

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české a slovenské vydání

Číslo 1

Ročník 18

2020



Šmejdi na poště

Editorial

„Dobrá, pane poštmistr“, zvolal pan Kolbaba, „tak já tu slečnu adresátku budu hledat, i kdybych rok měl běhat a prochodit celý svět“. To řekl, přehodil přes rameno pošťáckou tašku s tím dopisem a s krajícem chleba a vydal se do světa.

Karel Čapek
Pohádka pošťácká

Docela nedávno se vžil pro firmy, které pomocí nekalých triků vytahují ze starých lidí peníze za předražený „šmejď“ tentýž název – šmejdi.

Před pár dny zavedla Česká pošta novou službu – prioritní dopis. Co to je? No ten samý obyčejný dopis co už znáte, jen slibují, že se jej pokusí doručit prioritně. Tedy co nejdříve. Možná se pokoušejí naznačit, že se jej pokusí neztratit, nehodit do schránky sousedům (či do kanálu) nebo se alespoň pokusí jej opravdu doručovat namísto toho, aby jej nechali na poště. Tedy to, co by měli dělat se všemi Vašimi dopisy. Službu si vyzkoušejte – zjistíte, že Vám dopis přinese stejný pošťák ve stejnou dobu. Tedy pokud jej donese a dopis se neztratí, protože žádnou záruku nemáte, stejně jako u obyčejného dopisu. Jediný rozdíl, který znamená, je vyšší cena.

Chápu, že Česká pošta chce zvyšovat své zisky. Možná dokonce nutně potřebuje zvyšovat zisky, aby ty spousty „manažerů“ v marketingovém a obchodním oddělení mohly brát své tučné platy. Ale to, co jsem včera zažil u přepážky České pošty, podle mne jednoznačně ukazuje, jak šmejdské praktiky k tomu nutí používat své zaměstnance.

Stál jsem nedaleko přepážky, u které stará křehká paní odesílala obyčejný dopis. Podala jej na přepážku a požádala o posláni „obyčejně“. A pak se divila. „Ale slečno, ten dopis stojí nějak více, než obvykle.“ „Já vám ho podala prioritně, pokud jste ho chtěla podat obyčejně jako dříve, měla jste mi to říci! Podat ho „obyčejně“ (jako jste ho podávala dosud, myslela tím přepážková pracovnice) je nová služba a o tu si musíte říci...“ Kolik je takových, kteří nic neřeknou, jen si v duchu postesknou, že jim pošta zase zdražila? Kolik takových důchodců (a nejen jich) na poště nachytají a zinkasují více peněz za něco, co lidé nežádají a neobjednávají?

Pánové v marketingu museli hodně vymýšlet, než našli tuto cestu, jak zdražit stále nekvalitní služby České pošty. Zvolili taktiku českých šmejdů.

Druhý pohled na Českou poštu je pohled zevnitř. Cestoval jsem vlakem, a to je šance popovídat si s lidmi, se kterými se jinak třeba nepotkáte. I dal jsem se do řeči se sympatickou paní, která prošla výběrovým řízením a nastoupila k České poště. Prošla školením s perspektivou, že v malé obci, kde žije, povede malou poštovnu, ve které bude jediným zaměstnancem. Školení zvládla, práce se jí líbila, z nového zaměstnání byla nadšená a těšila se, jak bude na své sousedy hledět zpoza přepážky. I stalo se, že po ukončení kurzu, těsně před nástupem na pobočku jí sdělili maličkost, se kterou se jí do té doby jaksi nesvěřili. Její povinností bude každý měsíc uzavřít určitý počet pojistných smluv, ber kde ber. Když odmítla přijmout myšlenku, že bude muset svým sousedům vnutit pojištění za každou cenu, byť by jej nepotřebovali, vyhodili ji se slovy že „takové zaměstnance nepotřebují“.

Česká pošta není jen tak obyčejný podnik. Je to státní podnik, který dostává miliardové dotace z našich daní. Z hlediska počtu zaměstnanců je po Agrofertu druhým největším zaměstnavatelem v zemi. A nutí své lidi chovat se tak, jak jsem právě popsal.

A tak se ptám. Opravdu potřebujeme takové šmejdy na naší poště? Neměl by pány (a dámy) z vedení a marketingu České pošty konečně někdo povyházet, říci jim „takové praktiky v České republice nepotřebujeme“ a zajistit, aby se Česká pošta zaměřila na to, jak co nejlépe doručovat balíky a dopisy a opustila šmejdské praktiky?

S přáním krásného jara

Karel Vízner
šéfredaktor

Douška navíc z doby virové

V klidných časech jsou nekvalitní služby státního podniku Česká pošta pouze šlendriánem. To co předvádí naše pošta v současné situaci už by se dalo nazvat postupným selháváním. Trochu to připomíná naši vládu. Stále tak platí – pomoc můžete očekávat v první řadě sami od sebe, od svých blízkých, přátel a sousedů. Od státu očekávejte komplikace, buzeraci a chaos.

Obsah

Karel Vízner

Editorial

Šmejdi na poště 1

Kateřina Štechová

**Autoimunitně podmíněný diabetes vyvolaný imunoterapií
maligního melanomu** 6

Dominika Goldmannová, Ondřej Krystyník, Lubica Cibičková, David Karásek

Maternálně dědičný diabetes mellitus 11

Sylvie Špitálníková

Utajený strach z jehel 13

Pavel Kasík

**Na dávce a vhodně zvolené kombinaci vždy záleží aneb efekt
kombinované terapie perorálních antidiabetik na snížení
inzulínové rezistence, úpravě lipidogramu a kompenzaci diabetu
u pacienta s diabetes mellitus 2. typu** 15

Tomáš Hrdina

**Co se nepovedlo aneb kazuistika mnoho let neuspokojivě
kompenzované diabetičky 2. typu** 20

Janka Lejavová, David Hickman

**Prvé zkušenosti s využitím NFI (Natural Food Interaction)
protokolu v léčbě diabetes mellitus 2. typu na Slovensku** 22

Kateřina Štechová

**Tresiba (inzulín degludek) – příběh třetí (aneb případ
závodního cyklisty)** 31

Katarína Halčiaková

Intenzifikace terapie diabetu pomocí dulaglutidu 37

Jana Pecová

**Využití kontinuálního zaslepeného monitoringu (CGMS)
k vyhodnocení glykemií u pacientky s diabetes mellitus 1. typu
léčené inzulinou degludek (Tresiba 200 U/ml) a aspart (Fiasp)** 39

Kateřina Himmelová	
Někdy stai i mlo...	42
Jana Houdová	
Snizenm dvky k lepi kompenzaci? (aneb jak efektivn pracovat se dvěma pery)	45
Dagmar Bartskov	
Případ chalupy ukryt v lesích aneb v prevenci vzniku diabetick ketoacidózy při leb DM 1. typu glifloziny je sprvn indikace zsadn	47
řarka Kubnkov	
Vasn změna leby pomohla pacientovi k lepi kompenzaci diabetu	50
Jiří Hradec	
Dva diabetick osudy	52
Petr Maule	
Kdyř přijde čas na inzulin	55
Dobr cukr – odstartoval vzdělávací projekt pro diabetiky	60
Sitagliptin a oddlen nutnosti inzulinoterapie	
Nad výsledky dvou klinických studií	62
komentář Jitka Homolová	
Kateřina řtechov	
Kdo se bojí (hypoglykemie), nesmí do lesa	66
Endokrinologie	
Lubica Cibičková, Lucie Bartoņov	
Feochromocytom nadledviny jako vzcn piina nadprodukce adrenokortikotropního hormonu	68
Alexander Kreze, Katarína Sedlkov, Kristna Klemperov, Kristyna Tresnerov, Jana Roulová	
spsn vynechání glukokortikoidní terapie u pacienta s třkm asthma bronchiale po zaveden leby mepolizumabem a vyuřt testu ACTH ke kontrole adrenální rezervy sekrece kortizolu	71

INFORMAČNÍ KATALOG

POMOCNÍK diabetologa 2020

**BEZPLATNÁ REGISTRACE
LETOS KONČÍ 30. DUBNA!**



www.geum.org



Autoimunitně podmíněný diabetes vyvolaný imunoterapií maligního melanomu

Kateřina Štechová

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

Souhrn

Kazuistika popisuje pacientku, které byl v 68 letech diagnostikován generalizovaný maligní melanom. Do té doby se s ničím závažným neléčila. Vzhledem ke špatné prognóze onkologického onemocnění byla u ní zahájena imunoterapie s využitím tzv. inhibitorů imunitních kontrolních bodů, konkrétně se jednalo o preparát nivolumab (tj. monoklonální protilátka proti receptoru PD-1). Tato terapie vede k vyšší aktivaci mechanismů specifické imunity, konkrétně T lymfocytů. Mezi její možné nežádoucí účinky patří vyvolání autoimunitního zánehtu. U pacientky se tato komplikace dostavila a necelé tři měsíce od zahájení imunoterapie se u ní manifestoval diabetes. Při manifestaci diabetu byla přítomna ketoacidóza a s diabetem asociované autoprotílky byly pozitivní. Pacientka je od té doby uspokojivě kompenzovaná na intenzifikovaném inzulinovém režimu. V době manifestace diabetu se ještě objevily laboratorní známky jaterní léze (v.s. též autoimunitního původu). Situace byla řešena v souladu s onkologickými doporučeními přechodným podáváním kortikosteroidů a imunoterapie byla již dále kontraindikována. Přestože byla imunoterapie podávána jen krátce, došlo k výrazné a dosud trvající regresi onkologického nálezu.

Summary

Autoimmune diabetes due to immunotherapy of malignant melanoma

The case report describes a woman diagnosed with generalized malignant melanoma at 68 years of age. Until then, she had not been treated for any serious disease. Due to the poor prognosis, the patient started immunotherapy using immune checkpoint inhibitors, namely nivolumab (the monoclonal antibody targeted against the PD-1 receptor). This therapy leads to higher activation of specific immune mechanisms, especially T cells. Side effects of this therapy include the induction of autoimmune inflammation. The patient experienced this complication and manifested diabetic ketoacidosis less than 3 months after the beginning of immunotherapy. Diabetes-associated autoantibodies were positive. The patient has since been on an intensified insulin regimen with satisfactory diabetes control. However, at the time of diabetes manifestation, laboratory signs of hepatic lesion (very likely of an autoimmune origin too) occurred. The situation was resolved in accordance with oncological recommendations by transient administration of corticosteroids, and immunotherapy was further contraindicated. Although this therapy was in progress only for a short time, there was a significant regression of the cancer lesions, and a partial remission still persists.

Klíčová slova

- autoimunita
- diabetes
- imunoterapie
- inhibitory imunitních kontrolních bodů
- jaterní léze
- maligní melanom

Keywords

- autoimmunity
- diabetes
- immunotherapy
- immune checkpoint inhibitors
- liver lesion
- malignant melanoma

Úvod

Imunitní systém má tři základní funkce. Je to ochrana před infekcemi, zajištění tzv. vnitřního dohledu a úzká spolupráce s nervovým a endokrinním systémem. Zastavila bych se cíleně u druhé zmíněné funkce, tj. vnitřního dohledu. Je tím míněna likvidace vlastních buněk, které jsou buď staré nebo nějak potenciálně nebezpečné, tj. buňky, které by mohly dát vzniknout zhoubnému bujení. Z imunologického hlediska můžeme tedy

zjednodušeně na nádorová onemocnění pohlížet jako na onemocnění, kde imunitní systém selhal v této své funkci, protože „dopustil“, že nebezpečná buňka (buňky) nebyla včas zlikvidována. V rámci velmi zjednodušeného pojetí role imunitního systému v patogenezi různých chronických chorob pak na opačném pólu spektra stojí autoimunitní onemocnění, kdy postižení způsobila naopak přehnaná a nesprávně cílená aktivita imunitního systému. Pokud tedy akceptujeme myšlenku, že na vzniku nádorových onemocnění se podílí jistá „liknavost“ imu-

nitního systému, logicky se pak nabízí v jejich léčbě využít mechanismy aktivující vlastní imunitu ke zničení nádorových buněk. Navíc nádorové buňky mají mnohé strategie, jak unikat zničení buňkami imunitního systému, jak zmíním ještě v diskusi. Imunoterapie má tedy dnes již v onkologickém léčebném portfoliu své nezastupitelné místo a vedla ke zlepšení prognózy řady onkologických chorob. Vždy je ale takřkajíc „něco za něco“. V tomto případě se jedná o to, že imunitně cílená onkologická léčba má své specifické nežádoucí účinky, které jsme před začátkem jejího používání u onkologických nemocných neznali. Používá se pro ně obecně zkratka IRAE (Immune-Related Adverse Events), tj. vedlejší nežádoucí účinky vztahující se k imunitě. V praxi to znamená navození zánětu a poškození vlastních tkání, tj. vzniká takto sekundárně navozená autoimunitní choroba (choroby). Poprvé jsem se s tímto jevem setkala u pacienta léčeného nivolumabem, u nějž vznikla Addisonova choroba na podkladě postižení hypofýzy, a časem se u něj ještě rozvinulo imunitně podmíněné postižení jater. Záhy po tomto případě byla u nás na klinice přijata pacientka léčená rovněž nivolumabem, u které se manifestoval autoimunitně podmíněný diabetes a jejíž kazuistiku prezentuji.

Kazuistika

Jana (jméno jsem změnila) se narodila v roce 1950. Podle jejích slov se jí do věku 68 let vážnější zdravotní problémy víceméně vyhýbaly. V mládí údajně jen prodělala kandidovou pneumonii. Ve 40 letech podstoupila operační řešení gastroezofageálního refluxu. Později, „někdy těsně před odchodem do důchodu“, jí praktický lékař začal psát léky „na vysoký tlak a tuky“. V roce 2012 jí byl odstraněn modrý névus na pravé ruce a byla prý dále sledována (není mi ale známo kde). Dispenzarizována byla rovněž v motolském Centru bolesti, protože celý život trpí, stejně jako většina jejích příbuzných, migrenózními bolestmi hlavy. Neurologicky byla dříve kvůli migrenám vyšetřena a nález byl snad fyziologický. Z rodinné anamnézy je třeba zmínit, že její maminka zemřela ve věku 70 let a diagnóza zněla karcinom pankreatu. Janin tatínek zemřel, když mu bylo 59 let, příčinou byla cévní mozková příhoda. Janiny tři děti jsou zdravé a sourozence nemá. Před odchodem do penze pracovala dlouhá léta ve školství jako vychovatelka.

Na jaře roku 2018, ve věku 68 let, se vše ale radikálně změnilo. Jana se odhodlala ukázat praktické lékařce tuhé ložisko v podkoží na krku. Ta ji odeslala na chirurgii k jeho vynětí. Na chirurgii si při vyšetření všimli, že má Jana další taková ložiska v různých lokalitách, některá dokonce přes kůži tmavě prosvítala. Cestou chirurgické ambulance pak Jana doputovala na kožní kliniku, a to již s podezřením na metastatický proces vzniklý v.s. v souvislosti s maligním melanomem. Dermatolog ji pak odeslal zpět, aby chirurg provedl odběr vzorku k histologickému vyšetření. Závěr patologa byl bohužel jasný: „léze odpovídá melanomu velmi pravděpodobně metastatického původu“ a Jana byla neprodleně objednána k vyšetření na motolské onkologické pracoviště. Následně ještě patolog upřesnil diagnózu maligního melanomu s tím, že je přítomna tzv. B-raf mutace. Při vyšetření na onkologické klinice bylo zjištěno, že

melanom je již rozsáhle generalizovaný, zasaženo bylo podkoží, svaly, lymfatické uzliny, plíce i skelet, kde byly nalezeny i patologické fraktury (již téměř zhojená fraktura v levé ulně proximálně a recentní fisura v proximální části levého radia). Je nepochopitelné, že pacientka nevyhledala lékaře již dříve, některé z mnohočetných podkožních uzlů dosahovaly totiž velikosti až 3 cm a bylo těžké je přehlédnout. Nestěžovala si ani na bolesti levé paže, kde byly přítomny zmíněné zlomeniny, a ani na hubnutí či únavu. V období stanovení diagnózy maligního melanomu byla ještě prokázána akutní žilní trombóza v oblasti pravého lýtká a byla zahájena terapie rivaroxabanem. Vzhledem k výraznému rozsahu postižení zahájil onkolog v červenci 2018 paliativní terapii nivolumabem. Vlastní infuze nivolumabu podávané vždy po 28 dnech snášela Jana dobře. V srpnu na provedeném PET CT byla patrná výrazná početní, objemová i metabolická regrese ložisek popsaných na předchozím vyšetření před třemi měsíci. Na konci září při pravidelné kontrole na onkologii se pacientka dle zápisu v dokumentaci jevila celkem v pořádku, pouze jí bylo doporučeno pít nutridrinky. Cestou z nemocnice domů si Jana koupila k jídlu smažené žampiony. Doma v podvečer začala profuzně zvracet, což připisovala nevhodné dietní kombinaci (žampiony a nutridrink). Druhý den byla pak večer vyšetřena na motolském urgentním příjmu pro pokračující zvracení (ani nedokázala uvést, kolikrát zvracela), slabost a bolesti na hrudi. V odběrech byla glykemie 34 mmol/l, pH bylo 7,11 a BE -22,5 mmol/l a pacientka byla odeslána k přijetí na interní kliniku s diagnózou diabetická ketoacidóza při manifestaci diabetu. Při přijetí již byly klinicky patrné známky dehydratace, bylo i vyjádřeno Kussmaulovo dýchání a pacientka celkově reagovala zpomaleně. Na cílený dotaz uvedla, že častější močení „již nějakou dobu“ pozoruje. Pacientka zareagovala dobře na standardní terapii diabetické ketoacidózy, následně byla po stabilizaci stavu převedena na intenzifikovaný inzulínový režim s inzulínovými analogy aspart a glargin a proběhla standardní edukace diabetika. Hladina C-peptidu byla nízká, HbA_{1c} byl 117 mmol/mol a protilátky proti GAD-65 a IA-2 byly pozitivní ve vysokém titru. Jana tedy jevila všechny známky autoimunitně podmíněného diabetu. Hospitalizace ale nebyla bez komplikací. Jana si jednak stěžovala na přetrvávající dyspeptické obtíže a bolest za sternem, a v krevním obraze byla patrná anemizace. Byla proto provedena gastrokopie (doplněná o kvadrantovou biopsii) s nálezem ezofagitidy III. stupně, která byla posléze залечена. Taktéž byla zjištěna infekce močových cest způsobená *Escherichia coli*, která byla léčena ciprofloxacinem. Hlavní problém ale představoval nález laboratorních známek akutní hepatální léze s dominující elevací transamináz (obr. 1), přičemž ultrasonografický nález na játrech i vyšetření panelu hepatitid – to vše bylo negativní. Celkový bi-

KUSSMAUL ADOLPH (1822–1902) – německý lékař. Pocházel z lékařské rodiny, vystudoval v Heidelbergu. Kariéru začal v armádě jako vojenský chirurg. Později působil jako profesor medicíny v Heidelbergu, Erlangenu, Freiburgu a Strasburgu. Byl také literárně činný a je pokládán za jednoho z autorů termínu Biedermeier. S jeho jménem je spojeno hned několik eponym, mj. K. dýchání (prohloubené zrychlené dýchání při ketoacidóze), K. znamení, K. nemoc (polyarteritis nodosa) ad. (zdroj informací: archiv redakce)

Tab. 1: Vývoj hodnot glykovaného hemoglobinu v čase

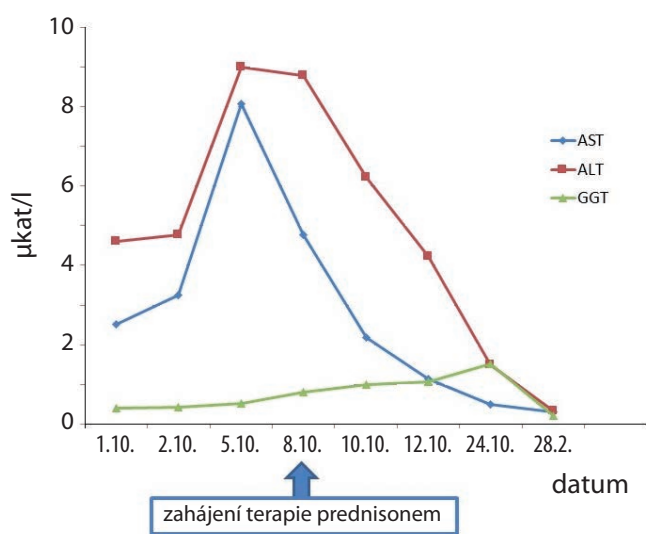
	1. 10. 2018	6. 12. 2018	14. 1. 2019	28. 2. 2019	29. 4. 2019	17. 6. 2019	2. 12. 2019	10. 2. 2020
HbA _{1c} (mmol/mol)	117	58	56	63	62	53	58	53

ESCHERICH THEODOR (1857–1911) – rakousko-německý pediatr. 1881 získal doktorát medicíny (studoval v Strassburgu, Kielu, Berlíně, Würzburgu a Mnichově). V roce 1885 objevil bakterii *Escherichia coli*, která od roku 1919 nese jeho jméno. V roce 1890 se stal profesorem pediatrie na univerzitě Karla-Františka ve Štýrském Hradci, od roku 1902 pak pracoval ve Vídni. (zdroj informací: archiv redakce)

lirubin byl v normě, hodnota přímého bilirubinu byla na začátku hospitalizace maximálně 4 µmol/l (norma laboratoře je do 2 µmol/l) a tento nález se rychle znormalizoval. Po dohodě s onkology a po obdržení výsledku vyšetření hepatitid byla zahájena terapie kortikoidy (prednison, úvodní dávka byla 0,5 mg/kg) a 1. linie paliativní imunoterapie nivolumabem byla trvale ukončena. Po dobu kortikoterapie bylo nutné podávat vyšší dávky inzulínu. Nicméně známky jaterního poškození dobře zareagovaly na kortikoterapii, a tak mohla být dávka postupně snižována a až na začátku prosince byla terapie prednisonem zcela ukončena. Aktuálně je pacientka léčena kombinací analog aspart a degludek v celkové dávce 0,7 U/kg/den. Tabulka 1 ukazuje vývoj hodnot glykovaného hemoglobinu v čase.

Nesmírně zajímavé je, že i přes ukončení terapie nivolumabem regrese onkologického nálezu pokračovala až do dubna 2019 a od té doby je nález stacionární. Na onkologii dochází pacientka každé tři měsíce, je nyní zcela bez onkologické léčby a onkolog situaci uzavírá jako trvajících parciální remisi choroby.

Obr. 1: Hodnoty jaterních enzymů



Pozn.: Horní hranice normy naší laboratoře pro AST/ALT je 0,63 µkat/l a pro GGT 0,92 µkat/l.

Diskuse

Melanom patří k nejmalignějším nádorům kůže a kožních adnex. Může se vyskytnout primárně ale i mimo kůži a kožní adnexa, a to díky tomu, že melanocyty, z kterých vychází, za embryonálního vývoje vycestovávají i do jiných tkání. Jeho výskyt celosvětově výrazně stoupá. U nás se za posledních 40 let jeho výskyt zčtyřnásobil a ročně tak přibývá více než 2 tisíce nových pacientů s touto diagnózou. Dochází i k posunu vzniku onemocnění do mladších věkových kategorií. Velmi zajímavé ale je, že to, co nestoupá, je s melanomem spojená úmrtnost. Tento příznivý jev jistě můžeme přičíst na vrub široké osvětě mezi laickou i odbornou veřejností, díky čemuž je více případů zachyceno v časnějších stadiích a jejich prognóza je lepší. To nebyl bohužel případ paní Jany, jejíž osobní přístup k vlastnímu zdraví je přinejmenším „poněkud zvláštní“.

Základní prognózu onemocnění lze odhadnout podle již letitě klasifikace podle Breslowa, která se ale stále pro svou jednoduchost a výpovědní hodnotu používá. Klinická stadia se podle ní dělí na T1–T4 a určující je pro ně v milimetrech uvedená nejhlubší invaze, měřeno od stratum granulosum epidermis. Pro nejpříznivější klinické stadium T1 (s invazí méně než 1 mm) je odhad pětiletého přežití cca 95–100 % a chirurgické odstranění nádoru znamená obvykle i vyléčení. Pro nejhorší stadium (T4 s invazí více než 4 mm) je pětileté přežití jen asi 50%. Pokud jsou ale přítomny jako u paní Jany metastázy, prognóza je ještě horší. Do roku 2011 byl za této situace medián přežití pacienta jen několik měsíců. U takto pokročilé formy onemocnění do té doby byla metodou volby chemoterapie, ale její efekt byl velmi slabý (terapeutický efekt byl pozorován ani ne u pětiny pacientů). Používána byla cytostatika jako dakarbazin, temozolomid, taxány a platinové deriváty. Z hlediska přežití pacienta bylo ale bohužel jedno, zda byla použita v monoterapii, či v kombinované terapii. V roce 2011 bylo schváleno pro léčbu pokročilého maligního melanomu hned šest nových léků. Tyto léky mají celkem čtyři různé mechanismy účinku. Ve dvou případech se přitom jedná o imunoterapii, která je cílena na tzv. imunitní kontrolní body a jedná se o jejich inhibitory (immune checkpoint inhibitors – ICIs). Prvním objeveným imunitním kontrolním bodem byla molekula CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4). Pokud jste někdy trošku do větší hloubky studovali molekulárně-genetické pozadí vzniku diabetu 1. typu, bude vám molekula CTLA-4 jistě povědomá, i když gen pro ni nepatří mezi nejdůležitější s DM 1. typu asociované geny (tento gen je označován též jako *IDDM12*). Molekula CTLA-4 (alias CD152) se nachází na povrchu pomocných i cytotoxických T lymfocytů a pokud dojde k její vazbě na kostimulační molekuly (CD80, CD86) na antigen

prezentující buňce, výsledkem je negativní signál a utlumení imunitní odpovědi. O vazbu na CD80/86 přitom soutěží s molekulou CD28, kdy tato vazba naopak znamená pro T lymfocyt aktivační signál. Výsledná reakce T buňky záleží na tom, zda je více CTLA-4 nebo CD28 molekul a zda tedy převáží inhibice či aktivace. Pokud zablokujeme molekulu CTLA-4, posuneme arteficiálně rovnováhu imunitní reakce ve směru aktivace. Nepřetržitě je CTLA-4 exprimována regulačními T lymfocyty a zvýšená exprese u konvenčních T buněk nastává po jejich aktivaci. Důvod je jednoduchý – je to určitá brzda, aby se imunitní reakce příliš „nerozjela“.

Jako další se v terapii generalizovaného maligního melanomu uplatnila protilátka proti dalšímu kontrolnímu bodu, a tím je PD-1 receptor neboli CD279 (PD je zkratka z pojmu programmed cell death, tj. programovaná buněčná smrt neboli apoptóza). I tuto molekulu najdeme na povrchu T buněk, kdy prostřednictvím inhibice kinázové signalizační dráhy brání také aktivaci T lymfocytů. Na rozdíl od CTLA-4 přichází při imunitní reakci „ke slovu“ poněkud později. Má dva ligandy PD-L1 a PD-L2. Druhý jmenovaný mají na svém povrchu především profesionální antigen prezentující buňky. Některé nádory jsou tak zákeřné, že jejich buňky ve zvýšené míře exprimují PD-L1, a tím deaktivují buňky imunitního systému. Zvýšená exprese této molekuly nádorovými buňkami je tudíž spojena s větší invazivitou nádoru a logicky s horší prognózou. Lidskou monoklonální protilátkou proti PD-1 receptoru je právě nivolumab, kterým byla námi prezentovaná pacientka léčena.

Efekt terapie cílené proti PD-1 nastupuje rychleji než anti-CTLA-4 terapie, je spojen s méně toxickými nežádoucími účinky a měl by být více omezen na nádorovou tkáň. Léčba spočívá v infuzním podávání této látky každé čtyři týdny po dobu jednoho roku. Efekt terapie je dlouhodobý. Stejně tak je tomu u anti-CTLA-4 terapie, jejíž efekt je ale systémovější. Tudíž nepřekvapí, že více IRAE je popsáno v souvislosti s léčbou protilátkou proti CTLA-4, kdy se uvádí, že tyto komplikace vznikají rychleji a jsou navíc závažnější. Na tíži IRAE se zde také na rozdíl od anti-PD-1 terapie uplatňuje vliv velikosti podané dávky. Samozřejmě největší problémy lze očekávat při kombinované terapii. Paradoxní je, že v obou případech, se kterými jsem se setkala, se jednalo o pacienty léčené nivolumabem, tedy protilátkou proti PD-1, a moje osobní zkušenost tedy odporuje té literární. To ale nelze vzhledem k malému počtu pacientů považovat za něco podstatného, ale prostě jen za náhodu.

Indukovaná autoimunitní reakce v rámci IRAE cílí na různé orgány (střevo, svaly, skelet, kůže, žlázy s vnitřní sekrecí, játra či plíce) a rozhodně se nejedná při léčbě ICIs o něco mimořádného, protože jejich výskyt je udáván nejčastěji mezi 5–40 %. Našla jsem ale v jedné starší práci z roku 2015 i údaj o dokonce 85 % výskytu těchto komplikací. Bylo též publikováno, že pokud cíleně pátráme po známkách IRAE, tak je u velké většiny pacientů léčených jakýmkoliv z preparátů skupiny ICIs nalezneme, a to tedy i u pacientů léčených anti-PD-1 protilátkou. Naštěstí se obvykle nejedná o klinicky významné nálezy. V každém případě je potřeba o těchto komplikacích šířit povědomí i v rodinách pacientů a v širší odborné veřejnosti, jak na to pamatují

například materiály vydávané společností ESMO (European Society for Medical Oncology).

„Klasické“ autoimunitní onemocnění, například diabetes 1. typu, vzniká v dospělosti ne až tak rychle. IRAE ale nastupují rychle. Jsou sice popsány i s odstupem po ukončení úplné léčby ICIs, obvykle se ale rozvinou v prvních měsících terapie.

Jejich tíže se hodnotí klasicky, tj. imunopatologické projevy jsou v souladu s National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events děleny na stupeň 1 (nejlehčí) až 5 (fatální komplikace). Podle této klasifikace se pak zvažuje řešení, kdy základním krokem je zahájení systémové terapie glukokortikoidy, jejichž dávka se odvíjí od tíže IRAE (používá se rozmezí dávky 0,5–2 mg/kg, resp. pokud již byl pacient jimi léčen, je možné použít až dávku 5 mg/kg). Literární údaje uvádějí, že léčba glukokortikoidy nemá negativní vliv na protinádorový efekt terapie ICIs a moje zkušenost to potvrzuje. IRAE mohou být někdy ale natolik závažné, že nezbyvá, než použít agresivní immunosupresivní léčbu (mykofenolát mofetil, takrolimus, infliximab). K tomu naštěstí nedošlo. Při nutnosti zahájit agresivní immunosupresivní terapii totiž navíc prudce roste riziko rozvoje oportunních infekcí. Za vůbec nejhorší ze širokého spektra IRAE se považuje vznik myokarditidy, kdy více než třetina popsaných případů skončila fatálně. Tato imunoterapie je dále kontraindikována, pokud tíže IRAE je hodnocena stupněm 3 a více.

Při léčbě ICIs mohou vzniknout různé endokrinopatie, diabetes 1. typu patří k těm méně častým. Nejčastější je autoimunitní hypofyzitida a navození dysfunkce štítné žlázy.

Co se týká postižení jater, opět je až desetkrát častější u pacientů léčených anti-CTLA-4 monoklonální protilátkou než u anti-PD1 terapie, kde se udává výskyt jen asi u 1 % léčených pacientů. Naše pacientka Jana tedy měla opravdu smůlu. Většinou se ale postižení jater omezí jen na laboratorní projevy, a pokud je zvýšení transamináz nižší než trojnásobek normy a zároveň hladina bilirubinu je pod 1,5násobkem horní hranice normy, není nutné ani imunoterapii přerušovat. Případy fulminantního hepatálního selhání jsou po terapii ICIs sice popsány, ale jsou naštěstí opravdu vzácné. Nesmíme ovšem zapomínat i na možnost koincidence s jaterním postižením z úplně jiných příčin (např. infekční hepatitida), na což bylo u Jany pamatováno.

Při podezření na IRAE je doporučováno stanovit autoproti-látky (konkrétně antinukleární protilátky ANA, autoproti-látky proti mitochondriím AMA, proti hladkému svaly SMA, proti mikrozomům jater a ledvin LKM1, perinukleární protilátky proti cytoplasmě neutrofilů pANCA, dále pak protilátky proti tyreoidální peroxidáze TPOAb, proti TSH receptoru TRAb, proti tyreoglobulinu TGAb a vyšetřit „endokrinní funkce“. Z výše uvedeného vyplývá, že by se mělo jednat určitě minimálně o fT4, TSH, ranní kortizol, glykemii a HbA_{1c}. Osobně se domnívám, že by bylo dobré tyto parametry u pacientů léčených ICIs vyšetřovat i preventivně, i když nejeví žádné známky svědčící pro přítomnost IRAE. První náběr glykemie a glykovaného hemoglobinu byl u Jany realizován až na urgentním příjmu a je pravděpodobné, že takové preventivní testování by rozvíjející se diabetes odhalilo dříve. To je ovšem téma pro další diskusi s onkology.

Závěr

Nová protinádorová léčba, jakou je imunoterapie, přináší pacientům s těmi nejzávažnějšími onkologickými diagnózami naději, ale i nové spektrum komplikací. Inhibitory tzv. imunitních kontrolních bodů používané nejen v léčbě generalizovaného maligního melanomu mohou vyvolat autoimunitní zánět, jehož výsledkem může být například vznik endokrinopatie nebo i kombinace různých autoimunitních poškození. V případě manifestace diabetu se léčba nijak neliší od „klasického“ diabetu 1. typu. Pouze, musí-li být pacient souběžně léčen i kortikosterapií, je nutné provádět glykemický selfmonitoring opravdu intenzivně a adekvátně situaci upravovat dávkou inzulínu. Na možnost vzniku těchto komplikací musí samozřejmě pamatovat onkolog, ale měli by s nimi být obeznámeni i lékaři jiných specializací, například ti, co se věnují diabetologii a/nebo endokrinologii.

Literatura

1. Bajčiová, V. Maligní melanom a nové možnosti jeho léčby. *Onkologie* 10, 6: 256–262, 2016.
2. Barber, F. D. Adverse events of oncologic immunotherapy and their management. *Asia Pac J Oncol Nurs* 6, 3: 212–226, 2019.
3. Brahmer, J. R., Lacchetti, C., Schneider, B. J. et al.; National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 36, 17: 1714–1768, 2018.
4. Gen for cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4. (online: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=\(iddm12\[gene\]\)%20AND%20\(Homo%20sapiens\[orgn\]\)%20AND%20alive\[prop\]%20NOT%20new-entry\[gene\]&sort=weight](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=(iddm12[gene])%20AND%20(Homo%20sapiens[orgn])%20AND%20alive[prop]%20NOT%20new-entry[gene]&sort=weight)) [cit. 20. 2. 2020]
5. Horvat, T. Z., Adel, N. G., Dang, T. O. et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center. *J Clin Oncol* 33, 28: 3193–3198, 2015.
6. Kodet, O., Krajsová, I. Maligní melanom, incidence, rizikové faktory a jeho časná diagnostika. *Onkologie* 11, 3: 138–143, 2017.
7. Kroschinsky, F., Stölzel, F., von Bonin, S. et al.; Intensive Care in Hematological Patients (iCHOP) Collaborative Group. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 21, 1: 89, 2017.
8. Mekki, A., Dercle, L., Lichtenstein, P. et al. Detection of immune-related adverse events by medical imaging in patients treated with anti-programmed cell death 1. *Eur J Cancer* 96: 91–104, 2018.
9. Personalised medicine at a glance: metastatic melanoma. ESMO, 2017. (online: <https://www.esmo.org/for-patients/personalised-medicine-explained/Melanoma>) [cit. 10.–14. 2. 2020]
10. Suchý, D. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky inhibitorů kontrolních bodů. *Klin Farmakol Farm* 33, 3: 20–24, 2019.
11. Zhoubné novotvary kůže. Modrá kniha, ČOS, 2020. (online: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/25-11-zhoubne-novotvary-kuze-c43-44/>) [cit. 10.–14. 2. 2020]

PROF. MUDR. KATEŘINA ŠTECHOVÁ, PH.D.
Interní klinika, 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 – Motol
e-mail: katerina.stechova@fnmotol.cz

Maternálně dědičný diabetes mellitus

Dominika Goldmannová, Ondřej Krystyník, Ľubica Cibičková, David Karásek

3. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická, FN Olomouc

Souhrn

Kazuistika popisuje příklad pacientky, kdy v rámci diferenciální diagnostiky diabetu musíme vzít do úvahy i jiné formy diabetes mellitus než 1. a 2. typ. Tento případ ukazuje, že následně zvolená terapie může zásadním způsobem ovlivnit další průběh nemoci a osud pacienta. A také, že občas pacienti opakované tvrzení, že mají cukrovku v rodině, může být víc než důležité.

Summary

Maternally inherited diabetes mellitus

The case report describes an example of a patient in whom different forms of DM than type 1 and type 2 must be considered in the differential diagnosis of diabetes. This case shows that the chosen therapy can subsequently have major impact on the further course of the disease and the patient's fate. Also, the occasional statement of patients that they have diabetes in their family may be very important.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- mitochondriální onemocnění
- maternální dědičnost
- MELAS

Keywords

- diabetes mellitus
- mitochondrial disorder
- maternal inheritance
- MELAS

Kazuistika

1. hospitalizace

35letá pacientka byla odeslána k hospitalizaci pro nově diagnostikovaný diabetes mellitus (DM), s glykemií nalačno 17 mmol/l. Při prvním pohledu na mladou a astenickou (BMI 14 kg/m²) pacientku, by byla diagnóza „ode dveří“ diabetes mellitus 1. typu. Klinicky závažným postižením byla navíc nedošetřená bilaterální progresivní hluchota, vyskytující se ale až od dospělého věku.

Pacientka měla pozitivní rodinnou anamnézu – diabetes mellitus u matky a babičky z matčiny strany. Matka byla vedena jako diabetička 2. typu, léčena ale pouze inzulinoterapií bez perorálních antidiabetik. Z dalších důležitých anamnestických údajů zmiňujeme, že pacientka dosud neužívala žádné léky, pro hluchotu byla v částečném invalidním důchodu a vyučila se jako květinářka s maturitou.

Vstupně jsme provedli základní laboratorní vyšetření, viz tabulka 1. Nepřítomnost ketonurie nebo acidózy a normální hodnota C-peptidu (496 pmol/l) nás poté od suspektní diagnózy DM 1. typu odvedly. Oční vyšetření prokázalo makulární dystrofii. Vzhledem ke kombinaci diabetes mellitus nejasného typu u mladé astenické pacientky, hluchoty, makulární dystrofie a dědičnosti po ženské linii bylo tedy pomýšleno na geneticky podmíněnou formu diabetu – maternálně dědičný diabetes a hluchotu (MIDD – maternally inherited diabetes and deafness).

Pro obtížnější spolupráci s pacientkou, která odmítala inzulin vícekrát denně, byla nastavena terapie malou dávkou per-

Tab. 1: Laboratorní hodnoty – první hospitalizace

C-peptid	496 pmol/l
pH	7,36
anti-inzulín	neg.
anti-GAD	neg.
anti-IA2	neg.
cholesterol	6,23 mmol/l
TG	2,59 mmol/l
HDL-cholesterol	1,71 mmol/l
LDL-cholesterol	3,35 mmol/l
glykemie	17,1 mmol/l

orálního antidiabetika (metformin 500 mg/den) a bazálním inzulinem (glargin).

