacej abnormálnej zmeny v plazmatickej koncentrácii lipidov.

Spomínaný vzťah medzi srdečnou frekvenciou a vznikom aterosklerózy je aktuálne vysvetľovaný na základe hemodynamických faktorov, pôsobenia autonómneho nervového systému alebo kombinácie oboch faktorov.

V rámci autonómneho nervového systému dochádza k zvýšeniu pokojovej srdečnej frekvencie v dôsledku zvýšenia tonu sympatiky a vylučovania katecholamínov (ktoré môžu mať negatívny vplyv na bunky hladkého svalstva ciev) či iných faktorov, ktoré prispievajú k rozvoju aterosklerózy.

Pod hemodynamikou máme na mysli vplyv dynamiky prietoku krvi na stenu artérií. Rýchlosť prietoku, turbulencie a re-

circulácie prietoku krvi vyúsťujú k morfológickým zmenám intimy steny ciev a endotelialných buniek, postupne vedúce k zmmoženiu aterosklerotických častíc.

Preto zníženie srdečnej frekvencie vedie k potenciálnemu spomaleniu progresie aterosklerózy.<sup>1</sup>

### Nádorová a nenádorová mortalita

Zvýšená aktivita sympatiky a s ním tiež spojená zvýšená pokojová srdečná frekvencia, stimulujú nárast adrenergetickej aktivity, ktorá vedie k zvýšeniu neurotrofických faktorov stimulujúcich epitelialny nárast buniek, čo môže mať rizikový potenciál k vzniku nádoru. Vzostup pokojovej srdečnej frekvencie môže okrem toho tiež odrážať arytmiu, ktoré prispievajú k vyššiemu riziku mortality.<sup>3</sup>

Sú popisované aj určité gény, ktoré pokojovú srdečnú frekvenciu ovplyvňujú (nositelia niektorých génov majú napr. túto frekvenciu vyššiu) a ktoré tak zvyšujú mortalitu jedinca. Štúdií s touto témou spojené je však zatiaľ obmedzené množstvo.<sup>7</sup>

### Ako môžeme pokojovú srdečnú frekvenciu ovplyvniť?

Je dokázané, že zdravý životný štýl vedúci k lepšej fyzickej kondícii má pozitívny vplyv i na pokojovú srdečnú frekvenciu. Preto je možno aj tento parameter okrem optimalizácie BMI a kardiovaskulárnej kondície pripísať pozitívnym výsledkom zdravého životného štýlu.<sup>8</sup>

Nezabudnuteľnou zmienkou by mal byť i účinok užívania beta-blokátorov, ktoré sú schopné znížiť srdečnú frekvenciu. Zároveň ale v spojení s hypoglykémiou u osôb s cukrovkou 2. typu môžu zvýšiť riziko kardiovaskulárnych príhod. Zistilo sa však, že u jedinca so srdečnou frekvenciou pohybujúcou sa nad 70 tepov/min nemali beta-blokátory žiaden efekt na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení. V oboch prípadoch užívania a neužívania sympatolytik boli diabetici so srdečnou frekvenciou pohybujúcou sa nad 70 tepov/min vystavení vyššiemu riziku vzniku kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní s jedincami so srdečnou frekvenciou <70.<sup>1</sup>

### Literatúra

- Ikeda, S., Shinohara, K., Enzan, N. et al. A higher resting heart rate is associated with cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes mellitus without known cardiovascular disease. *Hypertens Res* 46, 5: 1090–1099, 2023.
- Bonnemeier, H., Richardt, G., Potratz, J. et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14, 8: 791–799, 2003.
- Seviiri, M., Lynch, B. M., Hodge, A. M. et al. Resting heart rate, temporal changes in resting heart rate, and overall and cause-specific mortality. *Heart* 104, 13: 1076–1085, 2018.
- Leon, B. M., Maddox, T. M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes* 6, 13: 1246–1258, 2015.
- Jensen, M. T., Suadicani, P., Hein, H. O., Gyntelberg, F. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Heart* 99, 12: 882–887, 2013.
- Renard, C., Van Obberghen, E. Role of diabetes in atherosclerotic pathogenesis. What have we learned from animal models? *Diabetes Metab* 32, 1: 15–29, 2006.
- Eppinga, R. N., Hagemeyer, Y., Burgess, S. et al. Identification of genomic loci associated with resting heart rate and shared genetic predictors with all-cause mortality. *Nat Genet* 48, 12: 1557–1563, 2016.
- Honório, S., Batista, M., Silva, M. G. Physical activity practice and healthy lifestyles related to resting heart rate in health sciences first-year students. *Am J Lifestyle Med* 16, 1: 101–108, 2019.

---

---

# Může využít diabetolog nepřímou kalorimetrii pro zlepšení péče o pacienty s diabetem?

Lucie Břízová, Kateřina Polášková, Darina Matvějeva, Monika Pražmová,  
Martina Nováková, Milan Kvapil

Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

## Souhrn

Nepřímá kalorimetrie poskytuje v běžné klinické praxi podrobný přehled o aktuálním metabolickém nastavení organismu včetně klidové energetické potřeby. Přínos je dokumentován ve dvou minikazuistikách. V první výsledky umožnily zlepšení spolupráce s pacientem optimalizací úpravy životosprávy s výslednou úspěšnou redukcí hmotnosti a také dosažení optimální kompenzace diabetu. Druhá kazuistika dokládá využití výsledků vyšetření nepřímou kalorimetrií pro verifikaci příčin váhového úbytku u pacienta s protein-energetickou malnutricí.

## Summary

### Can diabetologists use indirect calorimetry to improve the care of patients with diabetes?

In routine clinical practice, indirect calorimetry provides a detailed overview of the current metabolic setting of the organism, including resting energy needs. The benefit is documented in two short case reports. In the first case report, the results enabled the improvement of cooperation with the patient by optimizing the adjustment of lifestyle resulting in successful weight reduction and optimal diabetes control. The second case report demonstrates the use of indirect calorimetry examination results for the verification of weight loss causes in a patient with protein-energy malnutrition.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus
- malnutrice
- nepřímá kalorimetrie

## Keywords

- diabetes mellitus
- malnutrition
- indirect calorimetry

---

## Úvod

Diabetologie je obor cílící na jevy související s hyperglykemií, kterou považujeme za patologický jev. Glukóza je hlavním energetickým substrátem, přičemž optimální hospodaření se zdroji energie je tou nejzákladnější podmínkou úspěšného krátkodobého i dlouhodobého přežívání organismu. Hyperglykemií proto můžeme vnímat také jako manifestaci selhání regulačních mechanismů, které jsou zodpovědné za optimalizaci hospodaření se zdroji energie (se všemi akutními i pozdními dopady). Cílem předkládaného sdělení je upozornit na aktuální možnosti podrobnější analýzy základních parametrů energetického metabolismu a jejich využití pro zlepšení klinické péče o pacienty s diabetem.

### Stručně o nepřímé kalorimetrii

Objektivní aktuální energetickou potřebu pacienta můžeme měřit dvěma způsoby, přímou a nepřímou kalorimetrií. Měření přímou kalorimetrií je u člověka v reálném klinickém provozu prakticky neproveditelné. Sledovaný živý tvor musí být totiž umístěn do tepelně izolovaného prostoru, kolem kterého je nádoba s chladicím médiem (nejčastěji voda). Potřebu energie

stanovujeme výpočtem ze získaných změřených parametrů: změna teploty chladicího média, příjem kyslíku, výdej oxidu uhličitého a vyloučení dusíku močí a stolicí.

Aktuálně lze měřit základní parametry metodou tzv. nepřímé kalorimetrie<sup>1-3</sup> tzv. metabolickým monitorem v běžném provozu (ambulance, u lůžka pacienta (bed side), kontrola zapojená do respiračního okruhu u pacientů na úplné plicní ventilaci na JIP). Metoda je někdy také označována jako indirektní energometrie/kalorimetrie. Princip je jednoduchý. Měří spotřebu kyslíku a produkci oxidu uhličitého za časovou jednotku. Běžně se provádí v klidu, takže nabídne základní výstup – kolik potřebuje organismus vyšetřovaného k udržení života v klidu. Krom toho nabídne tzv. respirační kvocient. Ten nám poví, zda organismus „jede“ jenom na tuky (RQ 0,7), nebo na sacharidy (RQ 1), či je tak trochu „převyživen“ (RQ nad 1,0, vzácné, týká se většinou nepřiměřené parenterální výživy, hodnota svědčí pro lipogenezi a následnou steatózu). Za ideálních podmínek (v klidu, v potmělé místnosti, za optimální teploty, bez vnějších vzruchů a nejméně po 12 hodinách lačnění) je změřena tzv. bazální metabolická potřeba (BMR). Tuto můžeme i odhadnout výpočtem (viz dále). Při měření provedeném v běžném klinickém provozu získáme tzv. klidovou energetickou potřebu

(REE), která zahrnuje i vlivy neodfiltrovaného okolí a aktuální pohody nemocného.

Toto jsou jenom základní možnosti využití. Pokud jsou vloženy do programu odpady dusíku (dá se stanovit výpočtem podle koncentrace urey ve vzorku moči za časovou jednotku), výsledky poskytují již posouzení metabolismu na vysoké úrovni. Lze hodnotit katabolismus/anabolismus. Což je kriticky důležité pro posouzení efektivity a bezpečnosti léčby kupříkladu inkretiny. Čas od času totiž u pacientů může tato kvalitní léčba vést z důvodu ztráty chuti k jídlu (a později někdy i k životu) k těžkému katabolickému stavu s rozvojem sarkopenie, vzniku frailty syndromu, který se překlápí přes syndrom imobilizace do terminální geriatrické deteriorace končící fatálně.

## Minikazuistika první

49letá, vysokoškolsky vzdělaná pacientka se dostavila ke konzultaci ohledně léčby hypertenze do diabetologické ordinace poprvé v roce 2010. Vedlejším cílem bylo prodiskutování možnosti redukce hmotnosti. Pacientka byla geneticky stigmatizována anamnézou diabetu (stařeckého) u několika příbuzných v přímé rodové linii. Životaspráva významně ovlivněna pracovním vytížením (stres, práce pod tlakem časových limitů), které současně vyžadovalo práci vsedě u počítače po většinu dne. Aktivním pohybovým činnostem neholdovala. Při prvním setkání měla tělesnou hmotnost 107 kg při výšce 168 cm. Byla jí doporučena redukce hmotnosti a byla edukována. Sama si zvolila a zajistila bandáž žaludku. K další konzultaci se dostavila až v roce 2013 s dosaženou hmotností 97 kg. Při kontrole redukována lehce medikace antihypertenzivy, neboť v důsledku snížení hmotnosti se projevil občasné hypotenze (obvykle se udává, že s poklesem tělesné hmotnosti o 1 kg koreluje snížení systolického krevního tlaku o 1 mmHg).

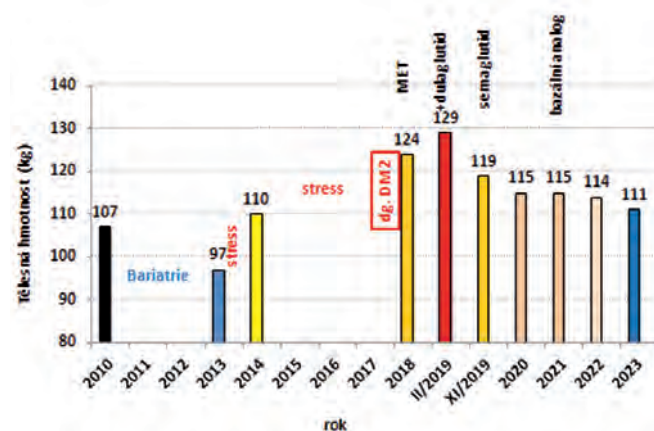
Pracovní vytížení a skutečně velká psychická zátěž v osobním životě byly zřejmě příčinou opětovného vzestupu tělesné hmotnosti, neboť při třetí konzultaci v roce 2014 již dosáhla 114 kg. S ohledem na rodinnou zátěž, životasprávu a věk bylo indikováno podrobné vyšetření. Glykemie nalačno 6,5 mmol/l, po zátěži bohatou snídaní 11,2 mmol/l. C-peptid 1 469 a 3 587 pmol/l. HbA<sub>1c</sub> 44 mmol/mol. Doporučena zejména režimová opatření po základní edukaci s pravidelnými kontrolami při diagnóze prediabetes. K další konzultaci se však dostavila až v roce 2018 s hmotností 124 kg. Glykemie nalačno 9,3 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 51 mmol/mol, C-peptid 2 035 pmol/l. Potvrzena takto diagnóza diabetes mellitus (DM) 2. typu. Doporučena opět životaspráva (pacientka přitom tvrdila, že prakticky nejí, což potvrdily poslané orientační jídelníčky) a zahájena terapie metforminem s titrací na 1 g. Od stanovení diagnózy DM 2. typu převzata do péče diabetologické ordinace, a to i s vědomím, že osobní návštěvy s ohledem na vzdálenost bydliště nebudou frekventní. Během půl roku však došlo k dalšímu vzestupu hmotnosti, proto kvůli celkovému vyšetření a komplexní edukaci přijata v únoru 2019 ke krátkodobé hospitalizaci. Při přijetí tělesná hmotnost již 129 kg, glykemie nalačno 12,9 mmol/l, glykovaný hemoglobin 75 mmol/mol. Iniciována terapie dulaglutidem v dávce 1,5 mg týdně. Provedena nepřímá kalorimetrie

s cílem pacientce s vysokoškolským vzděláním přinést objektivní informaci o její skutečné potřebě energie, která by mohla v edukačním procesu podpořit racionální uchopení problematiky nerovnováhy mezi příjmem energie potravou a její skutečnou potřebou. Dále pak výsledek posloužil pro optimalizaci návrhu individualizovaného jídelníčku. Predikovaná vypočtená bazální potřeba energie (BMR) byla 1 892 kcal/den. Změřená klidová energetická potřeba (REE) byla 2 055 kcal/den (=109 % BMR), RQ 0,74.

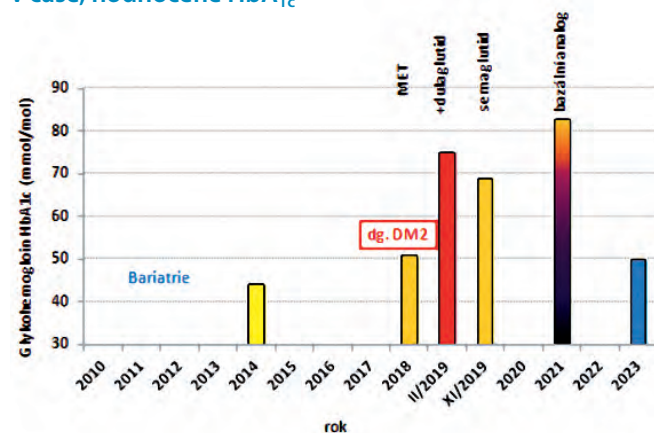
Po opakované a komplexní edukaci pacientka se zařazením pohybové aktivity do denního programu postupně redukovala tělesnou hmotnost až na aktuálních 111 kg. Nicméně, s ohledem na postupný pokles sekrece inzulínu došlo k progresi DM 2. typu s nutností změny terapie. Převedená na semaglutid, do kombinace přidán bazální analog s aktuální dávkou 48 jednotek inzulínu degludek denně. Přes zařazení inzulínu do terapie dokázala nemocná setrvale redukovat tělesnou hmotnost, což ve spojení s úpravou léčby vyústilo k aktuální hodnotě glykovaného hemoglobinu 50 mmol/mol a glykémii nalačno 6,9 mmol/l (2023). Vývoj hmotnosti a kompenzace diabetu přehledně zobrazují obr. 1 a 2.

Do popisu kazuistiky nejsou z důvodu přehlednosti zařazeny další laboratorní výsledky, proto pouze shrnutí na závěr: Nebyly

Obr. 1: První minikazuistika – vývoj tělesné hmotnosti v čase



Obr. 2: První minikazuistika – vývoj kompenzace diabetu v čase, hodnocené HbA<sub>1c</sub>



zachyceny klinické ani laboratorní známky změny funkce štítné žlázy. Velmi rizikový lipidový profil byl intervenován s dosaženým cílem LDL-cholesterolu 1,8 mmol/l. Nejsou známky CKD. Echokardiografie neprokázala snížení ejekční frakce ani hypertrofii levé komory srdeční, opakovaně, dle očekávání, popsána „diastolická“ dysfunkce. Nejsou přítomny příznaky specifických komplikací (retinopatie, neuropatie).

