

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české a slovenské vydání

Číslo 2

Ročník 16

2018





Heslo dne – GDPR

Nejspíše čekáte, že budu – jako tak často – kritizovat další byrokratické nařízení vycházející z Bruselu. Nebudu, není to potřeba, udělali to v masovém měřítku za mne jiní.

GDPR, neboli směrnice Evropské unie o ochraně osobních údajů, implementovaná do našeho právního řádu, začala platit 25. května 2018. Navazuje na již starší (1992) právní normu, která ochranu osobních údajů zavedla v minulosti. Obhájci nového nařízení tvrdí, že nepřináší žádné nové povinnosti a nezpřísňuje tuto ochranu. To je i není pravda. Ochrana osobních údajů opravdu není větší, než byla dosud, to však neznamená, že by celé společnosti (od soukromých firem po mateřské školy i dobrovolné spolky) nepřibyla řada byrokratických povinností.

Co o GDPR říká sám Úřad pro ochranu osobních údajů? A jak je tomu s údaji o Vás, našich předplatitelích a čtenářích?

1. Důvod. Osobní údaje by měly být získávány a zpracovávány pro určitý důvod. Jejich užití by pak mělo být v souladu s důvodem, pro který byly získány.

Vaši adresu, případně e-mail či telefon, které máme k dispozici, jsme získali pro účely zasílání časopisu a komunikaci nakladatelství s Vámi. Již před platností GDPR jsme garantovali, že Vaše údaje nebudou využity jiným způsobem než k tomuto účelu.

2. Rozsah údajů. Rozsah údajů by měl být minimální abychom dosáhli účelu, ke kterému jsou získávány.

O našich předplatitelích, čtenářích a autorech uchováváme jen minimální potřebné informace. Tedy adresu nutnou k doručování, e-mail nebo telefon pro komunikaci a případně (dobrovolný údaj) informace o Vaší specializaci. Tento údaj nám pomáhá rozlišit oborové směřování informací.

3. Právo na poskytnutí údajů, které jsou o Vás uchovávány.

V případě, že chcete vědět, které údaje o Vás uchováváme, případně požádat o vymazání Vašich údajů z naší evidence, prosím kontaktujte odpovědnou osobu (viz níže). Vymazání údajů nám ale pochopitelně zabrání v dalším zasílání časopisu. **Budeme velmi vděční, pokud své údaje aktualizujete**, prostřednictvím našich stránek www.geum.org. Tyto internetové stránky jsou konstruovány jako e-shop. Pro předplatné časopisů a publikace Pomocník je pro lékaře v praxi (s doručovací adresou v ČR) i nadále připraven edukační grant a předplatné tak bude i nadále v rámci grantu zdarma. Jen pozor, odborné knihy zdarma nejsou – ale to snadno zjistíte na našem webu.

4. Zabezpečení. Nařízení GDPR přidává některá zpřesnění ohledně zabezpečení uchovávaných dat.

Naše společnost připravila interní audit zabezpečení dat a na jeho základě upravila některé interní postupy tak, aby vyhověla znění nového nařízení. Nemáme ze zákona povinnost ustavit Pověřence pro ochranu osobních údajů, ale vzhledem k velké medializaci problematiky a očekávaným dotazům jsme nad rámec zákona ustanovili Osobu odpovědnou za dohled nad plněním ochrany osobních údajů (viz níže). Jsme přesvědčeni, že Vaše osobní údaje však byly v naší společnosti chráněny na naprosto maximální úrovni již před zavedením nařízení GDPR. Za téměř 20 let existence nakladatelství nedošlo k žádnému úniku či zneužití dat.

Aktuálně data ve fyzické podobě (objednací lístky) uchováváme v zabezpečeném prostoru (trezoru) s limitovaným přístupem, elektronickou podobu uchováváme na chráněných médiích a počítačích a s jasně omezeným personálním přístupem i evidencí tohoto přístupu. Od všech našich dodavatelů a spolupracujících firem, kteří přicházejí do styku s jakýmkoliv osobními daty (např. účetnictví, zasilatelství...) máme prohlášení o shodě jejich postupů s GDPR.

Kde se v seriózní podobě dozvíte více o GDPR?

Na stránkách Úřadu pro ochranu osobních údajů – www.uoou.cz

Kdo je Odpovědnou osobou za Nakladatelství GEUM a kam můžete směřovat své dotazy a požadavky?

Mgr. Karel Vízner, šéfredaktor

kontakt: karelvizner@geum.org, 721 639 079

Prosím neváhejte se na mne obrátit s jakýmkoliv dotazem či požadavkem týkajícím se problematiky ochrany osobních údajů. Zařídím jeho vyřízení v nejkratší možné lhůtě.

Těším se na Vaše podněty a přeji krásný začátek léta

Karel Vízner



Editorial	1
Kateřina Manethová, Jan Ernest Nové trendy léčby proliferativní diabetické retinopatie	6
Milan Flekač Přínos převodu na inzulin glargin 300 U/ml pro pacienta s diabetes mellitus 2. typu léčeného premixovanou směsí inzulinů	11
Milena Peterková Jak efektivně pracovat s inzulinem, pokud je pacient schopen selfmonitoringu a e-mailové komunikace?	14
Petra Šrámková Pioglitazon a jeho vliv na lipidový metabolismus a snížení inzulinové rezistence	16
Linda Buková Diabetes mellitus a biologické hodiny	20
Jindřich Olšovský Klinické zkušenosti s inzulinem faster aspart – Fiasp	25
Martina Košková Dlouhodobý efekt časného zahájení léčby bazálním inzulinem	27
Kateřina Urbancová Fiasp – první zkušenosti	29
Sotagliflozin ve schvalovacím procesu EMA	31
Petr Žák Léčba koncentrovaným prandiálním inzulinem lispro 200 U/ml u pacientky s diabetes mellitus 2. typu po transplantaci jater	32
Lenka Dohnalová Abasaglar (rekombinantní inzulin glargin) – užití v klinické praxi	35
Johana Venerová Použití moderních krycích materiálů s lipido-koloidní vrstvou (TLC) v lokální léčbě chronického neuroischemického defektu u pacienta s diabetes mellitus 2. typu	37
Karel Vízner Neuropatie nebolí, ale zabíjí	42
Alice Sychrová Rostliny s potenciální antidiabetickou aktivitou – 4. část	44

Karolína Hlavatá	
Úskalí režimových opatření u diabetu	48
4th Congress of the European Society for Vascular Medicine	
(výběr abstrakt s diabetologickou tematikou)	51
Karel Vízner	
Cena doc. Aloise Kopeckého za celoživotní přínos dětské endokrinologii pro MUDr. Helenu Vávrovou	58
Karel Vízner	
Aktuálně z firemních presymposií 54. Diabetologických dnů v Luhačovicích	60
<i>Endokrinologie</i>	
Lubica Cibičková, Zdeněk Fryšák, David Karásek	
Tyreotoxikóza – opravdu snadná diagnóza?	65
Marcela Dvořáková	
Pozdě bycha honit	69

Nové trendy léčby proliferativní diabetické retinopatie



Kateřina Manethová, Jan Ernest

Oční klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Souhrn

Diabetická retinopatie je jednou z nejčastějších příčin ztráty zraku u pacientů v produktivním věku ve vyspělých zemích. Léčebné možnosti zahrnují širokou škálu postupů od laserové koagulace sítnice, intravitreální podání léků až po chirurgické řešení (pars plana vitrektomie). Jednotlivé léčebné modalitty se v indikacích vzájemně překrývají a neúčinnější se jeví vzájemné kombinace s využitím jejich synergického účinku. Na dvou kazuistikách je prezentována terapeutická rozvaha a současné trendy léčby proliferativní diabetické retinopatie.

Summary

New trends in the treatment of proliferative diabetic retinopathy

Diabetic retinopathy is one of the leading cause of vision loss in working age population in industrialized countries. Therapeutical options include a wide range of procedures from retinal laser photocoagulation, intravitreal drug application to surgical intervention (pars plana vitrectomy). These therapeutical modalities overlap each other in indications and the most effective approach seems to be their mutual combination using their synergistic effect. On the two clinical cases we present the therapeutical deliberation and the current trends in the treatment of proliferative diabetic retinopathy.

Manethová, K., Ernest, J. Nové trendy léčby proliferativní diabetické retinopatie. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 6–10, 2018.

Klíčová slova

- proliferativní diabetická retinopatie
- působky proti růstovému endoteliálnímu faktoru
- pars plana vitrektomie

Keywords

- proliferative diabetic retinopathy
- anti-vascular endothelial growth factors
- pars plana vitrectomy

Úvod

Klinická multicentrická randomizovaná studie Diabetic retinopathy study (DRS)¹ stanovila jako standard léčby proliferativní diabetické retinopatie laserovou fotokoagulaci. V posledních letech anti-VEGF preparáty dramaticky změnil management léčby diabetického makulárního edému (DME). Efekt anti-VEGF v léčbě DME demonstrovala řada klinických randomizovaných studií.^{2,3,4} Tyto studie současně prokázaly snížení rizika progresu neproliferativní diabetické retinopatie (NPDR) do proliferativní diabetické retinopatie (PDR) při léčbě anti-VEGF. Protokol S studie DRCR.net navíc prokázal, že při anti-VEGF léčbě dochází k regresi neovaskularizací a projevů PDR.⁵ Navodily tak otázku, zda by tato léčba neměla být stanovena jako první linie léčby PDR. Studie RISE, RIDE, VIVID a VISTA ukázaly signifikantně nižší incidenci sklivcového krvácení v léčebné skupině a rovněž menší progresi do PDR.^{2,3} Bohužel léčba PDR pomocí anti-VEGF preparátů je v současných podmínkách v České republice off-label léčbou. Nicméně je dostatek vědeckých podkladů, které odůvodňují smysluplnost této léčby i přes off-label užití.

Závěry studií se shodují, že je z dlouhodobého hlediska zřejmá potřeba laserové koagulace v léčbě diabetických komplikací (DME, NPDR i PDR) v kombinaci s anti-VEGF prepa-

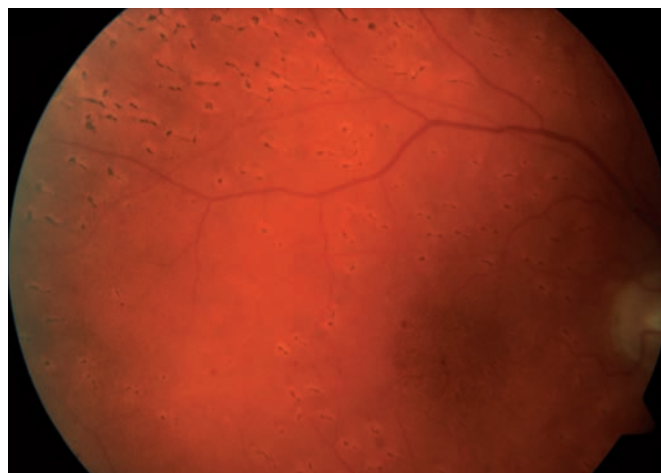
ráty k zábraně vývoje NPDR do PDR i k zábraně další progresu PDR.^{5,6}

Anti-VEGF léčba, ať už v kombinaci s laserovou koagulací nebo jako monoterapie, se zdá být vysoce efektivní v redukcí počínajících aktivních neovaskularizací^{5,7} a při rozvoji makulárního edému⁸. Je známo, že při pokračující retinovitrealní a papilovitrealní gliovaskulární proliferaci s účastí vaziva s vitreoretinální trakcí je úloha anti-VEGF sporná. Z klinické praxe je známo, že anti-VEGF nepůsobí pozitivně na redukcí fibrovaskulární tkáně, potenciálně může naopak dojít k progresi vitreoretinální trakce s rizikem následného odchlípení sítnice. Nadále trvá obecná shoda, že v případě průkazu progredujících gliovaskulárních proliferací, trakčně-rhegmatogenního odchlípení sítnice, intravitreálního krvácení, silné vitreoretinální trakce je indikována pars plana vitrektomie, ať už s účastí nebo bez účasti anti-VEGF (nejlépe jako pretreatment).

Kazuistika 1

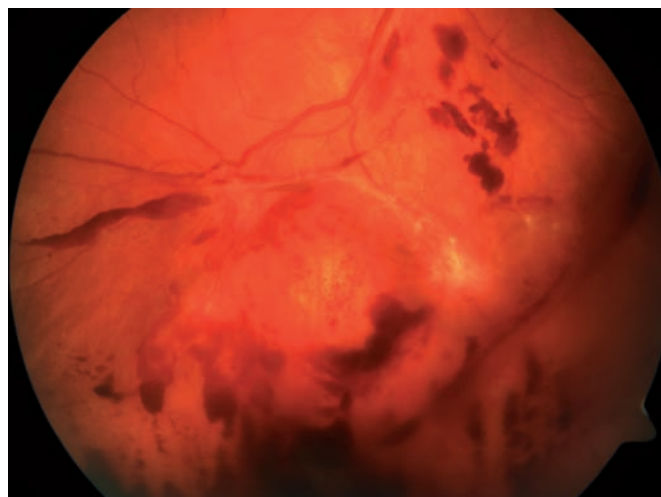
Předmětem první klinické kazuistiky je pacient (ročník 1980), který je léčen s diabetem 1. typu od 9 let věku. Proliferativní forma diabetické retinopatie vpravo a neproliferativní diabetická retinopatie vlevo byla prvně diagnostikována na základě fluorescenční angiografie v roce 2012 (vizus 5/7,5 obou-

Obr. 1a: Barevná fotografie očního pozadí makulární krajiny bez DME se stopami po laserové fotokoagulaci, bez neovaskulárních projevů v makulopapilární oblasti



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 1b: Barevná fotografie oblasti sítnice při větvení dolní temporální arkády s projevy gliovaskulární proliferace s parciálním hemoftalmem



Zdroj obrázku: archiv autorů

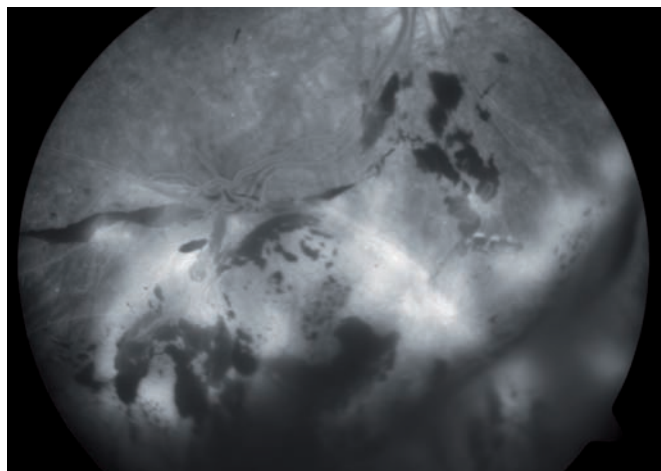
Obr. 1c: Fluorescenční angiografie makulární krajiny bez projevů PDR, pod papilou zrakového nervu odstínění při preretinalní hemoragii



Zdroj obrázku: archiv autorů

stranně). V té době byl zjištěn přechodný parciální hemoftalmus vpravo s pozvolnou resorpcí v čase a úpravou zraku na 5/5. Od roku 2014 pacient podstoupil několik sezení laserové fotokoagulace sítnice pro progresi nálezu vpravo pro PDR, vlevo pro NPDR. Vpravo byl opakovaně zaznamenán recidivující hemoftalmus a progresi diabetické retinopatie, pro které byl pacient v roce 2014 odeslán na klinické pracoviště ke zvažování pars plana vitrektomie (PPV). Ta nakonec indikována nebyla pro rizika krvácení z aktivních neovaskularizací sítnice při dobrém vizu (5/7,5). V levém oku se v roce 2015 vyvinul komplikující klinicky signifikantní diabetický makulární edém (DME) se zhoršením vizu na 5/10. Pacient byl zaveden na biologickou léčbu do levého oka pro DME, nejprve preparátem Avastin (bevacizumab) pro subkompenzované hodnoty glykovaného hemoglobinu (2 intravitreální injekce), poté při splnění vstupních indikačních kritérií léčen přípravkem Lucentis (ranibizumab) – 4 intravitreální injekce a Eylea (afibercept) – 6 intravitreálních injekcí doposud s uspokojivou anatomickou i funkční odpovědí. Od roku 2014 v pravém oku pozvolna progreduje nález PDR s vývojem gliovaskulárních papiloretinálních i retinovitreálních proliferací s počínající trakcí sítnice při dolní temporální arkádě při zachovaném dobrém vizu (5/7,5) – obr. 1a, 1b, 1c, 1d. Pacient byl pro tento nález pravidelně sledován bez indikace k pars plana vitrektomii. Na podzim 2017 pacient přišel k vyšetření pro subjektivní zhoršení vidění pravého oka (objektivně stále 5/7,5). Objektivní nález potvrdil další progresi gliovaskulárních proliferací při větvení dolní temporální arkády, incipientní vitreoretinální trakci a lokální neresorbující se hemoftalmus (obr. 2a, 2b). I přes dobré zrakové funkce indikována PPV. Operace proběhla standardním způsobem pomocí 23 gauge PPV s kompletním odstraněním sklivce včetně jeho baze, separací gliovaskulárních proliferací a membrán, peelingem epimakulární membrány a vnitřní limitující membrány, doplněním kompletní panretinální fotokoagulace makulární krajiny do maxima periferie sítnice, tamponáda expanzivním plynem (hexafluorosulfid – SF₆). V pooperačním období přechodně přetrvávalo hemoragické zkalení sklivcového prostoru, které se do tří týdnů od operace

Obr. 1d: Fluorescenční angiografie oblasti dolní temporální arkády s gliovaskulární proliferací a aktivními neovaskularizacemi s pozdním prosakováním kontrastní látky

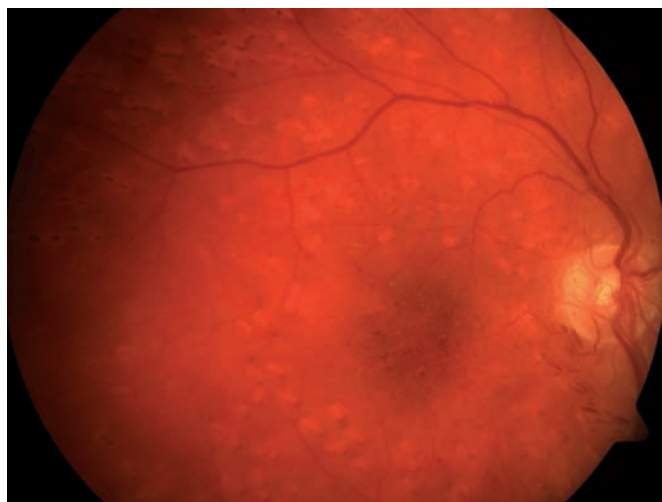


Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2a, 2b: Barevná fotografie znázorňující progresi trakčních vazivových změn při rozvinuté gliovaskulární proliferaci v oblasti dolní temporální arkády (obr. 2a) při prakticky normálním nálezu v makulární krajině (obr. 2b)



Zdroj obrázku: archiv autorů



Zdroj obrázku: archiv autorů

zcela vstřebalo (obr. 3). V následném období půl roku nebyly na sítnici pozorovány recidivy neovaskularizací nebo gliovaskulárních proliferací, sítnice přiložena v celém rozsahu bez hemoragických projevů. Vizus v pooperačním období zůstal zachován (5/7,5).

Obr. 3: Barevná fotografie jeden měsíc po provedené PPV se stabilizací retinálního nálezu bez gliovaskulárních projevů, na dolní cévě rezidua neaktivní fibrotické membrány



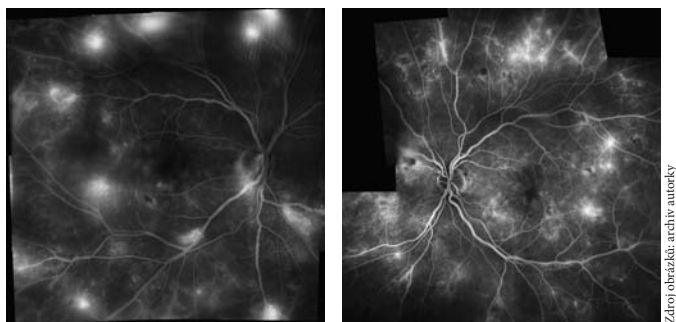
Zdroj obrázku: archiv autorů

Kazuistika 2

48letý pacient s diabetem 1. typu léčeným od roku 1983, od roku 1990 terapie inzulinovou pumpou. V roce 2007 prodělal atypickou pneumonii, téhož roku podstoupil výměnu aortální chlopně pro těsnou stenózu bikuspidální chlopně. V pooperačním období léčen pro infekční endokarditidu. Dlouhodobá kompenzace diabetu pacienta je uspokojivá s hodnotami glykovaného hemoglobinu do 70 mmol/mol. Od roku 2012 léčen pro hypertenzní chorobu.

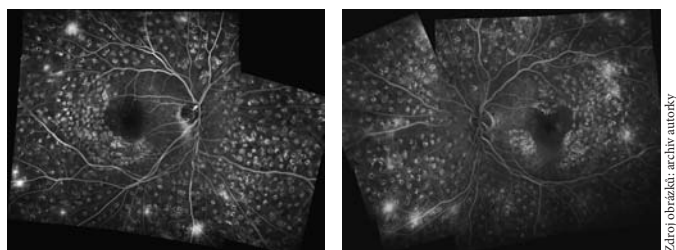
Na oční klinice 1. LF UK a ÚVN byl pacient vyšetřen poprvé v říjnu 2012 pro subjektivní obtíže zhoršeného vidění na pravém oku. Vstupní vyšetření zahrnovala zjištění nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO), změření nitroočního tlaku (NOT), biomikroskopii, vyšetření očního pozadí v arteficiální mydriáze, na jejichž základě byla indikována fluorescenční angiografie (FAG) a barevná fotografie fundu. Provedená vyšetření prokázala bilaterální incipientní PDR s nálezem mnohačetných ostrůvkovitých aktivních proliferací bez účasti vaziva i bez trakční složky. Vstupní zraková ostrost byla zcela normální (naturálně 5/5 oboustranně). Pacient byl indikován k panretinální fotokoagulaci (PRF) na základě výsledku FAG při průkazu četných nonperfuzních zón a oblastí hypoxie v periférii sítnice (obr. 4). Po laserovém ošetření byl stav stabilní s difúzní regresí neovaskularizací i ústupem hypoxických zón (obr. 5a, 5b) a pacient byl nadále sledován. V létě 2016 přišel z důvodu pocitu akutního oboustranného zhoršení vidění, subjektivně vnímal tmavé plovoucí čáry před pravým okem. Zraková ostrost se objektivně na pravém oku mírně zhoršila (5/7,5), na levém oku zůstala zachována (5/5). Biomikroskopické a angiografické vyšetření prokázalo bilaterální progresi PDR, iniciální DME, zmnožení a aktivitu neovaskulárního procesu, preretinální hemoragii vpravo pod terčem zrakového nervu. Na základě FAG výsledku (obr. 6a, 6b), kterému dominovala neovaskularizace terče a cévních arkád s minimální účastí vaziva, jsme zvažovali anti-VEGF léčbu a doplnění laserové koagulace v periférii sítnice. Pars plana vitrektomií jsme prozatím nedoporučili pro dobrou zrakovou ostrost, vysokou aktivitu neovaskularizací s minimální účastí vaziva a prakticky nulovým rizikem jeho trakce při použití anti-VEGF. Po dohodě s pacientem byly oboustranně podány 3 intravitreální injekce anti-VEGF (aflibercept) v měsíčním intervalu. Na základě angiografického nálezu byla doplněna cílená laserová fotokoagulace do míst nedostatečného efektu předchozí PRF. Pacient byl pravidelně monitorován pomocí měření NKZO, NOT, OCT (optická koherentní tomografie), biomikroskopie. Kontrolní angiografické vyšetření po aplikacích ukázaly rapidní ústup

Obr. 4a, 4b: Vstupní bilaterální fluorescenční angiografie s ložiskovou hyperfluorescencí prokazující neovaskularizaci sítnice a zrakového nervu



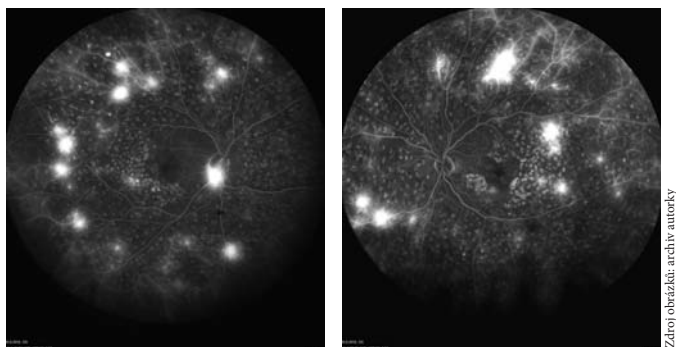
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 5a, 5b: Fluorescenční angiografie dokumentující regresi neovaskularizací po provedené panretinální fotokoagulaci sítnice



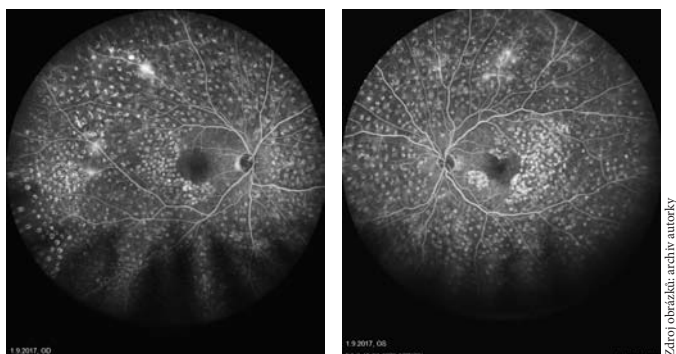
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 6a, 6b: Oboustranná progresse neovaskulárních proliferací sítnice a terče zrakového nervu a oboustranný rozvoj makulárního edému znázorněný fluorescenční angiografií



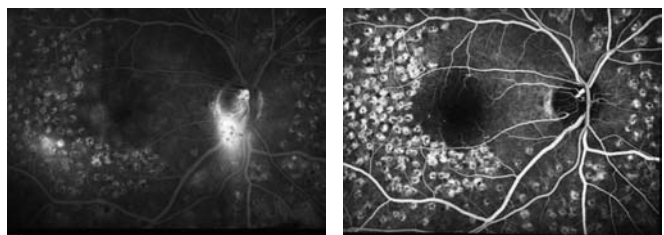
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 7a, 7b: Efekt anti-VEGF léčby na redukci neovaskularizací a DME půl roku po léčbě



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 8a, 8b: Detailní snímek makulopapilární oblasti s aktivní papilární vaskulární proliferací před a po anti-VEGF léčbě



Zdroj obrázku: archiv autorů

neovaskularizací terče (obr. 8a, 8b) i sítnice (obr. 7a, 7b), zlepšení zrakové ostrosti (5/5 oboustranně) a vymizení subjektivních obtíží pacienta. Nutnost dalších aplikací byla doporučena až dle dalšího vývoje onemocnění při pravidelném monitoringu. V současné době (tj. půl roku od poslední aplikace) je oční nález pacienta bilaterálně stabilizován bez potřeby dalších aplikací.

Diskuse

Incidence i prevalence diabetu celosvětově nepřetržitě stoupá. Systémové, zejména oční diabetické komplikace se právem považují za hrozbu následujících dekád. Diabetický makulární edém a diabetická retinopatie se staly jednou z nejčastějších příčin ztráty zraku u pacientů v produktivním věku. Pokroky v diagnostické i terapeutické péči o diabetické pacienty se musí vyrovnávat s klinickými i socioekonomickými aspekty léčby. Oftalmologové ke zvládnutí diabetických komplikací oka mohou využít poměrně široké škály léčebných možností: laserovou fotokoagulaci, laserovou fotostimulaci, intravitreální působky proti endoteliálnímu růstovému faktoru (anti-VEGF), intravitreální kortikosteroidy či vitreoretinální chirurgii. Každý přístup má své specifické indikace a možné komplikace. Díky těmto technikám se otevřela zcela nová éra přístupu ke zvládnutí diabetických komplikací oka.

Doposud zlatý standard léčby diabetického makulárního edému a diabetické retinopatie – laserová fotokoagulace – našla v posledních letech velmi efektivní, méně destruktivní alternativu v intravitreální léčbě (anti-VEGF, kortikoidy). Na základě četných validních multicentrických klinických randomizovaných studií laserová fotokoagulace k zvládnutí diabetického makulárního edému ustupuje do pozadí a terapie pomocí anti-VEGF preparátů se stává lékem první volby.

Proliferativní diabetická retinopatie, především její pokročilé formy (trakční a trakčně-rhegmatogenní odchlípení sítnice) je řadou let doménou vitreoretinální chirurgie. Řešení pokročilých forem PDR je mnohdy limitováno horšími funkčními výsledky i přes anatomický úspěch operace. Proto je snaha indikovat chirurgické řešení u pacientů s iniciálními projevy (neovaskularizace, gliovaskulární proliferace) ještě před projevy trakčního odchlípení sítnice. Protokol I a Protokol S DRCR.net studie prokázaly významnou redukci neovaskularizace, snížení rizika intravitreálního krvácení a potřeby PPV. Tyto studie zároveň poukázaly na snížení rizika rozvoje těžkých diabetických komplikací oka při použití anti-VEGF preparátů.

V naší klinické praxi se stále více objevují hraniční nálezy (iniciální stadia PDR), kdy je oftalmolog postaven před dilema léčby mezi anti-VEGF a PPV. Z našich klinických zkušeností se ukazuje prospěšnost anti-VEGF léčby při retinovitrealních a papilovitrealních proliferacích, kde účast vaziva je minimální. V případech, kde je podíl vaziva výraznější a kde hrozí vývoj trakčních změn, je indikována PPV (ať již s anti-VEGF jako pretreatment nebo bez). Příklady obou hraničních stavů iniciálních forem PDR jsou přiblíženy na uvedených kazuistikách. Na jedné straně gliovaskulární proliferace s iniciální trakcí sítnice a indikací k PPV a na straně druhé rozvoj aktivních neovaskulárních proliferací terče a sítnice s minimální účastí vaziva, kde byla indikována pouze anti-VEGF léčba.

Literatura

1. The diabetic retinopathy study research group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 81, 4: 383–396, 1976.
2. Brown, D. M., Nguyen, Q. D., Marcus, D. M. et al.; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from the two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 120, 10: 2013–2022, 2013.
3. Brown, D. M., Schmidt-Erfurth, U., Do, D. V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 122, 10: 2044–2052, 2015.
4. Elman, M. J., Bressler, N. M., Qin, H. et al.; Diabetic retinopathy clinical research network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 4: 609–614, 2011.
5. Gross, J. G., Glassman, A. R. A novel treatment for proliferative diabetic retinopathy: anti-vascular endothelial growth factor therapy. *JAMA Ophthalmol* 134, 1: 13–14, 2016.
6. Ip, M. S., Domalpally, A., Hopkins, J. J. et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 130, 9: 1145–1152, 2012.
7. Gross, J. G., Glassman, A. R., Jampol, L. M. et al.; Writing committee for the diabetic retinopathy clinical research network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 314, 20: 2137–2146, 2015.
8. Elman, M. J., Ayala, A., Bressler, N. M. et al.; Diabetic retinopathy clinical research network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 122, 2: 375–381, 2015.

MUDr. Kateřina Manethová, FEBO
Oční klinika 1. LF UK a ÚVN
Ústřední vojenská nemocnice
U vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6

Anotace

Vaříme s cukrovkou (a s chutí)

Vladimíra Havlová

Snad každá kuchařka/kuchař si často láme hlavu s tím, „co dnes vařit“. Aby to nebylo přehnaně pracné, aby jídlo chutnalo, aby bylo zdravé. Pro diabetiky platí totéž, jen s řadou omezení.

V každém knihkupectví dnes zájemce o vaření (a že jich je!) najde přehrášle kuchařek, které spojuje nejen to, že obsahují zajímavé a atraktivní recepty, ale také to, že jsou prostě krásné a už při listování jimi se vám sbíhají sliny. V tomto ohledu se doporučení a výživové rady pro diabetiky občas zapomínají v minulém století – jsou sice praktické a odborně fundované, ale k vaření a jídlu rozhodně nelákají... Jinak je tomu s novou kuchařkou dietoložky a edukační sestry Bc. Vladimíry Havlové.

Celá kniha je konstruována jako jídelníček na 7 dní, doplněný o úvodní náhled do problematiky (hlavní živiny, pitný režim, glykemie...), každé jídlo obsahuje nejen recept, ale i nutriční hodnoty, a celý týden je příkladem toho, jak jíst zdravě a přitom chutně.

Všechna jídla vznikla v prostorách školy vaření Chefparade, připravil a na ručně vyráběnou keramiku je naaranžoval Jan Hajný a vyfotografoval Vladimír Cimický. Výsledkem je krásná a moderní kuchařka, která je schopná konkurovat i těm nejatraktivnějším publikacím vydaným na komerčním základě, přitom ale propaguje zdravou a racionální stravu pro diabetiky. Kniha vznikla s podporou společnosti MSD.



MSD, Praha, 2018, 17 x 25 cm, 36 stran, brož.

Přínos převodu na inzulín glargin 300 U/ml pro pacienta s diabetes mellitus 2. typu léčeného premixovanou směsí inzulínů



Milan Flekač

3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Možnosti antidiabetické terapie včetně inzulinové léčby se v posledních letech významným způsobem v klinické praxi rozšiřují. Požadavky na moderní antidiabetika jsou stále větší a nejde jen o potenciál snížit glykémii, ale také o pohodlí, flexibilitu a bezpečnost. V souvislosti s inzulinovou léčbou vyvstává zejména problematika vlastního podání přípravku pohodlným aplikátorem, možnost podávání jednou denně, flexibilní načasování aplikace a v bezpečnosti pak jde zejména o riziko výskytu hypoglykemie.

Summary

How the patient with the type 2 diabetes mellitus previously treated with a combination of premixed insulins profited from a switch to insulin glargine 300 U/mL

A case report describes a patient with a prolonged inadequate compensation of diabetes, in whom the first combined product that employs the effect of a long-acting insulin and GLP-1 analogue was used. The patient responded to a newly initiated treatment very well.

Flekač, M. Přínos převodu na inzulín glargin 300 U/ml pro pacienta s diabetes mellitus 2. typu léčeného premixovanou směsí inzulínů. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 11–13, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- intenzifikace léčby
- hypoglykemie
- glargin 300 U/ml

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- intensification of a treatment
- hypoglycemia
- glargine 300 U/mL

Úvod

Jak víme z klinické praxe, bývá u řady pacientů, přestože provádějí adekvátní selfmonitoring glykemií glukometrem, s ohledem na použitý inzulín a dávkovací schéma, výskyt hypoglykemií dokumentovaných po stažení dat z glukometrů do počítače často podhodnocen. Je to dáno tím, že řada pacientů v situaci, kdy identifikují na základě vzniklých subjektivních obtíží hypoglykémii, již neověřují epizodu měřením glykemie, ale provedou účinná protiopatření. Další příčinou je, že se mírná hypoglykemie vyskytne v noci a pacienta nevzbudí. Pokud se situace opakuje u osoby adaptované na opětovné mírné hypoglykemie, může být maskována symptomy, které primárně nemusí vést k suspekci na opakované hypoglykemie v nočních hodinách. Období dne, o kterém nemáme dostatečné informace stran průběhu glykemií, je z řady pochopitelných důvodů právě noc.

Kazuistika

Kazuistika popisuje příběh pacienta s diabetes mellitus (DM) 2. typu, který je léčen pro diabetes již 20 let. Z komplikací byla přítomna diabetická oboustranná nonproliferativní retinopatie a diabetické onemocnění ledvin ve stadiu insuficience. Pacient

má asi rok diagnostikovánu distální senzomotorickou polyneuropatii dolních končetin, je léčen pregabalinem s klinickým efektem. Dosud nebyly zjištěny makrovaskulární komplikace diabetu. Z ostatních onemocnění je přítomna diabetická dyslipidemie, arteriální hypertenze a chronická bronchitida. Inzulinem je pacient léčen již 5 let. Před zahájením léčby inzulinem měl BMI 28 kg/m², během léčby inzulinem došlo jen ke klinicky nevýznamnému zvýšení hmotnosti o 1,5 kg po celou dobu sledování. Indikací k zahájení inzulinové léčby byla dlouhodobě neuspokojivá kompenzace diabetu při kombinační terapii perorálními antidiabetiky, metforminem a derivátem sulfonylurey (DSU). Navíc s ohledem na rozvoj diabetického onemocnění ledvin do stadia chronické renální insuficience musel být metformin redukován v dávce a posléze i vysazen. Pioglitazon netoleroval pro otoky dolních končetin, gliflozin pro časté noční močení rázně odmítl, gliptin v kombinaci s DSU zkoušen byl, ale nevedl k dosažení stanovených cílů léčby.