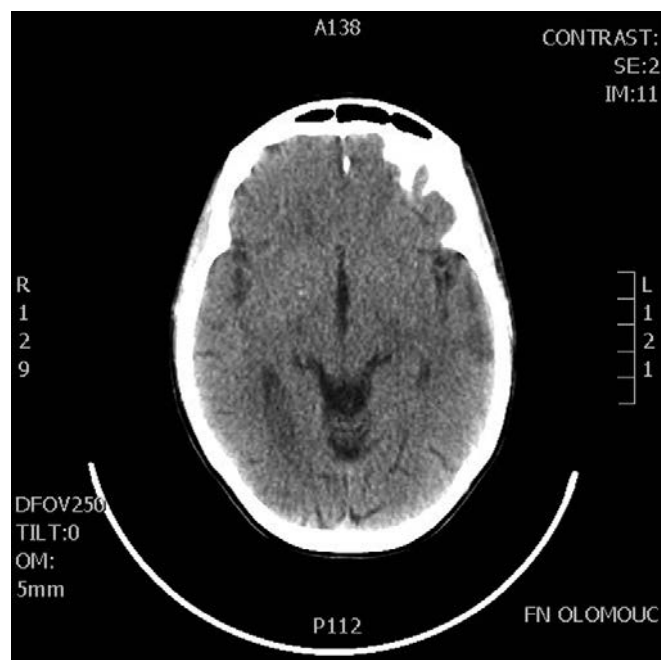
2. hospitalizace

Tři týdny po propuštění domů byla pacientka nalezena ráno matkou v bezvědomí s tonicko-klonickými křečemi. Pacientka byla zaintubována a spontánně ventilující převezena do FN Olomouc. V odběrech dominovala hyperglykemie (14 mmol/l) a laktátová acidóza (pH 6,95, laktát 18 mmol/l). Další nálezy viz tabulka 2. Byla doplněna CT angiografie mozku, kde jsme našli hypodenzní okrsky vlevo temporálně nejednoznačné etiologie, obrázek 1.

Tab. 2: Laboratorní hodnoty – druhá hospitalizace

pH	6,95 → 7,28
laktát	18 → 8,1 mmol/l
osmolalita	305 mmol/kg
kalium	5,95 mmol/l
KO – leu	34 600/μl
CRP	1,6 mg/l
urea	9,7 mmol/l
kreatinin	85 mmol/l
GF	1,28 ml/s/1,73 m ³
ALT	1,0 μkat/l
AST	1,53 μkat/l
CK	38,7 mmol/l

Obr. 1: CT angiografie mozku



HASHIMOTO HAKARU (1881–1934) – japonský chirurg. Narodil se v lékařské rodině ve vesnici Midau. V roce 1907 byl jedním z prvních absolventů lékařské fakulty na univerzitě Kyushu ve Fukuoka. V letech 1908 až 1912 pracoval na chirurgii s profesorem Miyake. Následně strávil tři roky v Berlíně, Göttingenu a Londýně. Po začátku 1. světové války se vrátil do Japonska, připojil se k rodinné praxi a stal se úspěšným chirurgem. Jeho jméno je spojeno s Hashimotovou tyreoiditidou, autoimunitním onemocněním štítné žlázy, způsobujícím její sníženou funkci. (zdroj informací: archiv redakce)

ADDISON THOMAS (1793–1860) – anglický lékař. Vystudoval v Edinburghu. Pracoval v Londýně, z lékařské problematiky se věnoval anatomii plic, pneumoniím a další problematice, např. chronické nedostatečnosti funkce nadledvin – dnes je pokládán především za zakladatele endokrinologie. (zdroj informací: archiv redakce)

Pacientka byla předána na ARO, kde se po dvou dnech probírala do úplného vědomí, klinicky bez rezidua, předána na standardní diabetologické oddělení. Stav byl zhodnocen jako stroke-like epizoda a diagnóza pacientky byla přehodnocena na MELAS (mitochondriální myopatie, encefalopatie, laktátová acidóza a stroke-like epizody). Obě tato onemocnění jsou dle literatury způsobena mutací stejného genu mitochondriální DNA (MT-TL1 tRNA pro Leu). Pacientka byla převedena na mixovaný inzulín dvakrát denně a dosud je bez dalších stroke-like epizod.

Molekulárně-genetickým vyšetřením byla u naší pacientky potvrzena přítomnost heteroplasmické mutace m.3243A>G z mitochondriální DNA, hladina heteroplasmie ve vyšetřované tkáni je 16 % (krevní odběr). Tato mutace je spojena s onemocněním MELAS nebo jinými klinickými jednotkami, nejčastěji maternálně dědičným diabetem a hluchotou (MIDD).

Diskuse a závěr

MELAS syndrom patří do skupiny mitochondriálních encefalomyopatií, které jsou podmíněny poruchou tvorby energie v mitochondriích v důsledku defektu mitochondriální DNA

Tab. 3: Organové projevy MELAS¹

CNS	Srdce
stroke-like epizody	hypertrofická kardiomyopatie
migrenózní bolesti hlavy	poruchy srdečního rytmu
epileptické záchvaty	srdeční selhání
demence	arteriální hypertenze
chorea, balismus	Oči
parkinsonský syndrom	pigmentová retinopatie
mozečková ataxie, myoklonus	makulární dystrofie
Periferní NS	atrofie nervus opticus
polyneuropatie	hypertelorismus
Ucho	Ledviny
hypakuze	fokálně segmentální glomeruloskleróza
Příčně pruhované svaly	nefrotický syndrom
intolerance fyzické zátěže, slabost	tubulární dystrofie
myalgie	Endokrinní systém
progresivní externí oftalmoplegie	hypopituitarismus
GIT	Hashimotova tyreoidita
paralytický ileus	hypoparatyreóza
obstipace, průjem	diabetes mellitus
zvracení	Addisonova choroba

(mtDNA).¹ Jednou z nejčastějších mutací mtDNA je jednobodová mutace 3243A>G, která se nachází v oblasti kódující transportní tRNA pro aminokyselinu leucin.² Buňky mohou obsahovat směs normální a zmutované mtDNA, což označujeme jako heteroplasmie. Hodnota heteroplasmie (%), při které nastává kritická porucha tvorby ATP s následnou dysfunkcí postiženého orgánu, se častěji vyskytne u energeticky náročnějších buněk (neurony, svalové buňky, ...) – tyto buňky mají nižší tkáňový práh k manifestaci dysfunkce při depleci ATP. Většinou se jedná o systémové choroby s pestrým klinickým obrazem, ve kterých dominují projevy dysfunkce energeticky náročnějších systémů – nervového systému a svalstva. Obraz onemocnění dokresluje další typická postižení – oka, ucha, endokrinního systému, srdce, jater, ledvin, krve a kůže (tabulka 3).

Literatura

1. Žigrai, M., Staník, J., Gašperiková, D. et al. Syndróm MELAS – literárny prehľad. *Neurológia* 2, 3: 173–177, 2007.
2. Pickett, S. J., Grady, J. P., Ng, Y. S. et al. Phenotypic heterogeneity in m.3243A>G mitochondrial disease: The role of nuclear factors. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 5, 3: 333–345, 2018.

Publikace byla podpořena grantem: MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

MUDR. DOMINIKA GOLDMANNOVÁ

3. interní klinika, FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

779 00 Olomouc

e-mail: dominika.goldmannova@fnol.cz

Utajený strach z jehel

Sylvie Špitálníková

Diabetologická a endokrinologická ambulance, Hlinsko, Chotěboř

Souhrn

Kazuistika popisuje poměrně neobvyklý případ mladé pacientky s dlouhodobě špatně kompenzovaným diabetem 1. typu. Fobie „z jehel“, kterou dlouho tajila, měla zásadní vliv na non-adherenci nejprve k léčbě i k selfmonitoringu, ve druhé fázi – po zavedení terapie CSII – pouze k selfmonitoringu.

Summary

Secret phobia of needles

The case report describes a relatively unusual case of a young patient with type 1 diabetes poorly compensated in the long term. The patient's long-unrecognized phobia of needles had a major effect on her non-adherence to both treatment and self-monitoring in the first phase, and to self-monitoring in the second phase after CSII therapy.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- nonadherence
- selfmonitoring
- senzor
- terapie CSII

Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- non-adherence
- self-monitoring
- sensor
- CSII therapy

Úvod

V posledním desetiletí došlo v diabetologii vedle rozšíření terapeutických možností také k velkým pokrokům v oblasti self-monitoringu, které mají zásadní vliv na úspěšnost léčby diabetiků, zejména 1. typu. Poměrně kuriózní komplikací, s kterou jsem se ve své dnes již dvacetileté praxi v diabetologii setkala, byl nepřiznaný strach ze vpichů, tedy z aplikace inzulínu a z provádění vlastních měření. Pacientka i přes moji snahu o kompenzaci jejího diabetu během pravidelných kontrol nepřiznala,

že se opakovaných vpichů bojí. Důležitou roli při překonání této zprvu nepřiznané bariery sehrály nové možnosti léčby a monitorace glykemií a také otec pacientky.

Kazuistika

Pacientka, u které byla cukrovka 1. typu zjištěna v jejích 17 letech, během studia na gymnáziu, se do mé péče dostala v roce 2013. V té době jí bylo 18 let a byla na intenzivní inzulínové terapii pomocí inzulínových per. Produkce vlastního

inzulínu byla v této době již nulová, kompenzace diabetu vzhledem k věku pacientky velmi špatná – hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 98 mmol/mol, což mne znepokojovalo. Po počáteční sérii edukací provedených v naší ambulanci a po několika málo kontrolách, kdy se nepovedlo kompenzaci diabetu zlepšit, jsem pacientce domluvila v Diabetologickém centru Fakultní nemocnice Hradec Králové převedení na terapii CSII. To vedlo ke zlepšení kompenzace cukrovky a glykovaný hemoglobin poklesl na hodnoty kolem 80 mmol/mol, následně pak i přechodně na 70 mmol/mol. Pacientka na počátku s inzulinovou pumpou a jejím nastavením poněkud zápasila. Největší radost z „nového zařízení“, inzulinové pumpy, měl otec pacientky, který se naučil pumpu velmi dobře obsluhovat a postupně mi pomohl naučit práci s ní i svoji dceru a moji pacientku. Ta v této době odešla studovat vysokou školu do Brna. Diabetologická péče pokračovala u mne v diabetologické ambulanci nejprve v nemocnici v Havlíčkově Brodě, následně pacientka přešla do diabetologické ambulance v Chotěboři. Zásadním problémem v řešení neuspokojivé kompenzace, která se odchodem z domova opět mírně zhoršila, bylo od počátku také sporadické měření glykemií. Po odstěhování se na studentskou kolej ještě více klesla frekvence selfmonitoringu a ani opakované vysvětlování nevedlo ke kýženým výsledkům. Snažila jsem se pacientku zapojit do programu InspectLife, kde bych mohla sledovat její glykemie na svém PC nebo mobilním telefonu, ale pacientkou byla vytvořena „série“ důvodů, proč se nemůže do monitoringu zapojit. Následně jsem pacientce předepsala senzory, jejichž používání cca po měsíci odmítla. Pod vlivem těchto událostí jsem se rozhodla, ačkoliv byla pacientka na CSII a bylo možné používat senzor k pumpě, nabídnout jí za přítomnosti jejího otce použití systému pro monitoring glykemií FreeStyle Libre, kde odpadá nutnost kalibrace. Otec nemocné byl technikou nadšen, ona sama již méně. Při příští kontrole jsem byla příjemně překvapená, neboť se s novým systémem monitorace za vydatné pomoci otce zcela sžila. Začala racionálně upravovat podle naměřených glykemií bazální i bolusové dávky inzulínu a využívat plně možnosti, které nepřetržitá monitorace a terapie CSII poskytují. Pacientka je nyní

poprvé od diagnózy diabetu kompenzována a při poslední kontrole bylo dosaženo uspokojivé kompenzace HbA_{1c} 50 mmol/mol. Selfmonitoring pomocí senzoru bez nutnosti kalibrace jí velmi vyhovuje. Senzory si přeje užívat i nadále, překvapivě i přesto, že odjíždí s manželem na půl roku do Irska. Senzory si při pobytu bude muset platit sama, tamější zdravotní pojišťovny tuto péči nehradí.

Diskuse

Zásadním problémem pro kompenzaci diabetu v této kazuistice byl pacientkou nikdy nepřiznaný strach z opakovaných vpichů, jak při aplikaci inzulínu inzulinovými pery, tak i při provádění selfmonitoringu. Důležitou roli ve zlepšení kompenzace hrály nejen nové možnosti léčby cukrovky a monitoringu glykemií, edukace a péče v diabetologické ambulanci, která byla pacientce v potřebné míře poskytována, ale také podpora a aktivní pomoc rodiny, v tomto případě otce pacientky.

Závěr

Selfmonitoring pomocí senzorů pomůže dalšímu zlepšení kompenzace diabetu, a tím přispěje ke zkvalitnění života diabetiků a snížení rizika vzniku akutních i pozdních komplikací. Tento přístup k terapii cukrovky povede i ke snížení ekonomických nákladů na terapii, neboť nejvíce prostředků je využíváno k řešení pozdních komplikací diabetu.

Literatura

Literatura je k dispozici u autorky.

MUDR. MGR. SYLVIE ŠPITÁLNÍKOVÁ, PH.D.
Diabetologická a endokrinologická ambulance
Legií 1851
583 01 Chotěboř
e-mail: spitalnikovasylvie@seznam.cz

Na dávce a vhodně zvolené kombinaci vždy záleží aneb efekt kombinované terapie perorálních antidiabetik na snížení inzulínové rezistence, úpravě lipidogramu a kompenzaci diabetu u pacienta s diabetes mellitus 2. typu

Pavel Kasík

Nemocnice Hořovice

Souhrn

Kazuistika popisuje případ pacienta s několik let trvajícím diabetes mellitus 2. typu s již rozvinutými pozdními komplikacemi a možností ovlivnění další progresse onemocnění dostupnou léčbou, se zaměřením ne „jen“ na kompenzaci diabetu, ale především na bezpečnou léčbu bez hypoglykemií se snahou o ovlivnění inzulínové rezistence a s tím spojené diabetické dyslipidemie, hyperinzulinemie.

Summary

Dose level and suitable combination always matters, in other words the effect of a combined treatment with oral antidiabetic agents on reducing insulin resistance, correction of lipid profile and compensation of diabetes mellitus in a patient with the type 2 diabetes mellitus

The case report presents a patient with several years lasting type 2 diabetes mellitus with advanced late complications. It shows the available therapeutic options of reducing further disease progression, which should be focused not only in compensation of diabetes, but mostly in a safe treatment without hypoglycaemic episodes as well as in an effort to affect the insulin resistance and associated diabetic dyslipidemia and hyperinsulinemia.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- pozdní komplikace diabetu
- inzulínová rezistence
- hyperinzulinemie
- dyslipidemie

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- late complications of diabetes mellitus
- insulin resistance
- hyperinsulinemia
- dyslipidemia

Úvod

Inzulínová rezistence je termínem označujícím poruchu v účinku inzulínu a definujeme ji jako stav, při němž normální plazmatické hladiny inzulínu vyvolávají nižší biologickou odpověď v organismu. **Většina pacientů s diabetes mellitus 2. typu má známky inzulínové rezistence (IR) a z toho pak 25–30 % pacientů trpí vystupňovanou IR.** Klinicky je hlavním projevem porucha v oblasti metabolismu glukózy, i když rezistence se projevuje i v dalších oblastech účinků inzulínu, jako je metabolismus tuků a bílkovin, proliferační a mitogenní efekt, vliv na sekreci vazoaktivních a trofických faktorů.

K porozumění působení pioglitazonu na snížení IR si dovo-
lím zopakovat základy fyziologie a patofyziologie. Typickým projevem inzulínové rezistence v metabolismu glukózy je zvýšená produkce glukózy v játrech (dochází k nedostatečné blo-

kádě glukoneogeneze a glykogenolýzy inzulínem), která se projevuje hyperglykemií nalačno, kdy výše hodnoty glykemie bývá výrazem stupně inzulínové rezistence. Stejně tak dochází vlivem sníženého účinku inzulínu k nedostatečné blokádě glykogenolýzy a proteolýzy v kosterním svalu a lipolýzy v tukové tkáni. Fyziologicky působí volné mastné kyseliny synergicky s glukózou jako významný stimulator inzulínové sekrece. Při hladovění s poklesem hladiny volných mastných kyselin klesá i stimulační efekt glukózy na β -buňky a tím dochází následně ke snížení sekrece inzulínu. Pokud jsou dlouhodobě hladiny volných mastných kyselin zvýšené, dochází v důsledku sekrečního podnětu k hyperinzulinemii. Hladina inzulínu je poté vyšší, než by odpovídalo stimulačnímu efektu samotné glukózy. V této situaci je naopak tlumena sekrece inzulínu stimulovaná glukózou, tudíž postupem času vede chronicky zvýšená hladina volných mastných kyselin ke snížení sekrece inzulínu.^{1,2,3,4} Přímými dů-

sledky inzulínové rezistence jsou hyperinzulinemie, diabetická dyslipidemie, arteriální hypertenze. Prakticky to znamená, že **až 70 % pacientů s DM 2. typu má dyslipidemii, 79 % pacientů s DM 2. typu má nadváhu nebo obezitu a 63 % pacientů s DM 2. typu má arteriální hypertenzi.** Je jasně prokázáno, že právě tyto patologické stavy zvyšují KV riziko pacientů s diabetem 3–5×, což bylo potvrzeno v mnoha studiích. Zmínil bych např. dvě prospektivní studie, kde byl prokázán efekt pioglitazonu na snížení progresu aterosklerózy. Ve studii CHICAGO byl srovnáván efekt pioglitazonu a glimepiridu na možnost ovlivnění intimo-mediální tloušťky karotid. Při léčbě pioglitazonem bylo prokázáno snížení progresu IMT karotid. Ve studii PERISCOPE byl opět srovnáván efekt pioglitazonu a glimepiridu, tentokrát pomocí intravaskulární sonografie. Bylo prokázáno, že u pacientů léčených pioglitazonem došlo ke zpomalení progresu koronární aterosklerózy.^{5,6}

V léčebné snaze o ovlivnění inzulínové rezistence bychom měli pacienta především motivovat ke změně životního stylu (dietní opatření, zvýšení fyzické aktivity, redukce hmotnosti, zanechání kouření). Z léčebných možností máme na výběr dva léky zvyšující inzulínovou senzitivitu – metformin a pioglitazon. V preklinické fázi vývoje a výzkumu jsou nyní nové léky. Na posledním EASD v roce 2019 v Barceloně jsme mohli slyšet přednášku od PD Dr. Kerstin Stemmer z Helmholtz Zentrum München, kde prezentovala kombinovaný lék GLP-1 agonisty s estrogeny. Dle výsledků má výrazný vliv nejen na snížení glykemie, ale i výrazné snížení inzulínové rezistence bez známých rizikových faktorů při léčbě estrogeny (receptory pro GLP-1 agonisty se nevyskytují v prsou a děloze). Dále byl zdůrazněn výrazný pozitivní vliv na beta-buňky, kdy docházelo u myši dokonce i ke znovuobnovení funkce beta-buněk.

V neposlední řadě je nutné zdůraznit důslednou léčbu dalších rizikových faktorů spojených s inzulínovou rezistencí – arteriální hypertenze, hyperurikemie a diabetické dyslipidemie.

Právě **diabetická dyslipidemie** patří mezi hlavní rizikové faktory akcelerace aterosklerózy, a proto zhruba dvě třetiny diabetiků umírají na kardiovaskulární onemocnění. Do typického laboratorního obrazu patří hypertriglyceridemie, nižší hladina HDL-cholesterolu a vyšší hladiny LDL-cholesterolu. Vzhledem k tomu, že většina diabetiků je ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, měli bychom se snažit léčit dyslipidemii nejen včas, ale hlavně do cílových hodnot či alespoň se snížením LDL-cholesterolu o 50 %.

Kazuistika

Pacient, muž, narozen 1948, nyní ve starobním důchodu, dříve pracoval v administrativě. Rodinná anamnéza – otce neznal, matka zemřela v 63 letech na plicní embolii. Ve 45 letech se mu podařilo přestat kouřit, do té doby kouřil 20–30 cigaret denně. Tělesná hmotnost při první návštěvě v naší diabetologické poradně (kam se pacient objednal bez doporučení, na vlastní žádost) byla v březnu roku 2018 86 kg, výška 168 cm, BMI 30,5 kg/m², TK 160/90 mmHg, obvod břicha 110 cm. Pro diagnózu diabetes mellitus byl léčen od roku 2008. Z dalších onemocnění

ICHS (st. p. NSTEMI v roce 2014, poslední SKG v roce 2016 bez významných stenóz, bez nutnosti intervence), dyslipidemie (příznává neuzívání statinů, má obavy ze zhoršení kompenzace diabetu), jaterní steatóza dle USG břicha, chronická laryngitida (dispenzarizován ORL).

Na očním vyšetření byl naposledy před zhruba 5 lety, dále dochází na angiologii pro ischemickou chorobu dolních končetin, na urologii pro diabetickou fibrotickou fimózu s recidivujícími záněty, do diabetologické a interní ambulance. Vstupně užíval tuto medikaci: omeprazol 20 mg 1-0-0, kyselina acetylsalicylová (Anopyrin 100 mg) 1-0-0, naftidrofuryl (Enelbin 100 Retard) 1-0-1, metoprolol (Betoloc ZOK 25 mg) 1-0-0, atorvastatin 20 mg 0-0-1 (neužíval, sám si vysadil), metformin 850 mg 0-0-1, glimepirid 4 mg 1-0-0.

Naše první intervence se týkala komplexní edukace (stravovací návyky, fyzická aktivita, selfmonitoring glykemií). Dále byla zahájena terapie arteriální hypertenze (zvolili jsme ACEi – perindopril 5 mg 1-0-0), vysvětlena nutnost dlouhodobého užívání statinů (nově nasazen rosuvastatin 10 mg 0-0-1 při vstupních hodnotách LDL-cholesterolu 4,54 mmol/l). Rosuvastatin byl v tomto případě zvolen především pro svoji komplexnost – tedy jako molekula s výraznějším efektem na snížení LDL-cholesterolu, snížení TAG a zvýšení hladin HDL-cholesterolu nežli v případě atorvastatinu či simvastatinu. Vstupní HbA_{1c} byl u pacienta 106 mmol/l. Do medikace jsme nově nasadili kombinovaný preparát empagliflozin + metformin, snížili dávku glimepiridu na 2 mg denně a doporučili provedení dalších vyšetření: oční, EMG vyšetření dolních končetin... V té době bylo nasazení gliflozinů vzhledem k recidivujícím urologickým zánětům při fimóze poměrně odvážné, tento důležitý anamnestický údaj však pacient i přes edukaci ohledně nežádoucích léků při nasazení neuvedl.

Po zhruba měsíci nás pacient telefonicky informoval o poklesu glykemií při selfmonitoringu a dobré toleranci medikace jak antidiabetické, tak hypolipidemické. Po třech měsících od nasazení medikace, při osobní návštěvě v poradně, byly kontrolní hladiny celkového cholesterolu i LDL-cholesterolu v poklesu (2,5 mmol/l), TAG (2,4 mmol/l), nadále však nespňující cílové hodnoty. Navýšili jsme rosuvastatin na 20 mg denně. Vzhledem k ještě ne zcela ideální kompenzaci diabetu jsme s kombinovanou hypolipidemickou léčbou vyčkali. Při návštěvě byla dále doplněna již zmíněná urologická anamnéza. Pacient si vysazení gliflozinu nepřeje, od úpravy terapie je bez urologických potíží. Hodnota glykovaného hemoglobinu byla 73 mmol/mol. Dle selfmonitorace glykemií byly zvýšeny především hodnoty glykemie nalačno. Vzhledem k tomu, že pacient neudával žádné známky dušnosti, k cílové kompenzaci jsem tedy nakonec zvolil po provedení echokardiografického vyšetření (bez poruchy kinetiky, bez snížené EF LKS) pioglitazon 15 mg ve snaze zvýšit inzulínovou senzitivitu, která byla jistě snížena (jaterní steatóza, zvýšené hodnoty jaterních testů a triacylglycerolů, zvýšené glykemie nalačno). Pioglitazon jsme při dalších návštěvách a velmi dobré toleranci vytitrovali až na 45 mg denně. Postupně došlo k téměř úplné normalizaci jaterních testů a poklesu TAG na 1,5 mmol/l bez nutnosti nasazení ezetimibu a dalšímu poklesu LDL-cholesterolu na 1,7 mmol/l.

K tomuto poklesu do doporučených hodnot došlo zhruba šest měsíců po úpravě medikace za postupného vysazení glimepiridu. Pokles HbA_{1c} probíhal takto: březen 2018 – 106 mmol/mol, červen 2018 – 73 mmol/mol, říjen 2018 – 56 mmol/mol, leden 2019 – 50 mmol/mol, duben 2019 – 42 mmol/mol, červenec 2019 – 44 mmol/mol. Glykemie nalačno klesly z původních 16,48 mmol/l až na aktuálních 5,84 mmol/l (z posledních žilních odběrů v červenci 2019). Subjektivně se pacient aktuálně cítí velmi dobře, často odchází se slovy: „takový cukr jsem nikdy neměl, děkuji.“ Stesky se nyní vztahují jen k paresteziím dolních končetin, medikaci však odmítá.

Z dalších provedených vyšetření se potvrdila středně těžká až těžká diabetická polyneuropatie dolních končetin, dále pacient absolvoval v červnu 2019 intervenční výkon na pravé dolní končetině pro progredující klaudikace (revize tepen pravého třísla), oční vyšetření (bez nálezu diabetické retinopatie, incipientní katarakta bilaterálně), USG karotid (bilaterálně v oblasti bifurkací nevelké smíšené pláty hladké, bez významné odstupové stenózy, s normální tloušťkou tepen, bez známek přesvědčivé distální angiopatie).

Diskuse a závěr

Inzulínová rezistence, často v kombinaci s metabolickým syndromem, jsou závažnými stavy, které na podkladě akcelerace aterosklerózy výrazně zhoršují prognózu pacientů. Základem léčby jsou samozřejmě režimová opatření (dieta, redukce hmotnosti, fyzická aktivita...), léčba pomocí léků zvyšujících inzulínovou senzitivitu a v neposlední řadě léčba dalších komorbidit (arteriální hypertenze, dyslipidemie, hyperurikemie.) Cílem jejich podávání je co nejvíce zlepšit prognózu nemocných.

Jak se opakovaně uvádí, máme v dnešní době možnost individualizovat léčbu pro daného pacienta. Jak tedy vybrat toho správného pacienta pro léčbu pioglitazonem? Ideálně by to měl být pacient s vystupňovanou inzulínovou rezistencí (laboratorně nízké hladiny HDL-cholesterolu, zvýšené TAG, jaterní steatóza, zvětšení obvodu pasu při viscerální obezitě...). „Dnešní nová léčba“ má bezesporu mnohé benefity. Co se týká ovlivnění inzulínové senzitivity ale stále zůstávají hlavními „hráči“ metformin a pioglitazon (pokud tedy pomineme případné snížení inzulínové rezistence díky efektu hmotnostního úbytku po nasazení GLP-1RA či gliflozinů a léčbu v preklinické fázi GLP-1 analog + estrogen, jak jsem uvedl již výše). Z hlediska kontraindikací pioglitazonu je nutné uvést přítomnost srdečního selhání jakéhokoli stupně, dále je vhodné se léku vyhnout při přítomnosti osteoporotických změn těžšího stupně a u pacientů s přítomností či anamnézou karcinomu močového měchýře či při neobjasněné hematurii. Jedním z nežádoucích účinků pioglitazonu je často na prvním místě jmenována retence tekutin a s ní spojený nárůst hmotnosti. Jak dokládá příklad tohoto pacienta, nemusí tomu tak při dodržování režimu pacientem a vhodně zvolené kombinaci léků (v tomto případě empagliflozin + pioglitazon) být. Léčbu jsme v tomto případě zahájili dávkou 15 mg s postupnou titrací na 45 mg denně. Při dobré toleranci je vhodné navyšovat až na tyto dávky, na druhou stranu, pokud pacient ne zcela toleruje, i dávka 15 mg denně

může být pro něho velmi prospěšná. Mezi další vhodné kombinace pioglitazonu bych uvedl kombinaci GLP-1 agonistů s pioglitazonem a metforminem či pioglitazon s DPP-4 inhibitory (zde již bez ovlivnění hmotnosti). Velmi dobrý antidiabetický efekt je i při kombinaci pioglitazonu s inzulínem, zde musíme být ale více obezřetní vzhledem k rizikovosti vyšší retence tekutin.

U našeho pacienta došlo k postupnému úbytku hmotnosti (celkově 4 kg), kompenzaci diabetu bez hypoglykemií (HbA_{1c} ze 106 mmol/mol na 42 mmol/mol), zmenšení obvodu pasu o 10 cm a k úpravě lipidogramu včetně TAG. Zahájení terapie rosuvastatinem se podařilo ovlivnit především primární cíl, tedy LDL-cholesterol. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu jsou v primární prevenci u diabetiků pod 2,5 mmol/l a v sekundární prevenci pod 1,8 mmol/l (dle posledních doporučení ESC až pod 1,4 mmol/l), hodnoty TAG pod 1,7 mmol/l.⁷ Vzhledem k aktuálním trendům v léčbě dyslipidemií a snahou co nejvíce snížit hladiny LDL-cholesterolu by byla samozřejmě ke zvážení kombinovaná terapie s ezetimibem. Kombinace rosuvastatin + ezetimib je jistě vhodnější variantou nežli navýšení rosuvastatinu, jak prokázala např. studie IMPROVE-IT, kde byl porovnáván účinek kombinace simvastatin/ezetimib s kombinací placebo/ezetimib. Výrazného efektu na snížení KV rizika dosáhl ezetimib právě u diabetické populace, nikoli v nediabetické. Ve výsledcích z metaanalýz u diabetiků bylo prokázáno, že každé snížení LDL-cholesterolu o 1 mmol/l sníží KV riziko o 20 %. V tomto případě jsem však ocenil již i to, že pacient začal doporučené statiny užívat, prozatím jsem tedy i díky dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu kombinovanou terapií hypolipidemiky nezhájil. Jak se osvědčilo i v tomto případě, je vždy nutné diabetiky z naší strany informovat o jejich kardiovaskulárním riziku (velmi často si pacienti svoje rizika neuvědomují), probrat případné nežádoucí účinky léčby (ačkoli je to jistě časově i psychicky náročné) a doporučit případně i internetové stránky s odpovídajícím obsahem. Měli bychom se snažit motivovat pacienty ke změně životy správy a za kontrol lipidogramu dále upravovat terapii dyslipidemie. V našem případě probíhaly kontroly lipidogramu po třech měsících, po dosažení cílových hodnot dostávají kontroly již jednou ročně.

Snahou v této kazuistice bylo poukázat na to, že vhodně zvolenou léčbou a zapojením pacienta do péče se dá docílit spokojenosti jak na straně diabetika, tak na straně lékaře. Zcela zásadní je dosažení cílových hodnot jak v léčbě diabetu, tak i dosažení cílových hodnot krevních lipidů pro lepší kardiovaskulární budoucnost.

Literatura

1. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2018. (s. 90–94)
2. Pelikánová, T. Inzulínová rezistence a metabolický syndrom. Interní Med 5, 10: 491–495, 2003.
3. Piňhová, P. Inzulínová rezistence a možnosti jejího ovlivnění. Remedia 18, Suppl. 1: S42–S48, 2008. (online: <http://www.remmedia.cz/Okruhy-temat/Diabetologie/Inzulínová-rezistence-a-možnosti-jejího-ovlivnění/8-VwG.magarticle.aspx>).
4. Škrha, J. Patogeneze inzulínové rezistence. Vnitř Lék 49, 12: 894–899, 2003.

5. Kvapil, M., Haluzík, M. et al. Diabetologie 2018. Praha: Triton, 2018. (s. 245–265)
6. Erdmann, E., Dormandy, J. A., Charbonnel, B. et al.; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol 49, 17: 1772–1780, 2007.
7. Soška, V., Vaverková, H., Vrablík, M. et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. Vnitř Lék 59, 2: 120–126, 2013.

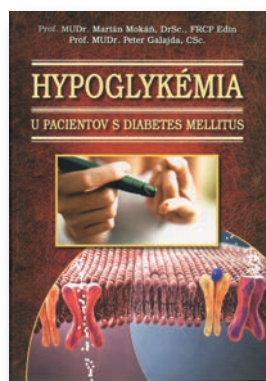
MUDR. PAVEL KASÍK
NH Hospital a.s.
K Nemocnici 1106
268 31 Hořovice
e-mail: kasik@nemocnice-horovice.cz

anotace

Marián Mokáň, Peter Galajda

Hypoglykémia u pacientov s diabetes mellitus

Monografia sa venuje aktuálnej problematike hypoglykémie ako limitujúceho faktora liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu. V prvých kapitolách je rozobratá problematika definície a najnovšej klasifikácie hypoglykémie, jej epidemiológia pri jednotlivých typoch diabetes mellitus, rizikové faktory jej vzniku, fyziológia a patofyziológia hypoglykémie, vrátane hormonálnej kontraregulácie a ďalších obranných mechanizmov pri hypoglykémii. Ďalšie kapitoly rozoberajú dôsledky hypoglykémie na centrálny nervový systém a kardiovaskulárny systém, ako aj jej zvýšené riziko pri týchto ochoreniach u diabetikov. Osobitné kapitoly sa venujú najdôležitejším ochoreniam so zvýšeným rizikom hypoglykémie u diabetikov, ako sú choroby pečene, znížená funkcia obličiek, nádorové ochorenia a septické stavy. Špeciálna kapitola je venovaná liečbe a prevencii hypoglykémie a sumarizuje najnovšie vedomosti o preferencii liečby s nízkym rizikom hypoglykémie, vrátane využívania moderných technológií, o potrebných diétnych opatreniach, prevencii hypoglykémie pri fyzickej aktivite a dôležitosti dobrej edukácie pacienta. Upozorňuje aj na zvýšené riziko hypoglykémie pri užívaní alkoholu. Záverečná kapitola rozoberá problematiku riadenia motorových vozidiel a hypoglykémie z hľadiska aktuálnej implementácie príslušnej direktívy Európskej komisie o vodičských preukazoch. Monografia je venovaná nielen špecialistom v odbore diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy, ale aj v iných odboroch, ako sú vnútorné lekárstvo, všeobecné lekárstvo, endokrinológia a ďalšie odbory, v ktorých liečia komplikácie a komorbidity spojené s diabetes mellitus.



Obsah

1. Hypoglykémia u pacientov s diabetes mellitus
2. Fyziológia a patofyziológia hypoglykémie
3. Fenomén neuvedomenia si hypoglykémie
4. Hypoglykémia, centrálny nervový systém a kognitívne funkcie
5. Hypoglykémia a kardiovaskulárny systém
6. Hypoglykémia spojená s chorobami pečene
7. Hypoglykémia pri zníženej funkcii obličiek
8. Hypoglykémia pri nádorových ochoreniach
9. Hypoglykémia pri septických stavoch
10. Liečba a prevencia hypoglykémie u pacientov s diabetes mellitus
11. Riadenie motorových vozidiel a hypoglykémia

Vydalo Vydavateľstvo QuickPrint, Martin, 2019, 306 strán

Co se nepovedlo aneb kazuistika mnoho let neuspokojivě kompenzované diabetičky 2. typu

Tomáš Hrdina^{1,2}

¹Diabetologická ambulance Opočno

²Diabetologické centrum, FN Hradec Králové

Souhrn

Chtěl bych popsat příběh pacientky, na který nejsem jako její diabetolog zrovna pyšný. Jde o příběh diabetičky 2. typu, 83leté ženy, u které jsem vyzkoušel konvenční a nejčastěji používané způsoby terapie a stejně jsem dlouho nebyl úspěšný ve snaze o lepší kompenzaci jejího diabetu. Až jedna z hospitalizací pacientky v nemocnici pomohla nastartovat obrat v její léčbě.

Summary

What went wrong? A case report of a patient with an inadequately controlled type 2 diabetes mellitus for many years

As the patient's diabetologist I am not proud of her case report, but I would like to share it. The patient is 83-year-old, she has the type 2 diabetes mellitus and she was treated by a conventional and the most commonly used therapy. Nevertheless, it was not possible to achieve a better glucose control for a long time. Only one of her hospitalizations helped to initiate the turning point in her treatment.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- neuspokojivá kompenzace
- edukace dlouholetých diabetiků

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- inadequate compensation
- education of patients with a long lasting disease

Úvod

Počet registrovaných diabetiků v České republice dle dat ÚZIS se neustále zvyšuje. Od roku 1985, tedy v průběhu necelé jedné generace, se více než ztrojnásobil. Počet léčených diabetiků v roce 2016 představoval 8,1 % celé naší populace a v nedaleké době bude zřejmě pro diabetes léčen každý desátý občan ČR. Se zvyšujícím se věkem dožití celé populace stoupá logicky i počet osob s diabetem ve vyšším věku.

Kazuistika

Diabetes byl mojí pacientce diagnostikován již v roce 1990, trvá tedy již téměř 30 let. Jedná se o 83letou ženu, typickou diabetičku 2. typu s obezitou I. stupně, posledním BMI 34 kg/m², hypertenzí, chronickou žilní insuficiencí a vertebrogenním algickým syndromem. Dále tato žena trpí depresivním syndromem, syndromem spánkové apnoe a v roce 2011 prodělala ataku plicní embolie. Pacientka dále dochází na pravidelné kontroly do kardiologické ambulance, kde je sledována pro mitrální vadu. Z dlouhodobě podávaných léků užívá sartan, kličkové a kalium šetřící diuretikum, omeprazol a antidepressivum.

Kompenzace jejího diabetu byl od začátku jeden velký problém. Pacientka zpočátku docházela do ordinace jiného diabetologa. Ten v době diagnózy v roce 1990 nasadil kombinaci

PAD – metformin v postupně se zvyšující dávce až 2 500 mg v kombinaci s glimepiridem 4 mg denně. Od počátku byla pacientka léčena bazálním inzulínem – aplikovala 16 jednotek Humulinu N. V roce 2005 přišla do naší ordinace, protože se přestěhovala do Opočna. Tehdy 69letá žena, důchodkyně, byla zvyklá celé léto trávit u dcery v Praze. První u nás změřená hodnota glykovaného hemoglobinu byla 98 mmol/mol, u pacientky nebyly zjištěny mikro- ani makrovaskulární komplikace diabetu.

Můj postup při prvním kontaktu s touto ženou byl standardní. Pacientce jsem změnil glukometr a vedl ji k samostatné úpravě dávek inzulínu. S ohledem na to, že měla podle profilů vysoké postprandiální exkurze glykemií, tak již na druhé kontrole po třech měsících jsem upravil inzulínový režim z konvenčního na intenzifikovaný – nasazen Humulin R a Humulin N. Současně byl vysazen glimepirid. Hodnotu C-peptidu nalačno jsem zjišťoval v roce 2011 a byla s ohledem na délku trvání diabetu pouze 0,24 nmol/l, tedy velmi pravděpodobně se jednalo o diabetes mellitus 2. typu s nižší, resp. téměř vyčerpanou endogenní sekrecí inzulínu (hodnota C-peptidu nalačno u předchozího diabetologa byla vysoká). Mé úsilí se zaměřilo na edukaci, zejména na úpravu dávek obou inzulínů. Narazil jsem však na neochotu pacientky dávky upravovat, jakkoliv je měnit. Dávky inzulínů byly proto upravovány v podstatě jen během kontrol v naší poradně. Pacientka nebyla přesvědčena

o nutnosti selfmonitoringu glykemií glukometrem, tyto měřila velmi neochotně, prakticky jen jeden profil před kontrolou v naší poradně. Tomuto jejímu přístupu odpovídaly i hodnoty glykovaného hemoglobinu 80..93..104..99 mmol/mol. Během 14 let, kdy pacientka do naší poradny dochází, jsem vyzkoušel několik strategií. Zkoušel jsem upravovat dávky inzulínu, přechodně jsem nasadil i inzulínová analoga. Ale ani tato modernější terapie nevedla ke kýženému efektu lepší kompenzace s ohledem na nespouštění pacientky. Zaměřili jsme se na místa aplikace inzulínu, tato zkoušeli měnit. Žádná z těchto strategií však nevedla ke kýženému cíli. Problémem navíc bylo i to, že pacientka prakticky celé léto trávila u dcery v Praze, kde hlídala vnoučata a dle vlastních slov se „neměla čas cukrovce věnovat“. Vnoučata po ní žádala vaření sladkých jídel, která pacientka s dětmi následně ochotně konzumovala. Ani edukace zaměřená na diabetické komplikace a „strašení“ možností vzniku trvalých následků nevedla ke zlepšení výsledků.