## Minikazuistika druhá

82letý pacient, bývalým povoláním úspěšný architekt, po celý život aktivně sportující, byl doporučen k vyšetření pro udávanou ztrátu tělesné hmotnosti o 10 kg/měsíc. Z prvního kontaktu nevyplývalo z anamnestických údajů, z fyzikálního nálezu ani ze základních laboratorních hodnot (glykemie transaminázy, azotemie, TSH) žádné podezření na přítomnost organického onemocnění, které by bylo za váhový úbytek zodpovědné. Somatický stav odpovídal obrazu chronické, protein-energetické malnutrice (67 kg, 175 cm). Jediným patologickým nálezem byla zřetelná porucha kognitivních funkcí semikvantitativně odhadnutá na středně závažnou demenci. Pacient byl objednan ke krátkodobé diagnostické hospitalizaci s cílem jednoznačně vyloučit organickou příčinu stavu (i s ohledem na anamnézu st. p. resekci žaludku dle Bilroth I).

*Komplexní laboratorní vyšetření* neukázalo na žádnou možnou patologii, *ultrasonografie* břišních orgánů s nálezem drobné cholecystolitiázy a obrazem jaterní steatózy, *gastroskopie* s nálezem odpovídajícím stavu po resekci dle Bilroth I, inkompetence kardiie, sliznice intaktní, kolposkopie s nálezem dolichosigma, divertikulóza sigmoidea a transversa. Pacient podstoupil i konziliární *psychologické vyšetření* se závěrem: těžká míra úzkosti, ataky nervozity, strachu, obav; symptomy spíše reaktivního charakteru. Konziliární *vyšetření psychiatrem* se závěrem: syndrom demence lehkého stupně s převahou frontotemporální (MMSE 24/30; paměť 13/26; ACE-R 66/100). *CT mozku*: šedá i bílá hmota dobře diferencována, supratent. struktury bez posunu. Plošné hypodenzity v bílé hmotě bilaterálně. Komorový i subarachnoidální prostor s dilatací. Bez patologického sycení. Kosti lebky bez patologie. Závěr: leukoaraióza a difúzní mozková atrofie. *Celotělové CT* (hrudník, břicho, malá pánev): bez ložiskového nálezu, který by mohl být kladen do souvislosti s váhovým úbytkem.

Během hospitalizace navázán bližší kontakt, pacient popsal otevřeně své stravovací návyky. Z popisu bylo zřejmé, že sice snídá, ale příjem potravy během dne byl velmi omezený. Příčinou váhového úbytku tedy byla jednoznačně kognitivní porucha, tento závěr bylo možno přijmout per exclusionem vyloučením organické příčiny.

## Parametry nutričního stavu

Astenický somatotyp bez klinicky významných podkožních depotů tuku. Dynamometrie: pravá ruka 21,4 kg, levá ruka 26,0 kg. Qeteletův index 21,9 kg/m<sup>2</sup>. Viscerální proteiny: celková bílkovina 61,5 g/l, albumin 37,3 g/l, prealbumin 0,20 g/l. Absolutní počet lymfocytů 1 110 x 10<sup>6</sup>/l. Hemoglobin 122 g/l. Fe, folát a B 12 v normě. *Celkové zhodnocení*: hraniční para-

metry v důsledku protein-energetické malnutrice, jejichž závažnost je akcentována dynamikou (úbytek hmotnosti o 10 kg/měsíc je kritickým příznakem).

U pacienta byla provedena **nepřímá kalorimetrie**. Aktuálně změřený klidový REE 794 kcal/den (pouze (!) 65 % predikované vypočtené bazální energetické potřeby). Výsledek potvrdil, že příčinou malnutrice bylo hladovění (metabolismus adaptován na dlouhodobě snížený příjem energie), prokázal, že hladovění organismu muselo trvat delší dobu (RQ 0,71 odpovídá krytí energetické potřeby pouze lipidy) a umožnil optimálně kvantifikovat realimentační protokol.

## Diskuse

Pořízení přístroje pro stanovení klidového energetického výdeje (kalorimetr, metabolický monitor) a zdůvodnění jeho potřeby pro kvalitnější vedení léčby diabetiků s nadváhou či obezitou je prvním krokem pro nasmlouvání kódu u ZP (11220; bodová hodnota včetně režie 2074). Poté můžete rozšířit své služby pacientům v nebývalé míře, tak jak bylo v úvodu uvedeno. Praktický přínos dokumentují dvě minikazuistiky.

Předkládaná první kazuistika, dle našeho soudu, připomíná několik důležitých aspektů, které provázejí dlouhodobou péči o pacienty s DM 2. typu. Pouze přehledně: esenciální hypertenze předchází manifestaci DM 2. typu, kompenzace koreluje s proměnou tělesné hmotnosti, progresse diabetu (zhoršování kompenzace) po jeho manifestaci je snižování endogenní sekrece inzulínu, mechanismus efektu agonistů receptoru pro GLP-1 je dvojitý – zvýšení sekrece inzulínu (s čímž koreluje zvýšení C-peptidu) a snížení chuti k jídlu s následnou redukcí tělesné hmotnosti – potenciál zvýšit sekreci inzulínu se však po čase vyčerpá, proto je nutná extenze léčby (v tomto případě podle profilů byl s velmi dobrým efektem zvolen bazální inzulínový analog). Subjektivní pocit množství přijímané potravy (tudíž energie) nekoreluje s objektivními údaji, pod zátěží zejména osobních stresových situací pacient „přežít“ i efekt bariatrické chirurgie. Kazuistika dokládá přínos využití výsledku nepřímé kalorimetrie v procesu edukace, který zahrnuje i objektivizaci (racionální přijetí) reálného příjmu energie/potravy.

Pro plné využití výsledků měření nepřímou kalorimetrií je třeba pochopení základních vztahů energetického metabolismu. Poté je třeba co nejčastěji využívat v praxi k zažití metody. Vlastní vyšetření není náročné, provádí jej sestra, nutný je pouze prostor s lehátkem.<sup>4,5</sup> Chyby ve vyšetření jsou dle naší osobní zkušenosti velmi vzácné. Ohrožení pacienta reálně neexistuje (nepočítáme-li příhody nesouvisející přímo s metodikou, jako třeba pád z vyšetřovacího lehátka u pacienta, který stihl hluboce usnout a ve fázi NREM spánku vyvinul „akutní“ pavor nocturnus, který byl vlastní příčinou pádu z lůžka).

QUETELET LAMBERT ADOLPHE JACQUES (1796–1874) – belgický matematik. Od počátečního zanícení uměním přesedlal k matematice, kde později dosáhl významných úspěchů. Doktorskou disertaci na Universitě v Kentu věnoval analytické geometrii. Později vyučoval na akademii Athenaeum v Bruselu matematiku, fyziku a astronomii. Zajímal se o aplikaci matematiky v sociálních vědách, přispěl k organizaci prvních demografických výzkumů v Belgii a Holandsku, založení statistické společnosti v Londýně ad. Dnes je pokládán za jednoho ze zakladatelů statistiky. (zdroj informací: archiv redakce)

**Tab. 1: Orientační přehled přibližuje v trochu odlehčené formě klinické situace, ve kterých může stanovení klidového energetického výdeje pomoci ve správném rozhodování o další léčbě.**

<b>Klinická nejistota</b>	<b>Přínos vyšetření nepřímou kalorimetrií</b>
<i>Tvrdí pacient, že žije jenom ze vzduchu?</i>	Změříte BMR, přidáte 20 procent na minimální pohyb a je k dispozici důkaz omylu.
<i>Myslí si klient, že hladoví?</i>	Změříte BMR, nepřítomnost adaptativního poklesu proti očekávané hodnotě je důkazem, že si to jenom myslí.
<i>Přesvědčuje vás váš nemocný, že na předepsané dietě se nedá přežít?</i>	Ukážete mu jeho výsledek BMR a doložíte, že nepotřebuje příjem energie zvíci 4 500 kcal, pokud nespoutuje, není uhlokopem či se fyzicky nezatěžuje jinak.
<i>Říká pacient, že má poruchu metabolismu?</i>	Opět pomůže BMR.
<i>Potřebujete navrhnout dietu individuálně s ohledem na potřebu energie?</i>	Změřte BMR, zapůjčte krokoměr a můžete navrhnout dietu „na tělo“.
<i>Přestal nemocný ubývat na hmotnosti, přestože zprvu úpravou životosprávy vše fungovalo?</i>	Zjistěte si jeho aktuální potřebu BMR. Významná redukce tělesné hmotnosti snižuje potřebu energie (adaptace a prostý dopad snížení hmotnosti). Pokud je nastaven dietou příjem energie například na 2 000 kcal (při reálné potřebě pacienta s ohledem na hmotnost a fyzickou aktivitu 2 800 kcal), dojde po čase k protnutí tohoto doporučeného a dodržovaného příjmu s reálnou potřebou (ta se snížila z 2 800 na 2 000 kcal) a redukce hmotnosti se zastaví. Tedy v určitém bodu se protíná křivka nastaveného příjmu energie s jeho sníženou potřebou v důsledku redukce hmotnosti.
<i>Máte podezření, že se přes vaše zanícené edukace pacient přejídá?</i>	RQ nad 1 potvrdí lipogenezi, tedy přebytek příjmu energie nad potřebou.
<i>Vyslovili přátelé vašeho pacienta podezření, že jeho neschopnost redukovat tělesnou hmotnost je způsobena poruchou funkce štítné žlázy?</i>	REE vyloučí a TSH potvrdí.

Měření nepřímou kalorimetrií lze samozřejmě nahradit výpočtem podle obecně přijímaných rovnic a vzorců<sup>3,5</sup>, ale pokud chceme pracovat s větší přesností a objektivitou, je třeba mít na paměti, že výpočty selhávají nejen v řadě kritických situací, ale nedovedou s dostatečnou přesností zohlednit vliv nadměrných zásob energie v podobě tukové tkáně na REE<sup>6</sup>, stejně jako vliv změn funkce štítné žlázy<sup>7</sup>.

Vliv aktuální funkce štítné žlázy je očekávaný, prokázáný a zřejmý v klinicky vyhraněných situacích hypo- a hypertyreoidismu.<sup>7</sup> Hlavní funkcí hormonů štítnice je totiž regulace termogeneze, tedy energetického metabolismu. Data, která by potvrdila významný vliv subklinických odchylek na normální funkce štítné žlázy, jsou nejednotná a nepřesvědčivá.<sup>7</sup> Zdá se tedy, že obvyklá teze předestíraná ze strany pacienta, že za jeho obezitu může funkce jeho štítné žlázy, nebývá často založena na realitě. Substituce tyroxinem nekoreluje s významnou změnou REE ve velmi širokém rozmezí koncentrace TSH<sup>8</sup>, což znamená, že vliv substituce na tělesnou hmotnost při stabilním příjmu a výdeji energie je nevelký.

Zejména ve vyšších věkových skupinách poskytují výpočty BMR pomocí různých prediktivních rovnic nepřesné výsledky, což je patrné hlavně u obézních pacientů<sup>9</sup>, typických to nemocných s diabetem 2. typu. Naopak podrobné studium REE u pacientů se syndromem křehkosti<sup>10</sup> prokázalo, že tito nemocní mají vzhledem k tělesné hmotnosti prakticky stejnou potřebu

energie na jednotku hmotnosti jako jinak zdravé osoby (20–28 kcal/kg beztukové tělesné hmotnosti), avšak celková potřeba energie je snížena z důvodu snížené fyzické zátěže. Klinicky nejvýznamnější je zjištění, že celková potřeba energie obvykle odhadovaná jako 1,2násobek REE je nedostatečná k pokrytí skutečné potřeby.

První referovaná kazuistika může být až symbolem běžných komunikačních problémů v diabetologické ambulanci. Subjektivně pacient vnímá realitu zkrácenou v jeho prospěch z hlediska přísného dodržování omezení příjmu energie. Jako by jeho paměť eliminovala krátké epizody požívání „něčeho navíc“. Z naší osobní zkušenosti je to jiná situace než běžné, lidské a nevzácné dietní chyby charakteru „dortíku“. Pokud pacient hodlá skutečně redukovat a nebuduje paralelní realitu, pak stejně jako v předkládané první minikazuistice, pochopí a skutečně se „zakousne“ do přísného hlídání redukce příjmu energie. K této první minikazuistice se váže i výsledek precizně provedené práce publikované v roce 1999.<sup>11</sup> Dekompenzovaný pacient má intenzivní metabolismus = vyšší potřebu energie; kompenzace znamená snížení potřeby energie. V práci je prokázáno, že snížení glykemie nalačno (kompenzace) je provázáno snížením intenzity metabolismu = snížením potřeby energie, proto při stejném režimu příjmu potravy a pohybu by měl být přírůstek váhy důsledkem snížení intenzity metabolismu jako důsledek zlepšení kompenzace inzulinem. Právě po-

mocí nepřímé kalorimetrie bylo prokázáno, že v korelaci se zlepšením kompenzace se snižuje REE, což by mohlo být potvrzením klinické zkušenosti přírůstkem hmotnosti po farmakologické intervenci. Autoři však také prokázali, že snížením glykosurie při zachování energetického příjmu dochází k „retenci energie“, která je větší než pokles její potřeby provázející zlepšení kompenzace diabetu. Což implikuje dva klinické závěry. Zvýšení tělesné hmotnosti zejména po recentně započaté terapii inzulinem není obvykle primárně důsledkem užití inzulinu, ale důkazem klinického efektu spočívajícím v redukci glykosurie. Prevencí by pak mělo být standardní doporučení alespoň mírně zvýšené pohybové aktivity (redukci příjmu potravy považujeme v tomto stadiu terapie za nebezpečný počin).

Druhá minikazuistika je modelovou situací u nediabetika. Nicméně, z hlediska přiblížení hodnoty informace, kterou nepřímá kalorimetrie poskytne, ji považujeme za dostatečně edukativní. Jistě si každý klinik vzpomene na podobnou příhodu i u pacienta s diabetem a syndromem křehkosti. Metabolický profil našeho pacienta je shodný s profilem u pacientek s mentální anorexií. Liší se příčinou.

Pacient byl vyšetřen pro váhový úbytek. Anamnestické údaje neosvětlily příčinu, rozhovor s pacientem vedl pouze k vyslovení podezření na demenci jako dominantní etiologický faktor vedoucí k neuvědomělému snížení příjmu energie. Klinické a laboratorní vyšetření vyloučilo běžné další příčiny, proto byla indikována krátkodobá hospitalizace s cílem vyloučit případnou malignitu, přičemž pátrání bylo cíleno na zažívací trakt. Tento postup byl volen při vědomí, že pracovní diagnózu nelze exaktně verifikovat bez dlouhodobého přesného sledování, ale lze ji přijmout per exclusionem – vyloučením jiných příčin souvisejících s organickým onemocněním. Obecně bývá váhový úbytek považován za nespecifický příznak, kterým se může manifestovat nádorové onemocnění. Velmi zjednodušeně lze pak rozdělit příčinný vztah na negativní dopady v zažívacím traktu (obstrukce, dyspepsie), sekrece aktivních metabolitů ovlivňujících apetit nebo zvyšujících potřebu energie a využití energie objemným tumorem. Rizikovými faktory zvyšujícími pravděpodobnost rozvoje malnutrice seniorů s malignitou jsou věk, stadium nádorového bujení, demence, deprese, funkční deficit a snížená fyzická výkonnost.<sup>12,13</sup> Z těchto rizikových faktorů byl u pacienta identifikovaný pouze jeden – demence. Vyloučení malignity objektivním vyšetřením jsme však považovali za plně indikované.

Snížený REE zjištěný u pacienta, a to jak v absolutním vyjádření, tak i v procentech očekávaného REE, svědčil pro adaptaci na dlouhodobě snížený příjem energie. Což vylučovalo zvýšení energetické potřeby jako projev malignity zvyšující potřebu energie (akcentací metabolismu či prostým zvýšením potřeby energie objemem nádorové tkáně). RQ potvrdil adaptaci a prokázal chybějící zásoby glykogenu. Pacient kryl svou potřebu energie pouze katabolismem lipidů. Absolutní hodnota změněného REE upozornila v kombinaci s ostatními výsledky nepřímé kalorimetrie, že s rekonvalescencí příjmu potravy je třeba postupovat opatrně, aby nedošlo k „overfeedingu“.