S ohledem na dobu trvání diabetu a ostatní okolnosti bylo rozhodnuto o zahájení léčby inzulinem. Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) byl při zahájení léčby inzulinem 66 mmol/mol. Byla navržena léčba v intenzifikovaném inzulinovém režimu, kterou pacient neakceptoval zejména z důvodu počtu aplikací a nutnosti častějšího selfmonitoringu glykemií, glykemie na-

lačno byla průměrně 9,5 mmol/l, byly dokumentovány postprandiální vzestupy zejména odpoledne kolem 15 mmol/l. Bylo tedy zvoleno kompromisní řešení aplikací premixované směsi inzulínů 2x denně, před snídání a před večeří. Postupně byla nastavena dávka inzulínu a došlo podle očekávání ke snížení hladiny glykovaného hemoglobinu. Již od zahájení inzulínové léčby byl problém s nedostatečným selfmonitoringem glykemií osobním glukometrem. Doporučené minimum testování 2x denně, ráno před snídání a večer, bylo pacientem provedeno zpočátku spíše výjimečně. Postupně se ale frekvence měření zvýšila, po stažení dat z přístroje byla průměrná frekvence 1,4 měření/den, přičemž se častěji monitoroval večer, před spaním, pro bezpečí. Ranní měření často „nestíhal“. Výsledky dlouhodobé kompenzace (HbA_{1c} 54 mmol/mol) i data z glukometru byla uspokojivá, občasné mírné hypoglykemie ve večerních hodinách byly často vysvětleny návazností na větší fyzickou aktivitu v odpoledních hodinách, zejména při pobytu na chatě. Takto byl bez zásadních obtíží léčen po dobu téměř dvou let.

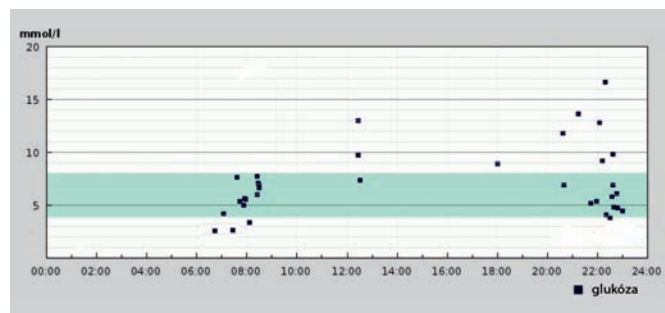
Postupem času začaly být pozorovány pacientem i lékařem poruchy kognitivních funkcí, zejména poruchy paměti, myšlení i chování, intermitentní bolesti hlavy. S ohledem na předpokládanou etiologii obtíží byl pacient poučen o nutnosti frekventního selfmonitoringu, včetně měření v noci. Z několika neoptimálních velkých glykemických profilů, které byly k dispozici, byly dokumentovány občasné mírné hypoglykemie nikoliv v noci (neboť se neměřil), ale krátce po probuzení (obr. 1). Byl proveden zaslepený kontinuální monitoring glykemie a jasně dokumentovány opakované, mnohdy protrahované noční hypoglykemie (obr. 2). Byla snížena celková denní dávka inzulínu a pacient byl převeden na bazální inzulínový analog. S ohledem na požadavek bezpečnosti ve smyslu hypoglykemií byl zvolen glargin 300 U/ml (Toujeo) a byl postupně titrován k cílovým hodnotám. Nedošlo ke klinicky významné změně HbA_{1c} , ale opakovanou zaslepenou kontinuální monitorací bylo dokumentováno zlepšení v nočních hodinách – významná redukce hypoglykemií (obr. 3) a v neposlední řadě také postupné zlepšení klinických obtíží pacienta k jeho spokojenosti.

Jak bylo uvedeno v úvodu, eventuelní možnosti intenzifikace zavedené léčby bazálním inzulínem při nedostatečných hodnotách HbA_{1c} přes dosažení cílových hodnot glykemií na lačno, tedy při reziduální hyperglykemii, se rozšiřují a místo podání prandiálního inzulínu ke korekci vyšších postprandiálních hodnot by bylo možné u pacienta zvolit jinou, bezpečnější, a přitom srovnatelně účinnou léčbu. Jedná se o fixní kombinaci GLP-1 receptorového agonisty a bazální inzulínového analogu, které jsou dostupné pro klinické užití. Jednak jde o kombinaci degludek/liraglutid a novinku v terapii glargin/lixisenatid, oboje aplikované pouze 1x denně, ale to je již mimo rámec prezentované kazuistiky.

Diskuse

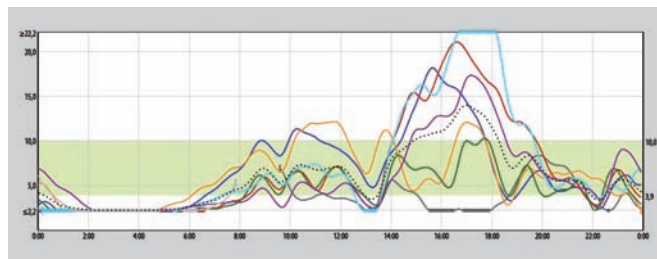
Případ pacienta léčeného konvenčním inzulínovým režimem, který asi nebude v praxi nijak ojedinělý, ukazuje na nevýhodu zdánlivě komfortního řešení aplikace inzulínu pro pacienta,

Obr. 1: Záznam modálního dne ze selfmonitoringu glykemií glukometrem (software Diasend)



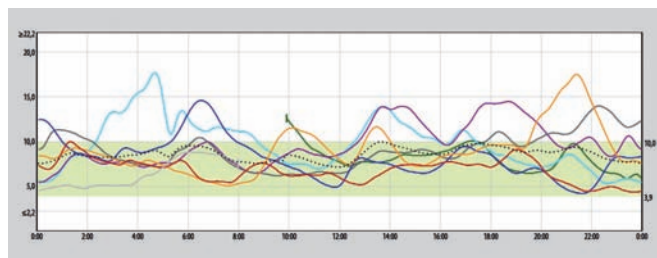
Zdroj obrázku: 3. interní klinika VFN v Praze

Obr. 2: Záznam zaslepené kontinuální monitorace glukózy při léčbě premixovanou směsí inzulínů aplikované 2x denně ráno a večer (iPro2, Medtronic)



Zdroj obrázku: 3. interní klinika VFN v Praze

Obr. 3: Záznam zaslepené kontinuální monitorace glukózy při léčbě inzulínem glargin 300 U/ml (Toujeo) aplikovaným 1x denně večer (iPro2, Medtronic)



Zdroj obrázku: 3. interní klinika VFN v Praze

zejména z pohledu bezpečnosti. Jak víme ze studie 4-T¹, která byla publikována před mnoha lety, u osob s DM 2. typu se selhávající léčbou kombinací metforminu a DSU vede léčba premixovanou směsí inzulínů v porovnání s aplikací bazálního inzulínu k přibližně stejným výsledkům ve smyslu kompenzace (dle HbA_{1c}), ale klinicky i statisticky významný rozdíl nacházíme zejména v riziku hypoglykemie a vzestupu tělesné hmotnosti (a to srovnáváme se „starší“ generací bazálních inzulínů). V těchto parametrech jasně vítězí bazální inzulín, resp. bazální inzulínový analog. V současné době se mluví o dvou generacích bazálních analog, do nové jsou řazeny degludek a glargin 300 U/ml (degludek samostatně aplikovaný není t.č. v ČR dostupný v běžné klinické praxi).

Glargin 300 U/ml nebyl v randomizovaných kontrolovaných studiích srovnáván s premixovanou směsí inzulínů, ale se zlatým standardem mezi bazálními inzulíny, klasickým glarginem 100 U/ml. Jedná se o program klinických studií EDITION, jejichž výsledky jsou všeobecně známy.² Inzulín glargin

300 U/ml má z u nás dostupných inzulínových analog nejmenší riziko hypoglykemie, proto byl v daném případě pacienta také zvolen. Nižší výskyt hypoglykemií v porovnání se starší generací bazálních analog byl dokumentován i v retrospektivních analýzách registrů pacientů z USA, kteří byli převedeni z některého ze zástupců starší generace bazálních analog právě na glargin 300 U/ml (DELIVER 2).

Z praktického úhlu pohledu je podstatné, že kalkulovaná frekvence dokumentovaných hypoglykemií glukometrem může reálnou situaci často podhodnocovat. Je to dáno limitacemi ve frekvenci měření osobním glukometrem, zejména v nočních hodinách. Dále je důležité, že za falešně příznivými výsledky dlouhodobé kompenzace diabetu hodnocené jen pomocí HbA_{1c} se mohou „schovávat“ hypoglykemie. K hypoglykemií dochází v kteroukoli denní dobu, záluďné však mohou být především hypoglykemie ve spánku. Na cca 5 % náhlých úmrtí osob s diabetem se může podílet právě nepoznaná hypoglykemie. Protrahovaná neuroglykopenie se uplatňuje více v korových vrstvách CNS než v hlubokých strukturách kmene. Současne nelze zapomínat na iontovou nerovnováhu, neboť hypoglykemie bývá provázána hypokalemií s navazujícími elektrofyziologickými změnami převodního srdečního systému. U starších osob s ischemickou chorobou srdeční se pak může hypoglykemie podílet na fatální arytmii.

Při klinicky podloženém podezření na výskyt glukometrem jasně nedokumentovaných hypoglykemií je velmi přínosná diagnostická (zaslepená) kontinuální monitorace glukózy, jak ukazuje kazuistika. V intermitentním režimu pro osoby s DM 2. typu zatím není zaslepená CGM především z finančních důvodů rozšířena. Přestože je možnost podání premixované směsi inzulínů zanesena v řadě doporučených postupů pro léčbu osob s DM 2. typu, nenacházím z praktického hlediska žádnou významnou výhodu oproti režimu bazálního inzulínového analogu, podávaného prakticky většinou v kombinaci s perorálními antidiabetiky.

Navíc v situaci reziduální hyperglykemie lze bazální inzulín intenzifikovat elegantně, účinně a bezpečně kombinací GLP-1 a bazálního inzulínu, a to i ve srovnání s intenzifikovaným inzulínovým režimem.^{4,5}

Závěr

Léčba moderními bazálními inzulínovými analogy přináší do péče o pacienty s diabetem další klinicky významný posun v úrovni kontroly diabetu, který má potenciál významným způsobem ovlivnit nejenom objektivní ukazatele kompenzace chronického onemocnění, ale i kvalitu života osob s diabetem.

Literatura

1. Holman, R. R., Farmer, A. J., Davies, M. J. et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 361, 18: 1736–1747, 2009.
2. Bolli, G. B., Riddle, M. C., Bergenstal, R. M. et al.; EDITION 3 study investigators. Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL versus insulin glargine 100U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial. *Diabetes Metab* 43, 4: 351–358, 2017.
3. Zhou, F. L. et al. Lower risk of hypoglycemia after switch to insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes (T2D) on basal insulin in real-world clinical settings (DELIVER 2 study). Poster presentation LB SUN 81, Endocrine Society 2017 Annual Meeting, Orlando, USA.
4. Billings, L. K., Doshi, A., Gouet, D. et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 41, 5: 1009–1016, 2018.
5. Rosenstock, J., Guerci, B., Hanefeld, M. et al.; GetGoal Duo-2 Trial Investigators. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 39, 8: 1318–1328, 2016.

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 1

120 00 Praha 2

e-mail: milan.flekac@vfn.cz



Jak efektivně pracovat s inzulínem, pokud je pacient schopen selfmonitoringu a e-mailové komunikace?



Milena Peterková

Diabetologická ambulance, Dopravní zdravotnictví, a.s., Poliklinika Agel, Praha

Souhrn

Kazuistika se zabývá případem pacientky s čerstvým záchytem diabetes mellitus 2. typu, u které nasazení moderních inzulínových analog Toujeo a Apidra v kombinaci s prováděním selfmonitoringu a pravidelnou komunikací pacientky s lékařkou vedlo v krátké době ke zlepšení kompenzace bez většího nárůstu hmotnosti a bez výskytu hypoglykemií.

Summary

The effective adjustment of insulin therapy in a patient who is capable to perform self-monitoring and communicate via email

The case report describes the patient with a recent diagnosis of the type 2 diabetes mellitus in whom the introduction of modern insulin analogues Toujeo and Apidra together with a self-monitoring and regular communication between the patient and her physician resulted in an improved compensation without a marked weight gain and without hypoglycemic episodes in a very short time.

Peterková, M. Jak efektivně pracovat s inzulínem, pokud je pacient schopen selfmonitoringu a e-mailové komunikace? Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 14–15, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- inzulínoterapie
- intenzifikovaný inzulínový režim
- inzulín glargin 300 U/ml

Keywords

- diabetes mellitus
- insulin therapy
- intensified insulin regimen
- insulin glargine 300 U/mL

Úvod

Léčba diabetika v prvním roce po diagnóze diabetes mellitus by měla být co nejefektivnější, abychom zvýšili pravděpodobnost dosažení individuálně stanoveného cíle a maximálně tak snížili riziko diabetických komplikací. Nasazení inzulínu může být ale pro pacienta dosti složité a v jedné návštěvě musí vstřebat velké množství nových informací. Pokud tedy musíme zahájit hned při diagnóze diabetu léčbu s pomocí inzulínu, mohou nám v současné době pomoci moderní inzulínová analoga jako jsou Toujeo a Apidra. Inzulín Toujeo je v současnosti v České republice bazálním inzulínovým analogem s nejdelší dobou působení a velmi nízkou glykemickou variabilitou, díky čemuž umožňuje flexibilitu v podávání při nízkém riziku hypoglykemií. V kombinaci s motivovaným pacientem, který je schopen pružné e-mailové komunikace, jsme schopni v krátké době dostat pacienta do cílových hodnot s malým rizikem, že zažije hypoglykémii, což by následně mohlo negativně ovlivnit jeho adherenci k léčbě.

Kazuistika

Pacientka, rok narození 1955, byla odeslána do diabetologické ambulance na doporučení praktického lékaře v říjnu 2017,

v rámci preventivní prohlídky jí byla při laboratorním vyšetření zjištěna glykemie 21,4 mmol/l.

Subjektivně byla bez polyurie a polydipsie, nezhubla, neměla dušnosti ani bolesti na hrudi. Dosud se léčila s arteriální hypertenzí, dyslipidemií, hypotyreózou a hyperurikemií. V medikaci uveden perindopril + indapamid (Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg) tbl. 1-0-0, metoprolol (Betacoc 200 mg) tbl. 1-0-0 a levothyroxin (Letrox 100 µg) tbl. 1-0-0. V rámci objektivního vyšetření zjištěn krevní tlak (TK) 120/80 mmHg, tělesná hmotnost 110 kg při výšce 169 cm.

Laboratorní vyšetření přineslo tyto výsledky: glykemie 21,4 mmol/l, HbA_{1c} 134 mmol/mol, GF CKD-EPI 1,63 ml/s/1,73 m², urea 5,4 mmol/l, kreatinin 54 µmol/l, kyselina močová 247 µmol/l, Na 317 mmol/l, K 4,2 mmol/l, bilirubin 10,8 µmol/l, ALT 0,65 µkat/l, AST 0,43 µkat/l, celkový cholesterol 6,13 mmol/l, HDL-cholesterol 1,02 mmol/l, LDL-cholesterol 3,18 mmol/l, TAG 3,54 mmol/l, moč chem. + sed.: glukóza +++++, jinak v normě.

Pacientku jsme v naší ordinaci edukovali obecně o diabetu, diabetické dietě a komplikacích diabetu a vybavili ji glukometrem s poučením o strukturovaném selfmonitoringu glykemie a aplikaci inzulínu.

Vzhledem k dekompenzaci při stanovení diagnózy bylo nutné nasadit intenzifikovaný inzulínový režim – inzulín glu-

lisin (Apidra) 4x denně inj. s.c. 6-6-6 U, inzulin glargin 300 U/ml (Toujeo) inj. s.c. 0-0-12 U.

V současnosti u nových pacientů zahajují inzulinovou léčbu převážně rovnou inzulinem Toujeo, který je zatím v České republice jediným dostupným zástupcem tzv. bazálních inzulinových analog 2. generace. Díky dlouhé době působení umožňuje i určitou flexibilitu v podávání (tzn. „odpustí“ chybu pacienta v přesnosti doby aplikace, aniž by se to odrazilo na zhoršení kompenzace). Díky nižší glykemické variabilitě umožňuje zároveň bezpečnější titraci k cílovým hodnotám. Při současném použití inzulinu Apidra může být edukace jednodušší, protože pacienta stačí edukovat pouze na jeden druh pera (SoloStar) pro oba inzuliny.

Pacientka si doma pravidelně kontrolovala glykemické profily, hodnoty zasílala emailem. Podle zasláných hodnot jsme jí za tři dny upravili dávku inzulinu – glulisin (Apidra) na 8-8-8 U, glargin 300 U/ml (Toujeo) na 0-0-16 U. Postupně došlo ke zlepšení glykemií.

Pro schopné pacienty i pro mě jako ošetřujícího lékaře je tento způsob komunikace při nasazení inzulinové léčby jednoduchý a efektivní, od pacientů dostávám dostatek informací pro případnou úpravu léčby a nemusím je zvát na tak časté kontroly.

Za týden od nasazení inzulinu byly hodnoty glykemií následující: glykemie ráno nalačno 7,3 mmol/l, 2 hodiny po snídani 6,6 mmol/l, před obědem 9,1 mmol/l, 2 hodiny po obědě 12,2 mmol/l, před večeří 7,3 mmol/l, 2 hodiny po večeří 9,0 mmol/l a před spaním 9,2 mmol/l.

V listopadu 2017 byla hmotnost pacientky 112 kg, TK 120/80 mmHg, C-peptid nalačno 437 pmol/l, antiGAD méně než 0,01 IU/ml. Ponechali jsme dávku inzulinu glulisin (Apidra) 8-8-8 U a zvýšili dávku inzulinu glargin 300 U/ml (Toujeo) na 0-0-22 U, k medikaci přidali metformin 500 mg tbl. 1-0-0. Pacientka pokračovala v selfmonitoringu glykemií. Medikaci tolerovala dobře, bez výskytu hypoglykemie.

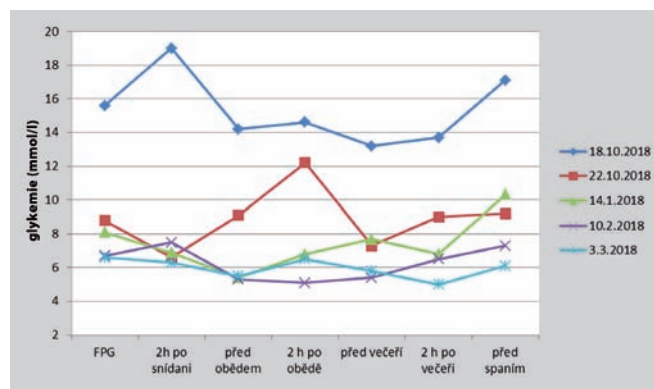
V prosinci 2017 byl TK 130/80 mmHg a tělesná hmotnost stabilní – 112 kg. Aplikaci inzulinu pacientka zvládala bez problému, hypoglykemie neměla. Laboratorní vyšetření ukázalo následující výsledky: glykemie 7,7 mmol/l, HbA_{1c} 71 mmol/mol, odhad GF dle rovnice MDRD 1,47 ml/s/1,3 m², kvantitativní odhad GF dle CKD-EPI 1,51 ml/s/1,3 m², U_{mi}kroalbumin_{nesbíraný} < 7, urea 7 mmol/l, kreatinin 63 μmol/l, kyselina močová 344 μmol/l, celkový cholesterol 3,85 mmol/l, HDL-cholesterol 1,63 mmol/l, LDL-cholesterol 2,21 mmol/l, TAG 1,08 mmol/l. V medikaci jsme ponechali intenzifikovaný inzulinový režim, inzulin glulisin (Apidra) s.c. 8-8-8 U, inzulin glargin 300 U/ml (Toujeo) s.c. 0-0-22 U. Přidali jsme večerní dávku metforminu – metformin 500 mg tbl. 1-0-1.

V březnu 2018 měla pacientka TK 120/80 mmHg, tělesnou hmotnost 112 kg, subjektivně se cítila bez obtíží, při domácím monitoringu měla uspokojivé glykemie, bez výskytu hypoglykemie. Laboratorně C-peptid 676 pmol/l, glykemie 7,8 mmol/l, HbA_{1c} 50 mmol/mol, urea 7,1 mmol/l, S_{kreatinin} 60 μmol/l, kyselina močová 364 μmol/l, celkový cholesterol 6,06 mmol/l,

HDL-cholesterol 1,64 mmol/l, LDL-cholesterol 3,63 mmol/l, TAG 1,58 mmol/l. Pacientka se cítila dobře a neměla hypoglykemie.

Pacientka byla v naší ambulanci sledována od října 2017, vzhledem k dekompenzaci diabetu jí byl nasazen intenzifikovaný inzulinový režim – glulisin (Apidra) 3x denně, glargin 300 U/ml (Toujeo) 1x denně večer. Od převzetí do péče a nasazení medikace se pacientce zkompenzoval diabetes mellitus – vstupně HbA_{1c} 134 mmol/mol, za dva měsíce HbA_{1c} 70 mmol/mol, za 5 měsíců HbA_{1c} 50 mmol/mol. Pacientka se cítí dobře, nemá hypoglykemie.

Obr. 1: Glykemické profily pacientky



Závěr

Diabetes pacientky se podařilo během krátké doby pěti měsíců zkompenzovat z HbA_{1c} 134 mmol/mol na 50 mmol/mol bez většího nárůstu hmotnosti a bez hypoglykemií. Pacientka zvládala intenzifikovaný režim výborně i díky častému selfmonitoringu, jednoduché aplikaci pery SoloStar, opakované edukaci a také díky dobré komunikaci prostřednictvím e-mailu.

Literatura

1. Bergenstal, R. M., Bailey, T. S., Rodbard, D. et al. Comparison of insulin glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care* 40, 4: 554–560, 2017.
2. Riddle, M. C., Bolli, G. B., Home, P. D. et al. Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/mL in people with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 18, 4: 252–257, 2016.

MUDr. Milena Peterková
Diabetologická ambulance
Dopravní zdravotnictví a.s.
Poliklinika Agel
Italská 560/37
120 00 Praha 2



Pioglitazon a jeho vliv na lipidový metabolismus a snížení inzulinové rezistence



Petra Šrámková

Obezitologická ambulance, OB klinika a.s., Praha

Souhrn

Tato kazuistika popisuje pacientku s diabetes melitus 2. typu, kdy ke zlepšení kompenzace diabetu byl použit pioglitazon ke stávající medikaci. Přidání pioglitazonu přineslo nejen zlepšení kompenzace diabetu (HbA_{1c}), ale zároveň snížení inzulinové rezistence a zánětlivých markerů (CRP). Jednou z možných obav léčby pioglitazonem je zvýšení hmotnosti pacientů. Tato kazuistika ukazuje, že obavy lze do značné míry eliminovat intenzivním vedením léčby se zřetelem k úpravě životního stylu – diety a dobrou spoluprací pacienta a také, že tyto obavy nejsou spojené s nárůstem makrovasculárních komplikací.

Summary

Pioglitazone and its effect on lipid metabolism and on improving insulin resistance

This case report of a patient with type 2 diabetes mellitus describes an influence of pioglitazone on improving diabetes compensation to the existing therapeutic medication. Adding pioglitazone resulted not only in a significant diabetes compensation (HbA_{1c}) but also in a reduction of insulin resistance and inflammatory markers (CRP). One of the possible concerns of the therapy with pioglitazone is the weight gain. This case study illustrated that intensive care with respect to lifestyle adjustment and good patient cooperation can eliminate weight increase and also that this concern doesn't link with macrovascular complications by this therapy.

Šrámková, P. Pioglitazon a jeho vliv na lipidový metabolismus a snížení inzulinové rezistence. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 16–19, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- pioglitazon
- inzulinová rezistence

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- pioglitazone
- insulin resistance

Úvod

Thiazolidindiony (glitazony) jsou další z řady účinných antidiabetik, které jsou v současné době neprávem opomíjeny. Velmi dobrý efekt pioglitazonu na snížení HbA_{1c} je doprovázen řadou dalších potvrzených pozitivních efektů. Thiazolidindiony mají kromě výše popisovaného dlouhotrvajícího hypoglykemizujícího efektu také ochranný vliv na beta buňky a protizánětlivý efekt. Pioglitazon snižuje hsCRP a snižuje poměr viscerálního ku subkutánnímu tuku. Snížení tohoto poměru zároveň vede ke snížení CRP. Tento efekt je v přímé souvislosti s léčbou pioglitazonem. Zejména unikátní je efekt na snížení hepatální a periferní inzulinové rezistence. **Zlepšení inzulinové senzitivity negativně koreluje s množstvím viscerálního tuku.**

Přesun tuku z viscerální do subkutánní oblasti při léčbě pioglitazonem je asociován se zlepšením inzulinové senzitivity. Efekt je způsoben cestou PPAR γ receptorů, které mají rozdílnou distribuci ve viscerálním (signifikantně nižší) a podkožním tuku (signifikantně vyšší). Ve viscerálním tuku (ale i tuku ve svalech a játrech) vedou glitazony k cílené apoptóze hypertrofických adipocytů, a naopak v podkožním tuku vedou k dife-

renciaci preadipocytů na malé tukové buňky schopné akumulovat tuk. Možné minimální přírůstky tělesné hmotnosti jsou dané právě redistribucí viscerálního do subkutánního, metabolicky méně závažného tuku. Tento efekt je výrazně převážen právě snížením inzulinové rezistence a antiaterogenním účinkem pioglitazonu.

Indikací glitazonů je diabetes mellitus 2. typu, zejména u pacientů s vyjádřenou inzulinovou rezistencí. Pioglitazon lze kombinovat s mnoha dalšími antidiabetiky včetně inzulínu. Jeho postavení ve skupině perorálních antidiabetik je ale nezastupitelné, právě s ohledem na ovlivnění inzulinové rezistence. Zároveň se **jedná o léčbu bezpečnou s minimálním rizikem hypoglykemií.** Ideálním místem pro použití pioglitazonu je kombináční terapie s ostatními antidiabetiky.

Kazuistika

V kazuistice představuji pacientku narozenou v roce 1948, v době vstupu na obezitologii jí bylo 60 let. Pacientku jsme současně převzali do diabetologické péče. Pacientku v té době trápila vysoká, kolísající hmotnost, diabetes nevnímala jako zásadní problém.

Vstupní vyšetření 2008

V osobní anamnéze lze zaznamenat hypertenzi, diabetes mellitus (DM) 2. typu léčený PAD, hyperlipoproteinemii, stav po operaci pro *fr. colli femoris l. dx.* po úraze v roce 2007, stav po cholecystektomii v roce 2009, hepatomegalii zjištěnou UZ vyšetřením břicha v roce 2008 a jaterní steatózu. Nekouří, alkohol pije minimálně, nemá alergie. Rodinná anamnéza je bez pozoruhodností. V době počátku dispenzarizace na našem pracovišti pracovala jako podnikatelka, hoteliérka s trvalou pohotovostí a vysokým stresem v zaměstnání. Má dvě dospělé děti, je rozvedená.

Minimální tělesnou hmotnost měla v 18 letech – 63 kg, maximální hmotnost při vstupním vyšetření – 128 kg. Nadváhou trpěla od 30 let, všimla si rychlého nárůstu váhy po meningitidě, kdy se jí rovněž zvýšily chutě. S postupem času zkoušela řadu diet a antiobezitik (sibutramin, orlistat) i VLCD diety. Zhubla i 30 kg, vždy rychle a s rychlým jojo efektem. Ačkoliv jedla běžné jídlo 3x denně (nesnídala!), tak stres trvale zajídala (snědla cokoliv).

Vstupní jídelníček zahrnoval 9 624 kJ (tuky 103 g = 215 %, bílkoviny 87 g = 73 %, vláknina 14 g = 59 % DDD).

Medikace při přijetí do naší ambulance obsahovala metformin 2 500 mg/den, sitagliptin 100 mg/den, moxonidin 0,3 mg/den, telmisartan/ hydrochlorothiazid 80/12,5 mg/den, simvastatin 20 mg/den.

Byla provedena podrobná vstupní edukace, vysvětlena redukční dieta, význam pravidelné fyzické aktivity, doporučen jídelníček 5 000–7 000 kJ. Pacientka docházela na pravidelné kontroly přibližně po třech měsících a postupně během tří let zhubla 15 kg. V roce 2010 prodělala operaci umbilikální hernie a operaci LS páteře. Dále kolonoskopii (2011) s negativním nálezem. I před výborný pokles hmotnosti došlo v roce 2011 ke zhoršení hodnot glykovaného hemoglobinu na 62 mmol/mol.

Terapie byla změněna na základě laboratorních výsledků. Do medikace **byl přidán pioglitazon 30 mg/den**. K udržení výborné hmotnosti bylo třeba opakovaných edukací, nicméně jedná se o velmi spolupracující pacientku. Na základě nových doporučení jsme v roce 2013 změnilí simvastatin na **rosuvastatin 20 mg/den**.

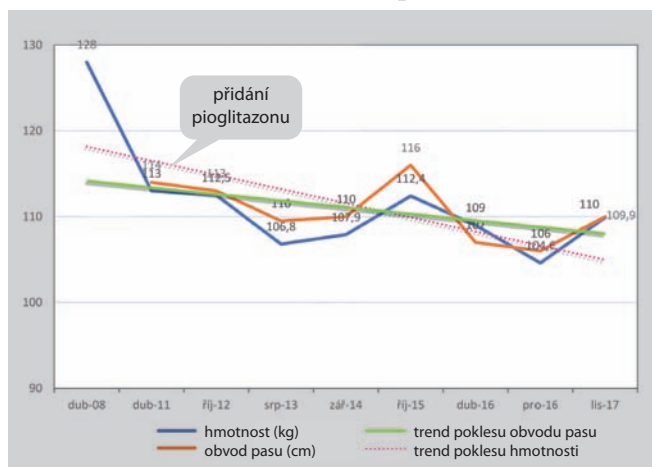
V roce 2014 došlo k přechodnému zvýšení hmotnosti na 112,4 kg (ze 110 kg) a i ke zvýšení obvodu pasu až na 116 cm. Důvodem bylo během devíti měsíců úmrtí matky, manžela i psa, takže pacientka zůstala doma sama. Dále uvedla spadlou nožní klenbu, a tedy omezení dříve pravidelného pohybu. Musela se se situací vyrovnat. Zde jsme využili možnosti několika návštěv u naší psycholožky. V roce 2015 se zlepšila zejména po psychické stránce, odešla do důchodu, opakovaně absolvovala dovolenou na Floridě a začala hrát 1x týdně golf.

Mikrovaskulární komplikace u pacientky nebyly přítomny do roku 2017, kdy jsme poprvé zaznamenali mikroalbuminurii 233 MAU/mg/l, i přes medikaci telmisartanem.

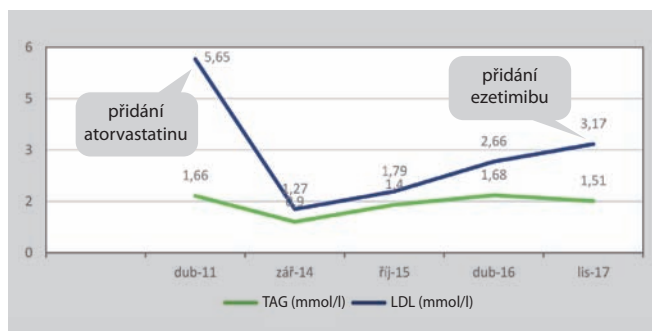
Trvale zaznamenáváme **výborný vývoj hmotnosti** i dlouhodobý **pokles obvodu pasu**.

Bohužel i přes intenzivní režimová opatření došlo k nárůstu **LDL-cholesterolu** (všechny metabolické nemoci mají progresivní charakter), kdy cílovou hodnotu u diabetiků máme pod

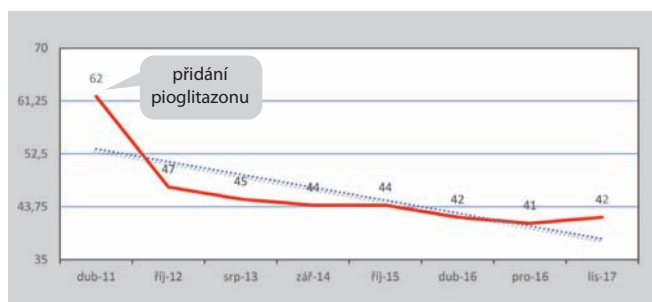
Obr. 1: Pokles hmotnosti a obvodu pasu



Obr. 2: Vývoj hladiny triglyceridů a LDL-cholesterolu po dobu sledování



Obr. 3: Vývoj hladiny HbA_{1c} po změně medikace



2,5/1,8 mmol/l, a proto jsme v roce 2017 přistoupili k přidání ezetimibu do terapie.

Hmotnost pacientky nadále mírně klesala, nevyskytly se žádné hypoglykemie v průběhu terapie. V současné době má pacientka výbornou kompenzaci diabetu. Poslední hodnoty HbA_{1c} jsou 42 mmol/mol.

Závěr

Kazuistika ukazuje obézní (motivovanou) pacientku, se stejnými stesky jako mnoho jiných v našich ambulancích. Zároveň popisuje velmi dobrý terapeutický efekt pioglitazonu, který vede společně s trvalou a opakovanou edukací k pohybové aktivitě k redukci hmotnosti.

Diabetes mellitus a biologické hodiny



Linda Buková

Diabetologická ambulancia, Interná klinika, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

Súhrn

V kazuistike prezentujeme dlhodobé zlepšenie kompenzácie diabetes mellitus 2. typu po úprave biologických rytmov u pacienta, ktorý pred diagnózou ochorenia tvorivo pracoval prevažne v noci. Pacient mal doposiaľ najvyšší vstupný glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}) vyšetrený metódou vyšetrenia podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC) 19,1 %, resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 19,6 % v našej diabetologickej ambulancii.

Summary

Diabetes mellitus and biological clocks

In the case report, we present a long-term improvement in type 2 diabetes mellitus compensation after adjusting the biological rhythms in a patient who worked creatively predominantly at night before diagnosis of the disease. The patient had by now the highest input glycated hemoglobin (HbA_{1c}) by the investigated method of examination according to the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) 19,1%, respectively Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 19,6% at our diabetology outpatient department.

Buková, L. Diabetes mellitus a biologické hodiny. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 20–24, 2018.

Kľúčové slová

- diabetes mellitus 2. typu
- biologické hodiny
- edukácia
- stravovanie
- spánok
- pohybová aktivita

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- biological clock
- education
- eating
- sleep
- physical activity

Úvod

Biologické hodiny sú geneticky dané a riadia náš organizmus ako celok, a tak prispievajú k udržiavaniu rovnováhy a zdravia. Sú predmetom výskumu molekulárnej chronobiológie, fyziológie, genetiky, epidemiológie a ich zohľadnenie by sa malo stať súčasťou preventívnej medicíny a edukácie pacientov. Celková dysharmónia 24-hodinového cyklu spojená s nepravidosťou stravovania, pohybovej aktivity a spánku zvyšuje riziko diabetes mellitus 2. typu ako aj iných civilizačných ochorení. Pravidelná pohybová aktivita hodinu denne, pravidelný spánok a stravovanie zabezpečujú pravidelný 24-hodinový rytmus a predlžujú život.

