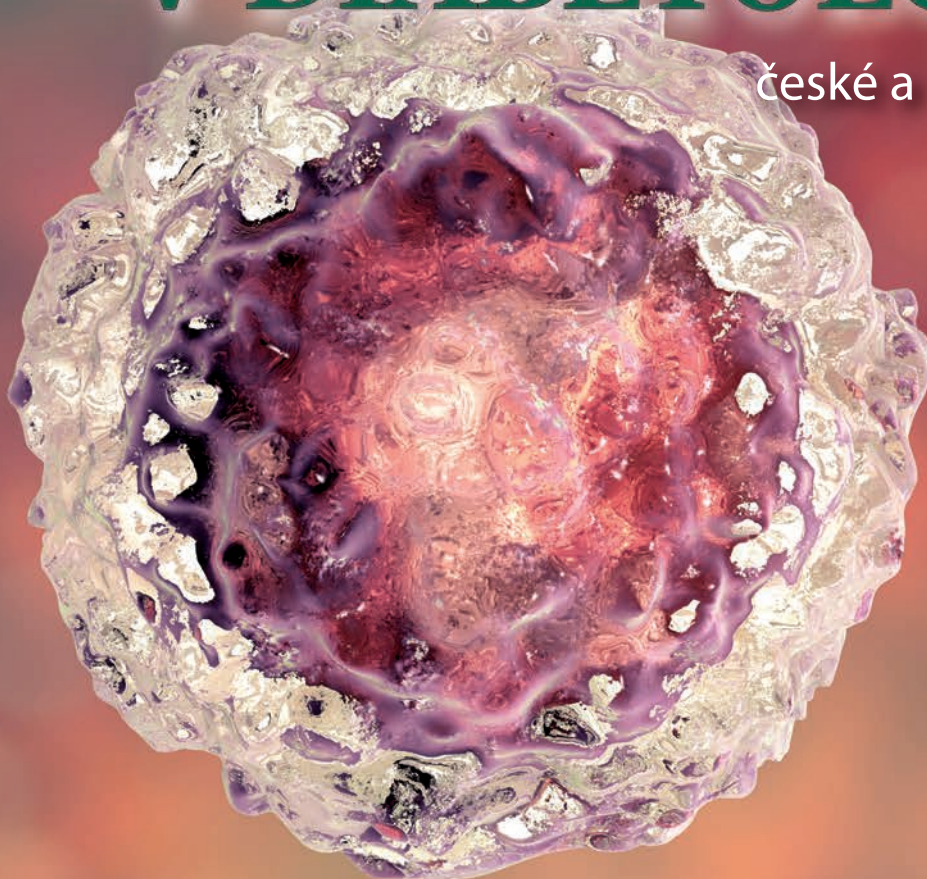


# KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české a slovenské vydání



Číslo 4

Ročník 16

2018





## *Kus duše máme ve střevech*

Domnívám se, že životní příběh Ignáce Filipa Semmelweise zná většina lékařů, ale pro laickou veřejnost je to dnes už jen polozapomenutá historická osobnost. Ale třeba se mýlím. Třeba lidé, kteří procházejí v Budapešti kolem lékařské univerzity nesoucí dnes jeho jméno, dobře vědí, o čem byl boj vedený Ignácem Semmelweisem.

Filip Ignác Semmelweis si povšiml, že úmrtní na horečku omladnic je výrazně vyšší na oddělení, kde působí lékaři, oproti těm, kde působí jen porodní báby. Vyvodil správný závěr, že na vině je hygiena lékařů a mediků, kteří bez obav vyšetřovali budoucí rodičky po návštěvě pitevnů, aniž by si dezinfikovali ruce a vyměnili oděv. Zavedením prostých hygienických opatření (mytí rukou chlorovým vápnem) na svém oddělení ve Vídeňské všeobecné nemocnici dosáhl řádového poklesu úmrtnosti. Totéž pak zopakoval v Budapešti.

Měl svou pravdu, ale prosazoval ji značně nediplomaticky a popudlivě. Za svého života se, navzdory fascinujícím výsledkům jím zavedených postupů na úmrtnost rodiček, nedočkal uznání kolegů a zavedení svých postupů v širším měřítku. Zemřel opuštěn a odmítnut v ústavu pro choromyslné. Nezemřel sám, díky nepřijetí jeho objevu zemřely zbytečně ještě tisíce žen. Uznání došel až v budoucnu, po objevech Louise Pasteura.

Příběh F. I. Semmelweise je pro mne ale také příběhem o nepokoře. Nepokoře Semmelweisových kolegů, zavedených lékařů a renomovaných vědců, vzdělanců a jistě i lidumilů, kteří v Semmelweisově podání nebyli ochotni nebo schopni najít pravdu, která mohla zachránit životy. A to je příběh starý jako lidstvo samo. Najdeme jej v bibli, najdeme jej ve svých vlastních životech.

Přiznám se, že mne fascinuje věda. Už od malička, i proto jsem studoval biologii. Věda hledá příčiny, dokládá důkazy a souvislosti. Dnes k tomu má obrovské možnosti. Vědecké metody, materiální i metodologické, v oblasti přírodních věd, včetně medicíny, dosáhly možností, které nepřestávám pozorovat s úžasem. A vždy znovu dostávám důkazy o tom, jak důležitá je pro vědu pokora. Ochota naslouchat, mít úctu k tradici, vnímat své tělo... – dosaďte aspekt či definici pokory, jak potřebujete, vždy bude platit.

Karolína Hlavatá ve svém článku o mikrobiotě cituje prof. Cyrila Höschla: „máme kus duše ve střevech“. Vychází z poznání, že gastrointestinální trakt je schopen komunikovat s naším mozkem i cestou mikrobiálních metabolických procesů a narušení symbiózy mikrobity ve střevech může ve výsledku vést k poruchám nálad a neuropsychickým poruchám, jako jsou deprese či schizofrenie... Ostatně dnes již víme, že počet bakterií obsažených v našem těle je významně vyšší, než počet buněk našeho těla a střevní mikrobiom obsahuje 100× více genů než lidský genom. I to, že tuková tkáň je endokrinně vysoce aktivní částí našeho těla. Jak razantně jiný pohled na lidské tělo než v době, kdy jsem studoval!

Řada zdánlivě šarlatánských (nebo tradičních, chcete-li) postupů našich babiček tak dnes nachází oporu v tvrdých faktech vědeckých výzkumů – těch nejmodernějších. Totéž se týká nemedicínských a alternativních postupů, pohybu, psychosociálních vazeb a dalších. A důležitým imperativem vědy je mimo jiné s pokorou jim naslouchat a hledat, jak zapadají do toho, co víme z vědeckého výzkumu.

Jak to vidíte Vy?

S přáním hezkého podzimu



Karel Vízner  
šéfredaktor

<b>Editorial</b> .....	1
<b>David Neumann</b> <b>Ambulantní zahájení léčby diabetu 1. typu čtyřletého chlapce flexibilním inzulínovým režimem</b> .....	7
<i>Novinky z farmakoterapie</i> <b>Duální inhibitory GLP-1 a GIP receptorů osvědčují vysokou potenci</b> .....	13
<b>Barbora Doležalová</b> <b>Postavení IDegLira v doporučeném postupu ADA/EASD 2018 pro management diabetu 2. typu</b> .....	14
<i>Aktualita z klinických studií</i> <b>Nové analýzy studie ELIXA</b> .....	16
<i>Aktualita z klinických studií</i> <b>Efektivita empagliflozinu u diabetiků 1. typu léčených inzulínem</b> .....	17
<b>Zuzana Kubíková</b> <b>Léčba kombinací s fixním poměrem bazálního inzulínu a krátce působícího GLP-1 receptorového agonisty – v jednoduchosti je krása</b> .....	19
<i>Studie z reálné klinické praxe</i> <b>Karel Vízner</b> <b>Důkazy o kardiovaskulární bezpečnosti vildagliptinu v reálné klinické praxi</b> .....	21
<i>Zaznamenali jsme pro vás – aktuálně z DM2T.cz</i> <b>Denisa Janíčková Žďárská</b> <b>Nesulfonylureová sekretagoga – glinidy, jejich místo v terapii a kazuistiky</b> .....	22
<b>Alica Veselá</b> <b>Využití inzulínu Humalog 200 U/ml u diabetika 1. typu s vysokými dávkami inzulínů</b> .....	26
<b>Kateřina Štechová</b> <b>Inzulín Fiasp (faster aspart) – příběh první</b> .....	29
<i>Farmakoterapie</i> <b>IMPROVE-IT stále aktuální?</b> .....	33
<i>Aktualita z klinických studií</i> <b>Semaglutid podávaný perorálně – klinické studie přinášejí pozitivní výsledky</b> .....	34
<b>Petr Žák</b> <b>Zahájení léčby kombinací bazálního inzulínu a krátce působícího GLP-1 receptorového agonisty s fixním poměrem vedle k zásadnímu zlepšení kontroly postprandiální glykemie</b> .....	35

*Sdělení z praxe*

Jana Pecová

**Syndrom diabetické nohy – léčba defektu v plosce pravé nohy** ..... 38

Dana Šašková

**Jak se léčí obezita v Léčebných lázních Lázně Kynžvart** ..... 40

Karolína Hlavatá

**Mikrobiota** ..... 42*Aktualita z klinických studií***Účinnost a bezpečnost kanagliflozinu v závislosti na funkci ledvin. Nové analýzy studie CANVAS** ..... 44*Kapitoly z historie*

Josef Švejnoha

**Rosalyn Sussman Yalowová** ..... 46*Aktualita z klinických studií*

Karel Vízner

**Vrátí se albiglutid na trh díky dobrým výsledkům ze studií kardiovaskulární bezpečnosti?** ..... 48*Endokrinologie*

Luboslav Stárka

**Odešel profesor MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., FCLS, FCMA (1930–2018)** ..... 49

Helena Vávrová

**Má Hanka ještě naději?** ..... 51*Aktualita z klinických studií***Klinické testy analogu růstového hormonu pro podání jednou týdně** ..... 56

# Ambulantní zahájení léčby diabetu 1. typu čtyřletého chlapce flexibilním inzulinovým režimem



**David Neumann**

Dětské diabetologické centrum, Dětská klinika, LF UK a FN Hradec Králové

## Souhrn

Ambulantní zahájení léčby diabetes mellitus 1. typu je alternativou k úvodní hospitalizaci. Postup musí splňovat medicínská, sociální a komunikační kritéria. Flexibilní režimy většinou využívají oddělení bazálního a prandiálních inzulinů. Namísto času, množství sacharidů a inzulinu předepisují čas a dávku inzulinu vztaženou k jednotce sacharidů (gramy nebo výměnné jednotky). Děti nebo dospělí s diabetem tak nemusí mít k jednotlivým jídlům stejná množství sacharidů. Kazuistika představuje užití obou postupů společně a rozvahu nad jejich klinickým přínosem. Je doplněna o popis využití flash senzoru glukózy a kontaktní telefonní linky při léčbě.

## Summary

### **The initiation of the treatment with a flexible insulin regimen in a 4-year-old boy with the type 1 diabetes mellitus in an out-patient setting**

The initiation of the treatment of the type 1 diabetes mellitus (T1D) in an out-patient setting is the alternative to the initial hospitalization. The process must comply with medical, social and communication criteria. In most cases, flexible regimens use basal and prandial insulin separately. Instead of the time points, amounts of carbohydrates and insulin doses, the time points and insulin doses related to carbohydrate units (grams or carbohydrate exchangeable units) are prescribed. Children and/or adults with diabetes mellitus thus don't have to eat the same amount of carbohydrates in every individual food. The case report presents the simultaneous use of the two approaches and it discusses their clinical benefits. A description of the use of glucose flash sensor and contact phone line during the treatment is included.

*Neumann, D. Ambulantní zahájení léčby diabetu 1. typu čtyřletého chlapce flexibilním inzulinovým režimem. Kazuistiky v diabetologii 16, 4: 7–12, 2018.*

## Klíčová slova

- flexibilní léčba diabetu
- ambulantní zahájení léčby
- flash senzor
- telemedicina

## Keywords

- flexible treatment of diabetes
- the initiation of a treatment in an out-patient setting
- flash sensor
- telemedicine

## Úvod

Ambulantní zahájení léčby diabetu 1. typu je známé od 60. let 20. století.<sup>1</sup> Vychází z předpokladu, že dítě bez metabolického rozvratu má před stanovením diagnózy několik týdnů hyperglykémii, a za podstatné přijímá zvrácení katabolismu na anabolismus a následnou úpravu glykemií. Je medicínsky a psychologicky výhodné.<sup>2</sup> Termín „ambulantní“ nemá v odborné literatuře jednotný obsah. Pohybuje se ve spektru od péče bez přijetí do nemocnice po stav, kdy ambulantní péči je myšlena zkrácená hospitalizace nebo péče v hotelovém prostředí u nemocnice trvající několik dní. V předloženém textu znamená „ambulantní“ výhradně ambulantní péči a „zkrácená hospitalizace“ hospitalizaci nepřekračující tři dny.

Flexibilní režimy umožňují jedinci jíst podle potřeby. Vrací do života lidí s diabetem racionální zdravou výživu a její strukturu. Zpřesňují edukaci a znalosti pacientů.<sup>3</sup>

Na Dětské klinice FN Hradec Králové využíváme ambulantní zahájení léčby nebo zkrácenou hospitalizaci 1–3 dny od roku 2006. Od roku 2016 edukujeme děti a jejich rodiče ve využívání flexibilního režimu hned od počátku. U skupiny dětí s žádným nebo mírným metabolickým rozvratem a stabilním klinickým stavem je přiblížení se trvalé normoglykémii dosaženo stejně rychle nebo dříve než při hospitalizaci s úvodní infúzní terapií. Děti a jejich rodiče si také dříve vstíjí teoretické znalosti a praktické dovednosti potřebné k vrácení do běžného života, včetně školní docházky a výkonnostního sportu. Uvedený postup na našem pracovišti používáme pro děti starší než 3–4 roky věku.

Kazuistika objasňuje principy ambulantního zahájení léčby, vliv flexibilního režimu na průběh úpravy hyperglykemií a obnovu energetického metabolismu. Popisuje současně základní pravidla telefonické komunikace s diabetologickým týmem a využití flash senzoru, který rodiče pro svého syna v krátké době zajistili.

## Kazuistika

Čtyřletého chlapce doporučila k péči do Dětského diabetologického centra praktická dětská lékařka, která ho ve stejný den vyšetřila pro únavu a pomočování. Anamnézu doplnily i typické nálezy laboratorních vyšetření, glykosurie, ketonurie a glykemie 25 mmol/l. Čtrnáct dní předtím chlapec prodělal virózu. V ambulanci byl šikovný, unavený, ještě uspokojivě hydratovaný. Byl bez známek zánětu, neměl acetonemický dech ani zrychlené prohloubené dýchání. Neměl intertrigo. Úvodní laboratorní nálezy odpovídaly kompenzované metabolické acidóze a mírné hyponatremii, dusíkaté metabolity nebyly zvýšeny: pH 7,421, pCO<sub>2</sub> 3,9 kPa, BE -5,4 mmol/l, Na 134,4 mmol/l, urea 6,4 mmol/l. Glykemie stanovená analyzátozem byla 23,8 mmol/l.

Z rodinné anamnézy: otcova matka se léčí pro průduškové astma a celiakii. Matka chlapce má depresivní syndrom po porodu. Osobní anamnéza je nevýznamná, chlapec dosud nebyl závažně nemocný. Má zdravého staršího bratra. Rodina bydlí v zahraničí, příznaky diabetu se projeví v době návštěvy u prarodičů.

Po vysvětlení možností postupu byla spolu s rodiči zvolena ambulantní léčba a flexibilní režim s tím, že možnost, aby chlapec jedl podle potřeby s dodržением pravidel zdravé dětské výživy, převažuje výhodami nad omezeným počtem aplikací inzulínu ve fixním režimu daných dávek inzulínu a množství sacharidů. Úvodní terapie byla předepsána následovně:

- Nesladká dieta rozdělená na 3 hlavní a 2–3 vedlejší jídla, mezi jídly by dítě jíst nemělo, bez počítání množství sacharidů. Pítí budou nesladká, pro úvodní stav byla doporučena středně mineralizovaná minerální voda obsahující sodík a draslík.
  - Rodiče si vyzkoušeli a zvládli subkutánní podání inzulínu inzulínovým aplikátorem. Inzulín byl podán v úvodní dávce 1 jednotka inzulínu na 1 kg hmotnosti, 50 % do bazálu zajištěného inzulínem glargin 100 U/ml, zbytek v inzulínu aspart pro prandiální aplikaci, na začátek ve fixní dávce 3 jednotky vždy 5 minut před jídlem.
  - Strukturovanou psanou informaci obdrželi v publikaci Péče o dítě s diabetem krok za krokem.<sup>4</sup> Kontrola byla naplánována na následující den, vpodvečer měli podat rodiče krátkou telefonickou informaci diabetologickému týmu.
- Následné krátké telefonické informace diabetologickému týmu, poskytujícímu servis 24/7, v podvečer v den diagnózy a následný den ráno byly ze strany rodičů ve stanovený čas, přesné, věcné a krátké. Ranní glykemie byla v referenčním rozmezí (obr. 1).

První den po stanovení diagnózy byli rodiče edukováni dětskou diabetologickou

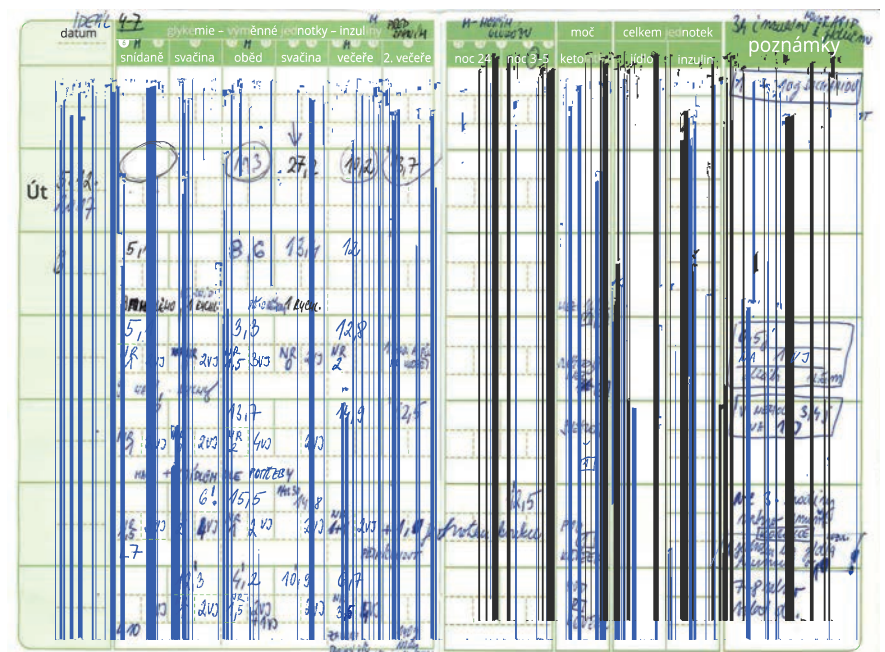
sestrou o praktických aspektech léčby: hypoglykemie a hyperglykemie, vyšetření moči, výměnné jednotky (1 VJ = 10 g sacharidů), odhady jídel, důslednost v jídle. Dávka prandiálního inzulínu byla stanovena na 0,5 jednotek na každou 1 výměnnou jednotku. Byla jim zapůjčena Velká kniha o jídle<sup>5</sup> a poskytnut kontakt na Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí ČR. Rodiče začali počítat množství sacharidů i aplikovaných výměnných jednotek.

Třetí den po stanovení diagnózy, při první kontrole lékařem, referovali rodiče stabilní glykemie kolem 13 mmol/l. Chlapec byl šikovný, nechával si vyšetřit glykemií i aplikovat inzulín, byl čilý, v noci se již nebudil a nemočil. Rodiče měli jen drobné nejasnosti v jídle a výpočtech výměnných jednotek, výborně pracovali s deníkem. Využívali možnosti flexibilního režimu (obr. 1). Hmotnost chlapce se upravila, zvýšila se o 2 kg. Jeho stav se však zkomplikoval nachlazením. Pokašlával. Rodičům byla vysvětlena pravidla léčby inzulínem a monitoringu v nemoci („sick days“). Proběhla sesterská edukace s důrazem na jídlo, glykemický index potravy, bezpečnost, akutní komplikace, použití glukagonu. Byli poučeni o možnostech monitorování glukózovými senzory, a to kontinuálními i flash senzory („senzory okamžitého měření glukózy“).

Až dosud bylo nutné zvládnout čtyři telefonáty v délce 2–7 minut, vždy ve smluvený čas, bez urgencye.

Od druhé kontroly lékařem používali rodiče chlapce ve výpočtech dávky inzulínu kromě sacharidového poměru také korekční faktor a negativní korekci (obr. 1 a 2). Telefonáty byly ob den, přesné. Devátý den po stanovení diagnózy proběhla 3. ambulantní kontrola lékařem, chlapec byl bez nachlazení,

**Obr. 1: Použití deníku pro flexibilní režim. Políčka jsou dělena na větší části – dopoledne, odpoledne, večer a noc. Společně se uvádí glykemie, množství sacharidů a aplikovaný prandiální inzulín. Delší pole pod údaji o jídlech je pro dlouhodobý analog nebo nastavení inzulínové pumpy. Autentické záznamy rodičů o prvních šesti dnech léčby. Od 4. dne jsou zřejmé úpravy při interkurentním respiračním infektu.**



Obr. 2: Autentické záznamy rodičů ve 2. týdnu léčby. Je patrné snižování dávky inzulínu (zvláště dlouhodobého analogu) se zvládnutím respiračního infektu a prudký pokles potřeby inzulínu v domácím prostředí. V posledním pravém dolním políčku je vidět použití „obráceného korekčního faktoru“.

Obr. 3: Umístění flash senzoru a jeho zajištění tapem

datum	glykémie - výměnné jednotky - inzuliny						moč		celkem jednotek		poznámky																																					
	snídaně	svačina	oběd	svačina	večeře	2. večeře	noc 24	noc 3-5	ketolátky	jídlo		inzulín																																				
St	13.11	14.11	15.11	16.11	17.11	18.11	19.11	20.11	21.11	22.11	23.11	24.11	25.11	26.11	27.11	28.11	29.11	30.11	1.12	2.12	3.12	4.12	5.12	6.12	7.12	8.12	9.12	10.12	11.12	12.12	13.12	14.12	15.12	16.12	17.12	18.12	19.12	20.12	21.12	22.12	23.12	24.12	25.12	26.12	27.12	28.12	29.12	30.12



Zdroj obrázku: Archiv autora

Obr. 4: Třetí týden léčby. Mezi mnoha detaily je nejzajímavější použití flash senzoru FreeStyle Libre, dostupnost velkého množství výsledků měření a poznámka o zavedení senzoru. Za pozornost stojí také změny diety a inzulínové léčby a její výsledky v průběhu cestování letadlem.

glykémie stabilní při flexibilních změnách v množství a složení jídla a denní aktivitě (14. prosince, obr. 2). Následující den pak chlapec s rodiči letecky odcestoval do zahraničí.

Šestá ambulantní kontrola proběhla po dalších osmnácti dnech. Během nich se rodiče maximálně snažili o samostatné zvládnutí léčby, telefonáty byly dva. Mamince se znovu objevily příznaky depresivního syndromu a stav si vyžádal lékařský zásah a úpravu medikace. Vzhledem k možnostem v zemi pobytu byla od čtrnáctého dne po diagnóze „glykémie“ sledována pomocí flash senzoru (obr. 3 a 6).

V dalším půlroce pokračovala pečlivá flexibilní léčba, rodiče dokumentovaná záznamy senzoru okamžitého měření glukózy (obr. 6, 7). Telefonáty byly vzhledem k delším obdobím mezi ambulantními kontrolami a velké vzdálenosti dvakrát, jen informační. Rodiče nepotřebovali žádnou radu pro léčbu. V osmém měsíci po diagnóze byl chlapec převeden na léčbu jednoduchou inzulínovou pumpou. Důvodem byla potřeba oddělit noční a denní bazály a používat flexibilitu bazálu pro zvýšený/snížený pohyb. Bazální dlouhodobý analog nestačil na pre-

datum	glykémie - výměnné jednotky - inzuliny						moč		celkem jednotek		poznámky																																																	
	snídaně	svačina	oběd	svačina	večeře	2. večeře	noc 24	noc 3-5	ketolátky	jídlo		inzulín																																																
Po	1.12	2.12	3.12	4.12	5.12	6.12	7.12	8.12	9.12	10.12	11.12	12.12	13.12	14.12	15.12	16.12	17.12	18.12	19.12	20.12	21.12	22.12	23.12	24.12	25.12	26.12	27.12	28.12	29.12	30.12	1.1	2.1	3.1	4.1	5.1	6.1	7.1	8.1	9.1	10.1	11.1	12.1	13.1	14.1	15.1	16.1	17.1	18.1	19.1	20.1	21.1	22.1	23.1	24.1	25.1	26.1	27.1	28.1	29.1	30.1

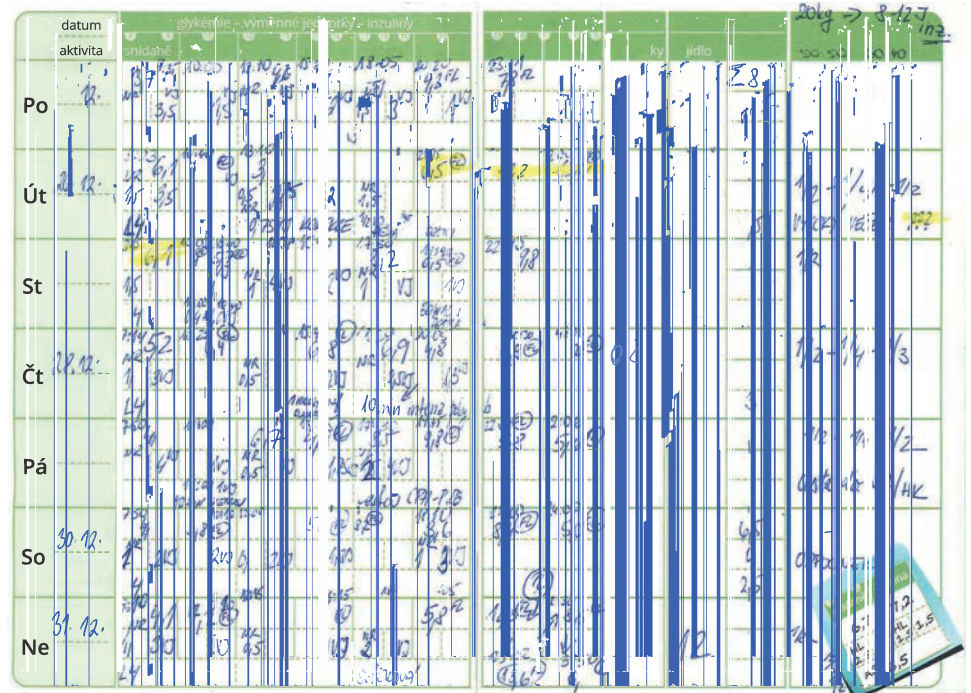
venci hypoglykemií spojených s pohybem a hyperglykemií nebo hypoglykemií v delších obdobích dne.

## Diskuse

Pro klinicky stabilní děti s mírnými nebo středně vyjádřenými příznaky diabetes mellitus 1. typu při diagnóze je ambulantní zahájení léčby nebo zkrácená hospitalizace na jeden až tři dny s navazující ambulantní edukací alternativou několikadenního až několikátýdenního léčení na dětském oddělení.<sup>6,7</sup> Takových dětí je obvykle polovina. Jejich procento je možné zvýšit informačními kampaněmi zaměřenými na všeobecnou povědomost o příznacích, zvláště zvýšené diuréze a nočním pomočování po suchém období.<sup>8</sup> Termín „hybridní“ péče znamená krátkou, jedno- až dvoudenní hospitalizaci s následnou edukací specializovanou sestrou nebo týmem specialistů doma v rodině.<sup>9</sup> Nejsou dostatečně silné důkazy, že některý z postupů výhodami převyšuje jiný. Jednoznačné je snížení celkových nákladů.<sup>7</sup> Podle přístupu pracoviště se může významně zkrátit absence ve škole a vyloučení ze sportovních aktivit.<sup>8</sup> Hodnocení ambulantní péče rodiči je lepší než léčby v nemocnici.<sup>10</sup> Rehospitalizace pro akutní komplikace nebo k reedukaci se ve dvou následujících letech mezi skupinami neliší.<sup>11</sup> Také výsledky následné dlouhodobé léčby se neliší nebo jsou mírně lepší ve skupině dětí léčených ambulantně.<sup>12</sup>

Praktické zkušenosti z našeho pracoviště jsou pozitivní pro pacienty i personál. Děti a rodiče se s nemocí lépe vyrovnávají, získají-li časné praktické a teoretické dovednosti tak, že samo-

**Obr. 5: Čtvrtý týden léčby. Hodnoty z flash senzoru. Stabilizovaný flexibilní režim (viz změny množství sacharidů).**

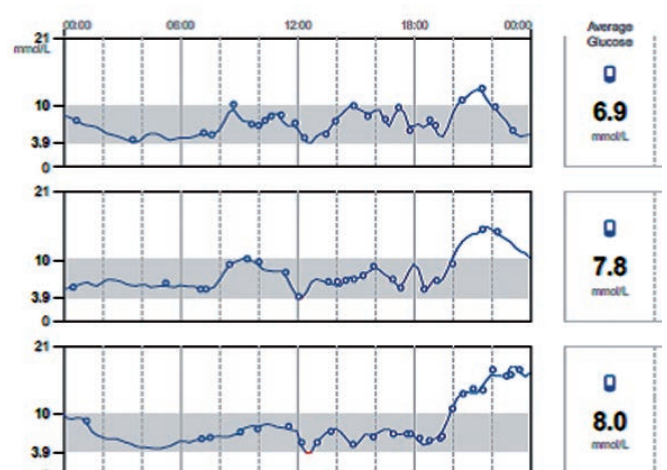


statnou léčbou dokážou upravit glykemie. Zkracuje se tak období pocitu nevypočitatelnosti a nezvládnutelnosti diabetu. Pro personál je nejnáročnějším bodem iniciální informace a předání selektovaných postupů (měření glukometrem, vedení deníku, rozdělení jídel, ne nutně vždy aplikace inzulínu, který je podán personálem a rodina ho začne podávat následující den). Společná sesterská a lékařská edukace včetně laboratorních vyšetření nepřekročí 1,5 hodiny. Následné kontroly je možné domluvit na čas, který je pro běh oddělení vhodný. Pokud se edukátor drží tématu, nepřesáhne 45–60 minut. Využívá „situační učení“ – krátké komentáře situací, které rodiče museli řešit při samostatné péči.<sup>7</sup> Na kompletní edukaci s ověřením znalostí

**Obr. 6: Přehledný záznam flash senzoru FreeStyle Libre. Každé pole obsahuje informaci o průměrné glykemii, počtu příložených čteček k senzoru a počtu hypoglykemií.**



**Obr. 7: Denní záznamy flash senzoru FreeStyle Libre. Minimální denní variabilita glykemie. (14.–16. března)**





jsou potřebná 3–4 setkání. Protože se mezitím stali rodiče a dítě partnery edukačního týmu, je ambulantní edukace proti edukaci při nemocničním pobytu zkrácená a časově efektivní. Nežádoucím vedlejším efektem ambulantní péče je ztráta rutiny na oddělení, pokud je nutné děti s diabetem hospitalizovat. Řešením je časné propuštění dítěte z nemocnice a dokončení edukace ambulantně, a těsný kontakt diabetologického týmu a oddělení.

Flexibilní režim začíná být častěji používán u dětí i dospělých. Zpřesňuje znalosti pacientů o jídle a komunikaci. Rychle stabilizuje glykemii. Je založený na oddělení bazálního inzulínu a inzulínu podávaného k jídlům. Je aplikovatelný inzulínovými aplikátory i inzulínovými pumpami. Obecně je polovina inzulínu v bazálu. Prandiálně nepředepisuje čas, množství sacharidů a množství inzulínu, ale čas a množství inzulínu vztaženému k jednotce jídla. Pokud je flexibilní režim správně použit, součet inzulínu k jídlu je přibližně stejný nebo o málo vyšší než dávka bazálního inzulínu. Úvodní edukaci výrazně zjednodušuje, protože domluva je nakonec např. „jedna na jednu“. Myslí se tím, že na každou jednu výměnnou jednotku aplikujeme jednu jednotku inzulínu. Protože dietní restrikce je menší než při léčbě fixním režimem, dochází k plynulejšímu a rychlejšímu obnovení anabolismu a energetické rezervy organismu. Klinicky pak mají děti zvýšený hlad kratší dobu – jen několik dní, naproti obtížně zvládnutelnému období potřeby jíst, který u dětí léčených fixními režimy může trvat až tři týdny.