Ačkoliv vztah malnutrice k diabetu se zdá být na první pohled velmi volný, opak je pravdou. Kromě velmi zrádné „sar-

kopenické“ obezity<sup>14,15</sup>, je diabetes často hlavním rizikovým faktorem pro vznik malnutrice.<sup>16</sup>

Nepřímá kalorimetrie se díky technologickému a vědeckému pokroku zařadila k základním vyšetřovacím metodám<sup>17</sup>, které jsou proveditelné v běžné ambulanci, mají minimální nároky na obsluhu, jsou neinvazivní a bezpečné. S pochopením souvislostí energetického metabolismu a objektivními daty vztažujícími se k potřebě energie lze dosáhnout individuálnějšího přístupu k pacientům.

## Literatura

1. Mtaweh, H., Taira, L., Floh, A. A., Parshuram, C. S. Indirect calorimetry: History, technology, and application. *Front Pediatr* 6, 6: 257, 2018.
2. Delsoglio, M., Achamrah, N., Berger, M. M., Pichard, C. Indirect calorimetry in clinical practice. *J Clin Med* 8, 9: 1387, 2019.
3. Oshima, T., Berger, M. M., De Waele, E. et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr* 36, 3: 651–662, 2017.
4. Achamrah, N., Delsoglio, M., De Waele, E. et al. Indirect calorimetry: The 6 main issues. *Clin Nutr* 40, 1: 4–14, 2021.
5. Sundström Rehal, M., Tatucu-Babet, O. A., Oosterveld, T. Indirect calorimetry: should it be part of routine care or only used in specific situations? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 26, 2: 154–159, 2023.
6. Foster, G. D., McGuckin, B. G. Estimating resting energy expenditure in obesity. *Obes Res* 9, Suppl 5: 367S–374S, 2001.
7. Yavuz, S., Salgado Nunez Del Prado, S., Celi F. S. Thyroid hormone action and energy expenditure. *J Endocr Soc* 3, 7: 1345–1356, 2019.
8. Samuels, M. H., Kolobova, I., Niederhausen, M. et al. Effects of altering levothyroxine dose on energy expenditure and body composition in subjects treated with LT4. *J Clin Endocrinol Metab* 103, 11: 4163–4175, 2018.
9. Noreik, M., Maurmann, M., Meier, V. et al. Resting energy expenditure (REE) in an old-old population: implications for metabolic stress. *Exp Gerontol* 59: 47–50, 2014.
10. Gaillard, C., Alix, E., Sallé, A. et al. Energy requirements in frail elderly people: a review of the literature. *Clin Nutr* 26, 1: 16–24, 2007.
11. Mäkimattila, S., Nikkilä, K., Yki-Järvinen, H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 42, 4: 406–412, 1999.
12. Bossi, P., Delrio, P., Mascheroni, A., Zanetti, M. The spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: A narrative review. *Nutrients* 13, 6: 1980, 2021.
13. Zhang, X., Edwards, B. J. Malnutrition in older adults with cancer. *Curr Oncol Rep* 21, 9: 80, 2019.
14. Zhang, X., Xie, X., Dou, Q. et al. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality among adults over a broad range of different settings: a updated meta-analysis. *BMC Geriatr* 19, 1: 183, 2019.
15. Choi, K. M. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med* 31, 6: 1054–1060, 2016.
16. Gao, Q., Hu, K., Yan, C. et al. Associated factors of sarcopenia in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 13, 12: 4291, 2021.
17. da Rocha, E. E., Alves, V. G., da Fonseca, R. B. V. Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9, 3: 247–256, 2006.

PROF. MUDR. MILAN KVAPIL, CSC., MBA  
Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5

# Flash Glucose Monitoring (FreeStyle Libre) v reálné klinické praxi

Možnosti kontinuálního měření glykemie, ať již pomocí CGMS, nebo FGM, výrazně mění terapii diabetu. Kromě informace o aktuální hodnotě glykemie a trendu její změny přináší i zcela nové možnosti hodnocení dlouhodobé kompenzace, dnes již důvěrně známé parametry jako je TIR (čas v cílovém rozmezí, time in range), TBR (time below range) a TAR (time above range). Klinické studie prokázaly zlepšení parametrů dlouhodobé kompenzace diabetu (ať již HbA<sub>1c</sub> či TIR) u pacientů s diabetem 1. i 2. typu po nasazení FGM (oproti klasickému měření glykemie pomocí glukometrů), s nejvyšším benefitem u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie, ale třeba i zlepšení kvality života, snížení četnosti hospitalizací, zlepšení nedostatečného vnímání příznaků hypoglykemie a další benefity.<sup>1</sup>

Flash Glucose Monitoring přispívá u pacientů k pochopení toho, jak strava, fyzická aktivita a stres ovlivňují glykemií, a je možností, jak ovlivnit chování pacientů a jejich životní styl a péči o diabetes.

Údaje randomizovaných klinických studií jsou nyní již dostatečně doplněny zkušenostmi z reálné klinické praxe. V letošním roce byla publikována zajímavá data z retrospektivní analýzy evropské databáze uživatelů FGM v reálné praxi.

Cílem analýzy bylo zhodnotit změny glykemických parametrů u pacientů s diabetem 1. i 2. typu na různém druhu terapie a s nedostatečnou kompenzací glykemie po 24týdenním užití FGM (FreeStyle Libre) v reálné klinické praxi.<sup>1</sup>

Pro tuto analýzu byli pacienti rozděleni do čtyř skupin: pacienti s diabetes mellitus (DM) 1. typu léčeným inzulínem v režimu bazál-bolus, pacienti s DM 2. typu léčeným inzulínem v režimu bazál-bolus, pouze bazálním inzulínem nebo zcela bez inzulínové léčby. V rámci těchto skupin pak byla provedena subanalýza výsledků u pacientů se suboptimální vstupní kompenzací glykemie.

Primárním sledovaným cílem studie byl rozdíl v hodnotě TIR (time in range, 3,9–10 mmol/l) mezi prvním a posledním (tj. 12. senzorem ve 22.–24. týdnu analýzy) užitým senzorem. Sekundárně byly vyhodnoceny i další parametry, např. změna eHbA<sub>1c</sub> ve 24. týdnu studie, TAR, TBR, variabilita glykemií a další.

Pro vyhodnocení byla k dispozici data od 3 722 pacientů (1 909 s DM 1. typu a 1 813 s DM 2. typu) s nejméně 24týdenním nepřerušovaným užitím FGM a současně nedostatečnou vstupní kompenzací glykemií. Analýza byla provedena samostatně pro různé parametry nedostatečné kompenzace, např. pro skupinu pacientů s TIR pod 70 % času, nebo TAR více než 25 % času apod.

## Diabetes mellitus 1. typu – výsledky

TIR pod 70 % času byl ve vstupních parametrech identifikován u 63 % diabetiků 1. typu. V této skupině pacientů se průměrný eHbA<sub>1c</sub> zlepšil po 24 týdnech užití FGM z hodnoty 59,2 mmol/mol na 57,3 mmol/mol ( $p < 0,0001$ ), TIR stoupl z 54 % na 57 % ( $p < 0,0001$ ) a TAR klesl z 41 % na 37 % ( $p < 0,0001$ ).

Při hodnocení skupiny diabetiků 1. typu, která na počátku měla TBR (tedy čas v hypoglykémii) vyšší než 4 % času (jednalo se o 46 % všech diabetiků 1. typu ve studii), bylo zjištěno, že čas v hypoglykémii (pod hodnotu 3,9 mmol/l) poklesl z průměrné hodnoty 8,5 % na 6,6 % času a čas v hypoglykémii 2. úrovně (pod 3,0 mmol/l) poklesl z 7,5 % na 6,8 % času.

## Diabetes mellitus 2. typu – výsledky

TIR alespoň 70 % nedosahovalo na počátku studie 39 % diabetiků 2. typu léčených inzulínem v režimu bazál-bolus, 37 % pacientů na bazálním inzulínu a 17 % neléčených inzulínem. U pacientů (s DM 2. typu) na intenzifikované terapii inzulínem došlo za 24 týdnů užití FGM ke zlepšení eHbA<sub>1c</sub> z 63,4 mmol/mol na 58,6 mmol/mol, TIR vzrostl z 52 % na 61 %, TAR poklesl z 46 % na 37 % (vše  $p < 0,0001$ ) a TBR klesl z 0,9 % na 0,7 % ( $p = 0,006$ ). Obdobné zlepšení bylo pozorováno i ve skupinách pacientů léčených bazálním inzulínem nebo bez inzulínové léčby (viz tab. 1). Obdobné výsledky byly pozorovány i při analýze podskupin s jiným způsobem definované suboptimální vstupní kompenzace glykemie.

Tab. 1: Pacienti se vstupní TIR < 70 % (změna kompenzace po 24 týdnech užití FGM)

skupina	změna eHbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	změna TIR (3,9–10 mmol/l)	změna TBR (pod 3,9 mmol/l)	změna TAR (nad 10 mmol/l)
DM 1. typu	59,2 na 57,3	54 % na 57 %	4,1 % na 3,7 %	41 % na 37 %
DM 2. typu (bazál-bolus)	63,4 na 58,6	52 % na 61 %	0,9 % na 0,7 %	46 % na 37 %
DM 2. typu (bazální inzulín)	65,7 na 59,7	49 % na 61 %	0,8 % na 0,4 %	50 % na 38 %
DM 2. typu (bez inzulínu)	62,4 na 54,0	53 % na 72 %	0,7 % na 0 %	45 % na 27 %

---

---

V reálné klinické praxi ukázalo 24týdenní užití FGM schopnost zlepšení kompenzace glykemie u pacientů se suboptimální vstupní kompenzací glykemie. Zlepšení bylo pozorováno jak u diabetiků 1. typu, tak i u diabetiků 2. typu, a to bez ohledu na to, zda byla jako terapie užitá léčba inzulinem v intenzifikovaném režimu, terapie pouze bazálním inzulinem nebo se jednalo o diabetiky 2. typu neléčené inzulinem. Bylo prokázáno nejen zlepšení parametrů dlouhodobé kom-

penzace ( $HbA_{1c}$ ), ale i času stráveného v hypoglykemii a hyperglykemii.

#### Literatura

1. Lameijer, A., Bakker, J. J., Kao, K. et al. Real-life 24-week changes in glycemetic parameters among European users of flash glucose monitoring with type 1 and 2 diabetes and different levels of glycemetic control. *Diabetes Res Clin Pract* 201: 110735, 2023.

# Rodiče dětských diabetiků konečně mohou klidně spát ...

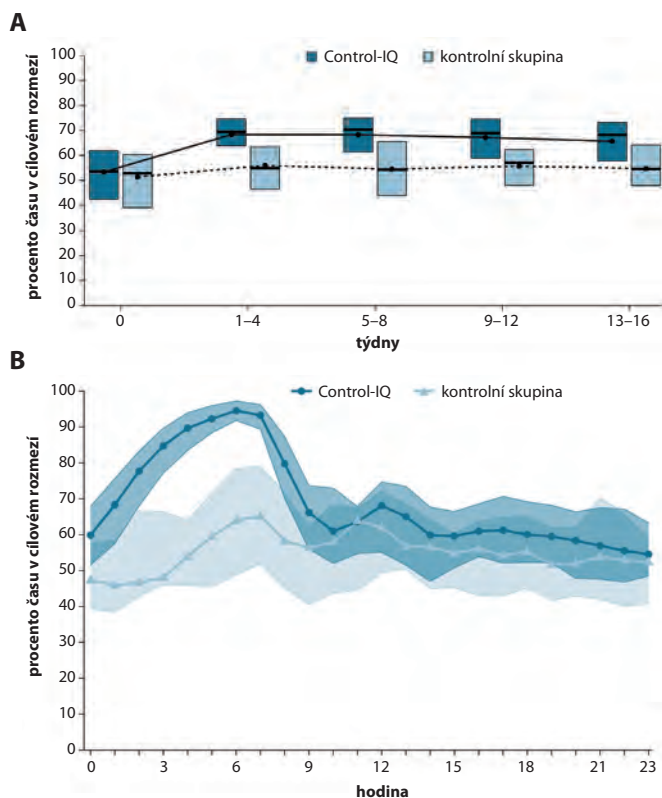
Na stránkách našeho časopisu už jsme referovali o výsledcích pediatrické části klinické studie iDCL (International Diabetes Closed Loop trial)<sup>1,2</sup>, ve které byli sledováni dětsští diabetici 1. typu (ve věku 6–13 let) s cílem zjistit, jak terapie inzulinovou pumpou s uzavřenou smyčkou ovlivní čas strávený v cílovém rozmezí glykemie (3,9–10 mmol/l).<sup>3,4</sup>

Pro připomenutí – srovnávána byla léčba inzulinovou pumpou s kontinuálním senzorem glykemie oproti téže terapii doplněné o systém uzavřené smyčky, reprezentovaný funkcí Control-IQ. Ve studii bylo 78 pacientů léčeno za pomoci inzulinové pumpy t:slim X2 se senzorem DexCom G6 se zapnutou funkcí hybridní uzavřené smyčky (Control-IQ) a 23 dětí bylo součástí kontrolní skupiny, která se také léčila pomocí pumpy a senzoru DexCom G6, ale bez možnosti využít funkce Control-IQ.<sup>3,4</sup>

Vstupní HbA<sub>1c</sub> byl 5,7–10,1 %. Průměrný (±SD) čas strávený v cílovém rozmezí glykemie vzrostl z 53 ± 17 % na 67 ± 10 % v případě uzavřené smyčky a z 51 ± 16 % na 55 ± 13 % v kontrolní skupině. Průměrný rozdíl mezi skupinami tak činil 11 % (95% CI 7–14, p < 0,001), což reprezentovalo ekvivalent 2,6 hodiny denně strávených v cílovém rozmezí.

Systém Control-IQ byl v aktivní skupině využit po 93 % času. Nebyly zaznamenány případy závažné hypoglykemie ani diabetické ketoacidózy.<sup>3,4</sup>

**Obr. 1: P rocento času v cílovém rozmezí (primární cíl studie)<sup>3</sup>**



Nově byly publikovány výsledky další analýzy této studie, které reflektují známou skutečnost, že dětský diabetes zásadním způsobem ovlivní chod celé rodiny a má vliv na kvalitu života a distres i ostatních členů rodiny, především rodičů. Publikovaná analýza této studie hledala souvislosti mezi užitím systému Control-IQ u dětí a kvalitou spánku jejich rodičů.<sup>5</sup>

Diabetes mellitus 1. typu a kvalita spánku (pacientů i jejich rodičů) má řadu vzájemných souvislostí. Na jedné straně je nedostatečný spánek pacientů spojen s hyperglykemií, inzulinovou rezistencí a zvýšením HbA<sub>1c</sub>, na druhé straně diabetes může vést k některým specifickým poruchám spánku. Užití systémů s hybridní uzavřenou smyčkou vede ke zlepšení time in range (TIR), nejmarkantněji v nočních hodinách, zkracuje čas strávený v hypoglykémii a snižuje strach z hypoglykemie – což jsou faktory, které přispívají k nedostatečné kvalitě spánku dětských pacientů i jejich rodičů.<sup>5</sup>

Ve studii byla sledována kvalita spánku rodičů pomocí dotazníku Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Ten měl 10 otázek (s hodnocením 0–3 body), které testovaly kvalitu spánku a příčiny jeho poruch za poslední měsíc. Skóre nad 5 bodů značí špatný spánek.