Kazuistika

62-ročný pacient mal diagnostikovaný diabetes mellitus (DM) 2. typu v roku 2010 vo veku 55 rokov so vstupnou glykémiou nalačno 17 mmol/l a vstupným glykovaným hemoglobínom (HbA_{1c}) 19,1 % (IFCC), resp. 19,6 % (DCCT). Vzhľadom na vysoký HbA_{1c} (doposiaľ najvyšší v našej diabetologickej ambulancii) bol nastavený na intenzifikovaný inzulínový režim – humánny prandiálny a bazálny inzulín. Po pol roku bol inzulín z liečby vysadený a pacient užíval sedem nasledujúcich rokov

len metformín. C-peptid v čase diagnózy ochorenia bol 1,64 ng/ml – odobratý po troch aplikáciách inzulínu. Subjektívne pacient udával pri hyperglykémii zvýšený smäd a častejšie močenie. V laboratórnom náleze nebola prítomná ketoacidóza. Krvný tlak v čase prvého vyšetrenia bol 120/80 mmHg a telesná hmotnosť pri výške 180 cm bola 95 kg, obvod pásu vo výdychu 110 cm a body mass index (BMI) 29,3 kg/m². V osobnej anamnéze bola známa artérová hypertenzia. Pacient užíval beta-blokátor a inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE). U pacienta bola diagnostikovaná zmiešaná dyslipidémia, na ktorej mala podiel aj neuspokojivá kompenzácia diabetu. Do liečby bol pridaný fibrát. Z mikrovaskulárnych komplikácií DM 2. typu bola v čase diagnózy prítomná incipientná senzitivná diabetická polyneuropatia. V rámci rizikových exogénnych faktorov, ktoré prispeli k vzniku diabetes mellitus 2. typu sme vyhodnotili ako hlavnú príčinu narušenie vnútorného časového systému, tzv. cirkadiánnych rytmov v dôsledku tvorivej práce prevažne večer, v noci a v skorých ranných hodinách. Pacient pracujúci ako projektant súkromník udával dlhodobý nepravidosný spánok so začiatkom až nad ránom, nepravidosné stravovanie s konzumom jedla v nočných hodinách pri práci a tiež nepravidosnú pohybovú aktivitu. Po edukácii sa snažil o úpravu biologických hodín a začal pracovať cez deň a spať chodil pred polnocou. Tiež začal cvičiť a pra-

Tab. 1: Antropometrické parametre

	10/2010 IIT	1/2011 IIT	3/2011 MET	4/2013 MET	4/2014 MET	6/2015 MET	7/2016 MET	2/2017 MET DPP-IV	9/2017 MET DPP-IV	1/2018 MET DPP-IV
výška (cm)	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
hmotnosť (kg)	95	97	98,5	96	94	96	99,5	100,5	91,5	88
obvod pásu (cm)	108	110	-	-	-	-	109	109	-	109
BMI (kg/m ²)	29,3	29,9	30,4	29,6	29	29,6	30,7	31	28,2	27,1
TK (mmHg)	120/80	140/90	120/80	125/70	120/80	120/80	120/80	120/80	130/70	120/90

BMI – body mass index, TK – krvný tlak, MET – metformín, DPP-IV – inhibitor dipeptidyl peptidázy

Tab. 2: Laboratórne parametre

	10/2010 IIT	1/2011 IIT	3/2011 MET	4/2013 MET	4/2014 MET	6/2015 MET	7/2016 MET	2/2017 MET DPP-IV	9/2017 MET DPP-IV	1/2018 MET DPP-IV
glykémia nalačno (mmol/l)	17	6,2	6,5	8,2	7,3	8,5	9,2	10,00	7,2	6,9
HbA _{1c} (IFCC) (%)	19,1	5,6	5,2	4,8	5,3	5,3	6,8	6,9	4,9	5,0
cholesterol (mmol/l)	5,7	5,3	4,5	5,2	5,6	6,1	3,6	5,2	3,6	5,0
HDL (mmol/l)	0,88	1,0	1,04	0,95	0,98	1,03	0,85	0,91	1,02	1,16
TAG (mmol/l)	2,95	1,09	0,68	1,54	2,08	1,33	1,51	2,8	1,04	1,21
LDL (mmol/l)	3,48	3,8	3,15	3,55	3,67	4,47	2,06	3,02	2,11	3,29

HDL – lipoproteín s vysokou hustotou, LDL – lipoproteín s nízkou hustotou, TAG – triacylglyceroly, DPP-IV – inhibitor dipeptidyl peptidázy IV, MET – metformín

Tab. 3: Laboratórne parametre

	10/2010 IIT	1/2011 IIT	3/2011 MET	4/2013 MET	4/2014 MET	6/2015 MET	7/2016 MET	2/2017 MET DPP-IV	9/2017 MET DPP-IV	1/2018 MET DPP-IV
kreatinín (μmol/l)	90	84	88	84	74	78	80	74	64	66
MAU (mg/l)	-	-	-	-	3,01	-	-	-	-	-
GF MDRD (ml/s)	-	-	-	>1	>1	>1	-	>1	>1	>1
ALT (μkat/l)	0,36	0,36	0,41	0,38	0,51	0,31	0,66	0,46	0,33	0,21
GMT (μkat/l)	0,61	0,38	0,45	0,39	0,52	0,43	0,60	0,56	0,37	0,35

MAU – mikroalbuminúria, ALT – alanínaminotransferáza, GMT – glutamyltransferáza, GF MDRD – glomerulárna filtrácia podľa štúdie Modification of Diet in Renal Disease, DPP-IV – inhibitor dipeptidyl peptidázy IV, MET – metformín

videlne sa stravovať. Vo februári 2017 v dôsledku stresu v súkromnom živote, ktorý narušil pacientove biologické hodiny (pravidelnosť spánku, jedla a pohybovej aktivity) došlo k zhoršeniu dlhodobej kompenzácie ochorenia – HbA_{1c} IFCC 6,9 % (DCCT 8,5 %) – a do liečby sme po pol roku pridávali k metformínu inhibitor dipeptidyl peptidázy s dobrým efektom (tab. 2). V tabuľkách 1, 2 a 3 uvádzame antropometrické a laboratórne hodnoty.

Diskusia

V kazuistike prezentujeme dlhodobé zlepšenie kompenzácie diabetes mellitus 2. typu po úprave biologických rytmov u pacienta, ktorý pred diagnózou ochorenia tvorivo pracoval prevažne v noci. Pacient mal doposiaľ najvyšší vstupný HbA_{1c} 19,1 % (IFCC), resp. 19,6 % (DCCT) v našej diabetologickej

ambulancii. Po úprave biologických rytmov bol sedem rokov len na liečbe metformínom. Za dôležitú považujeme aj iniciálnu polročnú liečbu inzulinom, ktorá prispela k zlepšeniu citlivosti na inzulín a zlepšeniu funkcie podžalúdkovej žľazy.

Spánok ľudí pozostáva z dvoch základných spánkových štádií: spánku s pomalým vlnením (SWS) a spánku s rýchlym pohybom oka (REM), ktoré sa cyklicky opakujú. V úvode spánku prevažuje SWS, zatiaľ čo REM spánok sa stáva intenzívnejším a rozsiahlejším ku koncu obdobia spánku. SWS je charakteristický pomalými osciláciami EEG s vysokou amplitúdou (pomalá vlnová aktivita, SWA), zatiaľ čo REM spánok (nazývaný aj paradoxný spánok) je charakterizovaný oscilačnou mozgovou aktivitou s vysokou amplitúdou a nízkou amplitúdou. Navyše REM spánok je charakterizovaný fázovými REMs a svalovou atóniou.¹ V REM spánku sa srdcová frekvencia, srdcový tlak, srdcový výkon, arteriálny tlak a rýchlosť dýchania rýchlo

stanú nepravidelnými. Telo náhle stráca svalový tonus, stav známy ako REM atónia. Takmer 50 % spánku u dospelých ľudí je ľahšou formou spánku, ktorá nie je REM.¹ V noci prebiehajú anabolické procesy, ktoré zabezpečujú obnovu a regeneráciu buniek a orgánov.² Kvalitný spánok v tichej zatemnenej miestnosti s optimálnou vlhkosťou a izbovou teplotou chráni pred emočným prejedaním, umožňuje rýchle myslenie, poskytuje energiu. Nedostatok spánku vedie k emočnej a psychickej labilitě, depresiám, kognitívnym problémom, srdcovocievny a onkologickým ochoreniam, tiež urýchľuje starnutie organizmu. Denné svetlo je faktor, ktorý najvýznamnejšie ovplyvňuje biologické hodiny.² Dostatočne dlhý spánok, so začiatkom aspoň dve hodiny pred polnocou, znižuje možnosť večerného a nočného „zobania“.³

Pri kvalitnom spánku sa v noci zvyšuje hladina leptínu a klesá hladina grelinu, pri nedostatočnom spánku sa naopak znižuje leptín a stúpa grelin, čo mozog vyhodnotí ako nedostatok energetických zásob a nasledujúci deň môže dochádzať k prejedaniu sa v dôsledku hormonálnej dysbalancie, napriek pevnej vôli.⁴ Fajčenie a alkohol konzumovaný v noci vedú k prerušovanému spánku. Tiež je nevhodné 3 až 6 hodín pred spaním piť čierny a zelený čaj a iné nápoje s obsahom kofeínu, kakao a vyprázané jedlá. Pacientom odporúčame optimálne hodinu pred spaním nepozerať televízor a nepracovať na počítači, z dôvodov nepriaznivého vplyvu na hladiny melatonínu. Melatonín je známy ako regulátor sezónnych a denných rytmov, jeho hladina je vysoká počas noci a nízka počas dňa. Vylučovanie melatonínu klesá s vekom. Melatonín a serotonin sa tvoria z tryptofánu.

Z potravín zdrojom tryptofánu sú napríklad: mlieko a syry, ryža natural, ovos, dyňové semiačka, morské riasy, orechy, banány, sezamové a slnečnicové semiačka, tvaroh, tofu a sójové mlieko, huby, špenát, mäso (morka, kuracie, hovädzie, bravčové, jahňacie, treska, losos, ostriež), pšeničná múka, horká čokoláda, zemiaky červenohnedé – tzv. ružiaky.^{2,5,6}

Z potravín zdrojom melatonínu sú: slnečnicové semiačka, fenikel, kardamon, čerešne, jablká, pomleté ľanové semiačka, aníz, koriander, zeler, mak, zázvor, paradajky, oranžové papriky, vlašské orechy, pistácie, banán, ryža, mandle, goji, pomarančový džús, mäso, vajcia, ovos, jahody, čierne korenie, zázvor, kapusta, jačmeň, pšenica, kukurica, sójové bôby, šošovica, uhorka, horčicové semiačka, hrozno, pivo, nepasterizované kravské mlieko.^{1,7,8} Melatonín sa zistil v značných množstvách, napríklad v rajčiakoch, olivách, jačmeni, ryži, víne, káve a vlašských orechoch.⁸ Odhaduje sa, že šálka kávy obsahuje dokonca až 40 µg melatonínu, čo zodpovedá nočnej endogénnej produkcii melatonínu.⁸ Káva obsahuje aj kofeín, ktorý môže znížiť endogénne hladiny nočného melatonínu. Kofeín má stimulačné aj inhibičné mechanizmy ovplyvňujúce hladiny melatonínu. Hypotéza mechanizmov bola testovaná väčšinou in vitro a pomocou zvieracích modelov. Kofeín a melatonín súťažia o rovnaké metabolizovanie enzýmov cytochrómu P450 v pečeni, čo vedie k vyšším sérovým hladinám melatonínu po veľkých dávkach kofeínu.^{9,10} Tiež denná ako aj nočná sekrécia inzulínu je závislá od synchronizácie s melatonínom. Melatonín okrem regulácie sekrécie inzulínu poskytuje tiež ochranu proti reaktívnym formám kyslíka, pretože pankreatické beta-bunky

sú veľmi citlivé na oxidačný stres, pretože majú len nízku antioxidačnú kapacitu. Podľa výsledku niektorých genetických štúdií niektorí geneticky predisponovaní jedinci môžu byť citlivejší k pôsobeniu melatonínu, čo vedie k poškodeniu sekrécie inzulínu.^{11,12} Melatonín pôsobí napríklad na regulovanie expresie glukózového transportéru 4 (GLUT-4), má vplyv na fosforyláciu receptora inzulínu a jeho intracelulárne substráty signálnej dráhy. Melatonín je zodpovedný za vytvorenie primeranej energetickej bilancie. Priamo reguluje energetický výdaj prostredníctvom aktivácie hnedého tukového tkaniva a podieľa sa na procese hneďnutia bieleho tukového tkaniva. Zníženie produkcie melatonínu v priebehu starnutia, posun práce do nočných hodín alebo osvetlené prostredia počas noci indukujú inzulínovú rezistenciu, intoleranciu glukózy, vedú k poruchám spánku a metabolickej cirkadiánnej dezorganizácii charakterizujúcej stav chronodisrupcie vedúcej k obezite. Optimálne nočné svetlo za účelom toalety je červené.

K základným pravidlám stravovania podľa biologických hodín patria raňajky medzi 7. až 9. hodinou, obed medzi 11,30 až 14. hodinou a večera medzi 18. a 19. hodinou. Pacientov je potrebné naučiť odlišiť psychogénne jedenie od fyziologickej potreby organizmu. Psychogénne, t. j. emóciami vyvolané jedenie môže byť vyvolané negatívnymi aj pozitívnymi emóciami. Pacienti často nemajú hlad, len majú na niečo chuť. Pri vstupnej edukácii v našej ambulancii viac ako polovica pacientov udávala, že neraňajkovali. Najväčší efekt chudnutia podľa klinických skúseností dosiahnu raňajkami ľudia, ktorí predtým neraňajkovali. Dôležité je naučiť pacientov jesť pravidelne. Vynechávanie jedla (najmä vynechávanie raňajok) môže metabolizmus spomaliť až do takej miery, že ani redukcia porcií jedla na polovicu nebude stačiť na schudnutie. Kto neraňajkuje, obyčajne dvakrát toľko zje na večeru.

Dôležitú úlohu zohráva aj spôsob konzumácie jedla, dĺžka trvania jedla – dôležité je pomalé jedenie a dôkladné žutie, farba okolia pri konzumácii jedla, farba a veľkosť tanierov, pach okolia, zvyky, výzor a oblečenie spolustolujúcich.^{13,14} Ľudia, ktorí málo žujú jedia viac, pretože rýchle jedenie zabráni žalúdku poslať do mozgu dôležitú správu.⁴

Výber, množstvo ako aj pravidelnosť jedla často podvedome podmienujeme aj vzormi v okolí.^{4,14} Nevhodná kombinácia potravín protichodných vlastností môže spôsobiť spomalené alebo nedostatočné trávenie a tvorbu toxínov.² Podľa zásad ajurvedy je viacero nevhodných kombinácií potravín.

Napríklad vajcia by sa nemali kombinovať s týmito potravinami: mlieko, syr, jogurt, banány, melón, fazuľa, mäso a ryba. Horúce nápoje by sa nemali kombinovať s medom alebo studenými potravinami, napríklad zmrzlinou. Mlieko by sa nemalo kombinovať s ovocím, najmä kyslým, kvaseným chlebom, rybami a mäsom, zeleným a surovým šalátom, všetkými druhmi malých fazuliek (typu mungo, čierne, hnedé), kokosom, olejom, kyslými jedlami a vínom.^{15,16} Ovocie samostatne sa trávi rýchlo. Ovocie je vhodné jesť v množstve jeden kus pol hodinu pred hlavným jedlom alebo dve a pol hodiny po hlavnom jedle. Ovocie v kombinácii s iným jedlom sa trávi ako posledné v žalúdku.¹⁷ Fazuľa by sa nemala kombinovať s ovocím, vajcami, mliekom, jogurtom, syrmí, rybami a mäsom. Zahrievanie medu nad 40 stupňov je zakázané a toxické. Med je ne-

vhodné používať na pečenie a varenie. Nevhodná kombinácia je med s mliekom. Mäso by sa nemalo kombinovať s mliečnymi výrobkami, ovocím, octom a medom.¹⁶

Najhoršia potravinová kombinácia v snahe schudnúť je jednoduchý cukor a tuk (napr. zápražka = čistý škrob s tukom), preto pacientom odporúčame v edukačnom materiáli v našej ambulancii polievky bez zápražky. Pri metabolizovaní potravín s vysokým glykemickým indexom a tuku v podobe nasýtených mastných kyselín aktuálny metabolizmus dá prednosť cukrom a zjedený tuk sa veľmi rýchle ukladá do tukového tkaniva. Ak v strave preferujeme potraviny s nízkym glykemickým indexom (naturálna ryža, strukoviny) v kombinácii s polynenasýtenými mastnými kyselinami (extra panenský olivový olej, avokádo, orechy), metabolizmus zapojí do spaľovania aj tuky a menej tuku potom smeruje do zásob.⁴

Z hľadiska fyziológie trávenia je dôležité aj správne poradie konzumácie potravín. Napríklad nalačno sa ráno odporúča vypíť pohár nesladenej vody, následne zjesť jeden kus ovocia a cca o 30 minút zjesť raňajky, ktoré môžu byť z časových dôvodov pripravené aj deň vopred.³

Ideálna doba na cvičenie a šport, kedy dosahujeme lepšie fyzické výkony by mala zohľadňovať naše cirkadiánne rytmy.² Ráno je naša telesná teplota najnižšia, naopak popoludní a k večeru je zlepšené prekrvenie a odolnosť svalov. Optimálna doba cvičenia je medzi 15 až 18,30 hod. Ranné cvičenie by malo byť vo forme rozcvičky s cieľom prehriať a prekrviť svalstvo a naštartovať metabolizmus. Ranná chôdza posilňuje pamäť, koordináciu a znižuje únavu. Optimálne je cvičenie za denného svetla na čerstvom vzduchu.

Hodinová prechádzka denne a tiež iné pohybové aktivity zvyšujú produkciu melatonínu. Cvičenie reguluje transkripciu špecifických génov aj transláciu a stabilitu špecifických proteínov, čím ovplyvňuje fenotyp svalu na všetkých úrovniach gén-mRNA-proteín.¹⁸ Kostrový sval je endokrinný orgán, ktorý produkuje myokíny – hormóny kostrového svalu, ktoré pri kontrakcii dokážu svojimi auto-, para- a endokrinnými účinkami ovplyvňovať fenotyp kostrového svalstva, t. j. pomer glykolytických a oxidatívnych svalových vlákien, ktoré sa líšia obsahom napríklad mitochondrií a tiež funkciou. Pozitívny účinok kostrového svalstva na inzulínovú senzitivitu a chronický zápal pretrvávajú len 24 až 72 hodín, preto je dôležité pravidelné cvičenie. Pri cvičení nižšej intenzity je potrebné predĺžiť trvanie doby cvičenia v porovnaní s vykonávaním cvičenia vyššej intenzity. Avšak u pacientov s metabolickým syndrómom (MS) je často vhodnejšie práve dlhšie trvajúce cvičenie nižšej intenzity rozdelené na dve polovice, napr. dvakrát 30 minút, z dôvodu predchádzania únave svalov, a tak cvičeniu v nesprávnej polohe a zhoršovaniu stavu pohybového aparátu. Pri edukácii pacientov je veľmi dôležitá psychická hygiena prostredia a mentálna príprava, aby poznali cieľ cvičenia a chápali potrebu pravidelnosti cvičenia.¹⁹ Voľba druhu fyzickej aktivity, jej množstvo a intenzita je u každého pacienta prísne individuálna a musí zohľadňovať vek, fyzickú kondíciu a sprievodné ochorenia.

Pri pravidelnej pohybovej aktivite sa uplatňuje protizápalová sekrečná aktivita svalu, ktorá vplýva na ostatné orgány a tkanivá. Pri posudzovaní fyzickej kondície sa hodnotí svalová

a kardiorespiračná zdatnosť. Pri kardiorespiračnej zdatnosti sa hodnotí submaximálna kapacita pre cvičenie, maximálna aeróbna kapacita, EKG, tlak krvi a pľúcne funkcie.¹⁸ Svalová zdatnosť zahŕňa muskulárne parametre: silu, vytrvalosť, výkon, dynamiku svalovej kontrakcie a motorické parametre: rovnováhu, koordináciu a rýchlosť pohybu. Fyzická zdatnosť sa stanovuje pomocou ergometrie na stacionárnom bicykli so sledovaním krvného tlaku a EKG v kombinácii s nepriamou kalorimetriou. Nepriama kalorimetria sleduje energetický výdaj na základe množstva v tele spotrebovaného kyslíka a vytvoreného CO₂. Meria sa spotreba kyslíka pri maximálnom výkone v litroch za minútu na 1 kg netukovej telesnej hmoty – t. j. maximálna aeróbna kapacita VO₂max.

Podľa veľkosti záťaže rozlišujeme záťaž ľahkú (< 0,4 VO₂max), strednú (< 0,4 – 0,7 VO₂max), submaximálnu (< 0,7 – 1 VO₂max) a maximálnu (= 1,0 VO₂max). VO₂max predstavuje maximálnu spotrebu kyslíka počas fyzickej záťaže. ACSM (American College of Sports) odporúča cvičenie strednej intenzity zodpovedajúce približne 40 až 60 % maximálnej VO₂. Orientačne u zdravých ľudí VO₂max koreluje približne 50 až 70 % maximálnej tepovej frekvencie. Pre výpočet maximálnej tepovej frekvencie možno použiť vzorec 220 mínus vek. Avšak uvedené odporúčané parametre neberú do úvahy individuálnu fyzickú zdatnosť, ktorá nemusí korelovať s vekom a pridruženým zdravotným stavom. Napríklad u pacientov užívajúcich bradykardizujúce lieky, ako napr. beta-blokátory, alebo u pacientov s autonómnou neuropatiou je potrebné zvoliť iný spôsob merania optimálnej intenzity cvičenia. Jednou z možností je riadiť sa zachovaním plynulej reči počas cvičenia a pocitom únavy.¹⁹ Na porovnanie energetickej náročnosti rozličných foriem pohybovej aktivity sa používajú metabolické ekvivalenty MET – násobky bazálneho výdaja energie. 1 MET = 1 kcal na 1 kg hmotnosti za hodinu. Žena s hmotnosťou 50 kg bude mať pokojový výdaj energie orientačne 50 kcal za hodinu = 1 MET, denný pokojový výdaj energie je potom orientačne 24-násobkom telesnej hmotnosti (1 200 kcal). Jednotka MET umožňuje odhadnúť energetickú náročnosť pohybovej aktivity. 3 – 6 MET sa považuje za strednú intenzitu a viac ako 8 MET za veľmi vysokú intenzitu. Odhady MET nezohľadňujú odlišnú telesnú zdatnosť jednotlivca, klimatické vplyvy prostredia, koordináciu, motorickú a fyzickú zdatnosť.¹⁸ Pravidelne vykonávaná fyzická aktivita v podobe tréningu ovplyvňuje koaguláciu, má pozitívny efekt na hladinu fibrinogénu, pokles PAI-1 (inhibitor aktivácie plazminogénu), agregabilitu doštičiek. V kostrovom svalstve dochádza k zvýšeniu koncentrácie mitochondrií a oxidatívnych enzýmov. Má priaznivý vplyv na zníženie pokojovej srdcovej frekvencie a pokles krvného tlaku viac systolického ako diastolického. Priaznivo ovplyvňuje kostný metabolizmus. Vytrvalostná forma fyzickej aktivity miernej intenzity zlepšuje diastolickú dysfunkciu ľavej komory ovplyvnením najmä včasnej fázy plnenia ľavej komory. Pravidelná pohybová aktivita zasahuje aj do lipidového spektra, kde znižuje celkovú hladinu cholesterolu, LDL (lipoproteín s nízkou hustotou) a zvyšuje HDL (lipoproteín s vysokou hustotou). Variabilita očakávaného efektu závisí od režimových a diétnych opatrení, intenzity, trvania záťaže a celkovej doby pohybu. Pravidelná fyzická aktivita stimuluje produkciu endorfinov, a tak potláča prejavy de-

presie, ktoré môžu viesť k prejedaniu sa. Zároveň koreluje so znížením výskytu cievnych mozgových príhod, ischemickej choroby srdca (ICHS) a niektorých nádorov. Najvhodnejší typ aeróbného cvičenia predstavuje stacionárny bicykel. Predstavuje izotonickú (dynamickú) záťaž – tréning vytrvalostného charakteru. Umožňuje cvičiť pri veľmi nízkej intenzite, umožňuje kontinuálne monitorovanie tepovej frekvencie, srdcového rytmu a krvného tlaku. Je vhodný aj u obeznych pacientov s ortopedickými a neurologickými ochoreniami. Výhodou je, že cvičiť na stacionárnom bicykli možno aj doma. Vhodná pohybová aktivita je tiež chôdza v pohodlnej obuvi, rýchla chôdza, turistika, plávanie, joga a štandardné telesné cvičenia so zameraním na rehabilitáciu pohybového aparátu. Tieto štandardné cvičenia zahŕňajú dychové cvičenia, uvoľňovacie, naťahovacie vzpriamovacie a posilňovacie cvičenia chrbtice.

Záver

Pravidelná pohybová aktivita hodinu denne, pravidelný spánok a stravovanie zabezpečujú pravidelný 24-hodinový rytmus, zlepšujú kompenzáciu diabetes mellitus 2. typu a predlžujú život. K základným pravidlám stravovania podľa biologických hodín patria raňajky medzi 7. až 9. hodinou, obed medzi 11,30 až 14. hodinou a večera medzi 18. až 19. hodinou. Pacientov je potrebné naučiť odlišiť psychogénne jedenie od fyziologickej potreby organizmu. Najkvalitnejší spánok začína cca po 21. hodine, kedy sa začína vylučovať melatonín. Optimálna dĺžka spánku je 7 – 8 hodín denne. Pozitívny účinok cvičenia na inzulínovú senzitivitu a chronický zápal pretrvávajú len 24 až 72 hodín, preto je dôležitá pravidelná pohybová aktivita. Pri výbere vhodnej pohybovej aktivity je dôležité zohľadniť aj pridružené mikrovaskulárne a makrovaskulárne komplikácie DM 2. typu ako aj prípadné iné ochorenia, napríklad degeneratívne ochorenia pohybového aparátu.

Literatúra

1. Rasch, B., Born, J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 93, 2: 681–766, 2013.
2. Frej, D. Biologické hodiny: Tajemství metabolismu, dlouhověkosti a zdraví. Praha: Eminent, 2013.
3. Buková, L., Galajda, P., Mokáň, M. Môže pomôcť stratifikácia rizikových faktorov sťažujúcich redukciu telesnej hmotnosti u pacientov s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus 2. typu pri edukácii? 1. a 2. časť. *Diabetes a obezita* 16, 32: 45–62, 2016.
4. Bukovský, I. Plán B – 30-dňový manuál zdravého chudnutia. Bratislava: AKV – ambulancia klinickej výživy, s.r.o., 2015.
5. SELFNutritionData. Foods highest in Tryptophan. Condé Nast, 2014. (online: <http://nutritiondata.self.com/foods-000079000000000000000000.html>)
6. Tryptophan. Wikipedia, 2018. (online: https://en.wikipedia.org/wiki/Tryptophan#Dietary_sources)
7. Meng, X., Li, Y., Li, S. et al. Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients* 9, 4: E367, 2017.
8. Peuhkuri, K., Sihvola, N., Korpela, R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res* 56, 2012. (online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402070/>)
9. Ursing, C., Wikner, J., Brismar, K., Röjdmarm, S. Caffeine raises the serum melatonin level in healthy subjects: an indication of melatonin metabolism by cytochrome P450(CYP)1A2. *J Endocrinol Invest* 26, 5: 403–406, 2003.
10. Kot, M., Daniel, W. A. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep* 60, 6: 789–797, 2008.
11. Espino, J., Pariente, J. A., Rodriguez, A. B. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders. *World J Diabetes* 2, 6: 82–91, 2011.
12. Claustrat, B., Leston, J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 61, 2–3: 77–84, 2015.
13. Minárik, P., Krahulec, B. Obezita – čo sa deje za stolom. *Diabetes a obezita* 15, 30: 129, 2015.
14. Minárik, P., Krahulec, B. Obezita – vplyv okolia. *Diabetes a obezita* 15, 30: 129, 2015.
15. Mitsuru, S., Johnson, K., Wansink, B. In good company: The effect of an eating companion's appearance on food intake. SSRN, 2014. (online: http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2500803)
16. Nevhodné kombinácie potravín. Darsana, 2015. (online: <http://www.darsana.sk/nekompatibilne-kombinacie-189.html>)
17. Buková, L., Galajda, P., Mokáň, M. Význam tukov vo výžive, osobitosti pri liečbe dyslipidémie. Kontroverzie a fakty časť 2. *Diabetes a obezita* 17, 34: 80–90, 2017.
18. Ukropcová, B., Ukropec, J. Fyzická aktivita, obezita a zdravie. In: Krahulec, B., Fábryová, L., Holéczy, P. et al. *Klinická obezitológia*. Brno: Facta Medica, 2013. (s. 102–124)
19. Buková, L., Galajda, P., Mokáň, M. Fyzická aktivita v primárnej a sekundárnej prevencii a liečbe metabolického syndrómu a diabetes mellitus 2. typu. *Diabetes a obezita* 10, 20: 91–101, 2010.

MUDr. Linda Buková, PhD.
Interná klinika FNŠP F.D.R.
Nám. L. Svobodu 1
974 00 Banská Bystrica
e-mail: linda.bukova@gmail.com



Klinické zkušenosti s inzulinem faster aspart – Fiasp



Jindřich Olšovský

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

Souhrn

V předložené kazuistice vyřešil inzulin Fiasp postprandiální hyperglykemie u pacienta s diabetes mellitus (DM) 1. typu a zabránil pozdějším hypoglykemiím, které při předchozí léčbě, kdy si pacient z tohoto důvodu zvyšoval dávku prandiálního analoga, vedly k doždání a nežádoucímu vzestupu hmotnosti.

Summary

Clinical experience with faster insulin aspart – Fiasp

The presented case report demonstrates that insulin Fiasp solved the postprandial hyperglycemia and also prevented subsequent hypoglycemic episodes in a patient with the type 1 diabetes mellitus (DM). For these reasons the patient independently increased his doses of prandial analogue, which led to subsequent eating and to undesirable weight gain during his previous treatment.

Olšovský, J. Klinické zkušenosti s inzulinem faster aspart – Fiasp. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 25–26, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- faster aspart
- postprandiální hyperglykemie

Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- faster aspart
- postprandial hyperglycemia

Úvod

Diabetes mellitus 1. typu je situace, kdy pacientovi schází endogenní sekrece inzulinu a my se ji v terapii tohoto onemocnění snažíme co nejvíce napodobit. Bazální sekreci nahrazujeme bazálními inzulinovými analogy, žádoucí je, aby působily bezvrcholově a s co nejmenší interindividuální i intraindividuální variabilitou, aby byl jejich účinek co nejvíce předvídatelný, což je důležité pro účinnost, ale také bezpečnost léčby – menší riziko hypoglykemií. Tyto požadavky dnes nejlépe splňují inzulinový glargin 300 U/ml a inzulin degludek. Stimulovanou sekreci – tedy prandiální potřebu inzulinu – se snažíme co nejlépe napodobit pomocí krátkodobých analogů inzulinu, přičemž pro rychlý nástup účinku je nejvýznamnější po aplikaci inzulinu do podkoží co nejrychlejší disociace inzulinu na monomerní formu, která se může kapilárním řečištěm vstřebávat a dostávat tak do oběhu, primárně velkého oběhu a druhotně i do portálního oběhu, kam je za normálních okolností secernován inzulin u zdravého jedince-nediabetika. Takto se dosahuje dřívějšího maxima účinku a současně se zkracuje celková délka působení. Dlouhodobě v praxi využíváme krátkodobá inzulinová analoga lispro, aspart a glulisin. Nově se nyní objevil faster aspart, což je v podstatě upravená molekula aspartu, kde je navázán jednak niacinamid, který modifikuje – urychluje absorpci, a to urychlením disociace inzulinu i urychlením průniku buněčnou membránou, a dále L-arginin, který má stabilizační účinky. V klinických studiích prokázal Fiasp ve srovnání s aspartem u pacientů s DM 1. typu noninferioritu z hlediska vlivu na glykovaný hemoglobin, ale současně supe-

rioritu v postprandiálním průběhu glykemií se statisticky významným rozdílem v první a ve druhé hodině po jídle a také větší bezpečnost z hlediska menšího výskytu hypoglykemií, což v hodnocení pacienty vede ke zlepšení kvality života.

Kazuistika

Jedná se o případ pacienta, kterému je 31 let, DM 1. typu má od 10 let věku, do sledování na našem pracovišti byl odeslán v 18 letech z dětské diabetologie. Jedná se o vysokoškolačka, který je edukovaný a dlouhodobě vykazuje uspokojivou kompenzaci diabetu. Dodržuje režimová opatření, provádí frekventně selfmonitoring glykemií a upravuje dávky inzulinu podle aktuálních glykemií při změnách v pohybové aktivitě či v dietních zvyklostech. V naší péči už prošel záměnou humánního inzulinu na inzulinová analoga, tak jak byla vyvinuta a dostala se do klinické praxe, tak byla také poskytnuta tomuto pacientovi. Pacient je posledních šest let léčen pro hypertenzi, v současnosti užívá perindopril/indapamid (Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg 1x denně). Z komplikací diabetu je přítomna mikroalbuminurie, která při léčbě ACEI byla zpočátku intermitentní, nyní už trvalá, poslední výsledek byl 59,7 mg/l a albumin/kreatinin v moči 5,4 mg/mmol. Pacient nemá žádné změny na očním pozadí a podle elektromyografického vyšetření má lehčí stupeň polyneuropatie dolních končetin, ale je z tohoto pohledu zcela asymptomatický. Jedná se o muže výšky 181 cm, hmotnosti 105 kg, tedy BMI 32 kg/m². Z hlediska diabetu byla poslední léčba inzulinový lispro (Humalog) 10-6/8-6/8 U před hlavními jídly a glargin (Toujeo) 30 U ve 22 hod.

Pacient měl dlouhodobě uspokojivou kompenzaci diabetu s hodnotami HbA_{1c} od 50 do 60 mmol/mol, za poslední dva roky se mu kompenzace zhoršovala, což se projevvalo jednak zvýšením HbA_{1c} 71...65 mmol/mol, ale také zvýšením frekvence hypoglykemií, za toto období přibral 7 kg. Byla provedena kontrola diety a také míst aplikace inzulínu, protože jako problém uváděl skutečnost, že trvá dlouho, než mu začne inzulín účinkovat, a pokud se to snaží korigovat zvýšením dávky prandiálního analoga, následuje později – cca za 3 hodiny po jídle – hypoglykemie, která je sice neproblémová, ale nutí ho se dojídat. Zásadní problémy v dietě nutriční terapeutka neshledala a odstranění těch méně významných se v řešení uvedeného problému neprojevovalo. Lokálně nebyly v místě aplikace inzulínu shledány lipohypertrofické změny, které by mohly zpožděný účinek inzulínu vysvětlovat. Nepomohla ani aplikace lispra 15 minut před jídlem. Pacient byl pozván k provedení CBGM, dříve, než se dostaví k další kontrole, což sice neučinil, ale ke kontrole donesl frekventní monitoraci glykemií, ze které bylo jasné patrné, že není problém v hodnotě glykemií nalačno (FPG), kde se hodnoty pohybovaly v rozmezí 5–7 mmol/l. Současně měl v naměřených hodnotách výsledky glykemií 1, 2 a 3 hod po jídle (PPG). Hodnoty PPG 1 hodinu po jídle byly cca o 5 mmol/l vyšší ve srovnání s FPG, za 2 hodiny PPG o 2–3 mmol/l vyšší než FPG a za 3 hodiny PPG o 0–1 mmol/l vyšší než FPG. Pokud pacient navýšil bolusový inzulín, dosáhl sice snížení PPG po 1 hodině, ale současně často měřil hypoglykemie ve 3. hodině po jídle. S ohledem na tuto skutečnost a současně novou možnost využít inzulín Fiasp jsem pacientovi provedl výměnu inzulínu Humalog za Fiasp. Pacientovi bylo doporučeno ponechat Toujeo v původním dávkování a zahájit i aplikaci inzulínu Fiasp v původních dávkách bolusového inzulínu s doporučeným algoritmem úprav dle selfmonitoringu

glykemií. Při kontrole za dva měsíce byla pacientem aplikovaná léčba Fiasp 9-7-7 U a Toujeo zůstalo na 30 U. Pacient přišel spokojený s vyrovnanějšími výsledky glykemií, s úplným vymizením hypoglykemií, HbA_{1c} 54 mmol/mol. Glykemie nalačno zůstala nezměněna, podstatně se ale změnila výsledky postprandiálních glykemií. PPG 1 hodinu po jídle byla zvýšena o 2–3 mmol/l oproti FPG, PPG ve 2. hodině o 1–2 mmol/l oproti FPG a PPG za 3 hodiny po jídle na úrovni FPG.

Závěr a diskuse

Kazuistika dokumentuje u nemocného s DM 1. typu na IIT, kde i při využití stávajícího krátkodobého analoga inzulínu byly problémem postprandiální vzestupy glykemií (1 hodinu po jídle), úpravu tohoto problému při využití inzulínu Fiasp. Zlepšení postprandiálních glykemií vedlo u pacienta současně k eliminaci zvyšování dávek a s tím spojeným vymizením hypoglykemií. Uvedená skutečnost přinesla jednak spokojenost nemocného, a jednak i zlepšení HbA_{1c} . Doufám, že za situace, kdy si pacient nebude navyšovat dávky prandiálního inzulínu, bude snadnější dosáhnout potřebné redukce hmotnosti. O tu budeme usilovat zejména cestou zvýšení pohybové aktivity.

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.
Diabetologické centrum
2. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 664/53
602 00 Brno

Anotace

Jak na to? aneb pohyb pro diabetiky (nejen) se zdravotními komplikacemi

Zdeněk Rušavý, Jitka Vařeková, Tomáš Urbanec

Musíte se více pohybovat! Tato věta pravděpodobně zní velmi často ve všech diabetologických ambulancích. Řada našich pacientů ale má zdravotní komplikace a mnoho různých tělesných potíží, které pravidelný pohyb a cvičení komplikují a ztěžují. Co jim poradit v takové situaci?

Na tuto otázku odpovídá anotovaná brožura jasným, stručným a přehledným způsobem. Autoři rozčlenili diabetiky podle závažnosti zdravotních komplikací a každé skupině pak doporučují výběr pohybových aktivit i způsobů, jak se jim věnovat, upozorňují na úskalí i možnosti.

Je skvělé, že farmaceutické společnosti nacházejí možnosti a prostředky, jak podpořit edukaci diabetiků v našich ambulancích. Brožura určená pacientům vychází díky podpoře společnosti MSD.



MSD, Praha, 2018, 21 x 21 cm, brož.

Dlouhodobý efekt časného zahájení léčby bazálním inzulinem



Martina Košková

Diabetologická ambulance, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav a.s.

Souhrn

Kazuistika prezentuje dlouhodobý efekt časného zahájení terapie bazálním inzulinem detemir u pacientky s diabetem 2. typu po selhání monoterapie metforminem. Výsledkem této léčby je stabilizace diabetu po dobu osmi let bez nutnosti přechodu na intenzifikovaný inzulinový režim.

Summary

The long-lasting effect of early initiation of basal insulin therapy

The case report demonstrates the long-lasting effect of early initiation of therapy with basal insulin detemir in a patient with the type 2 diabetes mellitus after the failure of metformin monotherapy. This treatment resulted in a stabilization of diabetes without a need of switching to intensified insulin regimen that has been lasting for eight years.

Košková, M. Dlouhodobý efekt časného zahájení léčby bazálním inzulinem. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 27–28, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- bazální inzulin
- intenzifikace léčby

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- basal insulin
- intensification of treatment

Úvod

Intenzifikace terapie u diabetiků 2. typu probíhá často opožděně, i když jejich diabetes není uspokojivě kompenzován, což zvyšuje riziko pozdních komplikací. Podstatná část diabetiků je nedostatečně kompenzována po dobu delší než sedm let, než je přistoupeno k intenzifikaci léčby inzulinem nebo dalšími antidiabetiky. Současné doporučení pro léčbu diabetes mellitus (DM) 2. typu umožňují zahájení terapie bazálním inzulinem ihned po selhání terapie metforminem. Léčba inzulinem vykazuje vysokou účinnost, ale jejími limitacemi jsou riziko hypoglykemie a vzestup hmotnosti, pokud není pacient dostatečně edukován. Dlouhodobě působící inzulinová analoga umožňují snížení výskytu nočních hypoglykemií a nižší přírůstek hmotnosti.