První signál zlepšení kompenzace přišel v říjnu roku 2015. Tehdy byla pacientka hospitalizována v Praze v nemocnici pro otoky a dušnost při dekompenzaci srdečního selhání v souvislosti s preexistující mitrální vadou. Do nemocnice odcházela pacientka s celkovou dávkou 92 jednotek humánního inzulínu. Z nemocnice byla propuštěna s výrazně redukovanou celkovou dávkou 50 jednotek denně. Glykovaný hemoglobin při první kontrole po propuštění byl 63 mmol/mol. Za hospitalizace pacientka konzumovala nemocniční jídlo, s ohledem na dušnost a nechutenství při srdečním selhání výrazně omezila kalorický příjem. Glykemie měřil nemocniční personál minimálně 3× denně a dávky inzulínů dle nich upravoval. Dvoutýdenní hospitalizace kompenzací diabetu výrazně prospěla.

Po návratu domů se ale pacientka vrátila do starých kolejí. Zvýšila kalorický příjem, přestala si kontrolovat glykemie. I já se sestřičkou v naší diabetologické poradně jsme již tak trochu rezignovali. Upozorňování na diabetické komplikace moc nefungovalo – za 29 let trvání diabetu pacientka i při velmi neuspokojivé kompenzaci „vygenerovala“ jen lehkou formu neproliferativní diabetické retinopatie, která nijak zásadně nezhoršila její zrak. Z každé kontroly v diabetické poradně se stala jakási rutina. Kontrola glukometru přinesla kolem 20 hodnot kolem 10 mmol/l nalačno a až 20 mmol/l po jídle. Pacientka pokládala měření za obtěžující, proto ho nedělala, a tudíž ani dávky inzulínů neupravovala. Naše kontroly se proto omezily pouze na opakující se předpis inzulínů a metforminu a 2–3 balení proužků za rok. Otupěli jsme všichni, pacientka, my v diabetické poradně i dcera, kterou jsme se též ke změně pacientčina chování zpočátku snažili přesvědčit. Dnes, kdy je pacientce již 83 let, se každá další kontrola změnila v očekávání příchodu nějaké fatální cévní komplikace. Vždy, když pacientka vstoupila do ordinace, jsem přesně věděl, co bude říkat a také jsem přesně věděl, co já jí budu odpovídat.

Šokující a pro mě naprosto neočekávaná změna přišla s poslední kontrolou v naší poradně v září roku 2019. Pacientka přišla v doprovodu dcery. A opět měla velký vliv na kompenzaci jejího diabetu hospitalizace, tentokrát pro pyelonefritidu levé ledviny. Pacientka byla za hospitalizace v Praze léčena infuzemi,

parenterálními antibiotiky, měla vysoké horečky s třesavkami. Za hospitalizace opět došlo ke snížení celkové dávky inzulínu z 85 na 45 jednotek při propuštění. Poslední hodnota glykovaného hemoglobinu 91 mmol/mol před hospitalizací se změnila na 57 mmol/mol po propuštění – takto dobrou kompenzací pacientka nikdy neměla. Prodělala konzultaci s dietní sestrou, najednou byla ochotná měřit glykemie glukometrem, upravovat dávky inzulínů dle výsledků měření. Inzulín aplikuje pravidelně, sama, pod dohledem dcery. Samozřejmě mě zajímalo, co bylo tím momentem, který převrátil léčbu její cukrovky naruby. Po tom všem, co jsme spolu zažili, mě šízala zvědavost. Její odpověď byla prozaická – při pyelonefritidě jí bylo „strašně špatně“ – měla bolesti zad, měla horečky, bála se o svůj život. Sestra na oddělení pacientce sdělila, že ten zánět souvisí s její neuspokojivě kompenzovanou cukrovkou. Pacientka dostala strach. Najednou začala být dobře motivovaná, žádá další proužky, chce spolupracovat a mít výbornou kompenzaci diabetu. Podobný stav již nikdy nechce zažít.

Diskuse

Co jsem udělal špatně? Asi hodně věcí. Neměl jsem dost síly přesvědčit pacientku o nutnosti změnit management péče o její diabetes. Hodil jsem pomyslnou flintu do žita s tím, že moje další snaha znamená jen mrhání energií. Změnit medikaci s ohledem na nízkou endogenní sekreci inzulínu by asi nemělo valného efektu. Možná jsem měl více apelovat na diabetické komplikace, více pacientku vyděsit, nevím. Je jasné, že pokud pacient nechce, může se lékař „stavět na hlavu“. Hodně věcí v životě i v diabetologické poradně je o komunikaci. Ta tu asi měla být lepší. Štěstím naší pacientky je to, že u ní i přes mnoho let trvající diabetes nevznikly žádné závažnější mikro- ani makrovaskulární komplikace. Takže happy end? Asi ne. Spíš opatrný optimismus. Případ této ženy mne poučil o tom, že bychom nikdy neměli rezignovat. Vždycky stojí za to se pokusit něco změnit, udělat něco jinak.

Závěr

Případ této ženy poukazuje na problematiku edukace dlouholetých diabetiků, kde je stále nutné hledat nové cesty komunikace s pacientem a nepolevovat ani v případě, kdy se nedaří nalézt optimální způsob terapie diabetu.

Literatura

1. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. 6. aktualizované a doplněné vydání. Praha: Maxdorf, 2018.

MUDR. TOMAŠ HRDINA
Diabetologická ambulance Opočno
J. Pitry 344
517 73 Opočno

Prvé skúsenosti s využitím NFI (Natural Food Interaction) protokolu v liečbe diabetes mellitus 2. typu na Slovensku

Janka Lejavová¹, David Hickman²

¹Diabetologická ambulancia Liptovský Mikuláš

²NFI Liptovský Mikuláš

Súhrn

V troch kazuistikách opisujem efekt NFI protokolu u diabetikov 2. typu s rôznym trvaním ochorenia, u novodiagnostikovanej diabetičky, u diabetika s približným trvaním diabetu 7 rokov a tiež u diabetika s 30-ročnou anamnézou ochorenia. U všetkých troch pacientov sme zaznamenali významné zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu, dyslipoproteinémie, pokles tlaku krvi a signifikantný pokles telesnej hmotnosti. Všetci traja diabetici sú sledovaní v diabetologickej ambulancii v Liptovskom Mikuláši.

NFI protokol je využívaný na Slovensku od júna 2018. Podmienkou NFI protokolu je spolupracujúci pacient a pravidelný selfmonitoring glykémii.

Summary

First experience with the use of NFI (Natural Food Interaction) protocol in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Slovakia

In the three case reports below, I describe the effect of the NFI protocol on type 2 diabetics with different disease durations – in a newly diagnosed diabetic patient, in a patient with diabetes duration of 7 years and also in a diabetic patient with a 30-year history of the disease. In all three patients, there was a significant improvement in metabolic control of diabetes, dyslipoproteinemia, a decrease in blood pressure and a significant decrease in body weight. All three diabetics are monitored at the diabetes clinic in Liptovský Mikuláš.

The NFI protocol has been used in Slovakia since June 2018. A condition for the use of NFI protocol is the patient's cooperation and regular self-monitoring of blood glucose.

Kľúčové slová

- NFI protokol
- Natural Food Interaction
- pokles telesnej hmotnosti
- zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu 2. typu

Keywords

- NFI protocol
- Natural Food Interaction
- weight loss
- improved metabolic control of type 2 diabetes

Úvod

NFI protokol (Natural Food Interaction protokol) je nový prístup účinný v liečbe diabetes mellitus 2. typu. Využíva špecifické chemické reakcie medzi jednotlivými zložkami potravín, ktoré prebiehajú v ľudskom tele. Cieľom týchto reakcií je zníženie saturácie lipidov predovšetkým na úrovni svalových buniek a tiež redukcia viscerálneho tuku. NFI protokol pôsobí na viacerých úrovniach, zlepšuje citlivosť na inzulín na úrovni inzulínových receptorov, ovplyvňuje intracelulárny metabolizmus glukózy a tukov a ich vzájomnú kompetíciu, redukuje množstvo intramyocelulárnych lipidov, adipogénny subklinický zápal a podobne, čo napomáha vstupu glukózy do buniek. Výsledným efektom je pokles až normalizácia glykémii veľmi často už v priebehu prvého týždňa NFI protokolu. Normalizácia glykémii umožňuje postupnú redukciu liečby diabetu 2. typu, či už

ide o perorálne antidiabetiká, agonistov GLP-1 receptorov alebo inzulínovú liečbu. Sekundárnym efektom NFI protokolu je výrazná redukcia telesnej hmotnosti, pri dostatočnej dĺžke NFI protokolu je možné dosiahnuť normalizáciu telesnej hmotnosti (BMI po korektnom ukončení NFI protokolu medzi 20–25 kg/m²), súčasne je tendencia k poklesu tlaku krvi. Pacientom s nadváhou a obéznym pacientom s diabetes mellitus 2. typu je odporúčaná redukcia telesnej hmotnosti, definovaná Americkou diabetologickou asociáciou ako trvalé zníženie hmotnosti o 5 % oproti pôvodnej telesnej hmotnosti.¹ Podľa iných autorov sa zdá, že už strata hmotnosti okolo 2 kg predstavuje klinickú výhodu.² NFI protokol predstavuje individualizovaný stravovací plán vypracovaný na základe vstupných údajov pacienta (výška, hmotnosť, vek, pohlavie, etnikum, diagnostický súbor, medikácia, potravinové intolerancie a alergie), ktorý je opakovane adaptovaný zmeneným podmienkam pacienta, a to pre-

dovšetkým redukovanej telesnej hmotnosti, pričom sa zohľadňujú tiež aktuálne hodnoty glykémie, prípadne ďalšie laboratórne parametre.

NFI protokol je nutrične vyvážený, to znamená, že obsahuje potrebné denné dávky sacharidov, bielkovín, tukov, minerálov, stopových prvkov a vitamínov. Na prípravu jedál sú využívané potraviny rastlinného pôvodu, ovocie, zelenina, obilniny, ryža, celozrnné cestoviny, huby, orešky a semiačka, ktoré sú bežne dostupné. V diétnych plánoch sa nevyužívajú živočíšne produkty. NFI protokol nie je kaloricky obmedzený, to znamená, že množstvo jedla si určuje pacient podľa svojej chuti a potreby. NFI protokol predstavuje dočasný stravovací režim, po jeho ukončení sa pacient môže stravovať podľa vlastných preferencií, veľmi často však pacienti po absolvovaní NFI protokolu uplatňujú v stravovaní nové návyky a volia zdravšiu alternatívu, dokonca mnohí pacienti popisujú určitý edukačný vplyv na okolie. Dĺžka NFI protokolu je individuálna, najčastejšie okolo 16 – 20 týždňov, dĺžka trvania NFI protokolu súvisí s dĺžkou trvania diabetu, so závažnosťou inzulínovej rezistencie, dyslipoproteínémie, dôležitá je tiež úvodná telesná hmotnosť. NFI protokol bol pôvodne vytvorený k zlepšeniu metabolickej kompenzácie diabetu 2. typu, je však veľmi efektívny aj k liečbe obezity či k liečbe porúch metabolizmu lipidov u nediabetickej populácie. Podmienkou NFI protokolu u diabetika 2. typu je spolupracujúci pacient s možnosťou pravidelného sledovania glykémii v domácom prostredí, pravidelný kontakt s diabetológom, ktorý je nevyhnutný predovšetkým k redukcii antidiabetickej terapie na základe selfmonitoringu pacienta. Diabetológ posudzuje indikáciu NFI protokolu a tiež prípadne kontraindikácie, medzi ktoré patrí napríklad polyvalentná alergja na potraviny neživočíšneho pôvodu (napr. alergja na viaceré druhy zeleniny alebo ovocia, alergja na orechy, liečba kumarínovými derivátmi, renálne poškodenie (eGF <60 ml/min/1,73 m²), onkologické ochorenie, nedostatočne kompenzovaná tyreopatia, syndróm nevedomovania si hypoglykémie, hepatopatia s hepatálnymi enzýmami zvýšenými viac ako trojnásobne, aktívna vredová choroba gastroduodena, srdcové zlyhávanie, respiračná insuficiencia, abúzus alkoholu, idiopatické zápaly čreva, akútna alebo chronická pankreatitída, podvýživa, iné závažné ochorenia. Prakticky predstavuje NFI protokol presný rozpis stravy, ktorý sa vypracováva podľa údajov pacienta vždy na dva týždne, po uplynutí dvoch týždňov je potrebná nová kalkulácia, podľa nových vstupných údajov (mení sa predovšetkým telesná hmotnosť, glykémie a antidiabetická liečba). Predpokladom účinku NFI protokolu je dobrá spolupráca pacienta, nevyhnutné je presné dodržiavanie rozpisu jedál, využitie všetkých odporúčaných potravín. Pacienti sú pri dodržiavaní protokolu výrazne motivovaní výsledkami, ktoré sú evidentné už v prvých dňoch NFI protokolu.

Podľa údajov WHO sa počet diabetikov od roku 1980 zvýšil cca štvornásobne, zo 108 miliónov v roku 1980 na 422 miliónov v roku 2014.³ Celková prevalencia dospelých diabetikov sa zvýšila z 4,7 % v roku 1980 na 8,5 % v roku 2014.⁴ Narastajúca incidencia a prevalencia diabetu 2. typu súvisí okrem iného s nezdravými stravovacími návykmi a nedostatkom pohybu. Naopak, zmena životného štýlu je odporúčaná pacientom so

zvýšeným rizikom vzniku diabetu 2. typu, cieľom primeranej pohybovej aktivity a racionálnej výživy je najčastejšie redukcia telesnej hmotnosti. Podľa Knowlera a spol. už malá zmena životného štýlu (pohyb a výživa) viedli k redukcii telesnej hmotnosti o 5–7 % a 58 % redukcii rizika vzniku cukrovky 2. typu u jedincov s vysokým rizikom diabetu.⁵ Zmena životného štýlu a liečba metformínom, oboje viedlo k redukcii incidence diabetu u osôb s vysokým rizikom. Zmena životného štýlu bola efektívnejšia ako metformín.⁵

NFI protokol prvotne vychádza z predpokladu, že jedným z faktorov, ktoré podmieňujú vznik diabetu 2. typu, je strava so zvýšeným obsahom tukov, a to predovšetkým živočíšneho pôvodu. Už v roku 1927 Sweeney dokázal, že významnejší vzostup glykémie u zdravej populácie nastáva po podaní potravy s vysokým podielom tukov v porovnaní s potravou s vysokým podielom sacharidov.⁶ Potraviny s nízkym obsahom tuku a kalórií a s vysokým obsahom vlákniny, a to predovšetkým ovocie, zelenina a celozrnné obilniny, sa zvyčajne odporúčajú, aby sa zabránilo progresii z prediabetu na diabetes 2. typu.⁷ Zlepšená kvalita stravy sa spája s nižším rizikom cukrovky 2. typu.^{8,9} Pri obezite je vychytávanie glukózy svalom redukované o 60 % v porovnaní s kontrolami s následnou redukcii oxidácie mastných kyselín o 50 %.¹⁰ Znížené vychytávanie triacylglycerolov v tukovom tkanive vedie k ich zvýšenej akumulácii v tzv. ekto-pických tukových tkanivách – kostrovom svalstve a pečeni, čo významne prispieva k inzulínovej rezistencii v týchto tkanivách.¹¹ Naopak, NFI protokol vedie k opakovanej cielej lipolyze s dominantnou degradáciou intramyocelulárnych lipidov a viscerálneho tuku, čo sekundárne vedie k zlepšeniu glykémii. Zlepšenie metabolickej kompenzácie umožňuje výraznú redukcii farmakologickej liečby diabetu, v prípade zachovanej sekrécie endogénneho inzulínu pri korektnom absolvovaní NFI protokolu je možné ukončenie farmakologickej liečby diabetu.

Kazuistika 1

Využitie NFI protokolu v liečbe novodiagnostikovanej diabetičky 2. typu

U 48-ročnej obeznej pacientky s BMI 39,49 kg/m² bola prvýkrát zachytená hraničná glykémia nalačno už v roku 2007. Odvtedy boli glykémie kontrolované pravidelne v ambulancii spádového internistu, opakovane bola potvrdená hraničná glykémia nalačno. V januári 2019 bola pacientka k diferenciálnej diagnostike odoslaná do diabetologickej ambulancie, orálny glukózo-tolerančný test potvrdil diagnózu diabetes mellitus. Výsledky testu sú uvedené v tabuľke 1.

Pacientka bola v čase stanovenia diagnózy liečená na hypertenziu, dyslipoproteínémiu, anamnestický údaj o gestačnom diabete, v zdravotnej dokumentácii som však nenašla žiadne záznamy z gravidity. V rodinnej anamnéze bol výskyt diabetu 2. typu u rodičov, starých rodičov z oboch strán aj u brata. Očné vyšetrenie z roku 2018 nepopisovalo diabetogénne zmeny, neboli klinické prejavy neuropatie. Vyšetrenie na iné chronické komplikácie neboli realizované. Pri vstupnom diabetologickom vyšetrení bola hmotnosť pacientky 106,2 kg, 164 cm, TK 170/90

mmHg pri liečbe betablokátorom a ACE inhibítorom. Zo zdravotnej dokumentácie vypísané výsledky – celkový cholesterol 6,79 mmol/l, triacylglyceroly 1,19 mmol/l, ostatné parametre lipidového spektra nie sú v dokumentácii dostupné (neboli v čase stanovenia diagnózy vyšetrené). Vstupný HbA_{1c} bol 6,5 % DCCT. Pacientka bola hneď po stanovení diagnózy edukovaná o racionálnej diéte, pred stanovením diagnózy sa pacientka stravovala s preferenciou tradičnej slovenskej kuchyne. Ako liek prvej voľby jej bol navrhnutý metformín, pacientka však s medikamentóznou terapiou diabetu nesúhlasila a preferovala nemedikamentózný postup. Pacientka má sedavé zamestnanie, fyzická aktivita bola navyiac limitovaná obojstrannou gonartrózou a zhoršenou mobilitou pri obezite. Pacientke bola preto navrhnutá liečba NFI protokolom, s čím súhlasila. V úvode bola adherencia k protokolu veľmi dobrá, ku koncu už slabšia, s prestávkami, počas ktorých sa pacientka stravovala podľa svojho uváženia, celkovo bola pacientka na NFI protokole od 4. 3. 2019 do konca júna 2019, z toho dobrá adherencia k NFI protokolu bola približne počas 10 týždňov. S pacientkou sme počas NFI protokolu boli v pravidelnom telefonickom aj mailovom kontakte. Pacientka dobre spolupracovala pri selfmonitoringu glykémii, už po prvom týždni sa sledované ranné glykémie nalačno i večerné preprandiálne glykémie stabilizovali na euglykemických hodnotách. Týždenné priemery sledovaných glykémii sú graficky znázornené v grafe 1.

Ambulantná diabetologická kontrola bola realizovaná v máji 2019, po 8 týždňoch na NFI protokole (celkovo po 10 týždňoch, 2 týždne však bola pacientka mimo protokol), následne v novembri 2019 a januári 2020, kedy bol realizovaný kontrolný orálny glukózotolerančný test. Laboratorne výsledky pred začatím NFI protokolu, po 8 týždňoch na NFI protokole a 5 mesiacov po skončení NFI protokolu sú uvedené v tabuľke 2.

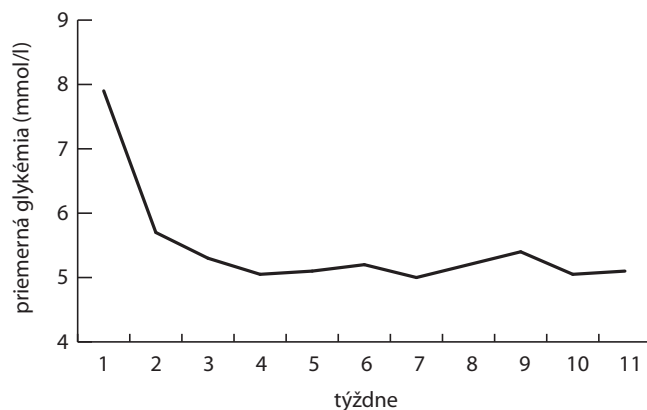
Pacientka ukončila NFI protokol v júni 2019, hmotnosť pri ukončení NFI protokolu bola 80 kg, BMI 29,7 kg/m². Pre pokles TK mala internistom redukované dávky hypotenzív na polovicu. Strata telesnej hmotnosti v priebehu týždňov je graficky znázornená v grafe 2.

Autormi NFI protokolu bolo odporúčané pokračovať v NFI protokole až do dosiahnutia BMI 25 kg/m², prípadne menej, pacientka však s dosiahnutou hmotnosťou a výsledkami bola

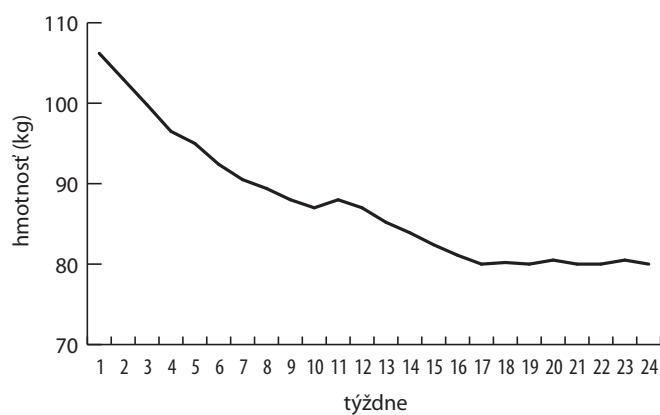
Tab. 1: Orálny glukózotolerančný test, január 2019

	glykémia (mmol/l)
0. minúta	8,48
60. minúta	17,70
120. minúta	12,90

Graf 1: Priemerná preprandiálna glykémia v priebehu týždňov



Graf 2: Strata hmotnosti v priebehu týždňov



Tab. 2: Hmotnosť, BMI, tlak krvi a vybrané laboratórne ukazovatele pred, počas a po NFI protokole

	hmotnosť (kg) BMI (kg/m ²)	TK (mmHg)	glykémia nalačno (mmol/l)	HbA _{1c} (% DCCT)	celkový cholesterol (mmol/l)	LDL-cholesterol (mmol/l)	HDL-cholesterol (mmol/l)	triacylglyceroly (mmol/l)
január 2019 pred NFI	106,2 39,49	170/90	8,48	6,5	6,79			1,19
máj 2019 počas NFI	87 32,3	130/80	5,1	5,7	4,71	3,17	0,98	1,03
november 2019 po NFI	80 29,4	130/80	4,7	5,26				

spokojná a stratila motiváciu k pokračovaniu NFI protokolu. Po ukončení NFI protokolu sa vrátila k tradičnému stravovaniu s väčším dôrazom na príjem ovocia, zeleniny a celozrnných výrobkov. V novembri 2019 bola realizovaná ambulantná diabetologická kontrola, pacientka si udržiava hmotnosť 80 kg, hodnota HbA_{1c} bola 5,26 % DCCT, glykémia nalačno 4,7 mmol/l. V januári 2020 pacientka absolvovala kontrolný orálny glukózotolerančný test po roku od stanovenia diagnózy diabetes mellitus, výsledok je uvedený v tabuľke 3, test potvrdil poruchu glukózovej tolerancie, pacientka má naďalej stabilizovanú telesnú hmotnosť.

Tab. 3: Orálny glukózotolerančný test, január 2020

	glykémia (mmol/l)
0. minúta	4,78
60. minúta	12,10
120. minúta	9,26

Diskusia

NFI protokol bol u novodiagnostikovanej pacientky zvolený ako alternatíva pre deklarovanú non-adherenciu k medikamentóznej liečbe. Zvolený postup sa ukázal ako veľmi efektívny, už v priebehu prvých 2 týždňov na NFI protokole sme pozorovali stabilizáciu preprandiálnych glykémii na úrovni okolo 5 mmol/l. NFI protokol viedol k výraznej redukcii telesnej hmotnosti, celkovo pacientka schudla 26 kg, BMI poklesol z 39,49 na 29,7 kg/m². Pacientka si dosiahnutú hmotnosť udržala aj pol roka po ukončení NFI protokolu. Sprievodný pokles TK umožnil redukovať hypotenzíva na polovičné dávky.

Kontrolné vyšetrenie s odstupom 5 mesiacov po ukončení NFI protokolu zdokumentovalo ďalší pokles HbA_{1c} na 5,26 % DCCT. Stravovanie po skončení NFI protokolu je tradičné, so zvýšeným príjmom ovocia, zeleniny a celozrnných výrobkov. Orálny glukózotolerančný test s odstupom jedného roka od stanovenia diagnózy diabetes mellitus aktuálne potvrdil poruchu glukózovej tolerancie. Možno sa domnievať, že pokiaľ by pacientka pokračovala v NFI protokole dlhšie, tak ako jej bolo odporúčané autormi protokolu, došlo by k ďalšiemu poklesu telesnej hmotnosti a hodnoty glykémii pri štandardizovanej záťaži 75 g glukózy by boli v medziach normy. NFI protokol i napriek pretrvávaniu prediabetu významným spôsobom ovplyvnil prognózu pacientky. Počas NFI protokolu neboli zaznamenané žiadne nežiadúce účinky.

Kazuistika 2

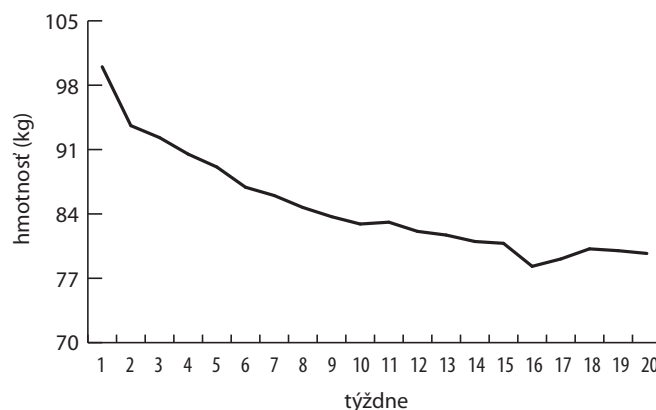
Využitie NFI protokolu v liečbe diabetika 2. typu so 7-ročným trvaním ochorenia

61-ročný pacient mal prvýkrát zaznamenanú hyperglykémiu nalačno 9 mmol/l v roku 2012 pri preventívnej prehliadke u obvodného lekára. Prvý zdokumentovaný HbA_{1c} z januára 2014 bol 11 % DCCT. Od stanovenia diagnózy bol liečený metfor-

mínom, ku ktorému bol pre neuspokojivú kompenzáciu pridaný DPP-4 inhibítor vildagliptín. Pacient nemal počas siedmich rokov trvania ochorenia diagnostikované žiadne chronické komplikácie, už v čase stanovenia diagnózy diabetu bol liečený na hypertenziu a mal potvrdenú dyslipoproteinémiu, bez farmakologickej intervencie. V máji 2019, keď sme pacienta nastavili na NFI protokol, mal v liečbe kombinovaný preparát metformín/sitagliptín, k liečbe hypertenzie blokátor kalciových kanálov, ACE inhibítor, betablokátor. Pacient bol nadštandardne edukovaný, výrazne motivovaný, veľmi dobre spolupracujúci. Veľkú pozornosť venoval selfmonitoringu glykémii, vrátane využívania kontinuálneho monitoringu glykémii CGMS. Napriek výraznému fokusovaniu na zdravotný stav a dodržiavaniu všetkých zásad racionálnej diéty kompenzácia diabetu nebola optimálna. Hodnota HbA_{1c} síce spĺňala kritériá dobrej kompenzácie, ale ranné i náhodné glykémie v priebehu dňa boli často suboptimálne, čo potvrdzoval i kontinuálny monitoring glykémii. Po vysvetlení princípov NFI protokolu pacient súhlasil s týmto postupom, ale verbalizoval obavy, že NFI protokol v jeho prípade nebude dostatočne účinný, keďže štandardné terapeutické postupy (nemedikamentózne i medikamentózne) nevedli k optimálnym výsledkom.

Spolupráca s pacientom bola v priebehu celého NFI protokolu nadštandardná, dodržiavanie NFI stravovacích plánov bolo 100-percentné, čo sa veľmi efektívne odrazilo na metabolickej kontrole pacienta. Úvodné glykémie nalačno oscilovali medzi 7,6 až 8,8 mmol/l. K stabilizácii preprandiálnych glykémii došlo v priebehu prvých troch týždňov, v štvrtom týždni sa preprandiálne glykémie pohybovali medzi 5–6 mmol/l. Od 9. týždňa sme mohli pristúpiť k redukcii antidiabetickej medicíny. Prvotne sme redukovali dávku metformínu, následne sme v 14. týždni vysadili sitagliptín a v 16. týždni sme ukončili i liečbu metformínom. Pacient následne pokračoval v NFI protokole i po ukončení medicíny. Celkový pokles telesnej hmotnosti bol 21 kg v priebehu 22 týždňov (graf 3), BMI pokleslo z 28,3 na 22,4 kg/m². Celkové trvanie NFI protokolu bolo 22 týždňov, s cca 1-týždennou prestávkou počas letnej dovolenky, kedy pacient dodržiaval tzv. celorastlinnú stravu. Liečba perorálnymi antidiabetikami bola ukončená po 14,5 týždni NFI protokolu (celkovo v 16-tom týždni, 1 týždeň bolo voľné stravovanie). Posledné 2–3 týždne NFI protokolu boli adaptačné,

Graf 3: Strata hmotnosti v priebehu týždňov



Tab. 4: Hmotnosť, BMI, tlak krvi a vybrané laboratórne ukazovatele pred a počas NFI protokolu

	hmotnosť (kg) BMI (kg/m ²)	TK (mmHg)	glykémia nalačno (mmol/l)	HbA _{1c} (% DCCT)	celkový cholesterol (mmol/l)	LDL- cholesterol (mmol/l)	HDL- cholesterol (mmol/l)	triacylglyceroly (mmol/l)
apríl 2018 pred NFI			7,0	6,6				
júl 2018 pred NFI					5,5	2,98	0,93	4,17
september 2018 pred NFI			7,8	6,0				
február 2019 pred NFI	100 28,3	120/80			4,35	2,77	1,00	2,1
september 2019 počas NFI	83	120/75	5,72	5,48				
október 2019 počas NFI pri ukončenej terapii	79 22,4	120/70	5,18	5,6	3,56	2,00	0,99	1,32

so zaradením určitého počtu voľných dní, kedy sa pacient stravoval podľa svojho uváženia.

Laboratórne výsledky pred začatím NFI protokolu a počas NFI protokolu sú uvedené v tabuľke 4.

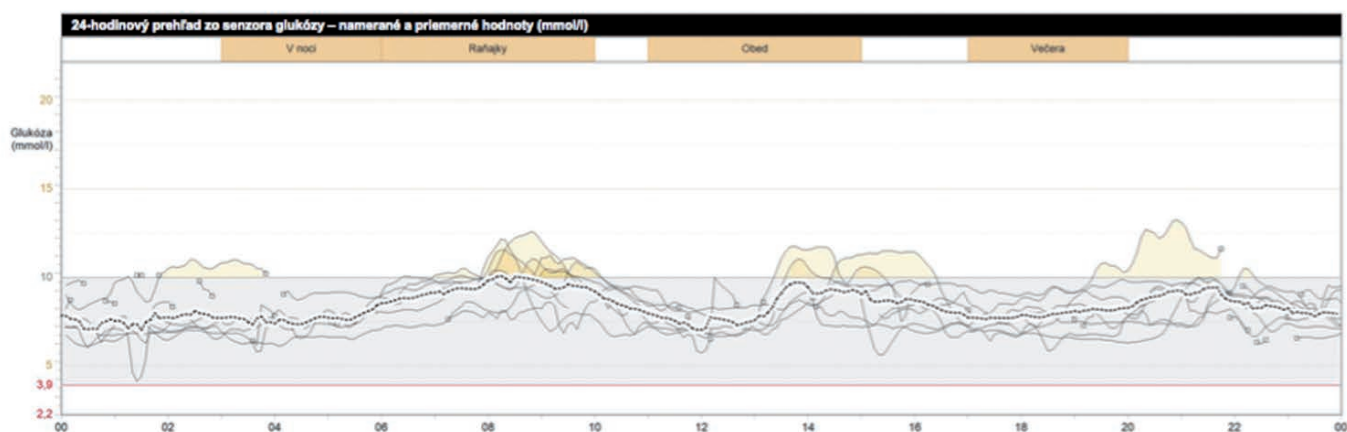
K dispozícii máme tiež výsledky troch CGMS (kontinuálny monitoring glykémii), prvý je z mája 2019, ešte pred začatím NFI protokolu (obrázok 1). Pacient bol počas CGMS vysoko motivovaný k dosiahnutiu čo najlepších výsledkov, glykémie napriek tomu nie sú optimálne. CGMS z augusta 2019 (obrázok 2) počas NFI protokolu zdokumentovalo zlepšenie metabolickej kompenzácie, ktoré sme dosiahli, v tomto období už bola redukovaná terapia metformínom. Posledný CGMS z októbra

2019 (obrázok 3) bol realizovaný na NFI protokole v tzv. adaptačnom týždni, to znamená, že pacient mal v danom týždni tri voľné dni, počas ktorých sa stravoval podľa vlastného uváženia, v tom čase už bol bez antidiabetickej medicíny.

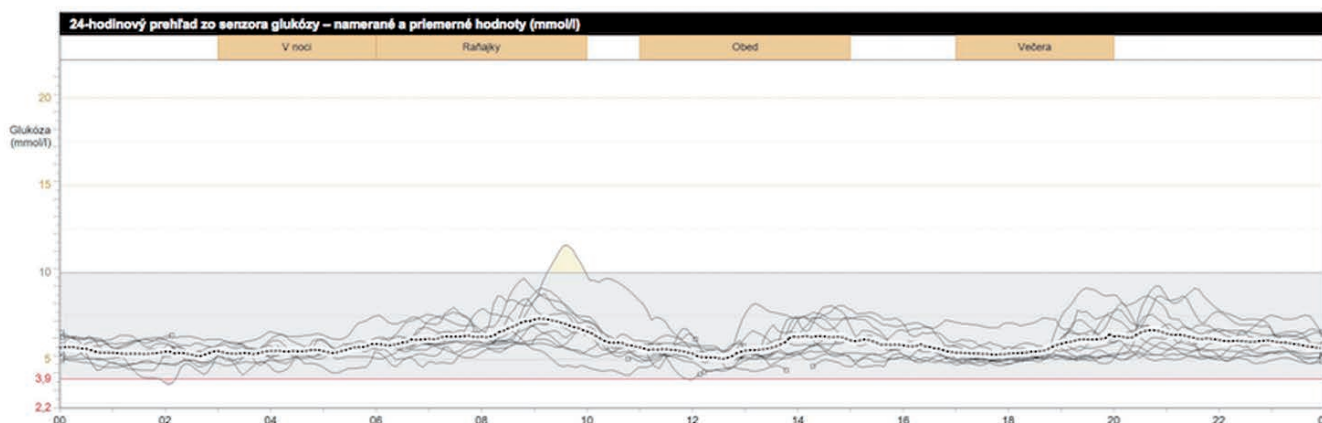
Diskusia

NFI protokol bol zvolený k liečbe diabetika 2. typu s miernou nadváhou, ktorý bol kompenzovaný na dvojkombinácii metformín/sitagliptín, CGMS však poukazovalo na oscilácie glykémii do suboptimálnych hodnôt, napriek nadštandardnej motivácii, edukácii a vysokej adherencii k diéte, liečbe i moni-

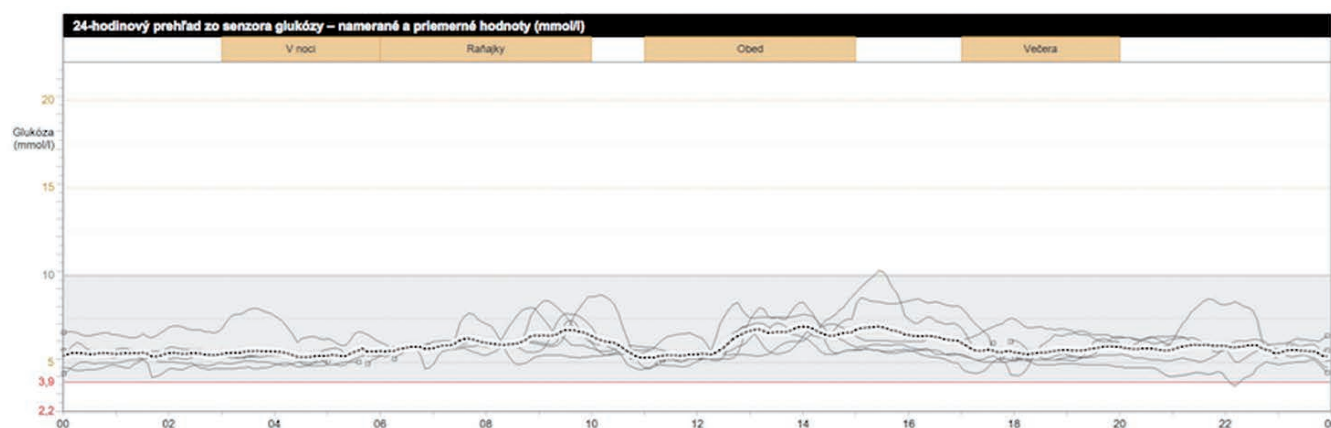
Obr. 1: Kontinuálny monitoring glykémii pred NFI protokolom – máj 2019



Obr. 2: Kontinuálny monitoring glykémii počas NFI protokolu – august 2019



Obr. 3: Kontinuálny monitoring glykémii počas NFI protokolu – október 2019



toringu glykémii. Takisto sme sledovali vysokú adhérenciu k NFI protokolu, čo sa jednoznačne ukázalo na rýchlej stabilizácii glykémii s možnosťou postupnej redukcie až ukončenia liečby perorálnymi antidiabetikami, tiež na konzistentnom poklese telesnej hmotnosti s dosiahnutím optimálneho BMI. Potvrdené boli tiež zlepšené parametre lipidového spektra. Efekt NFI protokolu je zdokumentovaný kontinuálnym monitorin- gom glykémii. Pacient počas NFI protokolu nepopisoval žiadne nežiadúce účinky, subjektívne sa cítil veľmi dobre.

Kazuistika 3

Využitie NFI protokolu v liečbe diabetika 2. typu s cca 30-ročným trvaním diabetu

64-ročný pacient je sledovaný v našej diabetologickej ambulancii 30 rokov. Ochorenie bolo diagnostikované v roku 1989 na základe orálneho glukózotolerančného testu. V čase stanovenia diagnózy mal pacient nadváhu, BMI 28,1 kg/m². Celkový cholesterol bol vstupne 7,7 mmol/l, pacient bol liečený na hypertenziu. V úvode bola ordinovaná racionálna diabetická diéta, nebola odporúčaná medikamentózna liečba. Pri dodržiavaní týchto odporúčaní pacient mierne redukoval telesnú

hmotnosť s priaznivým efektom na hodnoty glykémie nalačno. Prvý zdokumentovaný HbA_{1c} je z roku 1997, vtedy mal pacient BMI 24,3 kg/m², hmotnosť 77 kg, hodnota HbA_{1c} DCCT bola 13,8 %. Pacientovi bola na základe zlej metabolickej kompenzácie ordinovaná kombinovaná perorálna antidiabetická liečba glibenklamid 3×5 mg, následne dávka zvýšená na 20 mg/deň, v kombinácii metformín 2×850 mg. V roku 2003 bol glibenklamid nahradený gliklazidom, pacient mal stabilizovanú telesnú hmotnosť 78 kg. Pre zhoršenie metabolickej kompenzácie bol v marci 2008 do liečby k perorálnej terapii pridaný bazálny analóg glargín, od apríla 2008 zavedený intenzifikovaný inzulínový režim 3× prandiálny analóg aspart + 1× bazálny analóg glargín v kombinácii s metformínom. Od začatia inzulínovej liečby došlo k postupnému nárastu telesnej hmotnosti zo 78 kg na 98 kg. Zmeny telesnej hmotnosti v priebehu rokov 1989 až 2019 sú graficky spracované v grafe 4.

V roku 2017 bol pacient pre neuspokojivú metabolickú kompenzáciu hospitalizovaný v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave Lubochňa. Tu bol reedukovaný, mal korigované dávky inzulínu. Pri následnej diabetologickej kontrole bolo potvrdené zlepšenie metabolickej kompenzácie s poklesom HbA_{1c} z 10 % na 8,8 % DCCT (zmeny HbA_{1c} v priebehu rokov sú znázornené v grafe 5). Pacient má rozvinuté viaceré

chronické komplikácie diabetu, tak makrovaskulárne ako aj mikrovaskulárne. Je sledovaný pre ischemickú chorobu dolných končatín, s potvrdenými difúznymi aterosklerotickými zmenami na cievach dolných končatín, funkčné štádium Fontain IIb, na pravej dolnej končatine mal potvrdenú kritickú stenózu, resp. uzáver arteria femoralis superficialis a postihnutie kruhových artérií, vľavo bola potvrdená stenóza a uzáver distálnej artérie femoralis superficialis s kolaterálnym obehom. Pacient prekonal asymptomatický infarkt myokardu anterolaterálne, je sledovaný kardiológom pre chronické srdcové zlyhávajúce. V roku 2015 mal realizovanú koronarografiu, s čiastočnou rekanalizáciou uzáveru RIA. EMG vyšetrenie preukázalo stredne závažnú diabetickú polyneuropatiu, prítomná je rozvinutá kardiálna autonómna neuropatia. Opakovane mal zachytenú pozitívnu mikroalbuminúriu, je vedený ako diabetická nefropatia KDIGO G2. Diabetické zmeny na očnom pozadí neboli zachytené. Pacient bol na NFI protokol nastavený koncom júna 2018, pôvodná medikácia bola inzulín aspart 12-10-12 U a bazálny analóg glargín 20 U na noc v kombinácii s metformínom 2 g denne. Celková dĺžka trvania NFI protokolu bola 25 týždňov, pričom posledné týždne NFI protokolu už pacient nedostával inzulín ani metformín, počas týchto štyroch adaptačných týždňov už pacient postupne prechádzal na voľné stravovanie podľa vlastného uváženia, pričom sa striedali NFI dni a voľné dni. Stabilizácia glykémii v prvých dvoch týždňoch na NFI protokole nám umožnila redukciu dávky metformínu najskôr na polovičnú dávku 2x500 mg, od začiatku augusta sme metformín vysadili úplne (graf 6). Hneď od začatia NFI protokolu bol vysadený bazálny analóg, dávky prandiálneho analógu boli tiež mierne znížené (cca o 17 percent v úvode), z týždňa na týždeň bola dávka inzulínu redukovaná. Po ukončení liečby metformínom sme prechodne dávku inzulínu mierne zvýšili, od 10. týždňa sme pri stabilizovaných glykémii začali opätovne redukovať dávku prandiálnych bolusov. Od 19. do 21. týždňa NFI protokolu boli dávky inzulínu minimálne, podávané len ad hoc, v 22. týždni bola liečba inzulínom ukončená úplne, pričom hodnoty preprandiálnych glykémii boli stabilizované. Redukcia inzulínoterapie je znázornená v grafe 7. V októbri 2018 mal pacient prvú ambulantnú kontrolu po nastavení na NFI protokol, hmotnosť bola 76 kg (-22 kg), BMI 24 kg/m². Už v tom čase sme potvrdili výrazné zlepšenie všetkých parametrov, HbA_{1c} 6,7 % DCCT, zlepšené lipidové spektrum (bližšie v tabuľke 5). V januári 2019 mal pacient ďalšiu ambulantnú kontrolu, opätovné zlepšenie HbA_{1c} na 6,4 % DCCT, hmotnosť 70 kg, BMI 22,1 kg/m². Ostatné sledované parametre boli stabilizované. V apríli 2019 nasledovná ambulantná kontrola potvrdila dobrú kompenzáciu, HbA_{1c} opätovne 6,4 % DCCT, hmotnosť rovnaká – 70 kg. Strata hmotnosti v priebehu týždňov je graficky znázornená v grafe 8.

Ostatná ambulantná kontrola bola realizovaná v novembri 2019, HbA_{1c} bol stabilizovaný – 6,4 % DCCT, hmotnosť 65 kg, BMI 21,2 kg/m². Aktuálne je pacient 14 mesiacov bez akejkoľvek medikamentózneho liečby diabetu. NFI protokol bol ukončený pred 13 mesiacmi, po jeho skončení pacient preferuje celorastlinnú stravu. Preprandiálne i náhodné glykémie sú väčšinou v pásme veľmi dobrej metabolickej kompenzácie –

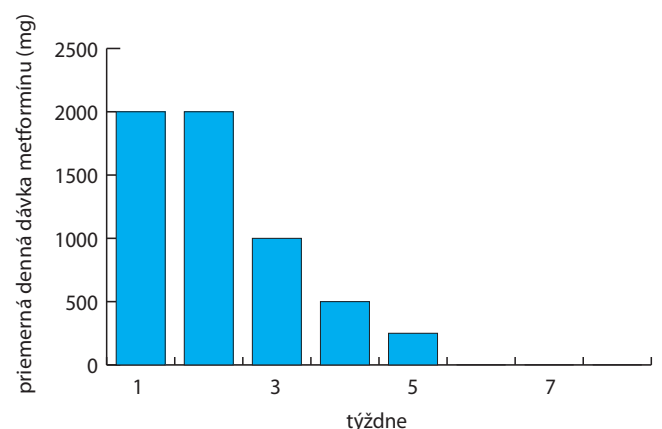
Graf 4: Zmeny hmotnosti v priebehu rokov



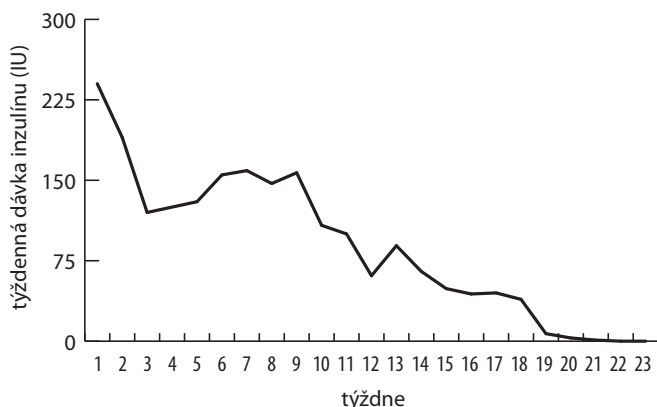
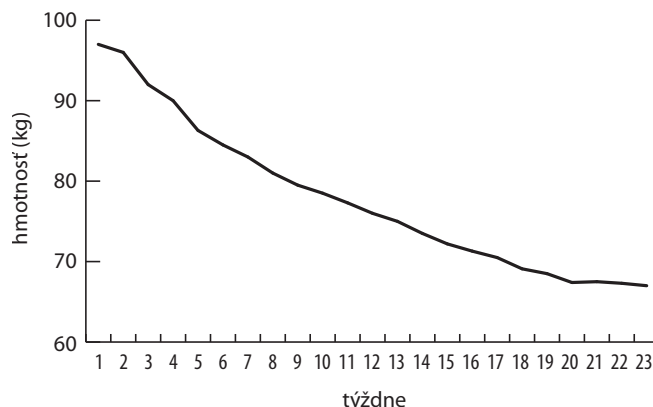
Graf 5: Zmeny HbA_{1c} v priebehu rokov



Graf 6: Redukcia dávok metformínu



FONTAINE RENÉ (1899–1979) – francouzský chirurg. Studoval medicínu ve Štrasburku. Byl žákem Reného Leriche, po němž převzal v roce 1941 katedru klinické chirurgie na štrasburské univerzitě. S jeho jménem je spojena funkční klasifikace chronické formy ischemické choroby dolních končatin; spolu se spolupracovníky ji publikoval v roce 1954. Na ni navazují novější varianty, jako je klasifikace Rutherfordova. (zdroj informací: archiv redakce)

Graf 7: Redukcia dávok inzulínu**Graf 8: Strata hmotnosti v priebehu týždňov**

euglykémie, prípadne glykémie zodpovedajú prediabetu. Sporadicky pri stresových situáciách sú glykémie v pásme diabetu, čo je vidieť pri ambulantných kontrolách, opakovane zachytená hyperglykémia nalačno, pri selfmonitoringu v domácom prostredí sú ranné glykémie stabilizované. Príčinou je nedostatočná endogénna sekrécia inzulínu pri dlhodobom trvaní diabetu. Hodnota C-peptidu nalačno i po jedle bola opakovane subnormná (bližšie v tabuľke 5). Zaujímavosťou je klinické zlepšenie, pacient referuje ústup neuropatických obtiaží a predĺže-

nie klaudikačného intervalu. Pred NFI protokolom bol klaudikačný interval cca 100 m, momentálne toleruje aj niekoľkohodinovú chôdzu.

Diskusia

NFI protokol sme zvolili k liečbe dlhoročného diabetika s nedostatočnou sekréciou endogénneho inzulínu. Dôvodom bola dlhodobo veľmi zlá metabolická kompenzácia, hodnoty HbA_{1c}

Tab. 5: Hmotnosť, BMI, tlak krvi a vybrané laboratórne ukazovatele pred, počas a po NFI protokole

	C-peptid nalačno (nmol/l)	glykémia nalačno (mmol/l)	HbA _{1c} (% DCCT)	celkový cholesterol (mmol/l)	LDL-cholesterol (mmol/l)	HDL-cholesterol (mmol/l)	triacylglyceroly (mmol/l)
1998		11,6	9,1	7,0	4,14	1,04	4,00
2002		10,0	9,0	7,4	5,03	1,33	2,29
2015		13,58	10,9	5,61	3,04	1,57	2,07
október 2018 počas NFI		7,0	6,9				
november 2018 počas NFI	0,37	9,46	6,7	3,66	2,32	1,22	1,23
január 2019 po NFI pri ukončenej terapii	0,22	7,07	6,4	3,37	2,51	1,2	0,61
apríl 2019 po NFI pri ukončenej terapii	0,25	9,3	6,4	4,34	2,84	0,99	1,23
november 2019 po NFI pri ukončenej terapii		10,8	6,4	4,21	2,53	1,19	1,05

Poznámka: norma C-peptid je 0,27 – 1,27 nmol/l

v priebehu rokov sú graficky znázornené v grafe 6. Spolupráca pacienta počas NFI protokolu bola veľmi dobrá, pacient bol veľmi motivovaný a mal výraznú podporu u najbližšej rodiny, čo bolo veľmi nápomocné. Dôsledné dodržiavanie NFI stravovacích plánov viedlo k rýchlej stabilizácii glykémii s možnosťou redukcie až ukončenia inzulínovej liečby a terapie metformínom. Kontrolný orálny glukózotolerančný test u pacienta nebol indikovaný, vzhľadom k nízkej hladine C-peptidu a občasnej stresovej hyperglykémii. Spravidelne bola zaznamenaná výrazná redukcia telesnej hmotnosti (-30 kg), úprava tlaku krvi s nutnosťou vysadenia betablokátora a sartana. Pacient je klinicky podstatne zlepšený. Nezaznamenali sme žiadne nežiadúce účinky NFI protokolu. So súhlasom pacienta je k textu priložená fotografia pred a po NFI protokole – obr. 4.

Záver

NFI protokol predstavuje nový prístup v liečbe diabetikov 2. typu. Podľa výsledkov u prvých pacientov na Slovensku, ktorí absolvovali NFI protokol v potrebnom rozsahu (NFI protokol doposiaľ na Slovensku ukončilo cca 50 pacientov, ďalších cca 150 diabetikov 2. typu je NFI protokolom liečených v súčasnosti) je evidentné zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu, ktoré nám umožňuje redukcii až ukončenie liečby diabetes mellitus. Sekundárne nastáva väčšinou robustný pokles telesnej hmotnosti, v závislosti od vstupnej hmotnosti. Priemerný pokles telesnej hmotnosti za prvý mesiac je 8 kg. U pacientov nastáva pokles tlaku krvi s nutnosťou redukcie až ukončenia hypotenzívnej medikácie, u pacientov s dyslipoproteínómiou je nevyhnutné redukovat hypolipidemickú liečbu. Doterajšie výsledky, ktoré sme dosiahli využitím NFI protokolu u diabetikov 2. typu, sú veľmi sľubné. Pacienti po absolvovaní NFI protokolu budú naďalej starostlivo sledovaní.

Literatura

1. American Diabetes Association. 3. Foundations of care and comprehensive medical evaluation. *Diabetes Care* 39, Supl. 1: S23–35, 2016.
2. American Diabetes Association. 4. Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care* 38, Supl. 1: S20–30, 2015.
3. Diabetes. World Health Organization, 2018. (online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>)

Obr. 4: Pacient pred NFI protokolom a po NFI protokole



Zdroj obrázku: archív autorky

4. Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R. et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375, 9733: 2215–2222, 2010.
5. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346, 6: 393–403, 2002.
6. Sweeney, J. S. Dietary factors that influence the dextrose tolerance test. *Arch Intern Med* 40, 6: 818–830, 1927.
7. Cooper, A. J., Forouhi, N. G., Ye, Z. et al. Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 66, 10: 1082–1092, 2012.
8. de Koning, L., Chiuve, S. E., Fung, T. T. et al. Diet-quality scores and the risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 34, 5: 1150–1156, 2011.
9. Jacobs, S., Harmon, B. E., Boushey, C. J. et al. A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the multiethnic cohort. *Diabetologia* 58, 1: 98–112, 2015.
10. DeFronzo, R. A., Abdul-Ghani, M. A. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes – an update. *US Endocrinol* 4, 2: 28–31, 2008.
11. Mokáň, M., Martinka, E., Galajda, P. et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M, 2008.

MUDR. JANKA LEJAVOVÁ
Diabetologická ambulancia Liptovský Mikuláš
Jilemnického 22
031 01 Liptovský Mikuláš
e-mail: janka.lejavova@gmail.com

Tresiba (inzulín degludek) – příběh třetí (aneb případ závodního cyklisty)

Kateřina Štechová

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

Souhrn

Článek prezentuje kazuistiku 22letého pacienta, který se závodně věnuje silniční cyklistice. Pro diabetes 1. typu je léčen 10 let, je bez chronických diabetických komplikací. Od prvního roku trvání diabetu byl léčen inzulinovou pumpou. Kompenzace diabetu byla ale dlouhodobě neuspokojivá. Po přechodu na naše pracoviště podstoupil komplexní reedukaci, ale situace se výrazně nezlepšila, ani když se podařilo pacienta zmotivovat ke spolupráci. Operativní uzpůsobování dávek inzulinu při léčbě pumpou pacient nevládal. Řešením se nakonec ukázal být převod na režim vícečetných injekcí s inzulinem degludek jako bazálním inzulinem a inzulinem faster aspart jako prandiálním/korekčním inzulinem. Pacient postupuje podle připravené dávkovací tabulky a v jeho případě se ukázalo jako výhodné, že již nemůže tak operativně zasahovat do dávky inzulinu jako při léčbě inzulinovou pumpou. Problém častých hypoglykemií v noci po tréninku je díky tomuto režimu s inzulinem degludek jako bazálním inzulinem rovněž vyřešen. Pacientova kompenzace diabetu se výrazně zlepšila, cítí se lépe a začal podávat i lepší sportovní výkony.

Summary

Tresiba (insulin degludec) – story no. III

The article describes a case report of a 22-year-old patient who competes in road cycling. He has been treated for type 1 diabetes for 10 years and is free of chronic diabetic complications. From the first year of diabetes he was treated with an insulin pump. However, diabetes compensation has long been unsatisfactory. After the transition to our department, he underwent a comprehensive re-education, but the situation did not improve significantly even when we finally motivated the patient to cooperate. The patient did not manage to adjust insulin doses during pump treatment. Finally, the solution turned out to be a multiple injection regimen with insulin degludec as basal insulin and insulin faster aspart as prandial / correction insulin. The patient proceeds according to the prepared dosing table and in his case it has proved to be advantageous that he can no longer intervene in the insulin dose as much as with the insulin pump treatment. The problem of nocturnal hypoglycaemia following training sessions is also solved with this regimen with insulin degludec as a basal insulin. The patient's diabetes control has improved significantly, he feels well, and his sport's results have started to improve as well.

Klíčová slova

- cyklistika
- diabetes mellitus 1. typu
- glykemická variabilita
- inzulín degludek
- sport

Keywords

- cycling
- type 1 diabetes mellitus
- glycaemic variability
- insulin degludec
- sport

Úvod

Není pochyb, že pohybová aktivita je v léčbě pacienta s jakýmkoliv typem diabetu nesmírně důležitá. Obvykle se v ordinaci setkáváme s tím, že pacienti mají pohyb nedostatek a nejedná se přitom pouze o pacienty s diabetem 2. typu. Důvody pro to jsou různé. Ostatně nedostatek pohybu není jen problémem pacientů s diabetem. Mnozí dosud zdraví lidé mladšího věku mají také málo pohybu a jejich fyzická zdatnost je nízká. Tito lidé jsou v ne až tak vzdálené budoucnosti jistě ohroženi vzni-

kem různých zdravotních problémů s tím souvisejících. Mám pocit, že se v mnoha aspektech života, sport nevyjímaje, setkáváme dnes stále častěji především s extrémami a „zlatá střední cesta“ se tak nějak vytrácí. Těmito extrémami v případě pohybu (sportu) myslím to, že se lidé buď hýbají málo, nebo se naopak věnují sportu závodně, kdy je samozřejmě veškerá pozornost zaměřena na výkon. Pokud je vrcholový sportovec zároveň diabetikem, není řešením mu sport zakazovat. Takový pacient je pro diabetologa samozřejmě podstatně náročnější, ale ta radost, že pacient může dělat to, co je pro něj důležité, za to stojí. Dnes

navíc máme v diabetologii ke zvládnutí kompenzace diabetu i za takových náročnějších podmínek technologické i farmaceutické prostředky.

Kazuistika

Martinovi (jméno jsem změnila) je 22 let. Diabetes 1. typu mu byl diagnostikován ve 12 letech, má dnes tedy za sebou rovných deset let života s diabetem. Hned v prvním roce léčby diabetu byl převeden na léčbu inzulinovou pumpou z indikace neuspokojivé kompenzace.

Jeho rodinná anamnéza je, nebojím se říct, nudná. Žádné závažnější choroby se totiž nevyskytují ani u vzdálenějších příbuzných. Martin má zdravého bratra, dvouvaječné dvojče. Martinova maminka je dietní sestra, která pracuje ve větší nemocnici nedaleko jejich bydliště. Byla to ona, která mne spolu s tehdejší Martinovou diabetoložkou požádala o pomoc. Maminka i paní doktorka si moc dobře uvědomovaly, že Martinova kompenzace diabetu ani zdaleka není ideální.

Martina jsem převzala do péče před dvěma lety. U nás byla jeho první hodnota glykovaného hemoglobinu 9,7 mmol/mol. Byl (a je) bez chronických mikrovaskulárních komplikací. V jeho osobní anamnéze se kromě hojných drobných zranění souvisejících se sportem žádné další choroby nevyskytují. Jeho dávka inzulinu při první návštěvě v Motole byla 0,7 IU/kg, kdy většina inzulinu byla v bazálech (68 % celkové denní dávky). Martin aplikoval bolusy, průměrný počet bolusů za den byl 6, bolusy byly ale malé. Průměrná glykemie v prvním RT-CGM záznamu, který jsem měla k dispozici (obr. 1), byla 9,7 mmol/l, směrodatná odchylka hladiny glukózy kalkulovaná z tohoto záznamu byla 3,5 mmol/l.

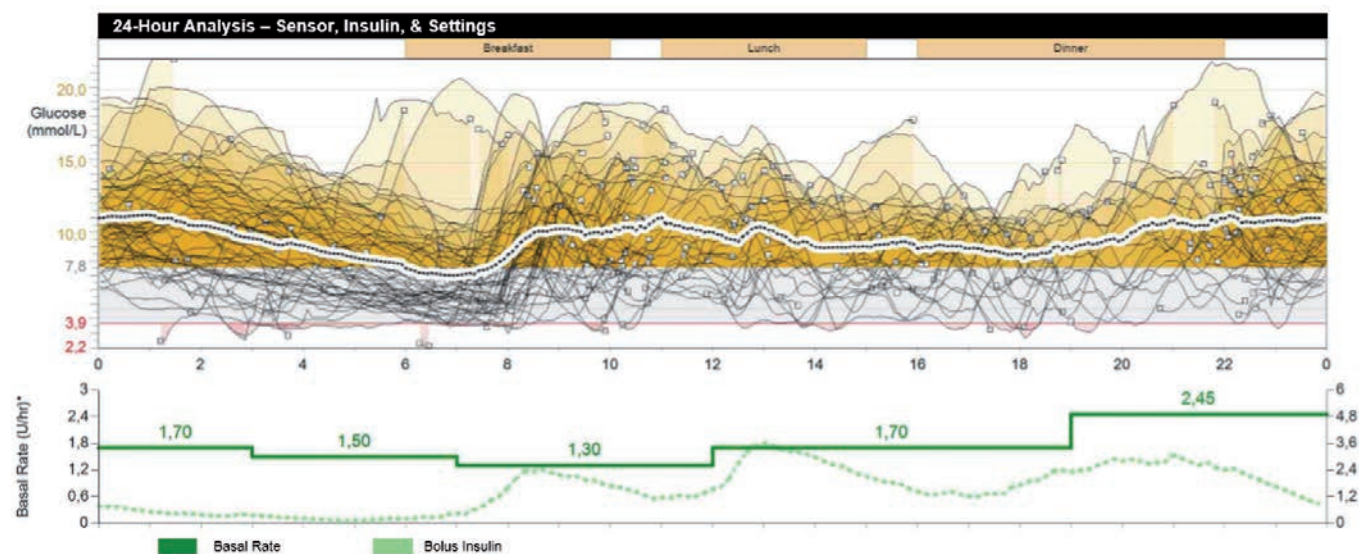
Martin bydlí s rodiči a doma se o jídlo stará výhradně maminka. Ta vzhledem ke své profesi bravurně zvládá vše, co se týká Martinovy stravy a diabetu. Jenže Martin tráví docela dost času mimo domov na soustředěních, na která s ním maminka

pochopitelně nejedí. Úroveň Martinových znalostí o diabetu a problémech s jeho léčbou spojených byla v době, kdy jsme se poprvé setkali, velmi nízká. Martin byl předtím samozřejmě edukován (a opakovaně), ale výraznější stopy to v jeho paměti nezanechalo. Nechci, aby to vyznělo nějak urážlivě, ale Martin je „trochu jednodušší“. Absolvoval soukromou střední školu zaměřenou na management a ekonomiku. Dosud ale nikdy nepracoval a věnuje se pouze cyklistice. Ročně najede na kole průměrně 15 tisíc kilometrů. Denní tréninková dávka je minimálně 80 km.

V životě jsou pro něj důležité, jak mi sám řekl, dvě věci. Chce mít co nejlepší sportovní výsledky a být v pohodě. „Být v pohodě“ pro něj znamená mít dost finančních prostředků a dobře a bez omezení se najíst a dělat si, co chce a kdy chce. O finanční prostředky neměl a nemá díky štědré podpoře od rodičů nouzi a diabetem se z „pohody“ vyvést nedal. Řečeno opět jeho slovy: „Cukr, ten neřeším“. Martinovi tedy chyběly nejen znalosti, ale i motivace se sebou něco dělat. Problému s kompenzací diabetu si nebyl vědom a do Prahy za mnou přijel „jen kvůli mámě a trenérovi“.

Celou naši počáteční konverzaci jsem tedy postavila na tom, že pokud chce mít co nejlepší výsledky v cyklistice, kompenzace diabetu musí být významně lepší. Vysvětlila jsem mu, proč nedosahuje takových výsledků, jakých by dosahovat mohl. Nechtělo se mu příliš tomuto tvrzení věřit. Požádala jsem ho proto, aby si do tréninkového deníku vždy poznamenal, jakou měl glykemii před, během a po tréninku, jak jeho výkon hodnotil trenér a jak se on sám cítil a byl spokojen se svým výkonem. Při další konzultaci za měsíc přiznal, že se opravdu glykemie odráží na jeho výkonu. Při vyšší glykemii se cítil ospalý a pomalý, při nižší glykemii měl tendenci být agresivní, více riskoval a také měl více pádů. Domluvili jsme se tedy, že je potřeba absolvovat komplexní reedukaci. Což se také stalo. Reedukace včetně nutriční reedukace s naší dietní sestrou proběhla formou několika individuálních ambulantních návštěv.

Obr. 1: RT-CGM záznam s daty z inzulinové pumpy před dvěma lety při převzetí Martina do péče



S výsledkem při další ambulantní kontrole jsem ale nebyla zcela spokojena, byť nový RT-CGM záznam byl lepší než ten předchozí. V tomto záznamu byla průměrná glykemie 8,4 mmol/l a směrodatná odchylka 3,2 mmol/l (obr. 2a). Jenže se ještě více prohloubil nepoměr bolusové a bazální dávky, v které bylo nyní dokonce 73 % celkové denní dávky inzulínu. Jeho reakce byly ukvapené a chaotické, jak ukazuje příklad jednoho konkrétního dne (obr. 2b), kde vidíme i noční hypoglykémii po zátěži.

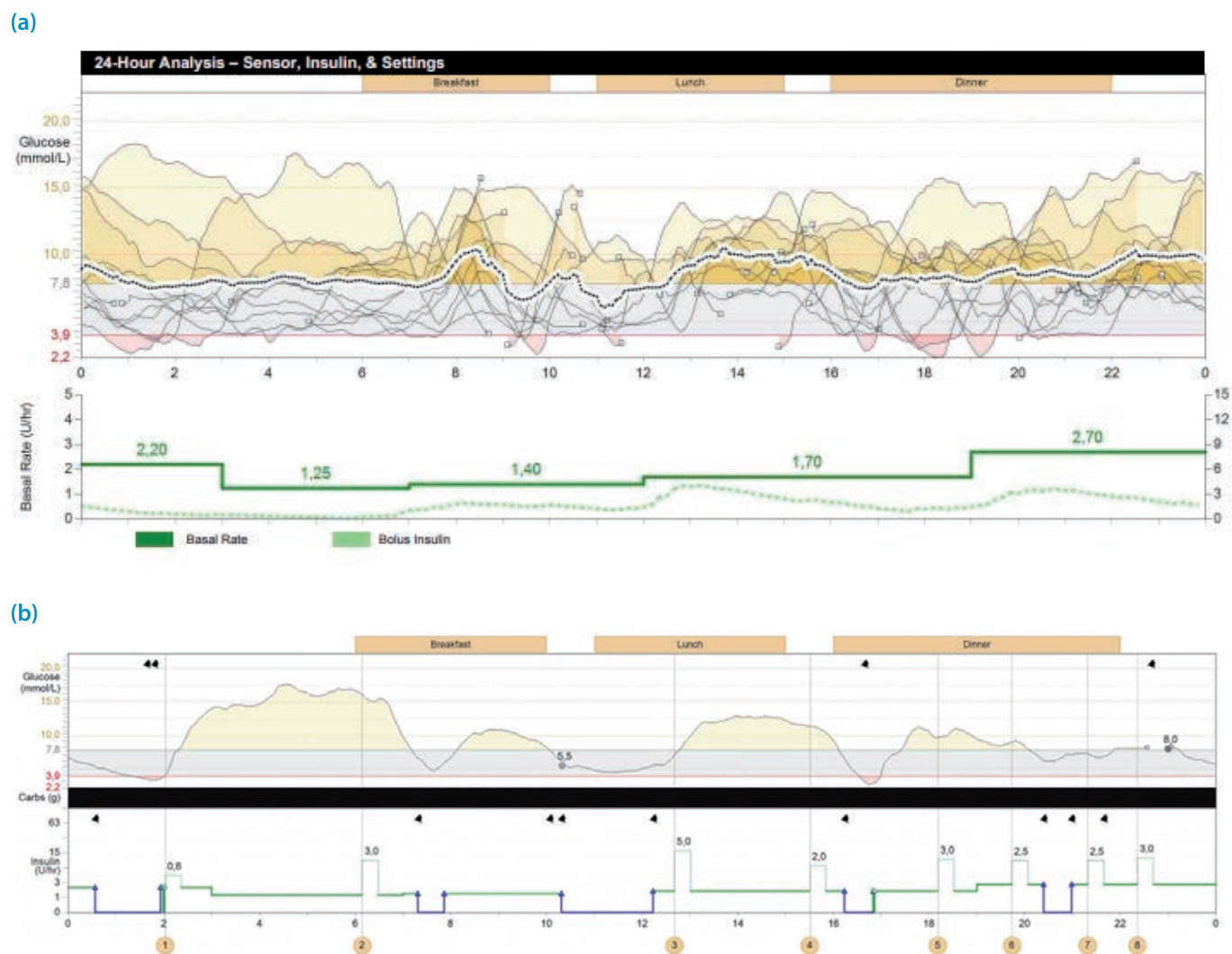
Martin se opravdu začal snažit, vedl si pečlivě záznamy, snažil se reagovat úpravou dávky inzulínu. Jak viděl trendovou šipku, ihned situaci řešil, byť by často bylo lepší chvíli počkat a poté teprve přijmout nějaké opatření. Celkový výsledek tudíž pochopitelně optimální nebyl a Martin z toho byl stresovaný a frustrovaný. Já, upřímně řečeno, také.

Pak mne ale napadlo, zda nebude pro Martina lepší jednodušší řešení. To spočívalo v převodu na režim vícečetných injekcí a v řešení energetického výdeje a rizika vzniku hypogly-

kemie během a po zátěži jídlem, a ne samostatnou úpravou dávky inzulínu. Jako bazální inzulín jsem zvolila inzulín degludek a jako prandiální inzulín jsem ponechala inzulín faster aspart, který užíval již v inzulínové pumpě. Připravila jsem Martinovi dávkovací tabulku, kdy jsem zohlednila to, zda se jedná o den tréninkový či o den, kdy jede závod, nebo den odpočinkový (tab. 1). Vyšla jsem přitom z mezinárodních doporučení a ta jsem posléze upravila „Martinovi na míru“.

Samozřejmě i nyní to občas Martinovi „ujede“, ale jeho kompenzace diabetu (obr. 3), subjektivní pohoda a i sportovní výsledky jsou nyní stabilně zlepšené. Aktuální hodnota HbA_{1c} je 54 mmol/mol. Změna hmotnosti je oproti situaci před dvěma lety nesignifikantní (plus 1 kilogram), denní energetický příjem se zvýšil o 10 %, ale celková denní dávka inzulínu poklesla na 0,5 IU/kg. Na tomto léčebném schématu je Martin od jara roku 2019. Tak uvidím, jak bude kompenzaci diabetu zvládat dále. Snad vydrží a snad se mu splní i jeho sportovní sen vyniknout i v rámci mezinárodní konkurence.

Obr. 2: RT-CGM záznam s daty z inzulínové pumpy po komplexní reedukaci (a) s ukázkou jednoho typického dne z tohoto záznamu (b)



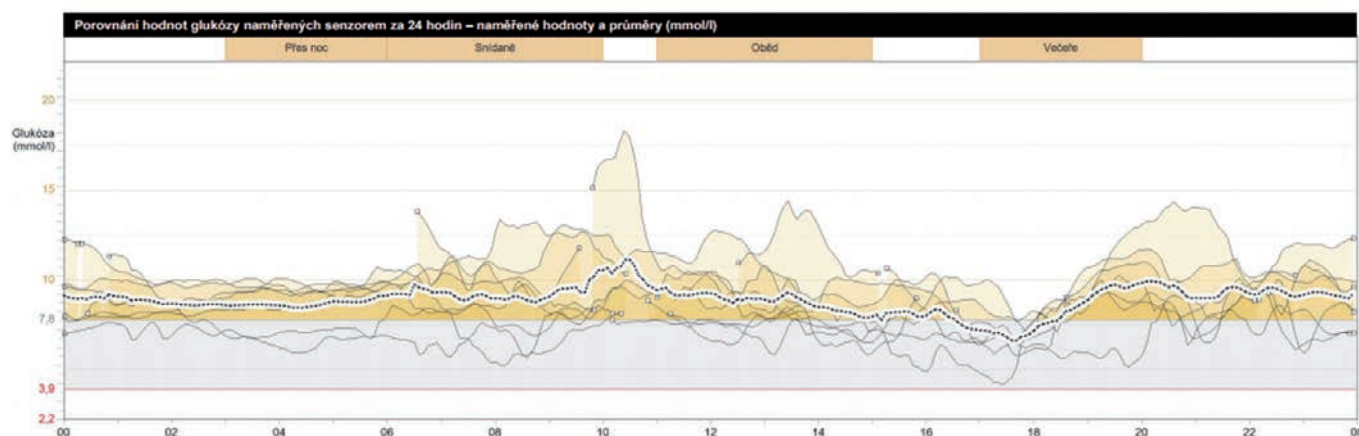
Tab. 1: Základní dávkovací a dietní schéma

	sacharidy	inzulín faster aspart jako prandiální inzulín	inzulín faster aspart jako korekce	inzulín degludek (aplikace ve 22 hodin)
před zátěží	hodinu před zátěží 80 g sacharidů (1 g sacharidů/kg hmotnosti) nevhodné – sladkosti (čokoládové tyčinky); dobré naopak pečivo, ovoce, jogurt	5 U (CIR zaokrouhleně 0,6 U/10 g)	glykemie 10–12 mmol/l + 1 U glykemie 12–15 mmol/l + 2 U	pokud glykemie pod 10 mmol/l mínus 20 % dávky pokud glykemie vyšší – bez korekce plus budík na 3. hodinu a event. dopich, aby glykemie ráno ideálně mezi 5–10 mmol/l
během zátěže	40 g sacharidů/hod preferenčně v tekuté formě	1 U (0,25 U/10 g) hranice hypoglykemického alarmu na 5 mmol/l, při jejím dosažení minimálně + 20 g sacharidů/20 minut do stabilizace, při glykemii pod 3,9 mmol/l – přerušit jízdu, řešit hypoglykemii a vyčkat s obnovením jízdy do vzestupu glykemie do bezpečného pásma (nad 5 mmol/l)		
po zátěží	do 30 min 120 g sacharidů (1,5 g sacharidů/kg hmotnosti) spíše rychlé sacharidy	1 U/10 g (pokud závod), tj. 12 U 8 U, tj. 0,7 U/10 g (pokud trénink)	glykemie 8–12 mmol/l + 1 U glykemie 12–15 mmol/l + 2 U glykemie vyšší než 15 mmol/l + 3 U	
	za 1–2 hodiny 1,5 g sacharidů/kg hmotnosti, spíše pomalé sacharidy	5 U, tj. 0,4 U/10 g	glykemie 12–15 mmol/l + 1 U glykemie vyšší než 15 mmol/l + 2 U	

Legenda: CIR (Carbohydrate to Insulin Ratio neboli poměr sacharidy inzulín) pro klidový den je 1 U na 10 g sacharidů; dopich 1 U (korekce inzulinem faster aspart) sníží glykemii v klidových podmínkách o 4 mmol/l

Martin má od maminky připravený seznam modelových jídel, aby se nespletl v odhadu počtu a typu sacharidů.

Obr. 3: RT-CGM záznam z poslední ambulantní kontroly, průměrná koncentrace glukózy z tohoto záznamu je 8,9 mmol/l a směrodatná odchylka 1,8 mmol/l



Diskuse

U Martina jsem zvolila řešení, které bych určitě nevolila u osoby s obvyklým, nebo dokonce nižším energetickým výdejem, kde bych se obávala, že podpořím nežádoucí nárůst hmotnosti. Řešení energetického výdeje a rizika vzniku hypoglykemie pomocí úpravy dávky inzulínu ale Martin prostě nezvládal. Po převodu na režim vícečetných injekcí se navíc cítí fyzicky lépe, s nošením inzulínové pumpy se nikdy zcela nesžil.

Metabolická odpověď organismu na fyzickou zátěž je determinována různými faktory, kdy kromě intenzity a trvání zátěže se uplatňují i faktory jako teplota a vlhkost okolního prostředí či období dne. Při vytrvalostních sportech, kdy je zátěž taková, že nedochází k překračování hranice 70 % maximální tepové frekvence (resp. 60 % VO_2max , tj. maximální spotřeby kyslíku), se uplatňují aerobní metabolické pochody. Do této kategorie patří i silniční cyklistika. Svaly za podmínek submaximální aerobní zátěže nejprve využívají jako zdroj energie svalový glykogen, jehož zásoby až 4× převyšují maximální množství jaterního glykogenu, a jako „palivo“ slouží také cirkulující volné mastné kyseliny. Po vyčerpání svalových zásob dochází k nastolení rovnováhy mezi produkcí glukózy v játrech a vychytáváním glukózy ve svalech. Během cvičení je za fyziologických okolností zvýšená α -adrenergická receptorová aktivace v pankreatických ostrůvcích, což vede k redukci inzulínové sekrece a ke zvýšení poměru koncentrace glukagonu k inzulínu. V játrech stoupá senzitivita ke glukagonu a dochází ke zvýšení produkce glukózy. Svaly pokračují ve vychytávání glukózy díky na inzulínu závislé translokaci glukózového transportéru 4 (GLUT-4) na povrch svalových buněk. GLUT-4 transportéry zůstávají na povrchu svalových buněk až 24 hodin za účelem obnovení zásob svalového glykogenu. To je důvodem toho, že hypoglykemie vzniklá 6–15 hodin po takovém cvičení není u pacienta s diabetem nic výjimečného. Riziko hypoglykemie dále stoupá, pokud pacient v období (až 24 hodin) předcházejícím fyzické zátěži již nějakou hypoglykemií prodělal. Je to díky otupení kontraregulačních mechanismů.

Jiná situace nastává při velmi intenzivní zátěži (tj. více než VO_2max), kdy se uplatňují anaerobní metabolické pochody. Dochází při tom k výraznému zvýšení hladiny katecholaminů, které vyústí až v osminásobné zvýšení produkce glukózy. U osob bez diabetu stoupá následně produkce inzulínu a dochází k obnovení svalového glykogenu. Taková promptní odpověď u inzulínindependentního pacienta nenastává a výsledkem je hyperglykemie. Samozřejmě dochází za anaerobních podmínek k hromadění laktátu. I s touto situací bylo nutné u Martina počítat, například kvůli závěrečnému finiši při závodě, či pokud musí překonávat velké převýšení (vrchařská etapa).

Společná doporučení the American Dietetic Association, Dietitians for Canada a the American College of Sports Medicine hovoří o tom, že denní příjem sacharidů u závodníků by měl být 6–10 g/kg hmotnosti. Martinova denní tréninková doba se obvykle pohybuje okolo 3 hodin. Množství sacharidů na hodinu zátěže je podle mezinárodních sportovních doporučení jiné, pokud zátěž trvá do 3 hodin (30 g sacharidů na

hodinu) a jiné, pokud je zátěž delší (30–60 g sacharidů na hodinu). Martinovi se osvědčilo 40 gramů sacharidů na hodinu. Jak jsem již uvedla v popisu kazuistiky, rozepsala jsem Martinovi inzulínové i dietní schéma. Závody v silniční cyklistice jsou buď jednodenní nebo etapové, kdy je zvlášť důležité obnovit zásoby glykogenu. Představu o tom, jak takový etapový závod může být náročný, si nejlépe uděláme, když se podíváme na asi neznámější závod, o němž bude mít povědomí i ten, kdo se nikdy o silniční cyklistiku nezajímal. Mám na mysli Tour de France, která je Martinovým největším snem. Trasa v celkové délce cca 3 500 km se sice každý rok mění, ale formát závodu zůstává stejný. Ve 23 dnech závodníci absolvují 21 etap, kdy se střídají rovinaté etapy, časovky a horské etapy včetně úseků v Pyrenejích a Alpách. Poslední etapa končí, jak známo, v Paříži.

Když jsem se snažila optimalizovat Martinovu léčbu, vycházela jsem mimo jiné i z publikovaných výsledků těch, kteří absolvovali v roce 2014 the Team Blood Glucose Diabetes Grand Tour, kdy dojeli za 15 dní z Barcelony do Vídně. Trasa měřila 2 300 km. Nejdelší etapa byla dlouhá 191 km a cyklisté ji absolvovali 11. den. Nejvyšší převýšení čekalo na účastníky 7. den, kdy museli překonat výškový rozdíl 4 040 m. Cyklisté vyjžděli obvykle kolem 8. hodiny ráno a do cíle etapy dorazili většinou okolo 16. hodiny. Šestý a dvanáctý den měli odpočinkový. Z 11 účastníků mělo 7 diabetes 1. typu, 5 bylo léčeno inzulínovou pumpou, 2 měli režim MDI. Všichni pacienti s diabetem měli RT-CGM. Hladina glykemie byla sledována i u nediabetiků. Během akce u všech, tj. i u osob bez diabetu, klesala průměrná glykemie (správně řečeno koncentrace glukózy v intersticiu). Nicméně nedošlo k významné změně v glykemické variabilitě ani v době strávené v hypoglykemii. Pacienti s nejnižšími glykemiemi vykazovali horší výsledky.

V literatuře najdeme ještě extrémnější příklady. Například v roce 2019 byla publikována v časopise Diabetic Medicine kazuistika 37letého pacienta s diabetem 1. typu, který úspěšně během 20 dnů překonal na kole vzdálenost 4 011 km napříč Austrálií, a navíc na ketogenní dietě. Toto považuji opravdu za extrém, který by navíc pro profesionálního závodníka byl zcela nevhodný. Z této kazuistiky, ale i z výše zmíněné „diabetické spanilé jízdy“ z Barcelony do Vídně vyplývá, že je potřeba mít co nejnižší glykemickou variabilitu. U Martina se mi to podařilo díky změně inzulínového režimu na takový, s kterým je Martin více kompatibilní. Z hlediska snížení rizika nočních hypoglykemií po náročné zátěži se mi díky svým vlastnostem (diskutovaným již v předchozích dvou kazuistikách) pro Martina jevil jako ideální bazální inzulín právě inzulín degludek. Tento předpoklad se mi v praxi osvědčil, protože výskyt nočních hypoglykemií se u Martina na této léčbě minimalizoval.

Na konec diskuse musím ještě poznamenat jednu zajímavost. Léčím čtyři vrcholové sportovce a tři z nich se věnují právě silniční cyklistice. Jeden je již dokonce členem prestižního cyklistického týmu Novo Nordisk. Ambicí tohoto týmu, složeného výhradně z pacientů s diabetem, je účast na již výše zmíněné Tour de France v roce 2021. Třeba se k nim časem připojí i Martin.

Závěr

Inzulínová pumpa představuje t.č. jistě nejlepší napodobení fyziologické sekrece inzulínu. Ne vždy ale to obecně nejlepší je nejlepší pro konkrétního pacienta. Ukázalo se, že v tomto konkrétním případě je léčebný režim s vícečetnými injekcemi inzulínu za použití nejnovějších inzulínových analogů a RT-CGM lepší, než inzulínová pumpa s RT-CGM a funkcí prediktivního zastavení. Myslím, že tato kazuistika zároveň dokazuje, že pomocí moderních inzulínových analogů lze zvládnout i tak náročný režim, jakým bezesporu je režim závodníka, navíc ve vytrvalostním sportu.

Literatura

1. Buscemi, S., Randazzo, C., Buscemi, C. Insulin degludec and insulin glargine 300 U/mL: Which of these two insulin causes less hypoglycemia? *J Diabetes Investig* 10, 6: 1595–1596, 2019.
2. Gawrecki, A., Michalak, A., Gałczyński, S. et al. Physical workload and glycemia changes during football matches in adolescents with type 1 diabetes can be comparable. *Acta Diabetol* 56, 11: 1191–1198, 2019.
3. Haahr, H., Heise, T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 53, 9: 787–800, 2014.
4. Hill, N. E., Campbell, C., Buchanan, P. et al. Biochemical, physiological and psychological changes during endurance exercise in people with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 11, 3: 529–536, 2017.
5. Horton, W. B., Subauste, J. S. Care of the athlete with type 1 diabetes mellitus: A clinical review. *Int J Endocrinol Metab* 26, 14 (2): e36091, 2016.
6. Jimenez, C. C., Corcoran, M. H., Crawley, J. T. et al. National athletic trainers' association position statement: management of the athlete with type 1 diabetes mellitus. *J Athl Train* 42, 4: 536–545, 2007.
7. Nolan, J., Rush, A., Kaye, J. Glycaemic stability of a cyclist with type 1 diabetes: 4011 km in 20 days on a ketogenic diet. *Diabet Med* 36, 11: 1503–1507, 2019.
8. Scott, S. N., Anderson, L., Morton, J. P. et al. Carbohydrate restriction in type 1 diabetes: A realistic therapy for improved glycaemic control and athletic performance? *Nutrients* 11, 5: pii: E1022, 2019.
9. Yurkewicz, M., Cordas, M. Jr., Zellers, A., Sweger, M. Diabetes and sports: Managing your athlete with type 1 diabetes. *Am J Lifestyle Med* 11, 1: 58–63, 2016.

PROF. MUDR. KATEŘINA ŠTECHOVÁ, PH.D.
Interní klinika, 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 – Motol
e-mail: katerina.stechova@fnmotol.cz

Intenzifikace terapie diabetu pomocí dulaglutidu

Katarína Halčiaková

Diabetologická ambulance, EUC Klinika Praha a.s., Praha 5

Souhrn

Kazuistika popisuje 66letého pacienta s diabetem 2. typu, u kterého byla pro neuspokojivou kompenzaci zahájena terapie GLP-1 analogem – dulaglutidem. Po zahájení terapie došlo ke zlepšení dlouhodobé kompenzace diabetu.

Summary

Intensification of diabetes treatment with dulaglutide

The case report describes a 66-year-old patient with type 2 diabetes. Due to unsatisfactory long-term compensation, therapy with GLP-1 agonist dulaglutide was initiated. After initiation of dulaglutide, long-term compensation was improved.

Klíčová slova

- dulaglutid
- zlepšení kompenzace

Keywords

- dulaglutide
- improved compensation

Úvod

Dulaglutid je přípravek ze skupiny agonistů GLP-1 receptoru (90% homologie s lidským GLP-1), který je aplikován podkožně jednou týdně. Prodloužení účinku je dáno zpomalením absorpce z podkožního depa, zpomalením renální clearance a zpomalením odbourávání enzymem DPP-4. Je indikován k léčbě pacientů s diabetem 2. typu s neuspokojivou kompenzací, a to jako monoterapie v případě intolerance metforminu, anebo v kombinaci s ostatními antidiabetiky a inzulínem.

Účinnost a bezpečnost dulaglutidu byla hodnocena v klinické studii REWIND. Do studie bylo zařazeno 9 901 pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu, s průměrnou vstupní hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 55,2 mmol/mol. Průměrná doba sledování byla 5,4 roku. 31 % pacientů zařazených do studie mělo v osobní anamnéze přítomno kardiovaskulární (KV) onemocnění. Ve studii byl prokázán signifikantní pokles MACE (složený primární cíl – nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, KV mortalita) o 12 %, došlo k významnému poklesu HbA_{1c} a tělesné hmotnosti.

Kazuistika

Kazuistika popisuje 66letého pacienta, kterému byla diagnóza diabetu 2. typu stanovena v prosinci 2015.

V osobní anamnéze je dále přítomna arteriální hypertenze – diagnostikována v roce 2003, dyslipidemie – diagnostikována v roce 2003, stav po ischemické cévní mozkové příhodě v roce 2003. Pacient je od roku 2013 sledován na onkologii pro karcinom prostaty (aplikace antiandrogenů). Při této terapii došlo k nárůstu hmotnosti o 32 kg za dva roky. Je sledo-

ván kardiologem pro stav po fibrilaci síní se spontánní verzí na sinus.

Diabetes mellitus 2. typu byl pacientovi diagnostikován v prosinci 2015 v rámci preventivní prohlídky u praktického lékaře. Pacient byl odeslán do diabetologické ambulance. Vstupní parametry byly následující: výška 173 cm, hmotnost 103 kg, BMI 34,41 kg/m², krevní tlak 135/75 mmHg. Vstupní HbA_{1c} byl 63 mmol/mol, glykemie nalačno 10,2 mmol/l, renální parametry stabilní, lipidogram stabilní, bez nálezu mikroalbuminurie. Po edukaci pacienta stran diety a použití glukometru byla zahájena terapie metforminem IR. Pro intoleranci metforminu IR byl metformin vyměněn za XR variantu s postupnou titrací na 1 500 mg/den. Až do července 2017 byla dlouhodobá kompenzace diabetu stabilní, glykovaný hemoglobin se pohyboval v rozmezí 47–53 mmol/mol.

V červenci 2017 byl pacient opakovaně vyšetřen na stomatologii pro vznik zánětlivého ložiska a nekrózy zubu (jako komplikace užívání denosumabu – prevence kostních komplikací u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním). Glykovaný hemoglobin byl 77 mmol/mol, glykemie nalačno se pohybovala mezi 10,1–15,4 mmol/l. S ohledem na elevaci glykemií nalačno jsme s pacientem upřednostnili terapii bazálním inzulínem (glargin 300 U/ml), který pacient natitroval do celkové dávky 24 jednotek 1× denně. Po třech měsících došlo ke zlepšení dlouhodobé kompenzace, hodnoty glykemie nalačno se zlepšily, pohybovaly se do 7,1 mmol/l, došlo ke zlepšení dlouhodobé kompenzace, glykovaný hemoglobin byl 54 mmol/mol. Až do ledna 2019 byla kompenzace uspokojivá, HbA_{1c} byl do 55 mmol/mol.

V lednu 2019 došlo ke zhoršení kompenzace, a to především zhoršení hodnot postprandiální glykemie, které byly dle glu-

kometru do 13 mmol/l, HbA_{1c} byl 69 mmol/mol. Ke stávající terapii metforminem XR a bazálním inzulínem byl přidán GLP-1 analog – dulaglutid 1,5 mg jednou týdně. Pacient byl poučen o aplikaci a místech aplikace dulaglutidu. Po měsíci od zahájení terapie došlo ke zlepšení postprandiálních glykemií, které se podle glukometru pohybovaly do 9,5 mmol/l. Pacient dulaglutid toleroval, neobjevily se dyspeptické potíže ani hypoglykemie. Aplikaci dulaglutidu zvládal bez potíží. Po třech měsících od zahájení terapie dulaglutidem došlo ke zlepšení dlouhodobé kompenzace, HbA_{1c} byl 58 mmol/mol. Dlouhodobá kompenzace je nadále stabilní, HbA_{1c} se pohybuje mezi 49–56 mmol/mol, při poslední kontrole v lednu 2020 byl HbA_{1c} 53 mmol/mol. Pacient je s léčbou nadále spokojen.

Diskuse

V případě, že u pacientů s diabetem 2. typu léčených bazálním inzulínem potřebujeme intenzifikovat terapii, máme možnost zvolit prandiální inzulín nebo GLP-1 analog.

Výhodou kombinace bazálního inzulínu a GLP-1 analog je jejich komplementární účinek, bez zvýšení rizika hypoglykemií. Zatímco bazální inzulín ovlivňuje především glykemie nalačno, GLP-1 analoga významněji ovlivňují postprandiální glykemie. Aplikace GLP-1 analog je jednoduchá, v případě dulaglutidu, s ohledem na jeho prodloužený účinek, stačí aplikace jednou týdně.

Zahájením léčby dulaglutidem došlo u 66letého pacienta ke zlepšení hodnot postprandiální glykemie a tím zlepšení dlouhodobé kompenzace diabetu, bez vzniku rizika hypoglykemií.

Závěr

Dulaglutid je na základě výsledků klinické studie REWIND účinný a bezpečný agonista GLP-1RA. Aplikace jednou týdně

bez nutnosti titrace dávky je jednoduchá a poskytuje bezpečný krok v intenzifikaci léčby diabetu.

Literatura

1. Ferdinand, K. C., Botros, F. T., Atisso, C. M., Sager, P. T. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 15: 38, 2016.
2. Kuritzky, L., Umpierrez, G., Ekoé, J. M. et al. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 126, 6: 60–72, 2014.
3. Trulicity. Souhrn údajů o přípravku. (online: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR-Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf)
4. Blonde, L., Jendle, J., Gross, J. et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 385, 9982: 2057–2066, 2015.
5. Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R. et al.; REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab* 20, 1: 42–49, 2018.
6. Ferdinand, K. C. Mahata, I. Cardiovascular outcome studies with glucagon-like peptide 1 receptor agonists – what will REWIND add? *Ann Transl Med* 5, 23: 476, 2017.

MUDR. KATARINA HALČIAKOVÁ
Diabetologická ambulance, EUC Klinika Praha a.s.
Kartouzská 204/6
150 00 Praha 5 – Smíchov
e-mail: katarina.halciakova@eucklinika.cz

Využití kontinuálního zaslepeného monitoringu (CGMS) k vyhodnocení glykemií u pacientky s diabetes mellitus 1. typu léčené inzulinými degludek (Tresiba 200 U/ml) a aspart (Fiasp)

Jana Pecová

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

Souhrn

Léčba inzulinem vyžaduje pravidelnou monitoraci glykemie. Pacientům s diabetes mellitus (DM) 1. typu je v současné době umožněno tradiční metodu rutinního měření pomocí self-monitoringu (SMBG) doplnit nebo i zcela nahradit kontinuální monitorací glykemie (CGMS). Pro CGMS lze zvolit systém retrospektivní/zaslepený, průběžný/otevřený a flash monitoring.

V popisované kazuistice byl CGMS využit k vyhodnocení terapie bazálními inzulinovými analogy. Byl zvolen zaslepený systém měření, kdy pacientka po dobu monitorace neviděla průběžně hodnoty glykemií. Získané hodnoty byly známy až zpětně, po ukončení monitorace, kdy byly staženy do počítače a použity k posouzení a další úpravě inzulinové terapie. CGMS trvalo 8 dnů.

V popisovaném případě šlo o to, postihnout trend glykemií po zahájení léčby bazálním inzulinovým analogem 2. generace degludek (Tresiba 200 U/ml) v kombinaci s inzulinem aspart (Fiasp).

Summary

The use of a blinded Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) for assessing glucose levels in a patient with the type 1 diabetes mellitus treated with insulin degludec (Tresiba 200 U/ml) and aspart (Fiasp)

Insulin treatment requires regular glucose monitoring. Patients with the type 1 diabetes mellitus (DM) are offered an option to add or even replace the traditional method of a routine self-monitoring (SMBG) measurement by a continuous glucose monitoring system (CGMS). CGMS may be used as a retrospective/blinded system, continuous/open system and flash monitoring.

CGMS was used for assessing the treatment with basal insulin analogues in the presented case report. The blinded system of measuring was chosen, during which the patient couldn't see the continuous glucose levels. The collected levels were only known retrospectively, after the end of monitoring, when they were loaded into the computer and used for assessing further insulin dose adjustment. CGMS lasted for 8 days.

The aim of the presented case report was to understand the trend in glucose levels after the initiation of the treatment with the second-generation basal insulin analogue degludec (Tresiba 200 U/mL) in a combination with insulin aspart (Fiasp).

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- kontinuální monitoring glykemií
- inzulinoterapie
- inzulin degludek

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- continuous glucose monitoring
- insulin therapy
- insulin degludec

Kazuistika

Popisován je případ 58leté pacientky s DM 1. typu v trvání onemocnění 28 let. Byla léčena inzulinými faster aspart 9-9-9 jednotek

a glargin 100 U/ml 0-0-0-32 jednotek. Tělesná hmotnost pacientky byla 86 kg, výška 170 cm. Od roku 2005 je sledována pro distální senzomotorickou polyneuropatii dolních končetin a diabetickou retinopatii s makulopatií. V roce 2016 prodělala

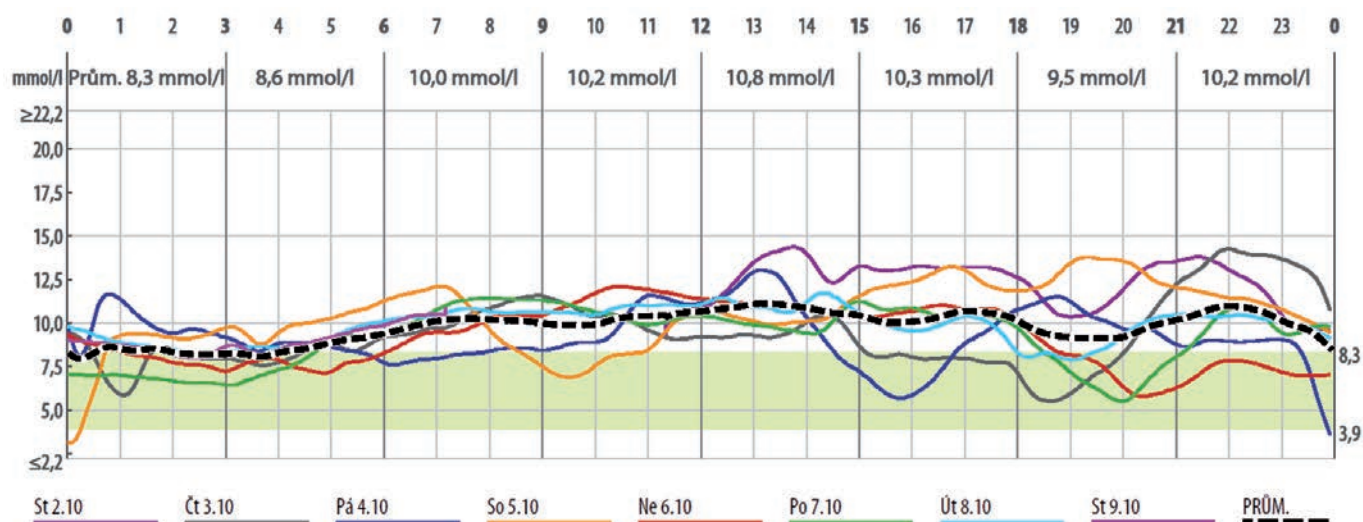
amputaci 2. a 3. prstu na levé noze pro diabetickou gangrénu se sekundárním protrahovaným hojením. Od roku 2012 se léčí s hypertenzí, užívá perindopril (Prestarium Neo 5 mg) 1-0-0, léčbu dyslipidemie (LDL-cholesterol 4,1 mmol/l, HDL-cholesterol 0,9 mmol/l) odmítla.

Na podzim 2019 při pravidelném očním vyšetření byla zjištěna progresse očních komplikací a doporučena pars plana vitrektomie. Oftalmologem bylo doporučeno zvážit těsnější kompenzaci diabetu. Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) v posledních dvou letech byl v rozmezí 69–88 mmol/mol, při poslední kontrole 80 mmol/mol. Pacientka si glykemie kontrolovala zhruba 2–4× za den. Předložený čtyřbodový glykemický profil byl měřen před jídly 8,4..7,4..9,6 mmol/l a před spaním 12,7 mmol/l. O tom, jaké má glykemie v nočních hodinách a postprandiálně, se poslední dobou informovala už méně. Subjektivně usuzovala, že je kompenzována dostatečně. Pacientce byl

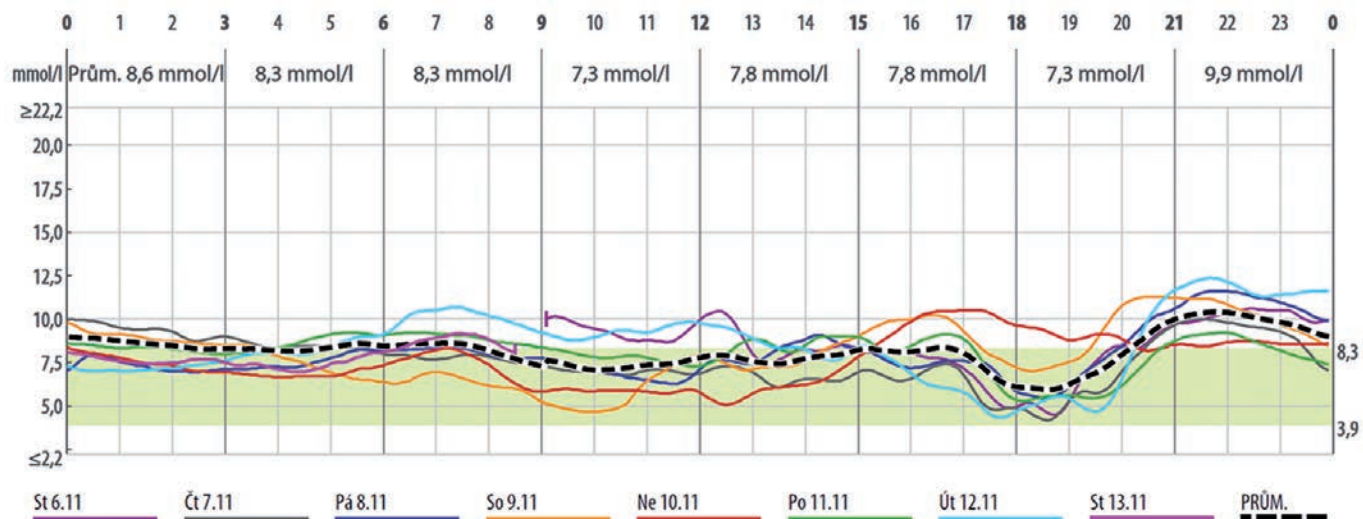
zaveden zaslepený systém CGM a po 8 dnech vyhodnoceny záznamy při zavedené léčbě faster aspart a glargin 100 U/ml, viz obr. 1. V CGMS záznamu byly ranní glykemie nalačno v rozmezí 8–10,5 mmol/l, dále byl vidět trend vzestupů glykemií v odpoledních hodinách a večerních hodinách k 15 mmol/l, dále byla zachycena 2× noční hypoglykemie mezi 24. a 1. hod. v noci.

S ohledem na výsledky monitoringu byla provedena změna v terapii. Byla zahájena léčba inzulinem degludek (Tresiba 200 U/ml) v zahajovací dávce 30 jednotek před spaním. Současně byla provedena mírná úprava dávky aspartu (Fiasp) na 8-8-10 jednotek. Změnu terapie pacientka kontrolovala selfmonitoringem, kdy měla doporučeno měřit glykemií ráno nalačno a případně dotitrovat dávku inzulinu degludek. Ranní glykemie se při dávce degludek 30 jednotek pohybovaly během dalších dvou týdnů v rozmezí 5,5–7,0 mmol/l, proto další „úprava ba-

Obr. 1: Zaslepený CGM záznam glykemií před změnou terapie



Obr. 2: Zaslepený CGM záznam glykemií měsíc po změně terapie



zálu“ nebyla nutná. V noci nebyla zachycena žádná hypoglykemie, nejnižší noční glykemie byla 6,6 mmol/l. Pacientka byla pozvána ke kontrolnímu CGMS po měsíci léčby inzulínem Tresiba 200 U/ml a Fiasp, viz obr. 2. Z kontrolního CGMS byl patrný trend stabilních, vyrovnaných profilů glykemií v průběhu dne i noci, bez výskytu hypoglykemií. Vzhledem k těsnějším hodnotám postprandiálních glykemií v 18 hod. byla snížena dávka inzulínu Fiasp k večeři z 10 na 9 jednotek. CGMS ukázalo, že zvolená dávka inzulínu Tresiba 200 U/ml je vyhovující.

Diskuse

V kazuistice porovnání dvou bazálních inzulínových analogů ukázalo prospěch léčby inzulínem degludek, který umožnil rychlé dosažení těsnější, bezpečné kompenzace díky prodlouženému a stabilnímu účinku molekuly. Pacientka byla v kontrolním CGMS bez noční hypoglykemie a měla vyrovnanější celodenní glykemický profil.

Reálný stav glykemií může být často při selfmonitoringu glukometrem podhodnocován. Ochota provádět více SMBG během dne a v noci je různorodá. Hypoglykemie, hlavně ve spánku, nebývají mnohdy zachyceny, pokud pacienta v lepším případě přímo neprobudí nebo pacient neprovede cílenou kontrolu glykemie v noci. Neuspokojivá hodnota HbA_{1c} dokresluje potřebu úpravy terapie.

Kontrola pomocí zaslepeného CGMS může být přínosem v ověření reálného stavu glykemií, pomocníkem pro správné nastavení dávek inzulínů, jídelníčku a pohybových aktivit. CGMS může posloužit k cílené reedukaci pacienta a vytvoření zpětné vazby při dalším samostatném zvládnutí onemocnění.

Závěr

CGMS ukázalo, že zahájení terapie inzulínem degludek vedlo ke snížení glykemické variability, což je důležité jednak z hlediska progresu mikrovaskulárních komplikací, dále z pohledu rizika hypoglykemií v noci ve spánku. Degludek poskytl pacientce více péče v chronickém onemocnění, 50% snížení objemu injekce a zlepšil kvalitu života. Nastavení dávky inzulínu degludek bylo jednoduché, rychlé a efektivní. Stále však platí, že dávka musí být volena uvážlivě, k individuálním potřebám nemocného, se zachováním určitého poměru bazál/bolus, ve vztahu k tělesné hmotnosti a vyjádřenému dawn fenoménu pacienta. Při převodu z jiného inzulínu je doporučováno zvážit 20% redukci dávky a případnou další titraci. U recentního diabetika 1. typu je doporučeno začít dávkou 10 jednotek. Vzhledem k dlouhému poločasu působení je titrace inzulínu deglu-

dek doporučována 1× týdně na základě znalosti průměru dvou předcházejících glykemií nalačno. Cílové hodnoty glykemie nalačno mají být individuální, doporučené rozmezí je cca 4,4–7,2 mmol/l. Dávka „bazálu degludek“ může mít interindividuelní rozdíly a v praxi vidíme ovlivnění řadou různých faktorů, jako je délka trvání diabetu, různý životní styl zahrnující způsob stravy a pohybových aktivit, psychická rovnováha, komorbidity atd.

Další předností inzulínu degludek je flexibilita – možnost aplikace v širším časovém okně, které bylo ve studiích až 40 hodin. V reálném životě je praktické naučit pacienty píchnout inzulín každý den zhruba ve stejnou hodinu, avšak pokud je to z nějakých důvodů nutné (práce, kultura, sport, škola apod.), může být inzulín aplikován dříve nebo později během každého dne.

Tresiba 200 U/ml má jednoduchý aplikátor, dávkování je po 2 jednotkách (dávka je vždy sudé číslo). Krabička obsahuje tři předplněná pera FlexTouch.

Literatura

1. Heller, S., Buse, J., Fisher, M. et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379, 9825: 1489–1497, 2012.
2. Bode, B. W., Buse, J. B., Fisher, M. et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN(*) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 30, 11: 1193–1197, 2013.
3. Mathieu, C., Hollander, P., Miranda-Palma, B. et al. NN1250–3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 3: 1154–1162, 2013.
4. Lane, W., Bailey, T. S., Gerety, G. et al.; Group Information; SWITCH 1. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 318, 1: 33–44, 2017.
5. Thalange, N., Deeb, L., Iotova, V. et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 16, 3: 164–176, 2015.

MUDR. JANA PECOVÁ

2. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: jana.pecova@fnusa.cz

Někdy stačí i málo...

Kateřina Himmelová

Endokrinologicko-diabetologická ambulance, EUC Klinika Ostrava

Souhrn

Komplexní pohled na současného diabetika se v dnešní době stává nutností. Diabetes mellitus je chronické vleklé onemocnění, které s postupnou délkou jeho trvání a prodlužující se věkovou časovou osou z metabolického onemocnění vytváří spletitou síť napříč všemi odbornostmi.

V současné době je v diabetologii pro pacienty rozsáhlé spektrum antidiabetické terapie, zvláště pro pacienty s diabetem 2. typu. Taktika léčby by měla být ryze individuální. Léčba perorálními antidiabetiky je dominantou v péči o diabetiky 2. typu, z léčby pomocí inzulínu mohou profitovat jak diabetici 1. tak 2. typu. Dlouhodobě působící analoga přinášejí pro pacienty celou řadu benefitů. Hlavním benefitem je zejména snížení rizika hypoglykemie a s tím související zlepšení kvality života a snížení komplikací jak zdravotních, tak i sociálních. Terapie inzulínem glargin 300 U/ml i v reálné praxi redukuje variabilitu glykemií, umožňuje lepší compliance a adherenci k léčbě.

Předpokladem racionální individualizované léčby diabetiků je odebrání podrobné anamnézy, zohlednění na jedné straně všech úrovní pacientova života, a to složky zdravotní, sociální, psychické, finanční, tak na druhé straně všech možností současné antidiabetické terapie se zohledněním všech dostupných informací o benefitech jednotlivé kategorie léčiv.

Summary

Sometimes enough is enough...

Nowadays, it becomes inevitable to accept a complex approach to diabetic patients. Diabetes mellitus is a chronic long-lasting disease that due to its gradual progress and increased life expectancy develops from a simply metabolic disease into a complex net across all medical specialties.

Diabetology now offers a broad range of antidiabetic treatment, especially for patients with the type 2 diabetes mellitus. Therapeutical strategy should be highly individualized. The treatment with oral antidiabetic agents dominates in patients with the type 2 diabetes mellitus, both patients with the type 1 and the type 2 may profit from insulin therapy. Long acting insulin analogues bring many benefits for patients. The main benefit is a reduced risk of hypoglycaemic episodes, which is accompanied by an improved quality of life and less medical and social complications. A treatment with insulin glargine 300 U/mL reduces a variability of glucose levels, enables better compliance and adherence to the treatment in a real practice.

A knowledge of a thorough medical history and a careful consideration of all aspects of a patient's life, i.e. medical, social, mental and financial aspects on one hand, as well as all options of a current antidiabetic treatment having regard all available information about benefits of individual categories of medical products on the other hand, are preconditions of a rational individualized treatment in patients with diabetes.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- glargin 300 U/ml
- kvalita života

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- glargine 300 U/mL
- quality of life

Úvod

Komplexní pohled na současného diabetika se v dnešní době stává nutností. Mnohdy se za malcompliance a neuspokojivou kompenzací diabetu skrývají četné chyby, jak v dodržování di-

etních, tak i režimových opatření. A v šedi každodenní praxe je to nejčastější cesta, po které pacient s námi kráčí. Avšak opak může být někdy pravdou a za pomyslnou špatnou compliance a z ní vyplývající neuspokojivou kompenzací diabetu se může skrývat i mnohem složitější problém. V této kazuistice bych

rada seznámila s pacientkou ve věku 70 let, za zhoršením její kompenzace diabetu stálo několik problémů, mezi nimiž byl jeden, který limitoval pacientku ve spolupráci s užíváním předepsané léčby.

Diabetes mellitus je chronické vleklé onemocnění, které s postupnou délkou jeho trvání a prodlužující se věkovou časovou osou z metabolického onemocnění vytváří spletitou síť napříč všemi odbornostmi. Za posledních několik let se péče o pacienty výrazně změnila a rozšířila o mnoho možností ke zlepšení jak compliance, tak ke zlepšení kompenzace, s tím spojeného snížení chronických komplikací a zlepšení kvality života. Je třeba si i uvědomit, že se jedná i o onemocnění, které zasahuje i do sociální a pracovní sféry a pokud se nepodchytí včas, může zasáhnout větší či menší mírou všechny úrovně lidského života.

V současné době je v diabetologii k dispozici rozsáhlé spektrum antidiabetické terapie, zvláště pro pacienty s diabetem 2. typu. Taktika léčby by měla být ryze individuální a měla by jistě brát v potaz nejen inteligenční potenciál, ale i sociální stránku, rovněž i komorbiditu, které pacienta v daném okamžiku provázejí. Samostatnou kapitolou je i psychické naladění a rozpoložení pacienta.

Antidiabetickou léčbu můžeme rozdělit na dvě základní skupiny, a to na perorální antidiabetika a léčbu diabetu pomocí inzulínu. Léčba perorálními antidiabetiky je dominantou v péči o diabetiky 2. typu, z léčby pomocí inzulínu mohou profitovat jak diabetici 1., tak 2. typu.

Dlouhodobě působící analoga přinášejí pro pacienty celou řadu benefitů. Hlavním je zejména snížení rizika hypoglykemie a s tím související zlepšení kvality života a snížení komplikací jak zdravotních, tak i sociálních. Mezi další benefity patří to, že po dobu minimálně 24 hodin vytvářejí stálou bazální hladinu inzulínu a z toho plynoucí snížení ranních hyperglykemií, další výhody jsou aplikace 1× denně, možnost aplikovat inzulín s časovým rozptylem až tří hodin od poslední dávky, jednorázová pera, a tím pádem lepší manipulace pro starší a handicapovanou část pacientů.

Kazuistika

Naše pacientka, ročník narození 1949 s diagnostikovaným diabetem mellitus 2. typu, byla od roku 2004 na terapii perorálními antidiabetiky a dietou. V úvodu byla dobře kompenzovaná, s postupem času došlo k pozvolnému zhoršování kompenzace.

Pacientku jsem převzala do své péče v jejím věku 70 let v březnu 2019, již s bohatým souhrnem diagnóz a rozsáhlou medicací. Pacientka měla v roce 2004 diagnostikovaný diabetes bez diabetické retinopatie. Dále měla v anamnéze senilní kataraktu, stav po fraktuře 9. žebra vpravo, ischemickou chorobu srdeční se syndromem anginy pectoris, stav po opakovaných PCI na RIA, stav po CABG v lednu 2010, NYHA II, stav po ischemické cévní mozkové příhodě při embolizaci ze stenózy ACI I. dx., stav po PCI ACI I. dx., esenciální hypertenzi, CHOPN II. stupně, hypotyreózu, sklerodermii, alopecii, stav po hysterektomii pro metroragii, polohové vertigo s vomitem, neurastenii dle dokumentace a alergie na PNC.

Farmakologická léčba zahrnovala: metoprolol (Egilok 25 mg) 0-0-1/2, isosorbid-mononitrát (Monotab SR) ½-0-0, trimetadizin (Preductal MR) 35 mg 1-0-1, kyselinu acetylsalicylovou (Anopyrin 100 mg) 0-1-0, rosuvastatin (Rosucard 20 mg) 0-0-1, gliklazid (Glyclada 60 mg) 1-0-1, pioglitazon s metforminem (Competact 15/850 mg) 1-0-1.

Za zmínku stojí i rodinná anamnéza: matka diabetes mellitus (DM) 2. typu na intenzifikovaném inzulínovém režimu, chronická ICHS, otec zemřel na karcinom slinivky.

Subjektivně pacientka udávala, že je dlouhodobě kompenzace jejího diabetu neuspokojivá, jelikož dietní a režimová opatření moc striktně nedodržuje možná i v důsledku zhoršeného polykání a dalších nejen zdravotních důvodů. Žije sama, chce si užít i sociálního života, který je však limitován jejími chronickými obtížemi, bolestmi a sociálně-ekonomickou situací.

Objektivně: tělesná hmotnost 85 kg, výška 161 cm, TK 140/70 mmHg, zjištěna jen těžká alopecie, výrazná redukce výšky cca o 6 cm, sarkopenie. Laboratorně glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 62 mmol/mol, glykemie nalačno (FPG) 14,7 mmol/l, celkový cholesterol 5,16 mmol/l, triacylglyceroly (TG) 1,15 mmol/l, LDL-cholesterol 3,74 mmol/l, kreatinin 76 μmol/l, UACR 2,64, MDRD 1,09, PTH 8,42 pmol/l, TSH 0,763 mIU/l, vápník ionizovaný 1,16 mmol/l, vitamín D 17,25 ng/l, glukóza v moči 2 mmol/l, FW 42.

Medikace byla pacientce upravena. Vzhledem k anamnestickým údajům byl do terapie kombinace pioglitazonu s metforminem přidán DPP-4 inhibitor, derivát sulfonylurey byl ponechán. Pacientka byla edukována ohledně dietních a režimových opatření včetně diabetické diety 150 g sacharidů/den, selfmonitoringu, byla domluvena kontrola s odstupem tří měsíců. Pacientka však přišla po 14 dnech pro přetrvávající obtíže s polykáním a nemožností polknout předepsané antidiabetické léky. Při rozhovoru se svěřila, že antidiabetickou léčbu dlouhodoběji neužívá z důvodu pozvolného zhoršování polykacích obtíží, které s nikým doposud neřešila. Bylo doplněno sonografické vyšetření štítné žlázy, kde zjištěna struma nodosa. Po domluvě jsme tedy vysadili kombinační terapii, ponechali tolerovanou dávku gliklazidu a přidali do terapie glargin 300 U/ml (Toujeo) v minimální úvodní dávce 10 jednotek ve večerních hodinách. Pacientka byla poučena o nutnosti selfmonitoringu, dodržování racionální diabetické diety, seznámena s pravidly aplikace a úschovy inzulínu.

Druhá kontrola na našem pracovišti se uskutečnila v červnu 2019. Pacientka se již začala více zajímat o dietní a režimová opatření, která se snažila dodržovat, byť, jak přiznala, stále ještě s velkou rezervou. Změněnou léčbu tolerovala, s glukometrem se stále ještě nesžila, hypoglykemie negovala. Hodnota glykovaného hemoglobinu byla 59 mmol/mol. Nově byla diagnostikována incipientní osteoporóza krčku femuru. Antidiabetická terapie byla ponechána – Glyclada 60 mg MR 1-0-0, Toujeo 10 jednotek v 21 hodin, nově byl do terapie přidán vitamín D (Vigantol) 15 kapek 1× týdně, Calcium/vitamín D3 0-0-1 tbl. Stran nálezu na štítné žláze bylo zatím postupováno, vzhledem k polymorbiditě pacientky, konzervativně. Další kontrola byla naplánována v odstupu tří měsíců.

Poslední kontrola se uskutečnila v říjnu 2019. Subjektivně pacientka byla spokojená, cítila se lépe, naši zavedenou léčbu tolerovala, začala dodržovat dietní i režimová opatření, hypoglykemie nezaznamenala. Hodnota glykovaného hemoglobinu byla 55 mmol/mol. Pacientka byla ponechána na zavedené terapii Glyclada MR 60 mg 1-0-0 a Toujeo 10 jednotek ve 21 hodin. Na první pohled se může tato terapie zdát vysoce riziková ve smyslu hypoglykemických epizod, avšak podíváme-li se na tuto terapii z širšího úhlu pohledu, můžeme konstatovat, že i přes určité hypotetické riziko hypoglykemických epizod pacientka v současné chvíli profituje z této léčby, zlepšila se nejen kompenzace diabetu, snížilo se i riziko rozvoje dalších chronických komplikací diabetu či jejich recidiv. Za sedm měsíců nedošlo k žádné hypoglykemické epizodě. Ale co je nejpodstatnější, pacientce se zvýšila kvalita života natolik, že je ochotna přijmout diabetes a, byť s určitými rezervami, se spolupodílet ve spolupráci s naší ambulancí na další léčbě.

Závěr

Předpokladem racionální individualizované léčby diabetiků je odebrání podrobné anamnézy, zohlednění na jedné straně všech úrovní pacientova života, a to složky zdravotní, sociální, psychické, finanční, tak na druhé straně všech možností současné antidiabetické terapie se zohledněním všech dostupných informací o benefitech jednotlivé kategorie léčiv.

Glargin 300 U/ml je dlouhodobě působící inzulín nové generace, jeho hlavní výhodou je menší injekční objem a stabilnější a prodloužený farmakokinetický a farmakodynamický profil (PK/PD) ve srovnání s běžně používaným bazálním inzulínem glargin 100 U/ml. V euglykemických clampových studiích u pacientů s diabetes mellitus 1. typu bylo pozorováno, že účinek přípravku Toujeo na snížení glukózy v krvi byl stabilnější a delší v porovnání s inzulínem glargin 100 U/ml podaným subkutánně. Díky sníženému objemu injekce o dvě tře-

tiny a menšímu podkožnímu depu dochází u glarginu 300 U/ml k pozvolnějšímu uvolňování inzulínu do podkoží, a díky tomu má tento inzulín vyrovnanější glykemický profil, a může se tak řadit do kategorie bazálních inzulínů druhé generace. Výsledky studií z rozsáhlého klinického programu EDITION a také metaanalýza studií programu EDITION realizovaných u pacientů s diabetem 2. typu konzistentně ukazují, že glargin 300 U/ml snižuje výskyt zejména nočních hypoglykemií. Post hoc analýza ze studií EDITION 1, 2 a 3 u diabetických pacientů starších 65 let ukázala, že glargin 300 U/ml představuje pro tyto potenciálně zranitelnější pacienty léčebnou alternativu spojenou s nižším rizikem hypoglykemie.

I u naší pacientky jsme se ujistili, že terapie inzulínem glargin 300 U/ml redukovala variabilitu glykemií, umožnila lepší compliance a adherenci k léčbě. A v kombinační terapii s derivátem sulfonylurey zamezuje rozvoji hypoglykemií při minimálním hmotnostním přírůstku.

Literatura

1. Lášticová, M. Nový inzulín glargin 300 U/ml. *Remedia* 25, 4: 311–314, 2015. (online: www.remédia.cz/Clanky/Aktuality/Novy-inzulín-glargin-300-U-ml/6-E-1V4.magarticle.aspx)
2. Toujeo, novinka mezi bazálními inzulíny. *Medical tribune* 11, 14, 2015. (online: www.tribune.cz/clanek/36591-toujeo-novinka-mezi-bazálními-inzulíny)
3. Toujeo. Souhrn údajů o přípravku (online: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_cs.pdf)

MUDR. KATEŘINA HIMMELOVÁ
EUC Klinika Ostrava
Endokrinologicko-diabetologická ambulance
Opavská 962/39
708 00 Ostrava-Poruba

Snížením dávky k lepší kompenzaci? (aneb jak efektivně pracovat se dvěma pery)

Jana Houdová

Diabetologická ambulance Česká Lípa

Souhrn

Již delší dobu máme možnosti léčby diabetes mellitus (DM) 2. typu rozšířené o novou kombinaci s fixním poměrem bazálního inzulínu a GLP-1RA v přípravku Suliqua. Prezentovaná kazuistika popisuje 47letého pacienta s DM 2. typu léčeného touto fixní kombinací, u kterého byla v průběhu léčby změněna koncentrace preparátu, čímž bylo možné snížení jeho dávky a zároveň došlo k zásadnímu zlepšení kontroly glykemie i HbA_{1c} při současném poklesu hmotnosti. Léčba přípravkem Suliqua byla pacientem dobře tolerována, bez významných nežádoucích účinků, a pacient oceňoval jednoduchost užívání kombinace aplikované jednou denně.

Summary

Lowering of dosage as a path to better compensation – an effective way of using two pens

For some time now, there has been a treatment option for DM2T based on a new combination of substances in the preparation named Suliqua which includes a fixed-ratio combination of basal insulin and GLP-1RA. This case report describes a 47-year-old patient suffering from type 2 diabetes treated with this fixed-ratio combination of basal insulin and GLP-1RA. The concentration of preparation was changed during his treatment. It enabled a decrease of the dosage of medication, optimization of the glycaemic control and HbA_{1c}, and weight reduction. This Suliqua treatment was accepted by the patient very well with no adverse events. The patient appreciated the simple once-a-day application.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- volba terapie
- změna koncentrace GLP-1RA v přípravku
- titrace

Keywords

- type 2 diabetes
- the choice of therapy
- the change of concentration of GLP-1RA in the preparation
- titration

Úvod

Tento přípravek s výhodou **ovlivňuje obě složky hyperglykemie** kombinací bazálního inzulínu glargin (s vlivem na glykemie nalačno) a prandiálního GLP-1RA lixisenatidu, který má zvláště silný účinek na postprandiální glykemie. Přitom se jedná o léčbu s dobrým bezpečnostním profilem, s minimem nežádoucích účinků, riziko hypoglykemie je nízké. Nežádoucí účinky charakteru nauzey nebo pocitu plnosti po jídle se vyskytují zřídka a během prvních týdnů užívání většinou zcela vymizí.

Výhodou preparátu Suliqua je dále i **možnost použití dvou různých per** a volby **různé úvodní dávky** podle dosavadní léčby. **Pera se dají individuálně obměňovat** podle reakce pacienta na léčbu. Pro pacienta přitom zůstává **jednoduchost režimu, není zvýšená potřeba selfmonitoringu** oproti samotnému bazálnímu inzulínu, což vede ke spokojenosti pacienta s léčbou.

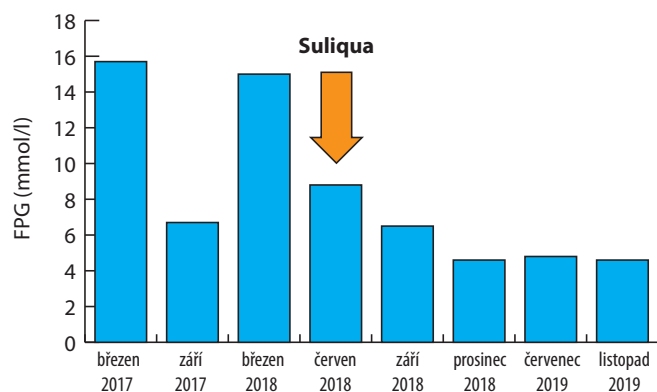
Kazuistika

47letý pacient je léčen v naší diabetologické ambulanci od března roku 2017, kdy byl odeslán praktickým lékařem pro nový záchyt diabetes mellitus. U pacienta byl diagnostikován DM 2. typu.

Při vstupních vyšetřeních byla hodnota glykemie nalačno (FPG) 15,7 mmol/l, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 135 mmol/mol, hmotnost 110 kg při výšce 186 cm, BMI 32 kg/m², TK 130/80 mmHg. Ze subjektivních potíží pacient uváděl velkou únavu, slabost, za poslední tři měsíce zhubl 16 kg, popisoval výraznou polakisurii a nykturii. Pacient byl již léčen pro arteriální hypertenzi, dyslipidemii, hypertrofií prostaty a byl po operaci pravého kolene. Užíval kombinaci valsartanu a hydrochlorothiazidu (Valsacombi 160 mg/12,5 mg), atorvastatin (Torvacard 20 mg), tamsulosin (Omnic Tocas 0,4 mg) a kyselinu acetylsalicylovou (Godasal 100 mg).

Po dotazu na rodinnou anamnézu jsme zjistili DM na inzulín a arteriální hypertenzi u matky a arteriální hypertenzi u otce.

Obr. 1: Vývoj hodnot glykemie nalačno v čase



Pacientovi byla nasazena kombinace metforminu a DPP-4 inhibitoru (Jentadueto 2,5/1 000 mg 2× denně) a bazální inzulin detemir (Levemir 8 jednotek večer). Při této terapii došlo k postupné kompenzaci diabetu, HbA_{1c} poklesl na 69 mmol/mol a poté na 52 mmol/mol.

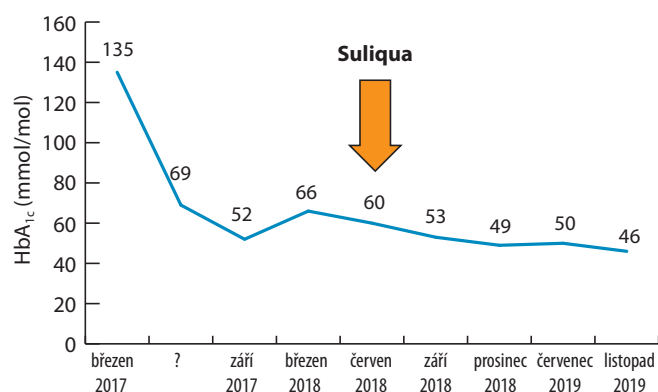
Při kontrole v září roku 2017 se pacient cítil velmi dobře, subjektivní potíže odezněly. Dobrou kompenzaci potvrdily i výsledky vyšetření: glykemie nalačno 6,7 mmol/l, HbA_{1c} 52 mmol/mol, hmotnost 114 kg, renální funkce v normě, mikroalbuminurie (MAU) negativní, cholesterol 4,1 mmol/l, triacylglyceroly (TG) 1,21 mmol/l, LDL-cholesterol 2,99 mmol/l.

Bohužel na kontrolu v březnu roku 2018 přišel pacient dekompenzován s výraznými potížemi. Uváděl, že měl protrahovanou virózu a přestal dodržovat dietu. Zároveň, vzhledem k potížím, chyběl i pohyb. V té době byla hodnota glykemie nalačno 15 mmol/l, HbA_{1c} 66 mmol/mol, hmotnost 122 kg, TK 150/100 mmHg, cholesterol 5,1 mmol/l, TG 5,3 mmol/l, LDL-cholesterol 4,8 mmol/l. Pacientovi jsme ponechali Jentadueto, ale Levemir byl vyměněn za Lantus v dávce 12 jednotek a postupně vytitrován na 48 jednotek. Dále byl vysazen atorvastatin a nasazen rosuvastatin a přidán fenofibrát (Apo-Feno 200 mg) a amlodipin (Agen 5 mg). Následně došlo ke zlepšení kompenzace, ale nebylo dosaženo optimálních výsledků.

Při kontrole v červnu roku 2018 byla glykemie nalačno 8,8 mmol/l, HbA_{1c} 60 mmol/mol, hmotnost 122 kg, TK 120/80 mmHg. Proto byla změněna léčba. Jentadueto jsme vysadili a zahájili léčbu fixní kombinací GLP-1RA a inzulinu glargin 100 – **Suliqua 30 jednotek (zelené pero)** 1× denně ráno a metforminem 1 000 mg 2× denně. Vzhledem k tomu, že nebyly žádné dyspeptické potíže, byla dávka přípravku Suliqua postupně navýšena na **46 jednotek**. Při této léčbě došlo k výraznému zlepšení kompenzace diabetu a ústupu potíží pacienta. Pacient zvýšil svoji pohybovou aktivitu, koupil si rotoped a obden na něm jezdil.

Při kontrole v září roku 2018 měl glykemii nalačno 6,5 mmol/l, HbA_{1c} 53 mmol/mol, vážil 120 kg (o 2 kg méně), TK byl 120/80 mmHg. Tyto výsledky umožnily postupné **snížení dávky přípravku Suliqua na 40 jednotek**. Při této dávce bylo zároveň možné **přejít na přípravek Suliqua s vyšší koncentrací GLP-1 (žluté pero)**. Dávka byla ponechána na množství 40 jednotek ráno, stejně tak i metformin 1 000 mg 2× denně.

Obr. 2: Vývoj hodnot glykovaného hemoglobinu



Další kontroly potvrdily nadále se zlepšující kompenzaci diabetu.

V prosinci roku 2018 byla FPG 4,6 mmol/l, HbA_{1c} 49 mmol/mol, hmotnost 120 kg, TK 120/80 mmHg. Terapie ponechána stejně.

V červenci roku 2019 přetrvávaly výborné výsledky, FPG 4,8 mmol/l, HbA_{1c} 50 mmol/mol, hmotnost 119 kg (-1 kg), TK 120/80 mmHg. Dávku přípravku Suliqua (s vyšší koncentrací GLP-1 – žluté pero) jsme snížili na 28 jednotek ráno, byl ponechán metformin 1 000 mg 2× denně. Zlepšil se i lipidogram – cholesterol 3 mmol/l, TG 2,19 mmol/l, LDL-cholesterol 1,78 mmol/l.

Při zatím poslední kontrole v listopadu roku 2019 byl pacient zcela bez potíží s výbornou kompenzací. FPG 4,6 mmol/l, HbA_{1c} 46 mmol/mol, hmotnost 119 kg, TK 140/80 mmHg. Pacient je s léčbou spokojen, cítí se dobře. Oční pozadí je v normě, renální funkce v normě, MAU negativní, neurologické vyšetření v normě.

Závěr

Kazuistika ukazuje, že u pacientů s DM 2. typu lze použitím tohoto **jednoduchého režimu** v kombinovaném injekčním preparátu Suliqua dosáhnout výborných výsledků. Při zlepšení kompenzace **lze s oběma pery vhodně pracovat** a použít vhodný typ **pera podle individuální potřeby** pacienta. Zvýšenou koncentrací GLP-1RA ve žlutém peru bylo dokonce možné **výrazně snížit dávku a zároveň dosáhnout lepší kompenzace**.

Literatura

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

MUDR. JANA HOUDOVÁ
Diabetologická ambulance Česká Lípa
Purkyňova 1849
470 01 Česká Lípa
e-mail: jana-houdova@centrum.cz

Případ chalupy ukryté v lesích aneb v prevenci vzniku diabetické ketoacidózy při léčbě DM 1. typu glifloziny je správná indikace zásadní

Dagmar Bartášková

Diabetologická ambulance, Praha 4

Souhrn

Cílem kazuistiky je ukázat význam správné indikace terapie SGLT2 inhibitory u pacientů s diabetem 1. typu. Popisuje vhodného kandidáta pro zahájení terapie, vyhodnocení možných rizik (zejména pak diabetické ketoacidózy). Popisuje příklad pacienta, u kterého léčba SGLT2 inhibitory není vhodná a jaké komplikace terapie mohou nastat.

Summary

The case of a hidden cabin in the woods – the right indication for gliflozin therapy is crucial in the prevention of diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes patients

The key message of this case report is to show how SGLT2 inhibitor therapy influences blood glucose levels in type 1 diabetes mellitus treatment. The case report describes the optimal candidate for SGLT2 inhibitor therapy and also assesses the risk factors for complications during this therapy (especially diabetic ketoacidosis).

Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- terapie SGLT2 inhibitory
- zahájení léčby SGLT2 inhibitory u DM 1. typu
- riziko léčby SGLT2 inhibitory
- nevhodný pacient pro terapii SGLT2 inhibitory

Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- SGLT2 inhibitor therapy
- SGLT2 therapy initiation in type 1 diabetes
- risk of SGLT2 inhibitor therapy
- inappropriate candidate for SGLT2 inhibitor therapy

Úvod

Léčba inzulinem je pro léčbu diabetes mellitus (DM) 1. typu nenahraditelná, ovšem přináší s sebou řadu možných potíží. Hypoglykemie či hyperglykemie, labilitu diabetu, což vše přispívá ke vzniku diabetických komplikací. Proto jakákoliv možnost adjuvantní terapie, která zlepší parametry kompenzace diabetu, je vítána. V léčbě se obáváme zejména euglykemické diabetické ketoacidózy (DKA), která, včas nepoznaná, může vést k ohrožení života. Správná indikace zahájení léčby glifloziny u diabetiků 1. typu je prevencí vzniku této vážné komplikace. Kazuistika přináší případ pacientky, která nesprávně vyhodnotila riziko vzniku DKA a přináší rovněž ponaučení, který pacient není vhodný pro léčbu glifloziny.

Kazuistika

Žena, narozená roku 1947, 71 kg, 161 cm, BMI 27,4 kg/m².

Osobní anamnéza: DM 1. typu od roku 1970, diabetická nefropatie – CKD G3a, A2, neproliferativní diabetická retinopatie, diabetická neuropatie těžká, kraniální neuropatie, ICHS IM,

stent 2010, ICHDK, arteriální hypertenze, dyslipidemie, chronický VAS, osteoporóza.

Laboratorní výsledky před příhodou: HbA_{1c} dlouhodobě 66–85 mmol/mol, ACR 4–23 mg/mmol, eGFR 0,95 ml/s, LDL-cholesterol 2,6 mmol/l, TG 2,1 mmol/l, HDL-cholesterol 0,63 mmol/l, cholesterol 4,2 mmol/l, tyreopatie nebyla přítomna, ostatní biochemická vyšetření v normě.

Farmakologická anamnéza: říjen 2017: glargin 300 U/ml (Toujeo) 12 jednotek, lispro (Humalog) 6–8 jednotek/jídlo = 0,4 IU/kg, kyselina acetylsalicylová (Godasal) 100 mg, rosuvastatin 20 mg, metoprolol (Betoloc) 25 mg, pregabalín (Lyrica) 150 mg, empagliflozin 5 mg.

Pacientka má opakovaně hypoglykemie, hůře je poznává, je dlouhodobě neochotná k užívání technologií (RT CGM, CSII: léčba pumpou). Z důvodu lability, dlouhodobé dekompenzace nemoci, progresi mikrovaskulárních komplikací a přítomnosti ICHS byla v květnu 2017 zahájena léčba glifloziny, 5 mg empagliflozinu. Edukována o riziku nežádoucích účinků, o managementu užívání při nemoci, vybavena monitoringem β OH dle potřeby, poučena o nutnosti kontaktovat lékaře při β OH >1,5 mmol/l. Efekt gliflozinů byl následující: HbA_{1c} při zahájení 66,8 mmol/mol, HbA_{1c} po 3 měsících 60,7 mmol/mol.

Glykemie před: 11,32±3,8mmol/l, glykemie po 3 měsících užívání: 9,7±2,3mmol/l.

24. října 2017 pacientka telefonovala na diabetologii: týden zvrací, má febrilie, β OH (BHB monitorováno domácím monitoringem) 3,2 mmol/l, gliflozin nevysadila, inzulín stejně, o pomoc dříve netelefonovala, nebyl dostupný signál. Byla hospitalizována 24. října – 1. listopadu 2017 se závěrečnou diagnózou: diabetická ketoacidóza (DKA) při infektu nejasné lokalizace. Po terapii následovala rychlá normalizace do původního stavu.

Laboratorní hodnoty v nemocnici: pH 7,39, pCO₂ 4,63 kPa (norma 4,8–5,9), HCO₃ 20,7 mmol/l (norma 22–26), pO₂ 3,72 kPa (norma 10–13), laktát v normě, Na 132 mmol/l, glykemie 17,2 mmol/l, eGFR 0,56 ml/s, moč: ketolátky stopa.

Léčba po propuštění: září 2019 inzulín degludek (Tresiba) 10–12 jednotek, aspart (Fiasp) 4–6 jednotek/jídlo, kyselina acetylsalicylová (Godasal) 100 mg, rosuvastatin 20 mg, metoprolol (Betaloc) 25 mg, pregabalin (Lyrica) 150 mg.

Stav pacientky v únoru 2020: nové komplikace mikrovaskulární ani makrovaskulární se neobjevily, nicméně trvá dekompenzace diabetu (HbA_{1c} 74 mmol/mol), průměrná glykemie 9,8±3,8 mmol/l, dožaduje se léčby glifloziny, která nebyla doporučena.

Diskuse

DM 1. typu stále snižuje kvalitu života, odhadovaná doba života je o 10 let kratší než pro běžnou populaci, nejčastěji pro vyšší riziko ICHS, proto je těsná kontrola glykemie od počátku klíčová.¹ Intenzifikace léčby vede ale často ke kolísání glykemie, hypoglykemii, nárůstu hmotnosti, psychickým potížím. Proto přídavná medikace, která dokáže redukovat HbA_{1c} bez zvýšení rizika hypoglykemie a dalších nežádoucích účinků, nevede ke

zvýšování hmotnosti a zlepši kardiovaskulární budoucnost, by byla v léčbě DM 1. typu průlomová. Takové možnosti skýtá léčba glifloziny, léky, které v klinických studiích pro diabetiky 1. typu a v léčbě diabetu 2. typu výše zmíněné benefity již prokázaly.²

V únoru 2019 bylo schváleno užití inhibitorů SGLT2 pro pacienty s diabetem 1. typu. A to konkrétně dapagliflozinu, který byl v dávce 5 mg registrován a schválen pro státy Evropské unie a Japonsko. V České republice je již 5mg tableta dostupná, nicméně není ještě hrazena zdravotními pojišťovnami, proto si pacienti léčbu musí hradit sami.³

Léčba glifloziny zlepšuje kompenzaci DM 1. typu, snižuje variabilitu glykemií, je ale spojena s rizikem DKA (diabetické ketoacidózy). Popisovaný případ ukazuje nesprávný odhad chování pacienta při krizové situaci, která vedla k rozvoji DKA. Pacientka z technických důvodů na počátku potíží nekontaktovala lékaře, sama nevyhodnotila situaci jako kritickou a nereagovala adekvátně. Jaké jsou účinky a rizika SGLT2 inhibitorů ukazují provedené studie, kterých se celkem účastnilo kolem 7 000 pacientů s diabetem 1. typu (dapagliflozin: studie DEPICT, empagliflozin: studie EASE, sotagliflozin: studie InTandem, kanagliflozin: zatím studie 2. fáze). V závislosti na dávce inhibitory SGLT2 receptorů redukuje HbA_{1c} o 4–6 mmol/mol, vedou k poklesu hmotnosti cca o 3–3,65 %, mírnému poklesu krevního tlaku cca o 5–6 mmHg, k poklesu potřeby inzulínu o 10–15 %, dále dochází k redukcii variability glykemie (navíc 1–3 hod glykemie v cílovém rozsahu dle dat z CGMS). Glifloziny nezvyšují riziko hypoglykemie. Nežádoucí účinky v oblasti infekcí urogenitálního traktu jsou obdobné jako pro diabetiky 2. typu (infekce močových cest: 4–7 %, urogenitální infekce: 10–12 %). Nejzávažnějším možným nežádoucím účinkem je euglykemická diabetická ketoacidóza (DKA), která se v závislosti na dávce gliflozinu vyskytuje u 1–4 % pacientů.⁴ DKA vzniká při poklesu inzulínových hladin nutných k supresi lipolýzy a ketogeneze.

Tab. 1: Doporučené postupy při monitorování rizika DKA³

klinický stav	hodnoty ketonů v krvi (β-hydroxybutyrát)	hodnoty ketonů v moči	postup
ketonemie nebo ketonurie	0,6–1,5 mmol/l	stopy nebo malé množství +	<ul style="list-style-type: none"> • inzulín, hydratace, sacharidy à 2–3 hod. s inzulínem • hladiny ketonů každé 2 hodiny • kontrola glykemie à 1–2 hod. • vyhledat lékařskou pomoc, vysadit gliflozin pokud hladiny přetrvávají a jsou příznaky DKA
hrozící DKA	>1,5–3 mmol/l	střední hodnota ++	<ul style="list-style-type: none"> • vyhledat lékařskou pomoc, vysadit gliflozin • inzulín, hydratace, sacharidy à 2–3 hod. s inzulínem • hladiny ketonů každé dvě hodiny • kontrola glykemie à 1–2 hod.
pravděpodobná DKA	>3 mmol/l	vysoká až velmi vysoká hodnota +++ / +++++	<ul style="list-style-type: none"> • vyhledat lékařskou pomoc, přestat užívat gliflozin • inzulín, hydratace, sacharidy à 2–3 hod. s inzulínem • hladiny ketonů každé 2 hodiny • kontrola glykemie à 1–2 hod., hospitalizace

Tab. 2: Doporučené postupy při řešení rozvíjející se DKA, protokol STICH⁷

STop gliflozin Inject insulin Consume 30–60 g sacharidů Hydratace 200–500 ml tekutiny
1. aplikuj STICH
2. identifikuj a ev. vyřeš příčinu DKA (porucha pumpy, nemoc, ...)
3. kontroluj BHB každé 3–4 hodiny, dokud nebude v normě
4. pokud se stav nezlepší do 4–6 hodin a pokud potíže stále nemizí, vyhledej lékařskou pomoc

Glifloziny dále následující cestami zvyšují riziko ketogeneze:

- a) sníženou renální exkrecí ketolátek, neboť SGLT2 receptory jsou zodpovědné za renální clearance ketolátek,
- b) zvýšeným odbouráváním tuků jako zdroje energie, při ztrátách glukózy,
- c) zvýšením hladin glukagonu (při zvýšených ztrátách glukózy močí a dále přímým vlivem na α buňky pankreatu).

Výše uvedené důvody zvyšují riziko euglykemické DKA, kdy hladina glykemie může být relativně nízká, třebaže jde již o rozvinutou DKA.^{5,6}

Pacientka z našeho případu má velkou labilitu glykemií, přítomné makrovaskulární komplikace diabetu, proto jsme doporučili léčbu glifloziny. Byla poučena o možnosti vzniku DKA, vybavena možností selfmonitoringu hladin BHB (betahydroxybutyrátu), poučena o způsobech léčby hrozící DKA (tabulka 1 nebo 2). Bohužel třebaže opakovaně měřila hodnoty BHB nad 2,5 mmol/l, zvracela, přesto dále pokračovala v užívání medikace, neupravovala dávky inzulínu a lékaře se dovolala až po několika dnech potíží. Dovolala se později, protože v místě, kde byla na letní chalupě, má omezený signál mobilního telefonu a situaci nevyhodnotila jako kritickou. Doporučení k okamžité hospitalizaci dostala až po konzultaci s lékařem. Podrobným rozбором situace a z dat, která byla v mezidobí prezentována, lze usoudit, že jsme ne zcela správně vyhodnotili indikaci zahájení léčby inhibitory SGLT2 receptorů. Před zahájením léčby je důležité posoudit: terapii diabetu (CSII je větším rizikem), hmotnost – BMI <25 kg/m² je rizikovým faktorem DKA. Rovněž pacienti s nízkou potřebou inzulínu (<0,6 IU/kg), dlouhodobou dekompenzací diabetu (HbA_{1c} nad 75–86 mmol/mol) nejsou vhodným adeptem. Dalšími rizikovými faktory DKA jsou anamnéza DKA, poruchy příjmu potravy, nízkosacharidové diety, věk, snížená mentální kapacita, anamnéza noncompliance pacienta k režimu diabetika. Naše pacientka měla sice BMI 27,4 kg/m², nicméně opakovaně nebyla náchylná nabízeným možnostem léčby diabetu či selfmonitoringu (RT-CGM, léčba pumpou), její dávka inzulínu byla jen 0,4 jednotek/kg, v historii měla opakovaně HbA_{1c} nad 75 mmol/l, v době vzniku DKA jí bylo 70 let, měla anamnézu opakovaných hypoglykemií. Výše uvedené může přispívat ke zhoršení rozhodovacích procesů, kdy nesprávně vyhodnotila situaci a v léčbě se neřídila například protokolem STICH⁷ (tabulka 2) či nevyhledala lékařskou pomoc dříve.

Závěr

Léčbu glifloziny u DM 1. typu je třeba uvážlivě indikovat, pacienta opakovaně edukovat o úpravách léčby a monitoringu v případě situací, které mohou být spouštěcím faktorem DKA.

Jako nevhodný pacient se jeví následující: horší compliance k režimu, dlouhá doba trvání diabetu, nižší hmotnost, stavy opakovaných hypoglykemií v anamnéze (horší rozhodovací schopnosti), vyšší věk, nízká dávka inzulínu.

Naopak vhodný pacient by měl splňovat následující podmínky: dospělý diabetik 1. typu, který je dlouhodobě compliantní k režimu diabetika, což předpokládá ochotu provádět kontrolování hladin ketolátek v krvi či v moči, umí kalkulovat gramy sacharidů v potravě, provádí selfmonitoring glykemie glukometrem nebo pomocí RT-CGM, projde vstupní speciální edukací, bude vybaven písemným doporučením jak postupovat v případě vyšších hladin BHB, má kontakty a přístup k okamžité lékařské pomoci, neužívá alkohol ani nemá lékovou závislost, má neporušené poznávací schopnosti, není gravidní nebo těhotenství plánující.

Pro řadu pacientů může představovat léčba glifloziny podnět pro zlepšení kompenzace, často i zlepšení kvality života. SGLT2 inhibitory ovšem nejsou vhodné pro každého diabetika 1. typu a pro optimální benefit léčby je nutné pacienta uvážlivě indikovat.

Literatura

1. Livingstone, S. J., Levin, D., Looker, H. C. et al.; Scottish Diabetes Research Network epidemiology group, Scottish Renal Registry. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 313, 1: 37–44, 2015.
2. Riddle, M. C., Cefalu, W. T. SGLT inhibitors for type 1 diabetes: An obvious choice or too good to be true? *Diabetes Care* 41, 12: 2444–2447, 2018.
3. Forxiga. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz)
4. Dandona, P., Mathieu, C., Phillip, M. et al.; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type diabetes: The DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care* 41, 12: 2552–2559, 2018.
5. McCrimmon, R. J., Henry, R. R. SGLT inhibitors adjunct therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 61, 10: 2126–2133, 2018.
6. Llano, A., McKay, G., Fisher, M. SGLT inhibitors for people with type 1 diabetes. *Practical Diabetes* 36, 3: 91–96, 2019.
7. Garg, S. K., Peters, A. L., Buse, J. B., Danne, T. Strategy for mitigating DKA risk in patients with type 1 diabetes on adjunctive treatment with SGLT inhibitors: a STICH protokol. *Diabetes Technol Ther* 20, 9: 571–575, 2018.
8. Wolfsdorf, J. I., Ratner, R. E. SGLT inhibitors for type 1 diabetes: proceed with extreme caution. *Diabetes Care* 42, 6: 991–993, 2019.
9. Danne, T., Garg, S., Peters, A. L. et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) inhibitors *Diabetes Care* 42, 6: 1147–1154, 2019.

MUDR. DAGMAR BARTÁŠKOVÁ

Diabetologická ambulance

Michnova 1622/4

149 00 Praha 4

e-mail: dagmar.bartaskova@centrum.cz

Včasná změna léčby pomohla pacientovi k lepší kompenzaci diabetu

Šárka Kubánková

Diabetologická a interní ambulance, Nymburk

Souhrn

Prezentujeme kazuistiku pacienta s diabetes mellitus 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, u něhož se podařilo v poměrně krátkém časovém úseku, během čtyř měsíců, zkompenzovat jak hodnoty glykemie, tak lipidového profilu, a bylo mu sníženo riziko výskytu kardiovaskulárních komplikací o 4 %. K tomu dopomohla kauzální a komplexní léčba a současně změna pacientovy životosprávy, zařazení pohybové aktivity, vysazení kouření a snížení hodnoty krevního tlaku.

Summary

The early change of therapy contributed to a better diabetes control in our patient

The case report of a patient with the type 2 diabetes mellitus and a higher cardiovascular risk is presented. The patient achieved both good glucose control and lipid profile in a relatively short time period and his cardiovascular risk was decreased by 4 %. This was possible by a causal and complex treatment accompanied by a change of patient's lifestyle, initiation of physical activity, smoking cessation and hypertension control.

Klíčová slova

- kompenzace diabetu
- inzulínová rezistence
- glitazony
- rosuvastatin
- kardiovaskulární rizikové faktory

Keywords

- compensation of diabetes mellitus
- insulin resistance
- glitazones
- rosuvastatin
- cardiovascular risk factors

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu u pacientů vykazuje známky inzulínové rezistence, jejímž následkem je hyperinzulinemie, hyperglykemie, porucha metabolismu lipidů, hypertenze, stupňující se obezita, a tedy riziko vzniku kardiovaskulární příhody. V důsledku toho v organismu takového pacienta dochází k urychlené ateroskleróze cév.

DM 2. typu je heterogenní onemocnění, a i přes jednotně definovaná doporučení je třeba k léčbě pacientů přistupovat individuálně a diferencovat ji dle dalších přítomných rizik a přídatných onemocnění a současně také dle životního stylu pacienta, jeho věku, hmotnosti, hodnot glykemie, motivace a socioekonomických aspektů – což nám umožní dosáhnout lepší adherence pacienta k podávané léčbě.

Kazuistika

Pacient ve věku 46 let byl převzat do evidence diabetické poradny v prosinci 2017 od praktického lékaře. Laboratorní hodnoty měl následující: glykemie 9,1 mmol/l, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 52 mmol/mol, cholesterol 6,56 mmol/l, HDL-cholesterol 0,78 mmol/l, LDL-cholesterol 3,57 mmol/l, triglyceridy (TG) 6,14 mmol/l. Hmotnost pacienta byla 110 kg.

Byl nasazen metformin (Glucophage XR 750 mg) a podá-

vána antihypertenzní léčba. Přesto docházelo k postupnému narůstání glykemií. Pacientovi jsme doporučili režimové opatření – byl důsledně poučen o nutnosti dodržování nízkotučné a diabetické diety – a k podávanému metforminu jsme v rámci komplexní léčby přidali 15 mg pioglitazonu.

Následná kontrola v září 2018 prokázala výrazné zlepšení hodnoty glykemie – 7,9 mmol/l, a došlo také k poklesu HbA_{1c} na 45 mmol/mol. V zavedené léčbě pacient nadále pokračoval, kompletní laboratorní vyšetření v březnu 2018 však neprokázalo regresi hodnot lipidového profilu i přesto, že nemocný zredukoval hmotnost o 2 kg (cholesterol 6,21 mmol/l, HDL-cholesterol 1,2 mmol/l, LDL-cholesterol 4,49 mmol/l, TG 1,15 mmol/l), a proto jsem zahájila léčbu rosuvastatinem (Corvapro 20 mg) 1× denně.

Do další kontroly pacient zredukoval hmotnost o celkem 5 kg a lipidový profil byl upraven na prakticky normální hodnoty (cholesterol 3,26 mmol/l, HDL-cholesterol 1,03 mmol/l, LDL-cholesterol 1,57 mmol/l, TG 1,45 mmol/l, glykemie 7,4 mmol/l, HbA_{1c} 47 mmol/mol).

Díky našemu aktivnímu a komplexnímu přístupu k farmakoterapii nyní nemocný naplňuje přísné doporučené hodnoty laboratorních parametrů, jejichž dodržování je nezbytné pro snížení kardiovaskulárního rizika.

Kazuistika ukazuje, že naše komplexní léčba kombinací metformin + glitazon + rosuvastatin je efektivní, díky ní jsme nemocnému pomohli snížit KV riziko o 4 %.

Tab. 1: Vývoj sledovaných hodnot

kontrola	glykemie (mmol/l)	HbA _{1c} (mmol/mol)	hmotnost (kg)	cholesterol (mmol/l)	HDL-cholesterol (mmol/l)	LDL-cholesterol (mmol/l)	TG (mmol/l)	KV riziko
prosinec 2017	8,3	52	110	6,11	1,08	3,08	4,3	nad 5 %
podávaná léčba: metformin XR 750 mg 1 tbl na noc + přidán pioglitazon 15 mg 1×1								
březen 2018	7,8	47	108	6,21	1,20	4,49	1,15	nad 5 %
podávaná léčba: metformin XR 750 mg 1×1, pioglitazon 15 mg 1×1 + přidán rosuvastatin 20 mg 0-0-0-1								
květen 2019	7,4	47	105	3,26	1,45	1,57	1,45	2 %

Závěr

Nemocný 46letý diabetik, jehož otec byl také léčen v naší ambulanci pro DM a zemřel v 63 letech na cévní mozkovou příhodu, byl během čtyř měsíců zkompenzován na prakticky fyziologické a doporučené hodnoty jak glykemie, tak lipidového profilu, a bylo mu sníženo riziko výskytu kardiovaskulárních komplikací o 4 % – jde tedy o výrazné snížení rizika vzniku KV příhody. Ke snížení rizika nám pomáhá kauzální a komplexní léčba (glitazony a rosuvastatin) a současně změna pacientovy životosprávy a zařazení pohybové aktivity, vysazení kouření a snížení hodnoty krevního tlaku.

Podle současných terapeutických doporučení by měla přítomnost zvýšeného kardiovaskulárního rizika ovlivnit také volbu antidiabetika.

Literatura

1. Cífková, R., Býma, S., Češka, R. et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Návrh společných doporučení českých odborných společností. *Hypertenze* 8, 1: 5–18, 2005.
2. The task force for diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases of ESC and EASD. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart J* 40, 39: 3215–3217, 2019.

MUDR. ŠÁRKA KUBÁNKOVÁ
Diabetologická a interní ambulance
Okružní 2160
288 00 Nymburk

Dva diabetické osudy

Jiří Hradec

Intendia klinika, Chrudim

Souhrn

Práce ukazuje vývoj zdravotního stavu dvou pacientů, kde při prakticky stejné lékařské intervenci je vývoj choroby různý. Hlavní roli v kontrole diabetu má motivace pacienta a důkladná edukace.

Summary

Two life stories of patients with diabetes

The paper demonstrates the evolution of health status in two patients with almost identical medical intervention, but with a different course of their disease. A patient's motivation and a thorough education are the key factors in a control of diabetes.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- diabetická retinopatie
- diabetická nefropatie
- HbA_{1c} v čase

Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- diabetic retinopathy
- diabetic nephropathy
- HbA_{1c} in time course

Úvod

Diabetes mellitus je velmi zrádné onemocnění, to ví každý diabetolog a asi i většina ostatních lékařů. Pracuji v tomto oboru od roku 1987, o diabetes jsem se zajímal i před tím, než jsem začal pracovat samostatně. Poměrně záhy jsem ve své praxi začal pečovat o dva mladistvé diabetiky, jež jsou mými pacienty dodnes. Co považuji za zajímavé je to, jak rozdílně se může vyvíjet život s diabetem, jaké různorodé skutečnosti ovlivňují život diabetika a jeho zdravotní stav a následně i sociální status.

První příběh – kterak lze s diabetem žít

Dne 7. prosince 1994 byl do diabetologické ordinace odeslán mladý pacient narozený v roce 1977. Po angíně se u něj objevila žízeň a časté močení, v diabetologické ambulanci byla zjištěna glykemie 25 mmol/l a výrazná glykosurie 60 g/l, acetonurie +. Byl odeslán k hospitalizaci a od počátku léčen intenzifikovaným inzulínovým režimem humánními inzulíny. V té době ještě nebyl dostupný self-monitoring, léčba byla symptomatická, založená na ranní glykemii nalačno a glykosurii s acetonurií, kdy pacienti nosili do laboratoře vzorek moče, resp. až 4 vzorky moče a dle glykosurie a acetonurie byla upravována léčba. Pacient byl koncem ledna 1995 vybaven glukometrem a edukován o smyslu měření glykemií. Došlo k postiniciální remisi, která trvala od ledna 1995 do června 1995, kdy dávky inzulínu poklesly až na 10 jednotek/den.

Krátce si píchal jen jednou denně premixovaný inzulín, ale od července 1995 byl léčen intenzifikovaným inzulínovým režimem humánními inzulíny. V roce 2006 byl převeden na in-

zulínová analoga, glulisin či aspart + glargin. Byl opakovaně edukován o smyslu léčby a úpravách režimu, snažil se pochopit svou chorobu. V době manifestace studoval 4. ročník gymnázia, v roce 1995 maturoval. Nedostal se na vysokou školu, chtěl studovat zahraniční vztahy, proto pokračoval ve studiu na sociálně-právní nástavbě. Při diabetologických kontrolách jsme řešili i jeho další pracovní uplatnění, proto se nakonec rozhodl studovat pedagogickou fakultu v Brně, obor tělesná výchova a občanská nauka. Fyzická aktivita mu sice zlepšovala kompenzaci, ale vedla k občasným hypoglykemiím, které se mu dařilo zvládat. Diplomovou práci psal na téma diabetes a tělesná zátěž. Po promoci krátce učil na chrudimském gymnáziu, ale později odešel pracovat na manažerské funkce v různých podnicích – Pečky, Kolín, Jičín, Hradec Králové, Pardubice.

V roce 2014 se mu narodil syn a v roce 2016 dcera. V roce 2016 mu byla zjištěna počínající diabetická retinopatie, jedno mikroaneurysma. Jiné komplikace neměl.

Pro kolísání glykemií při poslední léčbě glulisin (Apidra) 14-10-10 U + glargin 300 U/ml (Toujeo) 24 U byla v únoru 2019 doporučena konzultace v diabetologickém centru ke zvažování léčby CSII. HbA_{1c} v té době byl 60 mmol/mol. V centru byl edukován, převeden na bazální inzulín degludek, doplněna monitorace glykemie pomocí FreeStyle Libre. Léčba zatím pokračuje v diabetologickém centru.

Důkladná edukace, výborná spolupráce pacienta, časný self-monitoring, pochopení nemoci a aktivní vztah k její léčbě udržely pacienta 25 let v dobrém klinickém stavu. Má sice počínající diabetickou retinopatii, ale žije aktivně, sportuje, stará se o rodinu, pracuje jako náměstek ve velkém podniku, řídí 50 zaměstnanců.

Druhý příběh – i tak se žije s diabetem

V roce 1991 jsem jako konziliář v nemocnici v Chrudimi byl přivolán k dívce, narozené v roce 1975, se zjištěnou mírnou hyperglykemií, která byla hospitalizována pro apendicitidu a opeřována – apendektomie.

Pro diabetes mellitus bez subjektivních příznaků byla zahájena léčba animálními inzulíny – humánní byly prakticky nedostupné, monitoring byl jen dle ranní glykemie a glykosurie s acetonurií. Dívka neměla potíže, proto chorobu bagatelizovala. V listopadu 1993 přestala na kontroly docházet, dověděl jsem se od její matky, že se odstěhovala do Plzně a přestala si píchat inzulín.

V říjnu 1994 byla na dovolené v Itálii, po cestě zpět se jí udělalo ve vlaku nevolno, byla hospitalizována v nemocnici ve Vídeňském Novém Městě pro dekompenzovaný diabetes mellitus s peritoneální iritací. Během krátké hospitalizace zahájena opět inzulínoterapie premixovanými inzulíny. V naší diabetologické ambulanci byla vyšetřena 20. října 1994, od té doby byla léčena humánními inzulíny, současně jí byl vydán glukometr a byla poučena o self-monitoringu. Následně opakovaně edukována o úpravách léčby, měření, dietě, režimu. Navzdory těmto intervencím byla kompenzace nevalná, spíše špatná.

V květnu 1996 otěhotněla, v průběhu těhotenství byla léčena v Pardubicích. 29. listopadu 1996 se jí narodilo děvčátko (3 800 g/50 cm, dítě bylo defektní, dětská mozková obrna + epilepsie). Následující starosti s dcerou vedly k dalšímu zhoršení kompenzace. V roce 1999 se rozvedla, což se opět odrazilo ve zhoršení kompenzace. Dcera začala chodit, málo mluvila. V roce 2001 si pacientka stěžovala, že nezvládá péči o dceru, zvažovala její umístění do sociálního ústavu, byla plačtivá a měla sebevražedné myšlenky.

Po dvou měsících byla však její kompenzace zlepšena, glykemické profily byly uspokojivé, ale hodnoty HbA_{1c} byly stále vysoké. Koncem roku 2002 opět otěhotněla. Rodila 12. září 2002. Narozený chlapec (4 750 g/52 cm) byl zdravý. Navzdory uváděným uspokojivým glykemickým profilům byl HbA_{1c} stále vysoký. V roce 2004 jsme zaznamenali hypercholesterolemii 6,3 mmol/l, ale komplikace diabetu zatím neměla. Při následující kontrole již byl cholesterol v normě, statin neuží-

vala. HbA_{1c} se mírně zlepšil. Převedena na analogu inzulínů – glargin + glulisin.

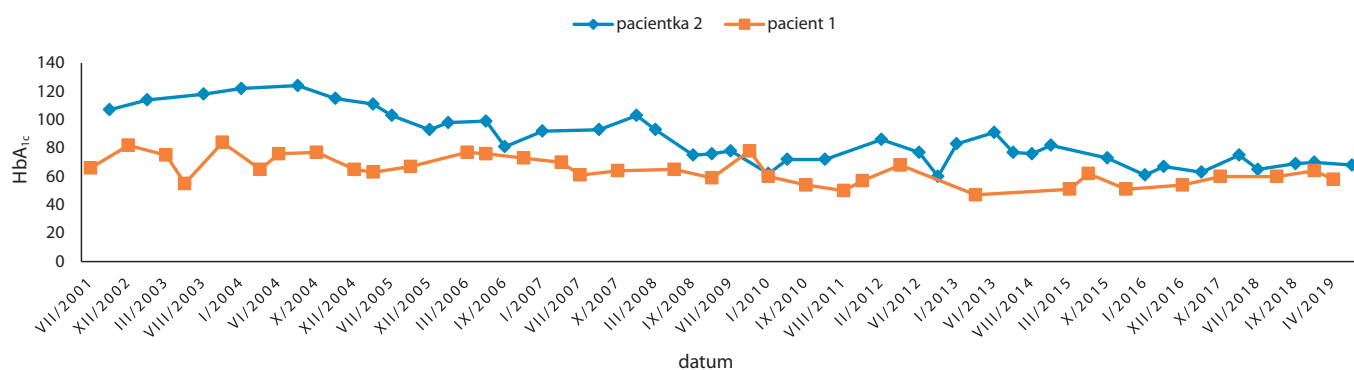
V roce 2006 byla zaznamenána pozitivní mikroalbuminurie, zahájena léčba ACE inhibitorem. Současně zjištěna frustní hypotyreóza. Od roku 2007 proto byla léčena 50 µg levothyroxinu. V roce 2007 až 2008 byla celkem třikrát hospitalizována na interním oddělení pro ketoacidózu, příčiny zprvu nejasné. V nemocnici navržena léčba CSII. Při podrobném pátrání zjištěno, že si kupuje v igelitu zatavené uzeniny, které většinou nesní najednou, takže zřejmě měla alimentární infekce z těchto potravin. V této době žila sama s malým synem, dcera byla umístěna v sociálním zařízení, partner ji opustil, matka zemřela, proto byla těsná kompenzace problematická. Při dekompenzaci s ketoacidózou a nutností hospitalizace měla velký problém se zjištěním péče o syna.

V roce 2009 došlo k manifestaci distální diabetické neuropatie. Stále léčena analogy inzulínu v intenzifikovaném inzulínovém režimu s uspokojivými glykemickými profily. V roce 2010 byla znovu hospitalizována pro ketoacidózu. V září 2010 neukázalo oční vyšetření zatím žádnou patologii.

V roce 2011 byla po respiračním infektu opět hospitalizována pro ketoacidózu. V červnu 2011 zjištěna závažná retinopatie a krvácení do sklivce. V únoru 2012 již měla obě oči po oboustranné laserkoagulaci, oční vyšetření potvrdilo diabetickou proliferativní retinopatii a subtotální hemoftalmus vlevo. Žila sama s osmiletým synem, intenzifikace léčby vedla k opakovaným hypoglykemiím. Ze strachu o syna se bránila těsnější kompenzací. V dubnu 2012 navržena pars plana vitrektomie pravého oka.

V červnu 2012 letěla na dovolenou do Bulharska, tam druhý den pobytu během dvou hodin oslepla, hemoftalmus oboustranně. Současně byla v Bulharsku nutná hospitalizace pro dekompenzaci diabetu, následovala ještě hospitalizace po návratu – příčinou byla akutní gastritida. 10. září 2012 prodělala pars plana vitrektomii pravého oka na Oční klinice v Hradci Králové. Po operaci došlo ke zlepšení vidění. V únoru 2013 podstoupila další hospitalizaci pro dekompenzaci diabetu při gastritidě. V té době užívala 125 µg levothyroxinu, 5 mg ramiprilu denně a analogu inzulínu. Dávky inzulínu kolísaly jen mírně, denní dávka inzulínu činila 42 jednotek. V září 2013 podstoupila postupně

Obr. 1: Hodnoty HbA_{1c} v průběhu let u obou pacientů



vitrektomie obou očí pro proliferativní diabetickou retinopatii s hemoftalmy. Následně se rozvinula sekundární katarakta. V prosinci 2013 jí byl vydán glukometr s hlasovým výstupem. V březnu 2014 již byla konstatována praktická slepota. Renální funkce byly v normě, zaznamenána makroalbuminurie.

V dubnu 2014 opět hospitalizována pro dekompenzaci diabetu v Pardubicích. V rámci hospitalizace byla léčena pro neuropatii infuzemi s kyselinou thioktovou (Thioctacid 600 T). V roce 2016 se jí rozvinuly kloubní potíže – cheiroartropatie rukou, oligoartritidy a oligoartralgie, tendovaginitidy flexorů II. a III. prstu vlevo, Dupuytrenova kontraktura vlevo. V dubnu 2016 podstoupila operaci levé ruky v Ústavu pro chirurgii ruky ve Vysokém nad Jizerou. Farmakoterapie diabetu a přidružených onemocnění se nezměnila, jen dávka ramiprilu se snížila na 2,5 mg denně. V březnu 2017 prodělala operaci pravé ruky. V roce 2017 absolvovala pro neuropatii další sérii infuzí s kyselinou thioktovou (Thioctacid 600 T). V únoru 2019 podstoupila další oční operaci, bez efektu. Od dubna 2019 je převedena na inzulín glulisin 3-6-6 U a inzulín degludek v dávce 16 U na noc.

Průběh kompenzace obou pacientů v čase ukazuje obr. 1.

Závěr

Cílem tohoto sdělení je ukázat, že péče poskytovaná jedním lékařem po dobu více než 25 let může mít různé výsledky. Jistě záleží na osobnosti pacienta i na jeho sociálním zázemí. Na

jedné straně ukazujeme aktivní přístup pacienta, který se o chorobu zajímá, snaží se sportovat, kontroluje se – výsledkem je aktivní život, plné pracovní zatížení a stabilizované rodinné zázemí. Na druhé straně pasivní přístup na počátku nemoci, následně sociálně problematický status – těhotenství a porod defektního dítěte, rozvod, další těhotenství, rozpad partnerského vztahu, úmrtí matky, následně problematická dieta, péče o dítě bez partnera – tyto skutečnosti jistě nepřispívají k pohodě pacientky. Následkem je těžká diabetická retinopatie s praktickou slepotou, již neřešitelná, diabetická neuropatie, diabetická nefropatie s proteinurií, byť s ještě uspokojivou funkcí ledvin, arthropatie zhoršené diabetem. Po 28 letech trvání nemoci těžce invalidní pacientka.

Diabetes zkrátka není jednoduchá choroba a zdravotnická péče musí být komplexní. Nejvýznamnější je však motivace pacienta.

MUDR. JIŘÍ HRADEC
Intendia klinika Chrudim
Palackého třída 198
537 01 Chrudim

Když přijde čas na inzulín

Petr Maule

DIEN SERVIS s.r.o., diabetologická a endokrinologická ambulance, Humpolec

Souhrn

Převod diabetického pacienta z léčby perorálními antidiabetiky na injekční formy léčby, ať už se jedná o inzulinoterapii nebo aplikaci GLP-1 analog, může být komplikován, ale někdy také usnadněn vnějšími faktory, které nemusí přímo souviset ani s osobou lékaře, ani s pacientem. Tento určitý akt razantní změny při absenci subjektivních obtíží, který je prováděn jen na základě jakýchsi „čísel“ sledovaných diabetologem, je pro pacienta mnohdy nepochopitelný. Budeme se ale muset připravit na tyto čím dál častější situace, protože tak jak se neustále zpřísňuje naše hledisko ideální kompenzace diabetu měřené glykemií a HbA_{1c}, měníme terapii většinou v subklinickém stavu.

V uvedené kazuistice bylo důležitým faktorem, který pomohl ke změně léčby (zavedení inzulinoterapie), provedení amputace dolní končetiny (DK) u manžela pacientky, který má rovněž diabetes. Tento okamžik vedoucí k razantní změně kvality života diabetika dokázal pacientku posunout k uvědomění si nutnosti změny, pokud chceme podobným komplikacím zamezit. Přes počáteční úspěch inzulinoterapie ve zlepšení kompenzace diabetu došlo ale po určité době k jejímu selhání a bylo potřeba nabídnout nový impuls v terapii, který by opět zajistil požadované parametry. Takovým impulzem byla změna bazálního analoga detemir na inzulín glargin o koncentraci 300 jednotek/ml (Gla-300). Tato změna se ukázala jako správný krok a potvrdila užitečnost používání nových bazálních inzulinových analog – v tomto případě Gla-300.

Tato dyskomfortní léčebná změna byla u referované pacientky paradoxně oddalována dlouhým asymptomatickým obdobím, přestože úroveň kompenzace diabetu při zavedené perorální antidiabetické léčbě byla špatná. Kontroly se tak často mohly zdát jen jakousi společenskou záležitostí zakončenou výdejem receptů s neměnicí se medikací. To bude do budoucna asi častější problém, když při současné možnosti použít vysoce efektivní antidiabetika bude snadné zajistit na dlouhou dobu velmi dobrou kompenzaci diabetu. Pacient pak nebude ochoten měnit po této delší bezproblémové době léčbu, a to nejen pro absenci subjektivních obtíží, ale už jen z podstaty změny, která je člověkem velmi často vnímána negativně. A nemusí to být jen změna zdravotní.

Summary

When the time is ripe for insulin treatment

In diabetic patients a switch from oral antidiabetic agents to injective forms (either insulin treatment or administration of GLP-1 analogues) may be complicated or sometimes facilitated by external factors that are not necessarily directly associated with either physician's or patient's personalities. Such intense change of treatment without any patient's subjective complaints that is made only based on certain "numbers" monitored by diabetologist is often considered incomprehensible by patients. Nevertheless, we must get ready for such situations that are becoming more frequent as we, due to more strict judgement of optimal diabetes control measured by glucose levels and HbA_{1c} levels, mostly change treatment already during sub-clinical symptoms of the disease.

In the presented case report the important factor that facilitated the change of patient's treatment (initiation of insulin administration) was the limb amputation of her husband, who had also diabetes. This moment resulting in a significant change of diabetic patient's quality of life helped our patient to accept the need of change the treatment in order to prevent such complications. Despite initially successful insulin treatment that improved her diabetes control this treatment failed after a certain time as well, and it was necessary to offer a new therapeutic

Klíčová slova

- inzulinoterapie
- zlepšení kompenzace
- hypoglykemie

Keywords

- insulin therapy
- improved compensation
- hypoglycaemia

impulse that could achieve desirable parameters. This impulse was a change of basal analogue detemir to Gla-300. This change was considered as an appropriate step and it proved the utility of using new basal insulin analogues – in this case Gla-300.

In the presented patient this uncomfortable therapeutic change was paradoxically postponed due to a long asymptomatic period, even though the extent of diabetes control during the treatment with oral antidiabetic agents remained low. Regular check-ups were often conducted as just a kind of social conversation terminated by issuing prescription containing the same medication. As highly effective antidiabetic agents that are available nowadays provide excellent and a long lasting diabetes control, we will face this problem more and more frequently in future. After such longer lasting period of treatment without any problems patients will not be probably willing to change it, not only due to absence of their subjective complaints but also just by definition of change per se that is very often perceived as negative by people. And it does not need to be only a change of their health condition.

Úvod

Při změně perorální antidiabetické léčby na injekční je někdy potřeba neodkladně využít nejrůznějších vnějších faktorů, které se mohou objevit v životě diabetika. Může jím být např. rozvoj diabetických komplikací u příbuzného nebo jiné osoby v okolí. Oddalování změny, i přes špatné parametry kompenzace, totiž může vést jak k vytvoření jakési „spokojenosti“ pacienta, tak k rozvoji určité míry „rezignace“ na stav choroby. Ze své zkušenosti vím, že pacienti velmi často vytěsní z chápání diabetu prvek nevypočitatelné progresy nemoci a předpokládají neměnnost zdravotního stavu i medikace.

Kazuistika

Referovaným pacientem je t. č. 73letá žena, které byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován v roce 1998 náhodně za hospitalizace na ortopedickém oddělení. Postupně se přidaly dvě obvyklé choroby, které s diabetem tvoří jakési „nerozlučné trio“ (arteriální hypertenze, dyslipidemie). Zjištěna byla následně i tyreopatie (eufunkční polynodózní struma), další z chorob, které se ve vyšší míře u diabetiků vyskytují. I přes kolísavou úroveň kompenzace diabetu a počáteční nedostatečnou korekci rizikových faktorů aterosklerózy nebyly doposud zaznamenány makrovaskulární komplikace (např. infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda). Zvláště u dyslipidemie jsou dříve tolerované hodnoty lipidogramu z dnešního pohledu skoro až nemyslitelné. O existenci jakési „subklinické aterosklerózy“ ale můžeme u pacientky mluvit na základě výsledku ultrazvukového vyšetření karotických tepen provedeném v rámci dovyšetřování vertiginózního stavu. Byla zjištěna hemodynamicky nevýznamná 50% stenóza levé arteria carotis interna, v dalším časovém průběhu stacionární. Jedním z komplikujících onemocnění, které ovlivnilo antidiabetickou terapii, bylo v říjnu 2015 zhoršení renální insuficience do pásma středně těžké nedostatečnosti (glomerulární filtrace – GF dle CKD-EPI 0,6 ml/s), uzavřené nefrologem jako nefroangioskleróza. Pacientka nadále sledována. Při poslední nefrologické kontrole v roce 2019 byly hodnoty renálních funkcí stabilní (kreatinin 151 μmol/l, GF dle CKD-EPI 0,5 ml/s). V roce 2018 byla u pa-

cientky zahájena léčba gabapentinem pro neuropatické obtíže na dolních končetinách, zajištěna preventivní diabetickou obuví. Doposud je pacientka bez průkazu diabetické retinopatie.

Pacientka pracovala jako lesní dělnice, ale od roku 1998 pro artrotické potíže je v částečném invalidních důchodu. Ortopedické obtíže vyústily v provedení totální endoprotézy pravého kolenního kloubu, čímž byla výrazně omezena nejen sportovní, ale i spontánní pohybová aktivita. Pacientka byla a je po celou dobu diabetologické dispenzarizace bez nežádoucích návyků (kouření, alkohol). Důležitou informací bylo, že současně manžel měl také diagnostikovaný diabetes, léčil se ale u jiného diabetologa.

Od roku 1998 začala být pacientka sledována diabetologem, který po krátké době bez antidiabetické medikace zavedl léčbu metforminem (od roku 1999). Metformin byl postupně během léčby natitrován do denní dávky 2 000 mg, dlouhodobě ale byla kompenzace diabetu ve špatných číslech – od ledna 1999 do června 2005 se HbA_{1c} pohyboval od 7,1 % do 8,1 % dle IFCC. Částečným úspěchem léčby byl počáteční pokles hmotnosti z výchozích 91 kg na nejlepších 78 kg během prvních dvou let léčby, následně ale po tomto poklesu došlo k nárůstu hmotnosti na výchozích 91 kg. Glykemie nalačno měla pacientka v uvedeném období velmi dobré (5,7–7,5 mmol/l), selfmonitoring glukometrem odmítala, přestože měl glukometr doma manžel. Případný selfmonitoring by pravděpodobně odhalil postprandiální hyperglykemie, které by vysvětlily neuspokojivý HbA_{1c}.

Změna medikace byla provedena v červnu 2005, kdy byl k metforminu přidán gliklazid v dávce 60 mg/den. Ale ani tato intenzifikace medikace nevedla k úspěchu – HbA_{1c} se od června 2005 do listopadu 2008 pohyboval mezi 7,5 % až 8,3 % dle IFCC, hmotnost se přechodně vyšplhala až na 100 kg a glykemie nalačno byly dokonce mírně vyšší než před nasazením gliklazidu (6,9–8,2 mmol/l). Pacientka odmítala selfmonitoring i navrhovanou inzulinoterapii. Pokračovala pohybová inaktivita v důsledku artrotických obtíží.

V listopadu 2008 přišla pacientka s požadavkem na léčbu sitagliptinem, protože ho měla její příbuzná. Inzulinoterapii ale nadále odmítala, a tak byla vzhledem k výše uvedené neuspokojivé kompenzaci diabetu zavedena trojkombinace perorálních antidiabetik (metformin 2 000 mg/den, sitagliptin

100 mg/den, glimepirid 3 mg/den). Sitagliptin pacientka tolerovala dobře, byla s léčbou spokojená. Následně v lednu 2009 souhlasila s používáním glukometru k provádění selfmonitoringu glykemií, který záhy odhalil hlavní problém pacientky – postprandiální hyperglykemie (např. celodenní profil 6,0/11,2..7,6/12..8,4/13,2 mmol/l). Ale ani tyto výsledky neposunuly pacientku k souhlasu s inzulinoterapií. Kompenzace od listopadu 2008 do října 2013 se na výše uvedené trojkombinaci výrazně zlepšila až v posledních dvou letech, kdy byl HbA_{1c} v rozmezí 60–65 mmol/mol. Hmotnost se za uvedené období postupně snížila z výchozích 91 kg na 84 kg. Postpran-

diální hyperglykemie se ale v profilech nezlepšily. Pacientka se snažila stav řešit – zavedla monitoring ranních glykemií nalačno. Ty byly v normě, a tak další měření vypustila a problém prostě vytěšnila.

S pacientkou jsem se poprvé setkal v ambulanci v prosinci 2012, kdy při trojkombinaci výše uvedených antidiabetik (metformin 2 000 mg/den, sitagliptin 100 mg/den, glimepirid 3 mg/den) byla na hranici uspokojivé kompenzace (HbA_{1c} 60 mmol/mol, hmotnost 84 kg, glykemie nalačno 6,2 mmol/l), pacientka však byla s léčbou spokojená, nechtěla nic měnit. Měnila si jen glykemie nalačno a inzulinoterapii odmítala. Při pro-

Tab. 1: Stručný přehled průběhu léčby

leden 1999 – listopad 2008	HbA _{1c}	71–83 mmol/mol
	hmotnost	78–100 kg
	FPG	5,7–8,2 mmol/l
	medikace	metformin 2 000 mg/den (od 1/1999), gliklazid 60 mg/den (od 6/2005)
listopad 2008 – říjen 2013	HbA _{1c}	60–83 mmol/mol
	hmotnost	84–91 kg
	FPG	5,1–9,2 mmol/l
	medikace	metformin 2 000 mg/den (od 1/1999), gliklazid 60 mg/den (od 6/2005), sitagliptin 100 mg/den (od 11/2008)
říjen 2013	HbA _{1c}	65 mmol/mol
	hmotnost	84 kg
	FPG	7,1 mmol/l
	medikace	metformin 2 000 mg/den (od 1/1999), glimepirid 3 mg/den, sitagliptin vysazen, nově detemir 0-0-10 U
duben 2014	HbA _{1c}	75 mmol/mol
	hmotnost	85 kg
	FPG	4,5–7,0 mmol/l
	medikace	metformin 2 000 mg/den (od 1/1999), detemir 0-0-10 U, nově aspart 5-5-5 U, glimepirid vysazen
říjen 2014	HbA _{1c}	52 mmol/mol
	hmotnost	92 kg
	FPG	5,6 mmol/l
	medikace	metformin 2 000 mg/den (od 1/1999), detemir 0-0-18 U (od 10/2013), aspart 9-10-10 U (od 6/2014)
leden 2016	HbA _{1c}	87 mmol/mol
	hmotnost	90 kg
	FPG	8,6 mmol/l
	medikace	aspart 12-10-10 U (od 6/2014), nově Gla-300 0-0-30 U, detemir vysazen
červen 2016 – dosud	HbA _{1c}	56–63 mmol/mol
	hmotnost	90–94 kg
	FPG	4,6–8 mmol/l
	medikace	Gla-300 0-0-24 U (od 1/2016), aspart 8-10-12 U (od 6/2014)

cházení dokumentace to byl její nejlepší výsledek za celou dobu léčby. V říjnu 2013 došlo z dlouhodobého pohledu jen k mírnému zhoršení výsledků (HbA_{1c} 65 mmol/mol, hmotnost 84 kg, glykemie nalačno 7,1 mmol/l), ale zásadním anamnestickým údajem byla informace o provedení amputace pravé dolní končetiny u manžela v důsledku diabetických komplikací. Pacientka z toho byla velmi depresivně laděná. Využil jsem tedy této situace k přesvědčení pacientky o vhodnosti zavedení terapie bazálními inzulinovými analogy. Pacientka souhlasila, takže byla zavedena léčba analogem detemir v počáteční dávce 10 jednotek s titrací dle glykemie nalačno. Byl vysazen sitagliptin, ponechán metformin v kombinaci s glimepiridem. Pacientka byla poučena o titraci analogu dle glykemie nalačno s následnými konzultacemi o postupu titrace. Techniku aplikace zvládla, ale hned po první konzultaci od zavedení odmítla zvyšovat počáteční dávku 10 jednotek/den. Úspěchem naopak bylo, že se pacientka vrátila k provádění celodenních glykemických profilů, které ukázaly zásadní problém – opět vysoké postprandiální glykemie i přes dodržování dietních opatření. Špatné výsledky ze selfmonitoringu byly potvrzeny po půl roce od zavedení terapie bazálními analogy, kdy v dubnu 2014 byl zjištěn HbA_{1c} 75 mmol/mol při výborných glykemiích nalačno (4,5–7 mmol/l) s minimálním hmotnostním přírůstkem (+1 kg). Pro uvedené výsledky a zkušenost s jednoduchostí aplikace bazálního inzulinového analogu detemir pacientka souhlasila s převedením antidiabetické terapie na intenzifikovaný inzulinový režim bazál-bolus v kombinaci s metforminem (2 000 mg/den). K detemiru byl zvolen jako prandiální inzulinový analog aspart v počátečních dávkách 5-5-5 jednotek k hlavním jídlům. V obou případech inzulinových analog byla využita předplněná pera, s kterými byla pacientka spokojená.

V říjnu 2014, po půl roce léčby intenzifikovaným inzulinovým režimem, došlo k razantnímu zlepšení kompenzace – HbA_{1c} 52 mmol/mol, hmotnost 92 kg, glykemie nalačno 5,6 mmol/l, glykemický profil 6,5/6,2..4,9/5,8..8,0 mmol/l). Byl zaznamenán očekávaný nárůst hmotnosti a raritně se objevily lehké hypoglykemie po obědě. Pacientka ale léčebný režim tolerovala (metformin 2 000 mg/den, detemir 0-0-18 jednotek, aspart 9-10-10 jednotek). Velmi dobrá kompenzace byla udržována do října 2015, kdy v důsledku zhoršení renální insuficience (kreatinin 126 μmol/l, GF dle CKD-EPI 0,6 ml/s) byl vysazen metformin a pacientka ponechána jen na intenzifikovaném inzulinovém režimu (detemir 0-0-30 jednotek, aspart 12-12-10 jednotek). Při následné kontrole v lednu 2016 byly zjištěny následující parametry: HbA_{1c} 87 mmol/mol, hmotnost 90 kg, glykemie nalačno 8,6 mmol/l, glykemický profil 8,4/9,6..14,6/14,5..18,2/15,0 mmol/l). Pacientka přiznávala zhoršení dietních opatření, byla depresivně laděná kvůli manželovi (provedena amputace levé dolní končetiny pro diabetické komplikace). Špatné výsledky diabetu zhoršily depresivní ladění a pacientka byla na pokraji jakési rezignace ohledně léčby. S pacientkou jsem se tedy domluvil na změně inzulinoterapie – místo detemiru byl zaveden do léčby Gla-300, analog aspart zůstal beze změny. Ponechal jsem stávající dávky (Gla-300 0-0-30 jednotek, aspart 12-12-10 jednotek) a opět poučil pacientku o titraci bazálního analogu dle glykemie nalačno. Během

dalšího půl roku přes četné telefonické konzultace a kontroly došlo k úpravě inzulinoterapie na konečné dávky Gla-300 0-0-24 jednotek a aspart 8-10-10 jednotek. Paradoxně se jednalo o nižší celkovou denní dávku inzulinu, přestože kompenzace v červenci 2016 byla výrazně lepší (HbA_{1c} 63 mmol/mol, hmotnost 91 kg, glykemie nalačno 10,7 mmol/l, glykemický profil 6,3/9,8..11,2/10,1..9,1/13,7 mmol/l). Pacientka neudávala hypoglykemie, byla s léčbou velmi spokojená. Vyhovovala jí možnost flexibilní aplikace bazálního analogu, uvítala i menší objem aplikované tekutiny.

Od června 2016 do současnosti je kompenzace diabetu udržována v uspokojivých mezích (HbA_{1c} 56–63 mmol/mol, hmotnost 90–94 kg, glykemie nalačno 4,6–8 mmol/l). Jen velmi raritně udává pacientka lehké hypoglykemie během dne, pravděpodobně v důsledku dietní chyby. Absentují noční nebo ranní hypoglykemie. Pacientka je spokojena s aplikací inzulinu předplněnými perami i s možností flexibilního dávkování bazálního analogu. Dávky analog se od 2016 výrazně nezměnily (Gla-300 0-0-24 jednotek, aspart 8-10-12 jednotek). Pacientka zvládla i období po úmrtí manžela, kdy se následně vytvořil prostor plně a adekvátně se věnovat svému diabetu. Od okamžiku diagnózy diabetu v roce 1998 byly v posledních čtyřech letech léčby s kombinací Gla-300 a aspart zaznamenány nejlepší výsledky kompenzace při vysoké spokojenosti pacientky.

Stručný přehled průběhu léčby ukazuje tabulka 1.

Závěr

Uvedená kazuistika dokumentuje někdy až příliš dlouhou cestu k inzulinoterapii a zajištění uspokojivé kompenzace. V některých případech již není jiná možnost volby, protože snižování renálních funkcí dovoluje použít dále jen inzulin. Často se to pak stává u starších pacientů, u kterých se pak častěji objevují obvyklé problémy spojené s inzulinoterapií. Tito pacienti jsou často náchylnější k dietním výkyvům, často u nich nastupuje problém s technikou aplikace nebo se zvyšuje riziko hypoglykemie v důsledku renální insuficience případně dalších komorbidit. A zvláště u těchto „křehkých“ pacientů pak může být výhodné použít bazální inzulinová analogy nové generace, která některé z těchto problémů řeší. Znamená to např. použít bazální analogy, která při titraci dávky nejméně zvyšují riziko hypoglykemie, která může být velmi demotivujícím faktorem v další léčbě. Samozřejmostí by měla být i uživatelsky jednoduchá a spolehlivá aplikační technika (předplněná pera). U bazálních analogů může být také výhodou v případě užívání velmi vysokých dávek koncentrace analogu do menšího objemu aplikované tekutiny. Další výhodou je pak možnost časové flexibility aplikace, protože ze své zkušenosti vím, že u některých starších pacientů tato flexibilita umožňuje aplikaci analogu jinou osobou. Vzhledem k současným úhradovým podmínkám pak včasné nasazení bazálního analogu může do budoucna otevřít možnost kombinace s GLP-1 analogy, ať už odděleně, nebo v kombinovaném peru. Touto kombinací pak můžeme ve vysokém procentu pacienta „uchránit“ od intenzifikovaného inzulinového režimu. Myslím si tedy, že mnohé tyto výhody byly nasazením inzulinového analogu Gla-300 u mé pacientky využity.

Literatura

1. Toujeo. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_cs.pdf)
2. Rosenstock, J., Cheng, A., Ritzel, R. et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 U/mL versus insulin degludec 100 U/mL in insulin-naive type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 41, 10: 2147–2154, 2018.
3. Wiesli, P., Schories, M. Improved glycemic control with insulin glargine 300 U/mL (Toujeo) in patients with type 2 diabetes: Real-world effectiveness in Switzerland. *Diabetes Ther* 9, 6: 2325–2334, 2018.
4. Yki-Järvinen, H., Bergenstal, R., Ziemien, M. et al.; EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 37, 12: 3235–3243, 2014.
5. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf, 2018.
6. Doporučené postupy České diabetologické společnosti. (online: www.diab.cz)

MUDR. PETR MAULE
DIEN SERVIS s.r.o.
Diabetologická a endokrinologická ambulance
Masarykova 885
396 01 Humpolec
e-mail: p.maule@seznam.cz

DOBŘÝ CUKR

– odstartoval vzdělávací projekt pro diabetiky



Projekt Dobrý cukr vznikl s cílem zlepšit povědomí diabetiků 1. a zejména 2. typu o nutnosti správné léčby. Edukace diabetiků o principech léčby z mnoha důvodů není v běžné ambulantní praxi dostatečně využívána. Přitom správně motivovaný a vyškolený pacient má velký vliv na stav kompenzace diabetu.

Autorkami Dobrého cukru jsou dvě diabetoložky – MUDr. Dagmar Bartášková a MUDr. Vladimíra Nekvindová, které mají s edukací pacientů bohaté zkušenosti z vlastní praxe.

Krátké scénky ze života v diabetologické ordinaci, ve kterých si vedle dvou lékařek zahrála Bára Štěpánová, přináší praktické informace a návody, jednoduše a srozumitelně. Pacienti s diabetem si tak mohou doma v klidu zjistit vše, na co se u lékaře zapomněli zeptat nebo co nepochopili. A lékaři zase mohou na videa odkázat a ušetřit čas zdlouhavým vysvětlováním v ambulanci.

Úvodní videa projektu Dobrý cukr se zaměřují na následující témata: první návštěva u lékaře, hypoglykemie, vysoký cholesterol, dieta při cukrovce, obezita a diabetes, arteriální hypertenze, metabolický syndrom, selfmonitoring glykemie glukometrem, zahájení léčby inzulínem, aplikace inzulínu.

V první fázi projektu vzniklo deset videí, další budou následovat do konce roku 2020.

Videa jsou dostupná na www.dobrycukr.cz a na YouTube kanálu Dobrý cukr.

Byl jsem přítelem upozorněn na novou edukační aktivitu nekomerčního charakteru, která se objevila na YouTube a cílí na seznámení diabetiků s jejich nemocí. Přiznám se, že jsem byl po shlédnutí několika prvních videí na YouTube nadšen. Osobně pokládám uvedená videa za prototyp toho, jak by měla být edukace připravována. Na jedné straně atraktivní balení v podobě známé a populární herečky a moderní komunikační kanál dostupný prakticky všem (YouTube), na druhé straně detailní, podrobná a fundovaná edukace. Nenechal jsem si ujít příležitost a požádal autorky tohoto projektu, MUDr. Dagmar Bartáškovou a MUDr. Vladimíru Nekvindovou, o krátké představení jejich projektu.

Můžu se zeptat, co Vás vedlo k tomu, že jste se pustily do tohoto (zjevně časově i pracovní velmi náročného) projektu? Máte málo práce v ambulanci? Jaké byly jeho cíle?

DB: Musím říci, že jsou chvíle, kdy naříkáme, protože práce okolo projektu je opravdu hodně. Na druhou stranu je to jiný typ aktivity, která nás baví, proto ji lépe snášíme. Naším cílem je léčit všechny pacienty podle nejnovějších doporučení tak, aby žili kvalitní život. Navíc z reálné praxe jsme se opakovaně přesvědčily, že když pacienta vtáhneme do problému a naučíme ho vše potřebné pro řízení jeho diabetu, naučíme ho chtít, jsou výsledky úplně jiné, než u pacienta, který řešení nechává jen na lékaři. V běžné praxi, kdy stále není čas, je ale velmi těžké pacienta přitáhnout k problému. V počátku jsme si tedy prostě chtěly ušetřit čas a zároveň pacienty něco správně naučit. Všichni víme, že po odchodu z ordinace si pamatujeme polovinu a nezeptali jsme se na nic, co jsme si předem nenapsali na kus papíru, proto videa přináší základní opakování. Pro zvi-

řující pacienty pak máme odkazy na podrobnější články na našich internetových stránkách.

Bára Štěpánová je pro uvedená videa rozhodně výhra. Je důvěryhodná, přitom nesmírně sympatická. A zná ji opravdu každý. Jak se Vám povedlo získat ji k natáčení projektu?

VN: S Bárou Štěpánovou se známe několik let, bydlíme totiž ve stejné obci. Při jednom přátelském rozhovoru jsem se jí svěřila, jak se s Dášou trápíme při natáčení videí pro naše pacienty, a ona nám nabídla pomoc. Upravily jsme koncept projektu, přidaly roli typické pacientky paní Dobré a během natáčení jsme byly velmi vděčné za Bářiny postřehy a rady.

Nutno dodat, že pro Báru Štěpánovou není téma diabetu neznámé. Již pár let se společně se svým mužem stará o fenku Elsu, která má cukrovku. Píchání inzulínu, měření glukometrem, úprava dávek, hypoglykemie či stav vysoké hladiny krevního cukru, kdy pes vypil vše, co našel – to vše už u Elsy zažila.

Zaujala mne cesta šíření – YouTube. Mám děti ve věkovém rozptylu 3 až 21 let, tak vím, že YouTube je fenomén, který má v určitých věkových skupinách větší dosah než klasická televize, rozhlas nebo tisk, a spoustu výhod. Sám na YouTube sleduji třeba pořady o výtvarném umění nebo poslouchám hudbu, takže nepochybně, že jej využívají i lidé středního a vyššího věku. Ale shlédnou videa na tomto internetovém médiu i diabetici vyššího věku? Jak budete mezi diabetiky uvedená videa propagovat, aby se na YouTube podívali? Měli by je třeba lékaři svým pacientům doporučit?

DB: Šíření videí cestou YouTube jsme zvolili proto, že doba se mění. Užívání informačních technologií dávno proniklo mezi

lidi vyššího a středního věku, tito lidé jsou aktivní, zajímají se často o své zdraví a hledají rovněž cesty, jak jej zlepšit. Navíc cukrovka není onemocnění „důchodového věku“, nemoc se dostává častěji do skupin středního, ale i nižšího věku. A právě mezi tyto pacienty (věkově cca 40–65 let) je nutné co nejvíce šířit osvětu, protože právě oni by měli chtít nejvíce vědět a být co nejlépe léčeni. Chtějí si přece život užít bez komplikací. My lékaři jsme historicky spíše konzervativnější, myslím ale, že někdy své pacienty podceňujeme. Proto je vhodné o možnosti „online výuky“ cukrovky své pacienty informovat. Video může být třeba odrazem pro další diskusi s lékařem.

Myslíme si, že je vhodné zejména do praxe pro všechny praktické lékaře, diabetology v ambulancích, ale třeba i pro rodinné příslušníky diabetiků.

*Za rozhovor poděkoval
Karel Vízner*



Sitagliptin a oddálení nutnosti inzulinoterapie

Nad výsledky dvou klinických studií

Diabetes mellitus 2. typu je progresivní metabolické onemocnění, které v sobě zahrnuje různě vyjádřenou složku inzulinorezistence a inzulinodeficiency. Obvyklý vývoj choroby v sobě nese, po období nadprodukce inzulínu, postupné vyhasínání funkce beta-buněk a pokles produkce inzulínu. Po selhání či poklesu účinnosti perorálních antidiabetik je i u diabetu 2. typu v některých případech nutná inzulinoterapie. Vhodná režimová opatření a výběr vhodných perorálních antidiabetik může oddálit potřebu inzulinoterapie.

Studie TECOS byla velká, dvojitě zaslepená klinická studie, která za klinicky dobře kontrolovaných podmínek studovala 14 671 pacientů, kterým byl k stávající antidiabetické léčbě (metformin, sulfonylurea, pioglitazon, ev. inzulín či jejich kombinace) přidán sitagliptin nebo placebo. Primárním cílem bylo hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti sitagliptinu. Jednalo se o další z řady velkých kardiovaskulárních studií provedených u jednotlivých antidiabetik.¹ TECOS prokázal kardiovaskulární bezpečnost sitagliptinu a výsledky této studie, především hlavních primárních cílů, byly i v české odborné literatuře dostatečně prezentovány.

Mezi sekundárními cíli této studie bylo mj. také sledování potřeby přidání další antidiabetické terapie a inzulinoterapie. Analýza této studie ukázala, že pacienti ve skupině léčené sitagliptinem vyžadovali méně často zahájení dlouhodobé inzulinoterapie (542 vs. 744 pacientů, HR 0,70, 95% CI 0,63–0,79, $p < 0,001$). Kumulativní incidence zahájení inzulinoterapie dosáhla u skupiny, ve které byl ke stávající léčbě přidán sitagliptin, 13,2 %, oproti skupině bez sitagliptinu, kde se jednalo o 17,5 %. Podrobnější výsledky ukazuje tabulka 1.

Randomizované, zaslepené klinické studie jsou v současnosti považovány za zlatý standard pro určení účinku léčebných postupů. Zjišťují, zda účinek léčby je dán pouze léčbou samotnou a musí vyloučit vliv ostatních faktorů (pohlaví, věk, komorbidit ad.). Designování léčebných ramen zajistí, aby srovnávané skupiny pacientů byly vyvážené z hlediska ostatních ovlivňujících faktorů (než těch, které jsou testovány studií).

Observační retrospektivní studie mají možnost analyzovat velké množství pacientů (například na základě analýzy zdravotních registrů a jiných typů dat) a získat spolehlivá data z re-

álné klinické praxe a reflektovat tak skutečnou situaci na populační úrovni. K zajištění relevantních výsledků musí použít vhodné statistické metody a zvládnout analýzu velkého množství dat. Uskutečnění velkých studií tohoto typu umožnil prudký rozvoj IT v posledních letech a závisí na správném, sofistikovaném a precizním užití statistických a analytických nástrojů k jejich vyhodnocení. Mezi vícerozměrné statistické metody, které jsou schopny určit dopad korelovaných proměnných a ukázat, jakou roli hrají při odhadování účinků rizikových faktorů, je analýza pomocí propensity skóre.³

Retrospektivní kohortovou studií bylo také sledování, které provedli Inzuchi et al.², kteří analyzovali data z americké zdravotnické databáze GE Centricity (EMR). Tato databáze obsahuje data o 30 milionech pacientů ze 49 států USA a svými záznamy do ní přispívá více než 5 000 poskytovatelů zdravotní péče.

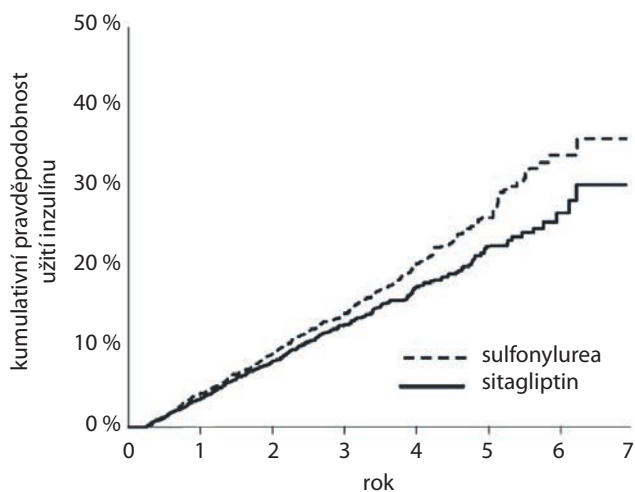
Za hlavní cíl studie bylo určeno sledování času do zahájení inzulinoterapie a pravděpodobnost zahájení inzulinoterapie u diabetiků 2. typu, kterým byla dosavadní léčba metforminem intenzifikována buď deriváty sulfonylurey nebo sitagliptinem.

Retrospektivně bylo analyzováno období od 17. 10. 2006 (schválení sitagliptinu do praxe v USA) do 31. 5. 2013, vyhledání byli pacienti s diabetes mellitus 2. typu starší 18 let, kteří zahájili léčbu sitagliptinem nebo sulfonylureou (přidáno k metforminu). Pacienti museli být před studií alespoň rok na terapii metforminem, bez záznamu o jiné antidiabetické terapii a museli sledovanou medikaci užívat alespoň 90 dní. Mezi deriváty sulfonylurey byly zahrnuty chlorpropamid, tolazamid, tolbutamid, glipizid, glyburid, mikronizovaný gliburid a gliclirid.

Tab. 1: Zahájení dlouhodobé inzulinoterapie ve studii TECOS¹

	sitagliptin n=7 332	placebo n=7 339	HR (95% CI)	P
počet pacientů začínajících inzulinoterapii	542 / 5 608 (9,7 %)	744 / 5 655 (13 %)	0,70 (0,63–0,79)	<0,001
případů / 100 / pacient-roků	3,44	4,85		
kumulativní incidence (%)				
1 rok, % (95% CI)	3,2 (2,77–3,72)	4,8 (4,29–5,43)		
2 roky, % (95% CI)	6,4 (5,75–7,07)	9,7 (8,93–10,53)		
3 roky, % (95% CI)	9,8 (8,96–10,71)	14,1 (13,09–15,12)		
4 roky, % (95% CI)	13,2 (12,09–14,50)	17,5 (16,27–18,89)		

Obr. 1: Kumulativní pravděpodobnost zahájení inzulínové léčby²



Pacienti byli rozděleni do dvou kohort. První zahrnuje pacienty, kteří dostali k metforminu sulfonylureu, druhá pacienty, kterým byla léčba metforminem intenzifikována sitagliptinem. Pro analýzu obou skupin byla vyhodnocena dlouhá řada parametrů (z období rok před změnou léčby), která zahrnuje mj. demografické údaje, specializaci předepisujícího lékaře, typ zdravotního pojištění, délku a dávku předchozího užívání metforminu, laboratorní parametry jako HbA_{1c}, celkový, HDL- i LDL-cholesterol, triglyceridy, sérový kreatinin, eGFR, ALT, AST, BMI, krevní tlak, analýzu hypoglykemií v anamnéze, mikro- a makrovaskulární komplikace, onemocnění ledvin, jater, depresi, obezitu, hyperlipidemii, neoplazmata a další. Ve statistické ana-

lýze bylo použito propensity skóre pro zajištění srovnatelnosti kohort. Po jeho aplikaci zahrnuje studovaná populace pacientů 7 728 osob (3 864 sulfonylurea a 3 864 sitagliptin).

Ve sledovaném období byla léčba inzulínem zahájena u 9,9 % pacientů ze skupiny užívající sitagliptin a 14,1 % pacientů ze skupiny užívající sulfonylureu. Léčba byla zahájena v průměru po 1,94 roku, resp. 2,07 roku (sitagliptin vs. sulfonylurea). Pacienti léčení sitagliptinem tak měli statisticky významně ($p < 0,01$) nižší riziko zahájení léčby inzulínem (obr. 1).² Po šesti letech sledování se jednalo o kumulativní riziko 26,6 % v sitagliptinové skupině a 34,1 % ve skupině sulfonylurey. Po statistickém vyhodnocení jde o 24% snížení rizika (HR 0,76, 95% CI 0,65–0,9). Coxův model dále ukázal, že zvýšení HbA_{1c} o 1 % (absolutní hodnota dle DCTT) bylo asociováno s 20% zvýšením rizika započetí inzulínoterapie. Další korelace byly pozorovány pro věk a obezitu.

Všechny analýzy byly také vyhodnoceny podle výchozí hladiny HbA_{1c} (pod nebo nad 9 % DCCT na počátku sledování). Kaplan-Meierova analýza ukázala, že u pacientů se vstupním HbA_{1c} pod 9 % DCTT bylo riziko sníženo u pacientů na sitagliptinu o 23 % (HR 0,77, 95% CI 0,62–0,95), u pacientů s výchozí hodnotou nad 9 % však rozdíl nebyl signifikantní.

Literatura

1. Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W. et al. for the TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 3: 232–242, 2015.
2. Inzucchi, S. E., Tunceli, K., Y. Qiu, Y. et al. Progression to insulin therapy among patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or sulphynylurea plus metformin dual therapy. *Diabetes Obes Metab* 17, 10: 956–964, 2015.
3. Littnerová, S. Propensity skóre: nové dimenze v analýze mortalitních dat. Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, Insitut biostatistiky a analýz. Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita v Brně. Rigorózní práce, 2011.

Komentář

Diabetologie v posledních 15 letech zažívá velký rozmach terapeutických možností umožňujících efektivně léčit diabetiky 2. typu. Jedněmi z tzn. nových antidiabetik jsou gliptiny, jejichž mechanismus účinku je založen na ovlivňování střevních hormonů – inkretinů. Protože blokují enzym dipeptidylpeptidáza-4, jsou též označovány jako DPP-4 inhibitory. Benefitem této léčby je dobrá účinnost, nízké riziko hypoglykemií a neutrální vliv na hmotnost pacienta.

Sitagliptin je jako první zástupce této léčebné skupiny používán v České republice od roku 2009. Deset let výborných zkušeností s léčbou tímto preparátem umožňuje právem sitagliptin umístit na vedoucí pozici dané lékové skupiny.

Mnoha pacientům, u kterých jsem revidovala antidiabetickou terapii při dosažení hranice glykovaného hemoglobinu 60 mmol/mol, jsem do příchodu gliptinů přidávala ke stávající terapii PAD bazální inzulín. Éra DPP-4 inhibitorů změnila dosud zavedené terapeutické postupy. Řada pacientů mohla místo inzulínové léčby využít slibný potenciál DPP-4 inhibitorů.

V diabetologii jsme od roku 2008 zvyklí na nutnost ověření kardiovaskulární (KV) bezpečnosti nově registrovaných léčiv. Kardiovaskulární bezpečnost sitagliptinu byla testována ve velké randomizované, dvojitě zaslepené studii TECOS, které se zúčastnilo více než 14,5 tisíce pacientů a která KV bezpečnost sitagliptinu potvrdila. Jedním ze sekundárních cílů zmiňované studie bylo sledování potřeby rozšiřování antidiabetické terapie. Rozbor dat prokázal, že pacienti ve skupině léčené sitagliptinem vyžadovali méně často zahájení dlouhodobé inzulínoterapie. Mimo velké randomizované zaslepené studie se v současné době používají také tzn. observační retrospektivní studie. Ty analyzují informace ze zdravotnických registrů. Mají možnost rozebrat údaje velkého množství pacientů a získat spolehlivá data z reálné klinické praxe. K dosažení validních výsledků je třeba využít správných statistických i analytických nástrojů, jakými je např. analýza prostřednictvím propensity score.

Jedno z retrospektivních sledování prováděl tým profesora Inzucchiho. Analyzovali data z americké zdravotnické databáze obsahující údaje o 30 miliónech pacientů ze 49 států USA a asi

od 5 000 poskytovatelů zdravotní péče. Hlavním cílem retrospektivní studie bylo sledování času do zahájení inzulínoterapie a pravděpodobnost zahájení inzulínové léčby u diabetiků 2. typu léčených metforminem, kterým byla léčba potencována buď deriváty sulfonylurey, nebo sitagliptinem.

Vyhodnocovali řadu parametrů, mj. demografické údaje, specializaci lékaře, typ zdravotního pojištění, délku léčby metforminem, jeho dávku a řadu laboratorních markerů. K zajištění srovnatelnosti kohort metformin a derivát sulfonylurey nebo metformin a sitagliptin použili propensity score. Studovali více než 7 700 osob. Jako už subanalýza randomizované studie TECOS, tak i výsledky observační retrospektivní studie signifikantně prokázaly oddálení léčby inzulínem u pacientů užívá-

jících sitagliptin (9,9 % pacientů užívajících sitagliptin versus 14,1 % pacientů užívajících derivát sulfonylurey).

Jsem ráda, že má klinická zkušenost plně odpovídá výše uvedeným výsledkům jak randomizované, tak observační studie. Nasazení sitagliptinu do chronické medikace vede u řady pacientů k dosažení a dlouhodobému udržení uspokojivé kompenzace diabetu s dobrým efektem jak na lačnou, tak zejména na postprandiální glykemii. Při léčbě je nízké riziko hypoglykemie, pacientům se daří udržet tělesnou hmotnost a lék je dobře snášen. Pacienti tak dobře profitují z antidiabetické terapie sitagliptinem.

MUDr. Jitka Homolová

Kdo se bojí (hypoglykemie), nesmí do lesa

Kateřina Štechová

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

Rozšíření monitorace koncentrace glukózy v intersticiu pomocí senzorů proměnilo glykemický selfmonitoring a přineslo možnost výrazného zlepšení kompenzace diabetu s pozitivním dopadem na výskyt a průběh diabetických komplikací, akutních i chronických. Chtěla bych se nyní věnovat akutním komplikacím, konkrétně hypoglykemií. Mohlo by se zdát, že díky glukózovým senzorům hypoglykemie přestává být v diabetologii důležitým problémem. Pokusím se vás přesvědčit o tom, že tomu tak bohužel není.

V prvé řadě nesmíme zapomínat, že hypoglykemie může přímo nebo nepřímo zapříčinit i smrt pacienta. Nepřímým mechanismem mám na mysli například to, že pacient zemře při dopravní nehodě, kterou způsobil díky hypoglykemií.

Výskyt hypoglykemií (nejen těžkých, které vyžadují pomoc druhé osoby, ale i opakovaných lehčích) je důležitý ukazatel kvality kompenzace diabetu. Podíváme-li se na opravdu velký soubor, například na nejnovější údaje z T1D Exchange Registry, tak se dočteme, že těžké hypoglykemie jsou nejčastější ve věkové skupině ≥ 50 let. A to je problém sám o sobě, protože regenerační schopnosti organismu se již začínají zhoršovat a k diabetu se mohou s větší pravděpodobností přidružovat různé komorbidity. Vyšší výskyt těžkých hypoglykemií u této věkové skupiny rozhodně není způsoben tím, že by tito pacienti byli nějak převlece těsně kompenzováni. Starší dospělí sice dosahují lepšího HbA_{1c} než například děti či mladí dospělí, ale i přes výrazný nárůst užívání inzulínové pumpy a CGM dokumentovaný v tomto registru pouze 21 % pacientů dosahuje cílových hodnot pro dospělé, které doporučuje ADA (American Diabetes Association), tj. 53 mmol/mol.

Užívání glukózových senzorů určitě zvyšuje pacientovu bezpečnost stran hypoglykemie. Musíme si ale uvědomit následující limitace. Pacientovi poskytuje aktivní varování před blížící se hypoglykemií pouze kontinuální glukózová monitorace v reálném čase (RT-CGM), a nikoliv varianta FGM (Flash Glucose Monitoring). RT-CGM používá stále spíše minorita pacientů s diabetem 1. typu, což dokládají i data z výše zmíněného amerického registru. Použití RT-CGM u pacientů s diabetem 2. typu léčených ať už inzulínovými sekretagogy, nebo jakýmkoliv inzulínovým režimem je stále spíše výjimkou, a to i přes to, že hypoglykemie je trápí také, jak ještě dále uvedu. Ovšem i pacient užívající RT-CGM často nepoužívá tuto technologii opravdu nepřetržitě. Také je nutné si uvědomit, že obdržet včasné varování ještě automaticky neznamená včasnou a správnou reakci pacienta.

Jak jsou vlastně těžké hypoglykemie časté? Dánští vědci zkoumali u pacientů s diabetem (DM) 1. typu souvislost mezi výskytem těžkých hypoglykemií a typem inzulínové léčby. Není překvapivé, že inzulínová analoga jsou bezpečnější než hu-

mánní inzulíny. V jejich článku mne ale upoutala jiná informace, a to že osobní zkušenost s minimálně jednou těžkou hypoglykemií má z necelých 20 tisíc analyzovaných pacientů téměř třetina (přesně 32 %). Což je, myslím, opravdu hodně.

Nedávno též byla publikována observační holandská studie zaměřená na výskyt poruchy vnímání hypoglykemie (IAH – Impaired Awareness of Hypoglycaemia) a těžkých hypoglykemií u pacientů s diabetem 2. typu léčených inzulínem. Za sledovaný rok hlásilo těžkou hypoglykemií 742 z 2 350 pacientů (tj. téměř třetina, obdobně jako u výše zmíněných dánských pacientů s DM 1. typu) a téměř desetina (229) pacientů byla klasifikována jako IAH. Je sice pravda, že naprostá většina těchto pacientů byla léčena IIT, kdy musíme s hypoglykemií počítat více než například u léčby pouze bazálním inzulínem. I tak mi ale toto číslo připadá vysoké. Zajímavé a zároveň zneklidňující bylo, že větší riziko vzniku IAH měly osaměle žijící osoby.

Hypoglykemie, včetně těžkých, tedy stále trápí a ohrožují diabetiky léčené preparáty s hypoglykemizujícím potenciálem. Je potřeba se věnovat prevenci hypoglykemií a mít záchrannou medikaci pro případ, že by nebylo možné sacharidy podat perorálně. Z tohoto hlediska jsou znepokojivé nedávno publikované výsledky amerických autorů, které ukazují, že pacientům není v dostatečné míře předepisována záchranná medikace, tj. glukagon, a pacienti nejsou adekvátně edukováni stran jeho použití. Literární i moje osobní zkušenosti s pacienty navíc ukazují, že i pokud je glukagon předepsán a pacient edukován, ne vždy je v případě potřeby aplikován (buď není aplikován vůbec, nebo je podán chybně). Za největší problém pacienti i osoby z jejich okolí označují nutnost rekonstituce glukagonu do podoby vodného roztoku a jeho injekční aplikaci, zvláště za tak vypjaté situace, jakou bezesporu těžká hypoglykemie je. Diabetologové i pacienti a jejich rodiny proto jistě uvítají příchod nové a podstatně jednodušší aplikovatelné formy glukagonu v jednorázovém nazální spreji.

Mám ve svém portfoliu diabetologických kazuistik a historek docela dost příběhů spojených právě s hypoglykemií, některé jsou úsměvné, ale najdou se i ty smutné. Krátce vám představím jednu z kategorie „bizarní s dobrým koncem“, která dokládá, že hypoglykemií rozhodně není radno podceňovat.

V této kazuistice se jedná o dva bratry, kterým je 52 a 45 let. Oba jsou léčeni pro DM 1. typu. Starší Martin (jména obou jsem změnila) je léčen inzulínovou pumpou, používá RT-CGM, jeho aktuální HbA_{1c} je 45 mmol/mol a je bez chronických diabetických komplikací. Mladší Filip léčbu inzulínovou pumpou odmítá, je tedy léčen IIT režimem s inzulínovými analogy. Jeho kompenzace dlouhodobě nebyla ideální a hodnoty HbA_{1c} byly setrvale nad 60 mmol/mol. Teprve v posledních cca šesti

měsících se situace zlepšila, protože začal používat FGM a začal se nad zjištěnými hodnotami i zamýšlet. Jeho aktuální HbA_{1c} je 54 mmol/mol. Filip má diabetickou retinopatii, je léčen též pro hypertenzi a dyslipidemii a je obézní (aktuální BMI je 42 kg/m²). Filip, na rozdíl od svého staršího bratra, který je disciplinovaný a štíhlý sportovec, má ke sportu (na rozdíl od klobás a piva) „odtažitý vztah“ a občas má také hloupé nápady, jak za chvíli zjistíte.

Starší bratr žije na venkově, kde má chov koní, pracovních i jezdeckých. Někdy před Vánoci ho soused požádal, zda by mu nepomohl v jeho lese se svozem dřeva z hůře přístupných míst. Martin tedy spolu s Filipem vzali dva koně a vydali se do lesa pro pokácené stromy. Dohoda byla, že postupně stáhnou klády na kraj lesa, kde bude čekat soused s traktorem. Martin na takovéto akce nosí s sebou nejen cukr, ale i injekční glukagon. Po prvním svozu Filipa napadlo, že koníkům přilepší a přilepšil jim nejprve svým a posléze i bratrovým cukrem (oba měli s sebou klasický kostkový cukr). Jako první dostal hypoglykemií kupodivu Martin. Velice se vyděsil a také rozzlobil, když zjistil, že veškerý cukr sežrali koně. Naštěstí měl telefon a v lese byl signál, a tak Martin zavolal o pomoc sousedovi, který čekal na kraji lesa. Než se ten ale k bratrům dostal, postihla hypoglykemie i Filipa. Ten třesoucíma se rukama nebyl schopen Martinovi, jehož stav se mezitím zhoršil, aplikovat glukagon. Vše nakonec dopadlo dobře, glukagon zvládl Martinovi aplikovat soused, který na vojně sloužil jako zdravotník. Navíc měl po kapsách spoustu cukru, kterým se chtěl odvděčit Martinovým koníkům a kterým nakonec zachránil Filipa.

Z tohoto příběhu vyplývá nejen to, že diabetik nesmí dát koňům (ani nikomu jinému) veškeré své zásoby pro případ hypoglykemie, ale že může nastat problém i s aplikací záchranné injekce, a to nejen za takto mimořádných okolností. To nazální

glukagon by si dost možná Martin dokázal z posledních sil i sám aplikovat.

Literatura

1. Cook, A. J., DuBose, S. N., Foster, N. et al. Cognitions associated with hypoglycemia awareness status and severe hypoglycemia experience in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 42, 10: 1854–1864, 2019.
2. Foster, N. C., Beck, R. W., Miller, K. M. et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 21, 2: 66–72, 2019.
3. Haymond, M. W., Liu, J., Bispham, J. et al. Use of glucagon in patients with type 1 diabetes. *Clin Diabetes* 37, 2: 162–166, 2019.
4. Charleer, S., De Block, C., Van Huffel, L. et al. Quality of life and glucose control after 1 year of nationwide reimbursement of intermittently scanned continuous glucose monitoring in adult living with type 1 diabetes (FUTURE): a prospective observational real-world cohort study. *Diabetes Care* 43, 2: 389–397, 2020.
5. Jensen, M. H., Hejlesen, O., Westergaard, P. Association of insulin regimens with severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes: a Danish case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2020, Feb 22 (epub).
6. Rama Chandran, S., Jacob, P., Choudhary, P. A systematic review of the effect of prior hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 11: 2042018820906017, 2020.
7. van Meijel, L. A., de Vegt, P., Abbink, E. J. et al. High prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and severe hypoglycemia among people with insulin-treated type 2 diabetes: The Dutch Diabetes Pearl Cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8, 1: pii:e000935, 2020.

PROF. MUDR. KATEŘINA ŠTECHOVÁ, PH.D.
Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 Motol
e-mail: katerina.stechova@fnmotol.cz

Feochromocytom nadledviny jako vzácná příčina nadprodukce adrenokortikotropního hormonu

Ľubica Cibičková¹, Lucie Bartoňová²

¹3. interní klinika, FN Olomouc

²Interní oddělení, Vojenská nemocnice, Olomouc

Souhrn

V předkládané kazuistice popisujeme vzácný případ pacientky s feochromocytomem produkujícím adrenokortikotropní hormon (ACTH). Tento ektopicky produkováný ACTH stimuloval kontralaterální nadledvinu ke zvýšené produkci kortikoidů a vyvolal Cushingův syndrom. Podezření na tuto diagnózu bylo vysloveno na základě laboratorního vyšetření (opakovaná hypokalemie a metabolická alkalóza) a definitivně bylo potvrzeno po histopatologickém, histochemickém a imunohistochemickém vyšetření nádoru.

Summary

Adrenal pheochromocytoma as a rare cause of adrenocorticotrophic hormone overproduction

We present a case of a patient with pheochromocytoma producing adrenocorticotrophic hormone (ACTH). This ectopically produced ACTH stimulated the contralateral adrenal to produce higher amounts of corticoids and it led to Cushing's syndrome. Suspicion of this diagnosis was based on laboratory results (hypokalemia and metabolic acidosis) and definitely confirmed after histopathological, histochemical and immunohistochemical examination of tumour.

Klíčová slova

- feochromocytom
- ACTH
- Cushingův syndrom

Keywords

- pheochromocytoma
- ACTH
- Cushing's syndrome

Kazuistika

39letá pacientka byla odeslána k endokrinologickému vyšetření pro hypokalemii (2,86 mmol/l) zjištěnou náhodně v rámci předoperačního vyšetření. Jednalo se o pacientku po hemoragické cévní mozkové příhodě po ruptuře aneuryzmatu v levé mozečkové hemisféře, která byla indikována k zavedení hluboké mozkové stimulace pro výrazné hyperkinézy levé horní končetiny a tremor. Již při vstupním vyšetření vykazovala pacientka některé cushingoidní rysy – měsícovitý obličej, hirsutismus, avšak kontrastoval astenický habitus se snědou kůží (obr. 1). Laboratorně byla kromě hypokalemie (přítomné i při substituci chloridem draselným – Kalnormin v dávce 6 g/den) přítomna také hyperglykemie (glykemie nalačno 10,1 mmol/l, glykovaný hemoglobin 51 mmol/mol, tyto hodnoty svědčily pro nově zachycený diabetes mellitus), leukocytóza s posunem doleva a metabolická alkalóza (pH 7,48, BE 8,6 mmol/l). Tyto nálezy vedly k podezření na hyperkortizolismus, což jsme po-

tvrdili vyšetřením hladiny kortizolu – ranní hodnota 2 787 nmol/l (norma do 536 nmol/l), hodnota v 16 hod. 2 952 nmol/l, hodnota o půlnoci 2 867 nmol/l (typicky chybějící diurnální variabilita sekrece kortizolu), slinný kortizol ve 24 hod. 578 nmol/l, odpady volného kortizolu v moči 26 686 nmol/24 hod. (norma do 379 nmol/l). Zároveň však byla zvýšená hladina ACTH (766 ng/l), aniž by na MR mozku bylo přítomno ložisko v oblasti hypofýzy. Již na ultrazvukovém vyšetření břicha byla patrná expanze pravé nadledviny s pseudocystickými rozpadovými dutinami. Také pomocí CT nadledvin byla potvrzena přítomnost expanze na pravé nadledvině – oválná heterogenní expanze o velikosti 47×39×42 mm, která dle popisu mohla odpovídat adrenokortikálnímu karcinomu či feochromocytomu (obr. 2). Kontralaterální nadledvina měla jen prostornější raménka. Tento nález byl potvrzen také pomocí PET/CT vyšetření (zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy v nehomogenním ložisku pravé nadledviny, bez známek generalizace) – obr. 3. Vzhledem k nálezu na CT a plánované operaci bylo do-

Obr. 1: Pacientka s cushingoidními rysy

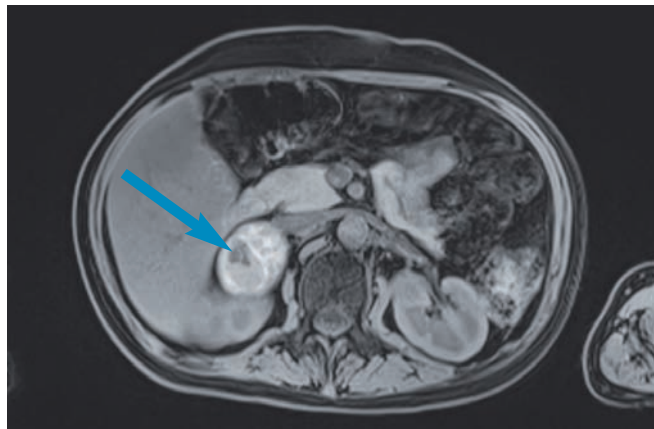


plněno vyšetření metanefrinů, a přestože pacientka byla asymptomatická, hladina metanefrinu (295 ng/l) i normetanefrinu (572 ng/l) byla zvýšena. Nebylo jasné, zda hodnota je zvýšena pro možnou přítomnost feochromocytomu, anebo zda je to dáno výrazným trvalým třesem pacientky. Raději jsme se rozhodli nasadit před adrenalectomií alfa-blokátor. Krom alfa-blokátoru musela být pacientka předoperačně zajištěna spiroinolaktonelem v dávce 200 mg/den a chloridem draselným (Kalnormin 8 g/den) k udržení kalemie alespoň na dolní hranici normy. Dále byla pro zhoršující se kompenzaci diabetu léčena intenzifikovaným inzulínovým režimem. Laparoskopická pravostranná adrenalectomie byla provedena na urologické klinice, bez komplikací. Následné histologické vyšetření prokázalo benigní feochromocytom a difúzní adrenokortikální hyperplázii. Vysoká hodnota ACTH byla dána ektopickou nadprodukcí ACTH feochromocytomem. Tuto hypotézu potvrdil pooperační pokles hladin nejen metanefrinů a kortizolu (ranní kortizol 127 nmol/l), ale také ACTH (pod 5 ng/l) – obr. 4. Pooperačně došlo také k normalizaci hladin glykemie (umožňující vysazení inzulínu), poklesu kalemie a také přechodnému hypokortikalismu s nutností zajištění pacientky hydrokortisonem. Při dalších ambulantních kontrolách pak docházelo k postupné normalizaci hladiny ACTH a také vzestupu hladin kortizolu umožňujícímu redukci a postupné vysazení substitute hydrokortisonem.

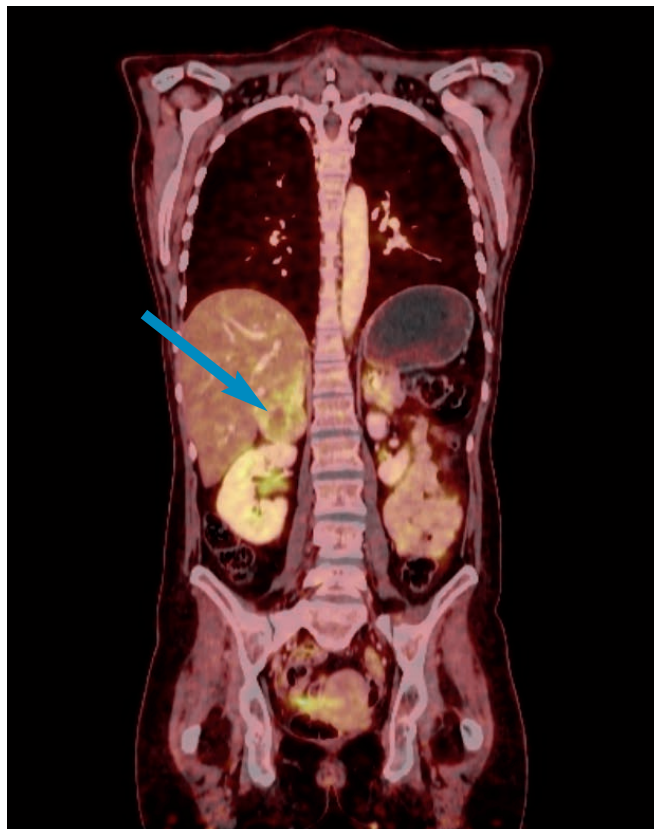
Diskuse

Fechromocytom je nádor z chromafinních buněk dřeně nadledvin produkující katecholaminy (adrenalin, noradrenalin a dopamin). Řadíme jej mezi neuroendokrinní tumory. Zřídka také produkuje feochromocytom také jiné hormony a cytokiny (například ACTH, CRH, adrenomedulin, IL-6). Cushingův syndrom vyvolaný ektopickou produkcí ACTH z feochromocytomu je extrémně vzácný a je popsán pouze v nečetných kazuistických sděleních. Typicky bývá při nadprodukcí katecholaminů přítomna triáda – bolesti hlavy, palpitace a pocení. U naší pacientky dominovaly příznaky z nadprodukce kortikoidů – některé cushingoidní rysy, a především pak labo-

Obr. 2: CT nadledvin – oválná heterogenní expanze pravé nadledviny velikosti 47×39×42 mm (šipka)

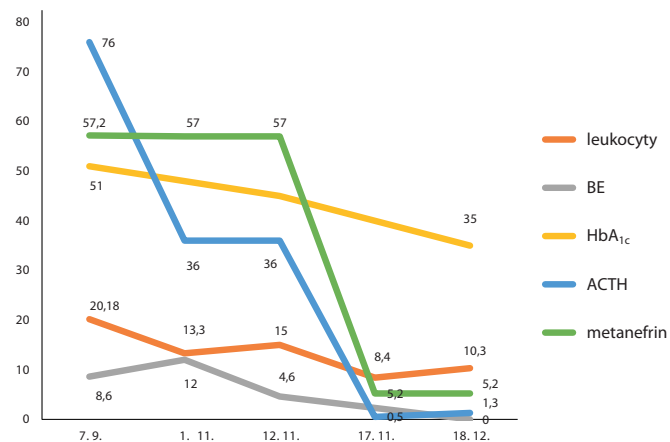


Obr. 3: PET/CT – zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy v nehomogenním ložisku pravé nadledviny



CUSHING HARVEY WILLIAMS (1869–1939) – americký neurochirurg. Studoval na Yale a Harvardu, praktikoval v Massachusetts General Hospital a v Johns Hopkins Hospital (pod vedením W. S. Halsteda). Působil také v Peter Bent Brigham Hospital v Bostonu. Během 1. světové války působil jako chirurg v Evropě. Je považován za otce moderní neurochirurgie, vyvinul řadu nových operačních postupů, které umožnily významně snížit úmrtnost při operacích mozku. Přispěl k rozvoji řady diagnostických postupů (měření krevního tlaku, využití RTG vyšetření při diagnostice mozkových nádorů aj.). Popis syndromu spojeného dnes s jeho jménem (Cushingův syndrom) publikoval v roce 1932 (po 20 letech studia této problematiky). V roce 1926 obdržel Pulitzerovu literární cenu za životopis Williama Oslera. (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 4: Vývoj laboratorních hodnot, dne 13. 11. 2019 provedena adrenalektomie I. dx.



BE – base excess, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin

ratorní nálezy (hypokalemie s metabolickou alkalózou, hyperglykemie, leukocytóza s posunem doleva a vysoké hodnoty kortizolu). Přestože u pacientky nebyl přítomen zcela typický cushingoidní habitus, právě laboratorní nálezy vedly ke stanovení diagnózy Cushingova syndromu. Překvapující pak byl nález extrémně vysoké hodnoty ACTH, aniž by bylo nalezeno ložisko na MR mozku, a tím pádem se nejednalo o centrální hyperkor-

tizolismus. Nález na nadledvině imponoval nejprve jako adrenokortikální karcinom a až histopatologické, histochemické a imunohistochemické vyšetření nádoru definitivně potvrdilo diagnózu feochromocytomu s ektopickou produkcí ACTH. Tento ektopicky produkovaný ACTH stimuloval kontralaterální nadledvinu k zvýšené produkci kortikoidů a vyvolal Cushingův syndrom. Tato příčina ektopické nadprodukce ACTH je velmi vzácná a v literatuře jsou popsány pouze jednotlivé případy.

Literatura

1. Hána, V. Endokrinologie pro praxi: 2. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2019.
2. Marek, J. Hána, V. et al. Endokrinologie. Praha: Galén, 2017.
3. Young, W. E, Nieman, L. K., Martin, K. A. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. UpToDate. (online: www.uptodate.com)
4. Cibičková, E., Schovánek, J., Bartoňová, J. et al. Feochromocytom s ektopickou produkcí ACTH. Poster. 42. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí v Olomouci, 10.–12. 10. 2019.

MUDR. LUBICA CIBIČKOVÁ, PH.D.

3. interní klinika, FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

779 00 Olomouc

e-mail: cibickova@seznam.cz

Úspěšné vynechání glukokortikoidní terapie u pacienta s těžkým asthma bronchiale po zavedení léčby mepolizumabem a využití testu ACTH ke kontrole adrenální rezervy sekrece kortizolu

Alexander Kreze¹, Katarína Sedláková², Kristína Klemperová³, Kristýna Tresnerová¹, Jana Roulová¹

¹Interní oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Pneumologická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha

³Oddělení klinické biochemie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Souhrn

Mnoho pacientů s asthma bronchiale potřebuje pravidelnou léčbu s perorálním užíváním glukokortikoidů. Pravidelné systémové užívání glukokortikoidů ale může vyústit k jejím závažným nežádoucím účinkům. Mepolizumab je monoklonální protilátka, která se váže na interleukin-5 a inaktivuje jej, což se ukázalo, že redukuje terapeutickou dávku glukokortikoidů, až s možností úplného vynechání.

Summary

A successful withdrawal of glucocorticoid treatment in a patient with a severe bronchial asthma after the initiation of treatment with mepolizumab and the utility of ACTH test in a monitoring of adrenal reserve function of cortisol secretion

Many patients with bronchial asthma require regular treatment with oral glucocorticoids. Nevertheless, regular systemic use of glucocorticoids may result in severe adverse reactions. Mepolizumab is a monoclonal antibody that binds to interleukin-5 and inactivates it, and it has been proven that the dose of glucocorticoids could be subsequently reduced or even tapered off.

Klíčová slova

- asthma bronchiale
- glukokortikoidy
- mepolizumab

Keywords

- asthma bronchiale
- glucocorticoids
- mepolizumab

Kazuistika

Prezentujeme 28letého pacienta s diagnózou asthma bronchiale (AB) hypereozinofilního typu. Anamnesticky je léčen pro generalizovaný atopický ekzém a arteriální hypertenzi. V terapii užívá: denní dávka: methylprednisolon 17 let 8/16 mg (podle stavu), ostatní aktuální terapie: cyklosporin 75 mg, bilastin 10 mg, montelukast 10 mg, verapamil 120 mg + inhalační addikční kontroléry (tiotropium, salmeterol/flutikason). Mepolizumab byl podáván 11 měsíců v dávce 100 mg subkutánně každé 4 týdny.

Po optimalizaci p.o. dávky glukokortikoidů (GK) a léčby s mepolizumabem jsme methylprednisolon nahradili v ekvivalentní dávce hydrokortisonem s postupnou redukcí na 20–10–0 mg/denně. Na této terapii jsme testovali bazální se-

kreci kortizolu a ACTH, po dvou týdnech testovali adrenální rezervu s krátkým ACTH testem (1 µg i.v.) se sledováním reakce kortizolu po 30. minutě od aplikace ACTH.

Sérový ranní kortizol a ACTH jsou definovány jako vzorky odebrané mezi 6–8 hod, sérové bazální a stimulované vzorky kortizolu byly odebrány před (0. minuta) a 30 minut po aplikaci ACTH (30. minuta). ACTH 1 µg bylo připraveno: 250 µg ampule ACTH byla naředěna do 250 ml fyziologického roztoku za sterilních kautel a pro test se aplikoval 1 ml připraveného roztoku.

Testování adrenální rezervy sekrece kortizolu pomocí ACTH testu vyloučilo supresi hypotalamo-adrenokortikální osy a bylo možné úplné vynechání i glukokortikoidní substituce.

V průběhu redukce dávky methylprednisolonu a jeho náhrady hydrokortisonem nedošlo k zhoršení nebo exacerbaci

Tab. 1: Hodnoty bazálních koncentrací ACTH a kortizolu na léčbě 30 mg hydrokortisonu/den a výsledky ACTH testu

substuce		ACTH 1 µg	
kortizol	ACTH	kortizol bazál	kortizol stimulovaný
N: 263–724 nmol/l	N: 7,3–63,3 pg/ml		N<500 nmol/l
61	2,3	50,4	711

astmatu, takže nebylo potřeba překrýt pomocí kortikoidů „závažovou situaci“, podobně ani v čase od úplného vynechání kortikoidů až do sepsání této práce, což představuje asi dva měsíce.

Diskuse

Pacienti s těžkým asthma bronchiale vyžadují ve 30–40 % pravidelné perorální užívání GK ke kontrole jejich astmatu, mechanismem suprese alergické reakce a inflamace. Taková terapie může způsobit závažné nežádoucí účinky. Spektrum těchto konsekvencí je veliké, postihující prakticky každý orgánový systém a metabolický proces v organismu.¹ Mepolizumab je monoklonální protilátka, která váže a inaktivuje interleukin-5 (což je cytokin, který podporuje perzistenci a aktivaci eozinofilů) a redukuje frekvenci astmatických exacerbací. „Glukokortikoidy-šetřící efekt (glucocorticoid sparing effect)“ při léčbě mepolizumabem byl popsán v roce 2009.²

Následně logicky vznikla myšlenka nejen redukce, ale i možnosti úplného a dlouhodobého vynechání GK v léčbě bronchiálního astmatu.³ Se zavedením novějších biologických agens se ukázalo, že omalizumab neumožnil redukovat GK v léčbě AB, redukování GK bylo úspěšnější s mepolizumabem, benralizumabem a dupilumabem – s možností kompletního přerušení GK léčby.^{4,5} Dnes jsou ještě limitované zkušenosti s vynecháním GK bez exacerbace AB pro relativně krátký čas sledování. Druhá, zatím teoretická úvaha je léčba středně těžkého asthma bronchiale pomocí biologické léčby s cílem zúžit až eliminovat užití GK pro zlepšení kvality života z hlediska nežádoucích účinků GK. Neposlední aspekt je i ověření možných a ještě přijatelných nežádoucích účinků dlouhodobé biologické léčby.⁶

U našeho pacienta se nám ukázalo velice prospěšné ověřit si sekreci kortizolu a podle její verifikace postupovat v redukcii až postupného vynechání GK v léčbě bronchiálního astmatu.

Závěr

GK jsou klíčové léky v managementu asthma bronchiale. Jejich užití je nezbytné až u 30 % populace astmatiků navzdory známým nežádoucím účinkům. Biologická léčba asthma bronchiale otevírá možnosti redukce a nabízí se i nahrazení GK. K objasnění optimalizace balance léčby astmatu jsou potřebné další explorativní práce. V překlenovací době redukce/vynechání GK se nám osvědčil ACTH test.

Literatura

1. Williams, D. M. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care* 63, 6: 655–670, 2018.
2. Nair, P., Pizzichini, M. M., Kjarsgaard, M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 360, 10: 985–993, 2009.
3. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al.; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371, 13: 1189–1197, 2014.
4. Ramsahai, J. M., Wark, P. A. Appropriate use of oral corticosteroids for severe asthma. *Med J Aust* 209, Supl. 2: S18–S21, 2018.
5. Busse, W. W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 68, 2: 158–166, 2019.
6. Rogliani, P., Calzetta, L., Matera, M. G. et al. Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. *Pulm Ther*, 2019.

Poděkování

Autoři děkují všem recenzentům za cenné připomínky k publikaci.

MUDR. ALEXANDER KREZE
Interní oddělení, Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2
180 00 Praha 8 – Libeň