Rodiče také vyplňovali dotazník věnovaný jejich obavám z hypoglykemie u dítěte – Hypoglycemia Fear Survey (HFS, 26 otázek se škálou 0–4 body, max. 100 bodů), a rodiče i děti pak dotazník určený k identifikaci nadměrných obav z diabetu (distres) (Problem Areas in Diabetes, PAID). Tyto dotazníky byly vyplňovány na počátku studie a poté v 16. a 28. týdnu.<sup>5</sup>

Nově publikovaná analýza pracovala s rodiči, kteří měli výchozí špatnou kvalitu spánku (skóre PSQI nad 5 bodů), výsledky označené „po intervenci“ byla data odebrána v 16. týdnu (intervenční skupina), resp. 12. týdnu (kontrolní skupina). Ve studii bylo zařazeno celkem 101 dvojic rodič–dítě, z nich celkem 49 rodičů mělo špatný spánek (skóre PSQI nad 5 bodů).<sup>5</sup>

Na počátku studie byl medián PSQI skóre u rodičů se špatným spánkem 7 bodů (6–10) a rodičů s dobrým spánkem 4 body (2–4). V případě rodičů se špatným spánkem toto skóre po intervenci (zavedení Control-IQ) kleslo na medián 5 bodů (3–8). Skóre PSQI rodičů s dobrým spánkem se v průběhu studie významně nezměnilo. Rodiče se špatným spánkem měli v úvodu studie (oproti rodičům s dobrým spánkem) také vyšší skóre PAID, reprezentující distres z diabetu. Po zavedení systému Control-IQ kleslo z 44 na 35 bodů (p < 0,001).

**Systém hybridní uzavřené smyčky při podávání inzulinu (Control-IQ, inzulinová pumpa t:slim X2, senzor DexCom G6) vedl ke zlepšení kontroly glykemie u dětských diabetiků 1. typu, ve studii reprezentované parametrem time in range. V případě jejich rodičů ovlivněných distresem z diabetu svých potomků a se zhoršenou kvalitou spánku vedlo zavedení systému Control-IQ ke snížení těchto obav a k signifikantnímu zlepšení kvality spánku.**

## Literatura

1. Control-IQ a hybridní uzavřená smyčka – opět o krok dále. Výsledky klinické studie. Kazuistiky v diabetologii 19, 1: 27, 2021.
2. Inzulínová pumpa s uzavřenou smyčkou u dětí. Kazuistiky v diabetologii 19, 2: 13–14, 2021.
3. Breton, M. D., Kanapka, L. G., Beck, R. W. et al.; iDCL Trial Research Group. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. N Engl J Med 383, 9: 836–845, 2020.
4. A Study of t: Slim X2 With Control-IQ Technology (DCLP5). NCT03844789. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 18. 5. 2021]
5. Cobry, E. C., Bisio, A., Wadwa, R. P., Breton, M. D. Improvements in parental sleep, fear of hypoglycemia, and diabetes distress with use of an advanced hybrid closed-loop system. Diabetes Care 45, 5: 1292–1295, 2022.

## informace

# Finerenon s úhradou

Finerenon, nesteroidní selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru, který je u nás registrován pod firemním názvem Kerendia, získal od 1. září 2023 úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.<sup>1</sup>

Výsledky studie FIDELIO-DKD, která mapovala efektivitu a bezpečnost finerenonu v léčbě diabetického onemocnění ledvin, jsme Vám přinesli v minulém čísle našeho časopisu.<sup>2</sup> Informace z dalších studií připravujeme.

Aktuální indikační omezení úhrady zahrnuje tyto parametry: finerenon je hrazen jako přídatná terapie u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a současným diabetickým onemocněním ledvin (DKD) stupně 3 a 4, s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 25 až méně než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminurií (alespoň 33,9 g/mol, odpovídá 300 mg/g, kreatininu), kteří jsou:

- léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a u kterých není možná nebo vhodná léčba gliflozinem.
- léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a gliflozinem.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně 1 tableta denně. Léčba finerenonem je hrazena do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo do transplantace ledviny. Přípravky mohou předepisovat lékaři odbornosti diabetologie, vnitřní lékařství, nefrologie a dětská nefrologie.<sup>1</sup>

## Literatura

1. Kerendia 10 mg potahované tablety. Ceny a úhrady. (online: www.sukl.cz) [cit. 13. 9. 2023]
2. Finerenon v léčbě diabetického onemocnění ledvin. Výsledky studie FIDELIO-DKD. Kazuistiky v diabetologii 21, 2: 29–31, 2023.

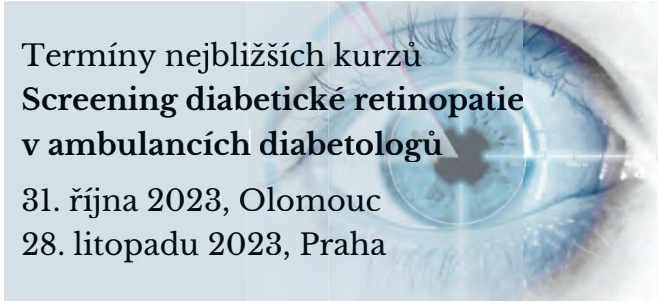
# Screening diabetické retinopatie se podle VZP zdárně rozvíjí

Podle údajů naší největší zdravotní pojišťovny uzavřela VZP během prvního roku programu Screeningu diabetické retinopatie v ambulancích diabetologů (do 1. 8. 2023) smlouvy se 46 ordinacemi na provádění screeningu. Znamená to, že během jediného roku si téměř padesát diabetologických pracovišť pořídilo speciální kameru a software a jejich lékaři úspěšně absolvovali školení České diabetologické společnosti. Podle náměstka ředitele VZP pro zdravotní péči Jana Bodnára je o uzavření speciálního dodatku ke smlouvě, který umožňuje proplácení tohoto screeningu, ze strany odborných lékařů zájem a určitě se nejedná o konečné číslo.

Podle informací z klinické praxe toto vyšetření již aktivně nabízí řada diabetologických pracovišť. Jednoznačným cílem je zajistit screening diabetické retinopatie pro skupinu 40–60 % diabetiků, kteří nejsou pod pravidelnou oftalmologickou kontrolou.

Výkon, který VZP i oborové zdravotní pojišťovny na základě jednání se zástupci výboru ČDS nasmlouvávají pro lékaře odbornosti 103 je nazván Vyšetření diabetické retinopatie pomocí počítačové analýzy digitálních snímků sítnice. Konkrétně se jedná (u VZP) o výkony č. 13117 (pozitivní výsledek screeningu DR), 13118 (negativní výsledek), 13119 (nehodnotitelný výsledek). Omezení frekvence výkonu je 1x ročně, obsahuje vyšetření obou očí a pochopitelně se neprovádí u pacientů s již dříve diagnostikovanou DR nebo u pacientů se zákalem optických médií (např. pokročilou kataraktou). Screening nemá dublovat vyšetření u očního lékaře, takže u diabetologa neproběhne pokud je pacient objednan (nebo pravidelně dochází) k očnímu lékaři.

Se systémy pro screening diabetické retinopatie pomocí umělé inteligence se můžeme setkat i na některých oftalmolo-



## Termíny nejbližších kurzů Screening diabetické retinopatie v ambulancích diabetologů

31. října 2023, Olomouc

28. listopadu 2023, Praha

gických pracovištích, která je nabízejí jako časově výhodné a komfortní řešení screeningu DR pro své pacienty. Např. skupina očních klinik s působením v ČR i na Slovensku NeoVize využívá technologii Aireen.

Podrobnosti o programu kurzů jsou na stránkách společnosti TARGET MD ([www.target-md.com](http://www.target-md.com)). Odbornými garanty kurzů jsou MUDr. Jan Šoupal, Ph.D. a prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

## Literatura

1. Po prvním roce kamery pomáhají s vyšetřením zraku diabetiků už v desítkách ordinací, s dalšími VZP jedná. Tisková zpráva VZP 1. 8. 2023.
2. Stanovisko České diabetologické společnosti ČLS JEP k vyšetření diabetické retinopatie pomocí počítačové analýzy digitálních snímků sítnice. 1.7.2022 (online: [www.diab.cz](http://www.diab.cz)) (cit. 9. 5. 2023)
3. Doležalová, B. Praktické aspekty vyšetření diabetické retinopatie v ambulanci terénního diabetologa. Přednáška. 59. Diabetologické dny, 26.–29. dubna 2023, Luhačovice.
4. Šoupal, J. Nové kódy nové možnosti: Umělá inteligence v diagnostice diabetické retinopatie a jiných očních onemocnění. Přednáška. 59. Diabetologické dny, 26.–29. dubna 2023, Luhačovice.

# Nad novým doporučeným postupem

## Rozhovor s MUDr. Evou Horovou, Ph.D.

Česká diabetologická společnost je odborným garantem řady doporučených postupů určených diabetologům i lékařům jiných odborností v rámci sdílené péče o diabetické pacienty. Doporučené postupy – guidelines, patří ze své podstaty, kterou je snaha být etalonem správné péče, mezi nejvýznamnější odborné publikace oboru. Pracují na nich přední odborníci a jejich texty jsou cizelovány týmem specialistů. Každé slovo musí být zváženo a posouzeno, protože se stane měřítkem správného postupu.

Diabetologie je jedním z oborů, kde se odborný výzkum a tým i diagnostika a terapie v posledních letech významně mění a modifikuje. Česká diabetologická společnost reflektuje tento vývoj a je aktivní v iniciování vzniku i schvalování nových doporučených postupů. Podobná situace je ale také v příbuzných oborech, jakými jsou preventivní kardiologie, lipidologie a další obory vnitřního lékařství, které úzce souvisejí s terapií diabetu. Diabetolog, interní či praktický lékař tak stojí před úkolem stále se vzdělávat ve svém oboru a kontinuálně sledovat vývoj odborných znalostí v oboru.

V dubnu loňského roku byl schválen nový doporučený postup ČDS – doporučení pro fyzickou aktivitu u diabetes mellitus. V plné verzi je k dispozici na internetových stránkách společnosti ([www.diab.cz](http://www.diab.cz)). Nově budou k dispozici také zjednodušené verze tohoto doporučeného postupu, které pro lékaře i pacienty v jednoduché infografice shrnou nejvýznamnější body doporučeného postupu. Doporučený postup tak bude rozšířen o moderní interpretační nástroj, který by mohl významně zvětšit jeho dopad.

Využili jsme této příležitosti a položili několik otázek první autorce Doporučeného postupu pro fyzickou aktivitu u diabetiků, **MUDr. Evě Horové, Ph.D.** z 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Pani doktorko, myslím, že není sporu o tom, že fyzická aktivita a pohyb jsou zlatým jablkem, které pomáhá udržovat zdraví. V případě diabetiků (a to nejen 2. typu) jsou nepochybně významnou součástí terapie tohoto chronického onemocnění. Diabetiků je v České republice více než milion. Významná část je v naší republice dispenzarizována u diabetologů a internistů, část se léčí u praktických lékařů. Kdo podle Vašich zkušeností edukuje diabetiky o fyzické aktivitě a motivuje je ke cvičení a pohybu? A komu je určen tento doporučený postup?

*Děkuji za prostor hovořit o fyzické aktivitě a doporučeném postupu. O fyzické aktivitě může pacienty edukovat edukační sestra, nutriční terapeut, fyzioterapeut, tělovýchovný lékař nebo ošetřující lékař sám. Možnost využití edukátora má však jen malá část lékařů pečujících o pacienty s diabetem a v běžném provozu na edukaci bohužel nezbyvá čas. A pokud ano, je využit častěji na konzultaci jídelníčku. Česká diabetologická společnost se však snaží pro diabetology vyjednat větší dostupnost a ekonomickou atraktivitu alespoň částečného nasmlouvání nutričních terapeutů a doufám, že se tímlepší i edukovanost pacientů o fyzické aktivitě.*

*Podle mé zkušenosti a podle odezvy na nové doporučené postupy lékaři motivovat a edukovat pacienty k fyzické aktivitě chtějí. Zatím jsme však neměli v České republice jednoduchý návod, co za typ aktivity a v jakém množství máme konkrétnímu pacientovi s konkrétním přidruženým onemocněním poradit. Doporučený postup je tedy primárně pro diabetology a edukátory, ale budeme rádi, pokud ho využijí i lékaři jiných specializací. Aby byla doporučení konkrétní, nešlo se vyhnout delšímu rozsahu, sedmnáct stránek nám připadlo jako rozumné minimum, na*

*kteří se podařilo text zkoncentrovat. Čím jednodušší je však instrukce, tím pravděpodobnější je její provedení. Abychom tedy lékařům edukaci co nejvíce usnadnili, vznikly názorné jednoduché a krátké obrázkové letáčky.*

Doporučený postup je skvěle zpracován. Rozlišuje doporučení jak podle typu diabetu, tak podle komorbidit, nepomíjí ani specifické situace a je připraven na základě nejnovějších poznatků. Můžete zmínit některé konkrétní novinky, které přináší?

*Vznik doporučení byl dlouhý proces a musím poděkovat celému pracovnímu týmu, oponentům i České diabetologické společnosti, která dala podnět k jejich tvorbě a revidovala finální podobu. Doporučení jsou koncipována tak, aby si lékař či edukátor našel kapitolu ke svému konkrétnímu pacientovi a jejím přečtením dostal všechny potřebné informace. Pro příklad třeba jakou fyzickou aktivitu doporučit pacientovi s diabetem 2. typu a syndromem diabetické nohy, nebo naopak co poradit mladému pacientovi s diabetem 1. typu, který chce dělat sport závodně. Snažili jsme se o praktičnost, jsou tam tedy jasná doporučení, co a jak často má pacient dělat, případně kolik opakování a v jaké intenzitě. Inovativní je kapitola Management rizikových pacientů, podle které lze identifikovat pacienta rizikového, který by měl být před doporučením fyzické aktivity dovyšetřen. Mojí srdeční záležitostí je kapitola o fyzické aktivitě u pacientů s diabetem 1. typu. Toto téma se začalo rozvíjet až s rozšířením senzorů a ve světě díky technologiím přibývá nejen aktivně či závodně sportujících mladých lidí s diabetem, ale i profesionálních sportovců diabetiků. Mám radost, že jsme v diabetologii svědky takového převratu.*



## ŘEKNĚME SI V KOSTCE...

### ZÁKLADNÍ DOPORUČENÍ PRO FYZICKOU AKTIVITU U PACIENTŮ S DIABETEM

Doporučený typ, intenzita, trvání a frekvence fyzické aktivity pro pacienty s diabetem 1. i 2. typu

<b>AEROBNÍ AKTIVITA střední intenzity</b> nejméně <b>150 minut/týden</b> vede k zadýchání, dá se při ní mluvit svězná chůze, plavání, cyklistika	+	<b>ODPOROVÉ CVIČENÍ</b> nejméně <b>2x týdně</b> odporové cvičení, cvičení, posilování zlepšuje sílu svalů, kostí a kloubů
<b>AEROBNÍ AKTIVITA vysoké intenzity</b> nejméně <b>75 minut/týden</b> rychlé dýchání, lze mluvit jen jednotlivá slova běh, chůze do schodů, sport		<b>CVIKY NA FLEXIBILITU A ROVNOVÁHU</b> doplňkové, zlepšují kompenzaci nejméně <b>2x týdně</b> zlepšují hybnost kloubů, držení těla, snižují riziko pádů tanec, jóga
<b>SNÍŽENÍ ČASU STRÁVENÉHO SEDAVOU AKTIVITOU</b> platí pro všechny, i pro nediabetiky gaučink, sedavá pasivita, pravidelné přerušování krátkou aktivitou (přibližně 30 min)		

lepší nějaká aktivita než žádná | čím více, tím lépe | každý krok se počítá | každá minuta se počítá | začněte dnes | nikdy není pozdě

#### Reference:

Horová E, Breburdová M, Fejfarová V, Pláchy L, Sochorová K, Tuka V, Zemanová J, Prázný M. Doporučení pro fyzickou aktivitu u diabetes mellitus. Česká diabetologická společnost ČLS, JEP, DIMEV 2022, 23(3): 87–108.

MAT-CZ-2300704 - 1.0 - 07/2023. Určeno pro odbornou veřejnost.

MUDr. Eva Horová, Ph.D., a MUDr. Sylvie Richterová ve spolupráci se sanofi-aventis, s.r.o.  
Evropská 848/175a, 160 00 Praha 6, tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222,  
e-mail: cz-info@sanofi.com

sanofi

Aktuálně finišuje příprava letáčků, které pro lékaře i pacienty ve zjednodušené a názorné podobě shrnují hlavní doporučení. Moc se mi líbí jejich přehlednost. Popravdě už jsem si jeden z nich schoval pro svou maminku... Můžete je představit? Jaký je cíl jejich vzniku a jaké varianty budou k dispozici?