Kazuistika

Prezentujeme případ ženy s DM 2. typu narozené v roce 1949. Od roku 2000 byla léčena pro hypertenzi a o dva roky později jí byla zjištěna dyslipidemie, diabetes byl diagnostikován v roce 2005.

Nejprve byla pacientka edukována o diabetické dietě a poté byla zahájena léčba metforminem ve stoupajících dávkách do maximálně tolerované dávky 2 000 mg denně.

Po čtyřech letech trvání diabetu prodělala stresové období po úmrtí manžela, praktickým lékařem byla zjištěna hyperglykemie 16,8 mmol/l a následně byla hospitalizována na interním oddělení pro dekompenzaci diabetu. Léková anamnéza při při-

jetí do nemocnice byla následující: atorvastatin 20 mg, perindopril 10 mg, amlodipin 10 mg a metformin 2 000 mg denně. Kompenzace diabetu byla neuspokojivá: HbA_{1c} 68 mmol/mol, hmotnost 81 kg, BMI 30,5 kg/m², TK 139/83 mmHg. Pacientka byla nejprve léčena intenzifikovaným inzulinovým režimem po dobu tří dnů, poté zahájena léčba inzulinem detemir jednou denně večer v postupně stoupající dávce dle ranní glykemie nalačno. V rámci hospitalizace byl proveden screening komplikací diabetu s negativním nálezem. Pacientka byla edukována v aplikaci inzulinu a propuštěna s dávkou inzulinu detemir 24 U večer ve 20 hodin a pokračovala nadále v užívání metforminu 2 000 mg denně.

V následném období byla dávka bazálního inzulinu v ambulancním sledování nejprve mírně snížena na 22 jednotek a po dvou letech postupně navýšována až na 34 jednotek denně. V současné době nadále aplikuje inzulin detemir jednou denně večer v dávce 34–35 jednotek v kombinaci s metforminem.

Tabulka 1 ukazuje sledované parametry v období 2010–2014, tabulka 2 ukazuje sledované parametry v období 2015–2017, vybrána byla data z několika návštěv.

Závěr

Kazuistika z klinické praxe demonstruje dlouhodobý efekt časného zahájení terapie bazálním inzulinem detemir u pacientky s diabetem 2. typu. Po dobu osmi let nebyla nutná další intenzifikace léčby také vzhledem k velmi dobré spolupráci pacientky, která se stravuje vyváženě a je fyzicky aktivní. Po celou dobu léčby neprodělala závažnou hypoglykemií a její hmotnost je stabilní.

Tab. 1: Efekt časného zahájení terapie bazálním inzulinem v kombinaci s metforminem, období 2010–2014

	únor 2010	srpen 2010	leden 2011	září 2011	březen 2012	červen 2013	říjen 2014
hmotnost (kg)	79	78,5	78	80	79,5	78,5	79
HbA _{1c} (mmol/mol)	62	40	44	46	45	45	44
FPG (mmol/l)	8,0	6,7	7,3	6,3	7,8	6,4	7,2
PPG (mmol/l)	10,1	8,1	8,5	8,7	7,9	8,0	8,6
hypoglykemie	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne
dávka inzulinu (U)	24	22	23	23	25	25	24

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, FPG – glykemie nalačno, PPG – postprandiální glykemie**Tab. 2: Efekt časného zahájení terapie bazálním inzulinem v kombinaci s metforminem, období 2015–2017**

	květen 2015	listopad 2015	leden 2016	srpen 2016	červen 2017	prosinec 2017
hmotnost (kg)	80	79,5	81	80,5	79,5	81
HbA _{1c} (mmol/mol)	52	50	51	49	50	52
FPG (mmol/l)	7,3	6,9	6,7	6,9	7,0	6,8
PPG (mmol/l)	10,4	8,0	9,5	8,6	7,8	8,4
hypoglykemie	ne	ne	ne	ne	ne	ne
dávka inzulinu (U)	28	32	33	34	35	35

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, FPG – glykemie nalačno, PPG – postprandiální glykemie

Literatura

1. Khunti, K., Wolden, M. L., Thorsted, B. L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 36, 11: 3411–3417, 2013.
2. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Standardy péče ČDS. (online: <http://www.diab.cz/standardy>)
3. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al., American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35, 6: 1364–1379, 2012.

MUDr. Martina Košková
Diabetologická ambulance
Oblastní nemocnice Mladá Boleslav a.s.
V. Klementa 147
293 01 Mladá Boleslav



Fiasp – první zkušenosti



Kateřina Urbancová

Diabetologická interní ambulance s.r.o., Ostrava

Souhrn

V předložené kazuistice vyřešil inzulin Fiasp postprandiální hyperglykemie u pacienta s diabetes mellitus (DM) 1. typu a zabránil pozdějším hypoglykemiím, které při předchozí léčbě, kdy si pacient z tohoto důvodu zvyšoval dávku prandiálního analoga, vedly k doždání a nežádoucímu vzestupu hmotnosti.

Summary

Fiasp – the first experience

The patient's story and the course of her anti-diabetic treatment starting with oral anti-diabetic drugs and ending with insulin; the significance of the right timing of insulin administration to food intake; and the benefits of novel rapid-acting aspart, represented by insulin analogue Fiasp, are shown in our case report.

Urbancová, K. Fiasp – první zkušenosti. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 2: 29–31, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- rychlý aspart
- doba aplikace inzulinu
- HbA_{1c}
- adherence k léčbě

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- rapid-acting
- time of insulin administration
- HbA_{1c}
- adherence to the treatment

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je progresivní onemocnění, které při významném poklesu inzulinové sekrece vyžaduje adjuvantní léčbu inzulinem. K dispozici máme kvalitní, zejména analogové krátce i dlouhodobě působící inzulíny. Jednotlivé druhy krátkodobých bolusově podávaných inzulinů se liší rychlostí nástupu účinku, a proto vyžadují jinou časovou prodlevu mezi aplikací inzulinu a jídlem. Správný interval rozhoduje o postprandiální glykemii. Bolusový rychlý aspart inzulin Fiasp proniká po aplikaci do cirkulace 2x rychleji než standardní inzulin aspart. V oběhu se objevuje inzulin Fiasp již ve 4. minutě po aplikaci a ve 30. minutě je jeho koncentrace o 74 % vyšší než u inzulinu aspart, a tak se inzulin Fiasp svojí farmakodynamikou více blíží charakteristice postprandiální sekrece inzulinu u zdravého člověka. Rychlost nástupu rychlého aspartu jej předurčuje k těsné aplikaci s jídlem a vysvětluje jeho lepší léčebné výsledky.

Kazuistika

Prezentujeme kazuistiku ženy, narozené v roce 1960. Její otec, diabetik, zemřel v 78 letech na následky opakovaných mozkových příhod. Matka podlehl v 75 letech onkologickému onemocnění. Diabetes mellitus 2. typu byl pacientce diagnostikován v roce 2008, o rok později i dyslipidemie a v roce 2014 přibyla esenciální hypertenze. Pacientka má tři dospělé děti. Povoláním je účetní a pracuje většinou formou „home office“.

Pacientka přišla v květnu 2014 s hodnotou glykemie nalačno 11,4 mmol/l a HbA_{1c} 82 mmol/mol. Důvodem neuspoko-

vojivého stavu cukrovky nebyla chyba praktického lékaře, který léčil gliklazidem (Glyclada 60 mg 1–0–0) a metforminem (Siofor 1 000 mg 1–0–1), ale liknavost pacientky, neboť již od roku 2012 jí byla opakovaně doporučena dispenzace u specialisty. Pacientka vysvětlovala svůj „opožděný“ příchod do diabetologické ambulance starostí o vážně nemocné rodiče vyžadující trvalou péči. Až poté, co oba rodiče doopatřovala, začala řešit své zdravotní potíže, zejména progredující únavu, na níž se nejvíce podílel dekompenzovaný diabetes.

Po příchodu do ambulance jsme provedli komplexní prohlídku pacientky, EKG vyšetření, laboratorní rozbor a bylo doplněno oční a neurologické vyšetření. Výsledky byly uspokojivé, pacientka neměla známky mikrovaskulárních ani makrovaskulárních komplikací a hladina C-peptidu nalačno byla 1 321 pmol/l. Krevní tlak měla výborně kontrolován (125/75 mmHg) a její mírná nadváha (BMI 28,1 kg/m²) byla dlouhodobě stabilizovaná.

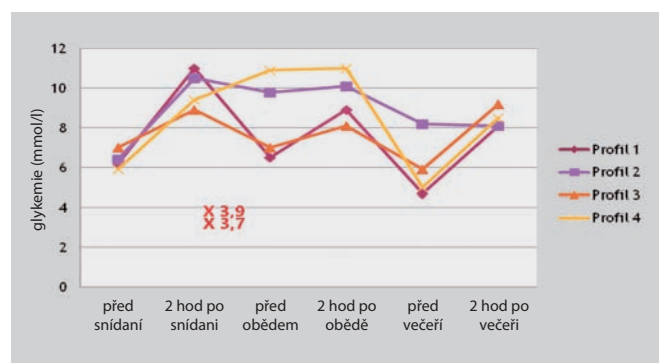
Při reedukaci rozbor jídelníčku ukázal, že v rámci diety pacientka žádné zásadní chyby nedělá. Perorální léčbu jsme ponechali a vzhledem k hyperglykemii nalačno jsme přidali bazální inzulin glargin. Titraci dávky inzulinu pacientka prováděla samostatně ke glykemii nalačno mezi 5 a 6 mmol/l. Kontrolní HbA_{1c} v listopadu 2015 byl 62 mmol/mol a dávka bazálního inzulinu se ustálila na 18 jednotkách. Při dalších kontrolách se HbA_{1c} snížil na 59 mmol/mol, FPG se pohybovala mezi 4,6 a 5,7 mmol/l, ale PPG byla stále vysoká – od 8,2 do 13,1 mmol/l (většinou přes 10 mmol/l). Nepomohlo ani zpřísnění dietního režimu a redukce tělesné hmotnosti o 2 kg (BMI 27,6 kg/m²). Nové vyšetření C-peptidu nalačno

(1 211 pmol/l) a po stimulaci (1 417 pmol/l) potvrdilo selhávající sekreci inzulínu.

V červnu 2016 jsme vysadili sulfonyleureu, ponechali metformin (2 000 mg/den) a glargin 22 U a přidali prandiální inzulín glulisin (6–4–4 U). Prandiální inzulín jsme doporučili titrovat k cílové hodnotě PPG (2 hodiny po jídle) do 9 mmol/l.

V listopadu 2016 při hodnotách glulisin 10–9–11 U a glargin 0–0–0–24 U se HbA_{1c} ustálil na 52 mmol/mol. Opakovaně se ale vyskytly lehké hypoglykemie, a to během dopoledne přibližně 3 hodiny po snídani (3,9 a 3,7 mmol/l). Před obědem se glykemie zvyšovala nad požadovaný limit. Pacientce jsme proto doporučili prodloužit dobu aplikace bolusového inzulínu z 10 na 20 minut před jídlem a dávka inzulínu glulisin byla mírně snížena (8–9–11 U). Tento časový posun a snížení dávky byly efektivní a vedly ke snížené variaci a vymizení hypoglykemií, ale nevýhodou byla pro pacientku nepříjemně dlouhá prodleva mezi aplikací inzulínu a jídlem. Nicméně pacientka byla dalších 6 měsíců výborně kompenzována.

Obr. 1: Glykemický profil pacientky v listopadu 2016

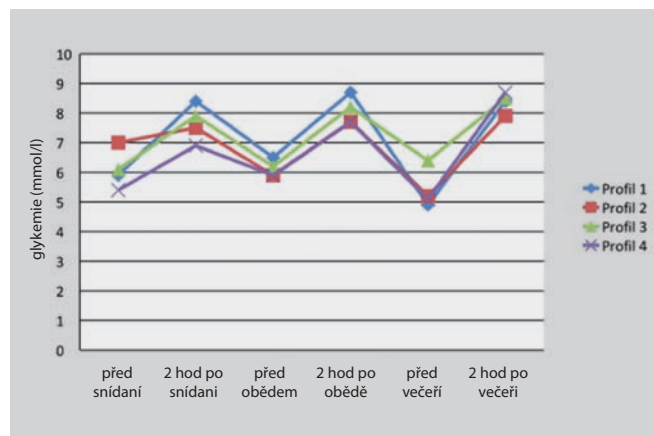


V srpnu 2017 došlo ke zhoršení HbA_{1c} (stoupl na 57 mmol/mol) a v glykemických profilech se objevila výrazná variabilita a vzestup hodnot glykemií. Příčinou byla změna denního režimu pacientky. Dříve pracovala převážně doma v rámci „home office“, a mohla tak při intenzifikovaném inzulínovém režimu přesněji dodržovat potřebný časový interval mezi aplikovaným inzulínem a jídlem. Od dubna 2017 ale nastala změna, protože po návratu dcery do zaměstnání jí pacientka začala pomáhat s péčí o tříletou vnučku. Vnučka, která je velmi živá, vnesla do rodinného života na jednu stranu spoustu štěstí, ale zároveň také čilý ruch a nemožnost dodržovat pravidelný léčebný režim.

Pacientka se po minulých nepříjemných zkušenostech s hypoglykemií obávala dalšího zvyšování dávky inzulínu. Navrhli jsme tedy změnu bolusového inzulínu na rychlý aspart Fiasp s možností aplikace těsně před anebo i během konzumace jídla. Pacientka s jistotou obavou souhlasila, dávka inzulínu byla ponechána. Kontrola po třech měsících ukázala, že změna pacientce prospěla, glykemické profily byly bez hypoglykemií a stabilizované. Výsledná velmi dobrá hodnota HbA_{1c} 49 mmol/mol potvrdila správnou volbu preparátu. Pacientka byla navíc spokojená se snadnou manipulací s aplikátorem a jeho lehkým chodem.

Poslední kontrola v lednu 2018 prokázala účinnost terapie a navzdory vánočním svátkům se kompenzace udržela do 50 mmol/mol. Hypoglykemie se nevyskytla a hmotnost pacientky zůstala beze změny. Nový typ inzulínu umožňuje pacientce velmi flexibilní režim, dávka se ustálila na Fiasp 7–7–12 U a dávku bazálního analogu glargin se podařilo snížit na 0–0–0–22 U.

Obr. 2: Glykemický profil pacientky v lednu 2018



Diskuse

Dobrá kompenzace diabetu je podmíněna i dobrou spoluprací pacienta. V případě, že pacient aplikuje inzulín, je zapotřebí nejen stanovit správnou dávku vzhledem k objemu, složení jídla a aktivitě pacienta, ale také dodržet správné načasování mezi aplikací inzulínu a jídlem. Kombinace adekvátní dávky inzulínu a doba aplikace ve vztahu k jídlu rozhoduje o tom, jestli inzulín včas „zachytí“ vzestup glykemie a nedovolí, aby postprandiální glykemie neúměrně stoupla. Naopak zpoždění jídla u již aplikovaného inzulínu může přivodit pacientovi hypoglykemie. Nutnost neustálého „hlídání hodinek“ může být i u velmi pečlivých a compliantních pacientů v rámci pracovních nebo osobních povinností velmi náročné. Možnost aplikovat inzulín těsně s jídlem anebo i po jídle je, zejména v případě, kdy dobu jídla nelze zcela přesně plánovat a předvídat, velmi výhodné. V rámci moderní inzulínoterapie proto určitě budou mít u některých pacientů „zelenou“ ultra rychlé prandiální inzulíny, které pacientovi poskytují možnost aplikace inzulínu bez nutnosti časové prodlevy.

Závěr

Kazuistika ukazuje, že každou významnou změnu životního režimu je třeba promítnout do správné léčebné strategie a cíleně volit preparát s potřebnou charakteristikou účinku. Rychlý aspart inzulín Fiasp pomohl pacientce udržet výbornou kompenzaci diabetu i za situace, kdy musela zásadně změnit svůj zaběhlý denní rytmus s přesným plánováním doby aplikace inzulínu a následujícího jídla, a nabídl novou flexibilitu a volnost při stravování.

Literatura

1. Bowering, K., Case, C., Harvey, J. et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care* 40, 7: 951–957, 2017.
2. Janíčková Žďárská, D., Kvapil, M. *Moderní diabetologie*. Praha: Current Media, 2017.

MUDr. Kateřina Urbancová
Diabetologická interní ambulance s. r. o.
Kostelní 96/23
702 00 Ostrava



aktualita z klinických studií

Sotagliflozin ve schvalovacím procesu EMA

Společnost Sanofi oznámila², že Evropská léková agentura (EMA) přijala do schvalovacího procesu nový gliflozin, vyvíjený touto společností ve spolupráci s Lixicon Pharmaceuticals. Sotagliflozin, jak je nová látka označována, je první duální inhibitor SGLT-1 i SGLT-2. V případě schválení bude určen do kombinace s inzulinoterapií u diabetiků 1. typu.

Dvojitě zaslepená studie fáze III se sotagliflozinem, jejíž výsledky byly v roce 2017 publikovány v *New England Journal of Medicine*¹, zahrnuje ve 133 centrech na celém světě více než 1 400 pacientů s diabetem 1. typu léčených inzulinem (pumpou nebo injekcemi). Ke stávající inzulinoterapii bylo na dobu 24 týdnů přidáno 400 mg sotagliflozinu denně nebo placebo. Primárním endpointem bylo dosažení hladiny HbA_{1c} pod 7 % v týdnu 24, bez vážných hypoglykemických příhod a ketoacidózy. Sekundárním cílem pak byla změna glykovaného hemoglobinu, hmotnosti, krevního tlaku a průměrné denní dávky bolusového inzulinu.

Výsledky ukázaly významné zlepšení kompenzace diabetu ve prospěch sotagliflozinu (dosažení primárního endpointu 28,6 % versus 15,2 %, $p < 0,001$). Pozitivní výsledky vykázal sotagliflozin i pro parametr snížení HbA_{1c} jako takového, snížení hmotnosti (-2,98 kg), snížení systolického krevního tlaku (-3,5 mmHg) a snížení potřebné dávky bolusového inzulinu (-2,8 U/den).

Frekvence závažných hypoglykemií byla v obou testovaných skupinách podobná, výskyt diabetické ketoacidózy byl vyšší u skupiny se sotagliflozinem (3,0 % versus 0,6 %).

Literatura

1. Garg, S. K., Henry, R. R., Banks, P. et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 377, 24: 2337–2348, 2017.
2. Spierckel, S. EMA to review sotagliflozin as potential treatment for type 1 diabetes treatment. Press release Sanofi Diabetes. (29. 3. 2018)

Léčba koncentrovaným prandiálním inzulinem lispro 200 U/ml u pacientky s diabetes mellitus 2. typu po transplantaci jater



Petr Žák

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

Souhrn

V prezentované kazuistice představujeme úspěšné využití prandiálního koncentrovaného inzulinu lispro 200 jednotek/ml (IL 200) u pacientky s diabetem 2. typu po transplantaci jater s významnou inzulinovou rezistencí potencovanou léčbou kortikosteroidy. Významnou výhodou koncentrovaného inzulinu je možnost podání potřebného počtu jednotek v polovičním objemu tekutiny ve srovnání s běžně koncentrovaným inzulinem. Z této výhody nejvíce profitují pacienti s potřebou aplikace vyšších dávek prandiálního inzulinu. V této kazuistice prezentujeme výsledky léčby IL 200 u pacientky, kdy snadnější aplikace a menší bolestivost při aplikaci koncentrovaného inzulinového analoga eliminovala dřívější časté vynechávání dávek pro nepříjemné pocity při aplikaci.

Summary

A treatment with concentrated prandial insulin lispro 200 u/mL in a patient with the type 2 diabetes mellitus after liver transplantation

A successful use of prandial concentrated insulin lispro 200 U/mL (IL 200) in a patient with the type 2 diabetes mellitus after liver transplantation and a significant insulin resistance potentiated by corticosteroid treatment is presented in our case report. A possibility to administer required number of units in a half volume of liquid compared to standard concentrated insulin represents a significant benefit of concentrated insulin. Those patients who require the administration of higher doses of prandial insulin derive maximum benefit. The outcome of the treatment with IL 200 in our patient is presented in this case report. The easier administration of concentrated insulin analogue and lower discomfort with administration eliminated previous frequently omitted doses caused by discomfort with their administration

Žák, P. Léčba koncentrovaným prandiálním inzulinem lispro 200 U/ml u pacientky s diabetes mellitus 2. typu po transplantaci jater. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 32–34, 2018.

Klíčová slova

- lispro 200 U/ml
- inzulinová rezistence
- transplantace jater

Keywords

- lispro 200 U/mL
- insulin resistance
- liver transplantation

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je progresivní metabolické onemocnění, definované přítomností hyperglykemie. Rezistence na inzulin je typicky přítomna již několik let před stanovením diagnózy, vede ke sníženému transportu glukózy ve svalové a tukové tkáni a nedostatečnému potlačení jaterní produkce glukózy.¹ Hladiny inzulinu v průběhu onemocnění klesají jak v důsledku snížení počtu, tak i sekreční kapacity beta buněk.² Vzhledem k progresivnímu charakteru DM 2. typu a danému poklesu inzulinové sekrece může být časem bazál-bolus strategie jedinou možností, jak dosáhnout doporučeními daných glykemických cílů. Nadváha a obezita jsou významnými faktory přispívajícími ke zhoršení inzulinové rezistence a se zhor-

šující se rezistencí stoupají nároky na dodávku exogenního inzulinu.³ V západní Evropě 70 % pacientů na intenzifikovaném inzulinovém režimu aplikovalo více než 20 jednotek inzulinu na jednotlivou aplikaci prandiálního inzulinu.⁴ Pokud se podíváme na situaci v ČR, tak 30 % pacientů aplikuje dávku prandiálního inzulinu více než 20 jednotek k jídlu. Většina lékařů považuje za vysokou jednotlivou prandiální dávku nad 20 jednotek a prakticky polovina lékařů i dávky kolem 15–20 jednotek.⁵ V reakci na zvyšující se požadavky na podávané množství exogenního inzulinu se v současné době dostaly na světové trhy koncentrované inzuliny, a to jak bazální – degludec (200 jednotek/ml přípravku), glargin (300 jednotek/ml), tak i prandiální analog lispro (200 jednotek/ml).⁶ Ve studii sledující adhe-

20 jednotek inzulínu před jednotlivým jídlem preferovali pacienti inzulín lispro 200 jednotek/ml (IL 200) před inzulínem lispro 100 jednotek/ml (IL 100) zejména z důvodu menšího objemu aplikované tekutiny a také menší síly stisku dávkovačeho pera.⁷ Po příchodu IL 200 na náš trh jsme mohli tento koncentrovaný prandiální analog nabídnout i našim pacientům s potřebou vyšších prandiálních dávek. V následující kazuistice bychom se rádi podělili o naše zkušenosti z klinické praxe, individuální odpověď na léčbu se může v klinické praxi lišit.

Kazuistika

Pacientka (61 let) s diagnózou DM 2. typu stanovenou v 48 letech byla léčena humánním inzulínem (Humulin R) v kombinaci s bazálním inzulínem detemir (Levemir) s neuspokojivou hodnotou HbA_{1c} kolem 83 mmol/mol, ze závažných komorbidit byla přítomna cirhóza jaterní toxonutritivní etiologie, jícnové varixy a hepatorenální syndrom. PAD do kombinace s inzulínem vzhledem k uvedeným komorbiditám nebyla v medikaci zařazena. Dříve byly u pacientky závažné problémy s užíváním alkoholu, od roku 2009 pacientka ale již zcela abstinovala. V roce 2012 byla zařazena na waiting list ortotopické transplantace jater, vlastní transplantace jater následně proběhla v roce 2013, pooperační průběh byl komplikovaný s nutnou revizí pro kortikorezistentní cholestatickou rejekci. Po transplantaci následovala obvyklá kombinovaná imunosupresní terapie (takrolimus a prednison). Stav byl komplikován rozvojem renální insuficience a progredující proteinurie až do obrazu nefrotického syndromu, zřejmě zejména v důsledku toxicity léčby takrolimem.

Při zavedené kombinované imunosupresní léčbě zahrnující 20 mg prednisonu nastala nutnost zvýšení dávek inzulínu, a to na dávky prandiálního (Humulin R) 16-16-16 IU a detemiru (Levemir) 16 jednotek ráno. Pacientka byla na zavedené terapii kompenzována pouze uspokojivě, hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) se pohybovaly mezi 70–75 mmol/mol. Pacientka vykazovala velmi dobrou spolupráci na léčbě a dodržovala dietní režim. Opakovaně byla edukována v diabetické dietě se zaměřením na počítání výměnných jednotek sacharidů. Pacientka také dodržovala doporučenou pravidelnou fyzickou aktivitu (cvičení na rotopedu, pravidelně chodila na procházky v délce dvou až tří kilometrů, sama se rozhodla i pro nordic walking). Dařilo se jí dodržovat úplný zákaz alkoholu i denní doporučenou energetickou limitaci.

Přes uvedenou dobrou spolupráci mírně narostla hmotnost na 83 kg (výška 170 cm, BMI 28,71 kg/m²), proto bylo v roce 2015 přistoupeno k nutriční reedukaci, úplnému vypuštění svačin a změně humánního inzulínu na inzulínový analog lispro 100 U/ml (IL 100) v dávkování 20-20-20 U a mírnému navýšení dávky bazálního inzulínu detemir na 20 jednotek. Pacientka preferovala jako aplikační místo inzulínu břicho, vzhledem k poměrně rozsáhlé jizvě po provedené transplantaci jater málo střídala na omezené ploše místa vpichu inzulínu, což vedlo k rozvoji lipodystrofických změn podkoží břicha. Ale i po provedené změně na IL 100 byly hodnoty postprandiální glykemie po obědě a večeři neuspokojivé – mezi 11 a 13 mmol/l, pacientka také udávala nepříjemný pocit v podkoží při aplikaci

prandiální dávky IL 100. Tělesná hmotnost zůstávala stejná kolem 83 kg.

V roce 2016 a 2017 byly hodnoty HbA_{1c} mezi 65–70 mmol/mol, glykemie zejména po obědě a večeři stále vysoké – až 12 mmol/l. V listopadu 2017 bylo přistoupeno ke změně na koncentrovanější prandiální analog – IL 200, navýšeno dávkování na 24-24-24 U, dávka bazálního inzulínu zachována. Byla provedena reedukace aplikace inzulínu zaměřená na důsledné střídání místa vpichu, vysvětlen benefit šetření podkoží při aplikaci menšího objemu tekutiny u IL 200 ve srovnání s IL 100.

Při kontrole po třech měsících od zahájení terapie IL 200 bylo patrné zlepšení kompenzace s výrazným poklesem glykemie po obědě i po večeři na hodnoty kolem 7–9 mmol/l, HbA_{1c} klesl na 61 mmol/mol, hmotnost mírně vzrostla na 84,5 kg, BMI 29,24 kg/m². Při kontrolách moče pacientka významně méně často pozorovala glykosurii než dříve, nárůst váhy zřejmě souvisel i s poklesem glykosurie při zlepšení postprandiálních glykemií. Pacientka přiznala, že dříve inzulín IL 100 na oběd a večeři někdy neaplikovala pro nepříjemnou bolestivou aplikaci, na zavedené terapii IL 200 byla již aplikace inzulínu ale dle pacientky výrazně příjemnější, tedy dávky inzulínu již nevynechávala. Pacientka také příznivě hodnotila (a bylo objektivně i patrné) mírné zlepšení lipodystrofických změn na břiše. Toto zlepšení nebylo ale naším metrickým měřením verifikováno, neměli jsme k dispozici rozsah lipodystrofických změn před zahájením léčby IL 200.

Při kontrole na počátku dubna 2018 dále klesla hodnota HbA_{1c} na 58 mmol/mol a postprandiální glykemie se daří držet do 7–8 mmol/l, tělesná hmotnost dále mírně vzrostla na 85,1 kg, BMI 29,44 kg/m². Velmi důležitý fakt představuje skutečnost, že zlepšení kompenzace diabetu nebylo provázáno nárůstem počtu hypoglykemií, pacientka mívá pouze hraniční lehké hypoglykemie zejména ráno nalačno, což může souviset i se zavedenou léčbou kortikosteroidy u pacientky po transplantaci jater.

Závěr

Uvedená kazuistika potvrzuje význam nabídnuté změny jako motivace ke zlepšení spolupráce pacienta na inzulínové léčbě, koncentrovaný prandiální inzulínový analog zde pomohl zlepšit pravidelnost v aplikaci inzulínu, eliminovat vynechávání dávek inzulínu pro nepříjemnost vlastní aplikace, což je v literatuře často citovaný problém. Pravidelností aplikace inzulínu a celkovým zlepšením spolupráce u této pacientky po zahájení léčby inzulínem lispro 200 U/ml se podařilo vyřešit dřívější neuspokojivou kontrolu postprandiální glykemie po obědě a večeři u pacientky po transplantaci jater. Koncentrované inzulíny tak mohou představovat novou cestu ke zlepšení spolupráce u pacientů s potřebou aplikace vyšších dávek prandiálního inzulínu.

Literatura

- Butler, A. E., Janson, J., Bonner-Weir, S. et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52, 1: 102–110, 2003.

2. Rahier, J., Guiot, Y., Goebbels, R. M. et al. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10, Supl. 4: 32–42, 2008.
3. Ovalle, F. Clinical approach to the patient with diabetes mellitus and very high insulin requirements. *Diabetes Res Clin Pract* 90, 3: 231–242, 2010.
4. GfK's 2012 US and Western Europe diabetes patient studies. GfK Roper, 2012.
5. Svačina, Š. Komu může být koncentrovaný prandiální inzulin prospěšný? *Interní Med* 17, 2: 91–92, 2015.
6. Segal, A. R., El Sayed, N. Are you ready for more insulin concentrations? *J Diabetes Sci Technol* 9, 2: 331–338, 2015.
7. Wang, T., Conrad, K. A., van Brunt, K., Rees, T. M. Attributes influencing insulin pen preference among caregivers and patients with diabetes who

require greater than 20 units of mealtime insulin. *J Diabetes Sci Technol* 10, 4: 923–931, 2016.

MUDr. Petr Žák
2. interní klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53
656 91 Brno
e-mail: petr.zak@fnusa.cz



Anotace

Příručka pro chlapy diabetiky aneb o sexu, otcovství a dalších důležitých věcech...

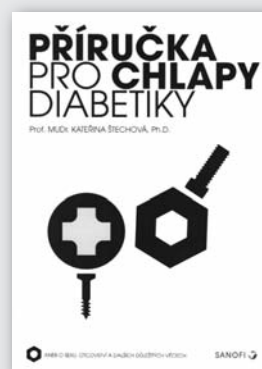
Kateřina Štechová

Na toto téma je třeba s pacienty hovořit, protože sexualita k našemu životu prostě patří a spokojený sexuální život (a samozřejmě možnost mít zdravého potomka) jsou jedny z nejdůležitějších determinant celkové životní spokojenosti, píše ve svém úvodním slově autorka publikace, zkušená diabetoložka, ale i spisovatelka profesorka Kateřina Štechová.

A protože, jak sama píše, nesnáší cukrovku a rozhodně jí nehodlá nic darovat, rozhodla se pomoci mužům i s problémy, které přináší cukrovka v intimní oblasti, a o kterých se ne každému snadno mluví. Pomoc tak nabízí vlastně nejen pacientům, ale i jejich lékařům, kterým dává do ruky účinnou pomůcku, jak o problematice hovořit. A možná dokonce i záminku, proč o ní hovořit, protože takových, kteří se na sexuální problémy spojené s cukrovkou sami nezeptají, je dost a dost.

Za podpory projektu STK pro chlapy a společnosti sanofi-aventis vznikla nejen velmi zajímavá a unikátní publikace, ale i naprosto neuvěřitelně krásná knížka, na které je radost nechat spočinout oko. Musím se přiznat, že jsem na sympoziu sanofi-aventis v Luhačovicích, kde byla kniha poprvé představena odborné veřejnosti, také lačně natáhl ruku pro jeden výtisk. Pánové, až uvidíte ty nádherné staré stroje, které ilustrují text, budete vědět, o čem mluvím...

Když s kluky lomcují hormony. Atributy mužské sexuální atraktivitu aneb hledá se supermuž. Konečně je čas na sex. Když jdou na mužského léta. Když se něco pokazí... Tak zní názvy klíčových kapitol. Nepochybuji, že mezi diabetiky půjde kniha na dračku. To nás přeci zajímá všechny...



sanofi-aventis, Praha, 2018, 64 stran, A5

Abasaglar (rekombinantní inzulin glargin) – užití v klinické praxi



Lenka Dohnalová

Diabetologické centrum, Interní oddělení, Nemocnice České Budějovice

Souhrn

Kazuistika popisuje 63letou pacientku s diabetes mellitus (DM) 2. typu, diagnostikovaným v roce 2000. Vedle diabetu byla pacientka léčena pro hypertenzi i dyslipidemii. Stav klientky byl v květnu 2016 komplikován akutním infarktem myokardu (IM). Strategie terapie diabetu byla dle odborných doporučení. Léčba byla zahájena metforminem, který byl postupně navyšován do dávky 3 000 mg/den. I přes tuto maximální terapii se nepodařilo pacientku přivést k cílovým hodnotám kompenzace. V roce 2015 byl přidán k metforminu sitagliptin (Januvia) 100 mg 1x denně. V květnu 2016 po IM byla snížena dávka metforminu na 1 700 mg, ponechán sitagliptin a přidán bazální analog – inzulin glargin (Abasaglar) v dávce 20 jednotek ve 21 hod. Dávka glarginu byla postupně natitrována na 40 jednotek za den. V současné době je dávka bazálního analoga (Abasaglar) 28 jednotek. Změna terapie přinesla pacientce zlepšení kompenzace i zvýšení motivace k léčbě.

Summary

The use of Abasaglar (recombinant insulin glargine) in clinical practice

The case report describes a 63-year-old patient with type 2 diabetes mellitus diagnosed in 2000. Apart from diabetes, the patient also suffers from hypertension and dyslipidemia. In May 2016, she had an acute heart attack. The treatment followed the regular recommendations. It began with metformin, whose doses were continually increased up to the maximum dose of 3 000 mg/day. In spite of the high doses, the patient did not reach the target values. In 2015, she started taking sitagliptin (Januvia) a 100 mg once a day as well. In May 2016, after the heart attack, the dose of metformin was reduced to 1 700 mg, sitagliptin kept being used, and basal insulin (Abasaglar) started to be applied (20 U/day). The insulin regime was intensified to reach 40 U/day. At the moment, the basal insulin dose is 28 U/day. The change has not only improved the patient's compensation but has also led to a better behaviour motivation.

Dohnalová, L. Abasaglar (rekombinantní inzulin glargin) – užití v klinické praxi. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 35–36, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- intenzifikace léčby
- glargin
- Abasaglar

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- intensification of treatment
- glargine
- Abasaglar

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je progresivní onemocnění, které vyžaduje individualizovanou terapii a včasnou intenzifikaci léčby, abychom dosahovali cílených parametrů kompenzace, neboť jen dobrá kompenzace zaručeně vede k prevenci výskytu mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací.

Kazuistika

Kazuistika se týká 63leté pacientky, které byl DM 2. typu diagnostikován v roce 2000 (ve 45 letech věku). Je léčena také pro hypertenzi a dyslipidemii. Léčba diabetu byla zahájena metforminem, který byl postupně navyšován do maximální dávky 3 000 mg/den. V roce 2015 byl přidán DPP-4 inhibitor (sitagliptin) 100 mg 1x denně. Kompenzace byla relativně uspokojivá s HbA_{1c} 59 mmol/mol. V květnu 2016 pacientka prodělala akutní IM a za hospitalizace byla převedena na inzulinovou terapii v režimu IIR. Pacientka po dimisi odmítla aplikovat tento režim. Byl zvolen kompromisní postup – aplikace bazálního analoga glargin (Abasaglar) v kombinaci s perorálními anti-diabetiky. Dávka metforminu byla snížena na 1 700 mg, sitagliptin v terapii ponechán. Dávka glarginu se pohybovala v rozmezí 20–30 jednotek za den ve 21 hod. Během roku 2017 se pacientka cítila dobře, neměla hypoglykemie, kterých se nejvíce obávala, tělesná hmotnost poklesla o 4 kg (BMI 26,5 kg/m²). Poslední hodnota HbA_{1c} v listopadu 2017 byla 54 mmol/mol. Dávka glarginu v současnosti (leden 2018) činí 28 jednotek. Stav pacientky je zlepšen jak po stránce fyzické, tak i po stránce psychické. Tato současná terapie zlepšila kvalitu jejího života.

Závěr

Přínosem léčby bazálním analogem (rekombinantním inzulinem glargin – Abasaglar) v aplikaci 1x denně ve večerních hodinách bylo zlepšení kompenzace diabetu, bez výskytu hypoglykemií. U klientky jsme dosáhli zlepšení compliance i adherence k léčbě její celoživotní choroby.

Literatura

1. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2011.
2. Škrha, J. et al. Diabetologie. Praha: Galén, 2009.
3. Adamíková, A. Humalog 200 U/ml v léčbě pacientky s dlouhotrvajícím diabetem 1. typu. Kazuistiky v diabetologii 15, 2: 25–26, 2017.
4. Staněk, L., Marková, M. Strašák hypoglykemie zahnán po nasazení rekombinantního inzulinu glargin – Abasaglar. Kazuistiky v diabetologii 15, 1: 25–27, 2017.