Rodiče použili k terapeutickému monitorování glykemií glukózový flash senzor.<sup>13</sup> Technologie NFC (near field communication), využívaná např. v kreditních kartách, výrazně šetří energii baterie. Senzor nevyžaduje kalibraci.<sup>14</sup> Poskytuje jen data, která se rozhodne pacient využít; uživatel není zaplaven nevyžádanými informacemi. Technické zpracování senzoru a náplasti na pokožce zajišťuje životnost čtrnáct dní a velkou šetrnost ke kůži.<sup>15</sup> Kromě aktuální „glykemie“ zobrazuje trendové šipky a hodnoty mezi měřeními. Obr. 6 dobře odráží skutečnost, že většina uživatelů kontroluje „glykemie“ 14–20× denně. Taková frekvence monitorování není samostatnými stanoveními glykemie odběrem z prstu vůbec myslitelná. Je také výrazně omezeno noční vstávání a narušení činností dítěte v průběhu dne, pokud není předpokládána hypoglykemie. Flash senzor v klasickém<sup>16</sup> využití totiž nelze použít jako alarm.

Telemedicína je eticky a právně komplikovanou částí lékařské praxe. Oba aspekty jsou za hranicemi rozsahu příspěvku. Při ambulantním zahájení léčby je nutné poskytnout pacientům telefonický servis 24/7.<sup>7</sup> Lze realizovat po časových úsecích jako „služby“ jednotlivců diabetologického týmu nebo poučit lékaře ve službě na oddělení. V prvních třech dnech nepřekročí počet telefonátů pět. Pokud mají pacienti a rodiče náležitou písemnou informaci i informaci o pravidlech telefonování, omezuje se komunikace na sjednané časy.

## Závěr

Kazuistika čtyřletého chlapce dokumentuje, že ambulantní zahájení léčby u dětí s nově zjištěným diabetem je možné, bezpečné a snadno proveditelné. Flexibilní režim zrychluje edukaci a dosažení cílových hodnot glykemií. Edukaci zrychluje

i užití předplněných aplikátorů inzulínu. V současnosti jsou k dispozici i s pediatrickým dávkováním po půl jednotce. Ve spojení s flash senzorem glukózy je flexibilní režim aplikovaný pery vhodnou jednoduchou možností zvládnutí diabetu 1. typu s očekávanými dlouhodobými výsledky na konci remise s HbA<sub>1c</sub> 48–56 mmol/mol bez hypoglykemií, s relativně malým omezením dítěte oproti vrstevníkům a relativně malým úsilím rodiny.

## Literatura

- Laron, Z., Karp, M. Outpatient management of diabetic children. *Br Med J* 3: 357, 1969.
- Swift, P. G., Hearnshaw, J. R., Botha, J. L. et al. A decade of diabetes: keeping children out of hospital. *BMJ* 307: 96–98, 1993.
- Neumann, D., Brázdová, L., Picková, K. Flexibilní léčba diabetes mellitus 1. typu: postupy pro MDI a CSII. Praha: Mladá fronta, 2017.
- Neumann, D. Péče o dítě s diabetem krok za krokem. Praha: Mladá fronta, 2017.
- Lebl, J., Šitová, R. Velká Dia-knižka o jídle. Praha: Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí v ČR, 2005.
- Clar, C., Waugh, N., Thomas, S. Routine hospital admission versus outpatient or home care in children at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD004099, 2003.
- Jasinski, C. F., Rodriguez-Monguio, R., Tonyushkina, K., Allen, H. Health-care cost of type 1 diabetes mellitus in new-onset children in a hospital compared to an outpatient setting. *BMC Pediatr* 13: 55, 2013.
- Vanelli, M., Chiari, G., Ghizzoni, L. et al. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 22, 1: 7–9, 1999.
- Clapin, H., Hop, L., Ritchie, E. et al. Home-based vs inpatient education for children newly diagnosed with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 18, 7: 579–587, 2017.
- Tiberg, I., Hallström, I., Jönsson, L., Carlsson, A. Comparison of hospital-based and hospital-based home care at diabetes onset in children. *Eur Diabetes Nursing* 11, 3: 70–74, 2014.
- Tonyushkina, K. N., Visintainer, P. F., Jasinski, C. F. et al. Site of initial diabetes education does not affect metabolic outcomes in children with T1DM. *Pediatr Diabetes* 15, 2: 135–141, 2014.
- Lowes, L., Gregory, J. W. Management of newly diagnosed diabetes: home or hospital? *Arch Dis Child* 89, 10: 934–937, 2004.
- Edge, J., Acerini, C., Campbell, F. et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child* 102, 6: 543–549, 2017.
- Boscari, F., Galasso, S., Facchinetti, A. et al. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 28, 2: 180–186, 2018.
- Massa, G. G., Gys, I., Op't Eyndt, A. et al. Evaluation of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 89, 3: 189–199, 2018.
- Freestyle Libre Reader. MiaoMiao, 2018. (online: <https://miaomiao.cool/>)

*Poděkování: poděkování patří rodičům za poskytnutí autentických zápisků o péči.*

MUDr. David Neumann, Ph.D.  
Dětská klinika FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: [david.neumann@fnhk.cz](mailto:david.neumann@fnhk.cz)



## Duální inhibitory GLP-1 a GIP receptorů osvědčují vysokou potenci

GLP-1 agonisté jsou potentní léky a stále ještě je můžeme řadit k novinkám v terapii diabetu 2. typu. V různé fázi preklinických i klinických studií je však již nyní řada zdokonalených molekul, které kombinují aktivitu ke GLP-1, GIP nebo glukagonovým receptorům, tedy duální či dokonce triální inhibitory. Existuje předpoklad, že takovéto multifunkční peptidy by mohly být účinnější pro snižování glykemie nebo tělesné hmotnosti, ev. by jich mohla stačit nižší dávka.<sup>3</sup>

Na EASD byly představeny výsledky klinické studie fáze IIb s látkou LY3298176, která je duálním inhibitorem receptorů pro GLP-1 a GIP.

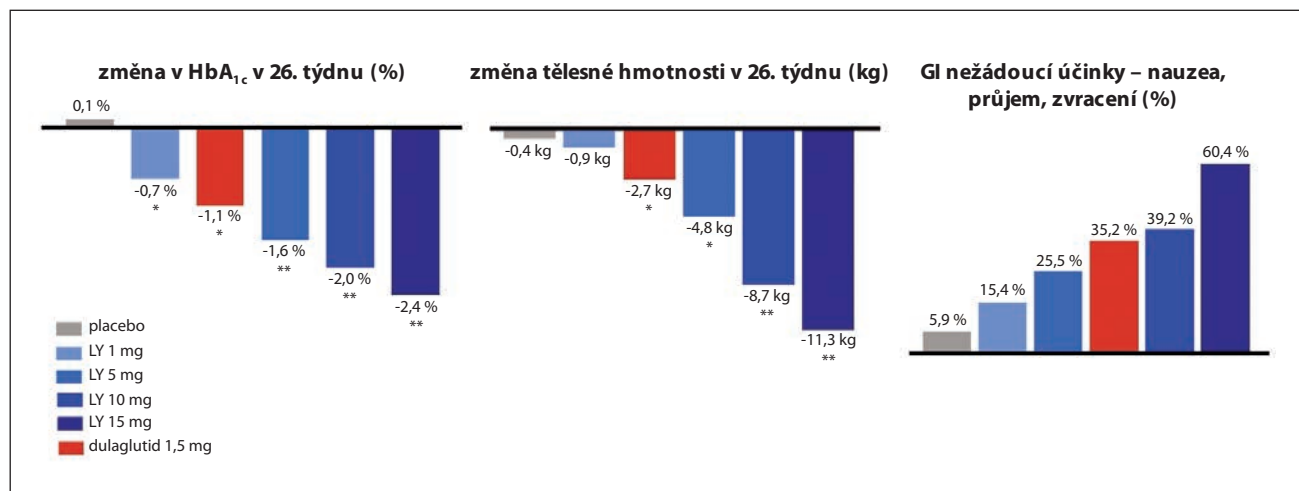
LY3298176 je peptid složený z 39 aminokyselin, odvozený od sekvence GIP peptidu. Poločas účinku je přibližně 5 dní, což umožňuje dávkování jednou týdně.

26týdenní studie testovala vliv na HbA<sub>1c</sub> pro různé dávky léku (komparátorem placebo a dulaglutid), sekundárními cíli studie byl vliv na tělesnou hmotnost, podíl pacientů, kteří dosáhli léčebného cíle HbA<sub>1c</sub> do 6,5 %, resp. 7 %, podíl pacientů, kteří snížili hmotnost o alespoň 5 %, resp. 10 %, srovnání účinnosti vůči dulaglutidu a pochopitelně i tolerance a bezpečnost léčby.<sup>2</sup>

Jednalo se o dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii u diabetiků 2. typu (s metforminem i bez něj) s HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 7–10,5 %. Studie trvala 26 týdnů s následným 4týdenním follow-up. Testovány byly dávky LY 1, 5, 10 a 15 mg, placebo a dulaglutid 1,5 mg. Dávky 10 a 15 mg LY měly postupnou titraci.

Většina dávek LY ukázala vynikající efektivitu (viz obr.) pro snižování HbA<sub>1c</sub>, větší než v případě dulaglutidu. Podobně efektivní se ukázal preparát LY pro snižování tělesné hmotnosti. Jestliže pacienti na placebo redukovali během studie tělesnou hmotnost o 0,4 kg a na dulaglutidu 1,5 mg o 2,7 kg, LY přinesl redukcí hmotnosti o 0,9 kg, resp. 4,8 kg, resp. 8,7 kg, resp. 11,3 kg (dávky LY 1 mg, resp. 5 mg, resp. 10 mg, resp. 15 mg).

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly dle očekávání nauzea, průjem a zvracení, incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků byla závislá na dávce, většina byla lehká nebo středně těžká s tendencí k odeznívání. Druhým nejčastějším nežádoucím účinkem bylo snížení chuti k jídlu. Nebyl hlášen výskyt závažné hypoglykemie ve studii.<sup>1</sup>



### Literatura

1. Frias, J. P., Nauck, M. A., Van, J. et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018, v tisku.
2. Frias, J. P., Nauck, M. A., Van, J. et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel agonist dual GIP and GLP-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomised, placebo- and active-comparator-controlled trial. Přednáška 53.2 na 54<sup>th</sup> Annual Meeting of EASD, Berlín, 4. 10. 2018.
3. Tschöp, M. H. Twice the benefits with twincretins? Přednáška S53.3 na 54<sup>th</sup> Annual Meeting of EASD, Berlín, 4. 10. 2018.

# Postavení IDegLira v doporučeném postupu ADA/EASD 2018 pro management diabetu 2. typu



**Barbora Doležalová<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

<sup>2</sup>IDE CR s.r.o., Chrudim

## Souhrn

IDegLira je fixní kombinací liraglutidu s inzulínem degludek. Obě komponenty jsou v příslušných lékových třídách hodnoceny výborně z hlediska efektivity i kardiovaskulární bezpečnosti/protektivity. Použití fixní kombinace zlepšuje adherenci k léčbě, zjednodušuje titraci dávky a umožňuje využít maximální terapeutický potenciál obou složek. Tyto vlastnosti reflektuje i aktuální doporučený postup EASD/ADA pro léčbu diabetu 2. typu.

## Summary

### Position of IDegLira in the Consensus Statement of EASD/ADA 2018 for the management of type 2 diabetes

IDegLira is a fixed-ratio combination of liraglutide and insulin degludec. Both of its components have top ranking within the respective drug classes for efficacy and cardiovascular safety/protectivity. The use of fixed-ratio combination increases adherence to treatment, simplifies dose titration, and facilitates the maximum use of the therapeutic potential of both its components. These features are acknowledged in the recent Consensus Statement of EASD/ADA for the management of type 2 diabetes.

*Doležalová, B. Postavení IDegLira v doporučeném postupu ADA/EASD 2018 pro management diabetu 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 16, 4: 14–16, 2018.*

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- IDegLira
- kardiovaskulární protektivita

## Keywords

- type 2 diabetes
- IDegLira
- cardiovascular protectivity

## Úvod

Během kongresu Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) počátkem října 2018 bylo zveřejněno nové konsensuální stanovisko EASD a ADA pro léčbu hyperglykemie u diabetu 2. typu.<sup>1</sup>

Dokument se zabývá celkovým pojetím péče o osoby s diabetem 2. typu. Zdůrazňuje centrální pozici pacienta v léčebném schématu. Za cíl léčby považuje prevenci komplikací diabetu a zlepšení kvality života. V oblasti farmakoterapie dokument reflektuje vývoj poznatků o antidiabetických léčích, ke kterému došlo od roku 2015, a specifikuje vhodnou terapii pro různé skupiny pacientů. Zařazení pacientů do skupin je provedeno na základě přítomnosti komorbidit (aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání, nefropatie) nebo na základě terapeutických priorit (prevence hyperglykemie, redukce hmotnosti). Ve zvláštním schématu je znázorněn vhodný postup při přechodu na injekční terapii.

Vzhledem ke složitosti patofyziologie diabetu 2. typu<sup>2</sup> je často nezbytná léčebná kombinace několika účinných látek. K zajištění lepší adherence k léčbě jsou již řadu let používány fixní kombinace, nejčastěji se jedná o perorální kombinaci met-

forminu s antidiabetikem z jiné terapeutické skupiny. Technologické postupy nyní umožňují i používání injekčních fixních kombinací inzulínu s agonistou receptoru pro GLP-1.

Lék IDegLira byl na český trh uveden v roce 2016. Obsahuje kombinaci inzulínu degludek a liraglutidu v takovém poměru, že při dávkování 50 dávkovacích jednotek dojde k aplikaci 50 jednotek inzulínu degludek a 1,8 mg liraglutidu.

V dalších kapitolách tohoto článku bude popsáno zařazení jednotlivých složek IDegLira v doporučení pro farmakoterapii diabetu a bude rovněž analyzován postoj autorů doporučení k používání injekčních fixních kombinací („fixed ratio combinations“, FRC).

## Rozhodovací cyklus pro léčbu zaměřenou na pacienta

Doporučený postup<sup>1</sup> zdůrazňuje nejen poskytování péče, v jejímž centru je pacient, ale i aktivní zapojení samotného pacienta do rozhodování o léčebných postupech.

Na počátku rozhodovacího cyklu stojí posouzení klíčových charakteristik pacienta (zdravotních – aktuální kompenzace diabetu, komorbidit, sociálních, ekonomických). Dále je

vhodné zvážení specifických faktorů, které určují léčebné cíle a možnosti pacienta těchto cílů dosáhnout. Společným rozhodnutím zdravotníka a pacienta by měl být určen léčebný plán. V dokumentu je zdůrazněna úloha motivačního rozhovoru mezi lékařem (edukátorem) a pacientem. Léčebný plán by měl obsahovat cíle, které jsou specifické, měřitelné, dosažitelné, realistické a jejich dosažení by mělo mít jasný časový rámec. K dosažení těchto cílů by měla být zdravotní péče organizovaná ve formě přiměřeně častých návštěv a současně bychom měli každému pacientovi nabídnout strukturovaný vzdělávací program. K monitorování pacienta je doporučeno využít nejen tradičních modalit, jako je například glykemie nebo krevní tlak, ale také parametrů získaných pomocí dalších technologií (například počet kroků lze zjistit nejen z krokoměru, ale i z chytrého telefonu). Na konci rozhodovacího cyklu je evaluace výsledků ve spolupráci s pacientem a celý cyklus se opakuje. Autoři doporučených postupů se domnívají, že rutinním používáním rozhodovacího cyklu se podaří omezit klinickou neúčinnost a oddalování léčby.

## Výběr vhodné farmakoterapie

Metformin zůstává stále lékem první volby, pokud nejsou kontraindikace a pokud je pacientem tolerován.

Volba druhého antidiabetika vychází z výsledků recentních studií s kardiovaskulárními cíli (CVOT). Doporučený postup i nadále pracuje s lékovými třídami, pokud je však pro některý lék z příslušné třídy dostupná silnější evidence, je to vždy uvedeno.

Prvním faktorem, který by měl být posouzen, je přítomnost aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Na tuto skupinu pacientů lze totiž nejnázne aplikovat výsledky většiny CVOT. Proto je doporučeno, aby součástí léčebné kombinace u těchto pacientů byl buď inhibitor SGLT-2 nebo agonista GLP-1 receptoru s prokázaným kardiovaskulárním (KV) benefitem. Ve skupině GLP-1 RA je evidence pro kardiovaskulární benefit nejsilnější pro liraglutid, následuje semaglutid a exenatid ER.

V doporučeném postupu se poprvé objevuje preference kardioprotektivních vlastností léků do té míry, že je doporučeno zvážit převod na tyto léky i u pacientů s uspokojivou kompenzací na jiných léčebných kombinacích.

Druhou skupinou pacientů, kteří by měli být léčeni podle specifického algoritmu, jsou pacienti se srdečním selháním nebo nefropatií. U srdečního selhání jsou preferovány SGLT-2 inhibitory, pokud je dostatečná glomerulární filtrace. Pokud jejich použití není možné, pak je vhodné opět zvolit GLP-1 RA s prokázaným KV benefitem.

U těch pacientů, kteří nepatří do žádné ze specifických skupin, je dále vhodné předem zvážit priority léčby. Pokud je prioritou redukce tělesné hmotnosti, odkazuje doporučený postup na přednostní použití agonistů GLP-1 receptoru nebo inhibitorů SGLT-2. Řazení jednotlivých molekul ze skupiny GLP-1 RA je v tomto algoritmu v pořadí semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid.

Použití inzulínu je v doporučeném postupu zařazeno ve všech výše zmíněných kategoriích pacientů na třetí pozici, a to jako přidání inzulínu bazálního. Potenciální nevýhody vyplý-

vající z rizika hypoglykemie, hmotnostního přírůstku a injekční aplikace jsou vyváženy schopností inzulínu zlepšit glykemie u různě závažných hyperglykemických stavů, pokud se použije dostatečná dávka. V doporučeném postupu je zdůrazněno nejen včasné nasazení bazálního inzulínu, ale také jeho adekvátní titrace podle glykemie nalačno.

U osob ve skupině s manifestním KV onemocněním jsou preferovány inzulíny, které demonstrovaly v klinické studii kardiovaskulární bezpečnost. Mezi takové inzulíny je řazen inzulín degludek a inzulín glargin U100. U osob, kde je kladena zvláštní pozornost na prevenci glykemií, by měl být preferenčně volen inzulín degludek nebo glargin U300 před ostatními druhy inzulínu. V textu doporučeného postupu je zmíněna nutnost použití vyšší dávky u koncentrovaného inzulínu glargin.

## Postavení fixních kombinací v rámci injekční léčby diabetu 2. typu

Jak vyplývá z dosavadních klinických zkušeností i CVOT studií, mají agonisté GLP-1 receptoru řadu výhod proti inzulínu (nevyvolávají hypoglykemie, vedou k redukci hmotnosti, některé molekuly mají i KV benefit). Pokud dojde k rozhodnutí o nasazení injekční terapie, měla by vždy být zvážena možnost nasazení GLP-1 RA ještě před nasazením inzulínu. Inzulín je indikován ve formě bazálního inzulínu, pokud léčba GLP-1 RA nevede k dosažení cílového HbA<sub>1c</sub> navzdory adekvátně titrované dávce.

Výjimkou z tohoto pravidla jsou stavy:

- s velmi vysokým HbA<sub>1c</sub> nad 97 mmol/mol,
  - se symptomy katabolismu (úbytek hmotnosti, polyurie, polydipsie), nebo
  - pokud připadá v úvahu diabetes 1. typu,
- kdy je vhodné nasadit inzulín jako lék první volby.

Po nasazení bazálního inzulínu je nutné zvolit titrační schéma a povzbuzovat pacienta v samostatné titraci, která je považována za neefektivnější způsob dosažení cíle. Pokud se objeví hypoglykemie, je nutná analýza jejích příčin. Pouze u nevysvětlitelných hypoglykemií je vhodná redukce dávky inzulínu.

Pokud je pacient léčen bazálním inzulínem a současně GLP-1 RA, doporučuje dokument zvážit přechod na fixní kombinaci a pokračování v titraci dávky. Je ovšem potřeba pamatovat na existenci maximální dávky při využití fixních kombinací.

## Shrnutí

Doporučený postup pro management hyperglykemie při diabetu 2. typu poskytuje konkrétní návod pro celkové vedení léčby i pro výběr vhodné farmakoterapie. Z možných léků druhé volby jsou preferovány zejména dvě lékové skupiny, a to agonisté GLP-1 receptoru a inhibitory SGLT-2. Jednotlivé molekuly jsou dále seřazeny podle síly důkazu pro jednotlivé vlastnosti (KV benefit, potenciál pro redukci hmotnosti). Liraglutid disponuje nejsilnějšími důkazy pro KV protekci a v oblasti redukce tělesné hmotnosti je řazen na druhé místo po semaglutidu.

Pokud jde o léčbu inzulinem, i zde je kladen důraz na dostupné důkazy o KV neutralitě a nízký potenciál vyvolání hypoglykemie. Z obou těchto hledisek je preferován inzulin degludek, a to díky svým registračním studiím a studii DEVOTE s kardiovaskulárními cíli, která demonstrovala KV neutralitu.<sup>3</sup>

Lék IDegLira je tedy fixní kombinací složenou ze dvou molekul, které jsou v příslušných lékových třídách hodnoceny jako nejlepší z hlediska poměru benefitů a rizik. IDegLira umožňuje využití plné dávky liraglutidu 1,8 mg denně, která prokázala kardioprotektivní efekt ve studii LEADER.<sup>4</sup> Maximální dávka 50 dávkovacích jednotek, která obsahuje 50 jednotek inzulinu degludek, je pro většinu pacientů dostatečná k dosažení cílové kompenzace.<sup>5</sup>

Použití injekční fixní kombinace výrazně zlepšuje adherenci pacientů k léčbě, snižuje riziko klinické netečnosti a oddalování potřebné terapie, zjednodušuje proces titrace a snižuje riziko hypoglykemie proti intenzifikaci prandiální inzulinem.

Fixní kombinaci IDegLira lze tedy bez nadsázky označit za nejvýhodnější způsob intenzifikace léčby u pacientů nedostatečně kompenzovaných při léčbě bazálním inzulinem. Léčba pomocí IDegLira spojuje vysokou efektivitu z hlediska redukce HbA<sub>1c</sub>, nezatěžuje pacienta rizikem hypoglykemie ani nárůstu tělesné hmotnosti, které bývají spojeny s režimem bazál-bolus, a konečně spojuje kardiovaskulární neutralitu inzulinu degludek s KV protektivními efekty liraglutidu.

## Literatura

1. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018 Sep, dci180033. (online: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>)
2. Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the b-cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 39, 2: 179–186, 2016.
3. Marso, S. P., McGuire, D. K., Zinman, B. et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377, 8: 723–732, 2017.
4. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K. et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 4: 311–322, 2016.
5. Lingvay, I., Pérez Manghi, F., García-Hernández, P. et al.; DUAL V Investigators. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: The DUAL V randomized clinical trial. *JAMA* 315, 9: 898–907, 2016.

MUDr. Barbora Doležalová  
Fakulta zdravotnických studií  
Univerzita Pardubice  
Průmyslová 395  
532 10 Pardubice



aktualita z klinických studií

## Nové analýzy studie ELIXA

Studie ELIXA hodnotila u diabetiků 2. typu po akutní koronární příhodě vliv lixisenatidu na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Jednalo se o mezinárodní a multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii, která zahrnuje 6 068 pacientů. Její výsledky byly publikovány v roce 2015.

Primárním cílem studie byl čas do první kardiovaskulární příhody (úmrť z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP nebo hospitalizace pro nestabilní anginu). Primárního cíle dosáhlo 13,4 % pacientů ve větvi léčené lixisenatidem a 13,2 % v placebové skupině. Výsledky studie ukázaly non-inferioritu lixisenatidu vůči placebu (HR 1,02; 95% CI 0,89–1,17;  $p < 0,001$ ). Žádné signifikantní rozdíly nebyly nalezeny ani pro riziko hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrť z jakýchkoliv příčin.<sup>2,3</sup>

Na letošním výroční kongresu EASD byla publikována nová post hoc analýza této studie, která se zaměřila na renální funkce. V centru její pozornosti byl eGFR a poměr albumin/kreatinin (UACR, urine albumin/creatinine ratio).

Ve skupině pacientů léčených lixisenatidem byla zjištěna nižší progresa hodnot UACR u pacientů s preexistující mikroalbuminurií nebo makroalbuminurií. V Coxově modelu rizika byl lixisenatid spojen u pacientů, kteří na počátku studie makroalbuminurii neměli, s 23% snížením rizika vzniku makroalbuminurie (HR 0,77; 95% CI 0,62–0,96;  $p = 0,0174$ ). Změna eGFR nebyla signifikantně rozdílná mezi lixisenatidem a placebem.

Analýza tak prokazuje, že u diabetiků 2. typu s akutní koronární příhodou v nedávné minulosti redukuje lixisenatid riziko progresa UACR u pacientů s mikro- a makroalbuminurií a je spojen s nižším rizikem vzniku makroalbuminurie.

## Literatura

1. Muskiet, M., Heerspink, H. L., Tonneijck, L. et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the ELIXA. Abstrakt 77 z 54<sup>th</sup> Annual Meeting of EASD, Berlín, 1.–5. 10. 2018.
2. Evaluation of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndrome during treatment with AVE0010 (lixisenatide) (ELIXA). NCT01147250. Databáze ClinicalTrials.gov. (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01147250?term=NCT01147250&rank=1>)
3. Pfeffer, M. A., Claggett, B., Diaz, R. et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373, 23: 2247–2257, 2015.

## Efektivita empagliflozinu u diabetiků 1. typu léčených inzulínem Výsledky studií EASE-2 a EASE-3

Na letošní výroční konferenci EASD v Berlíně byly představeny výsledky klinického programu EASE, který sleduje užití empagliflozinu u diabetiků 1. typu. Za předsednictví prof. Bernarda Zinmana byly v samostatném bloku prezentovány výsledky studií EASE-2 a EASE-3.

Studie fáze II, konkrétně EASE-1, prokázala, že empagliflozin v 28denním podáváníí u diabetiků 1. typu léčených inzulínem je schopen zvyšovat exkreci glukózy močí, zlepšovat hodnotu glykovaného hemoglobinu a snižovat tělesnou hmotnost.<sup>7</sup>

EASE-2 a EASE-3 jsou randomizované, mezinárodní a multicentrické (310 pracovišť ve 28 zemích), dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III. Sledovaly bezpečnost a účinnost empagliflozinu přidaného k intenzifikované léčbě inzulínem u diabetiků 1. typu.

Cílem studií EASE-2 a EASE-3 bylo sledovat efektivitu a bezpečnost empagliflozinu v různých dávkách pro redukci HbA<sub>1c</sub> (primární endpoint), změnu tělesné hmotnosti, incidenci potvrzených symptomatických hypoglykemií (pod 3 mmol/l), změnu celkové denní dávky inzulínu, dobu, po kterou byl pacient s glykemií v cílovém rozmezí (3,9–10 mmol/l) (sekundární endpointy), a to nejen pro dávky běžně užívané v léčbě diabetu 2. typu, ale v případě EASE-3 také pro nižší dávky.<sup>2,5,6</sup>

Testování dávky 2,5 mg vychází z premisy, že u diabetiků 1. typu může být efektivní i nižší dávka účinné látky než u diabetu 2. typu, díky vyšší variabilitě glykemií, vyšší hyperfiltraci a vyšší aktivitě/expresi SGLT2 inhibitorů u diabetiků 1. typu.<sup>2</sup>

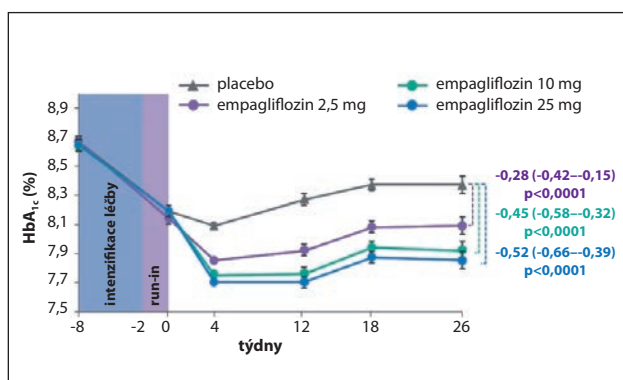
Ve studii EASE 2 bylo sledováno 730 pacientů, ve studii EASE-3 977 osob. Obě studie měly několikátýdenní přípravnou fázi zahrnující screening a intenzifikaci inzulínové terapie tak, aby do vlastní studie vstupovali všichni pacienti na IIT (ať již v podobě MDI nebo CSII). V posledních dvou týdnech přípravné fáze a poté v několika týdnech vlastní studie bylo využito i sledování kompenzace pomocí CGM. 26 týdnů studie bylo následováno doplňujícím follow-up. Studie EASE-2 měla tři větve – s užitím placebo, 10 mg a 25 mg empagliflozinu přidanému k IIT, studie EASE-3 testovala tři dávky empagliflozinu – 2,5 mg, 10 mg a 25 mg vůči placebo po přidání k IIT.

Inkluzní kritéria zahrnovala diabetes mellitus 1. typu trvající minimálně rok, hladinu C-peptidu nalačno pod 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l), intenzifikovanou inzulínovou terapií třemi bolusovými dávkami inzulínu + bazálním inzulínem nebo CSII, HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 7,5–10 % a věk nad 18 let (v případě EASE-3 ještě BMI nad 18,5 kg/m<sup>2</sup>, eGFR nad 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Mezi vylučovacími kritérii byl mj. diabetes 2. typu, MODY diabetes, operace pankreatu či pankreatitida, užití jiných antidiabetik než inzulínu, závažná hypoglykemie nebo ketoacidóza v posledních třech měsících před vstupem do studie.<sup>2,5,6</sup>

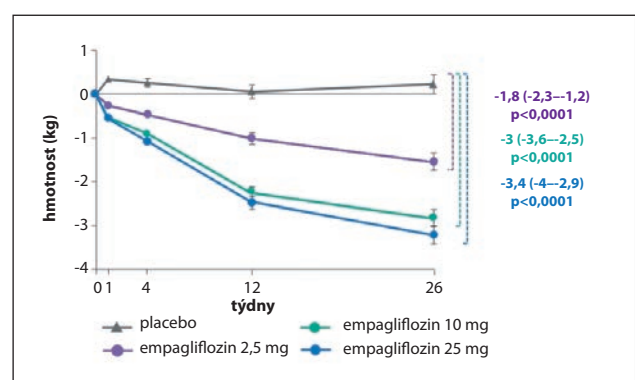
Ve studované populaci pacientů byla víceméně rovnoměrně zastoupena obě pohlaví, většinou se jednalo o bělochy, s průměrným věkem 45, resp. 43 let (EASE-2, resp. EASE-3), BMI 29, resp. 28 kg/m<sup>2</sup>, 23 resp. 21 lety trvání diabetu a průměrným HbA<sub>1c</sub> 8,1, resp. 8,2 %, dávkou inzulínu 0,71, resp. 0,7 U/kg tělesné hmotnosti.<sup>2</sup>

Po úvodním poklesu HbA<sub>1c</sub> ve screenignu dokázal empagliflozin po 26 týdnech studie efektivně a signifikantně snížit glykovaný hemoglobin, a to ve všech studovaných dávkách. Ve studii EASE-2 snížil empagliflozin v dávce 10 mg denně HbA<sub>1c</sub> o 0,54 % a v dávce 25 mg pak o 0,53 % (p<0,0001). Obdobné výsledky pro 10 mg a 25 mg dávku ukázala i studie EASE-3 (-0,45 %, resp. -0,52 %). Dávka 2,5 mg empagliflozinu dokázala snížit HbA<sub>1c</sub> o 0,28 % (všechny s p<0,0001). Účinek přetrval i v pokračovacím follow-up studii. Nejvyšší efektivita (tedy snížení HbA<sub>1c</sub>) byla pozorována u skupin pacientů, které měly vyšší vstupní HbA<sub>1c</sub>.<sup>2</sup>

Obr. 1: EASE-3: Redukce HbA<sub>1c</sub>



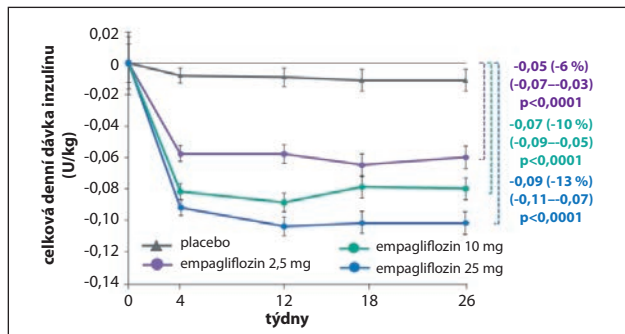
Obr. 2: Snížení tělesné hmotnosti ve studii EASE-3



Snížení hmotnosti bylo signifikantní pro všechny užití dávky empagliflozinu, a to navzdory současné léčbě inzulínem. V EASE-2 bylo dosaženo snížení hmotnosti 2,7 kg, resp. 3,3 kg (10 mg, resp. 25 mg empagliflozinu). V EASE-3 pak snížení tělesné hmotnosti dosáhlo hodnot 1,8 kg, resp. 3 kg, resp. 3,4 kg (u 2,5 mg, resp. 10 mg, resp. 25 mg empagliflozinu).<sup>2</sup>

Kontinuální monitorace glykemie je dnes již standardní metodou. Pomáhá porozumět glykemické kontrole konkrétních pacientů a v tomto případě ji výzkumníci využili pro sledování času, ve kterém byli pacienti v cílovém rozmezí glykemie. Tento podíl vzrostl o přibližně 10 % (EASE-2: v případě dávky empagliflozinu 10 mg z 48 na 58 % a u 25 mg z 47 na 59 %, obdobný efekt ve studii EASE-3) a tento efekt se udržel i v následujících 26 týdnech, po které probíhalo follow-up sledování. Kvantifikováno, empagliflozin přidal přibližně 3 hodiny každý den, po které byl pacient v cílovém rozmezí glykemie.<sup>2</sup>

**Obr. 4: EASE-3: Snížení celkové denní dávky inzulínu**



Nežádoucí účinky spojené s léčbou byly zaznamenány u 32,6 % pacientů na placebo a u 45 %, resp. 46,2 % pacientů na 10 mg, resp. 25 mg empagliflozinu (ve studii EASE-2). V případě dávky 2,5 mg empagliflozinu ve studii EASE-3 pak byly zaznamenány u 29 % pacientů (vs. 23,2 % u placebo). U 3,3–5,9 % pacientů na empagliflozinu (v závislosti na dávce a studii) vedly nežádoucí účinky k ukončení léčby (oproti 0,8–2,9 % u placebo). Podle očekávání byly při léčbě empagliflozinem častější genitální infekce a objemová deplece, četnost infekce močového ústrojí, zlomeniny kostí, selhání ledvin nebo amputací se signifikantně nelišila oproti placebo. Empagliflozin v dávce 2,5 mg byl zatížen nižším rizikem nežádoucích účinků oproti dávám vyšším.