Věřím, že letáčky jsou nejučinnější cesta, jak dostat doporučení o fyzické aktivitě mezi co nejvíce lékařů a pacientů. Jednoduché obrázky a piktogramy fungují o mnoho lépe než text a jednostránkový formát je pro všechny snadno akceptovatelný. Vycházeli jsme z toho, že mnoho pacientů s diabetem 2. typu má jen vzdálenou představu, co konkrétně znamená pravidelná fyzická aktivita. S paní doktorkou Richterovou, která má specializaci v oboru tělovýchovné lékařství a edukacím o fyzické aktivitě se věnuje, jsme ve spolupráci s firmou Sanofi připravili jednoduchý „týdenní tréninkový plán“, po jednom pro pacienta s diabetem 2. typu v dobré kondici a pro pacienta s komorbiditami, aby se jím mohli inspirovat. Všude je zdůrazněno, aby pacienti navyšovali aktivitu postupně. Doporučení jsou jedna věc a s realitou se často rozcházejí, není potřeba vše strhnout hned, ale je dobré vědět, kam cílit. Třetí letáček je pro pacienta s diabetem 1. typu, ten většinou ví, co a kolik chce sportovat, ale často tápe v managementu inzulínoterapie a v doplňování sacharidů. Poslední letáček je pro lékaře, jednostránkové přehledné shrnutí doporučeného postupu a k tomu příslušný vizuální návod. Grafické zpracování se opravdu povedlo, těším se na reakce lékařů a hlavně pacientů.

za rozhovor poděkoval  
Karel Vízner

## Novinky v léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů z pohledu nukleární medicíny

Petra Němčíková

3. LF UK, Praha

Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

### Souhrn

V posledních letech roste incidence gastroenteropankreatických neuroendokrinních tumorů (GEP NET) a objevují se nové možnosti terapie těchto nádorů. Zavedenými metodami terapie tohoto onemocnění je chirurgická léčba, radioterapie a u méně diferencovaných typů chemoterapie, ke kompletní remisi onemocnění však dochází pouze asi u 5 % pacientů.

V posledních třech letech byla proto v ČR zavedena nová terapeutická modalita nukleární medicíny – jedná se o (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid, radiofarmakum vykazující vysokou afinitu vůči somatostatinovým receptorům typu 2 (SST2) zvýšeně exprimovaným maligními buňkami GEP NET. Článek podává základní souhrnné informace o peptidové receptorové radioterapii pomocí (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotidu (Lutathera).

### Summary

#### News in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours from the perspective of nuclear medicine

In recent years, the incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) has been increasing, and new treatment options for these tumours are emerging. The established methods of therapy for this disease are surgical treatment, radiotherapy and, in less differentiated types, chemotherapy. However, complete remission of the disease only occurs in about 5% of patients.

Therefore, in the last three years, a new therapeutic modality of nuclear medicine was introduced in the Czech Republic – it is (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotide, a radiopharmaceutical showing a high affinity for somatostatin receptors type 2 (SST2) that are highly expressed by malignant GEP-NET cells. The article provides basic summary information about peptide receptor radiotherapy using (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotide (Lutathera).

### Klíčová slova

- neuroendokrinní tumor
- GEP NET
- Lutathera

### Keywords

- neuroendocrine tumour
- GEP-NETs
- Lutathera

### Úvod

Neuroendokrinní tumory (NET) jsou vzácné a vyskytují se v asi 0,5 % všech malignit. Během posledních dvou desetiletí dochází ke vzestupu jejich incidence a prevalence. V evropské populaci je incidence těchto nádorů přibližně 3–4 případy na 100 000 obyvatel. Gastroenteropankreatické neuroendokrinní tumory (GEP NET) představují heterogenní skupinu, která se strukturně, histogeneticky i biologickým chováním liší od běžných epitelových nádorů. GEP NET mají schopnost vyprodukovat,

vázat a vylučovat množství hormonálních peptidů a jiných látek. Základní klasifikace je dělí na funkční a nefunkční tumory s klinickými symptomy, nebo bez nich. Řada tumorů nevylučuje biologicky aktivní látky a tyto nádory se mohou projevit až později ve spojitosti se vzdálenými metastázami. Klinický obraz onemocnění může být velmi různorodý, v závislosti na způsobu růstu primárního nádoru a charakteru produktu nádorových buněk. Závažnost příznaků NET se může pohybovat od velmi nenápadných symptomů až po těžké, život ohrožující projevy, mezi něž řadíme karcinoidovou krizi, me-

tabolický rozvrat a dehydrataci při přítomnosti VIPomu (nádor s nadprodukcí vazoaktivního intestinálního polypeptidu), či těžkou protrahovanou hypoglykemií u inzulinomu.

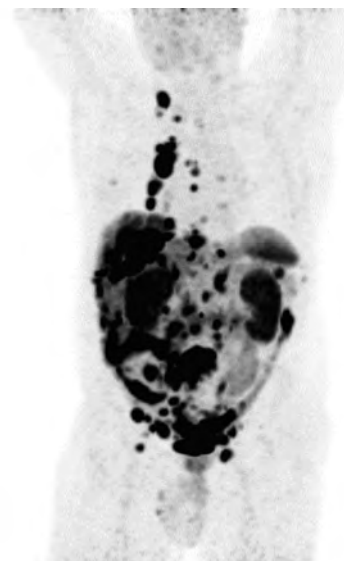
Mezi specifické markery takových funkčních nádorů můžeme řadit např. glukagon, inzulin či vazoaktivní peptid. K diagnostice NET se však používají převážně markery nespecifické, které s velkou pravděpodobností signalizují přítomnost NET a dají se využít i u afunkčních nádorů. Mezi nespecifické markery řadíme např. chromogranin A a pankreatický polypeptid. Společnou vlastností dobře diferencovaných NET je exprese somatostatinových receptorů 5 podtypů (SSTR1–5). Přítomnost receptorů má velký význam jak pro diagnostiku, tak pro terapii neuroendokrinních nádorů. Receptory slouží jako terapeutické cíle, skrze které lze dosáhnout symptomatické kontroly, ale také protinádorového účinku.

## Diagnostika

Diagnóza NET se opírá o posouzení klinického nálezu a hodnocení výsledků pomocných vyšetření. Nález vysoké koncentrace hormonu při typické symptomatologii podporuje diagnózu. Následuje lokalizace nádoru, dle možnosti určení primárního zdroje a zajištění histologického nálezu a staging (určení rozsahu nádoru). Mezi vyšetřovací metody řadíme lokalizační techniky, což jsou konvenční zobrazovací metody, endoskopická a radionuklidová vyšetření. Dobrá prognóza u NET je výsledkem včasné diagnostiky a následné terapie. Na nukleární medicíně využíváme k diagnostice NET např. pozitronovou emisní tomografii s (<sup>68</sup>Ga)jedotretotidu (SomaKit). Radiofarmakum slouží k lokalizaci primárních tumorů a metastáz GEP NET, které exprimují somatostatinové receptory (obr. 1). Pozitronové radiofarmakum <sup>68</sup>Ga-DOTATOC představuje agonistu SSTR, který se skládá z peptidu a radionuklidu galia-68 navázaného přes azamakrocyclický chelátor tetraexstan (DOTA), jde o derivát oktrototidu značený galiem-68 s vysokou afinitou k SSTR2 a doplňkovou afinitou k SSTR5. Vyšetření je indikováno u pacientů s GEP-NET, slouží ke zjištění primárního nádoru, rozsahu onemocnění před chirurgickým výkonem nebo lokální léčbou, upřesnění diagnostiky recidiv a rozsahu metastatického postižení u nových pacientů i pacientů v léčbě. V případě NET, které jsou málo diferencované a vykazují rychlou proliferaci, může být pro diagnostiku využita rovněž (<sup>18</sup>F)FDG. Zvyklá terapie NET zahrnuje chemoterapii, radioterapii či chirurgickou léčbu, která je metodou volby u dobře diferencovaných nádorů.

U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o co nejradikálnější odstranění nádorové tkáně – ať už chirurgicky, radiofrekvenční ablací, embolizací či chemoembolizací. Jako další volba jsou používána analoga somatostatinů, která tlumí funkční symptomy a byl u nich rovněž prokázán antiproliferační efekt na nádorové buňky. Systémová chemoterapie se využívá pouze u rychle progredujících nádorů, kdy lze použít 5-fluorouracil, dakarbazin nebo doxorubicin. U neresekovatelných metastazujících GEP NET lze ve specifických indikacích využít cílenou molekulární léčbu. Ta se zaměřuje na vaskulární endoteliální růstový faktor (bevacizumab), studovány byly rovněž tyrosinkinázové inhibitory (např. sorafenib či sunitinib).

**Obr. 1: 3D tomografické zobrazení při PET/CT <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC se zvýšenou akumulací radiofarmaka v patologických lézích**



Zdroj: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Muž 65 let, generalizovaný NET neznámého origa, rozsáhlé postižení peritonea, mesenteria, metastatické postižení jater, skeletu, lymfadenopatie po obou stranách bránice, retroklavikulárně vpravo, mediastinum, parasternálně, retroperitoneálně, parailicky, inguinálně, postižení pravostranné pleury.

Mezi další účinné cílené léky patří everolimus. Terapeutickou modalitou v nukleární medicíně nově využívanou v České republice pro paliativní léčbu je (<sup>177</sup>Lu)oxodotretotid (Lutathera). Tento lék je v České republice registrován od roku 2019 (úhrada schválena od roku 2020), přičemž prvním pacientům byl podáván v prvním čtvrtletí roku 2021 ve FN UP Olomouc a FN Motol Praha a od dubna 2023 také na Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice. V zahraničí však peptidová receptorová radioterapie pomocí somatostatinových analogů patří mezi zavedené metody už od 90. let 20. století.

Během posledních desetiletí byl výzkum a vývoj soustředěn na terapii NET pomocí <sup>90</sup>Y a <sup>177</sup>Lu značených somatostatinových analogů, např. oktrototátu a oktrototidu (DOTATE a DOTATOC).

## Peptid-receptor radionuklidová terapie (PRRT)

<sup>177</sup>Lutecium se řadí mezi smíšené zářiče emitující beta a gama záření. Emisi beta částic se přeměňuje na stabilní hafnium <sup>177</sup>Hf. Poločas rozpadu je u <sup>177</sup>Lu 6,7 dne.

Indikace pacientů pro léčbu (<sup>177</sup>Lu)oxodotretotidu (Lutathera) schvaluje multidisciplinární tým složený z onkologů a lékařů nukleární medicíny.

Z indikačního hlediska se používá k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, progredujících a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů s prokázanou zvýšenou expresí somatostatinových receptorů u dospělých pacientů. Plicní karcinoid typický a atypický, popř. NET jiné než gastroenteropankreatické lokalizace jsou mimo indikační omezení PRRT v SPC a úhrady přípravku.

## Důležité aspekty a příprava před terapií

### Před léčbou

- poslední aplikace depotních analog somatostatinu by měla být nejméně 30 dní před nástupem
- krátkodobě působící Sandostatin postačí vysadit 24 h před aplikací

### Kontraindikace PRRT

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- zjištěné nebo předpokládané těhotenství nebo případy, kdy těhotenství nebylo vyloučeno
- laktace
- selhání ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min

### Léčba se nedoporučuje

- předchozí radioterapie s ozařováním z externího zdroje na více než 25 % kostní dřevě
- závažné srdeční selhání (třída III nebo IV dle klasifikace NYHA)
- selhání ledvin s clearance kreatininu < 50 ml/min
- narušená hematologická funkce: Hb < 80 g/l, trombocyty < 75x10<sup>9</sup>/l nebo leukocyty < 2x10<sup>9</sup>/l (s výjimkou lymfopenie)
- porucha funkce jater: buď celková bilirubinémie > trojnásobek horní hranice normálu nebo
- albuminémie < 30 g/l a poměr protrombinového času snížený pod 70 %
- pacienti s negativním průkazem dostatečné přítomnosti somatostatinových receptorů nebo se smíšenými viscerálními lézemi (skóre záhytu tumorem < 2 dle vizuální škály) dle zobrazovacího vyšetření somatostatinových receptorů

## Pacienti s rizikovými faktory

U pacientů s dále uvedenými komplikacemi je větší riziko rozvoje nežádoucích účinků. Doporučuje se je proto sledovat během léčby častěji. Pokud dojde k toxicitě vyžadující úpravu dávky, řídíme se SPC.

- morfologické abnormality močových cest nebo ledvin
- močová inkontinence
- mírné až středně závažné chronické onemocnění ledvin s clearance kreatininu  $\geq$  50 ml/min
- předchozí chemoterapie
- hematologická toxicita 2. a vyššího stupně (CTCAE) před léčbou (s výjimkou lymfopenie)
- metastázy v kostech
- předchozí onkologická radioterapie látkami na bázi <sup>131</sup>I nebo jiné terapie využívající otevřených zdrojů radioaktivního záření
- jiné maligní nádory v anamnéze (pokud pacient není v remisi alespoň pět let)

## <sup>177</sup>Lu)oxodotreotid (Lutathera) v klinickém podání

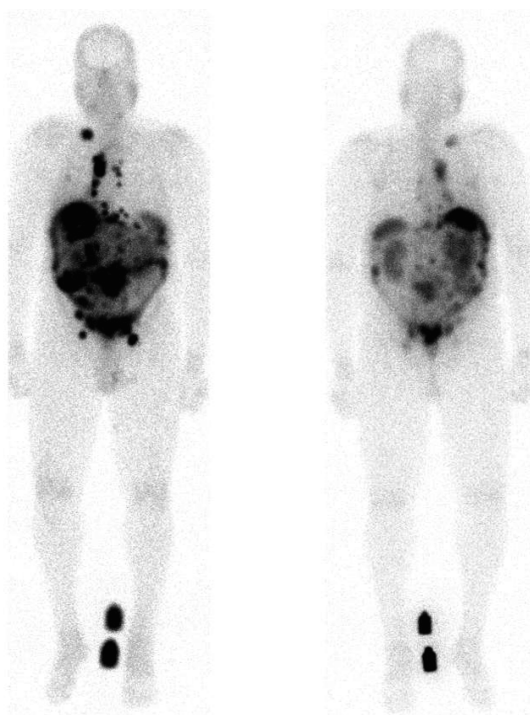
<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid je dodáván jako roztok pro infuzi/injekci o objemové aktivitě 370 MBq/ml v jednodávkovém balení. Celkový objem roztoku se pohybuje v rozmezí 20–25 ml s kalibrací na den podání 7 400 MBq (MegaBecquerel).

Aplikace terapie probíhá ve 4 cyklech s intervalem 8 týdnů, přičemž v každém cyklu je pacientovi aplikováno 7 400 MBq (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotidu. U pacienta jsou 3–4 týdny před zahájením terapie i bezprostředně před terapií provedeny odběry krve za účelem stanovení krevního obrazu, koagulace, glykemie, jaterních enzymů, bilirubinu, celkové bílkoviny, kyseliny močové, CRP, renálních parametrů. Zdravotní stav a hodnoty markerů u pacientů je tedy nezbytné sledovat před každým cyklem. V případě zhoršení některého ze sledovaných parametrů na kritickou mez může dojít k prodloužení intervalu mezi jednotlivými cykly až na 16 týdnů či redukci aplikované aktivity až na polovinu (3 700 MBq). Pokud pacient po 16 týdnech vykazuje známky trombocytopenie stupně 2 a vyššího, hematologickou toxicitu stupně 3 a vyššího (s výjimkou lymfopenie), známky renální toxicity či hepatotoxicity, musí být terapie ukončena.