MUDr. Lenka Dohnalová
Diabetologické centrum
Interní oddělení
Nemocnice České Budějovice a.s.
B. Němcové 54
370 01 České Budějovice



Anotace

Ako dlhšie žiť a pomalšie starnúť

Linda Buková, Peter Galajda, Marián Mokáň

Kapesní průvodce inteligentního pacienta po jeho vlastním osudu, tak by se dal (v odkazu na známou knihu Pavla Tigrida) parafrázovat obsah nové knihy MUDr. Lindy Bukové, PhD. a spoluautorů. Kniha je určena laikům a věnuje se základnímu pohledu na rizikové faktory civilizačních nemocí, tedy všechna hlediska životního stylu, včetně racionální stravy, pohybu a kouření. Autorka v souladu s názvem probírá praktické aspekty této problematiky a odpovídá zvědavému (a nutno říci i inteligentnímu, protože tato kniha rozhodně není pro ty jednodušší z nás) čtenáři na jeho otázky. Jaký je optimální poměr tuků ve stravě? Má kultura stolování souvislost se vznikem obezity? Proč je důležité měřit si objem pasu?

Autorka nenařizuje, ale radí pacientům, jak se vhodným životním stylem vyhnout civilizačním onemocněním, případně – pokud už nějaké potíže s kořeny v životosprávě mají – jak upravit svůj životní styl. Nutno vyzdvihnout, že jde o rady vysoce fundované, odborně argumentované a vždy dobře podložené zdroji, i to, že nejsou předkládány jako jediná pravá cesta, ale jako soubor podložených zkušeností.

Kniha není motivační brožurou. Předpokládá, že ji otvírá člověk, který se chce něco dozvědět o zdravém životním stylu a sám se sebou něco udělat. Pro takového čtenáře může být tato publikace nedocenitelným pomocníkem nabitým užitečnými informacemi, fakty a radami.



Quick Print, Martin, 2018, ISBN 978-80-972594-2-4, 1. vydání, 143 stran, váz.

Použití moderních krycích materiálů s lipido-koloidní vrstvou (TLC) v lokální léčbě chronického neuroischemického defektu u pacienta s diabetes mellitus 2. typu



Johana Venerová

Podiatrická ambulance, Diabetologické centrum, Interní klinika, 1. LF UK
a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Souhrn

V kazuistice popisujeme komplexní léčbu chronického neuroischemického defektu planty u pacienta s diabetem. K hojení rány byly použity moderní materiály vlhkého hojení obsahující kontaktní lipido-koloidní vrstvu (TLC). Během pěti měsíců došlo ke zhojení defektu. Podle vývoje rány jsme k léčbě postupně zvolili tři různé terapeutické krytí: 1) krytí s lipido-koloidní vrstvou (TLC) + s obsahem polyakrylátových vláken UrgoClean, 2) krytí s lipido-koloidní vrstvou s obsahem stříbra (TLC-Ag) + s obsahem polyakrylátových vláken UrgoClean Ag, 3) krytí s lipido-koloidní vrstvou obohacenou o sacharózu octasulfát (TLC-NOSF) UrgoStart. Tyto nové materiály jsme zvolili pro selhání předchozích léčebných postupů, pro antimikrobiální účinnost a pro jednoduchou a pohodlnou aplikaci materiálu, výhodnou při převazu prováděném samotným pacientem.

Summary

The use of modern therapeutic dressings with lipido-colloid layer (TLC) in local treatment of chronic plantar neuro-ischemic ulcer in patient with diabetes mellitus

In this case study we describe a complex therapy of chronic plantar neuro-ischemic ulcer in patient with diabetes mellitus. Modern dressings of moist therapy containing lipido-colloid layer (TLC) were used for wound healing. The ulcer has healed within 5 month of treatment. According to the development of the wound healing we applied three different dressings: 1) dressing with lipido-colloid layer (TLC) + with content of polyacrylate poly-absorbent fibres UrgoClean, 2) dressing with lipido-colloid layer containing silver (TLC-Ag) + with content of polyacrylate poly-absorbent fibres UrgoClean Ag, 3) dressing with lipido-colloid layer containing sucrose octasulfate (TLC-NOCF) UrgoStart. These new dressings have been chosen because of previous treatment failure, for antimicrobial efficacy, and simple and convenient application, especially favourable when the dressing is applied by the patient himself.

Venerová, J. Použití moderních krycích materiálů s lipido-koloidní vrstvou (TLC) v lokální léčbě chronického neuroischemického defektu u pacienta s diabetes mellitus 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 37–40, 2018.

Klíčová slova

- syndrom diabetické nohy
- neuroischemický defekt
- komplexní léčba
- krycí materiál obsahující polyakrylátová absorpční vlákna s lipido-koloidní vrstvou (TLC)

Keywords

- diabetic foot syndrome
- neuroischemic defect
- complex treatment
- wound dressing containing polyacrylate absorption fibres with lipido-colloid layer (TLC)

Úvod

Syndrom diabetické nohy (SDN) je častá a závažná komplikace diabetu, která významně snižuje kvalitu života pacientů a ohrožuje je amputací končetiny. Roční incidence ulcerací na nohou u diabetiků (tj. počet nově vzniklých případů v daném roce) se celosvětově udává 2,2 %, ¹ kumulativní riziko syndromu diabetické nohy během svého života má 19 % až 34 % pacientů s diabetem, ² což v ČR představuje přibližně 300 000 diabetiků. Diabetické defekty jsou hlavní příčina amputace ¹ a rekurence

diabetické ulcerace po zhojení je vysoká, do tří let dochází k recidivě až v 60 %. ²

Diabetická ulcerace nohy nejčastěji vzniká působením opakovaného zvýšeného plantárního tlaku či třecích sil v terénu porušené citlivosti nohou při diabetické neuropatii a při ischemické chorobě s nedostatečným prokrvením dolních končetin. Hojení defektu je často komplikováno rozvojem infekce.

Z pohledu pacienta vede dlouhá léčba ulcerace k významnému omezení aktivity, a tím ke snížení kvality života. Dlou-

hodobá obava z amputace končetiny může při tom vést u pacienta k rozvoji deprese.

Náklady na léčbu diabetických defektů jsou vysoké a se vzrůstajícím počtem diabetiků a bez jednoznačných opatření v primární prevenci, která by vedla ke snížení incidence diabetických ulcerací, lze očekávat jejich další růst.

Aby byla léčba rozvinuté diabetické ulcerace efektivní, musí být vždy včasná a komplexní. Komplexní léčba zahrnuje 1) v praxi často opomíjené odlehčení postižené končetiny, 2) prevenci a léčbu infekce 3) léčbu ischemie, 4) lokální léčbu materiály udržujícími v ráně vlhké prostředí a débridement, 5) uspokojivou kompenzaci diabetu a 6) opakovanou edukaci pacientů v péči o nohy a o vhodné obuvi, jejich dispenzarizaci a protektickou péči. Při opomenutí kterékoliv složky je šance na zhojení malá a důsledkem jsou zbytečné amputace.

Kazuistika

77letý pacient s diabetes mellitus 2. typu, bývalý kuřák, s uspokojivou kompenzací diabetu (HbA_{1c} 54 mmol/mol) byl poprvé vyšetřen na vlastní žádost na podiatrii ÚVN v březnu 2017. S diabetem se léčí od roku 2012, užívá kombinaci PAD, má rozvinuté komplikace mikrovaskulární (neproliferativní retinopatie, diabetická polyneuropatie) a makrovaskulární (ischemická choroba dolních končetin, stav po prodělané ischemické cévní mozkové příhodě). Další zjištěné komorbidit: arteriální hypertenze, AV blok II st. (Wenckebach), stav po implantaci kardiostimulátoru, dyslipidemie, hyperurikemie, chronická autoimunitní tyreoiditida, tinitus, hypakuze. Pacient žije s manželkou, která je omezeně mobilní, musí tedy zajišťovat domácnost.

Od léta 2015 byl sledován v jiné podiatrické ambulanci pro defekt planty pravé dolní končetiny (PDK), který vznikl při poranění nohy na dovolené u moře. Pro stagnaci hojení byl v únoru 2017 odeslán do ÚVN k cévnímu vyšetření, při kterém byla potvrzena ischemická choroba dolních končetin s průkazem významné stenózy až obliterace proximální *arteria tibialis anterior* PDK. Byl tehdy indikován k endovaskulární revaskularizaci.

V březnu 2017 absolvoval digitální subtrahční angiografii a perkutánní transluminární angioplastiku *arteria tibialis anterior* PDK. Podle kontrolního snímku po výkonu došlo pouze k malému zlepšení průtoku do periferie.

Pro snadnou dostupnost z bydliště v blízkosti nemocnice požádal tehdy pacient o dispenzarizaci na podiatrii v ÚVN. Při vstupním vyšetření na podiatrii v březnu 2017 jsme na nohách popsali deformity (kladívkové prsty, bilaterálně *hallux valgus*) a mírný otok 1.–3. prstu pravé nohy. Na plosce PDK jsme popsali dva hluboké defekty, první v oblasti hlavičky II. metatarzu (1x1 cm, Wagner 2) a druhý pod 2. prstem (0,5x0,5 cm, Wagner 2). Spodina obou defektů byla čistá, s fibrinovým lemem a podminovanými okraji, při sondáži bez hmatné kosti na spodině. Hloubka defektů byla 3 cm, se suspekci na komunikaci defektů. Defekty byly bez zánětlivé sekrece a bez zápachu. V okolí defektů byla patrná hyperkeratóza.

Neurothesiometrem jsme potvrdili těžkou neuropatii (PDK necíť 50 V, LDK 45 V). Periferní pulzace byly oboustranně

slabě hmatné, měření kožní teploty nohou prokázalo významný rozdíl s vyšší teplotou vpravo (rozdíl 5,5 °C). Na RTG snímku byly popsány artrotické změny metatarzofalangeálních kloubů, nejvýrazněji u II. metatarzu, kde byla hlavička defigurovaná, ale bez průkazu osteomyelitidy.

Pacientovi jsme doporučili odlehčení PDK pomocí poloboty (měl ji doma z dřívější doby) a dvou podpažních berlí. Pro podezření na možnou komunikaci defektů jsme pacienta odeslali k chirurgickému ošetření. V chirurgické ambulanci byla provedena discize okrajů defektů a během následujících měsíců byl pacient léčen v chirurgické ambulanci.

Na kontrolu na podiatrii se pacient dostavil až v říjnu 2017. Kromě přetrvávajícího defektu pravé planty neměl nové obtíže, byl bez bolesti, bez teploty, při chůzi venku používal obě francouzské hole, doma neodlehčoval, polobotu nenosil pro nefunkční zapínání. Převazy si pacient doma prováděl sám, o nabízenou službu HomeCare zájem neměl.

Tehdy jsme na plosce v oblasti hlavičky II. metatarzu popsali 1,5 cm hluboký defekt o velikosti 1,8x1,3 cm Wagner 2 (obr. 1). Spodina byla částečně žlutě povleklá, granulující, okraje podminované se střední zánětlivou sekrecí z rány, byl patrný mírný zápach z rány. V okolí defektu byla patrná výrazná hyperkeratóza. Rozdíl kožních teplot byl 0,9 °C. Provedli jsme chirurgický débridement, sčěr ze spodiny defektu, oplach roztokem Prontosan. Jako krycí materiál jsme zvolili pěnové absorpční krytí s antimikrobiální úpravou s obsahem stříbra (Biatain Ag). Mikrobiologické vyšetření prokázalo polymikrobiální nález včetně přítomnosti *Staphylococcus aureus*. Osteomyelitidu jsme na kontrolním RTG snímku neprokázali. Přeléčili jsme pacienta desetidenní kúrou antibiotiky podle výsledků mikrobiologického vyšetření (Augmentin 1 g každých 8 hodin p.o.). Převaz rány jsme pacientovi doporučili provádět každý druhý den a podrobně jsme ho o postupu poučili. Ukázali jsme mu, jak správně používat a zapnout polobotu. Doporučili jsme chůzi omezit na minimum a francouzské hole nosit i doma.

Při kontrole za dva týdny byl defekt mírně zmenšený (velikost 1,5x1,3 cm, hloubka 5 mm, Wagner 1, obr. 2), na spodině přetrvávaly zbytky žlutého povlaku, chabá granulace, okraje

Obr. 1: Hluboký neuroischemický defekt plosky PDK s hyperkeratózou v okolí před a po chirurgickém débridementu (trvání defektu více než dva roky, PDK po revaskularizaci pouze s částečným efektem, opakovaně infekce rány)



stále podminované a trvala střední sekrece z rány, tentokrát již bez patrného zápachu.

Vzhledem k dvouletému trvání komplexní léčby včetně chirurgických zákroků, opakované infekci defektu a stagnaci hojení jsme zvolili nové terapeutické krytí tvořené polyakrylátovými absorpčními vlákny s kontaktní lipido-koloidní vrstvou s obsahem stříbra (UrgoClean Ag).

Obr. 2: Kontrola za dva týdny, defekt před a po chirurgickém débridementu, zahájena léčba UrgoClean Ag



Na kontrole za dva týdny jsme zjistili zmenšení defektu (0,8x0,9 cm, hloubka 2 mm, Wagner 1, obr. 3), spodina defektu byla čistá s patrnými živými granulacemi, již bez známek infekce v ráně. Proto jsme zvolili stejné krytí, ale bez obsahu stříbra (UrgoClean).

Obr. 3: Kontrola za čtyři týdny, defekt před a po chirurgickém débridementu, k lokální léčbě byl použit UrgoClean



V lednu 2018 se stav pacienta zkomplikoval atakou erysipelu PDK s nutností celkové léčby antibiotiky na spádovém dermatologickém pracovišti. Při kontrole jsme pozorovali hojení defektu (velikost 0,7x0,5 cm, hloubka 0,1 cm, Wagner 1, obr. 4), v klinickém obraze dominoval erytém bérce PDK. Lokální léčbu defektu jsme pro probíhající hojení neměnili.

Obr. 4: Kontrola za šest týdnů, defekt před a po chirurgickém débridementu



Na kontrolu za měsíc v únoru 2018 se pacient dostavil v nové preventivní obuvi pro diabetiky. Opět jsme konstatovali zmenšení defektu (velikost 0,4x0,3 cm, hloubka 0,1 cm, Wagner 1, obr. 5), spodina defektu granulovala, v okolí byla patrná mírná hyperkeratóza.

Obr. 5: Kontrola za deset týdnů, defekt před a po chirurgickém débridementu, k lokální léčbě byl použit UrgoStart



K podpoře další granulace a epitelizace rány jsme zvolili terapeutický obvaz s lipido-koloidní vrstvou obohacenou o nano-oligosacharidový faktor (TLC-NOSF) (UrgoStart), který inhibuje aktivitu tkáňových metaloproteináz na spodině chronického defektu, a tím zrychluje hojení. Zkrácení léčby neuroischemické diabetické ulcerace při použití tohoto inovativního krytí prokázala nedávno zveřejněná randomizovaná klinická studie Explorer.³

Defekt se definitivně uzavřel v březnu 2018. V místě původního defektu zůstává mírná hyperkeratóza (obr. 6). Pacientovi jsme doporučili doplnit preventivní obuv individuální ortopedickou vložkou vyrobenou na míru s odlehčením v místě zhojené ulcerace.

Obr. 6: Kontrola za dvacet týdnů, defekt je kompletně zhojený



Diskuse

Kazuistika popisuje komplexní podiatrickou léčbu a úspěšné zhojení chronického stagnujícího neuroischemického defektu planty u polymorbidního pacienta s diabetes mellitus v průběhu pěti měsíců. Při stagnaci hojení defektu je třeba zjistit příčinu. To znamená zhodnotit kompenzaci diabetu, pátrat po přítomnosti ischemie či infekce v ráně, ověřit adherenci pacienta k odlehčení a zvolit vhodnou lokální léčbu.

Při průkazu ischemie končetiny je nutný pokus o revaskularizaci. Při klinických příznacích infekce v ráně je často nezbytné chirurgické ošetření ulcerace, s použitím antibiotik podle

výsledků mikrobiologického vyšetření a s výběrem vhodného antiseptického krycího materiálu. Při průkazu osteomyelitidy trvá antibiotická léčba minimálně šest týdnů.

Po celou dobu léčení je nutné dostatečné odlehčení končetiny vhodnou odlehčovací pomůckou, a to i doma. Důležitá je opakovaná edukace pacienta o všech aspektech péče o defekt – od převazů po odlehčení a kontrolu druhé nohy. Znalost souvislostí vede často k překvapivému zlepšení spolupráce pacienta a jeho lepší adhezenci k léčbě.

Pro opakované selhání léčby a chronicitu defektu (více než dva roky) jsme k lokální léčbě zvolili sekvenční použití moderních antiseptických obvazů tvořených polyakrylátovými vlákny s kontaktní lipido-koloidní vrstvou (TLC). Lipido-koloidní vrstva tvořená částicemi vazelíny a karboxycelulózy se v ráně mění na gel a udržuje v ní vlhké prostředí. Polyakrylátová vlákna mají absorpční a čistící funkci. Zabraňují maceraci rány a jejího okolí, navazují zbytky odumřelé tkáně a čistí spodinu. Lipido-koloidní vrstva může být obohacena o stříbro (TLC-Ag), které se aktivuje ve vlhkém prostředí a uvolňuje se do rány s antiseptickým účinkem. Ve spojení se sacharózou oktasulfátem (nano-oligosacharidový faktor, TLC-NOSF) inhibuje tkáňové metaloproteázy v ráně a podporuje hojení stimulační proliferace fibroblastů.

Použité primární krytí významně přispělo k rozvolnění povlaků na spodině rány, zabránilo maceraci okolní kůže a nového epitelu a podpořilo postupnou granulaci a epitelizaci defektu. Výhodou nového materiálu s lipido-koloidní vrstvou je dobrá přilnavost a snadná manipulovatelnost, která je výhodná zejména při převazech prováděných samotným pacientem.

Limitujícím faktorem hojení bylo zpočátku nedostatečné odlehčení ulcerace (absence používání poloboty a francouzských holí).

Kazuistika potvrzuje vysoké riziko infekce v průběhu dlouhého hojení defektu, spojené se zvýšenou morbiditou a častou nutností antibiotické léčby. Cílem efektivní podiatrické léčby je tedy dobu hojení defektu maximálně zkrátit.

Dalším úkolem bude zabránit recidivě defektu, zejména snížením plantárního tlaku v místě zhojené ulcerace pomocí individuální vložky, a pravidelnou dispenzarizací v podiatrické ambulanci.

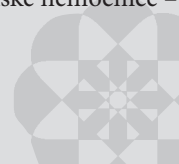
Závěr

Cílem kazuistiky je popsat klinickou zkušenost s lokální léčbou moderními antiseptickými terapeutickými obvazy s lipido-koloidní vrstvou u pacienta s chronickým dva roky nehojícím se neuroischemickým defektem planty. Pravidelný débridement a výběr vhodného terapeutického krytí v průběhu hojení ulcerace jsou nezbytnou součástí komplexní podiatrické léčby diabetické ulcerace.

Literatura

1. Boulton, A. J., Vileikyte, L., Ragnarson-Tennvall, G., Apelqvist, J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 366, 9498: 1719–1724, 2005.
2. Armstrong, D. G., Boulton, A. J., Bus, S. A. Diabetic foot ulcer and their recurrence. *N Engl J Med* 376, 24: 2367–2375, 2017.
3. Edmonds, M., Lázaro-Martínez, J. L., Alfayate-García, J. M. et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6, 3: 186–196, 2018.

MUDr. Johana Venerová
Podiatrická ambulance, Diabetologické centrum
Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice –
Vojenské fakultní nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: johana.venerova@uvn.cz



Neuropatie nebolí, ale zabíjí

Nejnovější aktivity Diabetické asociace



Na tiskové konferenci Diabetické asociace ČR byly představeny nejnovější aktivity věnované projektům prevence a léčby diabetické neuropatie a propagace preventivních a léčebných postupů této pozdní komplikace diabetu mezi odbornou i laickou veřejností.

„Diabetická neuropatie je jednou z nejzákladnějších komplikací diabetu. Její příznaky jsou většinou nenápadné, důsledky hroznivé. Zkracuje život, je příčinou amputací a také řady dalších komplikací,“ vysvětlil novinářům prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc. MBA, prezident Diabetické asociace České republiky a přednosta Interní kliniky 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole.

Diabetická neuropatie (DN) je chronickou komplikací diabetu, kterou lze na základě mezinárodního konsensu definovat jako nezávěrné poškození funkce a struktury periferních somatických nebo autonomních nervů na podkladě metabolicko-vaskulární patofyziologie. Onemocnění je značně heterogenní a postihuje různé části nervového systému, a proto se prezentuje různými klinickými projevy. Podle závažnosti onemocnění jsou přítomné subjektivní a/nebo objektivní příznaky poruchy funkce nervu.



Foto: Mgr. Karel Vízner – GEUM

Prevalence diabetické neuropatie u pacientů s diabetem je udávána v rozmezí 25–90 %. Nicméně počáteční příznaky parestezie, jako jejího projevu, mohou být zdánlivě diskrétní, např. v podobě pocitu studených nohou, který nemusí být pacientem nebo jeho ošetřujícím lékařem dán do souvislosti s diabetem. Diabetologové se denně potýkají s důsledky neuropatie v podobě diabetické nohy, závažných trávicích potíží, nehojících se ran, otoků, inkontinence, erektilní dysfunkce a řady dalších.

Stále nejúčinnějším terapeutickým postupem, resp. jediným zasahujícím patofyziologii vzniku diabetické neuropatie je dobrá kompenzace diabetu. V tomto ohledu je práce diabetologů, resp. antidiabetická léčba zcela zásadní pro prevenci vzniku diabetické neuropatie.

Obr. 1: Prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM a prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA



Foto: Mgr. Karel Vízner – GEUM

Aktuální statistické přehledy, vycházející z dat zdravotních pojišťoven jasně ukazují trend snižování počtu vysokých amputací v důsledku syndromu diabetické nohy v ČR, který je v protikladu s narůstajícím počtem diabetiků (obr. 3). To je jistě nesmírně pozitivní zpráva vypovídající o zlepšování péče o diabetiky u nás.

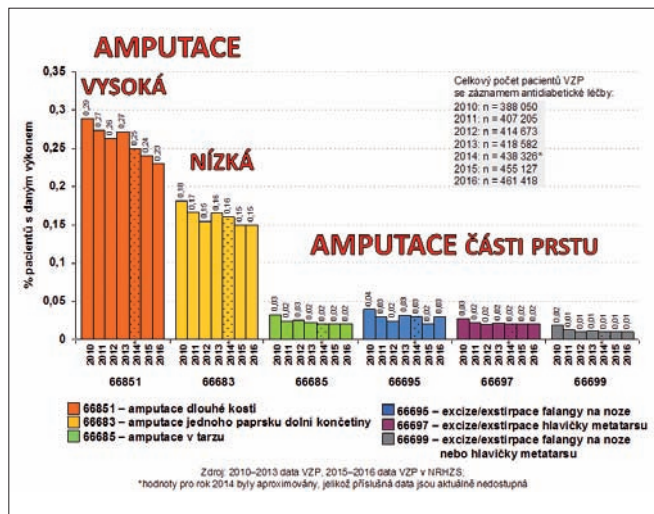
Prof. MUDr. František Saudek, DrSc., přednosta Kliniky diabetologie IKEM, představil nový projekt určený laické veřejnosti. Internetový portál Cukrovka.cz je edukační aktivitou, která pro diabetiky, jejich rodiny a další zájemce z řad laiků přináší ověřené a odborně fundované informace, které mají pomoci lékařům s jednou z nejdůležitějších součástí léčby – odbornou edukací. Užší redakční radu tvoří přední odborníci oboru – prof. Milan Kvapil, prof. Terezie Pelikánová, prof. František Saudek a prof. Richard Česka, kteří reprezentují širší skupinu téměř 20 odborných spolupracovníků různých oborů a specializací. Strukturované informace zahrnují základní vysvětlení choroby, jejích komplikací, dědičnosti, věnují se jak diagnostice, tak i prevenci a léčbě, včetně životosprávy. Diabetik má možnost najít odpovědi na otázky, které jej pálí v jeho konkrétní životní situaci. Vzhledem k zaměření našeho časopisu nemůžeme nepochválit sekci označenou pří-

Obr. 2: JUDr. Václav Letocha, as. MUDr. Pavlína Pithová, Ph.D. a prof. MUDr. František Saudek, DrSc.



Foto: Mgr. Karel Vízner – GEUM

Obr. 3: Chirurgické výkony provedené na diabetické noze u pacientů léčených antidiabetiky v datech VZP v období 2010–2016¹



běhy/fámy, která edukaci přidává také „lidskou tvář“ příběhu „pana Kuličky“.

As. MUDr. Pavlína Piňhová představila nová videa, demonstující průběh vyšetření diabetické neuropatie. Jedno je určeno pro laiky, aby se vyšetření nebáli, druhé pro odborníky s cílem prakticky zobrazit správný postup. Ukazují například, jak správně vyšetřovat přítomnost diabetické senzitivní neuropatie na dolních končetinách pomocí ladičky, užití monofilament, testování citlivosti na chlad a teplo... Video určené laikům představuje také diabetickou obuv a její správné parametry a význam.

Literatura:

1. Kvapil, M. Neuropatie nebolí, ale zabíjí. Prezentace na tiskové konferenci Diabetické asociace ČR, Praha, 12. 4. 2018.
2. Cukrovka.cz (www.cukrovka.cz) [13. 4. 2018]
3. Diabetická neuropatie – plíživý nepřítel. Zpráva z tiskové konference Diabetické asociace ČR, Praha, 12. 4. 2018.

Karel Vízner

Na tiskové konferenci jsme oslovili prezidenta Diabetické asociace profesora MUDr. Milana Kvapila, CSc., MBA a zeptali se na to, co nás na konferenci zaujalo.

Pane profesore, prezentoval jste zajímavá a unikátní data ze zdrojů VZP, resp. i dalších zdravotních pojišťoven. Čím mohou doplnit údaje, které již máme, tedy data z klinických studií, informace ÚZISu a další? Přinášíte něco navíc? Jak odrážejí realitu klinické praxe v ČR?

Klinické studie nám říkají, jak je léčba, kterou používáme, účinná a bezpečná. Pacienti jsou však do klinických studií vybíráni podle přísných kritérií. Tuto skutečnost si začala medicína uvědomovat zejména v posledních letech. Proto se čím dál tím více upírá pozornost na data získaná z reálného světa – z databází či registrů. Mohou nám potvrdit, že léčba a postupy, které používáme, jsou stejně účinné a bezpečné pro celou populaci. Osobně ale považuji za nejdůležitější skutečnost, že v České republice můžeme pomocí analýz dat poskytnutých VZP sledovat trendy v léčbě, incidenci komplikací a mortalitu. Diabetická asociace ČR zadala a zveřejnila řadu důležitých analýz, které prokázaly vysokou úroveň péče o pacienty s diabetem v naší zemi, stejně jako ukázala i možnosti zlepšení. V kódech, kterými je vykazována péče o pacienty zdravotním pojišťovně, jsou obsaženy všechny nejdůležitější informace o nejzávažnějších stádiích komplikací diabetu. Vykázané kódy tedy ukazují, jak se daří naplnit základní smysl léčby diabetu – prevenci komplikací. V současnosti je zakončena první fáze budování Národního diabetologického informačního systému pod správou ÚZIS. Ten obsahuje informace o všech pacientech s diabetem v ČR. Pevně věřím, že se splní mé letité přání – průběžně zveřejňovat informace o kvalitě péče o pacienty s diabetem na webu tak, aby každý mohl vidět, co umíme anebo co bychom mohli zlepšit.

Velmi mne zaujalo edukační video, věnované postupům vyšetření diabetické neuropatie. Bude dostupné lékařům, a to i praktickým a interním, v nějakém otevřeném zdroji, třeba na internetu?

Videa připravila, scénář sepsala, osobně natočila a komentář namluvila as. MUDr. Pavlína Piňhová, Ph.D., vedoucí lékařka podiatrické ambulance a zástupce přednosta naší Interní kliniky. Mám z nich velkou radost. Jsou připraveny dvě verze – vždy pro laickou a odbornou veřejnost. Jistě budou dostupné po finálních úpravách na webu diabetickaasociace.cz, laickém webu cukrovka.cz, na odborných stránkách dm2t.cz a dalších.

Jaké jsou nejbližší plány Diabetické asociace? Kam hodlá asociace napnout své síly v letošním roce?

Pomoc v dotvoření webových stránek www.cukrovka.cz jako referenčního zdroje informací o diabetu pro laiky (redakční rada je zárukou vysoké odbornosti – prof. Pelikánová, prof. Češka, prof. Saudek, prof. Kvapil). Pokračování projektu Horizont ve spolupráci s Revírní bratrskou zdravotní pojišťovnou, který bonifikuje lékaře za kvalitní péči o pacienty s diabetem. Spolupráce s ÚZIS na analýze dat o pacientech s diabetem. A to nejdůležitější – příprava programu speciální edukace pro pacienty s diabetem. No, a jak se říká – a mnoho dalších projektů.



Rostliny s potenciální antidiabetickou aktivitou

4. část



Alice Sychrová

Ústav přírodních léčiv, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno

Souhrn

Fytoterapie má nezastupitelnou roli v léčbě diabetes mellitus (DM) především pro svůj adjuvantní účinek, který může vést ke snížení spotřeby klasických farmak a oddálit nástup pozdních komplikací diabetu. Na trhu je dostupné velké množství fytoterapeutik, která jsou registrována jako léčiva nebo potravní doplňky. Cílem této práce je představit přehled vybraných rostlinných drog s prokázaným podpůrným terapeutickým účinkem se zaměřením na preklinické i klinické studie.

Summary

Plants with the potential anti-diabetic activity – part 4

Phytotherapy has an irreplaceable role in the treatment of diabetes mellitus (DM), mainly because of its adjuvant effect, which can lead to a decrease in the consumption of classic drugs and delay the onset of late complications of diabetes. A large number of phytotherapeutics are available on the market and they are registered as pharmaceuticals or food supplements. The aim of this work is to present an overview of selected herbal drugs with proven supportive therapeutic effect, focusing on preclinical and clinical studies.

Sychrová, A. Rostliny s potenciální antidiabetickou aktivitou – 4. část. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 44–46, 2018.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- fytoterapie
- léčivé rostliny

Keywords

- diabetes mellitus
- phytotherapy
- herbal drugs

Panax ginseng – Ženšen pravý (Araliaceae)

Ženšen je vytrvalá rostlina, typická svou rozvětvenou podzemní částí mrkvovitého tvaru. Přirozeně roste v provinciích na severovýchodě Číny a pěstuje se pro své komplexní působení na lidský organismus. V dnešní době je to jeden z nejznámějších adaptogenů na světě.² Zdá se, že důkazy *in vivo* studií na zvířatech podporují modulaci inzulínové senzitivity a sekrece na základě cholinergních, dopaminergních, adrenergických a nitrátových účinků, které se popisují u ginsenosidů.^{85–87} Při studii na myších byly polypeptidy izolované z kořenů ženšenu injektovány subkutánně v denních dávkách 50 a 100 mg/kg po dobu 7 po sobě následujících dnů. Tato aplikace vedla ke snížení glykemie, zvýšené stimulaci sekrece inzulínu a také zvýšení hodnot jaterního glykogenu.⁸⁸ Bylo provedeno i několik klinických studií hodnotících účinek ženšenu, bohužel převážně na zdravých dobrovolnících. V některých z nich^{89–93}, ale ne ve všech^{94–96} byl zaznamenán klinický efekt na hodnoty glykemie. Účelem jiné randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie bylo zjistit, zda ginsenosidy zlepšují funkce β -buněk pankreatu a inzulínovou citlivost u inzulínrezistentních objektů.



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

Patnácti obézním pacientům s glukózovou intolerancí nebo nově diagnostikovaným DM 2. typu bylo podáváno 8 g/den extraktu z kořenů, ginsenosidu Re 250–500 mg/den nebo placebo po dobu 30 dnů. Ani v jedné ze tří sledovaných skupin nebyly pozorovány změny v inzulínové citlivosti, a navíc nebyly ginsenosidy detekovány v plazmě samostatně ani po léčbě extraktem z kořene (detekční limit 8 ng/ml). Autoři se proto domnívají, že ginsenosid Re je po perorální aplikaci špatně vstřebáván, a proto omezen ve svém terapeutickém efektu.⁹⁷

Phaseolus vulgaris – Fazol obecný (Fabaceae)

Fazol je jednoroční kulturní plodina, rostoucí formou keříčkovou nebo ovíjivou. Tento druh pochází z tropických oblastí Ameriky, dnes se pěstuje celosvětově.² Hypoglykemický efekt perorálně podaných vodných extraktů fazolových lusků byl objeven při pokusech na normoglykemických králících i myších se streptozocinem (STZ) indukovaným diabetem.⁹⁸ Jak extrakt (200 mg/kg), tak kontrolní glibenklamid redukovaly enzymy podílející se na glukoneogenezi.⁹⁹



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

***Salvia officinalis* – Šalvěj lékařská (Lamiaceae)**

Tato silně aromatická rostlina polo-keřovitého vzhledu pochází z oblasti Středozeří a Malé Asie. K léčivým rostlinám patřila již po staletí pro své protizánětlivé, antibakteriální a antivirotické účinky² a také patří mezi rostliny považované za přínosné pro pacienty s DM. Předchozí studie naznačily, že některé její extrakty mají hypoglykemické účinky u normálních a diabetických zvířat. Nejčastěji konzumovanou formou této byliny je čaj. Proto byl 14 dní podáván zdravým potkanům, u nichž došlo k inhibici glukoneogeneze. Také silice získaná ze šalvěje zvyšovala citlivost hepatocytů k inzulínu a inhibovala glukoneogenezi. Celkově tyto výsledky připomínají účinky metforminu.¹⁰⁰ Dvojité zaslepená klinická studie potvrdila snížení cholesterolu a hladiny cukru měřeného dvě hodiny po jídle, bohužel nebyly pozorovány žádné změny glykovaného hemoglobinu a glykemie nalačno.¹⁰¹ Jiná randomizovaná, placebem kontrolovaná studie se zabývala účinkem a bezpečností extraktu z listů (500 mg 3x denně, 3 měsíce) podávaným hyperlipidemickým pacientům s DM 2. typu. Bylo zjištěno, že extrakt snižoval hladiny glukózy nalačno, hodnoty glykovaného hemoglobinu, celkový cholesterol, triglyceridy, LDL-cholesterol a zvyšoval HDL-cholesterol bez negativních vedlejších účinků.¹⁰²



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

potravy při chovu drůbeže.² Látky izolované ze semen a listů kopřivy byly *in vitro* testovány pro svůj potenciální diabetes modulující účinek. Studie naznačují zvýšení sekrece inzulínu stimulací Langerhansových ostrůvků, zvýšení vychytávání a utilizace glukózy svalovými buňkami a také snížení absorpce glukózy tenkým střevem.^{114–116} *In vivo* testy se STZ indukovaným diabetem potkanů potvrdily snížení sérových hladin glukózy.^{117,118}



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

***Vaccinium myrtillus* – Brusnice borůvka (Ericaceae)**

Hustě rozvětvený nízký keřík, rostoucí na acidofilních půdách, používaný jako léčivka. Nositelé antidiabetického účinku jsou pravděpodobně antokyaniny spolu s fenolickými látkami.² Stimulují sekreci inzulínu v β -buňkách pankreatu,¹¹⁹ snižují inzulínovou rezistenci tkání stimulací AMPK v adipocytech, kosterním svalstvu a játrech u myši s diabetem,¹²⁰ působí proti vzniku obezity a v prevenci metabolického syndromu, v játrech blokují glukoneogenezi. Různé fenolické látky interagují s některými enzymy, např. s α -glukosidázami, proteázami, lipázami, a tím ovlivňují vstřebávání živin, což snižuje postprandiální glykémii.¹²¹ Alkoholové extrakty prokázaly zvýšení proliferace β -buněk pankreatu. Jak naznačuje množství preklinických i klinických dat, borůvkové extrakty se uplatňují i v prevenci vzniku komplikací diabetu díky svým antioxidačně, protizánětlivě, antiedematicky, neuro-, hepato- a kardioprotektivně působícím látkám. Extrakty s obsahem 25 % antokyaninů působily cytoprotektivně především u hyperglykemického a hyperlipidemického stavu. Borůvka se proto doporučuje jako podpůrná terapie u diabetické neuropatie, retinopatie, léčbě špatně se hojících ran a diabetické nohy. Borůvka je také potenciálním léčivem užívaným synergicky s některými syntetickými antidiabetiky a hypolipidemiky.^{2,122,123}



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

***Trigonella foenum-graecum* – Pískavice řecké seno (Fabaceae)**

Jedna z nejstarších kulturních plodin, jejíž semena se používají jako koření.² Tato semena, tvořená vlákninou bohatou na galaktomannan, jsou pravděpodobně zodpovědná za antidiabetickou aktivitu. Předpokládaným mechanismem účinku je zpožděné vyprazdňování žaludku a také inhibice vstřebávání sacharidů střevem.¹⁰³ Inzulinotropní vlastnosti a zlepšení glukózové tolerance jsou připisovány aminokyselině 4-hydroxyisoleucinu, která se vyskytuje v pískavici ve vysoké koncentraci okolo 0,55 %. *In vitro* studie indikují, že tato aminokyselina způsobuje přímou stimulaci β -buněk pankreatu.¹⁰⁴ Bylo provedeno i mnoho *in vivo* studií, potvrzujících glukózu snižující efekt vodno-metanolických extraktů ze semen pískavice.^{105–110} Jedna ze studií hodnotila hypoglykemický efekt perorálně podaných semen na psech. Tuku zbavená frakce získaná ze semen snižovala hladiny glukózy v krvi, plazmatického glukagonu a somatostatinu.¹¹¹ Intraperitoneální podání vodného extraktu ze semen způsobilo hypoglykemický efekt, u AXN (alloxan) i STZ diabetických i zdravých myši při minimální efektivní dávce 15 mg/kg, srovnatelný s 1,5 U/kg inzulínu. Při této studii bylo pozorováno i zlepšení hepatálního metabolismu glukózy.^{112,113}



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

Závěr

Fytoterapeutika nabízejí vhodné doplnění konvenční farmakoterapie, s relativně malým množstvím nežádoucích účinků nebo interakcí. Uplatňují se především pro svoji hypolipidemickou, hypoglykemickou, antioxidační a hypotenzní aktivitu a nespornou výhodou této terapie je kombinace několika mechanismů účinků. Ovšem je třeba zohlednit ostatní aktivity obsahových látek obsažených v extraktech a postupovat v terapii co nejvíce individuálně s ohledem na stav pacienta. Aktivita zmiňovaných drog je podpořena mnohými *in vitro* a *in vivo* testy, nicméně ve většině případů chybí informace získané klinickými studiemi. Proto je třeba zaujmout objektivní postoj a nespolehat se pouze na tuto alternativní terapii a vždy ji konzultovat s odborníkem.