Zvláštní pozornost byla věnována diabetické ketoacidóze, která se ukázala být častější při postmarketingovém sledování diabetiků 1. typu u některých dalších gliflozinů. Ve studii byly monitorovány ketolátky v moči několikrát týdně a vyhodnocovány případy potenciální i prokázané ketoacidózy. V souladu s výsledky jiných SGLT inhibitorů u diabetiků 1. typu bylo zaznamenáno zvýšení rizika diabetické ketoacidózy (DKA) u dávek 10 mg a 25 mg empagliflozinu. Riziko DKA korelovalo se souběžným onemocněním nebo chybou v dávkování inzulínu (např. chybou pumpy) a bylo vyšší u žen. V případě 2,5 mg dávky empagliflozinu se riziko potvrzené DKA nelišilo od placebo (zdá se tedy, že nižší dávky empagliflozinu u diabetiků 1. typu mohou snižovat riziko DKA).<sup>3</sup>

Riziko hypoglykemie nebylo signifikantně zvýšeno v případě investigátory hlášených hypoglykemií a bylo sníženo pro celek pacienty hlášených hypoglykemií, včetně nočních.<sup>3</sup>

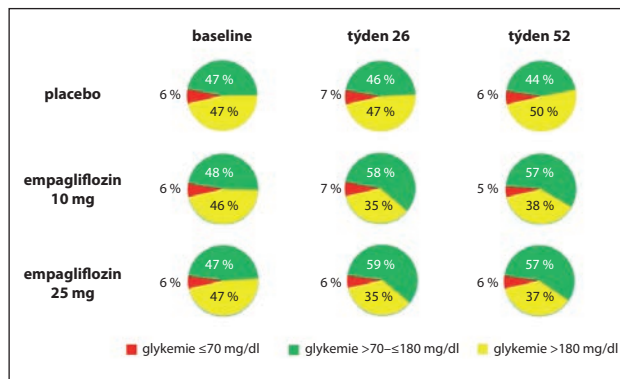
Shrnutí – dávky 10 a 25 mg snižovaly významně HbA<sub>1c</sub> (cca 0,5 %), tělesnou hmotnost (2,7–3,4 kg), dávku inzulínu (10–13 %), krevní tlak (až o 3,9 mmHg) a zvyšovaly čas pacientů strávený v cílovém rozmezí glykemie (o 3 hodiny denně). I dávka 2,5 mg prokázala tyto účinky (-0,28 % HbA<sub>1c</sub>, -1,8 kg, -6,4 % dávky inzulínu, -2,1 mmHg systolického tlaku a + 1 hodina denně v cílovém rozmezí glykemie).<sup>2</sup>

Empagliflozin tak prokázal svou efektivitu (v podobě zlepšení kompenzace a snížení potřebné dávky inzulínu) při přidání k inzulínu u diabetiků 1. typu, a to bez zvýšení rizika hypoglykemie a s tolik potřebnými pozitivními efekty jako je snížení hmotnosti a krevního tlaku.<sup>2</sup>

## Literatura

- Zinman, B. EASE trials: Empagliflozin as Adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes. Přednáška 26.1 na 54<sup>th</sup> EASD Annual Meeting, Berlín, 4. 10. 2018.
- Rosenstock, J. Trial design, baseline characteristics and efficacy of empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes. Přednáška 26.3 na 54<sup>th</sup> EASD Annual Meeting, Berlín, 4. 10. 2018.
- Perkins, B. A. Safety profile and hypoglycaemia of empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes. Přednáška 26.4 na 54<sup>th</sup> EASD Annual Meeting, Berlín, 4. 10. 2018.
- Lafel, L. Translating evidence to practice. Přednáška 26.5 na 54<sup>th</sup> EASD Annual Meeting, Berlín, 4. 10. 2018.
- Empagliflozin as adjunctive to Insulin therapy over 52 weeks in patients with type 1 diabetes mellitus (EASE-2). NCT02414958. Databáze ClinicalTrials.gov. (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414958?term=EASE-2&rank=3>)

**Obr. 3: EASE-2: čas pacientů strávený v optimální/suboptimální kompenzaci**



Dalším pozitivním efektem přidání empagliflozinu k inzulínu bylo snížení potřebné dávky inzulínu. Ve studii EASE-3 všechny tři dávky empagliflozinu konzistentně a signifikantně snižovaly celkovou potřebnou denní dávku inzulínu, konkrétně o 6 %, resp. 10 %, resp. 13 % (empagliflozin 2,5 mg, resp. 10 mg, resp. 25 mg) (ve všech případech p<0,0001).<sup>2</sup> EASE-2 prokázala obdobné výsledky.

Dále dle očekávání všechny dávky empagliflozinu snižovaly signifikantně krevní tlak, mezi 2,1–3,9 mmHg systolického tlaku (dle dávky).<sup>2</sup>

- Pieber, T. R., Famulla, S., Eilbracht, J. et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes Metab* 17, 10: 928–935, 2015.
- Rosenstock, J., Marquard, J., Lafel, L. M. et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care* 2018, v tisku.

# Léčba kombinací s fixním poměrem bazálního inzulínu a krátce působícího GLP-1 receptorového agonisty – v jednoduchosti je krása



**Zuzana Kubíková**

Diabetologická ambulance, Uherské Hradiště

## Souhrn

Základní prevencí pozdních komplikací diabetu je účinná a bezpečná léčba hyperglykemie. Jednou z nových možností léčby, která se objevila na trhu v nedávné době, je fixní kombinace bazálního inzulínu glargin 100 U/ml a GLP-1 RA lixisenatidu. Uvedená kazuistika popisuje příklad pacienta s diabetes mellitus 2. typu, který byl úspěšně léčen v naší ambulanci pomocí této fixní kombinace.

## Summary

**Treatment with fixed-ratio combination of basal insulin and short-acting GLP-1 receptor agonist – the beauty in simplicity**

Effective and safe treatment of hyperglycaemia is the best prevention of late diabetes complications. One of the new marketed treatment options is fixed-ratio combination of basal insulin glargin 100 U/ml and GLP-1 receptor agonist lixisenatide. This case report describes an example of type 2 diabetes mellitus patient who has been successfully treated in our ambulance using this fixed-ratio combination.

*Kubíková, Z. Léčba kombinací s fixním poměrem bazálního inzulínu a krátce působícího GLP-1 receptorového agonisty – v jednoduchosti je krása. Kazuistiky v diabetologii 16, 4: 19–20, 2018.*

## Klíčová slova

- GLP-1 RA
- hypoglykemie
- redukce hmotnosti

## Keywords

- GLP-1 RA
- hypoglycaemia
- weight reduction

## Úvod

Základní prevencí pozdních komplikací diabetu je účinná a bezpečná léčba hyperglykemie. V terapeutické škále farmakologické léčby se v posledních letech dostávají do popředí zájmu látky, které využívají přirozeného efektu glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1, glucagon-like peptid 1). Jejich výhodou je zejména dostatečný potenciál snížení glykemie, snížení chuti k jídlu a velmi malé riziko vzniku hypoglykemie.<sup>1</sup>

V nedávné době se objevily na trhu v České republice dva nové preparáty s fixní kombinací bazálního inzulínu a GLP-1 RA. Jedním z nich je fixní kombinace iDegLira, kombinující bazální inzulín (degludek 100 U/ml) a GLP-1 RA (liraglutid). Novějším přípravkem je potom kombinace iGlarLixi s fixním poměrem bazálního inzulínu glargin 100 U/ml a GLP-1 RA lixisenatidu pod obchodním názvem Suliqua, která je využita při léčbě pacienta prezentovaného v této kazuistice. Výhodou této fixní kombinace je mimo jiné individualizace léčby díky možnosti volby mezi dvěma různými pery s různou koncentrací GLP-1 RA a bazálního inzulínu při zachování jednoduchosti léčby pro pacienta.

## Kazuistika

Tato kazuistika popisuje výsledky léčby 59letého pacienta, který je léčen v naší ambulanci s diabetes mellitus 2. typu od roku 2009, kdy byl odeslán do naší ambulance praktickým lékařem pro prvotní záchyt diabetu. Při převzetí do péče byla hodnota glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) 56 mmol/mol, FPG 8,1 mmol/l, tělesná hmotnost 110 kg, výška 180 cm, BMI 30,7 kg/m<sup>2</sup>. Hodnoty lipidů byly taktéž neuspokojivé – celkový cholesterol 5,82 mmol/l, HDL-cholesterol 1,40 mmol/l, LDL-cholesterol 4,01 mmol/l a triacylglyceroly 1,46 mmol/l. Zpočátku byla nasazena léčba metforminem, která byla postupně navyšována z dávky 500 mg 0-0-1 až do dávky 1 000 mg 1-0-1, a hypolipidemická léčba atorvastatinem v dávce 20 mg 0-0-1. Na této léčbě byl pacient udržován až do roku 2012 s uspokojivou kompenzací, hodnoty glykemie nalačno se pohybovaly v rozmezí 5–7 mmol/l, postprandiální glykemie 6–7,8 mmol/l a  $HbA_{1c}$  45–49 mmol/mol. Došlo také k normalizaci hodnot lipidů – celkový cholesterol 3,99 mmol/l, HDL-cholesterol 1,41 mmol/l, LDL-cholesterol 2,29 mmol/l a triacylglyceroly 1,29 mmol/l.

V roce 2012 přišel pacient se zhoršenou kompenzací diabetu – FPG 9,9 mmol/l, PPG 10,5 mmol/l,  $HbA_{1c}$  61 mmol/mol. Ke zhoršení kompenzace došlo v důsledku změny zaměstnání,



udával více stresu, který řešil zvýšenou konzumací potravy, což se projevilo ve hmotnostním přírůstku na celkových 115 kilogramů. Do terapie byl přidán DPP-4 inhibitor, zavedena terapie sitagliptin/metformin (Janumet 50/1 000 mg) v dávce 1-0-1. Na této terapii vydržel pacient s uspokojivou kompenzací a mírným tříkilovým poklesem hmotnosti až do roku 2016.

Koncem roku 2016 došlo u pacienta k rozvoji komplikací v podobě tuhých otoků dolních končetin s drobnými ulceracemi. Pacient byl vyšetřen v kožní ambulanci, byla provedena biopsie a diagnostikován bulózní pemfigoid s injekční léčbou kortikosteroidy, která byla následně zaměněna za perorální léčbu prednisonem v dávce 80 mg za den. V důsledku této léčby pozoroval pacient vzestupy glykemií přes 20 mmol/l, v únoru 2017 HbA<sub>1c</sub> dosahoval hodnoty 85 mmol/mol. Pacienta bylo nutno převést na intenzifikovaný inzulínový režim, do terapie byl zaveden inzulín lispro (Humalog 200 jednotek/ml KwikPen) v dávce 10-10-10 jednotek s.c. a glargin 300 U/ml (Toujeo) v dávce 30 jednotek večer, ponechána byla terapie metforminem 1 000 mg 1-0-1. Pacient podle doporučení a selfmonitoringu postupně navýšoval dávku obou inzulínů. V květnu 2017 aplikoval Humalog v dávce 18-18-16 jednotek a Toujeo 58 jednotek večer, dávka metforminu byla navýšena na 1 000 mg 1-1-1. Glykemický profil na této léčbě byl relativně uspokojivý s hodnotami glykemie nalačno mezi 6–8 mmol/l, postprandiální glykemie přes 10 mmol/l se objevovaly jen výjimečně, hypoglykemie nebyly zaznamenány, glykemie pod 5 mmol/l pacient nenaměřil. V hodnotě HbA<sub>1c</sub> nastal pokles na hodnotu 72 mmol/mol, léčba kortikosteroidy však měla za následek nárůst hmotnosti na 130 kilogramů. V listopadu 2017 se lokální nález na dolních končetinách postupně zlepšil, dávka kortikosteroidů byla zredukována na 20 mg/den, díky čemuž došlo k poklesu glykemií a úpravě dávky inzulínu Humalog na dávku 10-10-10 jednotek a dávky Toujeo na 42 jednotek večer. Glykovaný hemoglobin byl v té době na hodnotě 62 mmol/l. V březnu 2018 při kontrole pacient udával velké pocity hladu a třes, pokud se více hýbe, jezdí na běžkách, lyžuje. Měl příznaky hypoglykemie již při glykemii pod 6 mmol/l, které se snažil dojist a z tohoto důvodu nemohl zhubnout. Z terapie jsme zkusili vysadit prandiální inzulín, ponecháno byl pouze inzulín Toujeo v dávce 42 jednotek večer a vrácen byl Janumet 50/1 000 mg 1-0-1 a metformin (Stadamet) v dávce 1 000 mg 0-1-0. Na této léčbě měl pacient velké vzestupy postprandiálních glykemií, hlavně po obědě – kolem 14 mmol/l, hodnota HbA<sub>1c</sub> byla bez zlepšení – 68 mmol/mol. U pacienta došlo k mírnému poklesu hmotnosti na 127 kilogramů.

V červnu 2018 jsme nasadili pacientovi přípravek Suliqua – novou fixní kombinaci bazálního inzulínu glargin 100 U/ml a GLP-1 RA lixisenatidu. Vzhledem k předchozí dávce bazálního inzulínu bylo zvoleno zelené pero v dávce 30 jednotek s aplikací během jedné hodiny před obědem. Byl využit selftitrační algoritmus, většinou používaný v léčbě bazálními inzulíny. Jako cílová byla zvolena ranní glykemie nalačno 6 mmol/l a pacient byl poučen o navýšování dávky přípravku Suliqua každý třetí den o 2 jednotky, pokud byl průměr ranní glykemie nalačno z přechozích tří dnů vyšší než cíl. Postupnou titrací dávky iGlarLixi se zvýšila dávka na výsledných 52 jednotek. V terapii byl ještě ponechán Stadamet 1 000 mg s dávkováním 1-1-1. Během čtyř měsíců došlo u pacienta k výraznému poklesu HbA<sub>1c</sub> na 49 mmol/mol, dávka iGlarLixi se mírně snížila podle ranní glykemie nalačno na dávku 50 jednotek/den a u pacienta došlo také ke snížení hmotnosti o 4 kilogramy na 116 kg. Sám pacient udával výrazné zlepšení ve smyslu snížení chuti k jídlu, byl zcela bez příznaků hypoglykemie i při větší fyzické námaze či opoždění času jídla. Lokální nález na dolních končetinách byl i po vysazení intenzifikovaného inzulínového režimu stabilní, pacient byl ponechán i nadále na dávce prednisonu 20 mg denně.

## Závěr

Touto kazuistikou jsem chtěla ukázat, že za určitých okolností existuje u vybraných pacientů možnost návratu zpět z intenzifikovaného inzulínového režimu se subkutánní aplikací inzulínu 4× denně k efektivní aplikaci kombinovaným preparátem bazálního inzulínu a GLP-1 receptorového agonisty 1× denně, a to k celkové spokojenosti pacienta i lékaře.

## Literatura

1. Honka, M. Výsledky studie LixiLan-L – možnost dosažení lepší kompenzace u nemocných s diabetem 2. typu při využití jednoduchého léčebného režimu. *Acta medicae* 6, 8: 57–62, 2018.

MUDr. Zuzana Kubíková  
Diabetologická ambulance s.r.o.  
Vodní 13  
686 01 Uherské Hradiště  
e-mail: kubikuzana@seznam.cz



# Důkazy o kardiovaskulární bezpečnosti vildagliptinu v reálné klinické praxi

Autoři neintervenciální, multidatabázové, analytické kohortní studie<sup>1</sup> si vzali za cíl hodnotit kardiovaskulární bezpečnost vildagliptinu na základě dat z reálné klinické praxe.

Potřeba takového hodnocení je, kromě již notoricky známého požadavku FDA a EMA na důkaz kardiovaskulární bezpečnosti u všech nově zaváděných antidiabetik, také v praktickém posouzení, zda se výsledky klinických hodnocení shodují s realitou široké klinické praxe u neselektované populace pacientů.

Do zmiňované studie byli zařazeni pacienti s diabetes mellitus 2. typu starší 18 let léčení neinzulínovými antidiabetiky. Data byla čerpána z elektronických medicínských databází Francie, Velké Británie, Dánska, Švédska a Německa a zahrnula 738 054 diabetiků, z nichž 2,8 % užívalo alespoň po část doby vildagliptin. Průměrná délka užívání vildagliptinu činila 1,4 roku a mohlo tak být zhodnoceno 28 330 pacientoroků.<sup>1</sup>

Hodnocen byl poměr incidence (IRR, adjusted incidence rate ratio) a 95% CI u infarktu myokardu, akutního koronárního syndromu, cévní mozkové příhody a městnavého srdečního selhání u pacientů užívajících vildagliptin vůči pacientům na jiných neinzulínových antidiabetikách.<sup>1</sup>

IRR se pohybovalo v rozmezí 0,61–0,9 pro infarkt myokardu, 0,55–1,6 pro akutní koronární syndrom, 0,02–0,77 pro cévní mozkovou příhodu a 0,49–1,03 pro městnavé srdeční selhání.<sup>1</sup>

Hodnoty IRR a jejich 95% CI blížíci se hodnotě jedna jsou interpretovány jako důkaz, že vildagliptin vůči ostatním neinzulínovým antidiabetikům nezvyšuje kardiovaskulární riziko, a to hodnoceno v podmínkách reálné klinické praxe.<sup>1</sup>

Výzkum tak koreluje s prací McInnese a spolupracovníků<sup>3</sup>, kteří o dva roky dříve provedli obdobnou metaanalýzu pro pacienty začleněné do více než 40 randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studií fáze III a IV. Primárním hodnoceným cílem v této metaanalýze byl sdružený výskyt závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod (MACE, infarkt myokardu, CMS a úmrtí z kardiovaskulárních příčin), sekundárním pak KV příhody jednotlivě a riziko srdečního selhání včetně hospitalizace pro něj. Srovnáván byl vildagliptin v dávce 50 mg jednou nebo dvakrát denně proti placebu a ostatní antidiabetické léčbě. Metaanalýza zahrnula 17 446 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, z toho 9 599 léčených vildagliptinem. Průměrný věk pacientů byl 57 let, BMI 30,5 kg/m<sup>2</sup> (většina pacientů obézních), HbA<sub>1c</sub> 8,1 % a délka trvání nemoci v průměru 5,5 roku.<sup>3</sup>

MACE byl potvrzen u 0,86 % pacientů na vildagliptinu a 1,2 % na srovnávací léčbě (RR 0,82, 95% CI 0,61–1,11), podobné výsledky přineslo vyhodnocení incidence jednotlivých rizikových faktorů. Srdeční selhání bylo potvrzeno u 0,43 % pacientů na vildagliptinu a 0,45 % léčených srovnávací léčbou (RR 1,08, 95% CI 0,68–1,7).<sup>3,4</sup>

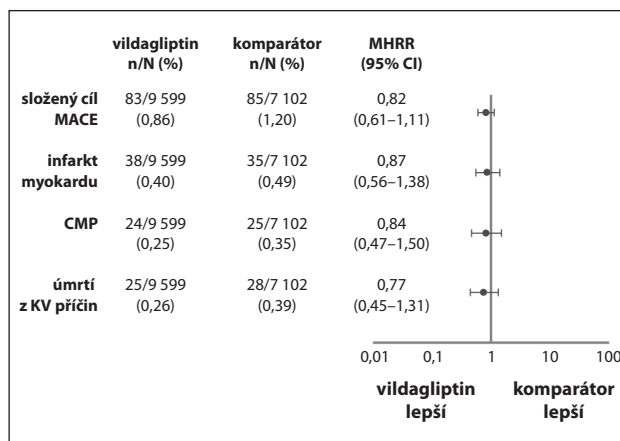
Důkazy z reálné klinické praxe tak potvrzují výsledky z randomizovaných klinických studií a dávají jasnou odpověď na otázku, zda výpovědní hodnota klinických studií s přísným výběrem pacientů (a selekcí rizikových faktorů, tíže a délky trvání nemoci atd.) bude potvrzena reálnou klinickou praxí.

Aktuální souhrn údajů o přípravku pro vildagliptin potvrzuje, že léčba vildagliptinem nezvyšuje kardiovaskulární riziko a u pacientů s NYHA I–III není spojena se změnami funkce levé komory nebo se zhoršením předcházejícího městnavého srdečního selhání v porovnání s placebem. Klinická zkušenost u pacientů s funkční třídou NYHA III je dosud omezená. Pro pacienty s NYHA IV zatím nejsou zkušenosti, proto se podání těmto pacientům nedoporučuje.<sup>4</sup>

## Literatura

- Williams, R., de Vries, F., Kothny, W. et al. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study. *Diabetes Obes Metab* 19, 10: 1473–1478, 2017.
- Mathieu, Ch., Kozlovski, P., Paldanius, P. M. et al. Clinical safety and tolerability of vildagliptin – insights from randomised trials, observa-

**Obr. 1: Incidence a poměr rizika kompozitního endpointu velkých kardiovaskulárních příhod u vildagliptinu vs. komparační léčba v metaanalýze randomizovaných klinických studií<sup>2,3</sup>**



tional studie and post-marketing surveillance. *Eur Endocrinol* 13, 2: 68–72, 2017.

- McInnes, G., Evans, M., Del Prato, S. et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab* 17, 11: 1085–1092, 2015.
- Galvus 50 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku.

Karel Vízner

# Nesulfonylureová sekretagoga – glinidy, jejich místo v terapii a kazuistiky

MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.  
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Tato antidiabetika se vyznačují velmi rychlým a krátkým působením. Korigují poruchu inzulínové sekrece při příjmu potravy, čímž snižují postprandiální glykemii (PPG) – proto označení regulátory prandiální glykemie. Působí obdobně jako deriváty sulfonylurey, avšak vazba na receptor je mnohem kratší a rychlejší než u klasické sulfonylurey. Nežádoucí účinky jsou minimální, ve srovnání s deriváty sulfonylurey je méně hypoglykemií či nárůstu hmotnosti.

## Indikace a místo v terapii

- Diabetes mellitus 2. typu se zachovalou sekreční odezvou inzulínu na prandiální sacharidy, zejména u nemocných s významným nárůstem PPG.
- Budou účinné u mírnějších poruch inzulínové sekrece, v časných fázích diabetu (viz kazuistika č. 1).
- Vhodné jsou tam, kde deriváty sulfonylurey způsobovaly hypoglykemie (viz kazuistika č. 1).
- Z léčby profitují nemocní s MODY diabetem.
- Účelná je kombinace s metforminem, glitazony, glifloziny, PAD + bazální inzulín (viz kazuistika č. 2).
- Neúčelná je kombinace se sulfonylureou či s inkretiny (viz kazuistika č. 3).
- Výhodou je jejich dávkování společně s hlavními jídly, s možností vynechat tento lék při vynechání jídla. Takto se dosahuje podstatného snížení incidence hypoglykemických příhod. Užívání léku nenutí nemocné jíst i v okamžiku, kdy nechťejí, či nemají hlad, titrují si svoje PAD. Frekvence dávkování tedy není „3× denně“, ale „vždy a jen, když máte během dne hlavní jídlo“. To je důležité pro pochopení výhod a spolupráci pacienta.
- Vhodné jsou u obézních osob, kde minimalizují riziko hmotnostního přírůstu.

## KDY ANO – kazuistika č. 1 a 2

### Kazuistika č. 1 – Posílení monoterapie metforminem repaglinidem u mírného vzestupu HbA<sub>1c</sub> s eliminací hypoglykemických příhod při terapii deriváty sulfonylurey

65letá nemocná s diabetes mellitus (DM) 2. typu léčena pro diabetes pět let, komplikace nejsou přítomny. První dva roky byla pacientka léčena monoterapií metforminem. Posléze pro pozvolný vzestup HbA<sub>1c</sub> k hodnotě 59 mmol/mol byla medikace posílena o glimepirid 2 mg denně. Během této terapie udávala nemocná opakované stavy pocení a slabosti, které dobře reagovaly na přísun sacharidů. Nemocnou jsme edukovali ohledně glukometru a selfmonitoringu (SMBG), doporučeny dva velké glykemické profily před kontrolou, dále pak verifikovat hypoglykemie. SMBG jednoznačně ukázal elevace PPG, glykemie nalačno byla prakticky v normě. Hypoglykemie byly potvrzeny. Doporučeno vysazení glimepiridu, nově naordinován repaglinid 1 mg 3× denně před každým hlavním jídlem s možností titrace dle jídelníčku. Na této terapii hypoglykemie zcela vymizely, HbA<sub>1c</sub> znormalizován.

*V časných stádiích DM, kdy převládá elevace PPG a tomu odpovídající nevelké navýšení HbA<sub>1c</sub> (hodnoty glykemie nalačno mohou být i v normě) je vhodné dát přednost v terapii glinidům než klasickým derivátům sulfonylurey, které mohou výrazně zvýšit riziko hypoglykemie. Možnost titrace dávkou samotným pacientem dle jídelníčku a režimu je výhodou.*

### Kazuistika č. 2 – Posílení režimu bazál + PAD o repaglinid

59letý pacient se léčí s DM 2. typu již 15 let (BMI 28 kg/m<sup>2</sup>). Žije aktivně, má nepravidelný režim, hodně cestuje. Během progresu choroby bylo nutné postupně intenzifikovat léčbu diabetu včetně zahájení inzulinoaterapie v podobě bazálního inzulínu glargin 1× denně. Ranní hyperglykemie se podařilo výborně zkorigovat kombinací aktuálně aplikovaných 28 U glarginu večer s metforminem v maximálně tolerované dávce 2 000 mg a 30 mg pioglitazonu na den. SMBG vykazoval opakované elevace PPG (hodnoty i 15 mmol/l) s adekvátním zvýšením HbA<sub>1c</sub>. Nemocnému jsme zahájili terapii repaglinidem v dávce 1–2 mg k hlavnímu jídlu, což je u pacienta oběd a večeře (není zvyklý snídat). Nemocný jí nepravidelně, porce jsou nárazově časově i co do množství. V tomto smyslu jsme nemocného edukovali. Léčba repaglinidem výrazně znormalizovala PPG, pacient ovládá dávkování repaglinidu a nemá přítomny hypoglykemie. HbA se drží dlouhodobě okolo 50 mmol/mol.

*V pokročilejších stádiích DM 2. typu, kdy je již významněji vyjádřena porucha inzulínové sekrece, je třeba v tomto smyslu posílit antidiabetickou medikaci. Glykemie nalačno při inzulínové rezistenci je zkorigována typickou kombinací metformin + pioglitazon + bazální inzulín. Glinidy pak doplní korekci PPG. Výhodou je jejich flexibilní dávkování bez rizika hypoglykemií.*

## KDY UŽ NE – kazuistika č. 3

### Kazuistika č. 3 – Progrese metabolické kompenzace při terapii glinidy u pokročilého DM 2. typu

67letý nemocný s DM 2. typu (85 kg, BMI 32 kg/m<sup>2</sup>), který byl diagnostikován ve věku 50 let, léčen kombinací metformin (2 550 mg pro die) + gliklazid MR (90 mg pro die). Z komplikací přítomna incipientní diabetická retinopatie, pacient prodělal PCI pro primomanifestaci ICHS před dvěma roky. HbA<sub>1c</sub> se pohybuje okolo 65–70 mmol/mol.

Glykemický profil před změnou léčby: 8,2/11,3..9,3/13,4..7,6/10,2..9,6 mmol/l. Na základě elevace PPG byl gliklazid MR vysazen a do medikace zařazen repaglinid 3×2 mg denně. Na této terapii došlo k další výrazné progresi glykemií. Glykemický profil po změně léčby: 13,9/15,2..11,5/12,4..14,9/16,2..13,8 mmol/l.

Pacient finálně převeden na terapii metforminem (2 550 mg denně) + empagliflozin 10 mg + inzulin glargin 18 U s postupnou titrací. Tato terapie vedla k normalizaci celkového stavu.

*Při pokročilém DM 2. typu, kde jsou v medikaci delší dobu deriváty sulfonylurey, a to zejména při vyšších dávkách, není na místě intervenovat PPG glinidy. Elevace PPG je pouze relativní při zvýšené glykemii nalačno. Dlouhodobé užívání derivátů sulfonylurey vede k poklesu endogenní sekrece inzulinu. Repaglinid pak už neposkytuje potřebný efekt. Jeho správné uplatnění v čase je pro úspěch zásadní. Správné načasování zahájení inzulinizace je zásadní, zejména tam, kde vyžadujeme těsnou metabolickou kompenzaci.*

Převzato se souhlasem DM2T.cz



## Anotace

Martin Fried, Štěpán Svačina et al.

# Moderní trendy v léčbě obezity a diabetu

Obezita je celosvětově čím dál větší hrozbou, je základní a vyvolávající příčinou mnohých smrtelných onemocnění. Za posledních 40 let se podle WHO její prevalence ztrojnásobila. V České republice je dle dostupných údajů 20–25 % žen a 18–22 % mužů nemocných obezitou, kolem 30 % žen a 45 % mužů trpí nadváhou. Léčba tohoto onemocnění vyžaduje interdisciplinární přístup. Také nová kniha nakladatelství Axonite odráží spolupráci odborníků mnoha oborů – obezitologů, chirurgů, diabetologů, psychologů, nutričních poradců, fyzioterapeutů – jejichž zástupci tvoří kolektiv autorů v čele s prof. MUDr. Martinem Friedem, CSc. a prof. MUDr. Štěpánem Svačinou, DrSc. Autoři se v této publikaci zaměřili především na nové možnosti a trendy léčby obezity a diabetes mellitus 2. typu. Kniha je členěna do deseti kapitol a dalších podkapitol, k uživatelské přívětivosti přispívá rejstřík.

Kapitola **Nutrice obězních** se zabývá jednotlivými složkami stravy a jejich žádoucím příjmem. Druhá kapitola se podrobněji zabývá stravou obězních diabetiků, třetí pak přináší téma diety před a po bariatrické operaci.

Žádoucí součástí redukce hmotnosti je pohybová aktivita, které je věnována kapitola **Fyzická aktivita v léčbě obezity**. I zde jsou prezentována specifika, na která je třeba myslet u diabetiků.

V kapitole **Farmakoterapie obezity** jsou přehledně rozděleny léky podle způsobu dosahování žádoucí energetické nerovnováhy (tedy větší spotřeba energie než její příjem). Kapitola **Farmakoterapie diabetu** upozorňuje mimo jiné i na to, že zažitý pojem perorální antidiabetika, který zahrnoval prakticky všechna antidiabetika kromě inzulinu, se přestává používat, neboť mezi antidiabetika postupně pronikají také injekčně podávané přípravky. Přehled léků je doplněn podkapitolou Algoritmus léčby diabetu 2. typu, do které se autorům a nakladateli podařilo vtělit i nejaktuálnější doporučený postup pro management hyperglykemie u diabetu 2. typu, který byl prezentován na konferenci EASD v Berlíně ve velmi krátké době před vydáním publikace. Třetí z kapitol, které se věnují farmakoterapii, se zaměřuje na léčbu dyslipidemií a hypertenze u diabetiků.

Následuje poměrně rozsáhlá a barevně ilustrovaná kapitola **Moderní bariatrická a metabolická léčba**. Z pohledu internisty i chirurga mapuje všechny fáze od vyšetření před výkonem až po dlouhodobé sledování pacienta po operaci, předestírá vývoj bariatrické a metabolické chirurgie, zabývá se indikacemi i kontraindikacemi k těmto výkonům a v neposlední řadě přináší přehled jednotlivých bariatricko-metabolických operačních metod.

Následuje kapitola **Doporučení pro technické a personální zabezpečení specializovaných center pro komplexní léčbu nemocných obezitou a přidruženými metabolickými chorobami** a publikaci uzavírá pohled psycholožky – kapitola s názvem **Zlepšení kvality života po bariatrických operacích**.

Axonite, Mlčice, 2018, A5, vázaná, barevná, 136 stran, 1. vydání, ISBN 9789-80-88046-15-8



## AWARD-7: Dulaglutid versus inzulín glargin u pacientů s diabetem 2. typu a středně závažným až závažným chronickým onemocněním ledvin (multicentrická, otevřená, randomizovaná studie)

Pacienti s diabetem 2. typu a závažnějším chronickým onemocněním ledvin (CKD) jsou značně limitováni v možnostech léčby. Mnoho hypoglykemizujících léků, včetně inzulínu, je primárně vylučováno ledvinami, a proto vyžadují úpravu dávkování nebo jsou přímo u těchto pacientů kontraindikovány. Pacienti s CKD mají i zvýšené riziko hypoglykemie vzhledem k sníženému vylučování léků a poruše glukoneogeneze ledvinami. Z těchto důvodů potřebujeme pro tuto populaci bezpečná a účinná antidiabetika, s extrarenální eliminací, bez zvýšeného rizika hypoglykemií.

Dulaglutid je agonista receptorů pro GLP-1 (glucagon-like peptide-1) schválený pro léčbu diabetu 2. typu. Není vylučován ledvinami a podávání pacientům s mírným až závažným poškozením funkce ledvin nezvyšuje dle farmakokinetických studií expozici léku. Předpokládá se, že dulaglutid je degradován na jednotlivé aminokyseliny v obecném procesu katabolismu bílkovin. Proto není nutná žádná úprava dávky dulaglutidu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Navíc některé výsledky naznačují, že mechanismy účinku GLP-1 agonistů (včetně ovlivnění proteinové kinázy C, oxidačního stresu a zánětlivé reakce) by mohly protektivně působit na ledviny. Nicméně bylo dosud provedeno málo klinických studií u pacientů se středně závažným až závažným chronickým onemocněním ledvin.

Cílem studie AWARD-7 bylo u pacientů s diabetem 2. typu a středně závažným chronickým onemocněním ledvin posoudit účinnost a celkovou bezpečnost (včetně vlivu na renální funkci) dulaglutidu aplikovaného jednou týdně v dávce 1,5 mg a 0,75 mg ve srovnání s bazálním inzulínem glargin.

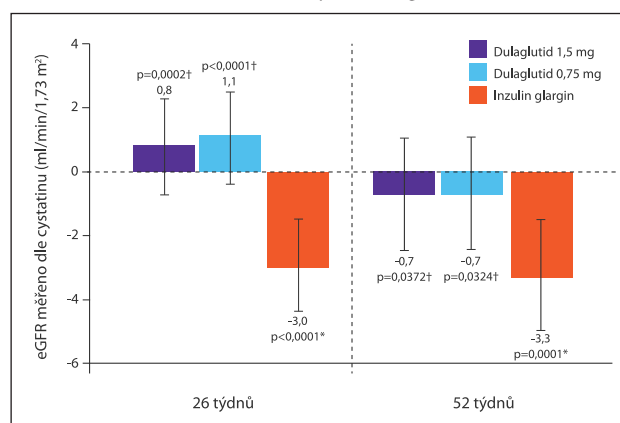
Studie AWARD-7 byla 52týdenní, randomizovaná, multicentrická, otevřená (maskovaná dávka dulaglutidu), s paralelními rameny provedená na 99 klinických pracovištích v devíti zemích. Zařazeni byli pacienti ve věku 18 let nebo starší, s diabetem 2. typu a středně závažným až závažným chronickým onemocněním ledvin (stadia 3–4, eGFR [podle CKD-EPI] <60 a  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Klíčová kritéria pro zařazení zahrnovala: HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 7,5–10,5 % (58,5–91,2 mmol/mol), léčba inzulínem plus perorální antidiabetika nebo pouze léčba inzulínem, léčba maximální tolerovanou dávkou ACE inhibitoru (inhibitor enzymu angiotenzin-konvertázy) nebo AT blokátoru (blokátor receptorů pro angiotenzin II). Účastníci studie byli (1 : 1 : 1) randomizováni do skupin: 1× týdně injekčně podávaný dulaglutid 1,5 mg, 1× týdně dulaglutid 0,75 mg nebo 1× denně bazální inzulín glargin, vše v kombinaci s prandiálním inzulínem lispro po dobu 52 týdnů.

Do studie bylo zařazeno celkem 577 pacientů (193 dulaglutid 1,5 mg, 190 dulaglutid 0,75 mg a 194 inzulín glargin). Po 26 týdnech byl **hypoglykemizující účinek** vyjádřený poklesem HbA<sub>1c</sub> srovnatelný ve všech skupinách (-13 mmol/mol dulaglutid 1,5 mg, -12,2 mmol/mol dulaglutid 0,75 mg, -12,4 mmol/mol inzulín glargin, vše p<0,0001). Tento účinek přetrval i po 52 týdnech léčby.

Výchozí **hodnoty renálních funkcí** eGFR byly mezi skupinami srovnatelné (dulaglutid 1,5 mg 37,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dulaglutid 0,75 mg 37,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, inzulín glargin 38,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Po 52 týdnech léčby byl eGFR vyšší u dulaglutidu 1,5 mg (34,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p=0,005 vs. inzulín glargin) a dulaglutidu 0,75 mg (33,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p=0,009 vs. inzulín glargin) než u inzulínu glargin (31,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Studie prokázala i významně lepší účinky na snížení albuminurie: pokles UACR (urine albumin-to-creatinine ratio) po 52 týdnech léčby dulaglutidem 1,5 mg i 0,75 mg byl větší než při léčbě inzulínem glargin (-22,5 % [95% CI -35,1 až -7,5] dulaglutid 1,5mg; -20,1 % [-33,1 až -4,6] s dulaglutidem 0,75 mg; -13,0 % [-27,1 až 3,9] inzulín glargin).

Co se týká **bezpečnosti léčby**, byl podíl pacientů s jakýmkoli závažnými nežádoucími účinky srovnatelný u všech skupin (20 % [38 z 192] s dulaglutidem 1,5 mg, 24 % [45 z 190] s dulaglutidem 0,75 mg a 27 % [52 z 194] s inzulínem glargin). Léčba dulaglutidem byla spojena s vyšším výskytem nevolnosti (20 % [38 z 192] s dulaglutidem 1,5 mg, 14 % [27 z 190] s 0,75 mg, 5 % [9 z 194] s inzulínem glargin) a průjmu (17 % [33 z 192] s dulaglutidem 1,5 mg, 16 % [30 z 190] s 0,75 mg, 7 % [14 z 194]

Obr. 1: Změna odhadované rychlosti glomerulární filtrace



s inzulínem glargin) a naopak s nižším výskytem symptomatické hypoglykemie (4,4 případů na jednoho pacienta za rok s dulaglutidem 1,5 mg, 4,3 s dulaglutidem 0,75 mg, 9,6 s inzulínem glargin). Konečné stadium renálního onemocnění se vyskytlo u 38 účastníků: 8 (4 %) ze 192 s dulaglutidem 1,5 mg, 14 (7 %) ze 190 s dulaglutidem 0,75 mg a 16 (8 %) ze 194 s inzulínem glargin.

Studie AWARD-7 ukázala, že u pacientů s diabetem 2. typu a středně závažným až závažným chronickým onemocněním ledvin byla při léčbě dulaglutidem, aplikovaným jednou týdně, glykemická kontrola srovnatelná s léčbou bazálním inzulínem glargin, ale dulaglutid byl efektivnější co se týká redukce hmotnosti, hypoglykemií a zpomalení poklesu renálních funkcí. **Přípravek Trulicity je od dubna 2018 indikován u pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR <90 až ≥15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), aniž by byla nutná úprava dávkování.**

Z praktického hlediska je dulaglutid účinnou a bezpečnou volbou pro dosažení glykemické kontroly nejen u pacientů s CKD, aniž bychom museli léčbu v jejím průběhu limitovat s ohledem na přítomnost komplikací a vývoj ledvinných funkcí. Dostupnost léku s účinností srovnatelnou s bazálním inzulínem, pozitivním efektem na renální funkce a na pokles hmotnosti i výrazně nižším rizikem hypoglykemií je přínosem pro všechny pacienty s diabetem 2. typu.

## Literatura

1. Tuttle, K. R., Lakshmanan, M. C., Rayner, B. et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6, 8: 605–617, 2018.
2. Trulicity 0,75 mg injekční roztok v předplněném peru. Trulicity 1,5 mg injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz))

*MUDr. Zdeněk Jankovec, Ph.D.*  
*DIALINE s.r.o., Interní a diabetologická ordinace, Plzeň*

## Zkrácená informace o léčivém přípravku:

**Trulicity 0,75 mg a Trulicity 1,5 mg injekční roztok** v předplněném peru obsahuje dulaglutidum 0,75 mg, resp. 1,5 mg v 0,5 ml roztoku. **Indikace:** K léčbě dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie jako monoterapie v případě intolerance nebo kontraindikace léčby metforminem nebo v kombinaci s dalšími hypoglykemiky, včetně inzulínu. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka pro monoterapii je 0,75 mg jednou týdně a pro přídatnou kombinační léčbu 1,5 mg jednou týdně. U potenciálně ohrožených populací, jako jsou pacienti ve věku ≥75 let, může být zvažena jako úvodní, dávka 0,75 mg jednou týdně. Pokud je přípravek Trulicity přidán ke stávající léčbě metforminem a/nebo SGLT2i; a/nebo s pioglitazonem, lze v dávkách léčby pokračovat. Přípravek Trulicity má být aplikován subkutánně a nemá se podávat intravenózně nebo intramuskulárně. Bezpečnost a účinnost dulaglutidu u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. U pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR <90 až ≥15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) není nutná úprava dávkování. Velmi omezené zkušenosti jsou u pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin (<15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), proto užívání přípravku Trulicity u této populace nelze doporučit. Dávku je možné podat v kteroukoli denní dobu nezávisle na jídle. Při vynechání dávky má být tato podána co možná nejdříve, pokud zbývají alespoň 3 dny (72 hodin) do další plánované dávky. Pokud zbývá méně než 3 dny (72 hodin) do další plánované dávky, má být zapomenutá dávka vynechána a další dávka má být podána v pravidelně naplánovaný den a pokračovat podle plánu v pravidelném dávkování jednou týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění pro použití:** Trulicity nemají používat pacienti s diabetem 1. typu a nemá se používat k léčbě diabetické ketoacidózy. S léčbou Trulicity související gastrointestinální nežádoucí účinky mohou způsobit dehydrataci, která může vést ke zhoršení funkce ledvin. Pacienti mají být informováni o příznacích akutní pankreatitidy a při podezření na pankreatitidu má být dulaglutid vysazen. Pokud je pankreatitida potvrzena, nemá být dulaglutid znovu podáván. Při chybění dalších známek a příznaků akutní pankreatitidy není zvýšení pankreatických enzymů samotných ukazatelem akutní pankreatitidy. Pokud je u pacientů s DM 2. typu přípravek Trulicity přidán ke stávající léčbě derivátem SU nebo prandiálním inzulínem má se zvážit snížení dávky derivátu sulfonylurey nebo inzulínu k snížení rizika hypoglykemie. U pacientů s městnavým srdečním selháním jsou k dispozici omezené zkušenosti. Přípravek Trulicity má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud je používán v kombinaci s derivátem sulfonylurey nebo prandiálním inzulínem, má být pacientům doporučena taková opatření, aby během řízení a obsluhy strojů předešli hypoglykemii. **Interakce:** Trulicity může ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léků, obzvláště těch, které vyžadují rychlé vstřebání v gastrointestinálním traktu, zpomalením vyprazdňování žaludku. Při podávání s dulaglutidem není nutná žádná úprava dávky paracetamolu, atorvastatinu, digoxinu, lisinoprilu nebo metoprololu, warfarinu, perorální antikoncepce, metforminu s okamžitým uvolňováním. Současné podávání dulaglutidu se sitagliptinem může zvýšit účinky dulaglutidu na hladiny glykemie zvýšením expozice dulaglutidu. **Nežádoucí příhody:** Hypoglykemie, gastrointestinální nežádoucí účinky včetně obstipace, akutní pankreatitida, zvýšení pankreatických enzymů, cholelitiáza, cholecystitida, sinusová tachykardie, AV blok prvního stupně, hypersenzitivita projevená jako reakce v místě aplikace injekce nebo celková systémová hypersenzitivita (např. kopřivka, edém), vzácně anafylaxe. **Gravidita a laktace:** Trulicity se nedoporučuje v těhotenství a nemá se užívat během kojení. **Balení a uchování:** Balení obsahující 2 a 4 předplněná pera a multipak obsahující 12 (3 balení po 4) předplněných per. Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v chladničce při teplotě mezi 2–8 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Instrukce z příbalové informace pro použití předplněného pera k jednorázovému použití musí být pečlivě dodržovány. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační čísla:** Trulicity 0,75 mg injekční roztok v předplněném peru EU/1/14/956/001-003; Trulicity 1,5 mg injekční roztok v předplněném peru EU/1/14/956/006-008. **Datum poslední revize textu 2. 7. 2018.**

<sup>\*</sup>všimněte si prosím změn v souhrnu údajů o přípravku

Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravcích. Úplné znění souhrnu údajů o přípravcích obdržíte na adrese: ELI LILLY ČR, s. r. o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111, fax: 234 664 891.

**Výdej přípravku** je vázán na lékařský předpis. Lék je hrazený z veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

# Využití inzulínu Humalog 200 U/ml u diabetika 1. typu s vysokými dávkami inzulínů



**Alica Veselá**

Diabetologická ambulance, EDUMED s.r.o., Broumov

## Souhrn

Uvedená kazuistika popisuje 54letého muže s diabetes mellitus 1. typu, který je léčen pro toto onemocnění intenzifikovaným inzulínovým režimem přes 20 let. Z chronických diabetických komplikací má přítomnou diabetickou retinopatii, diabetickou neuropatii, počínající diabetickou nefropatii, zároveň se u něho vyskytuje i syndrom porušeného vnímání hypoglykemií. Jeho kompenzace dlouhodobě nebyla uspokojivá. Postupně během let trvání onemocnění docházelo k nárůstu dávek jak prandiálního, tak bazálního inzulínu, avšak kompenzace byla dlouhodobě neuspokojivá. Situaci se podařilo změnit provedením CGM (kontinuální monitorace glykemie) a změnou a úpravou dávek prandiálního inzulínu Humalog 200 U/ml. Po dlouhých letech neuspokojivých hodnot došlo k výraznému zlepšení kompenzace diabetu i ke zlepšení compliance pacienta.

## Summary

### The use of insulin Humalog 200 U/mL in a patient with the type 1 diabetes mellitus previously treated with high doses of insulin

The presented case report describes the 54-year-old man with the type 1 diabetes mellitus who had been treated with the intensified insulin regimen for more than 20 years. He suffers from chronic diabetic complications; he has diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, incipient diabetic nephropathy and also a syndrome of impaired hypoglycaemia awareness. His diabetes had been inadequately compensated for a long time. Gradually, over years lasting disease there was a need to increase doses of both prandial and basal insulin; nevertheless his compensation had been unsatisfying for a long time. The situation changed after continuous glucose monitoring (CGM) when doses of prandial insulin Humalog 200 U/mL were changed and adjusted. After many years lasting unsatisfying glucose control there was a significant improvement of both compensation of diabetes and the patient's compliance.

Veselá, A. Využití inzulínu Humalog 200 U/ml u diabetika 1. typu s vysokými dávkami inzulínů. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 4: 26–28, 2018.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- vysoké dávky inzulínů
- neuspokojivá compliance
- lispro 200 U/ml

## Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- high doses of insulin
- unsatisfying compliance
- lispro 200 U/mL

## Úvod

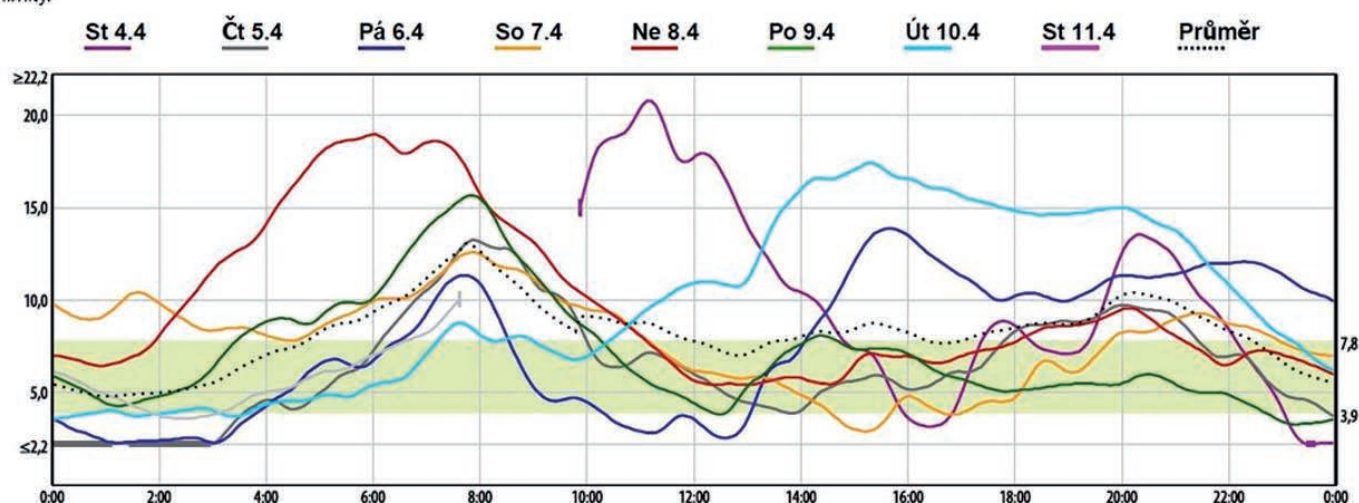
Diabetes mellitus (DM) 1. typu je onemocnění, jehož příčinou je nedostatečná až chybějící endogenní produkce inzulínu v B-buňkách pankreatu. Základní potřebou je tudíž substituce exogenním inzulínem od počátku choroby. Na samotném začátku má léčba inzulínem současně protektivní účinek na zbývající B-buňky. Jejich přítomnost spolu s obnovením sekrece inzulínu (bazální a prandiální s pulzním charakterem) způsobí, že potřeba exogenního inzulínu může přechodně klesnout na minimální dávku, kdy se hovoří o remisi diabetu (tzv. honeymoon perioda). Celková denní dávka inzulínu bývá většinou nižší než 15 jednotek. V dalším období s postupující destrukcí zbývajících B-buněk začne spotřeba inzulínu stoupat a přes veškeré úsilí se již nedaří udržet kompenzaci na optimální úrovni, je nutné dávku inzulínu navyšovat.

Vzhledem k riziku rozvoje mikrovaskulárních komplikací je požadavkem, aby dlouhodobá kompenzace byla co možná nejlepší. Studie DCCT prováděná v USA doložila, že lepší kompenzace DM dosahovaná u intenzivně léčených diabetiků 1. typu je provázána i nižším výskytem mikrovaskulárních komplikací. Při posuzování kompenzace je současně zapotřebí zhodnotit, jak často se vyskytují hypoglykemie, které ohrožují zdravotní stav pacienta a vyvolávají reaktivní změny organismu (fenomén nepoznané hypoglykemie, změny glykemického prahu či změny v kontraregulaci). Jenom intenzivní léčba a provádění sebekontroly glykemií mohou přispět ke správnému rozložení dávek inzulínu. Někdy se nelze vyhnout určitému kompromisu mezi požadovanou kompenzací a výskytem hypoglykemií.

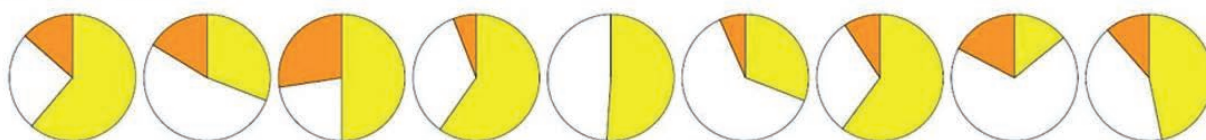
Letitý průběh DM 1. typu je provázen postupným rozvojem komplikací, které jsou následkem především diabetické mikro-

Obr. 1: Kontinuální monitorace glykemie v dubnu 2018

**Data senzoru (mmol/l)** Silnější plochá stopa senzoru na 2,2 nebo 22,2 mmol/l znamená, že hodnoty systému CGM mohou být mimo tyto limity.



### Rozložení trvání (hh:mm)



	8:40	61%	7:25	31%	12:00	50%	14:20	60%	12:15	51%	7:25	31%	14:25	60%	1:05	14%	77:35	47%
Nad 7,8	8:40	61%	7:25	31%	12:00	50%	14:20	60%	12:15	51%	7:25	31%	14:25	60%	1:05	14%	77:35	47%
V rámci (3,9 - 7,8)	3:35	25%	12:40	53%	5:25	23%	8:15	34%	11:45	49%	15:00	62%	7:20	31%	5:15	69%	69:15	42%
Pod 3,9	1:55	14%	3:55	16%	6:35	27%	1:25	6%	0:00	0%	1:35	7%	2:15	9%	1:20	17%	19:00	11%

angiopatie. Pro úspěšnou léčbu je nezbytná motivace pacienta, který zvládá hlavní zásady léčby DM (léčba inzulínem, regulovaná strava a fyzická aktivita). Proto opakovaná edukace je nezbytnou součástí dlouhodobé terapie.

### Kazuistika

Pacient se narodil v roce 1964, v jeho 30 letech mu byl diagnostikován diabetes 1. typu. Pacient žije na vesnici v rodinném domě, zpočátku pracoval v textilní továrně jako dělník na směnný provoz, vzhledem k nemoci se snažil pak upravit si pracovní proces, bylo mu umožněno pracovat na jednosměnný provoz. V dalších letech pak pracoval v základní škole jako školník. Během života se rozvedl a v 50 letech znovu oženil. Nemocný měl při stanovení diagnózy normální hmotnost, byl léčen intenzifikovaným inzulínovým režimem. Inzulín byl postupně navyšován do stále vyšších dávek, přesto kompenzace nebyla dlouhodobě uspokojivá, hodnoty HbA<sub>1c</sub> se pohybovaly v rozmezí 69 až 83 mmol/mol. Měl opakovaně těžkou hypoglykemií, pro kterou byl i několikrát hospitalizován, zároveň 2× hospitalizován i pro ketoacidózu při virové gastroenteritidě. Dlouhodobě se léčí také s hypertenzní nemocí, hyperlipidemií, vředovou chorobou gastroduodena, postupně došlo k navýšení hmotnosti do pásma obezity. Pacient pravidelně chodil na kontrolní návštěvy, selfmonitoring si prováděl často, protože měl

velkou obavu z hypoglykemie. To určitě byla i jedna z příčin, proč se nám nedařilo zlepšit kompenzaci.

Při vyšetření v naší ambulanci v srpnu 2017 byly zjištěny následující hodnoty: glykemie nalačno 13,1 mmol/l, glykovaný hemoglobin 79 mmol/mol, hmotnost 91 kg, krevní tlak 131/67 mmHg. Pacient byl do té doby léčen inzulínem lispro (Humalog 100 U/ml) v dávkách 19-19-19 U a glargin 300 U/ml (Toujeo 300 jednotek/ml) v dávce 40 U večer. Pacient uváděl i bolestivou aplikaci vysokých dávek inzulínu lispro 100 U/ml. Vzhledem k vysokým dávkám inzulínů byl převeden na Humalog 200 U/ml ve stejném dávkování 19-19-19 U, inzulín glargin ponechán ve stejném režimu.

V říjnu 2017 přišel pacient na kontrolu, zjištěny byly následující hodnoty: glykemie nalačno 15 mmol/l, glykovaný hemoglobin 75 mmol/mol, hmotnost 93 kg, krevní tlak 145/79 mmHg. Anamnesticky udával asi tři hypoglykemie do měsíce, ale hlavně v noci. Doporučili jsme snížení večerní dávky dlouze působícího inzulínu – nově Humalog 200 U/ml 19-19-19 U, Toujeo 300 U/ml 34 U večer.

V lednu 2018 na kontrole byly glykemie nalačno 7,1 mmol/l, glykovaný hemoglobin 73 mmol/mol, hmotnost 92,5 kg, krevní tlak 140/790 mmHg. Užívané dávky inzulínu – Humalog 200 U/ml 28-19-19 U, Toujeo 300 U/ml 34 U večer. Vzhledem k neuspokojivé kompenzaci byla doporučena kontinuální monitorace glykemií a pacientovi zaveden glukózový senzor na 7 dní.



**Tab. 1: Vývoj některých sledovaných hodnot v čase**

kontrola	HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	glykemie nalačno (mmol/l)	hmotnost (kg)	krvni tlak (mmHg)
srpen 2017	79	13,1	91	131/67
říjen 2017	75	15	93	145/79
leden 2018	73	7,1	92,5	114/90
červen 2018	61	12	94	115/67
září 2018	52	8,9	94	115/75

**Tab. 2: Farmakoterapie v průběhu posledních šesti let**

kontrola	doporučená léčba po kontrole
srpen 2017	nově Humalog 200 U/ml 19-19-19 U, Toujeo 300 U/ml 40 U
říjen 2017	Humalog 200 U/ml 19-19-19 U, Toujeo 300 U/ml 34 U
leden 2018	Humalog 200 U/ml 28-19-19 U, Toujeo 300 U/ml 34 U
červen 2018	Humalog 200 U/ml 32-19-19 U, Toujeo 300 U/ml 32 U
září 2018	Humalog 200 U/ml 32-19-19 U, Toujeo 300 U/ml 32 U

Ze záznamu je patrná vysoká glykemická variabilita (směrodatná odchylka 3,9 mmol/l), velký počet hypoglykemií, které se vyskytovaly během dne i v noci. V noci byla zaznamenána dva dny prolouvaná hypoglykemie, kterou pacient nevnímal, nevzbudila ho. Podíl času, kdy byl pacient pod dolní hranici normy v pásmu hypoglykemie, byl 11 %. Ze záznamu je patrný i dawn fenomén, ráno se pacient budil s hyperglykemií, často výraznou, kterou se snažil řešit vysokou dávkou prandiálního inzulínu, po které často docházelo zase následně k hypoglykemií. Během dne si dávku prandiálního inzulínu aplikoval často až po jídle. Výrazné zvýšení glykemie po jídle se pak snažil řešit opět vysokou dávkou prandiálního inzulínu, což bylo často provázeno následnou hypoglykemií. Té se pacient bojí, ale má i strach z vyšších glykemií. To pak vede k rozkolísanosti glykemií. Znovu byl tedy pacient edukován, poučen o předsunutí aplikace inzulínu Humalog 200 U/ml mírně před jídlo, aby nedocházelo k výrazné postprandiální hyperglykemií, byla upravena i dávka bazálního inzulínu.

Při další kontrole v červnu 2018 jsme zaznamenali glykemií nalačno 12 mmol/l, glykovaný hemoglobin 61 mmol/mol, hmotnost 94 kg, krvni tlak 115/67 mmHg. Nová dávka inzulínu – Humalog 200 U/ml 32-19-19 U, Toujeo 300 U/ml 32 U.

V září 2018 glykemie nalačno 8,9 mmol/l, glykovaný hemoglobin 52 mmol/mol, hmotnost 94 kg, krvni tlak 116/56 mmHg. Ponecháno stejné dávkování inzulínu. Glykemické profily dle selfmonitoringu byly výrazně zlepšeny, hypoglykemií měl významně méně často a jak sám uváděl, cítil se „mnohem lépe“. Pro mě to byla velká radost, když uváděl, že po dlouhé době neměl tak rozkolísané hodnoty glykemií, prakticky neměl hypoglykemie a konečně se dostal do pásma uspokojivé kompenzace diabetu.

## Závěr

Zlepšení kompenzace u diabetu 1. typu je velmi zásadní především pro snížení výskytu mikrovaskulárních komplikací, na které nesmíme u diabetiků zapomínat. Naším úkolem je pomoci pacientovi nemoc zvládnout, vtáhnout ho do léčby a pokusit se co nejdéle udržet jeho motivaci. Dlouhé trvání diabetu vedlo u našeho pacienta již k rozvinutí makro- i mikrovaskulárních komplikací diabetu. Změnou léčby na Humalog 200 U/ml a odhalením chyb a stereotypu pomocí CGM se podařilo výrazně zlepšit kompenzaci uvedeného pacienta. Pro další osud nemocného je určitě důležité, že se nám podařilo ho znovu namotivovat a zlepšit jeho compliance a adherenci k léčbě.

## Literatura

Škrha, J. et al. Diabetologie. Praha: Galén, 2009.

MUDr. Alica Veselá  
 Diabetologická ambulance, EDUMED s.r.o.  
 Smetanova 91  
 550 01 Broumov  
 e-mail: [alica.vesela@gmail.com](mailto:alica.vesela@gmail.com)



# Inzulín Fiasp (faster aspart) – příběh první



## Kateřina Štechová

Interní klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

### Souhrn

Kazuistika popisuje případ pacientky léčené 37 let pro diabetes 1. typu. Nepříjemný zážitek spojený s hypoglykemií vedl u pacientky k rozvoji maladaptivního chování spočívajícího v aplikaci prandiálního inzulínu až po jídle (i při vyšší glykemii). Díky následným korekčním aplikacím inzulínu k řešení výrazných postprandiálních hyperglykemií došlo k významnému zvýšení glykemické variability a celkovému zhoršení do té doby výborné kompenzace diabetu. Situaci se podařilo vyřešit tím, že jako prandiální inzulín byl pacientce předepsán inzulín faster aspart, který si aplikuje při jídle nebo těsně po něm.

### Summary

#### Insulin Fiasp (faster aspart) – story no. 1

The case report describes a case of a female patient treated for type 1 diabetes for 37 years. In this patient an unpleasant experience associated with hypoglycaemia led to the development of maladaptive behaviours consisting in the application of prandial insulin after meals (even with higher glycaemia). Due to the subsequent correction of significant postprandial hyperglycaemia by extra insulin doses, there was a significant increase in glycaemic variability and overall deterioration of until then excellent diabetes compensation. The situation has been solved by a prescription of faster insulin aspart, which the patient can apply with the meal or just after it.

Štechová, K. Inzulín Fiasp (faster aspart) – příběh první. Kazuistiky v diabetologii 16, 4: 29–31, 2018.

### Klíčová slova

- hypoglykemie
- inzulín faster aspart
- postprandiální hyperglykemie
- glykemická variabilita

### Keywords

- hypoglycaemia
- faster insulin aspart
- postprandial hyperglycaemia
- glycaemic variability

## Úvod

Intenzifikovaný inzulínový režim díky novým technologiím přibližuje stále více pacienta nalezení příslušného „Svatého grálu“ diabetologie, tj. dosažení trvalé normoglykemie bez rizika hypoglykemie. Algoritmy pro dávkování inzulínu existují, glukózové senzory pro CGM (continuous glucose monitoring, tj. kontinuální monitorace koncentrace glukózy) se miniaturizují, zpřesňují a prodlužuje se jejich životnost. Kde je tedy problém? Jedna z hlavních překážek je v samotném inzulínu a způsobu jeho aplikace. Nahradiť produkci inzulínu umíme, díky tomu bylo zachráněno mnoho životů, ale nejedná se o zcela fyziologickou náhradu. Zavedení inzulínových analogů do léčby pacientů s diabetem znamenalo významný posun vpřed ve snaze o normalizaci glykemií. V současnosti u nás běžně používaná rychlá (prandiální) inzulínová analog, tj. inzulíny lispro, aspart a glulisin mají při aplikaci do podkoží nersrovnatelně rychlejší nástup účinku než jejich předchůdce humánní inzulín typu regular. Stále ale jejich farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti neumožňují zcela napodobit fyziologickou situaci.

V roce 2017 vstoupil na český trh první zástupce nové generace prandiálních inzulínových analogů, tedy faster insulin

aspart, komerčním názvem Fiasp, který je dostupný v koncentraci 100 U/ml v předplněných perech, jako vyměnitelná cartridge i v podobě lahviček o obsahu 10 ml, které předepisujeme pro naplnění zásobníku inzulínové pumpy.

Inzulín aspart, chemickým vzorcem  $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ , se od molekuly lidského inzulínu liší tím, že na 38. místě B řetězce je prolin nahrazen kyselinou asparagovou. Obohacením molekuly aspartu o niacinamid bylo docíleno ještě dalšího zrychlení jeho absorpce a přidání L-argininu k mateřské molekule pak zajišťuje stabilitu výsledného produktu. Niacinamid (alias nikotinamid) je amid kyseliny nikotinové, který patří mezi ve vodě rozpustné vitamíny skupiny B (jedná se o vitamín B<sub>3</sub>). Přidání této látky vede ke snazší disociaci molekul inzulínu i k jejich snazšímu přestupu přes buněčnou membránu.

Fiasp je doporučeno aplikovat těsně před jídlem (nejdříve 2 minuty před jídlem) nebo až do 20 minut od zahájení jídla. Je možné ho používat během těhotenství i kojení.

Celkový účinek na snížení hladiny glukózy a maximální účinek na snížení hladiny glukózy jsou mezi inzulíny aspart a faster aspart porovnatelné. Rozdíl je v rychlosti nástupu účinku, a tedy v efektu na postprandiální vzestup glykemie, který se ještě zvýrazní, pokud jsou konzumovány potraviny

s vyšším glykemickým indexem. Dále je z jeho farmakodynamických vlastností potřeba zmínit to, že trvání účinku inzulínu faster aspart je poněkud kratší než původního aspartu (cca 4 hodiny). Další jeho příznivou vlastností je nízká mezidenní variabilita účinku. Následující kazuistika je první z miniseriálu kazuistik popisujících zlepšení léčebných výsledků po zavedení tohoto prandiálního analoga nové generace do pacientova inzulínového schématu.

## Kazuistika

Naši pacientce je 58 let a pro diabetes mellitus (DM) 1. typu je léčena od roku 1981, tedy od svých 21 let. Přes dlouhou dobu trvání diabetu (37 let) i přes fakt, že prvních 10 let byla léčena konvenčním inzulínovým režimem bez možnosti glykemického selfmonitoringu, je její celkový klinický stav dobrý. Z chronických diabetických mikrovaskulárních komplikací má vyjádřeno pouze neuropatii. Je u ní přítomna mírná senzomotorická neuropatie a hůře těž poznává hypoglykemie, což není překvapivé vzhledem k prokázané autonomní neuropatii. Makrovaskulární komplikace nejsou přítomny, lipidogram je zcela v normě, stejně tak hodnoty krevního tlaku, BMI i poměr pas/boky (WHR). Pacientka byla vždy pohybově velmi aktivní, hrála závodně volejbal. Zaměstnání má sice sedavé (pracuje jako účetní), ale do zaměstnání chodí pěšky, díky tomu průměrně denně nachodí 15 tisíc kroků a o víkendech má též dostatečnou pohybovou aktivitu díky péči o vnouče.

Pacientku sleduji ve své ambulanci od roku 2015. Glykovaný hemoglobin  $HbA_{1c}$  v letech 2015–2017 nikdy nepřesáhl hodnotu 50 mmol/mol. Hodnoty  $HbA_{1c}$  v roce 2018 byly následující: v lednu 58 mmol/mol a v dubnu již 65 mmol/mol. Významně se navýšila i variabilita v glykemických profilech, kdy směrodatná odchylka glykemií se zvýšila až na 4,5 mmol/l. Zvýšila se i hmotnost, kdy pacientka přibrala za půl roku 6 kg.

Jako prandiální inzulín používala aspart (NovoRapid), jako bazální inzulín pak glargin 300 U/ml (Toujeo) aplikovaný ve 22 hodin, dávka inzulínu na kg byla 0,5 IU, poměr prandiální a bazální dávky byl 55 : 45.

Pacientka je disciplinovaná, její znalosti (včetně nutričních) výborné, je schopna si upravovat prandiální dávku inzulínu flexibilně podle jídla. Nejprve jsem se domnívala, že za zhoršením kompenzace je psychická zátěž, protože v tomto období pacientce zemřel tatínek, což jistě může vysvětlit zhoršení kompenzace i u velmi dobře spolupracujícího pacienta. Při ambulantní kontrole v dubnu 2018 se mi ale svěřila s nepříjemným zážitkem, který byl hlavní příčinou, resp. startovacím okamžikem vzniklých problémů a který do té doby tajila.

Pacientka vždy prováděla glykemický selfmonitoring velmi pečlivě. Prakticky denně měřila velký glykemický profil, včetně glykemie ve 3 hodiny v noci. Navíc si byla vědoma toho, že hůře poznává hypoglykemie. Díky těmto dvěma faktům nezažila až do října 2017 těžkou hypoglykemií. Pozn. – testovací proužky si dokupovala, CGM jí nevyhovoval, protože si připadala „přetechnizovaná“. K zavedení CGM se dala přesvědčit maximálně v týdnu před ambulantní kontrolou. K léčbě inzulínovou pumpou se stavěla vždy též negativně, považuje ji navíc za „stigmatizující“.

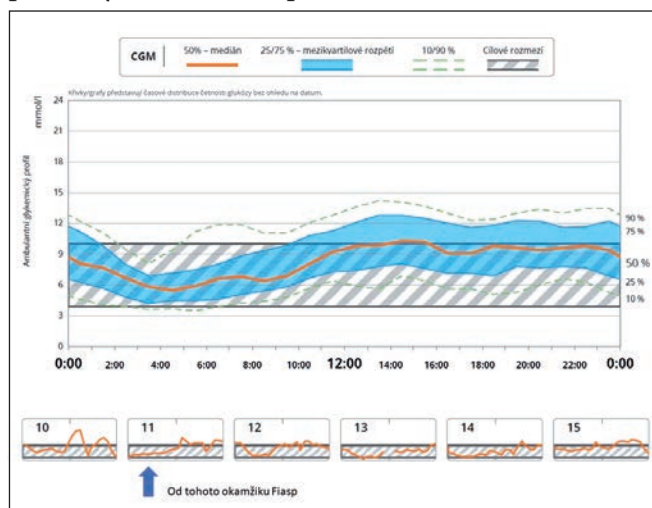
Onen nepříjemný zážitek spočíval v těžké hypoglykemií. Ten den, než vyrazila s kolegyní na oběd do kantýny, si aplikovala jako obvykle aspart (NovoRapid) před odchodem z kanceláře, glykemie měla 4,6 mmol/l. Ze zkušenosti věděla, že aby postprandiální glykemie byla v cílovém pásmu (do 8 mmol/l), musí aplikaci prandiálního inzulínu předsadit o 15–20 minut i při normální glykemií.

Pacientka vždy chodila po schodech, ten den ale jela s kolegyní výtahem, protože kolegyni bolely kolenní klouby. Pacientka nosila glukózové bonbóny v kabelce, při pochůzkách po podniku si je ale s sebou nikdy nebrala. Bohužel došlo k technické poruše výtahu a pacientka s kolegyní v něm uvázly. K vyproštění obou žen došlo asi za dvě hodiny, pacientka měla v tu dobu glykemie 1,8 mmol/l. V bezvědomí nebyla, ale vyžadovala pomoc druhé osoby. Pomoc okamžitě poskytli kolegové a k vyřešení hypoglykemie postačilo perorální podání glukózy.

Pacientka v důsledku tohoto zážitku začala aplikovat prandiální inzulín až se začátkem jídla (doma) nebo dokonce až po jídle (v práci až po návratu z oběda do kanceláře). Výsledkem byly postprandiální hyperglykemie, které ji též velmi znervózňovaly. Tudiž je řešila korekčními dopichy inzulínu aspart (NovoRapid). Výsledkem pochopitelně byly následně nízké glykemie, které dojídala. Výsledkem dopichů po večeri byly pak nízké glykemie v noci, takže se navíc bála spát a měřila se i v noci častěji. Vytvořil se tak příslovečný bludný kruh rozkolísaných glykemií, únavy a úzkosti.

Psychologickou intervencí, stejně jako technické řešení (inzulínová pumpa a/nebo častější používání CGM v reálném čase), opět odmítla. Problém se podařilo vyřešit výměnou inzulínu NovoRapid (aspart) za Fiasp (faster aspart) s tím, že ho bude aplikovat během jídla nebo až po jídle. To pacientka oceňuje zejména v práci, kdy si nechce inzulín aplikovat v jídelně. Přechnodně jsem jí navýšila cílové postprandiální glykemie na hladinu 8–10 mmol/l a doporučila jsem být více opatrná s korekčními dopichy. Díky tomu se situace stabilizovala, poslední  $HbA_{1c}$  z července byl 57 mmol/mol, glykemická variabilita též poklesla (směrodatná odchylka počítaná z glykemických profilů byla 3,1 mmol/l). Hmotnost se již nezvýšila, naopak se snížila.

## Obrázek: Stabilizace glykemií bezprostředně po převedení pacientky na inzulín Fiasp



žila o 1,5 kg. Poměr CIR (carbohydrate to insulin ratio) pro Fiasp jsem ponechala stejný, jako byl při používání inzulínu NovoRapid. Obrázek dokumentuje záznam ze CGM v týdnu po převedení na inzulín Fiasp.

## Diskuse

Zkušenost naší pacientky jistě splňuje definici tzv. „problematičké hypoglykemie“. Ta je definována buď jako dvě a více epizod těžké hypoglykemie (tj. hypoglykemie vyžadující asistenci druhé osoby) během posledního roku nebo jako jedna epizoda hypoglykemie spojená s poruchou jejího vnímání, extrémní glykemickou variabilitou či s velkými obavami a maladaptivním chováním. „Problematičká hypoglykemie“ představuje opravdový problém, zejména v léčbě pacientů s dlouhotrvajícím diabetem 1. typu. Řešení této situace se doporučuje rozdělit do čtyř fází. Fází jedna představuje reedukace zaměřená speciálně na problematiku hypoglykemie. Dále se doporučuje individualizovat léčebné cíle a tyto vyhodnocovat a event. měnit v intervalu 3–6 měsíců. Druhou a třetí fází pak představuje technické řešení, tj. léčba inzulínovou pumpou a/nebo CGM, čtvrtou fází je pak transplantace (pankreatických ostrůvků či celého pankreatu) za splnění dalších kritérií pro zařazení na čekací listinu pro transplantaci.

Zdá se, že u naší pacientky postačila opatření spadající do fáze I. Jako úplně největší problém u této ní vidím to, že s chorobou ani po letech jejího trvání není vyrovnána, a především odmítá odbornou psychologickou pomoc. Ta, aby byla efektivní, musí být spojena se zájmem pacienta. Pro tuto pacientku by, dle mého názoru, byla t.č. ideální laická pomoc v rámci např. patientského sdružení, samozřejmě s odbornou garancí. Prospěla by jí možnost probrat své problémy s osobou, jejíž zdravotní i celková životní situace jsou obdobné, aby nemusela diabetes (nebo onemocnění či problémy) vnímat jako stigmatizující.

## Závěr

Snížení glykemické variability je důležité nejen s ohledem na vznik mikrovaskulárních komplikací, ale i s ohledem na riziko vzniku další těžké hypoglykemie, protože bylo prokázáno, že vysoká glykemická variabilita je jejím nezávislým prediktorem. Bylo prokázáno, že výhody přípravku Fiasp zůstávají zachovány i u starších pacientů s diabetem 1. typu. Fiasp je tedy řešením pro naši prezentovanou pacientku i s výhledem na následující roky.

## Literatura

1. Ceriello, A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 54, 1: 1–7, 2005.
2. Fiasp. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fiasp-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_cs.pdf)) [cit. 12. 10. 2018]
3. Guelho, D., Paiva, I., Batista, C. et al. A1c, glucose variability and hypoglycemia risk in patients with type 1 diabetes. *Minerva Endocrinol* 39, 2: 127–133, 2014.
4. Heise, T., Hövelmann, U., Zijlstra, E. et al. A comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties between faster-acting insulin aspart and insulin aspart in elderly subjects with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 34, 1: 29–38, 2017.
5. Heise, T., Stender-Petersen, K., Hövelmann, U. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 56, 6: 649–660, 2017.
6. Choudhary, P., Rickels, M. R., Senior, P. A. et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 38, 6: 1016–1029, 2015.
7. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., Atkin, S. L. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32, 10: 1901–1903, 2009.
8. Kovatchev, B., Cobelli, C. Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 39, 4: 502–510, 2016.
9. Kuricová, K., Pácal, L., Šoupal, J. et al. Effect of glucose variability on pathways associated with glucotoxicity in diabetes: Evaluation of a novel in vitro experimental approach. *Diabetes Res Clin Pract* 114: 1–8, 2016.
10. Martyn-Nemeth, P., Schwarz Farabi, S., Mihailescu, D. et al. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention – a review. *J Diabetes Complications* 30, 1: 167–177, 2016.
11. Nalysnyk, L., Hernandez-Medina, M., Krishnarajah, G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 12, 4: 288–298, 2010.
12. Vallis, M., Jones, A., Pouwer, F. Managing hypoglycemia in diabetes may be more fear management than glucose management: a practical guide for diabetes care providers. *Curr Diabetes Rev* 10, 6: 364–370, 2014.

*Práce autorky v oblasti technologií je podporována projektem AZV ČR 15-25710A (P08 panel).*

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.  
Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5  
e-mail: [katerina.stechova@fnmotol.cz](mailto:katerina.stechova@fnmotol.cz)



## IMPROVE-IT stále aktuální?

Studie IMPROVE-IT srovnávala vliv kombinované léčby simvastatin + ezetimib vůči monoterapii simvastatinem na četnost výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku. Vzhledem k jasným důkazům o benefitu statinů pro morbiditu a mortalitu na kardiovaskulární choroby u této skupiny nemocných nebylo možné uskutečnit srovnání vůči placebu.<sup>1</sup>

Ve studii byli zařazeni pacienti do 10 dnů po infarktu myokardu nebo s akutním koronárním syndromem a nízkou hladinou HDL-cholesterolu (pod 3,2 mmol/l). Randomizováni byli k léčbě 40 mg simvastatinu nebo 40 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu. Sledování byli po dobu šesti let, po kterou byl hodnocen výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (MACE), tedy úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, hospitalizace pro nestabilní anginu, potřeba koronární revaskularizace a nefatální CMP.<sup>1</sup>

Studie zjistila, že přidání ezetimibu k simvastatinu vede k signifikantní redukci LDL-cholesterolu (1,4 mmol/l vs. 1,8 mmol/l,  $p < 0,001$ ) a ke snížení kardiovaskulárního rizika (po sedmi letech 32,7 % ve skupině simvastatin + ezetimib vs. 34,7 % u simvastatinu, HR 0,936, 95% CI 0,89–0,99,  $p < 0,016$ ). Šlo tedy o snížení rizika o 2 % v absolutních hodnotách.<sup>1</sup> A to ve skupině pacientů, která již měla dobrou hladinu LDL-cholesterolu! **Výsledky tak demonstrovaly dodatečný benefit ezetimibu pro redukci KV rizika, je-li přidán k statinové léčbě.** Současně jsou všeobecně interpretovány také jako podklad tvrzení, že **z hlediska KV rizika platí pro LDL-cholesterol – čím nižší, tím lépe.**

Subanalýzy výsledků studie IMPROVE-IT navíc ukázaly výrazně větší redukci LDL-cholesterolu u pacientů s diabetem během prvního roku studie (snížení o 1,1 mmol/l u skupiny simvastatin + ezetimib vs. 0,6 mmol/l u monoterapie simvastatinem), což pro 7 let trvání studie znamená dle předpokladů 5,5% snížení absolutního rizika velkých KV příhod u diabetiků (HR 0,86, 95% CI 0,78–0,94).<sup>2</sup> **Diabetici tedy profitují z kombinační léčby statin + ezetimib více než nediabetici.**

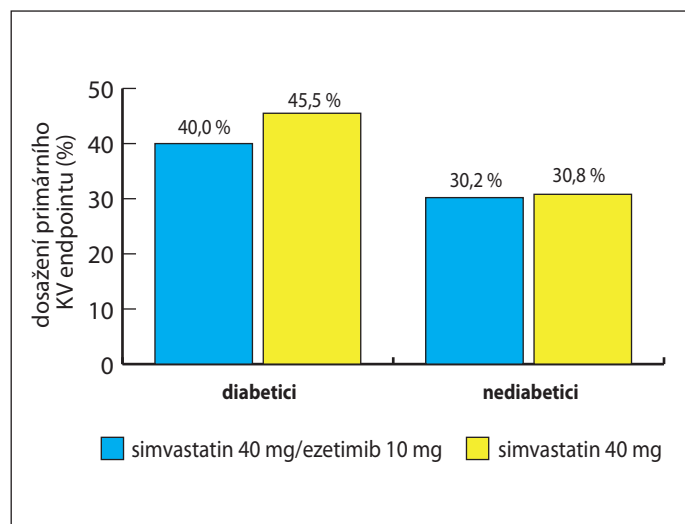
Výsledky studie IMPROVE-IT byly následně implementovány do hlavních doporučených postupů pro léčbu dyslipidemií. Doporučený postup britského National Institute of Care and Clinical Excellence vydaný v roce 2016 doporučil ezetimib v kombinaci se statiny u pacientů s primární (heterozygotní familiární i nefamiliární) hypercholesterolemií, kteří nedosáhli na samotné léčbě statiny dostatečné úpravy hladiny LDL-cholesterolu. Současně doporučil ezetimib i v monoterapii pro případy, kdy jsou statiny kontraindikovány nebo nejsou snášeny (zde vycházela doporučení z předpokladu, že vede-li léčba ezetimibem ke snížení LDL-cholesterolu, musí vést také ke snížení rizika, byť přímý důkaz byl proveden jen pro kombinační léčbu).<sup>3</sup> Podobná doporučení pak obsahovala následně vydaná guidelines Evropské kardiologické společnosti, která reflektovala zvláštní přínos této kombinace pro pacienty s diabetes mellitus.<sup>4</sup>

**Aterogenní dyslipidemie je jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků 2. typu.** Doporučené postupy ESC/EAS, které v české redakci připravila Česká kardiologická společnost,<sup>6</sup> stanovují pro léčbu dyslipidemií u diabetiků:

- U všech diabetiků 1. typu s mikroalbuminurií a/nebo onemocněním ledvin snížit LDL-cholesterol alespoň o 50 % pomocí statinů jako léků první volby nezávisle na vstupní koncentraci LDL-cholesterolu. (Ic)
- Pro **diabetiky 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním** nebo chronickým onemocněním ledvin a diabetiky starší 40 let v přítomnosti alespoň jednoho jiného rizikového faktoru KVO nebo s poškozením cílového orgánu **cílovou hodnotu LDL-cholesterolu do 1,8 mmol/l** a za sekundární cíl non-HDL-cholesterol pod 2,6 mmol/l a Apo B pod 0,8 g/l. (Ib)
- Pro všechny ostatní diabetiky 2. typu bez dalších rizikových faktorů nebo poškození cílového orgánu cílovou hodnotu LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l a sekundární cíle non-HDL-cholesterol pod 3,4 mmol/l a Apo B pod 1 g/l. (Ib)

Tato velmi náročná kritéria kompenzace dyslipidemie, především hladiny LDL-cholesterolu, jsou dána **vysokou kardiovaskulární rizikovostí diabetické populace.** Tyto cíle nejsou všeobecně v populaci českých diabetiků dosahovány, navzdory dnes již širokému užití statinů pro léčbu dyslipidemií. Pro dosažení dostatečného snížení hladiny LDL-cholesterolu bude potřeba více uplatnit intenzivnější léčbu – ať již užitím vyšších dávek statinů, výběrem potentnějších molekul statinů, nebo kombinací statinu s ezetimibem, zvláště u diabetiků.<sup>7</sup>

**Obr. 1: IMPROVE-IT: redukce kardiovaskulárního rizika u diabetiků a nediabetiků**



## Literatura

1. Murphy, S. A., Cannon, C. P., Blazing, M. A. et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 67, 4: 353–361, 2016.
2. Gugliano, R. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes: the IMPROVE-IT Trial. Prezentace na European Society of Cardiology Congress, Londýn, 30. 8. 2015. (online: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/ezetimibe-reduces-cardiovascular-events-in-diabetics-with-recent-acute-coronary-syndrome>) [cit. 21. 11. 2018]
3. NICE. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolemia. TA385. NICE, 2016. (online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385/resources/ezetimibe-for-treating-primary-heterozygous-familial-and-nonfamilial-hypercholesterolemia-82602851386309>) [cit. 21. 11. 2018]
4. Piepoli, M., Hoes, A., Agewall, S. et al.; Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37, 29: 2315–2381, 2016.
5. Banach, M., Nikolic, D., Rizzo, M., Toth, P. P. IMPROVE-IT: what have we learned? *Curr Opin Cardiol* 31, 4: 426–433, 2016.
6. Janský, P., Rosolová, H., Vrablík, M. Souhrn Doporučených postupů ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. Přípraven Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa* 59, e389–e415, 2017.
7. Vrablík, M. Jak s chutí vitalizovat pacienty s DM 2. typu? Přednáška na: Aktuality v diabetologii, Poděbrady, 1. 11. 2018.

aktualita z klinických studií

## Semaglutid podávaný perorálně – klinické studie přináší pozitivní výsledky

Injekčně podávaný semaglutid s dávkováním jednou týdně patří mezi nejúčinnější GLP-1 agonisty, s prokázáním efektem na snížení glykemie a tělesné hmotnosti. Novo Nordisk testuje semaglutid, který by byl podáván také jednou týdně, ale administrován perorálně. Očekává se, že takový způsob podání by při zachování účinnosti preparátu mohl být zásadní výhodou pro tento lék v konkurenci ostatních GLP-1 agonistů.

Na 54. výročním kongresu EASD v Berlíně byly anoncovány výsledky studie PIONEER 1, která zahrnuje 703 diabetiků 2. typu. Šlo o pacienty dosud léčené pouze dietou a úpravou pohybového režimu (tedy s relativně krátkou dobou trvání diabetu), s HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 53–80 mmol/mol). Testovány byly dávky 3 mg, 7 mg nebo 14 mg semaglutidu jednou týdně, komparátorem bylo placebo. Primárním hodnoceným endpointem byla změna HbA<sub>1c</sub> po 26 týdnech studie, sekundárními pak změna tělesné hmotnosti, glykemie nalačno, dosažení HbA<sub>1c</sub> pod 53 mmol/mol, výskyt nežádoucích účinků a hypoglykemických příhod.<sup>2</sup>

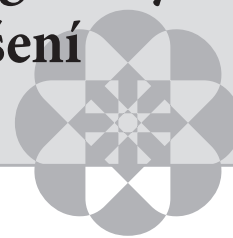
V závislosti na dávce byl semaglutid schopn snížit HbA<sub>1c</sub> o 0,8–1,5 %, tj. při nejvyšším dávkování relativně o 8 % oproti výchozí hodnotě. Stejně tak prokázal efekt na snížení tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky byly podobné ostatním GLP-1 agonistům.<sup>1</sup> Nedošlo ke zvýšení rizika hypoglykemie<sup>4</sup>, nauzea byla hlášena u 5–16 % pacientů léčených semaglutidem (vs. 6 % na placebo). Přípravek bylo nutno podávat 30 minut před snídaní.<sup>3</sup>

Další studie s orálně podávaným semaglutidem probíhají.<sup>5</sup> Odhaduje se, že preparát by mohl být dostupný na trhu nejdříve v roce 2020.<sup>3</sup>

## Literatura

1. Haluzík, M. Oral semaglutide a „PIONEER“ in the treatment of type 2 diabetes. *Medscape*, 19. 10. 2018. (online: <https://www.medscape.com/viewarticle/903356>)
2. Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only (PIONEER 1). Databáze ClinicalTrials.gov, NCT02906930. (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906930?term=PIONEER+semaglutide&recrs=e&rank=5>)
3. Pallant, B., Marathe, P. Promising early study results for the first GLP-1 pill for type 2 diabetes. *diaTribe Learn*, 6. 4. 2018. (online: <https://diatribe.org/promising-early-study-results-first-glp-1-pill-type-2-diabetes>)
4. EASD Day 1 Highlights – Expert commentary on diabetes therapy and technology developments. *diaTribe Learn*, 2. 10. 2018. (<https://diatribe.org/easd-day-1-highlights-expert-commentary-diabetes-therapy-and-technology-developments>)
5. Databáze ClinicalTrials.gov.

# Zahájení léčby kombinací bazálního inzulínu a krátce působícího GLP-1 receptorového agonisty s fixním poměrem vedlo k zásadnímu zlepšení kontroly postprandiální glykemie



**Petr Žák**

2. interní klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno

## Souhrn

Prandiální problém zahrnuje postprandiální hyperglykémii, hmotnostní přírůstek a hypoglykemie vázané na naše, snad až příliš velké, spoléhání se na léčbu inzulínem. Tento endokrinologicko-neurologický puzzle je výzvou pro další základní i klinický výzkum. Krátce působící GLP-1 RA, nemodifikovaný exenatid nebo lixisenatid, při podání před jídlem efektivně zpomalují vyprazdňování žaludku, brání neadekvátnímu vzestupu hladiny glukagonu a mají vynikající efekt na kontrolu postprandiální glykemie (PPG) a také vedou k redukci hmotnosti. V nedávné době se možnosti léčby diabetes mellitus (DM) 2. typu rozšířily o novou kombinaci iGlarLixi (Suliqua) s fixním poměrem bazálního inzulínu (glarginu 100 U/ml [iGlar]) a GLP-1 RA (lixisenatidu) ve formě injekce podávané jednou denně. Námí prezentovaná kazuistika ukazuje benefity spojené s léčbou fixní kombinací iGlarLixi u pacienta s DM 2. typu a závažnou obezitou. Pomocí fixní kombinace bylo dosaženo zásadního zlepšení kontroly postprandiální glykemie, poklesu glykovaného hemoglobinu při současném poklesu hmotnosti. Léčba iGlarLixi byla pacientem dobře tolerována, bez významných nežádoucích účinků, a pacient oceňoval jednoduchost užívání kombinace jednou denně.

## Summary

### Initiating treatment with fixed-ratio combination of basal insulin analogue and short-acting GLP-1 receptor agonist has led to a significant improvement in postprandial glycaemic control

The prandial problem involves postprandial hyperglycaemia, weight gain and hypoglycaemia linked to our overreliance on insulin therapy. This is an endocrine and neurologic puzzle that calls for further basic and clinical research. Short-acting GLP-1 RA, unmodified exenatide or lixisenatide when applied prior to a meal effectively slow gastric emptying, prevent inadequate glucagon elevations and have an excellent effect on postprandial glycaemia (PPG) control and also lead to weight reduction. Recently, our treatment options for type 2 diabetes mellitus were expanded by a new combination of iGlarLixi (Suliqua) with a fixed ratio of basal insulin (glargine 100 U/mL [iGlar]) and GLP-1RA (lixisenatide) as once-daily injections. The presented case report shows the benefits associated with fixed combination therapy of iGlarLixi in a patient with type 2 diabetes mellitus and severe obesity. A significant improvement in postprandial glycaemic control and a decrease in glycosylated haemoglobin level with weight loss at the same time were achieved by using a fixed combination. Treatment with iGlarLixi was well tolerated by the patient without adverse effects and the patient appreciated the ease of use of the combination once daily.

*Žák, P. Zahájení léčby kombinací bazálního inzulínu a krátce působícího GLP-1 receptorového agonisty s fixním poměrem vedlo k zásadnímu zlepšení kontroly postprandiální glykemie. Kazuistiky v diabetologii 16, 4: 35–37, 2018.*

## Klíčová slova

- GLP-1 RA
- hypoglykemie
- redukce hmotnosti

## Keywords

- GLP-1 RA
- hypoglycaemia
- weight reduction

## Úvod

Prandiální problém zahrnuje postprandiální hyperglykémii, hmotnostní přírůstek a hypoglykémie vázané na naše, snad až příliš velké, spoléhání se na léčbu inzulínem. Tento endokrino-logicko-neurologický puzzle je výzvou pro další základní i klinický výzkum.<sup>1</sup> Většina recentně publikovaných studií byla zaměřena na výsledky léčby s využitím GLP-1 receptorových agonistů (GLP-1 RA) s prodlouženým účinkem: liraglutidu, exenatidu s prodlouženým účinkem, dulaglutidu nebo albiglutidu.<sup>2-4</sup> Účinek uvedených GLP-1 RA je více cílen na snížení glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) pomocí kontroly glykemie nalačno. Oproti tomu krátce působící GLP-1 RA agonisté, nemodifikovaný exenatid nebo lixisenatid, při podání před jídlem efektivně zpomalují vyprazdňování žaludku, brání neadekvátnímu vzestupu hladiny glukagonu a mají vynikající efekt na kontrolu postprandiální glykemie (PPG) a také vedou k redukci hmotnosti.<sup>1</sup> V nedávné době se naše možnosti léčby DM 2. typu rozšířily o novou kombinaci iGlarLixi s fixním poměrem bazálního inzulínu (glarginu 100 U/ml [iGlar]) a GLP-1 RA (lixisenatidu) ve formě předplněného pera s aplikací jednou denně distribuované pod obchodním názvem Suliqa SoloStar. Efektivitu léčby s použitím fixní kombinace potvrdila studie LixiLan-L, kde byla prokázána superiorita kombinovaného přípravku glarginu a lixisenatidu (iGlarLixi) vůči iGlar z hlediska změny HbA<sub>1c</sub> ve 30. týdnu oproti výchozímu stavu. Došlo jak k významnému snížení 2h-PPG, tak současně došlo i k úbytku hmotnosti. Léčba kombinací iGlarLixi umožnila dosažení hladiny HbA<sub>1c</sub> <7 % (DCCT) u 55 % pacientů ve srovnání s 30 % pacientů u iGlar (p<0,0001).<sup>5</sup> Námí prezentovaná kazuistika ukazuje výsledky léčby fixní kombinací iGlarLixi u pacienta s DM 2. typu a závažnou obezitou. Pomocí fixní kombinace bylo dosaženo zásadního zlepšení kontroly postprandiální glykemie, poklesu HbA<sub>1c</sub> při současném poklesu hmotnosti. Léčba iGlarLixi byla pacientem dobře tolerována, bez nežádoucích účinků, a pacient oceňoval jednoduchost užívání kombinace jednou denně.

## Kazuistika

Prezentujeme zde výsledky léčby u muže ve věku 71 let se závažnou obezitou, který byl léčen pro DM 2. typu od roku 2008. Z komorbidit byla přítomna hypertenze, obezita, dyslipoproteinemie a chronická obstrukční choroba bronchopulmonální (CHOPN) GOLD IIa, z operační anamnézy: v roce 2000 provedena appendektomie, z farmakologické anamnézy: v léčbě hypertenze a dyslipoproteinemie byly zařazeny telmisartan 80 mg, a rosuvastatin 10 mg, v léčbě CHOPN teofylin 600 mg/den. Do roku 2016 byl léčen pro DM 2. typu u svého praktického lékaře metforminem v dávce dvou gramů denně v kombinaci se sulfonylureou –gliklazidem 120 mg denně. V létě roku 2016 byl poprvé vyšetřen v našem diabetologickém centru a pro zcela neuspokojivý glykovaný hemoglobin, plánovanou léčbu inzulínem, byl po domluvě s ošetřujícím praktickým lékařem převzat do naší péče. Při převzetí byla hodnota HbA<sub>1c</sub> 78 mmol/mol, tělesná hmotnost 111 kg, výška 170 cm, BMI 38,4 kg/m<sup>2</sup>. Byla provedena reedukace ohledně diabetické

diety (200 g sacharidů), opakovaná komunikace s nutriční terapeutkou, kde ale na větší restrikcii sacharidů než 200 g pacient nechtěl v dietě přistoupit. Byl vydán glukometr a dle stažených dat z glukometru se glykemie nalačno pohybovaly v rozmezí 9–12 mmol/l a postprandiální glykemie v rozmezí 11–14 mmol/l, ve kterých významně převažovaly hodnoty měřené po večeři. Pacient byl edukován o nutnosti měření hodnot postprandiální glykemie i v dalších částech dne, zejména ale v období po snídani. Doplněná měření potvrdila zcela neuspokojivé hodnoty glykemie po snídani.

Na podkladě uvedených neuspokojivých kompenzace byla zahájena léčba inzulínem, pacient souhlasil s aplikováním jednou denně a byl zvolen bazální inzulín iGlar v dávce 14 jednotek s postupnou titrací v rámci selftitračního algoritmu dle hodnoty glykemie nalačno, cílová hodnota glykemie nalačno byla stanovena na 6,6 mmol/l, doporučeno zvyšování po 2 jednotkách jednou týdně. Během podzimu a zimy 2016/2017 se podařilo na léčbě inzulínem dosáhnout poklesu hodnot glykemie nalačno na hodnoty v rozmezí 6–8 mmol/l při léčbě iGlar 30 jednotek v kombinaci s metforminem v dávce dvou gramů denně, gliklazid byl ponechán v léčbě v redukované dávce 60 mg denně.

V březnu 2017 přišel pacient na kontrolu, bylo dosaženo poklesu hodnoty HbA<sub>1c</sub> na 66 mmol/mol, postprandiální glykemie do 10 mmol/l, glykemie nalačno do 8 mmol/l. Závažný problém ale představovala hmotnost, která vzrostla až na hodnotu 118 kg, BMI 40,8 kg/m<sup>2</sup>. Byla provedena intenzivní reedukace o dietních a režimových opatřeních s cílem dosažení redukce hmotnosti. Z medikace byla vysazena sulfonylurea a přidán dapagliflozin. Omezení aktivní reabsorpce glukózy v ledvinách dapagliflozinem vedlo sice k omezení výkyvů postprandiální glykemie, ale nárůst frekvence mikce při arteficiální glykosurii vnímal pacient velmi negativně. Výrazné zvýšení frekvence mikce nebylo pro pacienta akceptovatelné. Vzhledem k možnému uroinfektu jako příčině uvedených obtíží bylo provedeno vyšetření kultivace moče s negativním výsledkem. Nakonec na podkladě rozhovoru s pacientem v květnu 2017 byla ukončena léčba dapagliflozinem a ponechána pouze léčba bazálním inzulínem iGlar v dávce 32 jednotek v kombinaci s metforminem v dávce dvou gramů denně. Na uvedené léčbě byl pacient v období od května 2017 až konce června 2018, hodnota HbA<sub>1c</sub> z konce června 2018 byla 67 mmol/mol a hmotnost 115,6 kg, BMI 40,0 kg/m<sup>2</sup>. Vzhledem k přetrvávajícímu problému závažné obezity a neúspěchu zařazení dapagliflozinu do léčby se nabízela léčba GLP-1 RA. S pacientem a nutriční terapeutkou jsme rozebírali další možné léčebné kroky. Pacient trval na aplikaci injekční léčby pouze jednou denně, a proto byla zvolena kombinace iGlarLixi s fixním poměrem bazálního inzulínu (glarginu 100 U/ml [iGlar]) a GLP-1 RA (lixisenatidu). Po zvážení současné dávky bazálního inzulínu 32 jednotek a potřebného prostoru pro očekávanou titraci dávky jsme zvolili „zelené pero“, kde v jednom mililitru fixní kombinace na 100 jednotek iGlar připadá 33 mikrogramů lixisenatidu.

Léčbu iGlarLixi jsme zahájili na počátku července 2018 dávkou 30 jednotek, abychom tak zachovali iniciační dávku lixisenatidu 10 mikrogramů. Byl využit selftitrační algoritmus vět-



šinou používaný v léčbě bazálními inzulíny. Jako cílová byla zvolena ranní glykemie nalačno 6,1 mmol/l (využito středu rozmezí cíle algoritmu 5,0–7,2 mmol/l) a zvyšování dávky iGlarLixi aplikovaného před večeří bylo doporučeno každý třetí den o 2 jednotky při průměru ranní glykemie nalačno z přechozích tří dnů vyššího než cíl.<sup>6</sup> Postupnou titrací dávky iGlarLixi se zvýšila dávka na výsledných 44 jednotek, při které již byly ranní glykemie blízko cílové hodnotě 6,1 mmol/l s maximálními výkyvy na 7,4 mmol/l. Ještě výraznější zlepšení bylo ale patrné v postprandiálních glykemiích, kde hodnoty glykemie po večeří se pohybovaly do 8,3 mmol/l a byly tedy o více než 5 mmol/l lepší než při vstupní léčbě pouze PAD.

Při plánované kontrole u diabetologa na počátku října 2018 byla patrná redukce hmotnosti o 2 kg a pokles HbA<sub>1c</sub> na 59 mmol/mol, postprandiální glykemie se zlepšily a stažená data z glukometru ukázala hodnoty do 7,8 mmol/l. Léčba kombinací iGlarLixi tak nejen vedla k poklesu HbA<sub>1c</sub>, ale podařilo se zároveň dosáhnout mírného poklesu hmotnosti. Použití kombinace v léčbě umožňuje cílení na veškeré složky prandiálního problému. Efektivně snižuje nejen lačnou, ale i postprandiální hyperglykémii a omezuje hmotnostní přírůstek při nízkém riziku hypoglykemie. Léčba iGlarLixi nebyla provázena žádnou epizodou závažnější hypoglykemie, nauzeu pacient udával pouze velmi mírné intenzity, a to jen na počátku titrace přibližně v období 14 dnů po zahájení léčby. Z pacientova úhlu pohledu byla dominantním faktorem dobrá snášenlivost léčby, nauzea velmi mírného stupně jako symptom pouze po velmi limitované časové období a normální frekvence mikce. Úprava frekvence mikce jistě byla daná i udržením mediánu hodnoty glykemie pod renálními prahem u nově dobře kompenzovaného diabetu. Pacient se cítil na nově zavedené léčbě kombinací mnohem sebejistěji a byl s provedenou změnou léčby spokojen.

## Závěr

Nová kombinace iGlarLixi s fixním poměrem bazálního inzulinu (glarginu 100 U/ml [iGlar]) a GLP-1RA (lixisenatidu) představuje velmi efektivní a jednoduchou injekční léčbu diabetu mellitus 2. typu, přítomnost lixisenatidu v kombinaci sni-

žuje riziko hmotnostního přírůstku a často v klinické praxi vede i k redukci hmotnosti. V případě iGlarLixi máme k dispozici dvě různá pera s menším či větším procentuálním podílem lixisenatidu vůči iGlar. Možnost volby dvou per umožňuje individualizovaný přístup k léčbě, který je tak žádoucí v současné diabetologii. Naše kazuistika prezentuje úspěšné využití iGlarLixi v léčbě pacienta s DM 2. typu se závažným stupněm obezity. U pacienta se podařilo dosáhnout velmi výrazného zlepšení hodnot postprandiální glykemie, poklesu HbA<sub>1c</sub> a současně také mírné redukce hmotnosti. Pacient se cítil na nově zavedené léčbě kombinací výrazně sebejistěji. Lze očekávat, že léčba iGlarLixi povede k dlouhodobě udržitelnému zlepšení kompenzace u pacientů s diabetem 2. typu, které nebude vykoupeno hmotnostním přírůstkem, což byl dříve častý problém intenzifikace léčby s využitím krátce působících inzulinových analogů.

## Literatura

1. Riddle, M. C. Basal glucose can be controlled, but the prandial problem persists – It's the next target! *Diabetes Care* 40, 3: 291–300, 2017.
2. Scott, L. J. Liraglutide: a review of its use in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 74, 18: 2161–2174, 2014.
3. Syed, Y. Y., McCormack, P. L. Exenatide extended-release: an updated review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 75, 10: 1141–1152, 2015.
4. Burness, C. B., Scott, L. J. Dulaglutide: a review in type 2 diabetes. *Bio-Drugs* 29, 6: 407–418, 2015.
5. Aroda, V., Rosenstock, J., Wysham, C. et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus Lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 39, 11: 1972–1980, 2016.
6. Pfützner, A., Stratmann, B., Funke, K. et al. Real-world data collection regarding titration algorithms for insulin glargine in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 10, 5: 1122–1129, 2016.

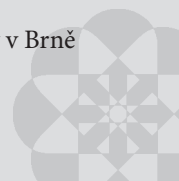
MUDr. Petr Žák

2. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: petr.zak@fnusa.cz



# Syndrom diabetické nohy – léčba defektu v plosce pravé nohy

MUDr. Jana Pecová, 2. interní klinika, FN u sv. Anny, Brno

## Úvod

Syndrom diabetické nohy (SDN) představuje postižení nohy distálně od kotníku. Je charakteristický heterogenitou klinických projevů od povrchových kožních ulcerací v plosce či na marginálních částech nohy až po flegmóny, nekrózy, gangrény, osteomyelitidy, neuropatické skeletální deformity nebo fraktury, metatarzofalangeální subluxace atd.

Etiopatogeneze SDN je multifaktoriální, ale klíčová z pohledu diabetu je polyneuropatie nohou s funkčními a morfologickými důsledky a projevy na chodidlech. Rizikovým a často limitujícím faktorem hojení je v těchto případech kontinuální tlakové zatěžování nohy vyplývající z vlastní funkce nohy. Prognóza končetiny může být závažná v případech těžké infekce v noze nebo při makrovaskulárním postižení nohy v rámci ischemické choroby dolních končetin. Léčba rány na chodidle má nezřídka charakter paliativní péče, představující v tomto případě odborný dohled a zázemí pro ošetrovatelskou péči o ránu.

V popisované kazuistice jde o opakovaný vznik neuropatické rány na noze v návaznosti na nadměrnou zátěž chodidla.

## Anamnéza

Pacient ve věku 70 let je léčen s diabetes mellitus 2. typu od 52 let. Má zavedenu léčbu perorálními antidiabetiky a inzulínem v intenzifikovaném režimu bazál-bolus, glykovaný hemoglobin se pohybuje okolo 85 mmol/mol, renální funkce jsou v normě. Z diabetických komplikací je přítomna proliferativní retinopatie a smíšená polyneuropatie dolních končetin, která u pacienta vede k absenci vnímání bolesti.

S projevy diabetické nohy se poprvé setkal v roce 2016, kdy došlo k poranění malíkové strany na levé noze s rozvojem gangrény malíku. Byla provedena amputace malíku, nekrektomie, reziduální defekt se hojil *per secundam* necelé 4 měsíce.

Po dvouletém „bezproblémovém období“ došlo v létě 2017 k poranění klenby pravé nohy s rozvojem infekce v noze a rozsáhlé ulcerace.

## Kazuistika

Pacient se svépomocí pustil do plánovaných oprav rodinného domku. Došlo také na údržbu střechy, což bylo spojeno s celodenním ležením po žebříku. Kontinuální opírání nohy o příčle vedlo k přetížení klenby pravé nohy a zhmoždění tkání. Třetí den pacient upozoroval lividní zbarvení kůže v klenbě nohy o velikosti 7×4 cm a v následujících dnech došlo k rozvoji nekrózy.

Klinický nálezný na chodidle vyžadoval nasazení Augmentinu 1 g po 8 hodinách p.o. (celková doba užívání byla 2 týdny). Pacientovi byl doporučen klidový režim na lůžku s odlehčením nohy. Léčba rány byla zahájena ve spolupráci s agenturou domácí péče a rodinou. Stav nevyžadoval urgentní hospitalizaci s chirurgickým ošetřením na sále nebo cévní intervenci angioplastikou (na postižené končetině byly hmatné pulsace na *arteria dorsalis pedis* (ADP) i *arteria tibialis posterior* (ATP), nebyly klinické známky ischemie nohy).

Léčba rány byla v úvodních dnech řešena obložkami s ředěným roztokem Betadine. V dalších dnech byla toaleta rány prováděna hydroterapií, tzv. obložkami s roztokem Prontosan. Postupně bylo možno provádět débridement spodiny rány. Došlo k regresi otoku nohy i zmenšené exsudaci z rány.

Vyčištěná spodina rány s pevnými okraji a živými granulacemi předurčovala další příznivý vývoj (obr. 1). Rána transformovala do tzv. proliferační fáze, kdy byl pravidelně 1× denně aplikován Hyiodine a překrýván mastným tylem (kombinace materiálů vhodná výhradně na vyčištěnou spodinu rány). Končetina byla nadále odlehčována, s klidovým režimem na lůžku. Po dvou měsících bylo možné pozorovat výrazné zmenšení rány (obr. 2). K převazům docházela během týdne sestra agentury domácí péče, o víkendy prováděla převazy dcera. Léčba rány do plného zhojení probíhala celkově pět měsíců.

## Závěr

Léčba rány je komplexní proces, jehož součástí je využití vhodných léčebných prostředků k ošetření rány. V popisovaném případě byl po zvládnutí zánětlivé fáze do rány aplikován Hyiodine. Jód v něm obsažený působí antimikrobiálně a současně brání rozkladu kyseliny hyaluronové vlivem bakteriálních enzymů. Kyselina hyaluronová výrazně urychluje hojení endoteliálních buněk.

K dosažení potřebného účinku byl Hyiodine aplikován do rány každý den, rána byla překrývána mastným tylem a sekundárním krytím.

Hyiodine je vhodný na rány u syndromu diabetické nohy po odstranění nekrotických částí. U ran v zánětlivé fázi je vhodné Hyiodine aplikovat pomocí běžné gázy, čímž se podpoří mechanické vychytávání nečistot. Tento postup je vhodný i při aplikaci do dutinových a podminovaných ran nebo píštělí.

S Hyiodine je schopen samostatně pracovat i pacient zaškolený v ošetření a převazu rány.

Obr. 1: Vyčištěná spodina rány



Zdroj obrázku: archiv autorky

Obr. 2: Stav rány po dvou měsících léčby



Zdroj obrázku: archiv autorky

# Jak se léčí obezita v Léčebných lázních Lázně Kynžvart



Léčebné lázně Lázně Kynžvart (LLLK) jsou moderním lázeňským zařízením, nacházejícím se v Karlovarském kraji na jihozápadním svahu Slavkovského lesa. Jednou z indikací, která je zde léčena, je obezita dětí. Vzhledem ke stoupajícímu počtu obezích dětí je lázeňská pobytová léčba velice vhodným prostředkem k nasměrování dětí ke zdravému životnímu stylu a zahájení snižování tělesné hmotnosti.

Je realizována jako komplexní lázeňská léčba hrazená zdravotní pojišťovnou. Děti do šesti let věku mají ze zákona hrazený doprovod dospělou osobou. Léčba trvá 28 dnů a opakovat ji lze jen jednou do 48 měsíců od prvního pobytu s efektem. V Lázních Kynžvart je pobyt organizován turnusově po celý rok, pro děti školou povinné a předškolní děti je zajištěna školní výuka v ZŠ a MŠ přímo v areálu lázní. Výuka probíhá v dopoledních hodinách. O pacienty se stará kvalifikovaný personál – lékař, zdravotní sestry, vychovatelky, nutriční terapeutka, fyzioterapeutka, kondiční trenér, kulturní referentky a učitelky.

Návrh na lázeňskou léčbu s indikací XXIV/2 – obezita spojená s dalšími rizikovými faktory – vždy vyplňuje registrující praktický lékař dítěte, poté je zaslán příslušné zdravotní pojišťovně ke schválení revizním lékařem. Doporučit ji může lékař odbornosti dětská endokrinologie a diabetologie, dětské lékařství nebo rehabilitační a fyzikální medicína.

## Cíle a postupy

Naším hlavním cílem při léčení obezity je osvojení si principů zdravého životního stylu, a to především rozvojem pohybové aktivity, dietní intervencí a edukační podporou úsilí zhubnout. Tato edukační podpora spočívá v rozvoji vnitřní motivace, změně zavedených rituálů a osvojení nových návyků a postupů tak, aby v nich bylo pokračováno i po návratu domů. Lázeňská péče využívá při aplikaci léčebných procedur cesty adaptace na sérii převážně fyzikálních podnětů se snahou dosáhnout dlouhodobé reaktivní změny organismu na kvalitativně vyšší úrovni regulačních pochodů se zajištěním optimalizace (normalizace) fyziologických pochodů v těle.

Léčebný plán pro léčení obezity v LLLK obsahuje vstupní komplexní vyšetření lékařem, kontrolní vyšetření lékařem 1× týdně, pitnou léčbu, edukační pohovory, edukace nutričním terapeutem, klimatoterapii formou pohybových aktivit v terénu, plavání v bazénu pod dohledem, individuální léčebnou tělesnou výchovu pod dohledem na cvičebních přístrojích od 12 let věku, řízenou terénní chůzi včetně nordic walkingu a ranních chůzí, plavání v bazénu (formy aquagymnastiky, které působí pozitivně i psychoterapeuticky), reflexní a klasickou masáž, vodní procedury a saunování (dochází k urychlení metabolismu, k podpoře detoxikační schopnosti kůže a zvýšení funkce hormonální osy).

Léčebná tělesná výchova se zaměřuje na správné pohybové stereotypy a na posilování oslabených svalových skupin, a to

hlavně hlubokého stabilizačního systému, svaly pánevního dna a břicha. Je prováděna ve formě individuálního nebo skupinového cvičení dětí. Navíc je zařazeno cvičení v posilovně, cvičení na rotopedu, plavání v bazénu a dle zájmu dětí odpolední pohybový program s odpolední chůzí, terénní jízdou na kole, kruhovým tréninkem nebo hraním míčových her na našem novém multifunkčním hřišti. Veškeré pohybové aktivity jsou přizpůsobeny fyzické kondici, možnostem a zdravotnímu stavu dítěte a mají velký vliv na celkový úspěch léčby. Používáme také různé typy cvičení s pomůckami (gymbally, overbally, gumy, balanční pomůcky...). Pohybový režim se soustředí na rozvoj vytrvalosti, síly, rychlosti a obratnosti a na prevenci i léčbu svalových dysbalancí.

## Sledování dosažených změn

Pohyb zvyšuje tělesnou zdatnost, zvyšuje energetický výdej a má protein-anabolický efekt. Děti proto na začátku a poté na konci pobytu testujeme testy zdatnosti dle Revendy a výsledky s pacienty vždy vyhodnocujeme.

Při vstupním vyšetření měříme vybrané antropometrické údaje. Provádíme vážení, objemové měření, kaliperaci, výpočet BMI a výpočet procenta tělesného tuku, focení a chodecký test. Kaliperace je měření tloušťky kožní rasy kaliperem, provádí se po příjezdu a před odjezdem dítěte, hodnoty se pak porovnávají. Objemové měření, vážení a focení provádíme 5× za pobyt, fotografie jsou pořizované se souhlasem dítěte a jeho zákonného zástupce. Chodecký test je dvoukilometrová chůze na chodeckém pásu. Měří se tepová frekvence před zahájením testu a pak po každém půl kilometru. Provádí se dvakrát za pobyt po příjezdu a před odjezdem.

Během pobytu provádíme edukace s nutričním terapeutem, včetně porovnání příjmu a výdeje energie. Pacient pracuje s manuálem, který obsahuje návod na dodržování zásad správné výživy, na optimální jídelníček na dva týdny, s pohybovým programem a cvičebním plánem. Pacient si vede deník, kam zaznamenává svůj aktuální jídelníček, denní pohybový program, dosažené úspěchy, hmotnost a individuální poznatky.

## Edukační program ve čtyřech krocích

Ucelená edukační péče o děti s obezitou zaměřená na zdravý životní styl je rozdělena do čtyř kroků a je na ni během čtyřtýdenního pobytu dostatek času. Celý program ve čtyřech krocích byl vytvořen ve spolupráci se společností STOB, se kterou naše lázně spolupracují.

**1. krok** – Jak na pravidelný jídelní a pitný režim? Co je vlastně obezita, jak vzniká, co jsou zdravotní rizika, význam pohybové aktivity.

**2. krok** – Jak na vyvážený jídelníček? aneb Princip „zdravého talíře“, pravidla správného stravování, význam jednotlivých živin a jejich obsahu v potravinách, jak si živiny správně po-

skládat v denním jídelníčku formou potravinových talířů, jak dodržovat pitný režim.

**3. krok** – Jak přijít na chuť pohybu. Jak si vybrat správnou pohybovou aktivitu. Upevňování získaných znalostí o snižování hmotnosti, správné skladbě potravin a důležitosti pravidelnosti v jídlu.

**4. krok** – Jak podpořit svou motivaci ke změně? Shrnutí všech informací, opakování a doplnění nově získaných znalostí a dovedností, vyhodnocení výsledků pacienta během pobytu ve sledovaných ukazatelích.

Nabízíme také spolupráci rodičům, které v případě zájmu edukujeme v duchu našeho programu čtyř kroků. Do budoucna chceme pro naše pacienty, kteří budou mít zájem, zajistit ambulantní péči formou edukací, vedení a setkávání i po lázeňské léčbě a nabídnout jim tak oporu v jejich úsilí pokračovat v nově nastolené cestě zdravého životního stylu.

## Stravování a volnočasové aktivity

Při stravování dětí využíváme zásady racionální dětské výživy s důrazem na pestrost stravy s dostatkem zeleniny a čerstvého ovoce, s dostatkem vitamínů a minerálů a dbáme na rovnoměrné rozložení dávek s přiměřeným energetickým obsahem během dne (6× denně).

Volnočasové aktivity v Lázních Kynžvart doplňují hlavní léčebný program o další nabídku činností, které děti využívají v době, kdy nenavštěvují procedury a školu. Kulturní pracovnice připravují zajímavý program a výlety po kulturních a přírodních zajímavostech v okolí lázní. Lázně také pořádají maškarní karnevaly, diskotéky, promítání pohádek, jsou zařazeny i ergoterapeutické techniky jako je malování mandal, pískování či keramická tvorba.

## Závěr

Shrneme-li tedy pozitiva léčby obezity v LLLK:

- čtyřtýdenní pobyt mimo rodinu a v rodině zavedené režimové a dietní zvyklosti
- pravidelný pohyb v různorodém terénu a v nádherné přírodě
- motivace k pohybu
- racionální strava
- režimová opatření
- možnost edukace
- sdílení zkušeností s ostatními ve skupině
- společné zážitky

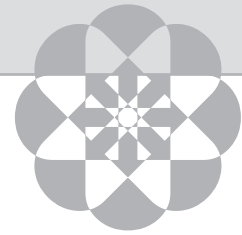
Úskalí léčby obezity jsou komorbidity, kortikoidní terapie souběžného onemocnění, pubertální věk, ale také chování některých rodičů při návštěvách (porušování léčebného režimu) či nespolupráce rodiny. Nejlepších výsledků dosahují děti, které přijedou bez doprovodu a mají motivaci ke snižování hmotnosti. Dobrá spolupráce pacienta a nabídka všech našich aktivit se odrazí na redukčním výsledku, který se za 4 týdny pohybuje od 2 do 8 kg.

Lázeňská léčba by měla být pokračováním systematické péče odborných poraden a ošetřujících lékařů a být nedílnou součástí komplexní péče o obezní děti. Naše lázně umožňují pobyt po celý rok, pohybové aktivity jsou různorodé v každém ročním období, od turistiky a cykloturistiky od jara až do podzimu či běžkování v zimě s dostatkem sněhu v podhorské krajině jihozápadního svahu Slavkovského lesa v nadmořské výšce 730 m n. m.

MUDr. Dana Šašková  
náměstek pro lékařskou, ošetrovatelskou  
a lázeňskou péči LLLK



# Mikrobiota



## Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

O vlivu střevní mikroflóry na zdraví člověka se hovoří již dlouho, ale s postupujícími vědeckými poznatky se otevírají zcela nové obzory léčby i prevence řady onemocnění. Ukazuje se totiž, že například výskyt obezity, autoimunitních onemocnění nebo poruch chování nezávisí pouze na naší genetické výbavě a charakteru životního stylu, ale velkou měrou i na tom, koho hostíme.

### Jak se vyznat v terminologii?

Termín střevní mikroflóra je dnes již překonán, v současnosti se hovoří o střevní mikrobiotě. Střevní mikrobiota zahrnuje všechny mikroorganismy osídlující povrch a dutiny těla člověka, představuje tedy jak bakterie symbiotické, mutualistické, tak patogenní. Jedná se o nepředstavitelné množství bakterií, které v součtu tvoří 90 % buněk našeho organismu a pouze z 10 % jsou zastoupeny buňky lidské.

Setkat se můžeme i s termínem mikrobiom, který označuje genom neboli souhrn genů mikrobioty. Odhaduje se, že střevní mikrobiom obsahuje 100× více genů než lidský genom a doplňuje naši vlastní genomovou výbavu. Tak, jako je mikrobiota zcela individuální, je i mikrobiom u každého jedince rozdílný, mluví se dokonce o jakémisi „otisku prstů“.

### Co víme o mikrobiotě?

Střevní mikrobiota je součástí tzv. gastrointestinálního ekosystému, který zahrnuje i střevní slizniční bariéru a slizniční imunitní systém. Funkcí střeva tedy zdaleka není jen trávení a vstřebávání živin, ale ve spolupráci s mikrobiotou se jedná o největší a nejdůležitější imunologický „orgán“ v lidském těle. Pro srovnání, podobným příkladem je tuková tkáň. Dlouhou dobu se předpokládalo, že tuková tkáň je pasivní zásobárnou energie, nicméně se ukázalo, že se jedná o jeden z nejvíce endokrinně aktivních „orgánů“ lidského organismu.

Střevní mikrobiota se vyznačuje obrovskou diverzitou, čítající 500–1 000 druhů bakterií. Rozdíly ve složení mikrobioty jsou individuální, záleží na mnoha okolnostech. Například ve stravě lidí v Amazonii převládají polysacharidy a mají mnohem vyšší diverzitu bakterií než Američané se stravou bohatou na tuky, cukry a bílkoviny.

Dlouho se předpokládalo, že prvním momentem rozhodujícím o složení mikrobioty je okamžik zrození. Dnes se však ukazuje, že k určité bakteriální kolonizaci dochází již prenatálně. To by mohlo také do jisté míry vysvětlovat význam nutrigenomiky související s imunologickým a metabolickým programováním. O dalším osídlení mikroorganismy rozhoduje způsob porodu. Děti rozené císařským řezem se jako první se-

tkávají s mikroby kůže matky a bakteriemi prostředí, kdežto dítě přivedené na svět běžnou cestou se jako první setkává s poševními a fekálními bakteriemi. Poševní mikroflóra obsahuje značné množství laktobacilů, *Bacteroides* a bifidobakterií, na rozdíl od bakteriálního osídlení kůže, kde převládají *Proteobacteria*. Děti rozené císařským řezem v pozdějším období vykazují častější výskyt alergií, astmatu nebo celiakie. Správné skladbě střevní mikrobioty napomáhá také kojení. Mateřské mléko obsahuje i oligosacharidy, které nejsou na rozdíl od mléčného cukru využívány jako zdroj energie, ale slouží jako potrava pro střevní bakterie. Pro nezralé trávicí ústrojí novorozence to je velká pomoc, proto jsou oligosacharidy přidávány i do umělé kojenecké výživy. Dynamický vývoj zažívá mikrobiota především v prvních 2–3 letech života dítěte. Po tomto období se již mikrobiota dítěte podobá mikroflóře dospělého (obecně ubývá bifidobakterií a přibývá laktobacilů a nekultivovatelných kmenů). Klíčové pro zdárné utváření mikrobioty je zavádění příkrmů mezi ukončeným 4.–6. měsícem věku dítěte. Neotálení s příkrmy je důležité z hlediska navození tzv. orální tolerance. Ta je navozena indukci regulačních T-lymfocytů po kontaktu s potravinovými antigeny ve střevní sliznici.

Složení mikrobioty se později mění v závislosti na prostředí, stravě, míře stresu, věku, užívaným lékům, případně prodělané radioterapii, chemoterapii či malnutričních stavech. S věkem se snižuje tvorba slin, polykání je méně časté a slizniční buňky se obnovují méně. Klesá počet střevních bifidobakterií a do popředí se dostávají jiné formy, především *Bacteroidetes* a kandidy.

### Vliv mikrobioty na zdraví

- Fermentace nestravitelných polysacharidů  
Fermentací nestravitelných polysacharidů získává organismus monosacharidy a mastné kyseliny s krátkým řetězcem (Short Chain Fatty Acid – SCFA), jejichž zástupcem je butyrát, propionát, a acetát. SCFA plní řadu důležitých úloh:
  - posilují bariérové funkce střeva, působí protizánětlivě
  - přispívají k nárůstu T regulačních lymfocytů
  - jsou hlavním energetickým substrátem pro kolonocyty
  - zvyšují proliferaci kolonocytů, dokáží suprimovat proliferaci buněk kolorektálního karcinomu
  - brání apoptóze normálních kolonocytů, podporují apoptózu buněk zasažených kolorektálním karcinomem
  - snižují pH, což ve výsledku vede ke snížené přeměně primárních žlučových kyselin na sekundární
- Biosyntéza vitaminů (biotin, riboflavin, vitamin C, thiamin, foláty)
- Podíl na vstřebávání některých živin, např. vápníku

- Tvorba funkční bariéry proti kolonizaci patogeny
- Podpora detoxikace
- Regulace imunitního systému (jak vrozené, tak získané imunity)
- Ovlivnění nervového systému

Narušení slizniční bariéry a/nebo změny ve složení mikrobioty mohou vyústit ve zvýšenou náchylnost, popř. manifestaci řady onemocnění, počínaje poruchami imunity, přes metabolická onemocnění až k depresím či úzkostem. Střevní sliznice má charakter bariéry bránící zvýšenému pronikání makromolekul (bílkoviny, glykoproteiny), bakteriálních toxinů nebo celých bakterií ze střeva do okolních tkání s následnou aktivací imunitní odpovědi. Bariéra je tvořena částí vnitřní a vnější, přičemž hlavním předpokladem neporušené střevní bariéry je její vnitřní část tvořená enterocyty. Ty jsou ve vzájemném těsném spojení, díky kterému vytváří relativně nepropustnou „sít“. V případě poškození střevní bariéry se však tato síť stává propustnou pro makromolekuly s možností navození zánětlivé lokální či systémové reakce. Ke zvýšené propustnosti střeva pro bakteriální lipopolysacharidy vede i zvýšený příjem alkoholu nebo vysokotuková dieta. Bakteriální lipopolysacharidy se pak krví dostávají do jater a po vazbě na TLR 4 (toll-like-receptor 4) dojde ke zvýšené produkci prozánětlivých cytokinů včetně IL-1, IL-6 a TNF- $\alpha$ . Dvojnásobně zvýšená koncentrace lipopolysacharidů v plazmě je označována jako metabolická endotoxemie. Endotoxemie mění zánětlivé prostředí a funguje jako spouštěcí mechanismus obezity, inzulínové rezistence a diabetu. Současně mění složení mikrobioty – klesá zastoupení druhů *Bifidobacterium* a *Eubacterium rectale*.

Příkladem onemocnění, na jehož vzniku má podíl narušená mikrobiota, je obezita. Bylo prokázáno, že obézní lidé mají nižší zastoupení *Bacteroidetes* a více *Firmicutes*, které mají schopnost získat fermentací více energie než ostatní kmeny. Posun ve složení mikrobioty je spojen i se zvýšeným vstřebáváním sacharidů ze střeva a následnou tvorbou tuků ze sacharidů přijatých potravou. U obézních dochází k prozánětlivému stavu, což se spolupodílí na inzulínové rezistenci a následně i cukrovce 2. typu.

V současnosti je již dobře známá tzv. osa „střevo-mozek“, která předpokládá, že gastrointestinální trakt komunikuje s mozkem několika cestami včetně mikrobiálních metabolických procesů. Narušení symbiózy mikrobioty může ve výsledku vést k poruchám nálady a také k neuropsychiatrickým poruchám, jako jsou deprese či schizofrenie. Významnou úlohu při vzniku deprese sehrává serotoninergní systém. Pokud dojde k nepříznivému ovlivnění mikrobioty, je ovlivněna dostupnost tryptofanu, což je prekurzor serotoninu. A právě nízké hladiny serotoninu jsou ve spojitosti s depresemi. Snížená diverzita mikrobioty byla nalezena i u dětí s diagnostikovanou poruchou autistického spektra. Vedle toho byla zjištěna vyšší koncentrace patogenních mikroorganismů, jako je *Haemophilus* ve slinách nebo *Streptococcus* v plaku na úkor komenzálů ze skupiny *Prevotella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* a *Fusobacterium*. Zkrátka, jak velmi trefně poznamenal pan profesor Cyril Höschl, máme kus duše ve střevěch.

Rozdíly ve složení mikrobioty a její nízká diverzita se podílí na náchylnosti i k dalším onemocněním, jako jsou napří-

klad zánětlivá onemocnění střev a kolorektální karcinom nebo poruchy imunity, autoimunitní onemocnění (alergie, astma, celiakie, artritida, roztroušená skleróza).

## Jakým způsobem ovlivní střevní mikrobiotu strava?

Složení lidské mikrobioty prošlo od dob počátků lidstva dlouhou cestou a dlužno říct, že současný životní styl jí neprospívá. Charakteristická je konzumace tzv. junk food, jídel o nízké nutriční hodnotě, bez potřebné vlákniny, zato s vysokým podílem cukru, soli a tuku. V jídelníčku ubývá podíl rostlinné stravy, zato narůstá konzumace vysoce průmyslově zpracovaných potravin. Změnit složení střevní mikroflóry není ale tak jednoduché, pouhý přídavek probioticky působících bakterií zpravidla nestačí. Jako efektivní se jeví dlouhodobé vegetariánství, v léčbě těžších stupňů obezity je účinná bariatrická chirurgie, intenzivně se zkoumá účinnost transplantace mikrobioty zdravých lidí. Ve stravě je důležité omezit příjem tuku, cukru a masa, a to především sekundárně zpracovaného. Mikrobiotě neprospívá ani kuřáctví a přemíra alkoholu. Na druhou stranu je důležité zvýšit příjem vlákniny z různých potravin rostlinného původu a zaměřit se na potraviny obsahující živé bakterie. Vláknina funguje jako prebiotikum, což jsou nestravitelné složky potravy, které nepřímo pozitivně působí na hostitele tím, že selektivně stimulují růst a aktivitu přirozené střevní mikroflóry člověka. Patří sem například oligosacharidy, polysacharidy (inulin) a různé druhy vlákniny (pektiny, xylany, celulóza). Úlohu probiotik zastávají ve stravě tzv. „živé“ potraviny, mezi něž patří zakysané mléčné výrobky, mléčné kvašená zelenina, fermentovaná sója.

Potraviny pro zdraví střeva:

- celozrnné těstoviny a snídaňové cereálie, celozrnný chléb a pečivo
- oves
- semena, ořechy
- jablka, hrušky, drobné plody (jahody, borůvky, brusinky, ostružiny)
- luštěniny
- zelenina
- jogurt, kefir, podmáslí, lassi, zakysaná smetana s živou kulturou, některé druhy sýra



Zdroj obrázku: Pixabay

- mléčně kvašená zelenina (pickles), kysané zelí, mléčně kvašené okurky
- miso, natto, tempeh
- kombucha

Z režimových opatření je doporučován pravidelný jídelní režim, dostačující pitný režim s omezením slazených nápojů a alkoholu. Důraz je kladen na nácvik pravidelného vyprazdňování a samozřejmě také na fyzickou aktivitu.

### Doporučená literatura

1. Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J. et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 6: 23129, 2016.
2. Frič, P. Střevní mikroflóra, gastrointestinální ekosystém a probiotika. *Med Praxi* 7, 11: 408–414, 2010.
3. Frühauf, P. Mikrobiota v období mezi 6. a 24. měsícem. *Pediatr Praxi* 12, 3: 214–216, 2011.
4. Frühauf, P. Střevní mikroflóra a možnosti ovlivnění. *Pediatr Praxi* 18, 4: 239–242, 2017.
5. Höschl C. Máme kus duše ve střevě? *Reflex* 3: 68, 2018.
6. Hůlek, P., Urbánek, P. et al. *Hepatologie*. Praha: Grada, 2018.

7. Lata, J., Juránková, J. Střevní mikroflóra, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob. *Prakt lékáren* 7, 5: 212–217, 2011.
8. O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E. et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 277: 32–48, 2015.
9. Qiao, Y., Wu, M., Feng, Y. et al. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Sci Rep* 8, 1: 1597, 2018.
10. Sedláček, P., Janečková, D., Vávrová, J. et al. Vývoj střevní mikroflóry a rizika používání probiotik u imunosuprimovaných dětí. *Čes-slov Pediat* 68, 2: 119–130, 2013.
11. Sonnenburg, J., Sonnenburgová, E. *Zdravá střeva*. Brno: Zoner press, 2016.

PhDr. Karolína Hlavatá, Ph.D.  
 OB klinika  
 Pod Krejčárkem 975  
 130 00 Praha 3  
 e-mail: karolina.hlavata@gmail.com



aktualita z klinických studií

## Účinnost a bezpečnost kanagliflozinu v závislosti na funkci ledvin Nové analýzy studie CANVAS

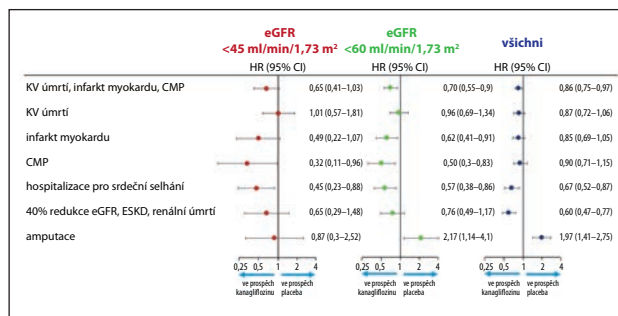
Účinnost gliflozinů je závislá na funkci ledvin, je snížena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a glifloziny pravděpodobně nejsou účinné u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. V případě, že je eGFR pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> není doporučeno léčbu glifloziny začínat, v případě kanagliflozinu a empagliflozinu je možné při poklesu renálních funkcí do rozmezí eGFR 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u stávajících uživatelů, kteří gliflozin tolerují, zachovat léčbu ve snížené dávce (10 mg empagliflozinu, resp. 100 mg kanagliflozinu). Při snížení eGFR pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je třeba glifloziny vždy vysadit.<sup>1,2,3</sup>

Této problematice byla také věnována nová analýza studie CANVAS<sup>5</sup> (studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti kanagliflozinu), kterou na 54. výroční konferenci EASD prezentoval Vlado Perkovic.<sup>4</sup> Jeho závěry dokládají, že ačkoliv se efekt kanagliflozinu snižuje s klesající funkcí ledvin, zůstává efekt na krevní tlak, tělesnou hmotnost a albuminurii srovnatelný pro různé úrovně funkce ledvin (hodnocené na základě eGFR). Nabízí se tak možnost přehodnocení aktuálních omezení pro použití kanagliflozinu u pacientů s eGFR v rozmezí 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>4,6</sup>

### Literatura

1. Forxiga 5 mg potahované tablety. Forxiga 10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku.
2. Jardiance 10 mg potahované tablety. Jardiance 25 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku.
3. Invokana 100 mg potahované tablety. Invokana 300 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku.
4. Perkovic, V. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Přednáška 75 na 54<sup>th</sup> EASD Annual Meeting, Berlín, 3. 10. 2018.

**Ob: CANVAS: efektivita a bezpečnost kanagliflozinu v závislosti na úrovni renálních funkcí**





## Rosalyn Sussman Yalowová

19. 7. 1921 – 30. 5. 2011

Americká biochemička Rosalyn Sussman Yalowová získala v roce 1977 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu za vypracování metodiky radioimunoanalýzy a její zavedení do praxe (jako první americká žena v historii). Připomeňme pro pořádek, že spolu s ní obdrželi v roce 1977 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu také americký fyziolog polského původu **Andrew Victor Schally** (\*1926) a americký fyziolog francouzského původu **Roger Guillemin** (\*1924) – oba za objevy v oblasti hypotalamických regulačních hormonů.

Yalowová se narodila v roce 1921 v New Yorku **Simonu Sussmanovi** a jeho ženě **Cláře Zipperové**, která se s rodiči do Ameriky vystěhovala z Německa ve svých čtyřech letech. Rosalyn vyrůstala ve východní části ostrova Manhattan. Přestože její rodiče sami nevystudovali ani střední školu, uvědomovali si význam vzdělání pro své děti. Podporovali proto svou dceru Rosalyn a jejího bratra Alexandra, když si půjčovali knihy z místní knihovny. Rosalyn na střední škole uvažovala o dalším studiu matematiky, ale pak pod vlivem zapálených učitelů chemie se rozhodla pro tento obor.

V roce 1939 vyslechla přednášku slavného italského vědce **Enrica Fermiho** (1901–1954) o jaderném štěpení, která jí velmi zaujala. Studovala fyziku a chemii na Hunter College, studium úspěšně zakončila promoci v roce 1941. Chtěla hned pokračovat formou postgraduálního studia, ale v roce 1941 to bylo pro židovské děvče poměrně složité. Měla nabídku stát se sekretářkou profesora a vedoucího biochemické laboratoře na Columbijské univerzitě **Rudolfa Schoenheimera** s tím, že by pokračovat ve studiu mohla tam. Podmínkou bylo, že se musí naučit těsnopis, a proto se přihlásila na obchodní školu.

V té chvíli jí významně pomohl vstup USA do druhé světové války – mnoho mužů odešlo na frontu a na jejich místa byly na postgraduální studia na univerzitách přijaty v mnohem větší míře ženy. Rosalyn byla přijata v roce 1941 na Univerzitu ve státě Illinois, kde obdržela nabídku na místo asistentky vyučující fyziku. V roce 1943 se provdala za spolužáka z univerzity **Aarona A. Yalowa**, syna rabína, s nímž měla dvě děti (syna Benjamina a dceru Elannu). Bydleli spolu nejprve na Manhattanu, později v malém domku v Bronxu.

Stala se na této vysoké škole první ženou (od roku 1917), která zde v roce 1945 dokončila studium fyziky (ze 400 absolventů) a později také první ženou z této univerzity, která v roce 1977 získala Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. O rok dříve (v roce 1976) získala rovněž jako první žena prestižní Cenu Alberta Laskera za základní lékařský výzkum. Kromě toho jí byly uděleny čestné doktoráty z pěti amerických univerzit. V roce 1968 byla jmenována profesorkou. Obdržela také Cenu Eli Lilly od Americké diabetologické asociace. Byla rovněž členkou řady amerických i zahraničních vědeckých společností. Americký prezident **Ronald Reagan** (1911–2004) jí



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

v roce 1988 předal Národní medaili za vědu. V roce 1991 odešla do důchodu.

Vedoucím její disertační práce byl doktor **Maurice Goldhaber**, který se později stal ředitelem Národní laboratoře v Brookhavenu. Podporu a povzbuzení jí poskytla jeho manželka doktorka **Gertrude Goldhaberová**, která byla sama významnou badatelkou v oboru fyziky. Yalowová nastoupila poté do newyorské nemocnice pro válečné veterány do radioizotopové laboratoře, kterou tehdy vedl doktor **Bernard Roswit**.

Na získání Nobelovy ceny měl společně s profesorkou Yalowovou značný podíl i její spolupracovník **Solomon A. Berson** (spolupracoval s ní od roku 1950 po dobu 22 let), který zemřel několik let před udělením ceny (v roce 1972) a je docela možné, že by ji oba získali společně. (V podmínkách statutu pro udělování Nobelových cen je uvedeno, že ji mohou získat pouze žijící vědci.) Rosalyn Yalowová později zařídila, aby její laboratoř v newyorském Bronxu nesla Bersonovo jméno a byl jako spoluautor uváděn na řadě publikovaných pracích i po jeho smrti. Bersona v roce 1972 v roli spolupracovníka Yalowové nahradil mladý talentovaný lékař **Eugene Straus**. Doplňme, že celý svůj soukromý i vědecký život (s výjimkou let studia strávených na univerzitě v Illinois) prožila Rosalyn Yalowová v New Yorku.

Radioimunoanalýza (RIA) je nepochybně nejvýznamnějším přínosem základního výzkumu pro klinickou medicínu. Přesto



Yalowová a Berson si nechtěli nechat svoji metodu chránit patentem. Na imunologickém principu umožňuje stanovit velice citlivě koncentrace látek v tělesných tekutinách, zejména v krvi, které se dřívějšími metodami nedaly určit.

Počátky jejich výzkumu se odehrávaly ve velmi skromných podmínkách – za základ laboratoře jim sloužila stará školní skříň a řadu přístrojů si sestrojovali sami. Oba zmínění američtí vědci z New Yorku studovali zpočátku cukrovku. Při svých pokusech ke svému překvapení zjistili, že inzulín naprosto neschází u všech diabetiků. U některých naměřili opravdu malé, zanedbatelné množství nebo také nic, u jiných naproti tomu zcela normální hodnoty a u velké části obézních diabetiků našli dokonce více inzulínu v krvi než u těch, kteří netrpěli cukrovkou vůbec. Jejich převratné objevy povzbudily řadu badatelů k dalšímu výzkumu cukrovky.

Jak uvádí **Robert Weinlich** ve své publikaci *Laureáti Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu*, význam a funkce některých látek v krvi byly odhaleny až se zavedením radioimunoanalýzy. RIA také poprvé umožnila zjištění normálních hladin hormonů v krvi – vesměs se pohybují v řádu ng na 1 ml krve. RIA například umožnila rozdělení nemocných cukrovkou do dvou velkých skupin, s nedostatkem a nadbytkem inzulínu, což má pochopitelně zásadní význam nejen pro diagnostiku, ale také pro studium a terapii cukrovky. Neméně významná byla RIA v diagnostice poruch růstu u dětí.

Svůj objev imunologické metody měření inzulínu v lidské plazmě publikovali Yalowová a Berson v roce 1959 v časopise *Nature*. Český diabetolog **Theodor Vícha** ve své knize *Diabetes – minulost, přítomnost, budoucnost* připomíná, že tato metoda umožnila překvapující poznatek, že u některých diabetiků inzulín v krvi cirkuluje v dostatečném množství (jsou to diabetici dospělí a staří). U dětských diabetiků se v krvi inzulín nenačází. To potvrzuje, že diabetes není jedna nemoc, ale že se jed-

notlivé typy cukrovky od sebe značně liší. Znamý dětský diabetolog **Henri Lestradet** s oblibou říkával: „*Není diabetes, jsou diabety*“.

Jiný český diabetolog, zabývající se především dětským diabetem, **doc. MUDr. Alois Kopecký, CSc.** píše ve své publikaci *Dějiny cukrovky*, že radioimunologická metoda umožnila měřit nepatrná množství inzulínu (miliardtiny gramu), která kolují v krvi. Uvádí zde rovněž, že profesorka Yalowová později přednásela také v Praze.

Připomeňme, že Rosalyn Yalowová společně s již v úvodu zmíněnými vědci **Rogerem Guilleminem** a **Andrewem Schallym** při výzkumu hormonů produkovaných specifickou oblastí mozku nazývanou hypotalamus zjistila, že jejich účinky se uplatňují prostřednictvím ovlivňování hormonální sekrece předního laloku hypofýzy. Anglický historik medicíny **Roy Porter** ve své obsáhlé publikaci nazvané *Největší dobrodini lidstva* připomíná, že právě tato trojice vědců začala na mozek pohlízet jako na řídicí a kontrolní centrum složitých chemických funkcí organismu a svou výzkumnou činností přispěla k syntéze neurologie a endokrinologie v hybridní obor neuroendokrinologie.

Rosalyn Yalowová byla živým příkladem toho, že žena dokáže skloubit rodinné povinnosti manželky a matky s vědeckou kariérou. Na toto téma promluvila i při přebírání Nobelovy ceny na slavnostním zasedání ve Stockholmu, kde mimo jiné řekla: „...*Dokud nebudeme věřit v sebe, nikdo nebude věřit v nás. Musíme cítit osobní zodpovědnost za to, abychom jako ženy usnadnily cestu pro ty, které přijdou po nás. Lidstvo si nemůže dovolit ztratit talenty z poloviny obyvatel planety, máme-li vyřešit problémy, které nás trápí...*“ Jistě po zásluze byla zařazena do Americké národní ženské síně slávy.

**Mgr. Josef Švejnoha**

## Anotace

Jan Švihovec, Jan Bultas, Pavel Anzenbacher et al.

# Farmakologie

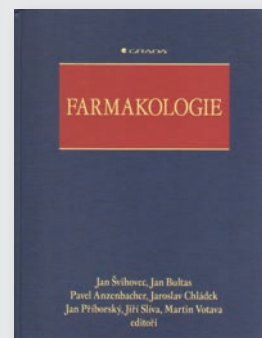
Nejnovější farmakologie vydaná nakladatelstvím Grada je úctyhodné dílo o rozsahu téměř tisíc stran.

První, obecná část, se věnuje nejen farmakodynamice a farmakokinetice, jak bychom mohli očekávat, ale má samostatné kapitoly i pro vývoj nových léčiv, farmakoekonomiku, alternativní a inovativní léčebné postupy či specifické problémy. Zajímá vás, jaký je rozdíl mezi generikem a biosimilars, nebo jaké jsou fáze klinického hodnocení léčiv, co je to afinita a vnitřní aktivita léčiva, jaké jsou nejdůležitější enzymy ovlivňující metabolismus léčiv? Nyní máte učebnici, kde vše najdete pohromadě a v přehledné formě, a to s vysokou odbornou úrovní zpracování.

Druhá, speciální část, obsahuje přehled farmakologie konkrétních lékových skupin. Zpracovali ji specialisté daných oborů a má klinické členění. Autoři se soustřeďují na vysvětlení mechanismu účinku, který pokládají za rozhodující faktor pro výběr a nastavení farmakoterapie v konkrétní klinické situaci. Zahrnuta je skupinová charakteristika, případně specifika jednotlivých účinných látek, informace o farmakokinetice, nežádoucích účincích i případných interakcích a pochopitelně i klinické využití. Nejsou uváděny výsledky klinických studií ani odkazy na doporučené postupy, autoři se snaží zaměřit na informace dostatečně prověřené a jednoznačně odborně akceptované. Tištěná monografie tak má, v čase dynamického vývoje v oblasti léčiv, naději na delší život a širší dopad než jen jako přehled posledních poznatků. Věřím, že do obecné části i na skupinové charakteristiky léků budeme moci nahlížet i za další čas, aniž bychom ztratili užitek z tohoto listování.

Diabetologii a endokrinologii v širším slova smyslu reprezentují samostatné kapitoly věnované antidiabetikům (autor Milan Kvapil), ale i antiobezitikům či hypolipidemikům (autor Jan Bultas) a hormonálním léčivům (autor Jan Jiskra).

Grada, Praha, 2018, ISBN 978-80-247-5558-8, 1. vydání, 965 stran, 2349 Kč  
Knihu je možné zakoupit na [www.grada.cz](http://www.grada.cz)



## Vrátí se albiglutid na trh díky dobrým výsledkům ze studií kardiovaskulární bezpečnosti?

Na letošní výroční konferenci EASD v Berlíně byly publikovány výsledky studie HARMONY. Tato mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie testovala, zda má albiglutid vliv na výskyt kardiovaskulárních příhod, pokud je přidán ke standardní antidiabetické léčbě.

Albiglutid je analog GLP-1 určený k léčbě diabetu 2. typu, který má prodloužené působení a podává se injekčně jednou týdně. Počáteční dávka albiglutidu ve studii byla 30 mg týdně, mohla být v případě potřeby během studie zvýšena až na 50 mg týdně. Komparátorem bylo placebo. Vždy šlo o přidání medikace ke standardní, již zavedené antidiabetické terapii. Primárním endpointem byl výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (MACE, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda). Stanovena byla i řada sekundárních endpointů, mj. mortalita z jakékoliv příčiny, čas do výskytu kardiovaskulární příhody ad.<sup>2</sup>

Studie probíhala na 610 pracovištích z 28 zemí. Do studie byli zahrnuti diabetici 2. typu starší 40 let, s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a HbA<sub>1c</sub> nad 53 mmol/mol. Celkově bylo sledováno 9 463 pacientů, z toho 4 731 na albiglutidu. Primárního kompozitního endpointu bylo dosaženo u 338 (7 %) pacientů na albiglutidu (incidence 4,6 případů/100 pacientoroků) a 428 (9 %) u pacientů na placebo (5,9 případů/100 pacientoroků). Poměr rizika (HR 0,78, 95% CI 0,68–0,9) ukázal superioritu albiglutidu vůči placebu ( $p < 0,0001$  pro non-inferioritu,  $p = 0,0006$  pro superioritu).<sup>2,3</sup>

Incidence akutní pankreatitidy (10 pacientů na albiglutidu, 7 na placebo), karcinom pankreatu (6 vs. 5 pacientů) ani další závažné nežádoucí účinky se signifikantně nelišila mezi skupinami.<sup>3</sup>

Albiglutid se tak zařadil do skupiny agonistů GLP-1, u nichž byla prokázána kardiovaskulární protektivita u vybrané skupiny diabetiků. Albiglutid byl na trh v EU a USA uveden v roce 2017 společností GlaxoSmithKline. Nicméně byl ještě před publikací výsledků studie HARMONY stažen z komerčních důvodů z trhu. Zda pozitivní výsledky studie přinesou možnost znovuuvedení albiglutidu na trh je nejisté a spíše ve fázi spekulací.<sup>1</sup>

### Literatura

1. Davenport, L. HARMONY: Albiglutide cuts CV events but not deaths in diabetes. Medscape Medical News, 3. 10. 2018. (online: <https://www.medscape.com/viewarticle/902880>)
2. Effect of albiglutide, when added to standard blood glucose lowering therapies, on major cardiovascular events in subjects with type 2 diabetes mellitus. Databáze ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465515?term=albiglutide&draw=2&rank=14>)
3. Hernandez, A. F., Green, J. B., Janmohamed, S. et al., Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet, Oct 1, 2018 (v tisku).

*Karel Vízner*

## Odešel profesor MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., FCLS (1930–2018)

Chmurnou povahu posledních listopadových dní podtrhla smutná zpráva, že odešla jedna z nejvýznamnějších osobností naší medicíny a speciálně české endokrinologie.

Jméno profesora MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. (\*30. 6. 1930 v Horažďovicích, † 27. 11. 2018 v Praze) zná naše veřejnost, a to nejen lékařská, zejména ve spojení s jeho dlouholetým předsednictvím České lékařské společnosti J. E. Purkyně (1990–2015). Ve světové lékařské obci je pak jeho osobnost spojena s funkcí prezidenta Světové lékařské asociace (WMA) (1999–2001), která sdružuje přes 90 národních asociací a více než 9 milionů lékařů světa. WMA je nevládní organizací a spolu s vládní Světovou zdravotnickou organizací WHO je nejvýznamnější lékařskou světovou organizací. Profesor Blahoš jistě patřil k nejvýznamnějším českým lékařům své generace a mohl se vykázat širokou paletou vědeckých, medicínských a organizačních aktivit a také zasloužených poct. Byl zahraničním korespondujícím členem Francouzské lékařské akademie (od 1992), zahraničním členem Ruské lékařské akademie (od 2004), zakládajícím členem České lékařské akademie (od 2003), členem Královské lékařské společnosti Spojeného království (od 2000), čestným členem několika zahraničních endokrinologických společností (Francie, Rumunsko, Slovensko, exilové kubánské), členem Vojenské lékařské akademie (od 1992) a členem Učené společnosti ČR, je nositelem státního vyznamenání Za zásluhy 1. stupně z rukou prezidenta V. Havla (2001), rytířem Čestné legie jmenovaným prezidentem J. Chiracem (2002) a N. Sarkozim (povýšení na důstojníka Čestné legie.), držitelem ceny J. Ev. Purkyně, medailí UK, Slovenské lékařské společnosti, Americké lékařské společnosti a Japonské lékařské společnosti, pamětní prezidentské medaile WMA a je také čestným občanem města Horažďovice, Miami (Florida, USA) a Manila (Filipíny). Vysoké etiopské vyznamenání přijal z rukou samotného císaře Hailé Selasié. V roce 2007 byl pasován na Rytíře českého lékařského stavu Českou lékařskou komorou.

Vystudoval gymnázium ve Strakoniciích, a protože na pražskou lékařskou fakultu jej odmítli přijmout pro špatný kadrový profil, studoval medicínu na Lékařské fakultě UK v Plzni s promocí s vyznamenáním v roce 1955. Prvá lékařská léta absolvoval ve Františkově Lázních a z té doby pochází i série jeho prvních publikací o kostním metabolismu a o onemocnění dnou. Po vojenské službě nastoupil v roce 1958 do nově zřízeného radioizotopového oddělení Výzkumného ústavu endokrinologického v motolské nemocnici. Jako vědecký pracovník



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

tohoto ústavu pracoval celkem deset let, která stačil naplnit nejen dvěma atestacemi, obhájením kandidátské disertace, ale také značným počtem publikací o tyreopatiích. Tehdejší ředitel VÚ endokrinologického doc. MUDr. Karel Šilink, DrSc. si Blahošovy práce velice cenil a podporoval i jeho snahu získat další zkušenosti v zahraničí. To v té době nebyl nijak snadný cíl, ale Blahošovi se podařilo vyjet napřed v letech 1961–1963 v rámci pomoci rozvojovým zemím do Etiopie, kde byl pověřen vedením polikliniky nemocnice v Hararu, a později na studijní pobyt v Paříži u prof. Klotze (1967–1969), kde získal francouzský lékařský diplom, a také mezinárodní zkušenosti a jazykové znalosti (angličtina, španělština, francouzština, němčina, ruština, amharština), které mu pak daly základ kvalifikace k jeho působení ve světových medicínských organizacích na úrovni, kterou lze označit jako nelehkou, ale velice úspěšnou diplomatickou cestu.

Po obecně endokrinologické zkušenosti, která mu ulehčila psaní první české klinické endokrinologie (Blahoš et Bleha, Endokrinologie, 1979), se dostává do oblasti široké interní medicíny, kde působí zprvu jako asistent prof. Gregora, poté docent (1977) a po obhájení doktorátu (1982) i jako profesor vnitřního lékařství (1986) a přednosta interní kliniky Fakulty dětského lékařství UK v nemocnici Pod Petřínem. V roce 1992 po zrušení statutu fakultní nemocnice byl pověřen vedením interní kliniky Vojenské lékařské akademie JEP v Ústřední vojenské nemocnici v Praze. Tam také založil první osteocentrum v České republice, a působil též jako vědecký pracovník Vojenské lékařské akademie JEP.

Profesor Blahoš svými prvními publikacemi v uznávaných časopisech podal zprávu o osteoartropatii a osteogenesis imperfecta již ve svých 27 letech v roce 1957 a celkem publikoval přes 400 prací a 12 monografií. Kromě zmíněné klinické endokrinologie si zvláště zaslouhuje uznání Endokrinologie – interdisciplinární obor (2006, spolu s nedávno zemřelým prof. V. Zamrazilem), která je širokým průhledem na pronikání endokrinologických poznatků do jiných medicínských specializací, Biologická léčiva (Grada, 2012) nebo Osteoporóza (Grada, 2018) ale také populárně-vědecké publikace jako Strípky z lékařské brašny (Triton, 2014), S poselstvím medicíny v labyrintu světa (Galén, 2008) nebo Čestná legie (Triton, 2015). Přednášel na kongresech ve všech světadílech a jeho přednášky vždy posluchače plně zaujaly. Hlavním tématem jeho odborného a vědeckého zájmu byla metabolická onemocnění skeletu a hormonální regulace kalciofosfátového metabo-

lismu. Jako hostující profesor pracoval v Leedsu, Upsalle, Padově, Tokiu a především v Paříži, kde si vydobyl neobvyklou reputaci. Byl organizátorem pěti světových kongresů, prezidentem 10 kongresů ČLS JEP a spoluorganizátorem řady dalších vědeckých setkání.

Odborná reputace prof. Blahoše je mimo jiné demonstrována i faktem, že byl členem mnoha vědeckých rad a redakčních rad domácích i zahraničních a dalších komitétů.

Zájmy prof. Blahoše se neomezovaly jen na medicínu. Byl činný v několika nadacích, byl předsedou sekce pro vědeckou a odbornou literaturu v nadaci Český literární fond a předsedou Salonu kritického myšlení. K jeho zálibám a koníčkům patřila hudba (aktivně klavír a harmonika) a věda a umění. Z jeho zájmu o historii literatury a historii Čestné legie a napoleonského období vzešly i zasvěcené studie o A. Rimbaudovi v Etiopii. Pozoruhodné jsou i jeho diagnostické rozbory nemocí významných osobností (Josefa Hlávky, skladatele A. Rejchy) nebo literárních postav (dobrý voják Švejk).

Bez jakékoli berličky politické podpory ve všech režimech dosáhl svých úspěchů talentem, plí, vědomostmi, schopností výborně jednat s lidmi, svým kultivovaným vystupováním a dodržováním etických zásad. Svým morálním profilem patří k příkladům osob hluboce demokratických a lidsky soucítících a jistě jej je možno přiřadit k velkým postavám české vědy a české medicíny a také k osobnostem světového významu.

*Luboslav Stárka*

# Má Hanka ještě naději?



## Helena Vávrová

Ambulance dětské endokrinologie, Vsetín

### Souhrn

Vyhasnutí ovariální funkce v období mezi menarché a 40. rokem věku může být doprovázeno jak nedostatkem ovariálních folikulů, tak jejich normálním počtem. Onemocnění je charakterizované amenoreou, zvýšením hladin gonadotropinů a snížením hladiny estradiolu v séru. Je to stav hypergonadotropního hypogonadismu u žen. K příčinám poruchy patří genetické defekty, autoimunitní procesy, chemoterapie, radiace a infekce, nejčastěji je příčina idiopatická. Přinášíme kazuistiku 13leté slečny s předčasným ovariálním selháním, zamýšlíme se nad etiopatogenezi a i přístupem pediatra k této problematice.

### Summary

#### Is there still hope for her?

The failure of ovarian function in a period between menarche and the age of 40 may be accompanied by either the lack of ovarian follicles or their normal counts. The disease is characterized by amenorrhea, increased levels of gonadotropins and reduced levels of serum estradiol. This condition represents hypergonadotropic hypogonadism in women. The impairment is caused by genetic defects, chemotherapy, radiation and infection, but the most common etiology is idiopathic. We present the case report of 13-year-old girl with a premature ovarian failure. We reflect the etiopathogenesis and pediatric approach to this issue.

Vávrová, H. *Má Hanka ještě naději? Kazuistiky v diabetologii* 16, 4: 51–56, 2018.

### Klíčová slova

- předčasné ovariální selhání (POF)
- amenorea
- hypergonadotropní hypogonadismus
- hypoestrinismus
- infertilita
- folikulární deplece

### Keywords

- premature ovarian failure (POF)
- amenorrhea
- hypergonadotropism
- hypoestrogenism
- infertility
- follicular depletion

## Úvod

Předčasné ovariální selhání (POF) představuje vzácnou příčinu infertility, ale má významný dopad na tělesné i psychické zdraví postižených žen.

## Kazuistika

Je tomu už pár let (2009), kdy se v mé ambulanci objevila 13,5letá slečna, odeslaná dětskou gynekoložkou pro sekundární amenorrhoe, s menopauzálním klinickým syndromem a s laboratorním nálezem hypergonadotropního hypogonadismu. V předchorobí ani v rodinné anamnéze nic závažného, kromě vitiliga v 10 letech, nebylo. Dívka měla naprosto normální a spontánní nástup puberty, menarché nastoupilo ve 12 letech, cykly pravidelné 28–35 dnů, 1× výpadek, poté se cyklus obnovil a pak zastavil natrvalo ve věku 13 (9/12) let.

Dívka měřila 170 cm při hmotnosti 60 kg. Gynekologické vyšetření ukázalo plně rozvinuté sekundární pohlavní znaky (Tanner st. IV), anatomii poševního vchodu i vulvu v normě. Perianálně a na vnitřních stehnech přítomné vitiligo. Ultra-

zvukové vyšetření malé pánve zobrazilo adultní dělohu, normální ovaria bez známek folikulů. Poševní cytologie – atrofický nátěr.

Laboratorní vyšetření přineslo následující výsledky: **FSH 145–220 IU/l, LH 51–90 IU/l, estradiol 0,01–0,04 nmol/l**, v rámci normálních hodnot prolaktin, ACTH, TSH, 17OH progesteron, androstendion, testosteron, dehydroepiandrosteron.

Vyšetření protilátek ukázalo hraniční ANA IF (zrnitá fluorescence) a jednou hraniční nález protilátek AbTPO a AbTg, jinak negativní nález (ENA, EmA, ANCA, antiovariální protilátky, protilátky proti *zona pellucida*). Ultrazvukové vyšetření štítné žlázy neukázalo žádnou patologii. Vyšetření buněčné imunity ukázalo zvýšenou hladinu NK buněk. Infekci chlamydiemi jsme vyloučili.

**Karyotyp pacientky byl 46 XX bez numerických či strukturálních abnormit.**

**Biopsie ovarií** prokázala, že ani jedna z částek **neobsahuje sekundární folikly, Graafovy folikly ani žlutá tělíska**, nález byl na obou ováriích stejný. Vyšetření MR hypothalamo-hypofyzární oblasti v roce 2010 opakovaně ukázalo **mikroadenom**

velikosti 5×9 mm ve střední části pravého laloku hypofýzy, který v dalším roce **spontánně vymizel**.

Po vyšetření MR byl stav uzavřen a rodičům byla vysvětlena podstata nemoci (mikroadenom hypofýzy jako příčina nadměrné sekrece gonadotropinů) a dívka byla dána naděje na budoucí graviditu. Pro mě však zůstává nezodpovězená otázka, zda je možné, aby hypergonadotropní stav způsobil hypogonadismus s prakticky neměřitelným estradiolem, nebo je spíše pravdou opak, tedy že hypergonadotropní stimulace při periferním hypogonadismu je příčinou drobného hypofyzárního adenomu, který po nasazení substituční terapie spontánně vymizel? Anebo se od počátku jedná o primární ovariální selhání (to, že jsme protilátky neprokázali, nevylučuje autoimunitní podstatu nemoci – pacientka má vitiligo a histologický nálezn na ováriích ukazuje situaci, kdy si autoimunitní buňky záměrně vybírají k destrukci jen zralé folikly). Nebo se jedná o prenatálně naprogramovaný osud zárodečných buněk odsouzených k předčasné smrti? Dnes má slečna substituční terapii, pravidelnou menstruaci, partnera, se kterým plánuje početí. Má naději?

## Diskuse

### Předčasná ovariální selhání

Předčasná ovariální selhání (POF, premature ovarian failure) je ztráta funkce ovarii před 40. rokem věku a představuje konečné stadium působení řady nepříznivých faktorů, v jejichž důsledku dochází ke ztrátě foliklů.

Předčasná ovariální selhání představuje jednu z hlavních příčin neplodnosti. Může se manifestovat velmi časně, poruchou pubertálního zrání. Daleko častěji se jedná o konečné stadium skrytého procesu, který označujeme jako **předčasná ovariální insuficience (POI)**, postihující 1–2 % žen pod 40 let a 0,01 % dívek mladších 18 let.<sup>1</sup> U prepubertálních dívek nedojde k **rozvoji sekundárních pohlavních znaků** a spontánnímu nástupu menarché, u postpubertálních dívek dominuje **klimakterický syndrom**.

Základní diagnostická triáda zahrnuje amenoreu, hypergonadotropní hypogonadismus a hypoestrinismus.

POF/POI je onemocnění žen mladších 40 let s amenoreou trvající déle jak 3 měsíce, hypoestrinním hypergonadotropním stavem (FSH >40 IU/l, estradiol <0,1 nmol/l ve dvou nezávislých vyšetřeních s měsíčním odstupem).<sup>2</sup> Tento stav je charakterizován **anovulací, amenoreou, deficitem pohlavních steroidů a infertilitou**, která má významný dopad na psychiku a zdravotní stav postižených žen.

Setkáváme se s řadou synonym pro POI/POF: primární ovariální insuficience, předčasná ovariální selhání, předčasná menopauza, primární ovariální dysfunkce.

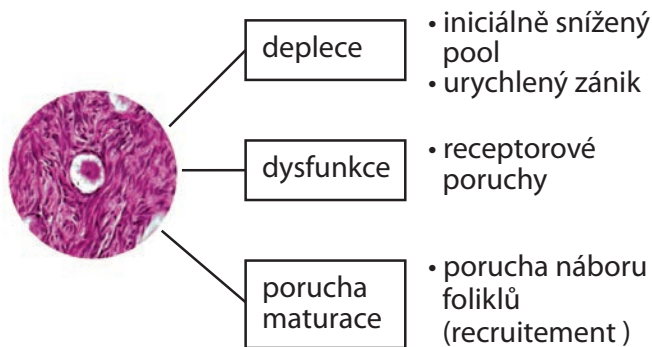
### Patofyziologie POI/POF

I když etiopatogeneze je stále nejasná, společným obrazem onemocnění je deplece nebo dysfunkce foliklů, popřípadě porucha maturace primordiálních foliklů. Během embryogeneze je v ovariu přítomno přibližně 7 milionů primordiálních foliklů. Osud většiny foliklů je v atrezii nebo v apoptóze. Většina těchto foliklů je ztracena během fetálního a postnatálního života, pouze 400–500 z nich dospěje do stadia ovulace před menopauzou.<sup>1</sup>

Možný mechanismus POI je:

- **deplece foliklů**, kdy jejich počet může být již iniciálně snížen (iniciálně nedostatečný anebo dostatečný pro nástup puberty, ale dále již nedostatečný pro ovulaci).
- **zrychlení folikulární atrezie**. Atrezie může postihnout folikuly všech vývojových stadií.
- **porucha maturace** (nábor, recruitment foliklů)<sup>1)</sup>, souvisí s narušením hormonálního prostředí v ovariu.

**Obr. 1: Neblahý osud primordiálních foliklů**



### Etiopatogeneze POI/POF

Mechanismus vzniku POI je dosud neznámý. Mezi základní příčiny vzniku patří genetické poruchy, gonadotoxický účinek léčby nádorových onemocnění, účinek imunosupresivní léčby u autoimunitních onemocnění a po transplantaci, chirurgické zákroky na vaječnících, infekce, autoimunitní poškození, účinek toxických látek z prostředí (např. kouření) a příčiny idiopatické. Pro rozvoj POI je však potřeba kombinace několika příčin.

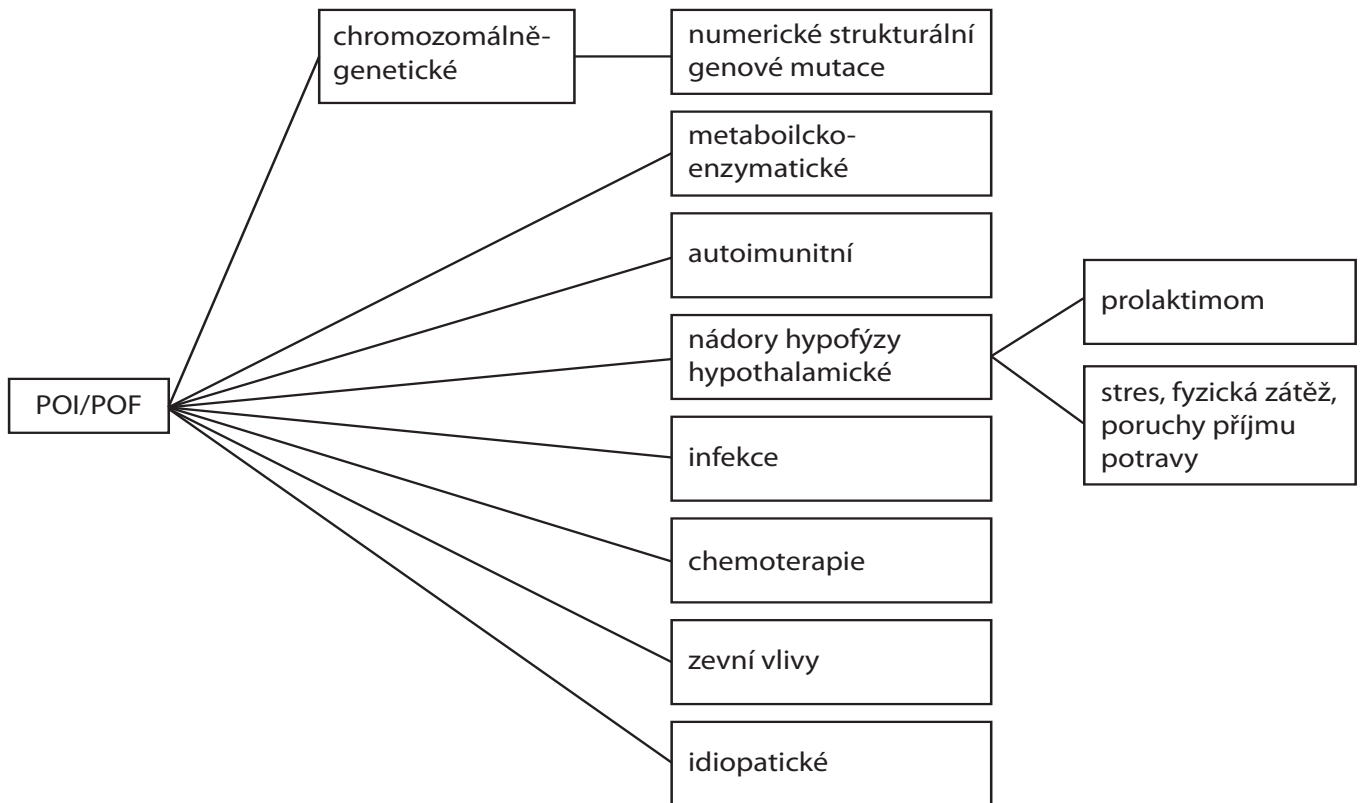
### Genetické příčiny poškození ovarii spojené s chromozomem X

**Turnerův syndrom** je nejčastěji způsoben monozomií chromozomu X, tedy karyotypem 45X. Okolo 50 % případů Turnerova syndromu však je podmíněno jiným karyotypem – nejčastěji to jsou chromozomální mozaiky: 45,X/46,XX;

<sup>1</sup> Z celkového počtu asi 400 000 foliklů jich dozraje během života ženy jen asi 450. Histologicky rozlišujeme tři základní typy vývojových stadií. 1) primordiální folikly, 2) rostoucí folikly, 2a) primární folikly, 2b) sekundární (antrální) folikly, 3) zralé folikly (Graafův f.).

<sup>2)</sup> **POI/POF – Oogeneze, sebeobětování vybraných foliklů:** ve fetálním stadiu se odehrává podstatná část oogeneze, která je zastavena ještě před porodem. Primární oocyt v primordiálním folikulu započne první meiotické dělení, avšak proces je zastaven v profázi prvního meiotického dělení. První meiotické dělení je dokončeno až těsně před ovulací, primární oocyt přetrvává v profázi prvního meiotického dělení po dobu 12–50 let. Ihned po dokončení prvního meiotického dělení započne u sekundárního oocyta druhé meiotické dělení. Toto druhé meiotické dělení je zastaveno v metafázi a dokončí se pouze v případě oplodnění. Počet foliklů kolem 300 000 je důležitý pro ovulaci – je vybrán dominantní folikl a kohorta podpůrných (rekrutování primordiálních foliklů), které se obětují, zaniknou, ale hrají velmi důležitou roli pro hormonální prostředí, které ovlivňuje osu hypotalamus-hypofýza-ovarium a sekreci estradiolu. Oocyty, které nevytvořily primordiální folikly, degenerují. Další nábor pokračuje až do vyčerpání zásoby v menopauze.

Obr. 2: Etiopatogeneze POI

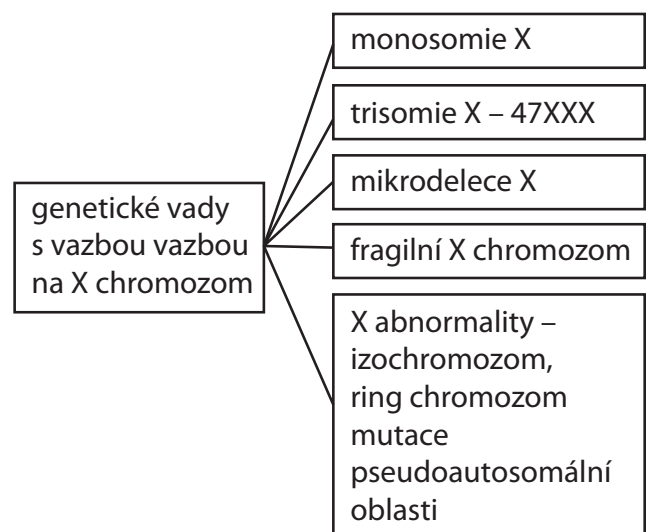


45,X/47,XXX; případně i 45,X/46,XX/47,XXX, dále strukturální aberace – isochromozom X: 46,X,i(Xq); vzácně i 46,X,i(Xp), delecce krátkých nebo dlouhých ramének chromozomu X: 46,X,del(Xp); respektive 46,X,del(Xq), kruhový chromozom X: 46,X,r(X) nebo idiocentrický chromozom X: 46,X,idic(X). U klasického Turnerova syndromu 45X se vaječníky do 10 let věku změní ve vazivové proužky. Charakteristickými znaky jsou lymfedémy v novorozeneckém věku, dysmorfické znaky, porucha růstu, porucha pubertálního vývoje při absenci estrogenů, primární amenorea, vrozené srdeční vady, anomálie ledvin, sklon k autoimunitním chorobám a k leukemiím a inzulínorezistence. Ženy s mozaikou Turnerova syndromu (45X/46XX) mohou mít menarché a několik let menstruovat.

Mikrodelece na X chromozomu, které nejsou detekovatelné běžným vyšetřením karyotypu, se vyskytují na krátkém i dlouhém raménku X chromozomu. Druhou nejčastější genetickou příčinou POI je premutace FMR1 genu uloženého na X chromozomu. Samotná mutace FMR1 genu je zodpovědná za syn-

drom fragilního X, který je spojen s mentální retardací. Premutace v genu FMR1 může v dalších generacích vést k jeho rozvoji. Premutace 30–40 opakujících se sekvencí tripletu CGG/CCG je rizikový faktor pro vznik POI.

Obr. 3: Genetické příčiny postižení ovarií s vazbou na X chromozom



**Pseudoautosomální oblast:** oblast na obou pohlavních chromozomech (homologní kopie), řídí se stejnými genetickými zákony jako u autosomů. Tato oblast na X chromozomu nepodléhá lyonizaci (genové inaktivaci). Příkladem mohou být genové mutace SHOX genu spojené s poruchou růstu a kostními anomáliemi.

**Turner Henry H. (1892–1970)** – americký endokrinolog. Narozen v Harrisburgu, velkou část profesního života pracoval jako vedoucí endokrinologického oddělení a děkan lékařské fakulty Oklahomské univerzity. Známým se stal zejména díky publikaci popisu vrozeného endokrinologického defektu postihujícího ženy, který je způsoben chybějícím chromozomem X. Hlavními příznaky jsou malý vzrůst a absence dospívání. Syndrom byl popisován různými autory vícekrát, pravděpodobně poprvé již v roce 1768, a proto je znám nejenom jako Turnerův s., ale též jako Morgagni-Turner s., Schereshevskii-Turner s., Turner-Albright s., Turner-Vary syndrome, Ullrich-Turner s. a Morgagni-Shereshevskii-Turner-Albright s.

(zdroj informací: archiv redakce)

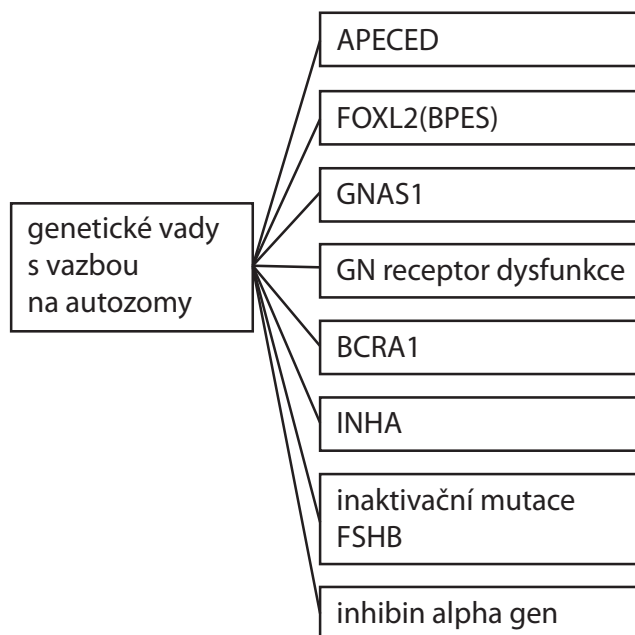
**Genetické příčiny postižení ovarií ve spojení s autozomy**  
**APECED** – Autoimunitní polyglandulární syndrom typ 1 (APS-1, Autoimmune-Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy), mutace genu AIRE, autoimunitního regulátoru, nezbytného pro navození imunitní tolerance. Vede k řadě autoimunitních endokrinopatií – Addisonova nemoc, hypoparatyreóza, autoimunitní tyreoiditis, DM 1. typu, autoimunitní postižení ovarií ad.

**FOXL2 (BPES, BPES1 syndrom)** – produktem genu je transkripční kontrolní faktor. Mutace genu vede k závažnému postižení očí *Blepharophimosis, Ptosis a Epicantus inversus*. Je exprimován v ovariích a řídí růst a proliferaci buněk granulózy. Kontroluje v ovariu apoptózu. Amenorea a dysfunkce ovarií se může objevit i bez postižení očí (3 mutace v genu FOXL2 mohou vést k POI i bez postižení očí).

**Mutace genu GNAS1** (nezbytný pro transdukční signál alfa podjednotky G proteinu) vede k AHO (Albright's hereditary osteodystrophy). Pokud se jedná o maternální přenos, vzniká mnohočetná hormonální rezistence, **včetně ovariální** – PHP Ia-pseudohypoparatyreóza typ Ia. Paternální přenos – AHO bez endokrinních abnormalit PPHP-pseudopseudohypoparatyreóza. Inaktivační mutace genu GNAS1 má za následek poruchu šíření informačních signálů buňkou, kdy se nevytvoří cAMP-druhý posel. Tento systém šíření signálů využívá řada hormonů (GN, ACTH, TSH aj.).

**FSHR a LHR** jsou transmembránové receptory, jejichž transdukční signál po navázání hormonu vede k aktivaci G proteinů a následně cAMP. Jsou hojně exprimovány v ovariu, u mužů v testes. Genetická mutace FSHR vede k dysgenezi ovarií s amenoreou a hypergonadotropním hypogonadismem. U mutace LHRH dochází k poruše folikulárního zrání, ovulace a luteální funkce.

**Obr. 4: Genetické příčiny postižení ovarií s vazbou na autozomy**

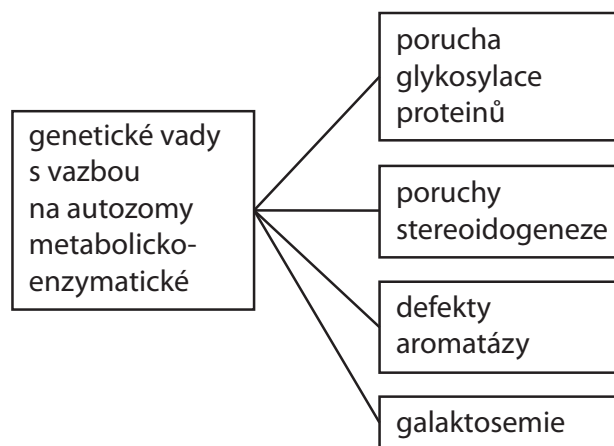


**BCRA1** (Breast Cancer 1) – human supresor gen. Produkt genu, protein, je **klíčový regulátor pro opravu poškozené DNA**. Ženy se zárodečnou mutací BRCA1 mají sníženou rezervu oocytů a již v mladém věku může vést k infertilitě a POI.

**INHA** (Inhibin subunit alpha gen) – produktem je protein regulující gonadální stromální proliferaci, má tumor supresní aktivitu a je i markrem tumorózní expanze. Negativně reguluje sekreci FSH a mutace v tomto genu vede k infertilitě, jak u mužů, tak u žen (POI).

**FSHB** – inaktivační mutace beta podjednotky FSH. Mutace v beta podjednotce FSH vede k primární amenorrhoe, opožděné pubertě, sekundární pohlavní znaky jsou chudé.

**Obr. 5: Genetické vady s vazbou na autozomy vedoucí k metabolicko-enzymatickému POF/POI**



**Galaktosemie** – deficit galaktóza-1-fosfát uridylyltransferázy – vede k toxické akumulaci galaktózy. Toxické nahromadění galaktózy nebo jejich metabolitů má pravděpodobně toxický účinek na ovaria a vede k jejich atrofii během neonatálního období. Výsledkem je hypergonadotropní hypogonadismus.

**Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome typ 1 (CDG1)** – phosphomanno mutáza gen mutace vede k poruše glykosylace, která má za následek neurologické poruchy, ataxii, epilepsii, kontraktury kloubů, nízké hladiny estradiolu a sníženou bioaktivitu FSH.

**17alpha hydroxyláza/17,20-desmoláza** – mutace izolovaného genu CYP 17. Genitál je ženský, nedojde ke spontánnímu nástupu puberty, autozomálně recesivní mutace genu CYP 17. Pregnenolon nemůže být přeměněn na hydroxy-pregnenolon, což vede k poruše syntézy kortizolu, androstendionu, testosteronu a estrogenů.

**Defekty aromatázy** – nedochází ke konverzi androgenů na estradiol, hypertrofie klitoris, spontánně nenastoupí puberta.

### **POI/POF a autoimunita**

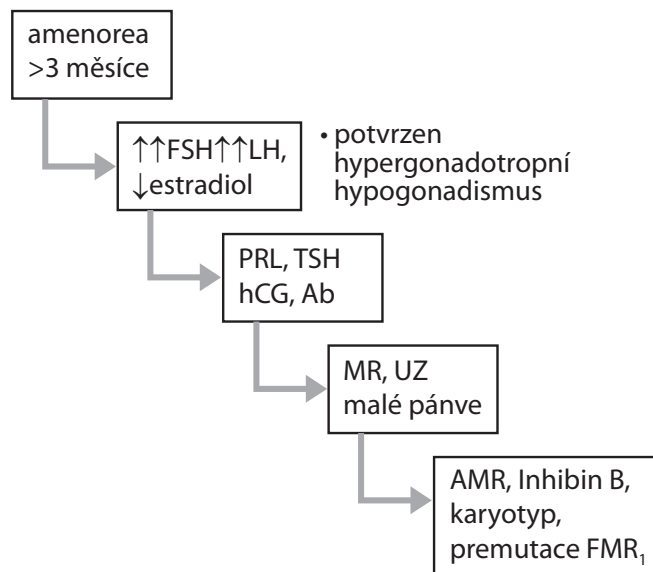
Důkazem autoimunity je histologický nález lymfocytární ooforitidy. Dále nález nespecifických autoprotilátek proti steroidnímu buněčnému antigenu (P450sc, 21-hydroxyláza, 17-alfa hydroxyláza). To také vysvětluje skutečnost, že POF se často vyskytuje s autoimunitní tyreoiditidou, autoimunitní adrenalitidou nebo je součástí autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS). Autoprotilátky proti *zona pellucida*, oocytu a *corpus luteum* mají nízkou specifitu.

POI se objevuje také u neendokrinních orgánově nespecifických autoimunitních onemocnění jako *lupus erythematoses* a jiných systémových onemocnění. Tito jedinci mívají pozitivní protilátky proti ovariální granulóze.



**Diagnostika POI/POF**

**Obr. 6: Krokový mechanismus diferenciální diagnostiky (amenorea nad 3 měsíce)**



Základním vyšetřením jsou GN a estradiol. Vždy je potřeba vyloučit graviditu (hCG), prolaktinom (hladina PRL), hypotyreózu, autoprotilátky proti ovariím, adrenální protilátky. Je třeba vyloučit syndrom polycystických ovarií – má GN normální, lehce zvýšené androgeny a pozitivní UZ nález na ovariích.

U mladistvých je nutné vyšetření karyotypu a premutace FMR1. Vyšetření AMR (ukáže rezervu preantrálních a antrálních folikulů). Inhibin B – má malý diagnostický význam. UZ malé pánve, včetně vyšetření vaginální sondou. MR hypotalamo-hypofyzární oblasti (hormonálně neaktivní adenomy mívají hypopituitarismus a bitemporální hemianopsii). Hormonálně aktivní adenomy vedou nejčastěji k nadprodukci PRL, méně často GH a vzácně ACTH.

Biopsie ovarií se nedoporučuje (invazivní vyšetření, rozložení folikulů je nerovnoměrné).

**POI/POF terapie**

Pro adolescenty s POI je nezbytná hormonální substituční terapie chybějících ovariálních hormonů. Patří do rukou dětského gynekologa. Cílem jsou normální hladiny estradiolu.

**Jaká je etiopatogeneze Hančina onemocnění?**

*Hanka má:*

Normální karyotyp, normální vývoj, normální nástup puberty, což vylučuje gonadální dysgenezi s vazbou na X chromozom. Může být nosičkou premutace FMR1 – nebylo vyšetřeno, ale pravděpodobně není – v rodině se nevyskytuje nikdo s klinickým postižením FMR1 a s nediodagnostikovanou poruchou mentálního vývoje.

*Hanka nemá:*

Poruchu steroidogeneze. Ani metabolicko-enzymatickou poruchu.

Neprodělala žádnou infekci tropní k ovariím ani chirurgický zásah v dutině břišní.

Nemá rezistenci FSHR – nedošlo by k nástupu puberty.

Nemá rezistenci LHR – nástup puberty bývá sice normální, ale byl by vysoký poměr LH/FSH.

Nemá preantrální a antrální folikly – neměřitelný AMH a nenalezeny ani při UZ vyšetření vaginální sondou.

**Má Hanka autoimunitní postižení ovaria?**

Má jiné autoimunitní onemocnění – vitiligo, při biopsii ovarií nalezeny jen primordiální folikly – jedná se o výsledek cílené destrukce autoagresivních buněk? Ale ooforitida nalezena nebyla (pozdní biopsie?). Autoimunitní proces likviduje zralé a primordiální folikly nechává bez povšimnutí.

**Má vitiligo**, které patří ke sdruženým autoimunitním onemocněním a zvyšuje podezření na autoimunitní původ POF.

**Komplikace**

Mezi komplikace POI/POF řadíme neplodnost, osteoporózu, depresi a zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění.

**Závěr**

Po osmi letech má Hanka neměřitelný AMF, nepřítomné antrální folikly, vysazení hormonální substituční terapie je provázáno klimakterickým syndromem a vysokými hladinami GN a velmi nízkými estrogeny. Nejpravděpodobněji se jeví autoimunitní etiologie, i když není vyloučen i vrozeň snížený pool oocytů, dostatečný pro pubertu, ale nedostatečný pro fertilitu. Její jedinou nadějí pro graviditu je dárcovství oocytu.

Diagnostikovat POF ještě před nástupem menstruace nebo krátce po prvních cyklech je složité. Ale stejně jako např. u Turnerova syndromu, kde můžeme již v předškolním věku zaznamenat zvýšené hladiny gonadotropinů, i v případě POF by laboratorní vyšetření mohlo odhalit nastupující ovariální selhání a umožnit kryoprezervaci oocytů. U Turnerova syndromu je signálem pro vyšetření gonadotropinů porucha růstu nebo stigmatizace. U POF tím může být pozitivní rodinná anamnéza – předčasná menopauza v rodině, autoimunitní onemocnění, nevyšetřená mentální retardace u chlapců.

V rámci jednotných preventivních prohlídek je pro pediatra důležité sledovat vývoj sekundárních pohlavních znaků, nástup menarché, a při opoždování, ve věku 14–15 let, předat dívku do péče dětského gynekologa, který řídí další postup a léčbu.

**Literatura**

1. Dušková, M., Stárka, L. Předčasné ovariální selhání – primární ovariální insuficience. DMEV 15, 2: 139–144, 2012.
2. Prokopová, I., Crha, I. Předčasné ovariální selhání. Prakt Gyn 11, 4: 170–173, 2007.
3. Pescovitz, O. H., Eugster, E. A. Pediatric endocrinology: Mechanisms, manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
4. Pomahačová, R., Kalvachová, G. Dětská endokrinologie do kapsy. Praha: Mladá fronta, 2013.
5. Raine, J. R., Donaldson, M. D. C., Gregory, J. W. et al. Practical endocrinology and diabetes in children. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2005.

6. Ranke, M. B. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Heidelberg: Barth Verlag, 1996. (s. 107–126)
7. Salátová, M., Vondra, K. Autoimunitní polyglandulární syndrom 2. typu v ordinaci praktického lékaře. Praktický lékař 87, 3: 169–171, 2007.
8. Vondra, K. Autoimunitní polyglandulární syndromy. Vnitřní lékařství 53, 7–8: 804–806, 2007.
9. Nelson, L. M. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 360, 6: 606–614, 2009.
10. Beck-Peccoz, P., Persani, L. Premature ovarina failure. Orphanet Journal of Rare Disease 1: 9, 2006.
11. Orshan, S. A., Ventura, B. A., Covington, S. N. et al. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. Fertil Steril 92, 2: 688–693, 2009.
12. Marozzi, A., Porta, C., Vegetti, W. et al. Mutation analysis of the inhibin alpha gene in a cohort of Italian women affected by ovarian failure. Human Reproduction 17, 7: 1741–1745, 2002.
13. Fontana, J., Trnka, J., Maďa, P.

MUDr. Helena Vávrová  
Ambulance dětské endokrinologie  
Nemocniční 945  
755 01 Vsetín



aktualita z klinických studií

## Klinické testy analogu růstového hormonu pro podání jednou týdně

Somapacitan je dlouze působící analog růstového hormonu. Vytvořen byl modifikací růstového hormonu, která zvýšila vazbu na plazmatický protein albumin, což umožňuje jeho podávání jednou týdně. Klinická studie REAL 3 jej testovala v indikaci deficit růstového hormonu.<sup>1</sup>

REAL 3 je mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, aktivně kontrolovaná studie, jejímž cílem je ověření efektivity a bezpečnosti jednou týdně podávaného somapacitanu po 26 týdnech léčby u 59 prepubertálních dětí s deficitem růstového hormonu dosud neléčených růstovým hormonem. Aktivním komparátorem byl denně podávaný somatotropin (Norditropin, Novo Nordisk). Primárním endpointem studie byla růstová rychlost (cm/rok) po 26 týdnech studie. Studie probíhala v letech 2016–2018 a první výsledky byly publikovány na výročním kongresu ESPE v září 2018<sup>2</sup>, byť na kompletní data si počkáme až do roku 2020.<sup>3</sup>

Studie srovnávala aplikaci somapacitanu (0,04; 0,08 a 0,16 mg/kg/týden v aplikaci jednou týdně) a denní podávání Norditropinu v dávce 0,034 mg/kg/den u dětských prepubertálních pacientů s deficitem růstového hormonu. Průměrná roční růstová rychlost činila 8 cm (pro dávku 0,04 mg somapacitanu), 10,9 cm a 12,9 cm (0,08 a 0,16 mg somapacitanu) a 11,4 cm pro somatotropin (Norditropin) podávaný denně. Růstová rychlost tak byla srovnatelná pro obě vyšší dávky somapacitanu se somatotropinem podávaným denně.

Hladiny insulin-like growth faktoru 1 (IGF-1) a IGF-binding peptidu 3 (IGFBP-3) vzrostly během somapacitanové léčby (v závislosti na výši dávky). Somapacitan byl ve všech testovaných dávkách dobře snášen a nebyly zjištěny žádné problémy s bezpečností léčby nebo lokální snášenlivostí.

### Literatura

1. New phase 2 data for somapacitan demonstrates its potential as an efficacious once-weekly treatment for childhood growth hormone deficiency. Tisková zpráva PR Newswire, 28. 9. 2018.
2. Sävendal, L., Rasmussen, M. H., Horikawa, R. et al. Efficacy and safety of once-weekly somapacitan in childhood growth hormone deficiency: results of randomised open-label, controlled phase 2 trial. Abstrakt z: 57th Annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology. Athény, 27.–29. 9. 2018. (online: <http://abstracts.europe.org/hrp/0089/hrp0089fc10.2.htm>)
3. Investigating efficacy and safety of once-weekly NNC0195-0092 (somapacitan) treatment compared to daily growth hormone treatment (Norditropin FlexPro) in growth hormone treatment naive pre-pubertal children with growth hormone deficiency. Databáze ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02616562?term=somapacitan&rank=7>)