## Průběh hospitalizace

Pacient je přijímán den před aplikací za účelem dostatečné přípravy, ke kontrole hydratace a přerušení užívání léčiv zvyšujících hladinu draslíku v krvi (např. antihypertenziva ze skupiny ACEi a sartany, dále kalium šetřící diuretika jako je spironolakton). Jako náhradní antihypertenziva se využívají blokátory kalciových kanálů, diuretika či centrální antihypertenziva. Pacientovi jsou v den příjmu zavedeny dva speciální žilní přístupy (minimidline) jeden do každé horní končetiny pro aplikaci radiofarmaka a důležitou premedikaci. Kromě tumoru je (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotid vychytáván především ledvinami a resorbován tubuly, proto je jako profylaxe ozaření ledvin podávána infuze fyziologického roztoku o objemu 1 l s obsahem 25 g L-lysin hydrochloridu a 25 g L-arginin hydrochloridu (přípravek LysaKare). Aplikace aminokyselin pomocí prvního žilního přístupu začíná minimálně 30 minut před aplikací radiofarmaka a trvá 4 hodiny (průtok 250 ml/h). Před podáním roztoku aminokyselin jsou rovněž pacientovi preventivně aplikována antiemetika, aby došlo k potlačení nevolnosti, a antihistaminika pro prevenci alergické reakce. Po 30 minutách od započetí podávání roztoku aminokyselin je zahájena aplikace radiofarmaka. Výrobce preferovaný způsob aplikace radiofarmaka spočívá v gravitační infuzi, který využíváme i na našem oddělení nukleární medicíny s kladnou zkušeností. Aplikace radiofarmaka má trvat 30 minut. Během podání radiofarmaka a následné hospitalizace je pacient monitorován (riziko lokální reakce, hyperkalemie či hormonální krize). Mezi nejčastější nežádoucí účinky (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotidu patří především nauzea a zvracení, snížení chuti k jídlu, celková nevěle, popřípadě únava. Dále se pak u pacientů mohou vyskytnout poruchy krve a lymfatického systému, jako je trombocytopenie, lymfopenie, anemie či pancytopenie. Závažné nežádoucí účinky (stupeň 3–4) se objevují až u 10 % pacientů. Vzácně byly hlášeny i případy vzniku premaligních a maligních novotvarů krve. Může dojít ke zhoršení jaterních funkcí – tento nežádoucí účinek stupně 3–4 je udáván u 3 % pacientů. Přestože se radiofarmakum vylučuje ledvinami, vzhledem k protektivnímu podávání aminokyselin je významná renální toxicita uváděna u < 1 % pacientů. Mohou se vyskytnout zažívací obtíže

**Obr. 2: Distribuční snímek po 24 hodinách od aplikace (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotidu (Lutathera)**



Planární snímek v přední a zadní projekci. Je patrná zvýšená akumulace radiofarmaka v metastatických lézích jako na obr. 1 při diagnostice PET/CT <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. Jedná se o stejného pacienta s rozsáhlým postižením peritonea, mesenteria, metastatické postižení jater, skeletu, lymfadenopatie po obou stranách bránice, retroklavikulárně vpravo, mediastinum, parasternálně, retroperitoneálně, paraillicky, inguinálně, postižení pravostranné pleury.

či poruchy spánku či nervového systému. Velmi vzácně může dojít k neuroendokrinní hormonální krizi z náhlého vyplavení bioaktivních produktů nebo k syndromu z nádorového rozpadu. Postterapeutický celotělový scan (obr. 2) se provádí 24 hodin po aplikaci přípravku Lutathera a je doplněn o hybridní zobrazení SPECT/low dose CT trupu k přesnějšímu posouzení patologických lézí. V intervalu mezi aplikacemi je pacient v péči ošetřujícího onkologa s kontrolami krevních testů před další aplikací přípravku Lutathera. Následně po ukončení všech cyklů terapie se v časovém odstupu doplňuje kontrolní hybridní zobrazení pomocí <sup>68</sup>Ga-DOTATOC ke zhodnocení výsledku terapie.

## Závěr

Diagnostika a léčba GEP NET se neobejde bez týmové spolupráce řady odborníků různých specializací. Peptidová receptorová radionuklidová terapie (PRRT) pomocí (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotidu (Lutathera) představuje antiproliferační a antisekční efekt léčby s cíleným vnitřním ozářením nádorových buněk a je určena pro nemocné s dobře diferencovaným (G1 a G2) neresekovatelným nebo metastazujícím tumorem gastroenteropankreatického původu (GEP NET) v progresi, u nichž byla scintigraficky prokázána přítomnost

somatostatinových receptorů. Léčba zahrnuje čtyři intravenózní aplikace 7400 MBq (<sup>177</sup>Lu)oxodotreotidu (Lutathera) v odstupu 8 týdnů. Tato vysoce sofistikovaná terapie je novou slibnou léčebnou metodou pro pacienty s GEP NET a může u nich zpomalit další progresi onemocnění a zlepšit kvalitu života zmírněním průvodních potíží při tomto specifickém nádorovém onemocnění.

## Literatura

1. Adams, S., Baum, R., Rink, T. et al. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 25, 1: 79–83, 1998.
2. Castellano, D., Capdevilla, J., Sastre, J. et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: A phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumour Group (GETNE0801). *Eur J Cancer* 49, 18: 3780–3787, 2013.
3. European Medicines Agency. Assessment report. EMA/506460/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Lutathera. International non-proprietary name: lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotide. (20. 7. 2017)
4. Huguet, I., Grossman, A. B., O'Toole, D. Changes in the epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 104, 2: 105–111, 2017.
5. Kouvaraki, M. A., Ajani, J. A., Hoff, P. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 22, 23: 4762–4771, 2004.
6. Krenning, E. P., Kooij, P. P., Bakker, W. H. et al. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [<sup>111</sup>In-DTPA-d-Phe<sup>1</sup>]-octreotide: a case history. *Ann N Y Acad Sci* 733: 496–506, 1994.
7. Kunz, P. L. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Diagnosis and classification. *Clin Adv Hematol Oncol* 13: 4–6, 2015.
8. Mitry, E., Walter, T., Baudin, E. et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – A phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 50, 18: 3107–3115, 2014.
9. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2023.
10. Sedláčková, E. Neuroendokrinní nádory v roce 2016. *Remedia* 26, 6: 552–558, 2016.
11. Sedláčková, E. Současný pohled na terapii neuroendokrinních nádorů. *Remedia* 23, Supl. 1: S28–S32, 2013.
12. Seregni, E., Maccauro, M., Chiesa, C. et al. Treatment with tandem [<sup>90</sup>Y]DOTA-TATE and [<sup>177</sup>Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41, 2: 223–230, 2014.
13. Strosberg, J. R., Fine, R. L., Choi, J. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 117, 2: 268–275, 2011.
14. Šachlová, M. Neuroendokrinní tumory trávicího traktu a možnosti jejich léčby. *Remedia* 20, 6: 364–367, 2010.
15. Vlk, M., Fialová, K., Lančová, L. et al. Lutecium oxodotreotid v léčbě neuroendokrinních tumorů. *Farmakoterapie* 18, 2: 197–206, 2022.
16. Wang, L. F., Lin, L., Wang, M. J. et al. The therapeutic efficacy of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE/DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)* 99, 10: e19304, 2020.

MUDR. PETRA NĚMČÍKOVÁ  
Oddělení nukleární medicíny  
Nemocnice České Budějovice, a.s.  
B. Němcové 585/54  
370 01 České Budějovice  
e-mail: nemcikova.petra@nemcb.cz

# Diabetes mellitus 1. typu s tyreopatií

Dana Novotná, Klára Hájková, Beáta Krejčířová

Pediatrická klinika, LF MU a FN Brno

## Souhrn

Kombinace zvýšené hladiny tyroxinu při nesuprimované hladině tyreostimulačního hormonu (TSH) u pacienta bez medikace tyreoidálními hormony je v pediatrické populaci kromě novorozeneckého období poměrně vzácná. Může být způsobena laboratorní metodikou, interferencí s některými léčivými, adenomem s autonomní produkcí tyreostimulačního hormonu nebo některými vrozenými poruchami. V naší kazuistice prezentujeme neobvyklou příčinu tohoto stavu.

## Summary

### Type 1 diabetes mellitus with thyropathy

High level of thyroxine combined with normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level is not common in children without thyroxine treatment, except for neonatal period. It can be due to laboratory interference, interaction with some drugs, adenoma with autonomous production of TSH or a congenital thyroid disorder. Our case report presents an unusual cause of this condition.

## Klíčová slova

- hypertyroxinémie
- hypertyreotropinémie
- diskordantní funkční tyreoidální testy
- diabetes mellitus
- léková interference

## Keywords

- hyperthyroxinaemia
- hyperthyrotropinaemia
- discordant thyroid function tests
- diabetes mellitus
- drug interference

## Úvod

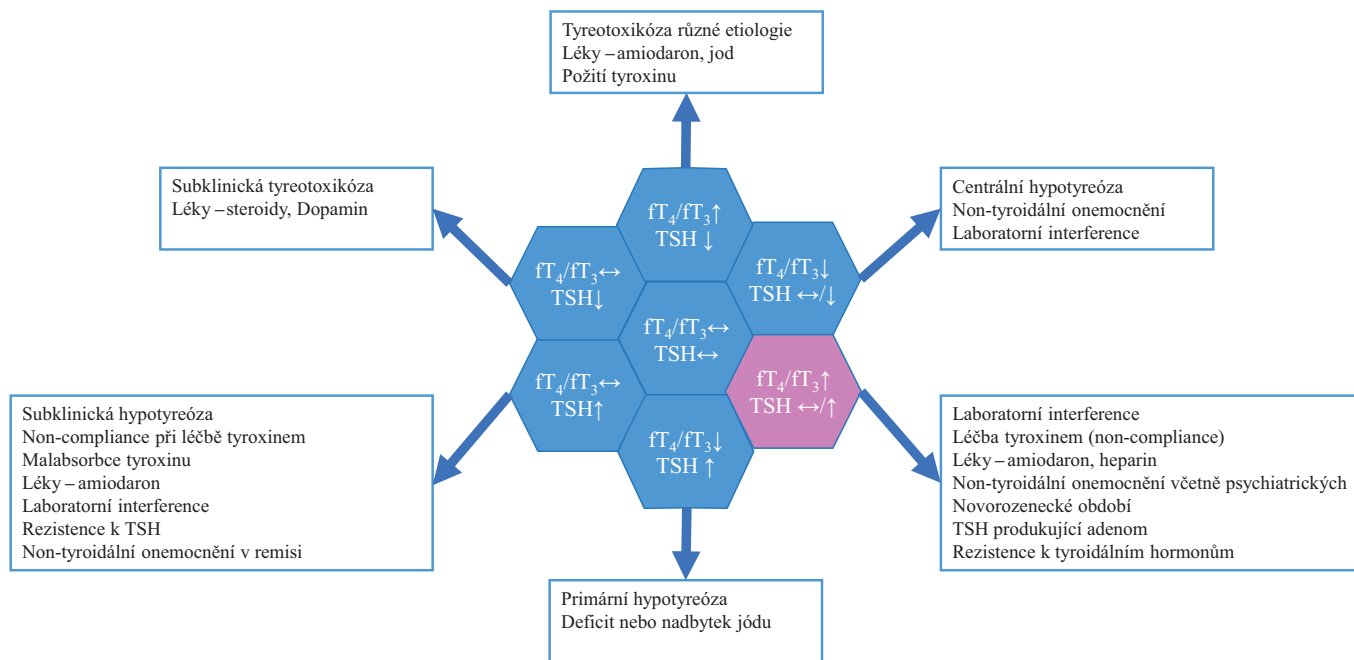
Dysfunkce štítné žlázy je nejčastějším endokrinním onemocněním i přesto, že nejméně polovina z těchto onemocnění zůstává nediodagnostikována. Některým typem tyreopatie trpí téměř 11 % evropské populace, polovina z nich však uniká diagnóze. Onemocnění se častěji vyskytuje u žen a incidence stoupá s věkem.<sup>1</sup> Činnost štítné žlázy je řízena hypotalamickým tyreotropin uvolňujícím hormonem (TRH) prostřednictvím hypofyzárního TSH. Současně je regulována i prostřednictvím negativní zpětné vazby hladinou periferních hormonů. Kromě toho mohou být hladiny hormonů štítné žlázy významně ovlivněny závažným non-tyreoidálním onemocněním. Interpretace hormonálních hladin, které neodpovídají fungující negativní zpětné vazbě, může být někdy obtížná.<sup>2</sup> Hladiny tyreoidálních funkčních testů by také měly korelovat s klinickým obrazem. Pokud tomu tak není, nebo jsou funkční laboratorní testy diskordantní, je třeba vyloučit non-tyreoidální onemocnění nebo geneticky danou či získanou interferenci se stanovením tyreoidálních hormonů či TSH. Kombinace zvýšené hladiny volného tyroxinu (fT4) při nesuprimované hladině TSH je typická pro novorozenecké období. Také v endokrinologii dospělých není úplně neobvyklým nálezem.

Nejčastější příčinou zvýšené hladiny fT4 při nesuprimovaném TSH bývá špatné načasování odběru krve u pacientů na substituční léčbě tyroxinem.<sup>3,4</sup> Správně by měl být odběr proveden před podáním léku, pokud je tyroxin podán krátce před odběrem krve, nacházíme obvykle zvýšenou hladinu fT4. Maximální koncentrace tyroxinu v séru lze detekovat asi 2,5 hodiny

po požití a jeho elevace přetrvává nejméně devět hodin. Jindy třeba non-compliantní pacient před kontrolou u lékaře bere vyšší dávku tyroxinu, než je ordinováno, ve snaze vylepšit laboratorní výsledky po předchozí nepravidelné medikaci. Méně častá je v séru pacientů například přítomnost heterofilních protilátek, které v závislosti na použité laboratorní metodice mohou vést k falešně nízkým, jindy vysokým, hladinám TSH i tyroxinu (revmatoidní faktor IgM, lidské anti-myšičí či anti-zvířecí protilátky indukované infekcí nebo léčbou monoklonální protilátkou nebo přítomnost endogenních protilátek proti tyroxinu). U dospělých, kteří často užívají kombinovanou medikaci při polymorbiditě, se kombinace zvýšení hladiny fT4 při nesuprimovaném TSH může vyskytovat častěji. Některé léky mohou ovlivňovat stanovení hladiny tyreoidálních hormonů jak in vivo blokadou konverze tyroxinu na trijodtyronin (amiodaron, vysoké dávky kortikoidů, lithium, propranolol), tak in vitro. Například heparin podaný intravenózně falešně zvýší hladinu fT4 i trijodtyroninu jejich odštěpením z tyreoglobulinu. Celková hladina hormonů bývá v tomto případě v normě.<sup>3-6</sup> Po vyloučení nejčastějších příčin výše uvedeného laboratorního obrazu zůstávají v diferenciální diagnóze vzácnější vrozené stavy nebo adenom hypofýzy s autonomní produkcí TSH.

**Familiární dysalbuminická hypertyroxinémie** je poměrně vzácná, autozomálně dominantně dědičná jednotka, způsobená mutací genu pro albumin, který má změněné vlastnosti a abnormálně silnou afinitu k jodotyroninům. Při měření hladiny celkového tyroxinu dostáváme vysoké hodnoty, ale hladina volných hormonů i TSH je v normě. Poruchu lze diagnostikovat genetickým vyšetřením.<sup>7</sup> Vzácnou příčinou může být

Obr. 1: Diferenciální diagnostika poruch štítné žlázy (upraveno dle Gurnell et al.)<sup>3</sup>



vrozená **porucha dejodázy I. typu**, která je příčinou snížení konverze T4 na T3 a tím zvyšuje hladinu fT4. Poruchu funkce této dejodázy může způsobit také těžký deficit selenu. **Rezistence vůči tyreoidálním hormonům** je autozomálně dominantní nebo recesivní geneticky dané onemocnění způsobené mutací genu pro receptor pro tyreoidální hormony (THR). Mutace genu THR-β je klinicky velmi pestrá skupina onemocnění, charakterizovaná sníženou odpovědí tkání k účinkům tyreoidálních hormonů. Důsledkem je jejich zvýšená hladina při současně vyšší hladině TSH, většinou bez klinických projevů hyperfunkce štítné žlázy.<sup>8</sup>

Nejzávažnější příčinou může být **adenom** s autonomní produkcí TSH, vyskytující se v populaci s prevalencí 1/1 000 000; v dětské populaci se vyskytuje zcela raritně.<sup>5</sup> Pro tuto diagnózu svědčí kromě nálezu na magnetické rezonanci hypofýzy také zvýšená hladina pituitárního glykoproteinu alfa podjednotka nebo poměru alfa podjednotka/TSH a vyšší hladina sex hormone binding proteinu.