***Urtica dioica* – Kopřiva dvoudomá (Urticaceae)**

Vytrvalá dvoudomá bylina, přirozeně se vyskytující na severní polokouli, využívaná jako léčivka nebo jako důležitá součást

Literatura

2. Subramoniam, A. Plants with anti-diabetes mellitus properties. CRC Press, 2016.
85. Radad, K., Gille, G., Liu, L., Rausch, W. D. Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. *J Pharmacol Sci* 100, 3: 175–186, 2006.
86. Vuksan, V., Sievenpiper, J. L., Koo, V. Y. et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160, 7: 1009–1013, 2000.
87. Vuksan, V., Stavro, M. P., Sievenpiper, J. L. et al. Similar postprandial glycaemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23, 9: 1221–1226, 2000.
88. Bnouham, M., Ziyat, A., Mekhfi, H. et al. Medicinal plants with potential antidiabetic activity – A review of ten years of herbal medicine research (1990–2000). *International Journal of Diabetes and Metabolism* 14, 1: 1–25, 2006.
89. Vuksan, V., Sievenpiper, J. L., Koo, V. Y. et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160, 7: 1009–1013, 2000.
90. Vuksan, V., Stavro, M. P., Sievenpiper, J. L. et al. Similar postprandial glycaemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23, 9: 1221–1226, 2000.
91. Sievenpiper, J. L., Sung, M. K., Di Buono, M. et al. Korean red ginseng rootlets decrease acute postprandial glycemia: results from sequential preparation – and dose – finding studies. *J Am Coll Nutr* 25, 2: 100–107, 2006.
92. Reay, J. L., Scholey, A. B., Milne, A. et al. Panax ginseng has no effect on indices of glucose regulation following acute or chronic ingestion in healthy volunteers. *Br J Nutr* 101, 11: 1673–1678, 2009.
93. Reay, J. L., Kennedy, D. O., Scholey, A. B. The glycaemic effects of single doses of Panax ginseng in young healthy volunteers. *Br J Nutr* 96, 4: 639–642, 2006.
94. Reay, J. L., Scholey, A. B., Kennedy, D. O. Panax ginseng (G115) improves aspects of working memory performance and subjective ratings of calmness in healthy young adults. *Hum Psychopharmacol* 25, 6: 462–471, 2010.
95. Vuksan, V., Sung M. K., Sievenpiper, J. L. et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18, 1: 46–56, 2008.
96. de Andrade, E., de Mesquita, A. A., Clarro Jde, A. et al. Study of the efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl* 9, 2: 241–244, 2007.
97. Reeds, D. N., Patterson, B. W., Okunade, A. et al. Ginseng and ginsenoside Re do not improve β -cell function or insulin sensitivity in overweight and obese subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetes care* 34, 5: 1071–1076, 2011.
98. Roman-Ramos, R., Flores-Saenz, J. L., Alarcon-Aguilar, F. J. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J Ethnopharmacol* 48, 1: 25–32, 1995.
99. Pari, L., Venkateswaran, S. Effect of an aqueous extract of *Phaseolus vulgaris* on plasma insulin and hepatic key enzymes of glucose metabolism in experimental diabetes. *Pharmazie* 58, 12: 916–919, 2003.
100. Lima, C. F., Azevedo, M. F., Araujo, R. et al. Metformin-like effect of *Salvia officinalis* (common sage): is it useful in diabetes prevention? *Br J Nutr* 96, 2: 326–333, 2006.
101. Behradmanesh, S., Derees, F., Rafieian-Kopaei, M. Effect of *Salvia officinalis* on diabetic patients. *J Renal Inj Prev* 2, 2: 51–54, 2013.
102. Kianbakht, S., Dabaghian, F. H. Improved glycaemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 21, 5: 441–446, 2013.
103. Madar, Z., Stark, A. H. New legume sources as therapeutic agents. *Br J Nutr* 88, Supl. 3: S287–S292, 2002.
104. Gupta, A., Gupta, R., Lab, B. Effect of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seeds on glycaemic control and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 49: 1057–1061, 2001.
105. Hannan, J. M., Rokeya, B., Faruque, O. et al. Effect of soluble dietary fibre fraction of *Trigonella foenum graecum* on glycaemic, insulinemic, lipidemic and platelet aggregation status of Type 2 diabetic model rats. *J Ethnopharmacol* 88, 1: 73–77, 2003.
106. Khosla, P., Gupta, D. D., Nagpal, R. K. Effect of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) on blood glucose in normal and diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 39, 2: 173–174, 1995.
107. Sharma, R. D., Raghuram, T. C., Rao, N. S. Effect of fenugreek seeds on blood glucose and serum lipids in type I diabetes. *Eur J Clin Nutr* 44, 4: 301–306, 1990.
108. Madar, Z., Abel, R., Samish, S., Arad, J. Glucose-lowering effect of fenugreek in non-insulin dependent diabetics. *Eur J Clin Nutr* 42, 1: 51–54, 1988.
109. Ajabnoor, M. A., Tilmisany, A. K. Effect of *Trigonella foenum graecum* on blood glucose levels in normal and alloxan-diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 22, 1: 45–49, 1988.
110. Ribes, G., Sauvaire, Y., Da Costa, C. et al. Antidiabetic effects of subtractions from fenugreek seeds in diabetic dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 182, 2: 159–166, 1986.
111. Ribes, G., Sauvaire, Y., Baccou, J. C. et al. Effects of fenugreek seeds on endocrine pancreatic secretions in dogs. *Ann Nutr Metab* 28, 1: 37–43, 1984.
112. Vijayakumar, M. V., Bhat, M. K. Hypoglycemic effect of a novel dialysed fenugreek seeds extract is sustainable and is mediated, in part, by the activation of hepatic enzymes. *Phytother Res* 22, 4: 500–505, 2008.
113. Vijayakumar, M. V., Singh, S., Chhipa, R. R., Bhat, M. K. The hypoglycaemic activity of fenugreek seed extract is mediated through the stimulation of an insulin signalling pathway. *Br J Pharmacol* 146, 1: 41–48, 2005.
114. Domola, M. S., Vu, V., Robson-Doucette, C. A. et al. Insulin mimetics in *Urtica dioica*: structural and computational analyses of *Urtica dioica* extracts. *Phytother Res* 24, Supl. 2: S175–S182, 2010.
115. Farzami, B., Ahmadvand, D., Vardasbi S. et al. Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 89, 1: 47–53, 2003.
116. Bnouham, M., Merhfourt, F. Z., Ziyat, A. et al. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia* 74, 7–8: 677–681, 2003.
117. Golalipour, M. J., Khor, V. The protective activity of *Urtica dioica* leaves on blood glucose concentration and β -cells in streptozotocin-diabetic rats. *Pak J Biol Sci* 10, 8: 1200–1204, 2007.
118. Swanston-Flatt, S. K., Day, C., Flatt, P. R. et al. Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetes Res* 10, 2: 69–73, 1989.
119. Jayaprakasam, B., Vareed S. K., Olson, L. K., Nair, M. G. Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits. *J Agric Food Chem* 53, 1: 28–31, 2005.
120. Takikawa, M., Inoue, S., Horio, F., Tsuda, T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J Nutr* 140, 3: 527–533, 2010.
121. McDougall, G. J., Kulkarni, N. N., Stewart, D. Current developments on the inhibitory effects of berry polyphenols on digestive enzymes. *Biofactors* 34, 1: 73–80, 2008.
122. Chu, W., Cheung, S. C. M., Lau, R. A. W., Benzie, I. F. F. Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.). In: Benzie, I. F. F., Wachtel-Galor, S. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, 2011.
123. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Vaccinium myrtillus* L., fructus recens. (online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal/_Herbal_monograph/2015/12/WC500198374.pdf) [cit. 30. 9. 2017]

PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D.
Ústav přírodních léčiv
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Palackého tř. 1
612 42 Brno

Úskalí režimových opatření u diabetu



Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Hlavatá, K. Úskalí režimových opatření u diabetu. Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 48–50, 2018.

Úprava stravovacích a pohybových zvyklostí je základním pilířem v prevenci i léčbě diabetu 2. typu. Bez nich často nelze dosáhnout uspokojivé kompenzace diabetu ani s nejmodernějšími léky včetně inzulínu.

Velmi zjednodušeně lze říct, že diabetická dieta se v ničem zásadním neliší od racionální stravy, nicméně řada diabetiků se potýká s dodržováním i základních doporučení. Příčinou může být, že buď nevědí, čím se mají řídit nebo fakt, že je k dodržování doporučení nic nenutí, jelikož cukrovka dlouhou dobu nebolí. Prvním projevem cukrovky bývají často až její komplikace, například infarkt myokardu nebo snížená funkce ledvin, a to je již okamžik, kdy je na prevenci komplikací pozdě.

Hlavním cílem léčby diabetu 2. typu je vedle zlepšení hodnot krevního cukru redukce hmotnosti u obézních diabetiků a zejména snížení kardiovaskulárních rizik vyplývajících z cukrovky.

Které mýty provázejí diabetickou dietu?

„Musím zhubnout, čeká mě ale jen hlad a nemastná-neslaná strava“

Energetický příjem by měl zajistit vyrovnanou energetickou bilanci, což znamená, že příjem energie by měl být v rovnováze s jejím výdejem. U osob s BMI nad 25 kg/m² je žádoucí snížit energetický příjem průměrně o 2 000–2 500 kJ denně, což zajistí úbytek hmotnosti 0,5–1 kg týdně. Diabetická dieta je v mnoha ohledech totožná s principy redukční diety, rozhodně nejde o hladovění nebo stravu s omezeným výběrem potravin. Naopak, správně sestavená diabetická dieta v sobě spojuje požadavky na redukci/udržení tělesné hmotnosti, je antisklerotická, nutričně vyvážená a chuťově atraktivní. Ve své podstatě nejde o dietu, ale způsob života. Energetického deficitu 2 000–2 500 kJ lze dosáhnout překvapivě snadno, stačí např. vynechat pití slazených nápojů, vyměnit trvanlivé salámy za kvalitní šunku, nesníst celou čokoládu, ale spokojit se s několika kostičkami atp.

„Tuk jako tuk“

Tuky mají hradit 30 % (horní hranice příjmu tuků je < 35 % z celkové energie) celkového energetického příjmu, čemuž při příjmu 7 700 kJ odpovídá 60 g tuku. Vedle absolutního množství tuků je důležité hledět na zastoupení mastných kyselin. V praxi je stěžejní omezení příjmu nasycených a transmastných kyselin, které zvyšují hladinu cholesterolu a přispívají ke kardiovaskulárním onemocněním. U transmastných kyselin je zvažován i nepříznivý vliv na rozvoj diabetu.

Nasycené mastné kyseliny (hlavním zástupcem je kyselina palmitová, staerová a myristová): < 7 % z celkového příjmu energie, v ideálním případě co nejnižší příjem. Zdroje: máslo,

sádlo, kokosový, palmový tuk, palmojádrový tuk a potraviny obsahující uvedené tuky (tučné maso, mléčné výrobky, oplatky, sušenky, zmrzliny).

Problematické je, že řada potravin určených pro diabetiky (např. oplatky nebo sušenky) jsou sice označeny „dia“, ale obsahují nevhodné tuky s převahou nasycených mastných kyselin. Šťastné není ani použití fruktózy namísto sacharózy. Fruktóza sice neklade takové nároky na vylučování inzulínu, nicméně v nadbytku vede k vzestupu triacylglycerolů a přispívá k rozvoji metabolického syndromu.

Jak snížit příjem nasycených mastných kyselin?

- Nahradit tučné maso masem libovým, rybami, drůbežím a králičím masem, omezit konzumaci tvrdých salámů, paštik, uzeniny nahradit libovou šunkou.
- Smetanové mléčné výrobky a plnotučné mléko nahradit mlékem polotučným, vybírat si mléčné výrobky do 3 % tuku, upřednostňovat čerstvé sýry a tvrdé sýry s nižším podílem tuku.
- Vyhybat se fast foodu, polotovarům a smaženým pokrmům.
- Tučné cukrovinky s obsahem palmojádrového, kokosového a palmového oleje nahradit neplněnými celozrnnými sušenkami, müsli tyčinkami a ořechovými tyčinkami bez polev.
- Máslo a sádlo nahradit rostlinnými oleji, celkově šetřit s tukem při tepelné úpravě.

Mononenasyčené mastné kyseliny (hlavním zástupcem je kyselina olejová): převažující podíl v celkovém příjmu tuků. Zdroje: řepkový, olivový olej, avokádo. Tuky s převahou mononenasyčených mastných kyselin se hodí i na tepelnou úpravu pokrmů, jsou totiž relativně tepelně stabilní.

Polynenasycené mastné kyseliny: přibližně 10 % z celkového příjmu energie. Dělí se na mastné kyseliny řady n-3 (kyselina alfa-linolenová, kyselina eikosapentaenová – EPA, kyselina dokosahexaenová – DHA) a řady n-6 (kyselina linolová, kyselina gama-linolenová). Tyto mastné kyseliny patří mezi esenciální (nepostradatelné), protože tělo člověka je neumí vytvořit. Zdroje: ryby, ořechy, především vlašské, semena, především lněná, chia semínka, kapusta, zeleně zbarvená zelenina. Příznivý vliv na hladinu cholesterolu mají především n-3 mastné kyseliny, jejich nejbohatším zdrojem jsou mořské ryby, které by měly být konzumovány alespoň 2x týdně. Příjem n-3 mastných kyselin (EPA/DHA) ve formě suplement se však jeví jako neúčinný.

„Hlavně nejíst to pečivo“

Příjem sacharidů má být omezen, nicméně jejich úplné vynechávání je nevhodné. Zaměřit se pouze na příjem sacharidů je

krátkozraké, vytvoření vyváženého jídelníčku vyžaduje přece jen více komplexní pohled. Sacharidy slouží jako zdroj energie, představují nejbohatší zdroj vlákniny a poskytují i řadu vitaminů a minerálních látek. Preferovány by měly být celozrnné obiloviny a výrobky z nich, jelikož vedle škrobu dodávají tělu i zmíněnou vlákninu, bílkoviny, vitaminy a minerální látky. Sytívatost celozrnných obilovin je díky obsaženým bílkovinám a vláknině vyšší. Značný nutriční přínos mají ovesné vločky, které jsou bohaté na tzv. beta-glukany, patřící mezi rozpustnou vlákninu. Jejich pozitivní vliv spočívá ve snižování LDL-cholesterolu a podpoře imunitních funkcí organismu.

„Nesladím, nejím sladkosti, ale tu colu si dám rád“

Slazené nápoje představují skrytý zdroj cukru a tím pádem i energie. U slazených nápojů bylo studiem prokázáno, že přispívají ke vzniku obezity. Nemusí se vyloženě jednat o slazené limonády, poměrně značné množství cukru obsahují i ochucené minerální vody. U colových nápojů se přidružuje i nepříznivý vliv kyseliny fosforečné.

„Když mám chuť na sladké, vezmu si ovoce“

O zdravotním přínosu ovoce nelze pochybovat, nicméně nic se nesmí přehánět. Současná móda domácích fresh džusů a smoothie si podmanila i nejstarší spoluobčany a všichni vesele pijí litry ovocné šťávy s vědomím, co pro sebe nedělají zdravého. Příčina vzestupu hmotnosti a hladin krevních tuků se pak jeví jako nevysvětlitelná, vždyť se přece „tak snažím“. Takže když smoothie, tak raději zeleninové nebo v kombinaci zelenina-ovoce a současně je třeba snížit dávku ovoce v průběhu dne. Pokud si diabetik připraví smoothie z jednoho pomeranče a jablka, měl by vědět, že má denní dávku ovoce vyčerpanou.

„Měřit si tlak a cukr, nejsem přece hypochondr“

Pravidelné měření glykemie, krevního tlaku a zápis jídelníčku by měl být pro každého diabetika samozřejmostí. Selfmonitoring představuje pro pacienta i ošetřujícího lékaře zpětnou vazbu a kontrolu, zda je postup léčby správný. U pacientů nelze opomenout ani faktor motivační – mám dobré hodnoty, to, co dělám, má smysl, budu v tom pokračovat.

Velmi důležitý, leč opomíjený je zápis jídelníčku, který by měl pacient nosit na každou návštěvu u diabetologa. Z něj mnohdy vyplyne příčina, proč nejsou glykemie uspokojivé nebo proč se nedaří redukovat hmotnost. Úpravou stravovacích zvyklostí se lze často vyhnout zbytečně vysokým dávkám inzulínu.

„Jak správně jíst, to ví přece každý“

Aby doporučení padla na úrodnou půdu, musí být pacient seznámen se základními pojmy ve výživě. Těžko zlepšit skladbu jídelníčku například ve smyslu snížení příjmu nasycených mastných kyselin, když netuší, co je mastná kyselina, natož kde ji najde. Vzhledem k omezeným časovým možnostem lékařů se jako ideální jeví odeslat diabetika na konzultaci k nutričnímu terapeutovi. Pokud není k dispozici nutriční terapeut, pomohou alespoň odkazy na vhodné webové stránky zabývající se výživou s odbornou zárukou (www.vimcojim.cz, www.stob.cz, www.diab.cz, www.diabetickaasociace.cz, www.diastyl.cz).



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

„Co platilo před dvaceti lety, je aktuální stále“

Důvod, proč mnohdy doporučení nefungují, nemusí spočívat pouze v neukázněnosti pacienta, důvodem může být i nesprávně vedená edukace založená na zastaralých informacích. Obézní diabetik bez terapie inzulínem opravdu nepotřebuje druhé večeře a není nutné pojídat ke každému jídlu kus pečiva. Stejně tak je chybou nechávat bez povšimnutí uzneniny v jídelníčku, ale peskovat za jogurt ke svačině, byť je pravda, že obsahuje cukr v podobě laktózy. Výživová doporučení se stejně tak jako ostatní oblasti medicíny vyvíjejí a je více než žádoucí sledovat nové trendy a uzpůsobit jim i předkládaná doporučení.

„Bílkoviny? Vždyť jich jím dost“

Na bílkoviny se velmi často zapomíná, není jim věnována žádoucí pozornost a pacienti mnohdy ani neví, kde je hledat. Bílkoviny přitom napomáhají redukcii hmotnosti, jelikož ze všech hlavních živin mají nevyšší sytívatost a také zvyšují postprandiální výdej energie. V kombinaci se sacharidovými potravinami příznivě ovlivňují glykemickou odpověď organismu.

„Vitaminy mi dodají multivitaminové přípravky“

Diabetes je spojen se zvýšenou oxidační zátěží, což vyžaduje především zvýšený příjem antioxidačně působících látek (vitamin A, C, E, selen, zinek). Řešení by se mohlo zdát jednoduché – užívat požadované vitaminy a minerální látky ve formě suplement. Nicméně studie sledující jejich projektivní účinek žádný příznivý vliv neukázaly, základem má být pestrá strava se zvýšeným zastoupením potravin obsahujících zmíněné antioxidanty. Vedle antioxidantů se svažuje i protektivní působení vápníku a vitamínu D.

„Pohyb by byla moje smrt“

Pohybová aktivita příznivě ovlivňuje řadu rizikových faktorů, které jsou dávány do souvislosti s nemocemi srdce a cév. Především dochází ke snížení krevního tlaku, zlepšení spektra krevních tuků (snižuje se hladina triacylglycerolů a stoupá hladina prospěšného HDL-cholesterolu), zvyšuje se citlivost tkání vůči působení inzulínu a dochází k poklesu glykemie, což celkově vede ke zlepšení kompenzace cukrovky. Díky pravidelnému cvičení se snižuje i množství podávaného inzulínu nebo PAD (perorálních antidiabetik). Pohyb přináší profit i obézním diabetikům, protože díky pohybu dochází k úbytku převážně tu-

Tab. 1: Vhodné zdroje bílkovin

skupina potravin	zástupci potravin
maso a uzeniny, ryby	maso krůtí, kuřecí, králičí, libové maso hovězí, vepřové, šunka s vysokým podílem masa, ryby mořské i sladkovodní, sardinky nebo tuňák ve vlastní šťávě/v tomatě
sýry	tvrdé sýry do 30 % tuku, sýry čerstvé, Lučina linie, Hermelín figura, Stříbrňák, sýr Cottage, Ricotta, Olomoucké tvarůžky, mozzarella light
tvaroh	tvaroh měkký nízkotučný a polotučný, tvaroh na strouhání, Olešnický tvaroh
mléčné výrobky	mléko polotučné, zakysané mléčné výrobky (kefir, podmáslí), neochucené jogurty do 3 % tuku, skyr, řecký jogurt
vejce	přednostně bílky, Šmakoun
luštěniny	všechny druhy luštěnin (fazole, čočka, cizrna, hrách, sója)
ořechy a semena	přednostně mandle, vlašské ořechy, lněné semínko, semena dýně; vždy ořechy a semena nepražená, nesolená
rostlinné bílkoviny	výrobky ze sóji (tofu, tempeh), celozrnné obiloviny a výrobky z ní, quinoa, pohanka, houby

kové tkáně, a ne potřebné aktivní svalové hmoty. Studie také prokazují, že osoby s abdominálním typem obezity hubnou díky cvičení především v těchto partiích.

Cvičení zabraňuje vzniku energetické úspornosti a zvýšený energetický výdej přetrvává ještě několik hodin po skončení cvičení. U osob, které jsou adaptované na nízký energetický příjem, je cvičení jedinou možností, jak zredukovat hmotnost. Pohybová aktivita také krátkodobě snižuje chuť k jídlu a omezuje chuť na tučná jídla. Pravidelným pohybem dochází ke zlepšení fyzické zdatnosti a pohybových dovedností. Nezanedbatelný je i vliv na psychiku. Pravidelná pohybová aktivita především potlačuje depresi a úzkost.

Optimální frekvence cvičení je 3–4x týdně po dobu 45 min. Současné poznatky udávají, že stejně příznivého účinku je možné dosáhnout i při cvičení 2x nebo vícekrát denně po dobu 10–15 minut. Před cvičením se vyplatí neopomenout zařadit krátké cvičení o nízké intenzitě a protáhnout se strečinkovou formou. Strečink a důkladné vydýchání by mělo cvičení uzavírat.

„Necvičím, protože se bojím hypoglykemie“

Hypoglykemické stavy během cvičení se týkají především diabetiků 1. typu. Diabetici 2. typu nebývají při cvičení hypoglykemií ohroženi, protože jejich hlavním problémem je inzulinová rezistence. Přesto by si měl i diabetik 2. typu pravidelně měřit glykemie před a po cvičení, v případě potřeby i během výkonu. Riziko hypoglykemie není pouze během cvičení, ale přetrvává až 16 hodin po ukončení cvičení. Zde je opět namístě zdůraznit význam selfmonitoringu. Léčba hypoglykemie spočívá v podání rychle vstřebatelných sacharidů (cukry, kam patří mono a disacharidy). Cukry slouží k překlenutí akutní hypoglykemie, následně je nutné podat komplexní sacharidy, nejlépe s nižším glykemickým indexem (celozrnné pečivo, celozrnný chléb, celozrnná sušenka, těstoviny apod.), z nichž se energie uvolňuje postupně a hladina krevního cukru se stabilizuje. Prevencí hypoglykemie je vedle selfmonitoringu i pravidelný příjem sacharidů v průběhu cvičení. Obecně se doporučuje doplnit 20–30 g sacharidů před zátěží a dále přijímat 15–20 g sacharidů každou hodinu fyzické aktivity.

Nebezpečná může být i hyperglykemie. Pokud si diabetik před cvičením naměří glykemií 15 mmol/l a současně zjistí ke-

tonurii, neměl by vůbec cvičit. Pokud není ketonurie přítomna, je možné cvičit, ale za častého selfmonitoringu glykemií. Pokud je před cvičením glykemie 5,5 mmol/l, je nutné pamatovat na možné riziko rozvoje hypoglykemie.

Ukázka nevhodně sestaveného diabetického jídelníčku (vysoký příjem tuků s převahou nasycených mastných kyselin, nízký příjem vlákniny, nízký příjem bílkovin)

Snídaně: krajíc chleba (60 g), máslo (10 g), salám vysočina (30 g)
Přesnídávka: jablko
Oběd: rizoto s vepřovým masem (300 g)
Svačina: bílá káva, DIA sušenky (50 g)
Večeře: kaiserka tmavá (50 g), párek (100 g), rajče (80 g)
Večeře II: pomeranč

Ukázka správně sestaveného diabetického jídelníčku s optimálním zastoupením bílkovin, vlákniny a vyváženým poměrem mastných kyselin

Snídaně: krajíc žitného chleba (60 g), Cottage sýr (100 g), ředkvičky (100 g)
Přesnídávka: ananas (150 g), mandle (30 g)
Oběd: ryba (220 g) na zelenině (200 g), olivový olej (10 g), rýže natural (100 g)
Svačina: nízkotučné kefirové mléko (200 ml), maliny (50 g)
Večeře: celozrnná tortilla (50 g) s mexickými fazolemi a rajčaty (200 g), hlávkový salát (150 g)

PhDr. Karolína Hlavatá, Ph.D.
OB klinika, Praha
e-mail: karolina.hlavata@gmail.com



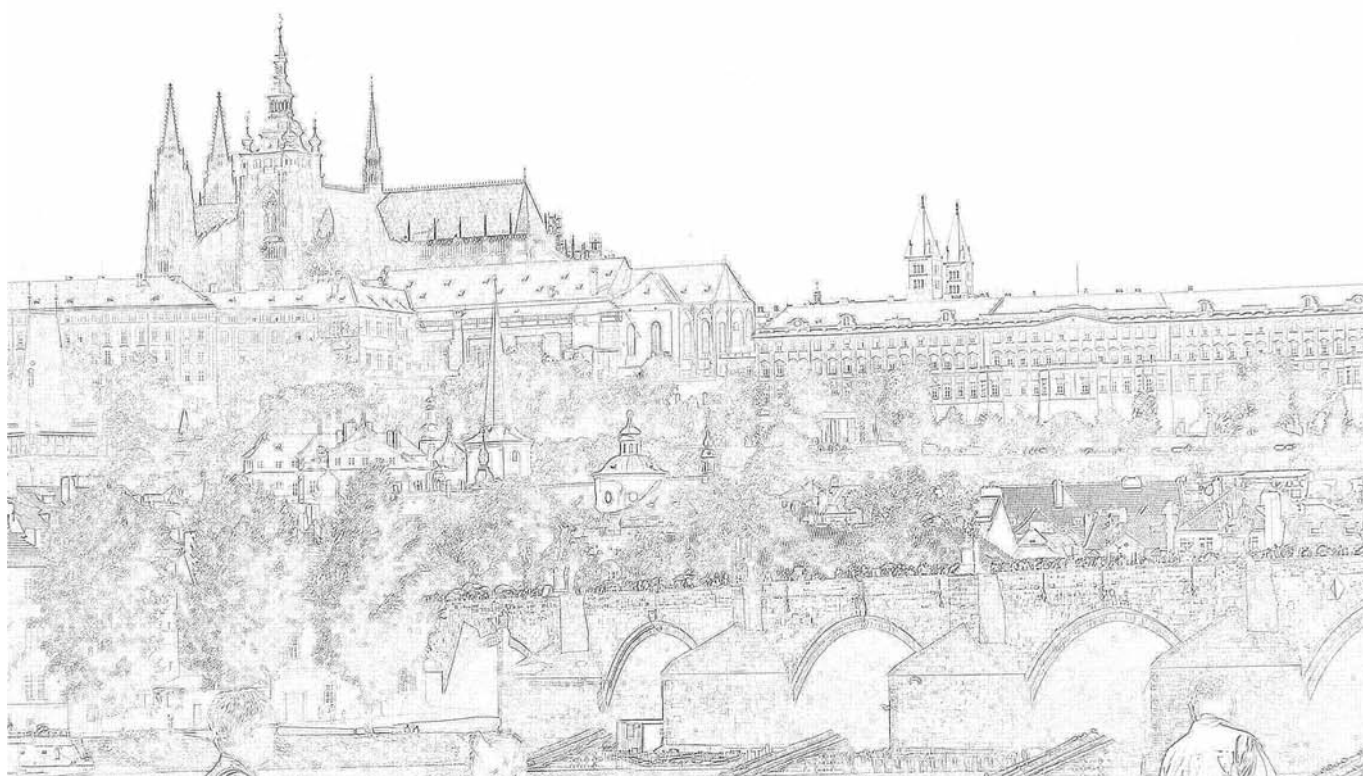
4th Congress of the European Society for Vascular Medicine

Prague, Czech Republic
March 18–20

43rd Czech Angiology Days 2018

Prague, Czech Republic
March 18–20

Výběr abstrakt s diabetologickou problematikou



(kompletní sborník je k dispozici v časopise Kazuistiky v angiologii 1/2018)

Does obstructive sleep apnoea syndrome play a key role in the prognosis of the diabetic foot?

Fejfarová V.¹, Klementová M.¹, Polák J.³, Bém R.¹,
Dubský M.¹, Jirkovská A.¹, Wosková V.¹, Němcová A.¹,
Pyšná A.¹, Vrátná E.², Křížová M.¹, Lánská V.¹

¹Diabetes Centre, Institute for Clinical and Experimental
Medicine, Prague, Czech Republic

²Department of Clinical Rehabilitation, Institute for Clinical and
Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

³3rd Medical Faculty, Charles University, University Hospital
Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic

Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is often associated with cardiovascular diseases and due to a chronic intermittent hypoxia also with insulin resistance. The OSAS is frequently present in patients with diabetes mellitus, but the real data of its incidence and clinical impact on patients with DF are still missing.

The **aim** of our study was to assess in patients with DF and subjectively describe sleep abnormalities the occurrence of OSAS and its association with macrovascular complications and prognosis of DF.

Methods: Into our study, we included into our study 38 patients with DF who were treated in our outpatient foot clinic (January 2016 – March 2016), completed screening questionnaires (Berlin and STOP-Bang questionnaires for OSAS detection and Epworth sleeping scale – ESS for excessive daytime sleepiness), sleep disability questionnaires, underwent anthropometric examinations and ApneaLink screening (detected Apnoea Hypopnoea Index – AHI – patients with OSAS have AHI ≥ 5 , severe OSAS AHI ≥ 30). Patients were divided according to AHI into 2 groups – group A (OSAS positive) and group B (OSAS negative). During the follow-up period (6–9 months and 12–15 months) macrovascular complications (cardiovascular disease – in 23.4%, stroke – in 14.9% and PAD – in 55.3% of patients), microcirculation status (assessed by transcutaneous oxygen tension – TcPO₂) and DF healing (including ulcer size, amputations, etc.) were evaluated.

Results: OSAS was detected in 79% of studied patients (30/38 – group A), of whom 30% had the severe form of OSAS (9/30). There was found a borderline significance of higher incidence of PAD (50% vs. 25%; $p=0.18$) and lower values of TcPO₂ (38.7 ± 12.9 vs. 50.8 ± 10.8 mmHg; $p=0.14$) with higher frequency of patients with TcPO₂ below 40 mmHg (50% vs. 12.5%; $p=0.096$) in group A compared to group B. Patients from group A had significantly larger defects ($p=0.03$) as at the begging of this study, as after 6–9 months ($p=0.002$ and $p=0.001$) and 12–15 months ($p=0.001$ and $p=0.0009$). The presence of OSAS had no impact on the DF prognosis including DF worsening (23% after 6–9 months and 43% after 12–15 months in group A vs. 25% and 25% in group B; NS) in study groups. The subanalysis showed that patients with severe OSAS were significantly older ($p=0.03$), had more sleep abnormalities

($p=0.01$), larger DF ulcers at the end of the study ($p=0.08$ and $p=0.08$) and higher occurrence of new DF ulcers during the follow-up period ($p=0.09$). The AHI significantly correlated with validated screening questionnaires results ($p=0.014$).

Conclusion: The incidence of OSAS is probably higher in patients with DF compared to general diabetic population. Patients with OSAS had higher incidence of PAD and lower TcPO₂ values that could negatively influence as the ulcer sizes as DF healing. The screening tests significantly correlated with AHI. Therefore, OSAS screening should be performed especially in patients with DF, PAD and lower TcPO₂.

Supported by VZ 00023001.

Post-exercise TcPO₂ in the detection of latent peripheral arterial disease in patients with diabetic foot

Fejfarová V.¹, Matuška J.², Venerová J.³, Piňhová P.⁴,
Flekač M.⁵, Jetmar V.⁶, Roztočil K.⁷, Lánská V.¹

¹Diabetes Centre, Institute for Clinical and Experimental
Medicine, Prague, Czech Republic

²MATMED, Vascular Outpatient Department, Hodonín, Czech
Republic

³Medical Department of the 1st Faculty of Medicine and Military
University Hospital, Prague, Czech Republic

⁴2nd Faculty of Medicine, Charles University, University Hospital
Motol, Prague, Czech Republic

⁵1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech
Republic

⁶Vascular Centre, Vítkovice Hospital, Ostrava, Czech Republic

⁷Department of Transplant Surgery, Institute for Clinical and
Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

One of the most serious late diabetic complication is the diabetic foot (DF). An integral part of DF therapy is as the detection and solution of infectious complications and adequate off-loading as a screening for the peripheral arterial disease (PAD) and resolution of the vascular abnormalities. We usually use several non-invasive measurements for the detection of PAD including ABI, where we often meet with the presence of mediocalcinosis. TBI mostly cannot be detected due to technical reasons, so we mainly focus on the transcutaneous oxygen measurement (TcPO₂) evaluating the status of microcirculation. This examination is recommended in patients suffering from DF since the TcPO₂ values are corresponding with the probability of DF ulcer healing. However, based on our experiences, not all TcPO₂ values fully correspond to the microcirculation status, moreover, TcPO₂ values could be influenced by many factors. Therefore, new options refining the detection of PAD, predominantly of latent form, are searched for.

We initiated a multicentre trial with TcPO₂ measurement supplemented by a stress physical activity test (lower limb elevation and rhythmic exercise). The TcPO₂ values before, during

and after stress test and their Δ (the baseline TcPO₂ number – the lowest TcPO₂ number detected during stress test) were evaluated during this study. These results are further correlated with the arterial flows found in the magistral arteries supplying the investigated angiosome. So far, we included 14 patients with diabetes mellitus and/or DF (mean age 64.8±14.9 years, diabetes duration 18.3±11.1 years, HbA_{1c} 60.6±22.4 mmol/mol, creatinine levels 87.3±36.2 µmol/L) into our study. These patients were divided into two groups according to the arterial supply – group with triphasic flows in the relevant angiosome (group T; n=8) and group with monophasic or undetected flows (group M; n=6). No significant difference was detected in their basal characteristics. There was found during the stress test a significant decrease of absolute TcPO₂ values (20.5±14.3 vs. 35.5±5.3, p=0.05) in contrast to basal values (39.8±5.9 vs. 43.4±6 mmHg; NS) as a significant difference of Δ TcPO₂ (19.3±10.2 vs. 7.9±3.9; p=0.04) in the group M compared to the group T.

In conclusion, stress physical activity tests supplementing TcPO₂ measurements could potentiate the detection of latent forms of PAD in patients with diabetes and/or diabetic foot where the presence of PAD is not often clinically fully expressed.

Supported by the project 00023001 (IKEM, Prague, Czech Republic).

Therapeutic role of adipose-derived stem cells in diabetic foot ulcer

Gadelkarim M.^{1,2*}, Abushouk A. I.^{2,3,4*}, Al Safadi A. M.⁵

¹Faculty of Medicine, Alexandria University, Alexandria, Egypt

²Medical Research Group of Egypt, Cairo, Egypt

³Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt

⁴NovaMed Medical Research Association, Cairo, Egypt

⁵Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria

**Both authors contributed equally*

With the increasing global prevalence of diabetes mellitus, a significant rise in the number of patients suffering from non-healing wounds is expected. The current treatments for non-healing wounds include debridement of necrotic tissue, revascularization surgery, mechanical offloading, foot care education, mechanical compression, and limb elevation. However, these treatments are often insufficient to ensure satisfactory wound healing. One therapeutic strategy that has been identified, as particularly promising, utilizes adipose-derived stem cells (ADSCs). These cells have the capacity to differentiate into multiple cell lineages and are considered an alternative source to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. They can be easily extracted from the adipose tissue and are capable of in-vitro expansion. Through our review, we aimed to provide an overview of the experimental basis, the scientific background, and advances in the delivery of ADSCs for treating non-healing diabetic wounds. The reviewed studies showed

that ADSCs can enhance diabetic wound healing through increasing epithelialization and granulation tissue formation, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects, and release of angiogenic cytokines.

Comparison of the ankle brachial index with clinical symptoms of lower extremity arterial disease in diabetics – tentative results

Homza M.^{1,2}, Machaczka O.^{3,4}

¹Department of Internal Cardiology Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

²Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital in Ostrava, Ostrava, Czech Republic

³Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁴Centre for Epidemiological Research, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

Ankle brachial index is a simple non-invasive technique that is primarily used for screening or diagnosis of lower extremity arterial disease (LEAD). The classic manifestation of this disease is intermittent claudication, which, however, is accompanied by atypical symptoms or completely asymptomatic in most patients at the early stage. LEAD occurs to a greater extent, with a worse prognosis, proceeds faster and develops earlier in diabetics. Additionally, in diabetics may be decreased the sensitivity of ABI due to diabetic neuropathy and presence of medial artery calcification. In the Czech Republic, this method is included in the recommendation for dispensarization of type 2 diabetics.

The main objective of this ongoing study is to compare ABI methods with proven clinical symptoms of LEAD in diabetics, especially anamnestic intermittent claudication.

So far, ABI has been measured on 50 limbs in 25 diabetics (type 2). Patients with proven LEAD diagnosis by duplex sonography (DUS) were selected to this group. ABI was measured using the two most commonly used methods (oscillometric and Doppler). For Doppler ABI, different methods were used to calculate the final value, which differed at the site of measurement of systolic pressure on the ankle (*dorsalis pedis* or *tibialis posterior artery*) and at the value of the systolic pressure of the lower limb given to the numerator of the formula for calculating ABI (higher value from two ankle measurements – HAP method, lower value – LAP method). The data thus obtained was compared with clinical signs and intermittent claudication.

From tentative results, we generally see low agreement ABI with clinical status and subjective symptoms. From the evaluated ABI methods, a significant dependence between the occurrence of subjectively stated intermittent claudication and ABI measurement results was found in oscillometric methods. Other methods of ABI do not show significant dependence.

The meaning of basic non-invasive methodologies for the diagnosis of lower extremity arterial disease in diabetics – ankle brachial index, duplex ultrasound

Homza M.^{1,2}, Machaczka O.^{3,4}

¹Department of Internal Cardiology Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

²Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital in Ostrava, Ostrava, Czech Republic

³Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁴Centre for Epidemiological Research, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

Lower extremity arterial disease (LEAD) is characterized by the presence of ischemia in stenotic or obliterating peripheral artery disease. LEAD occurs to a greater extent, with a worse prognosis, proceeds faster and develops earlier in diabetics. In the initial period of LEAD, the risk of developing cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke) is significantly increased.

The basic non-invasive investigative method is the measurement of ankle brachial index (ABI). It is used for both screening and diagnosis purposes. In the Czech Republic, this method is included in the recommendation for the dispensarization of type 2 diabetics. However, in diabetics may be decreased the sensitivity due to diabetic neuropathy or medial artery calcification.

In our ongoing study comparing the ABI with Duplex Sonography DUS (as an investigational standard) in diabetics, we see a low agreement between these two methods. So far, ABI was measured at 50 lower extremities in 25 type 2 diabetics using the two most commonly used methods (oscillometric and Doppler) and an DUS of the arteries of these limbs was performed. The statistically significant difference between the different ABI methods is observed. The highest agreement with DUS (not even 50 % and can be interpreted as weak) is observed in the Doppler ABI. Specifically, it is a method of calculating, which gives to the numerator a lower value of systolic pressure from two measuring points on the ankle (LAP method). Conversely, low agreement is monitored by the oscillometric method. The highest sensitivity is observed in the LAP method and the highest specificity in the oscillometric method. We also generally observed low agreement of ABI with clinical status and subjective symptoms, especially anamnestic claudication.

In this respect, the use of the ABI in diabetics may seem problematic. Neither the so-called "toe-brachial index", which is recommended in this case, may not reflect actual status, in comparison with DUS.

Comparison of the ankle brachial index with ultrasonographic examination of the lower limb arteries in diabetics with a proven lower extremity arterial disease – tentative results

Machaczka O.^{1,2}, Homza M.^{3,4}, Janoutová J.^{1,5}, Janout V.^{1,5}

¹Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

²Centre for Epidemiological Research, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

³Department of Internal Cardiology Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital in Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁵Faculty of Health Sciences, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

Ankle brachial index is a non-invasive technique that is especially used to determine lower extremity arterial disease (LEAD). However, in diabetics may be decreased the sensitivity due to diabetic neuropathy and presence of medial artery calcification. In the Czech Republic, this method is included in the recommendation for dispensarization of type 2 diabetics.

The main objective of this ongoing study is to evaluate the validity of the ABI methods in diabetic patients with established LEAD as compared to duplex sonography (DUS) as a gold standard of investigation.

ABI was measured at 50 lower extremities in 25 type 2 diabetics using the two most commonly used methods (oscillometric and Doppler) and an DUS of the arteries of these limbs was performed. For Doppler ABI, different methods were used to calculate the final value, which differed at the site of measurement of systolic pressure on the ankle (*dorsalis pedis* or *tibialis posterior artery*) and at the value of the systolic pressure of the lower limb given to the numerator of the formula for calculating ABI (higher value from two ankle measurements – HAP method, lower value – LAP method). The data was compared to each other, to the oscillometric method and then to the DUS method.

The statistically significant difference between the oscillometric and Doppler method of ABI was found in the evaluated group. When comparing the different methods of ABI with the DUS method, it was found that the highest agreement was achieved with the LAP method. This agreement was, however, not even 50% and according to the kappa index can be interpreted as borderline, rather weak. The highest sensitivity was found in the LAP method and the highest specificity in the oscillometric method. In this respect, the use of the ABI method in diabetics may seem problematic.

Multidisciplinary therapeutic approach as a modulator of the course of peripheral arterial disease of the lower limbs and sensorimotor polyneuropathy among the patients suffering from diabetes mellitus

Nikolic M.¹, Markovic D.¹, Hinić S.²

¹Department of Angiology, CHC Bezanijska kosa, Belgrade University, Serbia

²Department of Cardiology, CHC Bezanijska kosa, Belgrade University, Serbia

Judging by the epidemiological predictions, vascular diseases which include peripheral arterial disease of the lower limbs-PAD, will be responsible for 19 millions of death among the world population in 2020. Statistics say that 74 billion euros, by year, will be spent for the therapy of patients with vascular diseases in European community.

Observed from an epidemiological point of view, over the last decade, in developed countries, there is a tendency of significant increase in the prevalence of diabetes mellitus (DM), reaching 4–6%, which means that today, over 250 million people in the world suffer from DM. Considering that 40–60% of all patients suffering from DM have diabetic polyneuropathy (DPN), we can conclude that today, about 150 million people in the world suffer from DPN.

Accordingly, this study had two objectives:

1. To examine the impact of the application of physical procedures and physical activity on the course of PAD and DPN among the patients suffering from DM.
2. To examine the significance of the correlation between the course of PAD and DPN among the patients suffering from DM.

The conducted study was descriptively-correlating. The sample included 45 patients with diagnosis of PAD and DM (with DPN). Patients were randomly divided into two groups that differed in applied treatment protocol. Patients of the first group were treated with: medicaments therapy, physical activity and physical procedures, while among patients of the second group neither physical procedures or activities were applied. EMNG examination was also performed before and after implementation of mentioned therapeutical protocols.

The results of this study indicate the existence of a high statistically significant impact of the application of physical therapy (physical procedures and physical activity) on the regression of the course of PAD and DPN among the patients suffering from DM, as well as the existence of a statistically significant correlation of the course of these two pathological entities among the patients suffering from DM.

The general conclusion of this study could be that physical therapy, which necessarily should involve both: physical acti-

vity and physical procedures, should be the integral part of the therapeutic algorithm, which is used in the treatment of patients suffering from both, PAD and DPN.

Influence of insulin resistance and hyperinsulinism on heart rate variability, myocardial strain and arterial stiffness

Novo S., Manno G., Cangemi S., Evola S., Evola V., Novo G.

Chair and post-graduate School of Cardiovascular Disease, Division of Cardiology with ICCU, Haemodynamic, Electrophysiology, Interventional Cardiology and Cardiovascular Rehabilitation, Centre for the Early Diagnosis of Preclinical and Multifocal Atherosclerosis and for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease and Reference Regional Centre for the Diagnosis and Care of Heart Failure and Treatment of Pulmonary Hypertension, University Hospital Paolo Giaccone, University of Palermo, Italy

Background and aim: Metabolic Syndrome (MetS) is a cluster of Risk Factors (RFs) that recognize as main cause the insulin resistance and the hyperinsulinism.

The aim of our study was: 1) to search a possible correlation between insulin resistance and heart rate variability; 2) to evaluate if patients with insulin resistance, but without diabetes, present a reduction of cardiac global longitudinal strain, a parameter useful to identify the risk of developing cardiomyopathy; 3) to study a possible relationship between insulin resistance and arterial stiffness.

Methods: We studied 127 asymptomatic patients (61±11.4 years) with cardiovascular RFs. All patients underwent: coronary angiography; 24 hours ECG Holter monitoring useful to detect heart rate variability (SDANN, SDNN index and RMSDDN); echocardiogram, with the evaluation of Global Longitudinal Strain (GLS); Doppler ultrasound of carotid arteries, with the evaluation of pulse wave velocity (PWV) and laboratory tests. Exclusion criteria were: coronary arteries disease detected by angiography, diabetes (fasting glucose greater than 126 mg/dl or treatment with insulin or oral hypoglycemic agents), and creatinine above 1.5 mg/dl, atrial fibrillation or malignant arrhythmias, left ventricular hypertrophy, valvular heart disease, ejection fraction below 50%. The presence of insulin resistance was assessed by using the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR).

Results: Patients were divided into two groups based on the value of HOMA-IR of 2.5. In patient with higher levels of HOMA-IR (>2.5) we observed: heart rate variability (SDANN and SDNN index) significantly reduced (91,6±22,5 vs. 116,1±25,32, p=0.001 and 70,9±12,52 vs. 85±21,13, p=0.004); global longitudinal strain (GLS) significantly reduced (-17,75±2,35% vs. -20±1,95%, p=0.001) and an increased vascular stiffness, evaluated as pulse wave velocity (PWV) (8,54±2,25 m/s vs. 6,89±1,29 m/s; p=0.001).

Conclusions: Insulin resistance is associated with subclinical myocardial alterations, measured as reduction of heart rate variability, reduction of global longitudinal strain, and vascular disease, evaluated as increased arterial stiffness. Our results underline the importance of studying ventricular-arterial coupling, in the perspective of preventive and therapeutic interventions, which should be synergic on both fronts.

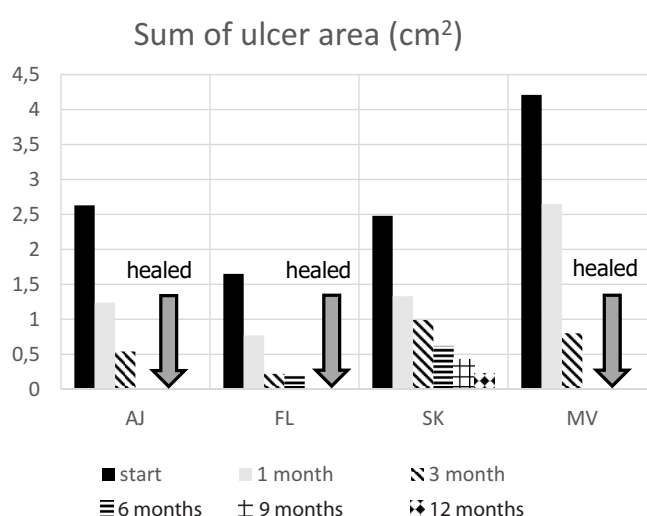
Diabetic neuroischemic foot and rheopheretic treatment – pilot study

Piřhová P., Vítová L., Piřha J.

Department of Internal Medicine, University Hospital Motol, Charles University, Prague, Czech Republic

Introduction: Diabetic foot syndrome is a debilitating condition that increases risk of leg amputation. In case of non-optional ischemia, we tend to find another method how to help to improve tissue viability and heal the ulceration. We tried to test whether the rheopheretic procedures could help to heal diabetic neuroischemic ulcerations. Rhepheresis means double plasma filtration, the high-molecular-weight particles as fibrinogen, LDL cholesterol, alpha 2 macroglobulin and IgM are removed. Improving the blood viscosity is followed by improvement of the endothelial function and better microcirculation. Unfortunately, we have only low evidence about efficacy of this treatment in diabetic neuroischemic ulcerations.

Methods: Four type 2 diabetic patients (2 men and 2 women) with diabetic neuroischemic ulcerations underwent series of rheopheretic treatment (3–4 applications until fibrinogen level dropped below 1.5 g/l). We examined peripheral circulation



parameters (toe-brachial index, TcPO₂ level), plasmatic levels of high molecular particles and size of the ulcerations before and after treatment, after 1, 2, 3, 6, 9 and 12 months.

Results: We observed significantly decreased plasmatic levels of high molecular particles in all patients after rheopheretic treatment. We also observed improvement in parameters of peripheral circulation during first 3 months but most important finding was acceleration of healing of long-lasting non-healing ulcerations. At start 4 patients had 11 non-healing long-lasting ulceration (mean duration of ulceration was 15 months). First patient was completely healed at 6th-month-visit, second in 9th-month-visit and third in 12th-month-visit. Only 1 ulceration in 1 patient persists after 1 year of follow-up.

Conclusion: According to the first observation we hope that rheopheretic treatment could be very helpful in "non-optional" patients with non-healing neuroischemic diabetic ulcerations.

Cena doc. Aloise Kopeckého za celoživotní přínos dětské endokrinologii pro MUDr. Helenu Vávrovou



S obrovským pokrokem medicíny a rozvojem specializací přicházejí někdy až neuvěřitelné nové možnosti v diagnostice a terapii různých onemocnění. Současně s tím se ale významně diferencuje i samotný lékařský stav. Dávno pryč je doba univerzálních internistů, kteří encyklopedicky ovládali podstatnou část svého širokého lékařského oboru. Vznikají často obtížně překročitelné přehrady mezi různými specializacemi a není výjimkou, že oftalmolog někdy obtížně hledá společnou řeč s diabetologem a chirurg s dermatologem. Stejně tak mám neodbytný pocit existence paralelních medicínských vesmírů, jakými jsou přední klinická pracoviště velkých a specializovaných fakultních nemocnic na jedné straně a lékařů první či druhé linie v terénu. Není divu, vždyť například na interním oddělení běžné okresní nemocnice máte možnost se setkat s diagnostikou Turnerova syndromu v průměru jednou za deset let, ale pro specializovanou kliniku jde o banální „denní chléb“, o kterém není důvod psát kazuistiku do českého lékařského časopisu.

V některých lékařských oborech to pochopitelně (a vcelku pragmaticky a snad i racionálně) vede k tomu, že lékaři první linie rezignují na hlubší poznání složitějších a vzácnějších případů. Tento pocit nemám v oboru dětské endokrinologie. Jistě zde existuje dobře fungující systém spádové vzestupných pracovišť, kam má lékař z terénu možnost poslat na konzultaci (případně ke specializované léčbě) svého pacienta, na druhou stranu zde nevidím rezignaci na řešení a poznání složitých případů. Myslím, že je to ku prospěchu oboru jako takovému. Jedním z důsledků je i to, že mezi lékaři v první a druhé linii léčby v tomto oboru najdeme odborné osobnosti celostátního významu, které jsou schopny přednášet, publikovat a po právu nesou punc odborných celebrit.

Příkladem takové osoby je i letošní laureátka Ceny doc. Aloise Kopeckého za celoživotní přínos dětské endokrinologii – MUDr. Helena Vávrová.



Zdroj obrázku: GEUM – Mgr. Karel Váner



Zdroj obrázku: archiv MUDr. Heleny Vávrové

Paní doktorka Vávrová je atestovanou lékařkou v oborech pediatrie (prvního i druhého stupně) a endokrinologie. Po řadě let praxe na dětském oddělení nemocnic v Karvině a Vsetíně pracuje od roku 1993 jako privátní lékařka v oboru dětské endokrinologie a diabetologie. Uspořádala celou řadu dětských dia táborů, připravila pro ně metodiku i řadu odborných a edukačních materiálů pro děti, které jsou využívány v celé republice. Přednáší pediatrii na Univerzitě Palackého a T. Bati a na zdravotní škole ve Vsetíně. Je autorkou řady odborných článků a také knih, jejichž počet už se blíží druhé desítce. Jsem nesmírně hrdý na to, že některé z nich vyšly také v našem nakladatelství.

Krom toho je Helena Vávrová také lyžařka, běžkyně, několikanásobná maminka a mnohonásobná babička a nesmírně skromný, srdečný, otevřený a přátelský člověk. Neznám nikoho, kdo by si cenu za celoživotní přínos dětské endokrinologii zasloužil více.

Za celé naše nakladatelství si dovoluji poblahopřát k ocenění. A při této příležitosti jsem si dovilil připravit několik otázek pro MUDr. Helenu Vávrovou.

Jde sice o odborné ocenění, ale vzhledem k tomu, že jde o cenu za celoživotní dílo, dovolím si i trochu osobnější otázky. Jak jste se dostala k dětské endokrinologii, proč vlastně pediatrie? Byla to náhoda, nějaká vyšší vůle nebo jasné směřování od začátku?

Zní to asi banálně, ale já už jsem to mnohokrát řekla, že o mé profesi pediatra rozhodl Ježíšek v roce 1956, který mi donesl panenku, která vypadala jako miminko, a tak předurčil mou profesní dráhu pediatra. Nikdy jsem své rozhodnutí nezměnila a nikdy jsem nelitovala. Děti mě provázely celým mým profesním i osobním životem. Jejich kreativita, upřímnost, bezelstnost, touha po spravedlnosti, to jsou vlastnosti, které bohužel, nám dospělým, mnohdy chybí.

Kdo byli Vaši učitelé a vzory, ať již medicínské nebo životní?

Mými životními vzory byli rodiče, dali mně život a touhu po vzdělání. Těch medicínských vzorů bylo hodně a nelze je všechny jmenovat. Mým největším diabetologickým vzorem byl pan docent MUDr. Alois Kopecký. Moudrý a nesmírně vzdělaný člověk. Stejně tak si mou hlubokou úctu zaslouží pan prof. MUDr. Jan Lebl, přednosta DK FN Praha Motol, jehož přednášky mě vždy přesvědčují o tom, jak bezbřehá je dětská endokrinologie. Ale úplně nejvíc bych chtěla poděkovat paní doktorce Jitřence Venháčové, která mě od počátku v mých nejistých dia či endo krocích vedla a správně směřovala.

Medicína urazila za dobu Vašeho působení v ní dlouhou cestu. Co pokládáte v diabetologii a endokrinologii za největší pokroky, které jste měla možnost zažít ve své praxi?

Trochu jinak. Kdyby se mě někdo zeptal, co považuji za nejvýznamnější objev 20. století, bez váhání bych řekla – objev inzulínu. Tento objev umožnil miliónům lidí s diabetem žít. Za život ale platili drazé – chronickými diabetickými komplikacemi. Neustálé zlepšování kvality inzulínů, injekční technologie a způsobů monitorování glykemie vedou ke stále se zlepšující glykemické kontrole a tím i naději na život bez komplikací. A to je důležité zvláště u dětí, které se svou nemocí musí žít nejdéle.

Zažila jsem dobu, kdy glykemií bylo možno změřit jen v nemocnici a rodiče doma mohli pouze odhadovat množství cukru v moči pomocí Benediktova reagensu při vaření moče nad kahanem. Injekční stříkačky, kde 1 dílek byl 4 jednotky inzulínu, jsme vyvažovali. Ale jak šel čas, konvenční režimy nahradily intenzifikované, animální inzulíny humánní a analoga, injekční stříkačky inzulínová pera a inzulínové pumpy, stále přesnější glukometry umožňovaly pravidelný selfmonitoring. A nyní prožívám dobu moderních technologií, kdy již léčba pomocí inzulínové pumpy s kontinuálním monitoringem glykemií se stává běžnou součástí léčby i těch nejmenších dětí. Změnily se i způsoby edukace, změnil se i vztah mezi lékařem a pacientem. Již neplatí: já ti nařizuji a ty musíš poslechnout. Vztah je demokratický, vzájemný: já ti nabízím, a ty si vybereš. A jsou to právě děti, které mnohdy určují směr léčby a jsou nevyčerpatelnou studnicí nápadů. (6letý Kuba: „Může mít divo-

čák cukrovku?“ „To víš, že může, má přece slinivku.“ „Tak to bych rád věděl, jak dodržuje dietu.“)

A pro 21. století je mým favoritem skutečnost, že lidstvo dočetlo svou vlastní genetickou informaci – genom, a molekulární genetická analýza pomáhá rozšiřovat většinu závažných endokrinopatií. Jsem tomu ráda, že jsem se tohoto pokroku dožila, ale zároveň jsem ráda, že mám s čím srovnávat. Přejí dnešním mladým lékařům, kteří jsou šikovni a plní elánu, aby i pro ně jednou tato, pro mne úžasná dnešní doba, byla pouhou historií.

Jak se lékař z malé valašské nemocnice dokáže udržovat na tak vysoké odborné úrovni, že je schopen přednášet na univerzitě a publikovat téměř dvacet laických i odborných publikací?

Valašsko je nejen překrásná příroda, spousta tradic, ale především řada vynikajících lidí, kterým byla dána moudrost do vínku. A k těm patřil můj šéf, primář Jiří Kilian, velká osobnost československé pediatrie, který mi vlastně endokrinologii přidelil a zároveň mě podporoval ve všech aktivitách. Nemám pocit, že bych byla v nevýhodě oproti kolegům pracujícím na klinikách. Jedinou nevýhodou snad bylo, že lékaři z malých nemocnic se jen zřídka dostanou na zahraniční kongresy, kde jsou prezentovány nejnovější poznatky v medicíně. Ale nebylo mi to líto, kongresy u nás mají také vysokou odbornou úroveň.

Je potřeba číst, vyhledávat v odborných časopisech, pokud možno i v různých jazycích, chystat přednášky, psát články, publikace – byť drobné, často pro rodiče či prarodiče a pro děti.

Jaké jsou Vaše nejbližší odborné plány? A přečteme si na stránkách našeho časopisu v nejbližší době nějaký zajímavý případ z dětské endokrinologie?

Mám rozepsanou knihu o autoimunitních nemocech u dětí. Tentokrát pro rodiče. Její dokončení zbrzdila dvě zranění mé pravé ruky, samozřejmě při sportu, ale nyní už bych se chtěla dát do práce.

Mám připravenou kazuistiku pro Váš časopis, ale protože ten je znám vysokou odbornou úrovní, musím na ní ještě zapracovat. V hlavě mám pak ještě další – každý pacient je otevřená nepopsaná kniha, kterou je potřeba popsat a v nejlepším případě i zavřít. Čas je neúprosný a už běží proti mně, ale já se ještě nechci vzdát.

*Za rozhovor poděkoval
Karel Vízner*



Zdroj obrázku: archiv MUDr. Heleny Vávrové

Přehled dosavadních nositelů ceny doc. Aloise Kopeckého

2014 – prof. MUDr. Olga Hníková, CSc.
2015 – prof. MUDr. Lidka Lisá, DrSc.
2016 – MUDr. Vlasta Janštová
2017 – MUDr. Božena Kalvachová, CSc.
2018 – MUDr. Helena Vávrová

Aktuálně z firemních presymposií

54. Diabetologických dnů v Luhačovicích



Výroční konference České diabetologické společnosti v Luhačovicích je významná akce jak z hlediska odborného, tak také společenského. Tradičně vychází samostatné supplementum, obsahující abstrakta odborného programu, a dokonce i jednání sesterské sekce má svůj sborník v podobě suplementa *Sestry v diabetologii*.

Stejně jako lékaři, tak i zástupci výrobců léků a zdravotnické techniky se na tuto konferenci důkladně připravují a Luhačovice jsou místem, kde je tradičně představováno mnoho nových léků i přístrojů. Většinou se tak děje v rámci firemních presymposií. Nutno říci, že díky tomu většinou netrpí nedostatkem účastníků. Jaké novinky byly představeny odborné veřejnosti letos?

Trendy budoucnosti v léčbě diabetu: rychlost, jednoduchost, protektivita

Novo Nordisk představil v minulých letech celou řadu novinek v terapii diabetu. Ani letošní rok nebude výjimkou, co se týče představování možných inovací léčby diabetes mellitus. Symposium Novo Nordisk, které se neslo pod heslem *rychlost, jednoduchost, protektivita*, připomnělo vlastnosti a výhody na trh nedávno uvedeného kombinovaného přípravku Xultophy, představilo žhavou novinku inzulin Fiasp a informovalo o připravovaném GLP-1 mimetiku semaglutidu.

Inzulín Fiasp je rychlý inzulin aspart, který se podává subkutánně v čase jídla (nejdříve 2 minuty před začátkem jídla) s možností podání nejdéle do 20 minut od začátku jídla. K dispozici je v koncentraci 100 U/ml buď v lahvičkách, cartridge nebo předplněném peru. Je schválen k použití u dospělých pacientů s diabetes mellitus 1. i 2. typu, v inzulinových pumpách i u těhotných (studie u dětí a dospívajících probíhají). Oproti rychle účinnému analogu, který je třeba podat 10–15 minut před jídlem, přináší vyšší komfort a zjednodušení aplikace, vyšší časovou flexibilitu a díky tomu i účinnější kontrolu postprandiální glykemie bez zvýšení rizika hypoglykemie.³

Semaglutid je nový GLP-1 RA s podáním jednou týdně. Klinické studie potvrzují jeho kardioprotektivitu a vysokou účinnost. Studie fáze III pod názvem SUSTAIN (1–10) mají za cíl sledovat jeho bezpečnost a účinnost, stejně jako kardiovaskulární bezpečnost. Z hlediska potenciálu pro snížení HbA_{1c} ukazují studie SUSTAIN vyšší účinnost než sitagliptin (SUSTAIN 2), exenatid ER (1 mg semaglutidu vs. 2 mg exenatidu ER, SUSTAIN 3), inzulin glargin (SUSTAIN 4). Významný je účinek na snížení tělesné hmotnosti – dokonce tak, že probíhají studie fáze II se semaglutidem v roli antiobezitika.¹ Studie SUSTAIN 6 pak potvrdila kardioprotektivitu semaglutidu a díky tomu se tento přípravek zařadí do skupiny léků, které mají potvrzen pozitivní účinek na KV systém (podobně jako liraglutid nebo empagliflozin).²

Xultophy je kombinovaný preparát obsahující inzulin degludek a liraglutid. Byl uveden na trh nedávno, v České republice už nachází své místo v terapii diabetiků 2. typu. Velmi dobře může posloužit např. jako způsob intenzifikace léčby u diabetiků 2. typu, u kterých nedostačuje dosavadní léčba pouze dlouze působícím inzulinem a u kterých může být komfortní, jednoduchou (a levnější) a přitom účinnou alternativou IIT. K dispozici už jsou i výsledky prvních real-world studií

s přípravkem Xultophy, tedy studie EXTRA a Sofra, kterým bychom se rádi podrobněji věnovali v budoucnu v samostatném textu.⁴

Suliqua, Lantusova dcera

Bazální inzulíny a prandiálně působící GLP-1 RA mají komplementární mechanismus působení. Jejich důsledkem je, že bazální inzulin více přispívá ke kontrole glykemie nalačno a GLP-1 RA ke kontrole glykemie postprandiální. Jejich současné podávání je logické a už při vstupu GLP-1 agonistů do lékařské praxe zaznívaly myšlenky, že by měl být k dispozici kombinovaný preparát obsahující oba typy přípravků, aby bylo dosaženo zjednodušení režimu léčby a zvýšení compliance pacientů. Společnost Sanofi představila novou (od května 2018 dostupnou) titrovatelnou fixní kombinaci bazálního inzulinu glargin 100 U/ml a lixisenatidu v podobě přípravku Suliqua.

Přípravek Suliqua je indikován v kombinaci s metforminem k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení glykemické kontroly, pokud metformin samotný nebo v kombinaci s jiným perorálním antidiabetikem nebo s bazálním inzulinem tuto kontrolu nezajišťuje.

Odborníci ocení dvě pera, s různým poměrem účinných látek nabízejí flexibilitu a možnost přizpůsobení léčby dle potřeb u různých pacientů. Žluté pero (SoloStar) Suliqua 10–40 obsahuje poměr 2 U iGlar na 1 µg lixisenatidu a umožňuje dávku 10–40 jednotek na den (Suliqua se podává jednou denně). Je určeno pro pacienty s předchozí léčbou PAD a dosud neléčené bazálním inzulinem (v takovém případě je doporučena úvodní dávka 10 jednotek denně) a pro pacienty dosud léčené PAD a bazálním inzulinem v dávce 20–29 U (v takovém případě je doporučena úvodní dávka 20 jednotek Suliqua). Zelené pero (SoloStar) Suliqua 30–60 obsahuje poměr 3 U iGlar na 1 µg lixisenatidu a je možné jím aplikovat dávky v rozmezí 30–60 jednotek denně. Je vhodné pro pacienty s předchozí léčbou bazálním inzulinem v dávce nad 30 U denně.

Dávka přípravku Suliqua se titruje podobně jako bazální inzulin. Podává se podle individuální potřeby inzulinu u daného pacienta, vychází se z průměrné glykemie nalačno z posledních tří dnů a titruje se v dávkovacích krocích o 2–4 jednotkách jednou týdně do dosažení cílové hladiny glykemie nalačno. Počáteční dávka přípravku je založena na předchozí antidiabetické



Zdroj obrázku: GEUM – Mgr. Daněš Hrozdová

léčbě a je třeba dbát na to, aby nedošlo k překročení doporučené počáteční dávky 10 mikrogramů lixisenatidu.⁵

Hlavní studie na podporu registrace iGlarLixi v USA a Evropě, studie LixiLan-O (nedostatečně kontrolovaný DM 2. typu na PAD) a studie LixiLan-L (nedostatečně kontrolovaný DM 2. typu na léčbě bazálním inzulínem) zpracujeme podrobněji v některém z budoucích čísel časopisu v podobě aktuality z klinických studií.

Rozhodnutím SÚKL je fixní kombinace inzulín glargin/lixisenatid hrazena u diabetiků 2. typu se zachovalou sekrecí inzulínu, u nichž použití kombinace alespoň jednoho perorálního antidiabetika s bazálním analogem inzulínu (inzulín detemir nebo inzulín glargin) v denní dávce alespoň 20 U po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu 2. typu o 10 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} bez současného vzestupu tělesné hmotnosti při kontrole po šesti měsících léčby, fixní kombinace inzulín glargin/lixisenatid není dále hrazena.⁶

Open-source software ve zdravotnictví a legislativní rizika

Open-source software neboli otevřený software je počítačový program s otevřeným zdrojovým kódem. Otevřenost znamená jak technickou dostupnost kódu, tak legální dostupnost, tedy volnou licenci. V praxi to umožňuje jeho další rozvoj jinými subjekty, než je původní výrobce či vývojář.

I do oblasti zdravotnictví proniká řada softwarových aplikací, které např. díky open source systému dále rozvíjejí stávající možnosti zdravotnické techniky. Z legislativního hlediska však i programové vybavení, které je určeno výrobcem ke specifickému použití pro diagnostické nebo léčebné účely, je zdravotnickým prostředkem. Vztahují se tak na něj směrnice 93/42/EEC nebo 98/79/EC, Zákon 22/1997 Sb. a Nařízení vlády 54/2015. Praktický postup těchto zákonných norem vyžaduje nejen technickou dokumentaci, včetně analýzy rizik, ale i klinické hodnocení, aby mohl software získat hodnocení CE, které je nezbytné pro legální distribuci a šíření.

U všech zdravotnických prostředků, které splní zákonné podmínky pro vstup na trh, nese odpovědnost výrobce. Řada

softwarových programů, které si upravují sami pacienti nebo svépomocné skupiny, však nemohou splňovat tyto zákonné normy (hodnocení CE). Jejich distribuce je tedy nezákonná a distributoři a poskytovatelé se tak vystavují riziku vysokých sankcí. V případě užití samotnými pacienty jde o otázku vlastní osobní zodpovědnosti za rozhodnutí o užití takového prostředku a ve většině případů i postup, který je v rozporu s doporučením výrobců pomůcek, ve kterých je tento software užit nebo se kterými spolupracuje (typicky inzulínové pumpy, kontinuální monitory, glukometry apod.). Lékař by z legislativního pohledu takový software neměl doporučovat, uvedl na sympoziu společnosti Medtronic Aleš Martinovský ze společnosti Porta Medica.⁷

Trulicity, první zkušenosti

Sympozium společnosti Eli Lilly bylo věnováno novince uvedené na český trh v loňském roce – tedy dulaglutidu. Dulaglutid je nový GLP-1 analog známý pod obchodním názvem Trulicity. Jedná se o dlouhodobě působící GLP-1 RA s dávkováním jednou týdně. Poločas eliminace dulaglutidu je 4,7 dne, stavu ustálené plazmatické koncentrace je dosaženo mezi 2 až 4 týdny při podávání jednou týdně. U pacientů s mírným nebo středním poškozením renálních funkcí není třeba upravovat dávkování, u pacientů s eGFR do 30 ml/min/1,73 m² se jeho použití nedoporučuje.⁹

Dulaglutid zlepšuje kompenzaci diabetiků 2. typu snížením glykémie nalačno i postprandiálně (zlepšuje první i druhou fázi sekrece inzulínu glukózo-dependentně a současně redukuje sekreci glukagonu), zpomaluje vyprazdňování žaludku (což napomáhá ke snížení hmotnosti) a vede k mírnému snížení systolického TK (o 2,8 mmHg proti placebu).

Indikován je u diabetiků 2. typu především do kombinační léčby s ostatními antidiabetiky včetně inzulínu. Doporučená dávka je 1,5 mg jednou týdně. Pro křehkou populaci (jako např. pacienti nad 75 let věku) může být dávka snížena na 0,75 mg jednou týdně. Tato snížená dávka se používá také v případě monoterapie, která je indikována ale jen pro pacienty s intolerancí nebo kontraindikací metforminu. Aplikuje se jednou týdně, při vynechání dávky může být přípravek Trulicity podán až do tří dnů po dni pravidelné aplikace.

Režim úhrady je podobný jako pro ostatní analoga GLP-1. Dulaglutid je hrazen v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou nebo v kombinaci s thiazolidindiony u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek zmíněných léčiv po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované jako hladina HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či vyšší pokles hladiny HbA_{1c} při kontrole po šesti měsících léčby, dulaglutid není dále hrazen.⁸

Informace, informace, informace

I řada sympozií společností, které na letošních Luhačovických diabetologických dnech nepředstavily nový přípravek, stála za shlednutím po kvalitě obsahu. Takovým bylo určité sympozium

společnosti MSD věnované tématu diabetické retinopatie z pohledu oftalmologa i diabetologa.¹¹

Mezi novinky jistě patří i informace, že kanagliflozin, inhibitor SGLT2, který u nás známe pod obchodním názvem Invokana (a v kombinaci s metforminem pak Vokanamet), bude nově dodávat společnost Mundipharma.¹⁰

Na firemních sympoziích byla představena řada edukačních projektů a nových knih, které vznikají za finanční podpory těchto firem, a které budou díky tomu bezplatně dostupné našim pacientům. Některé z nich najdete v podobě anotací i v tomto čísle.

Kdo měl oči otevřené a uši nastražené, zaznamenal i informace o tom, že plénum Ústavního soudu (soudce zpravodaj Pavel Rychetský) vyhovělo návrhu skupiny 20 senátorů a zrušilo uplynutím dne 31. prosince 2018 některá ustanovení zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění. Jde především o ustanovení, na jejichž základě se stanovují úhrady zdravotnických prostředků. V praxi to znamená, že bude nezbytné do 1. 1. 2019 přijmout novou zákonnou úpravu, která vymezí, jakým způsobem bude stanovována úhrada zdravotnických prostředků. I pokud budeme předpokládat, že se celý legislativní proces stihne realizovat do 1. 1. 2019 (a to nedokáže určit ani věštkyně s křišťálovou koulí, natož prostý šéfredaktor), je jisté především, že: 1. systém úhrady (a jejich výše) zdravotnických pomůcek bude po 1. 1. 2019 jiný než dnes a 2. nelze aktuálně predikovat, jaké změny v úhradách konkrétních zdravotnických pomůcek můžeme po tomto datu očekávat.¹²

Literatura

1. Semaglutide injection phase 2 data presented at ENDO demonstrated significant weight loss in adults with obesity. Tisková zpráva PRNewswire, 19. 3. 2018.
2. Haluzík, M. Protektivita. In: Trendy budoucnosti v léčbě diabetu: rychlost, jednoduchost, protektivita. Sympozium Novo Nordisk, 54. diabetologické dny v Luhačovicích, 25. 4. 2018.
3. Rušavý, Z. Rychlost. In: Trendy budoucnosti v léčbě diabetu: rychlost, jednoduchost, protektivita. Sympozium Novo Nordisk, 54. diabetologické dny v Luhačovicích, 25. 4. 2018.
4. Šmahelová, A. Jednoduchost. In: Trendy budoucnosti v léčbě diabetu: rychlost, jednoduchost, protektivita. Sympozium Novo Nordisk, 54. diabetologické dny v Luhačovicích, 25. 4. 2018.
5. Haluzík, M. Tomáš má zase štěstí. Příběh opravdového člověka. In: Příběh opravdového člověka. Sympozium sanofi-aventis, 54. diabetologické dny v Luhačovicích, 25. 4. 2018.
6. Informace o základní úhradě přípravku Suliqua (online: www.sukl.cz)
7. Martinovský, A. Zdravotnické prostředky a open-source software z pohledu legislativy EU. Sympozium Medtronic, 54. diabetologické dny v Luhačovicích, 26. 4. 2018.
8. Informace o základní úhradě přípravku Trulicity (online: www.sukl.cz)
9. Trulicity – už vím proč... a něco navíc. Sympozium Eli Lilly, 54. diabetologické dny v Luhačovicích, 26. 4. 2018.
10. Kanagliflozin update 2018. Sympozium Mundipharma, 54. diabetologické dny v Luhačovicích, 26. 4. 2018.
11. Kolář, P., Bartášková, D. Pacient s diabetickou retinopatií v ambulanci diabetologa a oftalmologa. Sympozium MSD, 54. diabetologické dny v Luhačovicích, 26. 4. 2018.
12. Ústavní soud zrušil ustanovení upravující mechanismus stanovování výše úhrady zdravotnických prostředků z veřejného zdravotního pojištění. Tisková zpráva 55/2017. (Online: <https://www.usoud.cz/aktualne/ustavni-soud-zrusil-ustanoveni-upravujici-mechanismus-stanovovani-vyse-uh rady-zdravotnick/>)

Karel Vízner



Tyreotoxikóza – opravdu snadná diagnóza?

Ľubica Cibičková, Zdeněk Fryšák, David Karásek

3. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie, FN Olomouc

Souhrn

Kazuistika popisuje případ pacientky, u které došlo ke zpoždění diagnostiky tyreotoxikózy, a navíc nález doprovodné hepatopatie vedl k stanovení diagnózy hepatitidy E, kterou pacientka ve skutečnosti neprodělala.

Summary

Thyreotoxicosis – is it really an easy diagnosis?

The case report deals with a patient with delayed diagnosis of thyreotoxicosis. Moreover, the accompanying liver impairment was diagnosed as hepatitis E, which in fact our patient didn't suffer from.

Cibičková, L., Fryšák, Z., Karásek, D. Tyreotoxikóza – opravdu snadná diagnóza? Kazuistiky v diabetologii 16, 2: 65–67, 2018.

Klíčová slova

- tyreotoxikóza
- hepatitida E
- hepatopatie

Keywords

- thyreotoxicosis
- hepatitis E
- hepatopathy

Úvod

Tyreopatie patří v naší populaci mezi častá onemocnění. Prevalence hypothyreózy se udává 3–5 % a hypertyreózy 0,2–1 %. Výskyt je častější u žen než u mužů (6–8 : 1) a stoupá s věkem.¹ Častější výskyt lze pozorovat na jaře a na podzim. Přibližně stejně časté jako klinicky evidentní poruchy funkce jsou jejich subklinické formy. Mezi subjektivní klinické příznaky hypertyreózy jsou klasicky řazeny palpitace, změna nálad, třes prstů, pocení, pocit horka, průjem, hubnutí, pocit tlaku na krku, pálení v očích, posléze poruchy menstruace i fertility. V objektivním nálezu u pacientů s hypertyreózou zjišťujeme tachykardii (ev. fibrilaci síní), neklid, jemný třes, zvýšený reflex Achillovy šlachy, teplou a opocenou kůži, případně příznaky endokrinní orbitopatie.² Většinu nemocných prozrazuje úbytek hmotnosti kontrastující se zvýšeným kalorickým příjmem. Výjimečně lze ovšem narazit i na případy, kdy je pacient schopen na hmotnosti přibírat. Je-li hyperfunkce dostatečně významná, lze zachytit i nemocné s hypercirkulační hypertenzí doprovázenou nakonec obrazem srdečního selhávání. Laboratorní profil pacientů s tyreopatiemi (krom typicky alterovaných hormonů štítné žlázy) zahrnuje řadu nespecifických změn – od

vzestupu transamináz, kalcia, normocytární anemie, lehké lymfocytózy s monocytózou a leukopenií, po hypocholesterolemii a hypernatremii (viz tabulka 1).^{1,2}

Přestože jsou výše uvedené příznaky dobře známé a odhalení hypertyreózy při jejich přítomnosti by obvykle nemělo činit potíže, lze se setkat i s pacienty, u nichž jsou typické příznaky méně či atypicky vyjádřeny, případně je jejich přítomnost známkou jiné choroby. Pak může hypertyreóza probíhat delší dobu nepovšimnuta a vést k vyčerpání organismu, což se pokusíme ilustrovat na naší kazuistice.

Kazuistika

52letá, dosud po interní stránce zcela zdravá, těžce fyzicky pracující pacientka navštívila svého praktického lékaře začátkem roku 2017 pro bolest na hrudi při nádechu. Dále uváděla celkovou svalovou ochablost, v níž dominovala slabost svalstva končetin, pocit chvění těla a bolesti hlavy s nauzeou. Potíže pacientky byly přičítány cervikokraniálnímu syndromu a nově zjištěné borelióze. Byla odeslána na neurologii, kde sérologické vyšetření likvoru potvrdilo aktivní neuroboreliózu. Nemocná byla přeléčena parenterálním ceftriaxonem. Potíže se ale ne-

Tab. 1: Nespecifické laboratorní odchylky, provázející změny funkce štítné žlázy (upraveno)^{1,2}

hypothyreóza	hyperthyreóza
hyperlipidemie	hypolipidemie
vzestup transamináz	elevace transamináz
vzestup kreatinkinázy	relativní lymfocytóza a monocytóza
hyperprolaktinemie	mírná hyperkalcemie
mírná anemie	hypovitaminóza
hyponatremie	hypoalbuminemie, pokles vazebných proteinů

Tab. 2: Základní příčiny elevace jaterních enzymů (volně upraveno)⁴

alkoholická choroba jater
virové hepatitidy
autoimunitní hepatitis
hereditární hemochromatóza
Wilsonova choroba
deficit α -1 antitrypsinu
cholestáza
nealkoholická steatohepatitida
chronická jaterní porfýrie (<i>porphyria cutanea tarda</i>)
polékové poškození jaterního parenchymu

změnily. Pár týdnů nato byla hospitalizována a komplexně vyšetřena na spádovém chirurgickém oddělení. Ani zde však nebyla příčina potíží nemocné objasněna, a tak se stanovenou diagnózou anxiózně depresivního syndromu s tremorem aker horních končetin byla doporučena antidepressiva a anxiolytika. Do dvou týdnů však byla pro obdobné potíže, a sice nauzeu, třes horních končetin a slabost dolních končetin opět hospitalizována na neurologii a léčena pro domnělý cervikokraniální syndrom. Vzhledem k nálezům lehké elevace jaterních testů (bilirubin 15 μ mol/l, ALT 0,97 μ kat/l, AST 1,45 μ kat/l, ALP 3,20 μ kat/l, GMT 0,99 μ kat/l) byla doplněna sérologie hepatitid. Ta prokázala pozitivitu protilátek proti hepatitidě E ve třídě IgG i IgM (index 3,026, resp. 1,336) a vedla k přeložení na spádové infekčního oddělení s podezřením na akutní hepatitidu typu E. Leč zde doplněná PCR RNA viru hepatitidy E byla negativní. Po symptomatické terapii byla pacientka propuštěna domů, avšak několik dní poté přijata pro fibrilaci síní s rychlou komorovou odpovědí, nauzeu s opakovaným zvracením, dehydratací, výraznou hypernatremií (164 mmol/l) a hyperkalcemií (3,46 mmol/l). V objektivním nálezů dominovala ztráta hmotnosti – pacientka vážila 64 kg (při výšce 167 cm, body-mass index tedy 22 kg/m²) a udávala necílený hmotnostní úbytek 15 kg od začátku roku. Dále byl patrný třes aker, viditelná struma a pro pokročilou myopatii nebyla pacientka prakticky schopna samostatné chůze. Nyní byly poprvé vyšetřeny hormony štítné žlázy s nálezem hyperthyreózy (TSH<0,004 mIU/l, fT₃>46 pmol/l, fT₄ 48,9 pmol/l) a byla stanovena diagnóza T₃ tyreotoxikózy. Doplněné vyšetření autoprotilátek ukázalo smíšenou autoprotilátkovou aktivitu – elevaci anti-r-TSH na 16,4 IU/l, anti-TPO na 167 kU/l a anti-Tg na 48,6 kU/l. Sonografie odhalila strumu o objemu 48 ml s hypervaskularizací, tzv. „thy-

roid inferno“. Na zklidnění pomocí thiamazolu nebyl čas, a tak byla příprava k totální tyreoidektomii z vitální indikace zkrácena lugolizací. Tyreoidektomie promptně vyřešila závažný stav pacientky, vedla k normalizaci všech změřených laboratorních odchylek (kalciem 2,34 mmol/l, natrium 140 mmol/l) a úpravě hepatopatie (bilirubin 3 μ mol/l, ALT 0,72 μ kat/l, AST 0,60 μ kat/l, ALP 2,01 μ kat/l, GMT 0,68 μ kat/l). Sérologické vyšetření potvrdilo přetrvávání positivity identického spektra protilátek proti hepatitidě E ve třídě IgG i IgM (index 3,229, resp. 2,813) bez větších změn oproti vstupnímu vyšetření (odběr v odstupu čtrnácti týdnů), což ukazuje na nesprávně stanovenou diagnózu aktivní hepatitidy E.

Diskuse

Problematika diagnostiky tyreotoxikózy může být v některých případech komplikovaná³, jak ilustruje uvedená kazuistika. U naší nemocné nebyla doceněna běžná anamnestická data – zejména necílený váhový úbytek, slabost svalstva, pocit chvění – a dále v objektivním nálezů jasně patrná struma a význačný třes horních i dolních končetin spolu s progresivní svalovou slabostí, které často a typicky provázejí T₃ tyreotoxikózu. Omluvou může být překrytí jinými příznaky (nauzea, bolesti hlavy) a zavádějící nespecifické laboratorní odchylky (anemie, elevace jaterních enzymů, hypernatremie, hyperkalcemie), které však mohou provázet onemocnění štítné žlázy (viz tabulka 1).¹ Jedním s nejčastějších stesků pacienta, které ho přivedou k lékaři, jsou tachykardie, eventuálně nepravidelná srdeční akce, a řada hyperthyreózy je diagnostikována pozorným kardiologem.² Tak tomu bylo také u naší pacientky – tyreotoxikóza byla zjištěna až při objevení se fibrilace síní, kdy bylo poprvé od začátku potíží odebráno TSH a následně stanovena diagnóza hyperthyreózy.

Elevace jaterních testů patří spolu s hypocholesterolemií a relativní lymfocytózou a monocytózou k nespecifickým laboratorním odchylkám, které mohou být způsobeny hyperthyreózou.¹ Diferenciální diagnostika elevace jaterních testů zahrnuje především dvě dominující příčiny jaterních onemocnění – alkoholickou chorobu jater a chronické hepatitidy. Rámcový výčet příčin je uveden v tabulce 2.⁴ Literatura běžně neuvádí do diferenciální diagnostiky elevace jaterních testů tyreopatie a jejich vyloučení není zmiňováno ani v doporučeném přístupu k pacientovi s jaterní lézí.⁵ Přesto může jak hyperthyreóza, tak hypothyreóza vést k elevaci jaterních enzymů.¹

U naší pacientky byla při nálezů alterace jaterních testů sérologicky vyloučena infekce cytomegalovirem, virem hepatitidy B, C a A. Také nic nesvědčilo pro abúzus alkoholu. Sérologické vyšetření hepatitidy E bylo pozitivní jak ve třídě IgG, tak ve třídě IgM, což vedlo ke stanovení diagnózy akutní hepatitidy E a pacientka byla izolována na infekčním oddělení. Je však nutno si uvědomit, že pokud nejsou u pacienta pří-

Wilson Samuel Alexander Kinnier (1878–1937) – britský neurolog. V r. 1912 byl oceněn za rozsáhlou práci o progresivní lentikulární degeneraci. Po něm pojmenovaná Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace) vzniká v důsledku poruchy metabolismu mědi, nejčastěji se projevuje neurologickým a jaterním poškozením.

(zdroj informací: archiv redakce)

tomny typické klinické a biochemické projevy akutní hepatitidy, je třeba hodnotit pozitivitu protilátek anti-HEV s velkou opatrností. Některé používané testy mohou být poměrně málo specifické a falešně pozitivní výsledky jsou časté.^{6,7} Ve sporných případech je rozhodující průkaz HEV RNA v séru metodou polymerázové řetězové reakce (PCR).⁶ RNA hepatitidy E je v krvi detekovatelné zhruba 3 týdny od začátku symptomů.⁷ U naší pacientky bylo toto vyšetření negativní. Navíc protilátky ve třídě IgM by u hepatitidy E měly po osmi týdnech začít klesat⁸, zatímco u naší pacientky zůstávaly i po čtrnácti týdnech od prvního vyšetření bez větších změn. Přestože souběh akutní hepatitidy E a tyreotoxikózy byl již v literatuře popsán (a u popsaného případu vedl k fulminantnímu jaternímu selhání)⁸, je evidentní, že naše pacientka hepatitidu E neprodělala a šlo pouze o falešnou pozitivitu protilátek proti hepatitidě E při současně probíhající tyreotoxikóze.

Použité zkratky

ALT (alaninaminotransferáza)
AST (aspartátaminotransferáza)
GMT (gamaglutamyltransferáza)
ALP (alkalická fosfatáza)
TSH (tyroid stimulační hormon)
fT3 (volný trijodtyronin)
fT4 (volný tetrajodtyronin)
HEV (virus hepatitidy E)
PCR (polymerázová řetězová reakce)
anti-r-TSH (protilátky proti TSH receptorům)
anti-TPO (protilátky proti tyreoperoxidáze)
anti-Tg (protilátky proti tyreoglobulinu)

Literatura

1. Jiskra, J. Racionální diagnostika a léčba nemocí štítné žlázy. Med Praxi 7, 4: 167–172, 2010.
2. Brunová, J. Diagnostika a terapie poruch funkce štítné žlázy – část II. Med Praxi 5, 9: 315–321, 2008.
3. Fryšák, Z., Karásek, D., Halenka, M. Hypertyreóza z pohledu klinika. Interní Med 16, 6: 232–235, 2014.
4. Příbramská, V., Husová, L. Jaterní cirhóza. Interní Med 9, 11: 486–489, 2007.
5. Brůha, R. Přístup k pacientům s jaterními chorobami. Vnitř Lék 61, Supl. 4: 6–12, 2015.
6. Husa, P. Virové hepatitidy A a E. Med Praxi 10, 2: 78–80, 2013.
7. Guerra, J. A. A., Kampa, K. C., Morsoletto, D. G. B. et al. Hepatitis E: A literature review. J Clin Transl Hepatol 5, 4: 376–383, 2017.
8. Hui, A. Y., Chan, H. L., Chan, F. K. et al. Fulminant hepatic failure in a patient with inactive HBsAg carrier state, acute hepatitis E and thyrotoxicosis. Hepatol Res 27, 3: 248–251, 2003.

MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.
3. interní klinika, FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
tel: 588 445 122
e-mail: cibickova@seznam.cz

tisková zpráva

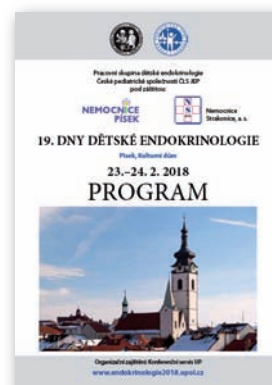
19. dny dětské endokrinologie Písek, 23.–24. 2. 2018

Pokud bych měl stručně charakterizovat tradiční dny dětské endokrinologie, pak rozhodně třemi jednoduchými atributy: úroveň odborného programu je vysoká, po celou dobu všichni sedí v sále a naslouchají a akce má velmi osobní a přátelskou atmosféru.

Konferenci připravila Pracovní skupina dětské endokrinologie České pediatrické společnosti. Prezence na letošních dnech dětské endokrinologie v Písku spojovalo téma fetální a neonatální endokrinologie. Mohli jsme tak slyšet přednášky na téma diferenciální diagnostiky zvýšené glykemie u novorozence, tyreopatie u novorozence, neonatální tyreotoxikóza, syndromy nadměrného růstu u novorozence a další. Tradičně nechyběla řada kazuistik a já pevně věřím, že některé z nich se nám podaří získat i pro publikaci v našem časopise.

Při této příležitosti byla také udělena cena doc. Aloise Kopeckého za celoživotní přínos dětské endokrinologii. Zaslouženě ji obdržela MUDr. Helena Vávrová.

(kviz)



Pozdě bycha honit...



Marcela Dvořáková

Endokrinologický ústav, Praha

Souhrn

Příběh 15leté dívky s náhodně zjištěným uzlem ve štítné žláze, později biopticky prokázaným papilárním karcinomem a problematickým průběhem onemocnění způsobeným non-compliance ze strany rodiny před operací a po operaci ze strany pacientky. Prognózu onemocnění nově pomáhá objasnit i genetické vyšetření somatické mutace BRAF genu.

Summary

Close the stable after the horse has bolted...

The case of 15-year-old girl with accidentally diagnosed thyroid nodule that was later on bioptically verified as papillary carcinoma with a problematic course of the disease due to non-compliance of patient's family before a surgery and the patient's non-compliance after the surgery is presented. Recently, a genetic testing of somatic mutation of BRAF gene may better specify the disease prognosis.

Dvořáková, M. Pozdě bycha honit... *Kazuistiky v diabetologii* 16, 2: 69–72, 2018.

Klíčová slova

- uzel
- struma
- papilární karcinom
- punkce tenkou jehlou
- BRAF gen

Keywords

- nodule
- struma
- papillary carcinoma
- fine needle puncture
- BRAF gene

Úvod

Papilární karcinom štítné žlázy je závažné onemocnění, jehož prognóza přežití závisí na celé řadě faktorů. U dětí jde o vzácné onemocnění, přesto se počet diagnostikovaných případů za poslední roky zvýšil. Stoupající počet je dán zlepšením diagnostiky pomocí ultrasonografie na snadno přístupné lokalitě krku.

Kazuistika

Pacientka pochází z rodiny zdravých nepříbuzných rodičů bez výskytu závažnějších onemocnění.

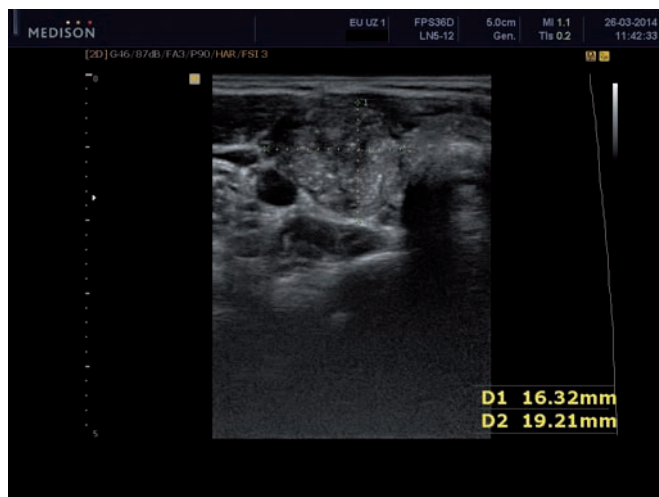
Osobní anamnéza: Perinatální i postnatální období proběhlo u pacientky bez závažnějších zdravotních problémů, v dětství prodělala běžné dětské nemoci. Ve 14 letech se u ní z plného zdraví projevil anafylaktický šok vyvolaný neznámou toxou – pravděpodobně šlo o ptačí zob. Podobný stav se již nikdy neopakoval. Z dalších onemocnění trpí skoliózou páteře a myopií. Do 15. roku žila spokojený život pubertální dívky, navštěvovala gymnázium s dobrým prospěchem.

Před 15. rokem dívky si matka u ní všimla zduření na pravé části krku, které pacientce subjektivně nevadilo, nepocitovala žádný diskomfort na krku v oblasti štítné žlázy. Přesto si matka vyžádala pro dceru u praktické lékařky pro děti a dorost doporučení na endokrinologické vyšetření v místě bydliště. Poprvé se dívka na endokrinologii dostavila v říjnu 2012 ve věku 15 let. Vážila 45 kg, měřila 165 cm. V rámci první prohlídky u endokrinologa jí bylo provedeno laboratorní vyšetření krve (TSH,

fT4, anti-TPO a anti-TG), které svědčilo pro chronickou autoimunitní tyreoiditidu s normální funkcí. Současně provedené sonografické vyšetření krku se zaměřením na štítnou žlázu a uzliny prokázalo strukturální změny (sníženou echogenitu, nehomogenní texturu s drobnými difúzně rozloženými hypoechogenními ložisky v obou lalocích) typické pro sonografický obraz při imunopatii. Volum štítné žlázy (PL 3,6 ml; LL 3,3 ml) byl dle přísných norem k věku dle Gutekunst a dle našich norem k povrchu těla odpovídající.^{1,2} V pravém laloku (PL) štítné žlázy velikosti 3,6 ml byl nalezen solitární hypoechogenní dobře ohraničený uzel o velikosti 1,7 ml. K zjištění jeho biologické podstaty byla doporučena punkce uzlu FNAB (aspirační biopsie tenkou jehlou). I přes poučení rodičů a zdůvodnění nutnosti punkce a počátečnímu souhlasu obou rodičů s punkcí uzlu v pravém laloku štítné žlázy se k ní bez omluvy pacientka nedostavila, a to ani na opakovanou výzvu lékařky, která rodinu osobně kontaktovala. Rodina se rozhodla přijít na kontrolu až po roce od prvního zjištění uzlu pravého laloku v říjnu 2013 na základě opakovaných výzev endokrinologa. Při této návštěvě kontrolní sonografické vyšetření prokázalo progresi uzlu z původních 1,7 ml na 3 ml. I přes zjištění progresu o téměř dvojnásobek volumu uzlu od minulé kontroly před rokem již rodiče tentokrát punkci vysloveně odmítli a žádali vyšetření na jiném pracovišti. Endokrinolog vzhledem k ohrožení zdraví a života dívky a jednání rodičů, které bylo v rozporu se zájmem dítěte, informoval sociálně-právní orgán při městském úřadu a podal žádost o ustavení kolizního opatrovníka u okresního soudu. Hrozilo odebrání dívky z rodiny pro mož-

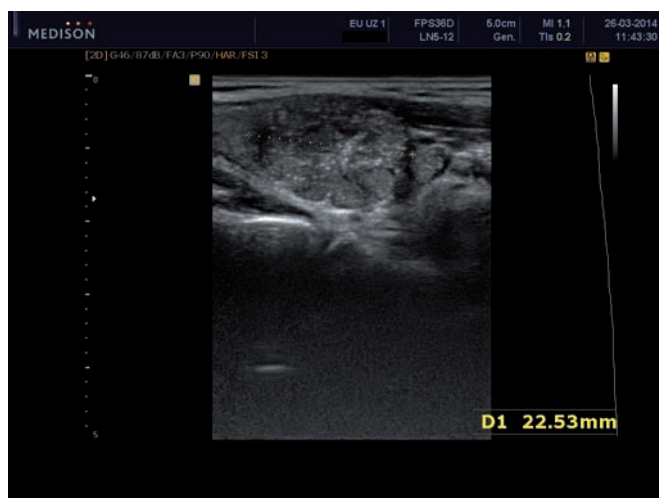
nost ohrožení zdravého vývoje dítěte v rozporu s jeho zájmy. I přes toto striktní opatření rodiče chtěli posouzení celé situace a nezbytnosti punkce z jiného pracoviště – „second opinion“. Čas ubíhal a uzel rostl. Pacientka se dostala k prvnímu vyšetření

Obr. 1: Uzel pravého laloku – hloubka, šířka



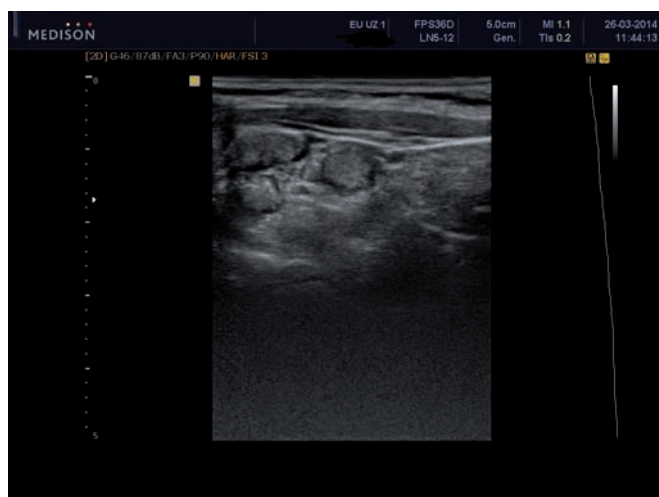
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: Uzel pravého laloku – délka



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: Metastatické uzliny

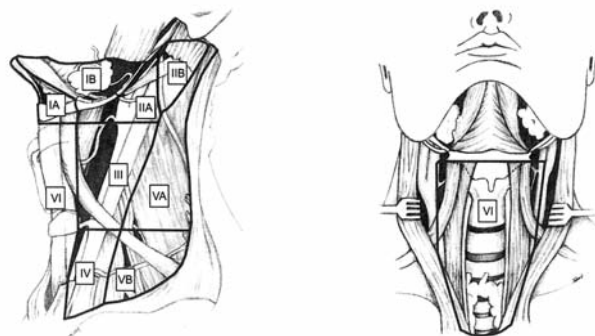


Zdroj obrázku: archiv autorů

tření na naše pracoviště v březnu 2014 (za 1,5 roku od prvního zjištění rostoucího uzlu) ve věku 16,5 let. Měřila 164 cm, vážila 50 kg. Ve stejný den první návštěvy bylo provedeno sonografické vyšetření štítné žlázy se zaměřením na uzel v pravém laloku a uzliny v oblasti krčních kompartmentů (obr. 1, 2, 3). Zároveň byla hned doporučena punkce uzlu pod sonografickou kontrolou, s níž rodina najednou bez váhání souhlasila. Soudní řízení bylo proto zastaveno.

Objem uzlu pravého laloku se od poslední kontroly opět zvětšil na 3,5 ml. Cytologické vyšetření prokázalo diagnózu papilárního karcinomu štítné žlázy, v systému hodnocení tyroidálních cytopatologií Bethesda 2010 (I–VI) šlo o kategorii VI – malignitu. Pacientka se za měsíc (v květnu 2014) podrobila totální tyreodektomii s blokovou disekcí regionálních lymfatických uzlin v II.–VI. krčním kompartmentu vpravo (obr. 4). Histologicky byl potvrzen papilární karcinom štítné žlázy – folikulární varianta s invazivním růstem přes pouzdro štítné žlázy do okolí a zasahující do svaloviny bez prorůstání do cév. V přilehlé tukové tkáni bylo nalezeno devět lymfatických uzlin, u šesti z nich byly nalezeny metastázy karcinomu. V tukové tkáni byla zachycena tkáň thymu, která byla naštěstí bez nádoru.

Obr. 4: Kompartmenty krčních uzlin⁶



Na základě histologie a klasifikace papilárního karcinomu (T4a N1a M0) byla pacientka pozvána v září 2014 na kliniku nukleární medicíny FN v Motole k doléčení radiojodem ¹³¹I. Po podání tyreoeleminací dávky ¹³¹I o aktivitě 3,7 GBq nedošlo k přesunu ložiskové akumulace na postterapeutické scintigrafii. Kontrola hladiny tyreoglobulinu, coby onkogenního markeru v případě eliminace štítné žlázy, měla téměř nulovou hodnotu. Po operaci se objevilo brnění a mravenčení prstů horních končetin, s laboratorním potvrzením snížené hladiny ionizovaného kalcia 1,13 mmol/l (norma 1,12–1,32 mmol/l) a parathormonu 15,0 ng/l (norma 15–65 ng/l) svědčící pro pooperační komplikaci – sekundární hypoparatyreózu (tab. 1). Přehledné laboratorní nálezy, které ukazují na počáteční non-compliance pacientky projevující se laboratorně hypotyreózou z důvodu nedůsledného užívání tyroidálních hormonů a postupné změny hladin hormonů i léčbu ukazuje tabulka 1. Pacientka je nyní léčena substitučně-supresní dávkou levothyroxinu, kdy je hladina TSH 0,5 mIU/l (norma 0,27–4,2); fT4 21,5 pmol/l (norma 12–22). Cílem léčby u tyreoonkologických pacientů je supresní terapie levothyroxinem tak, aby hladina

Tab. 1: Laboratorní výsledky – léčba 2014–2016

			2016			2015			2014			
Zkratka	Jednotky		14. 11.	1. 6.	9. 3.	16. 11.	25. 5.	2. 2.	27. 11.	7. 7.	22. 5.	26. 3.
Na+	mmol/l		140		140	138	138	141	139	138	140	
K+	mmol/l		4,4		4	4	4,4	4,5	4,2	4,5	3,8	
Cl-	mmol/l		101		100	101	102	103	105	105	98	
Ca++	mmol/l	1,13–1,32	1,18		1,2	1,14	1,13	1,13	1,06	1,19	1,25	
Ca	mmol/l	2,15–2,55	2,21		2,32	2,11	2,19	2,2	2,01	2,33	2,51	
P	mmol/l	0,8–1,55	1,6		1,36	1,47		1,33		1,55	1,71	
Mg	mmol/l	0,7–0,91			0,92	0,88				0,9	0,8	
TSH	mIU/l	0,27–4,2	2,35	23,77	56,32	4,16	0,999	0,666	26,63	0,075	55,43	2,41
ft4	pmol/l	12,0–22,0	18,3	12,1	17,4	27,3	24,7	37,5	21,1	36,3	15	16,9
ft3	pmol/l	3,1–6,8		3,34	3,31	5,25	5,47	5,27	3,68	6,4	2,89	5,08
TG	µg/l		0,04	0,04	0,04		0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,58
Kalcitonin	ng/l											1,2
PTH	ng/l	15–65	15,5		14,1	21,3	17,3	15,1	26,7	21,6	10,1	34,1
25-OH D	nmol/l		121,4		80		92,4		71,4		67	
anti-TG	IU/ml		0,7						3,07		33,6	48,03
Anti-TPO	IU/ml		0,01									50,7
TRAK	IU/l											0,57
			RI – 131 I září 2014 TTE květen 2014									
L-thyroxin	µg/týden		←	1050	950	←			900	800	950	0
Rocaltrol	mg/den		0,5-0-0,5	←							0,5-0-0,5	0
kalcium	mg/den		1000	←							1000	0

TSH byla pod dolní hranicí normy při zachování normální hranice tyreoidálních hormonů, neboť vyšší TSH stimuluje tyreocyty nejen k činnosti, ale i k růstu, což je u tohoto případu nežádoucí.

Zpočátku pacientka nebyla důsledná v léčbě, s odstupem času hlavně lituje své vzdorovitosti v 15 letech a promarněných měsících, které zhoršovaly prognózu onemocnění vzhledem k progresi uzlu. Do nejisté prognózy dalšího vývoje onemocnění u pacientky v současné době vneslo světlo genetické vyšetření na přítomnost mutace BRAF genu, prováděné na oddělení molekulární endokrinologie v našem zdravotnickém zařízení.

BRAF gen v chromozomálním regionu 7q34 se skládá z 18 exonů, kóduje serin-threoninovou proteinkinázu, je součástí MAPK signální dráhy, která má vliv na buněčné dělení, diferenciaci a sekreci. V 15. exonu BRAF genu je v literatuře popisována nejčastější somatická genetická změna papilárního karcinomu štítné žlázy – c.1799T>A, tj. Val600Glu (GTG/GAG). V případě mutace mimikuje aktivaci B-Raf proteinu, který vede ke stálé aktivaci MAPK signální dráhy a projevuje se vyšší agresivitou nádoru, dále ovlivňuje expresi dalších genů – snižuje expresi NIS genu, tím zhoršuje možnost vychytávání radioaktivního jódu a snižuje tak účinnost léčby radiojódem.^{3,4,5} Přítomnost mutace BRAF genu je spojena s horší prognózou onemocnění. Vyskytuje se v 30–50 % u papilárního karcinomu, u anaplastického karcinomu a je též nejčastější mutací u melanomu.

Sekvenční analýzou DNA izolované z odoperované nádorové tkáně štítné žlázy u pacientky nebyla prokázána žádná somatická mutace v 15. exonu BRAF genu. I přes negativa v průběhu onemocnění i následně pooperační péče může být prognóza jejího onemocnění příznivá za předpokladu dodržování léčebného režimu, který je nyní pacientkou vzorně respektován, hladiny hormonů odpovídají adekvátní supresní léčbě, pooperační komplikace – sekundární hypoparatyreóza – je dobře kompenzována kalciiem a kalcitriolem (Rocaltrol) – tab. 1.

Diskuse

Nález solitárního uzlu ve štítné žláze je vždy důvodem k ostražitosti, včasnému provedení punkce a cytologickému vyšetření k zjištění biologické povahy uzlu. V případě, že je prokázán nález cytologického obrazu dle systému Bethesda 2010 V – suspektní z malignity nebo VI – malignita, je vždy indikována totální tyreoidektomie. Podle histologického vyšetření štítné žlázy, dochází-li k prorůstání nádoru do okolních struktur mimo pouzdro, do svalstva, cév a měkkých tkání, je indikováno doléčení radioaktivním jódem v hluboké hypotyreóze dosažené buď vysazením substituce levothyroxinu minimálně čtyři týdny před zahájením léčby radioaktivním jódem na klinice nukleární medicíny, nebo aplikací dva dny po sobě jednou ampulí humánního TSH (Thyrogen 0,9 mg/ml i.m.) před léčbou I 131. Cílem léčby u tyreoonkologických pacientů je podání

vyšší dávky levothyroxinu než doporučené substituční (1,7 µg/kg/den), aby došlo k supresi TSH pod dolní hranici normy a hladina fT4 byla v normě.

Novým prognostickým měřítkem nádorového onemocnění u papilárního karcinomu je využití možnosti genetického vyšetření na přítomnost mutace BRAF genu. Přítomnost mutace BRAF genu zhoršuje prognózu přežití. Otázkou zůstává, zda při včasnosti operativního řešení totální tyreoidektomie, kdy je nádor lokalizován pouze v uzlu bez zjevného prorůstání do okolních struktur, může v případech pozitivitu mutace BRAF genu být zhoršena prognóza přežití.

Závěr

Jde o varující kazuistiku 15leté dívky, kdy nerozvážnost a strach rodičů ze zjištění nepříjemné diagnózy vedl k možnému ohrožení života pacientky prolongovaným vyčkáváním. Lékař-endokrinolog se zachoval správně, jednal v zájmu dítěte, byl s pomocí orgánu sociálně-právní ochrany, v jehož pravomoci je i odebrání dítěte z rodiny, pokud může být ohrožen jeho zdravý vývoj.

Všechny podezřelé nerovnosti v oblasti krku lze bezpečně vyšetřit neinvazivně a celkem běžně sonograficky. FNAB je zatím stále nedostižnou metodou k přesnému cytologickému vyšetření. Průkaz diferencovaného karcinomu štítné žlázy, kdy jeho papilární varianta je v současných podmínkách častější než folikulární varianta, má lepší prognózu přežití, což souvisí se zlepšením zásobení naší populace jódem. V dřívějších dobách, kdy byl u nás deficit jódu, převažoval výskyt folikulárního karcinomu štítné žlázy s horší prognózou přežití. Jednoznačnou odpověď další prognózy může být genetické vyšetření na přítomnost detekce somatické mutace c.1799T>A, tj. Val600Glu (GTG/GAG) v 15. exonu BRAF genu sekvenční analýzou DNA izolované z odoperované nádorové tkáně štítné žlázy, jejíž přítomnost ji zhoršuje. U dětí a dospívajících se papilární karcinom projevuje agresivnějším fenotypem než u dospělých, kdy jsou zjišťovány častější metastázy do lymfatických uzlin a větší invazivita karcinomu.

Literatura

1. Gutekunst, R., Teichert, H. M. Requirements for goiter surveys and the determination of thyroid size. In: Delange, F., Dunn, J. T., Glinioer, D. Iodine deficiency in Europe: A continuing concern. New York: Plenum Press, 1993. (s. 109–118)
2. Dvořáková, M., Čerovská, J., Zamrazil, V. et al. Stanovení vlastních norem objemů štítné žlázy u dětí a dorostu v České republice. Čes-slov Pediat 58, 3: 115–120, 2003.
3. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nat Rev Cancer 13, 3: 184–199, 2013.
4. Xing, M., Alzahrani, A. S., Carson, K. A. et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. JAMA 309, 14: 1493–1501, 2013.
5. Xing, M., Alzahrani, A. S., Carson, K. A. et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. J Clin Oncol 33, 1: 42–50, 2015.
6. Betka, J. Příspěvek ke klasifikaci krčních uzlin a blokových disekcí. Otorinolaryngologie a foniatrie 45, 2: 73–77, 1996.

Práce byla podpořena grantovým projektem MZ ČR-AZV 16-32665A (Nádory štítné žlázy u dětí a dospívajících a jejich molekulárně genetická podstata) a projektem koncepčního rozvoje I RVO výzkumné organizace – Endokrinologický ústav – 00023761.

Zkratky

TSH – tyreoidu stimulující hormon
fT4 – free thyroxin
anti-TPO – protilátky proti tyreoidální peroxidáze
anti-TG – protilátky proti tyreoglobulinu
PL – pravý lalok štítné žlázy
LL – levý lalok štítné žlázy
FNAB – fine needle aspiration biopsy
NIS – natrium jodidový importér

MUDr. Marcela Dvořáková, Ph.D.
Endokrinologický ústav
Národní 8
116 94 Praha 1
e-mail: mdvorakova@endo.cz