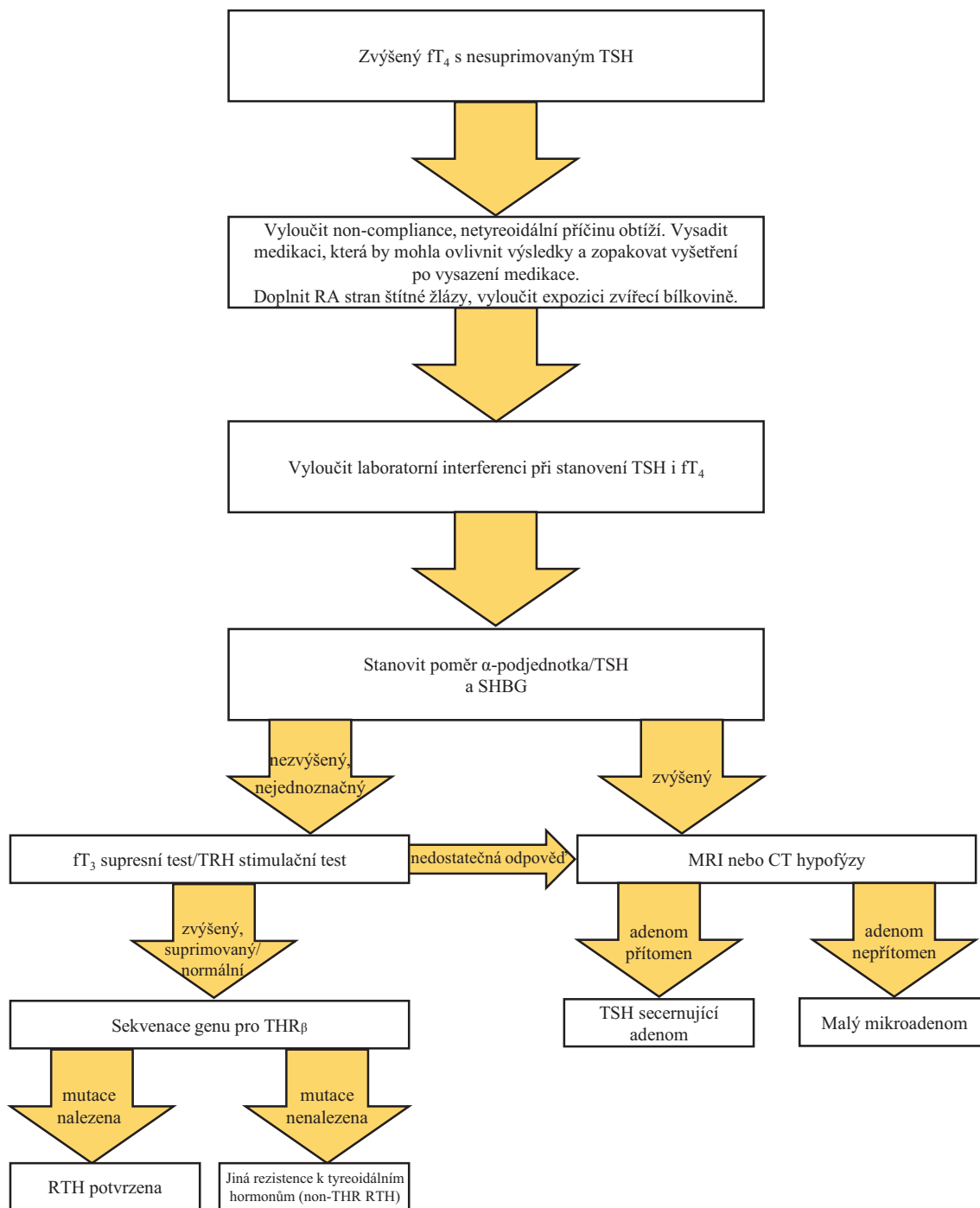
## Kazuistika

Popisujeme případ šestnáctiletého chlapce s diabetes mellitus 1. typu, u kterého v průběhu sledování došlo k rozvoji neobvyklého typu hraniční tyreopatie. Rodinná anamnéza byla bez pozoruhodností, nikdo z příbuzných se neléčí s onemocněním štítné žlázy. Narodil se jako zdravý novorozenec z druhé nekomplikované gravidity, poporodní adaptace byla fyziologická, nebyl závažně nemocen. Ve 12,5 letech došlo ke klasické manifestaci diabetes mellitus 1. typu s obrazem diabetické ketoacidózy. Po nastavení inzulinoterapie byl sledován ve spádové diabetologické poradně, ale po ukončení její činnosti přešel ve 14 letech do péče naší diabetologické ambulance. Kompenzace diabetu byla dlouhodobě slušná – HbA<sub>1c</sub> měl po celou dobu kolem 52 mmol/mol, hladiny fT4, TSH byly v normě, protilátky proti strukturám štítné žlázy byly negativní, celiakii ani jiné další autoimunitní onemocnění neměl. V 16,5 letech musel podstoupit ortopedickou operaci levého

Tab. 1: Vývoj laboratorních hodnot

	Vstupní	červen 2022	červenec 2022	srpen 2022	září 2022	Norma
TSH (mU/l)	2,24	3,5	7,7	1,62	1,74	0,27–4,2
fT4 (pmol/l)	24,8	31,2	30,3	28,2	22,8	12–22
fT3 (pmol/l)			5,92			3–6,8
aTg (kU/l)	14,2					0–115
aTPO (kU/l)	11,2					0–34
TRAK (U/l)			1,31			0–1,53

Obr. 2: Diferenciální diagnostika zvýšeného T3 a T4 (upraveno dle Mok et al.)<sup>2</sup>



kolene pro M. Osgood-Schlatter. Operace proběhla úspěšně, ale po třech měsících při pravidelné ambulantní kontrole byla zachycena vyšší hladina volného tyroxinu při současně normální hladině TSH. Klinicky vůbec nejevil známky hyperfunkce štítné žlázy. Proto jsme s odstupem jednoho měsíce provedli kontrolní odběry, které byly měřeny ve dvou různých laboratořích různou laboratorní metodikou.

Vzhledem k tomu, že chlapec nebyl léčen tyroxinem, zvažovali jsme zpočátku laboratorní interferenci, která byla vylou-

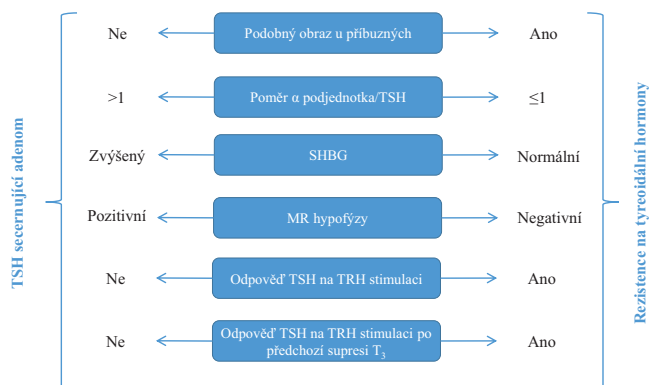
**SCHLATTER CARL B.** (1865–1934) – švýcarský chirurg, profesor chirurgie v Curychu. Byl Billrothovým žákem ve Vídni, později se věnoval hlavně traumatologii. V letech 1914–1915 pracoval v německých zajateckých táborech a ve stuttgartské vojenské nemocnici. Aseptickou nekrózu popsal až několik let po Osgoodovi, v německé literatuře je však v jejím názvu uváděn na prvním místě. (zdroj informací: archiv redakce)

**OSGOOD ROBERT BAYLEY** (1873–1956) – americký ortoped a chirurg, přednosta ortopedické kliniky na Harvard Medical School. Aseptickou nekrózu popsal v r. 1903. Patří k tvůrcům ortopedie jako samostatného oboru. (zdroj informací: archiv redakce)

Tab. 2: Léčitelova medikace

Název léku	ráno	poledne	večer	čas a způsob podání	zbylé léčivo
<b>prednison</b>	1/4	0	0	26 dní	0
Vermox (mebendazol)	2	0	2	3 dny	0
Prokanazol (itrakonazol)	0	0	1		0
terbinafin	1	0	0		13
levamizol	0	0	1	3 dny před spaním	0
Analergin (cetirizin)	1	0	0		6
pyridoxin B6	2	2	2		0
NO-SPA (drotaverin)	1	1	1	15 minut před jídlem	0
Cholagol	12 kapek	12 kapek	12 kapek	před jídlem	1 a 1/4 lahvičky
<b>Euthyrox (levothyroxin)</b>	1/4	0	1/4	3/4 – 1 h po jídu	11
Buscopan (butylskopolamin)	1	1	1	před jídlem	11
repaglinid	4	4	4	před jídlem	
<b>Jód</b>	1 PL	0	1 PL	před užitím protřepat	3/4 lahvičky
Selen	1	0	1		36
Zinek	1	0	1		41
Měď	0	1	0		0
Magnézium	1	1	1	2 h po jíde	49
Coral-Mine (minerály)				1 sáček do 1,5 l vody	
ActiVin	1	1	1		0
Silver Max (koloidní stříbro)	1	0	1	kloktat, spolknout	
Asimilátor	1	1	1	před jídlem	83
Aloe	30 ml	30 ml	30 ml		1 a 1/2 balení
Zinzino BalanceOil (rybí tuk)			21 ml		2 lahvičky
Kaldyum	0	0	1	10 dní	49
Stadapyrin (kyselina acetylsalicylová)	0	0	1		3
Aldazol	2	0	0	3 dny	0
Carnitin	2	2	2		32
Sporanox (itrakonazol)	0	0	1		0
Protivity				s hlavním jídlem	
Echynacea (Dr. Theis)				3 balení	2 a 3/4 lahvičky
Trinidazol (ornidazol)	0	1	0		0
Isoprinosone				4x denně po 6 h	0
Hepazak+jantar	0	0	1		

**Obř. 3: Diferenciální diagnostika TRH a adenomu s hypersekrecí TSH (upraveno dle Jiskra)<sup>9</sup>**



čena dvoustupňovou analýzou v jiné laboratoři. Dále byla zvažována mírná forma rezistence vůči tyroxinu, proti které však svědčí normální tyreoidální parametry z vyšetření při zahájení sledování a negativní anamnéza. Kontrolní odběry tedy vzbudily podezření na autonomní nadprodukcí TSH.

Pozvali jsme chlapce k došetření, včetně provedení NMR hypotalamu a hypofýzy. Prostřednictvím matky jsme vznesli dotaz na stomatologa, zda chlapcova fixní rovnátka jsou z neferomagnetického materiálu, nebo zda je bude třeba před zobrazovacím vyšetřením sundat. V té chvíli však maminka přiznala, že se s diagnózou diabetes mellitus 1. typu a doživotní inzulinoterapií a monitoringem glykemií nemohla vyrovnat, a proto navštívila věhlasného léčitele, který jí vysvětlil, že chlapec vůbec nemá diabetes mellitus 1. typu, pro který je léčen inzulinem, ale zvláštní formu diabetu, která je způsobena „spazmem vývodů“ a proto lze syna vyléčit tabletkami, které on vydá. Léčitel doporučil směsici léků, která zahrnovala antiparazitika, antimykotika, spasmolytika, imunomodulátory, ale i prednison, jód a levothyroxin, které mohly tyreoidální parametry ovlivnit. Po vysazení této „medikace“ došlo během měsíce k normalizaci hormonálních hladin. Kompenzace diabetu zůstávala i při léčitelově medikaci uspokojivá, takže je vidět, že léčbu inzulinem nepřerušili.

## Diskuse

V diferenciální diagnostice zvýšené hladiny fT4 i TSH jsme již na základě anamnézy podle historické normální hladiny TSH a fT4 mohli vyloučit vrozené poruchy, medikací tyroxinem a jinou lékovou interferencí a interference laboratorní byla vyloučena paralelním stanovením hladin. Pokud bychom však tuto informaci neměli, museli bychom nechat vyšetřit tyreoidální parametry u rodičů a doplnit další laboratorní vyšetření (SHBG a  $\alpha$  podjednotka). Po vyšetření druhého vzorku hormonálních hladin dvěma různými laboratorními metodikami byla nepravděpodobná možnost laboratorní interference. Prakticky vše ukazovalo na autonomní produkci TSH v adenomu hypofýzy.

V našem případě nakonec ještě před zobrazením hypofýzy pomohla etiologii vyřešit informace matky, sdělená ošetřující

lékařce na základě získané důvěry mezi matkou a ošetřující lékařkou. Svoji roli možná hrála i obava z možných finančních nákladů, pokud by bylo nutno manipulovat s fixními rovnátky. Naštěstí byla léčba uvedenou kombinací medikamentů (díky tomu, že změnila hladinu tyreoidálních funkčních testů, které jsou u diabetiků pravidelně sledovány) včas odhalena a přerušena ještě před rozvojem eventuální hepato- nebo nefrotoxicity. Na alteraci tyreoidálních testů se mohl podílet prednison, který blokuje dejodaci T4 na T3 a může tím navýšit hladinu tyroxinu, jod, jenž může podle užitého množství, které v rozpisu nebylo specifikováno, působit jak hypofunkci, tak i hyperfunkci štítnice, a samozřejmě levothyroxin, který zvyšuje hladinu fT4 současně se supresí TSH.

## Závěr

Kazuistika potvrzuje, že v případě diskordantních hodnot tyreoidálních funkčních testů, které navíc neodpovídají klinickému stavu, je třeba pátrat po příčině tohoto nesouladu. Současně je třeba zdůraznit důležitost psychologické podpory jak dítěte s nově diagnostikovaným diabetem, tak i jeho rodičů a pomoci jim akceptovat tuto diagnózu. Pro všechny zúčastněné strany je velmi cenné vytvoření prostředí důvěry mezi pacientem a jeho rodiči a ošetřujícím lékařem.

## Literatura

- Garmendia Madariaga, A., Santos Palacios, S., Guillén-Grima, F., Galofré, J. C. Thyroid dysfunction epidemiology: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99, 3: 923–931, 2014.
- Mok, S. F., Loh, T. P., Venkatesh, B., Deepak, D. S. Elevated free thyroxine and non-suppressed thyrotropin. *BMJ case reports*, 2013. (online: <https://casereports.bmj.com>)
- Gurnell, M., Halsall, D. J., Chatterjee, V. K. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 74, 6: 673–678, 2011.
- Soh, S. B., Aw, T. C. Laboratory testing in thyroid conditions – Pitfalls and clinical utility. *Ann Lab Med* 39, 1: 3–14, 2019.
- Timmons, J. G., Mukhopadhyay, B. Hyperthyroxinemia with a non-suppressed TSH: how to confidently reach a diagnosis in this clinical conundrum. *Hormones (Athens)* 19, 3: 311–315, 2020.
- Koulouri, O., Gurnell, M. How to interpret thyroid function tests. *Clin Med (Lond)* 13, 3: 282–286, 2013.
- Ting, M. J. M., Zhang, R., Lim, E. M. et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia as a cause for discordant thyroid function tests. *J Endocr Soc* 5, 4: bvab012, 2021.
- Sun, H., Cao, L., Zheng, R. et al. Update on resistance to thyroid hormone syndrome. *Ital J Pediatr* 46, 1: 168, 2020.
- Jiskra, J., Límanová, Z. Rezistence na tyreoidální hormony. *Čas lék čes* 153, 3: 137–141, 2014.

MUDR. DANA NOVOTNÁ, PH.D.  
Pediatriká klinika  
FN Brno  
Černopolní 9  
613 00 Brno

# Maligní inzulinom – případ pacientky s MEN 1 syndromem

Barbora Havlínová<sup>1</sup>, Eva Hovorková<sup>2</sup>, Jan Čáp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

## Souhrn

Uvádíme kazuistiku mladé ženy s familiární mutací pro MEN 1 syndrom, která byla indikována k léčbě pasireotidem. Maligní inzulinom s neobvyklou expresí somatostatinových receptorů se projevil metastázami v játrech.

## Summary

### Metastatic insulinoma – a case report of a patient with MEN 1 syndrome

We present a case report of a young woman with a familial mutation in the MEN 1 syndrome gene, who was indicated for treatment with pasireotide. Malignant insulinoma with unusual expression of somatostatin receptors was manifested by metastases in the liver.

## Klíčová slova

- syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie
- neuroendokrinní tumory
- spontánní hypoglykemie
- somatostatinové receptory

## Keywords

- multiple endocrine neoplasia syndrome
- neuroendocrine tumours
- spontaneous hypoglycaemia
- somatostatin receptors

## Úvod

Inzulinom jako součást syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie typu 1 (MEN 1) je po gastrinomem druhým nejčastějším (10–30 %) funkčním nádorem z ostrůvkových buněk pankreatu.

MEN 1 je heterogenní, autosomálně dominantně dědičné onemocnění s příčinnou mutací v tumor supresorovém genu meninu (gen *MEN1*), který je kódován na chromozomu 11q13. Pouze zřídka se může jednat o de novo mutaci. Prevalence MEN 1 syndromu se udává 2 případy na 100 tisíc obyvatel.<sup>1</sup> Průměrný věk nástupu onemocnění se pohybuje mezi 20–25 lety bez rozdílu mezi pohlavími.

Klinická diagnóza MEN 1 je stanovena na základě přítomnosti 2 a/nebo více tumorů pro syndrom typických, tj. adenomy příštítných tělísek, gastroenteropankreatické neuroendokrinní tumory (NET), adenomy hypofýzy. Genetické vyšetření (průkaz patogenní varianty genu *MEN1*) provádíme u jedinců s typickým fenotypem (minimálně dva typické nádory), dále při vysokém podezření na MEN 1 (klinická manifestace před 30. rokem věku), také u prvostupňových příbuzných jedinců s geneticky prokázaným MEN 1 syndromem.<sup>2,3</sup>

## Kazuistika

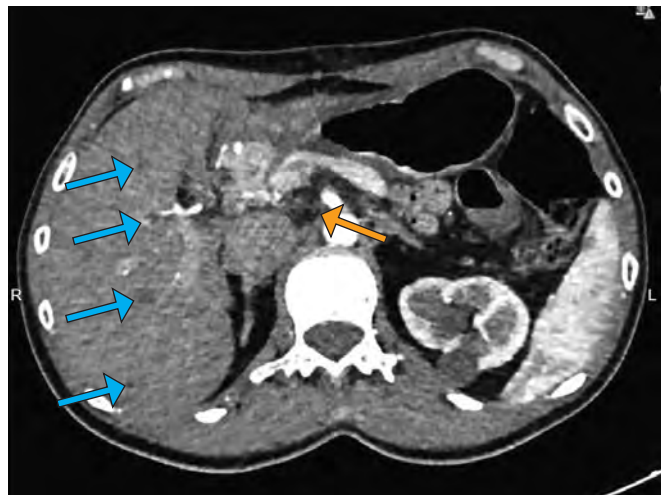
V naší kazuistice 56leté ženy se syndrom MEN 1 klinicky manifestoval primární hyperparatyreózou a hyperprolaktinemií v jejích 24 letech. Genetickým vyšetřením byla potvrzena ro-

dinná mutace na straně otce. Pacientka třikrát podstoupila operaci hyperplastických příštítných tělísek a přechodně byla úspěšně léčena agonisty dopaminu. Po prvním těhotenství se spontánně objevovala symptomatická hypoglykemie bez poruch vědomí (opakovaně hodnoty mezi 2,3–3 mmol/l). Z tohoto důvodu a při současném nálezů mnohočetných ložisek inzulinomu (velikost do 20 mm v průměru) na CT pankreatu (nativní a dynamické CT po podání kontrastní látky, CT angiografie) byla provedena resekce 2/3 pankreatu.

Následovala dlouhá remise, až v jejích 40 letech se znovu projeví příznaky hypoglykemie kvůli recidivě inzulinomu o velikosti 45×35×28 mm v hlavě pankreatu. Po jeho chirurgické enukleaci, se příznaky hypoglykemie zlepšily. Reoperaci však komplikoval vznik pankreatické píštěle a subileu. Současně CT břicha nově objevilo vícečetná drobná hypoechogenní ložiska ve steatotických játrech (obr. 1), která jsme dále sledovali na pravidelných ultrazvukových vyšetřeních. Kolem jejího 53. roku začalo progredovat největší ložisko v segmentu VI, po jednom roce se zvětšilo z velikosti 25 mm na 30 mm v průměru. Klinické obtíže, zejména stavy slabosti, pocení, třes rukou a typické vymizení po jídle opět souvisely s hypoglykemií.

K ozřejmění etiologie nálezů byla provedena pod kontrolou ultrazvukem cílená biopsie největšího ložiska v pravém laloku jater. Histologické vyšetření potvrdilo neuroendokrinní tumor grade 1 (NET G1) a metastázy inzulinomu. Obrázek 2A představuje histologický vzorek v přehledném mikroskopickém zobrazení, kde je nepostižená jaterní tkáň okrajově zachycena vlevo dole, zbytek je tvořen dobře diferencovaným metastatickým

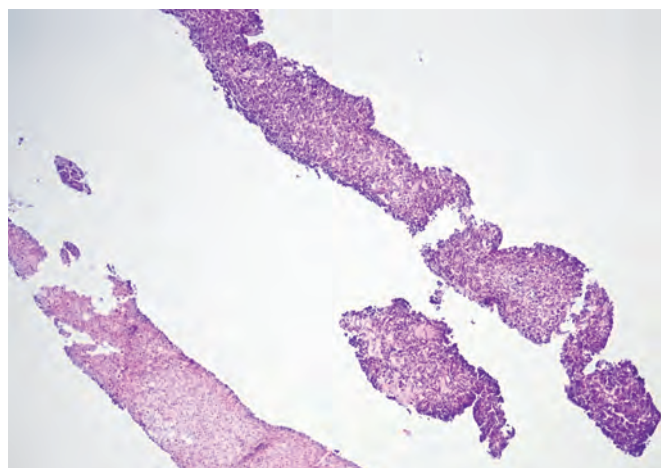
**Obr. 1:** CT břicha po podání kontrastní látky, příčný řez **Vícečetná ložiska** (malé hypoechoгенní formace) ve steatotických játrech (označeno modrými šipkami). **Pseudocysta hlavy pankreatu** o velikosti 40 × 40 × 60 mm (označeno oranžovou šipkou).



Zdroj: Nemocniční informační systém FN HK, archiv histologických preparátů  
Fingerlandova ústavu patologie FN HK

NET G1 jater. V detailu dále ukazuje obrázek 2B pouze jaterní parenchym prostoupený NET. Imunohistochemicky jsme našli granulózní pozitivitu v průřezu cytokeratinu, buňky vykazovaly expresi chromograninu a synaptophysinu, parciálně byl nehomogenně pozitivní transkripční faktor a marker diferenciace INSM1 (insulinoma associated protein 1). Proliferační antigen Ki67 byl v limitech malých vzorků pozitivní v hot spot do 3 % buněk. Doplnili jsme vyšetření somatostatinových receptorů (SSTRs), které odhalilo pozitivitu (90 % buněk, 2–3+) somatostatinových receptorů typu 5 (SSTRs-5) (obr. 3A, 3B). V porovnání s tímto nálezem předcházející celotělová scintigrafie po podání <sup>111</sup>In-pentetreotidu (OctreoScan) nezachytila expresi SSTRs v jaterních ložiscích. Laboratorně byl detekován

**Obr. 2A:** Proužky jaterní tkáně v přehledném mikroskopickém zobrazení, barvení hematoxylinem eosinem **Normální jaterní parenchym** je zachycen vlevo dole, **infiltrace tkáně NET** v pravé horní polovině preparátu.



chromogranin A opakovaně v rozmezí 40–60 µg/l, jednou nejvýše stoupl na 98 µg/l (norma v naší laboratoři 0–101,9 µg/l), hladiny inzulinu a C-peptidu nikdy nepřekročily horní hranici normy.

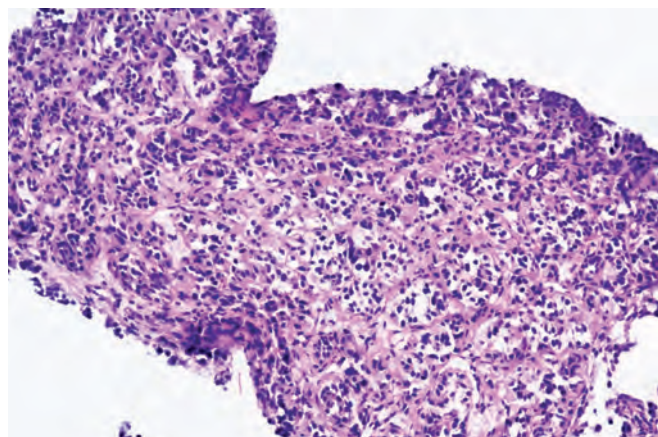
Nakonec pacientka podstoupila mikrovlnnou ablacii (MWA) největšího jaterního ložiska – provedeno v ablační zóně 40×35 mm pod CT kontrolou jehlou Solero (140 mm). Klinické obtíže vymizely při normalizaci glykemie krátce po zákroku. Následně jsme vzhledem k expresi SSTRs-5 indikovali cílenou terapii pasireotidem k potlačení antisekrečního a antiproliferačního účinku neuroendokrinního nádoru.

## Diskuse

U řady endokrinních poruch je známa genetická příčina, ale klinické projevy mohou být variabilní. MEN syndrom je autosomálně dědičný s vysokou penetrací, který charakterizuje postižení více žláz současně, ale začíná onemocněním jedné. Jedná se o heterogenní skupinu syndromů (typy 1–5) či sbírku nádorů. V rodině se vyskytují rodinné mutace s variabilní expresivitou, tzn. že se nemusí shodně projevovat, klinický projev u každého v jinou dobu ale i postižením jiného orgánu (slabá korelace genotypu s fenotypem). MEN 1 obvykle začíná primární hyperparatyreózou, následuje postižení pankreatu a hypofýzy (oproti tomu podobný MEN 4, ve kterém je typicky nejčastější adenom hypofýzy a poté až adenom příštítných tělísek). Přestože jde o monogenní onemocnění, navíc se podílejí další geny daného člověka a jiné vlivy organismu, mutace kdekoli v organismu, nebo také mutace de novo (např. ztráta alely), proto se nemusí v rodině opakovat. Cílem diagnostiky je co nejčasnější záchyt MEN 1 k naplánování léčby a zlepšení její úspěšnosti.

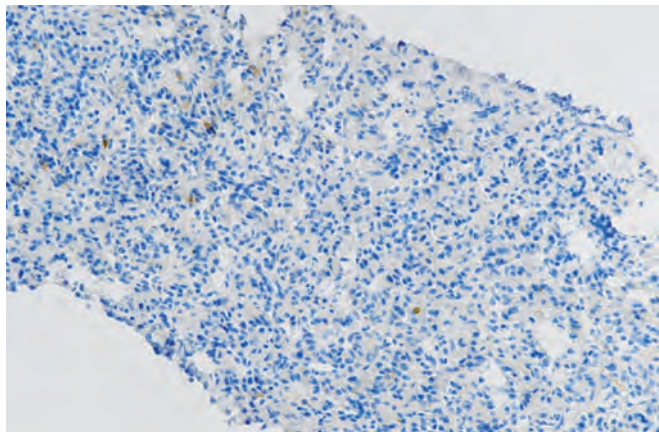
Pankreas standardně zobrazujeme pomocí CT či MR. K diagnostice s možností cytologického a histologického vyšetření je potřeba provést endo(ultra)sonografii (EUS), která má 94%

**Obr. 2B:** Dobře diferencovaný metastatický NET G1 jater Detailní mikroskopický pohled ukazuje nádorové buňky v malých solidně alveolárních a trabekulárních formacích, relativně uniformní drobná ovoidní jádra bez jadérek, ojediněle zastižena mitóza (méně než 1 mitóza na 10 HPF).

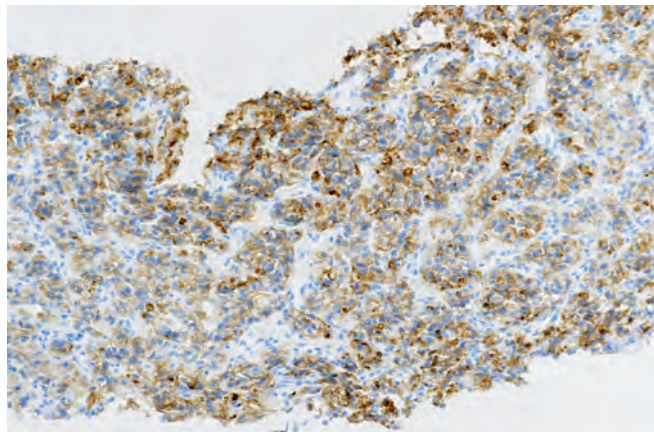


Zdroj: Nemocniční informační systém FN HK, archiv histologických preparátů  
Fingerlandova ústavu patologie FN HK

**Obr. 3A: Imunohistochemické vyšetření exprese somatostatinových receptorů v játrech (SSTR2 negativní)**



**Obr. 3B: Imunohistochemické vyšetření exprese somatostatinových receptorů v játrech (SSTR5 pozitivní – hnědě)**



Zdroj: Nemočnický informační systém FN HK, archiv histologických preparátů  
Fingerlandova ústavu patologie FN HK

senzitivitu pro NET (výjimkou je kauda pankreatu, kde slouží pouze jako orientační vyšetření). Ze scintigrafických metod je pro průkaz inzulinomu nejlepší  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC PET/CT vzhledem k 96% senzitivitě a 93% specifitě. Oproti tomu OctreoScan dosahuje 86% senzitivity a pouze 50% specifity.<sup>4</sup> Výťažnost  $^{18}\text{F}$ -FDG PET závisí na biologické povaze tumoru.<sup>5</sup>

V diagnostice inzulinomu se stále ještě uplatňuje 72 hodin trvající test hladověním, v němž se snažíme dosáhnout hypoglykemie a objektivizovat vysokou hladinu inzulinu a C-peptidu.

Při širší diagnostice funkčních tumorů sledujeme v krvi změny hladin vápníku, fosfátu, parathormonu (příštítná tělíska), inzulinu, gastrinu, C-peptidu, glykemie (pankreas), změny hladin prolaktinu, adrenokortikotropního hormonu, inzulinu podobnému růstovému faktoru (IGF-I), somatotropinu (hypofýza), reninu, aldosteronu, kortizolu (nadledviny). Mezi nespecifické biomarkery patří nejčastěji vyšetřovaný chromogranin A (posouzení léčebné odpovědi).<sup>5</sup> Dále neuron-specifická enoláza, jejíž zvýšená hladina koreluje s velikostí karcinoidního nádoru.<sup>6</sup>

Léčba MEN 1 syndromu zahrnuje radikální operační odstranění tumorů a farmakoterapii hormonální nadprodukce.<sup>3</sup> Resekce pankreatu je indikována u pacientů s inzulinomem a gastrinomem, dále také u afunkčních NET pankreatu o velikosti nad 20 mm (G1, G2). Chirurgická léčba není vhodná pro nemocné s funkčním NET pankreatu s mnohočetnými metastázami, u nichž operací nelze odstranit alespoň 70–90 % hormonálně aktivní tkáně, a pacienty s afunkčním NET s mnohočetnými jaterními metastázami. Pozitivní využití může mít mikrovlnná či radiofrekvenční ablace.<sup>5</sup>

## Závěr

V uvedené kazuistice u pacientky došlo k recidivě maligního inzulinomu 28 let po diagnóze MEN 1 syndromu. Nádor silně exprimoval receptory SSTR-5 na jaterních metastázách, ale žádné SSTR-2, což je vzácné. Indikována byla cílenou terapií pasireotidem.

## Literatura

1. Kamilaris, C. D. C., Stratakis, C. A. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10: 339, 2019.
2. Thakker, R. V., Newey, P. J., Walls, G. V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 97, 9: 2990–3011, 2012.
3. Bendlová, B., Dvořáková, Š., Václavíková, E., Vlček, P. Mnohočetná endokrinní neoplazie typ 2 – syndrom MEN 2. *Klin Onkol* 22, Supl.: 28–31, 2009.
4. Bencsiková, B., Řehák, Z., Budinský, M. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC PET/CT vyšetření u pacienta s gastroenteropankreatickým neuroendokrinním nádorem – první vyšetření v České republice. *Klin Onkol* 32, 5: 390–392, 2019.
5. Starý, K. Novinky v diagnostice a léčbě MEN1. *Vnitř Lék* 61, 10: 896–899, 2016.
6. Barkmanová, J. Karcinoidy. *Onkologie* 3, 6: 336–342, 2009.

MUDR. BARBORA HAVLÍNOVÁ  
IV. interní hematologická klinika  
Fakultní nemocnice Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové