

PROLOMTE SLOŽITOST ŽIVOTA S DIABETEM 2. TYPU

SULIQUA® může pomoci dospělým pacientům s diabetem 2. typu překonat každodenní výzvy:

- pomocí účinné a dlouhodobé kontroly glykémie po celý den, před jídlem i po jídle^{1-3,5}
- bez zvýšeného rizika hypoglykémie při váhově neutrální terapii*, což může vašim pacientům přinést jistotu^{1,4,5}
- s jednoduchou injekcí jednou denně, která nezkomplikuje každodenní život⁵



*vs. inzulín glargin 100 U/ml; ¹vs inzulínový režim Basal a vs. premixovaný inzulín

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Suliqua 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru; Suliqua 100 jednotek/ml + 33 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Suliqua 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru obsahuje inzulín glarginum 300 jednotek a lixisenatidum 150 mikrogramů ve 3 ml roztoku. Jedna dávkovací jednotka obsahuje inzulín glarginum 1 jednotku a lixisenatidum 0,5 mikrogramu. Suliqua 100 jednotek/ml + 33 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru obsahuje inzulín glarginum 300 jednotek a lixisenatidum 100 mikrogramů ve 3 ml roztoku. Jedna dávkovací jednotka obsahuje inzulín glarginum 1 jednotku a lixisenatidum 0,33 mikrogramu. **Indikace:** k léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kompenzovaným onemocněním diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení glykemické kontroly jako doplněk diety nebo fyzické aktivity v kombinaci s metforminem a inhibitory SGLT-2 nebo bez nich. **Dávkování a způsob podání:** injekčně jednou denně v průběhu jedné hodiny před jídlem v subkutánní injekci do oblasti břišní stěny, do oblasti deltového svalu nebo do stehna. Přípravek Suliqua je k dispozici ve formě dvou předplněných per, která zajišťují různé možnosti dávkování, tj. Suliqua (10–40), Suliqua (30–60). Rozlišení mezi silou předplněného pera je dáno velikostí dávkového rozmezí. Suliqua 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml v předplněném peru umožňuje podání dávkovacích jednotek odpovídajících 10–40 jednotkám inzulínu glarginu v kombinaci s 5–20 µg lixisenatidu. Suliqua 100 jednotek/ml + 33 mikrogramů/ml v předplněném peru umožňuje podání dávkovacích jednotek odpovídajících 30–60 jednotkám inzulínu glarginu v kombinaci s 10–20 µg lixisenatidu. Maximální denní dávka je 60 jednotek inzulínu glarginu a 20 µg lixisenatidu odpovídající 60 dávkovacím jednotkám. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** nemá se používat u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 1. typu ani k léčbě diabetické ketoacidózy. Pokud je dávka přípravku Suliqua větší, než je potřeba, může dojít k hypoglykémii. Použití agonistů receptoru pro glukagon-podobný peptid-1 (GLP-1) včetně lixisenatidu bylo s rizikem vzniku akutní pankreatitidy. Použití agonistů receptoru GLP-1 může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky. U závažných gastrointestinálních onemocnění, např. těžké gastroparézy, se použití přípravku Suliqua nedoporučuje. Podávání přípravku Suliqua může způsobit tvorbu protilátek proti inzulínu glarginu a/nebo lixisenatidu. **Zvláštní populace pacientů:** u pacientů s poruchou funkce ledvin může být potřeba inzulínu nižší z důvodu sníženého metabolismu inzulínu. Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin či v konečném stadiu onemocnění ledvin se nedoporučuje. Terapeutické zkušenosti s přípravkem Suliqua u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s poruchou funkce jater může být zapotřebí časté sledování glykemie a úprava dávky přípravku Suliqua. V pediatrické populaci neexistuje žádné relevantní použití přípravku Suliqua. Přípravek Suliqua nebyl studován v kombinaci s inhibitory DPP-4, deriváty sulfonylurey, glinidy a pioglitazonem. **Interakce:** řada látek ovlivňuje metabolismus glukózy a může vyžadovat úpravu dávky přípravku Suliqua. Mezi látky, které mohou zesilovat hypoglykemizující účinek, patří antidiabetika, ACE inhibitory, disopyramid, fibráty, fluoxetin, imao, pentoxifylin, propoxyfen, salicyláty a sulfonamidové antibiotika. Mezi látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek, patří kortikosteroidy, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, estrogeny a progestogeny, deriváty fenothiazinu, somatropin, sympatomimetika, salbutamol, terbutalin, hormony štítné žlázy, atypická antipsychotika a inhibitory proteáz. Zpožděné vyprazdňování žaludku u lixisenatidu může snížit rychlost absorpce perorálně podávaných léčiv, pacienti mají být poučeni a sledováni. **Fertilita, těhotenství a kojení:** přípravek Suliqua se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje z kontrolovaných klinických studií s použitím přípravku Suliqua, inzulínu glarginu nebo lixisenatidu během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem Suliqua ukončeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hypoglykemie; časté: závrať, nauzea, průjem, zvracení, reakce v místě vpichu inzulínu. Pravidelné střídání místa vpichu v oblasti podání může pomoci tyto reakce omezit nebo jim předjet. **Předávkování:** podání většího, než předepsaného množství přípravku Suliqua může vést ke vzniku hypoglykemie a gastrointestinálních nežádoucích účinků. Epizody mírné hypoglykemie lze obvykle zvládnout perorálním podáním sacharidů. **Druh obalu a obsah balení:** zásobní vložka obsahující 3 ml roztoku je vložena do injekčního pera každoročkovému použití. Balení po 3 a 5 předplněných perech. **Uchovávání:** v chladničce při teplotě 2–8 °C. Chránit před mrazem a před světlem. Před prvním použitím je potřeba vymnout pero z chladničky a ponechat po dobu 1 až 2 hod. při pokojové teplotě (do 25 °C). Po prvním použití uchovávejte pero při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem a světlem. Uchovávejte bez nasazené jehly. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po prvním použití pera 28 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1157/001, EU/1/16/1157/002, EU/1/16/1157/003, EU/1/16/1157/004. **Poslední revize textu:** 22. 8. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podrobnější informace jsou obsaženy v SPC nebo jsou dostupné na adrese:** Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00 Praha 6, tel.: +420 233 086 111.

Reference: 1. Aroda VR, et al. *Diabetes Care*. 2016;39:1972–1980. 2. Frias J, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2314–8. 3. Blonde L, et al. *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):774–780. 4. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2361–2370. 5. SPC přípravku Suliqua, datum revize textu 22. 8. 2024.

časopis pro diabetology,
endokrinology, interní a praktické lékaře

Ročník 22.
Číslo 4/2024

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

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

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

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

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

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

Nová média:
Klára Víznerová
viznerova@geum.org

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

Předplatné:
Bližší informace na www.geum.org

Elektronická verze:
www.kazuistiky.cz

Foto na titulní straně:
Shutterstock

Obsah

Editorial

Karel Vízner

Doba knihám nepřeje 1

Kazuistika / Case report

Lucie Pagová, Mikuláš Kosák, Tomáš Pelcl, Monika Nývltová, Jan Paleček, Denisa Janíčková Žďárská

Nález pokročilé retinopatie u 1. fáze autoimunitního diabetes mellitus

The finding of advanced retinopathy in stage 1 autoimmune diabetes mellitus 7

Kazuistika / Case report

Noemi Nováková, Martin Nezval, Marie Anna Robenková

Vliv těhotenství na kompenzaci a spotřebu inzulínu u ženy s diabetem 1. typu při léčbě inzulínovou pumpou

The impact of pregnancy on diabetes control and insulin consumption in a patient with type 1 diabetes on insulin pump therapy 11

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Marika Koželuhová, Jan Brož

Tanec pomáhá v léčbě diabetu 2. typu – komentář ke studii

Dancing as an aid in type 2 diabetes therapy – commentary on the study 14

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Sophie Sviteková, Jana Urbanová, Veronika Puchnerová, Natália Michalcová, Jan Brož

Dlhodobý výkon voľnočasovej pohybovej aktivity rôznej intenzity a jej vplyv na mortalitu: Komentár k prospektívnej štúdii v USA

Long-term leisure-time physical activity performance of varying intensity and its impact on mortality: Commentary on a prospective study in the USA 17

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Studie ORION-8

Inklisiran potvrdil efektivitu a bezpečnosť v dlhodobé perspektíve

The ORION-8 study

Inclisiran's effectiveness and safety in long-term perspective confirmed 21

Anotace / Annotation

Diabetes mellitus – management ošetrovateľské péče 23

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Monitorace pomocí FreeStyle Libre u pacientů léčených GLP-1 receptorovými agonisty

Data z reálné klinické praxe

FreeStyle Libre used in monitoring patients treated with GLP-1 receptor agonists

Data from real clinical practice 25

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Dapagliflozin u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí levé komory

Studie DELIVER

Dapagliflozin in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

The DELIVER study 27

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Technologie Control-IQ u diabetiků 1. typu

Metaanalýza randomizovaných klinických studií

Control-IQ technology in type 1 diabetics

Meta-analysis of randomised clinical studies 29

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

iGlarLixi (Suliqua) u starších pacientů

Výsledky sdružené analýzy čtyř klinických studií

iGlarLixi (Suliqua) in elderly patients

Results of a pooled analysis of four clinical trials 32

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

PIONEER REAL UK

Semaglutid v reálné klinické praxi

PIONEER REAL UK

Semaglutide in real clinical practice 34

Zpráva / Report

Tirzepatid (Mounjaro) dostupný v ČR

Tirzepatide (Mounjaro) available in the Czech Republic 36

Seriál / Series

Karolína Hlavatá

Potraviny s antidiabetickým účinkem

Foods with antidiabetic effects 37

Kazuistika / Case report

Petra Němčíková

Mimořádně příznivý efekt terapie radiojodem u pacientky s generalizovaným diferencovaným karcinomem štítné žlázy

Extremely favourable effect of radioiodine therapy in a patient with generalised differentiated thyroid carcinoma – case report 40

Doba knihám nepřeje

Nedávno mi přišlo oznámení, že po mnoha desítkách let končí svou činnost slovatné pražské knihkupectví v Lípové ulici. Kdo studoval medicínu v Praze, tak jej dozajista zná. Tam se odjakživa chodilo pro skripta, učebnice a odborné knihy z medicíny a přírodních věd. Paní vedoucí, která v něm pracovala více než 40 let, si na okraj naší vzájemné komunikace povzdechla, že je to velká škoda, ale už prý je **jiná doba**. Taková, ve které to má klasické knihkupectví těžké.

Má jistě pravdu. Knihy to mají dnes těžké. V čem je ale doba jiná? Donutila mne přemýšlet, v čem se dnešní časy liší od těch minulých.

Většinu z nás asi napadne důvod první. Tím jsou důvody ekonomické. Za poslední dobu zásadním způsobem zdražilo téměř vše, od energie po rohlíky. Není divu, vše souvisí se vším a pokud zdraží plyn a ropa, musí zdražit rohlík. A rohlíkem živ je tiskař a elektřinou tiskařský stroj. Tudíž i knihy musí být dražší. Řada lidí si je prostě nemůže dovolit. A kniha je hmotný statek, který si odpustíme snáze než večeři.

Ale dražota jistě není jediným důvodem. Život se zrychlil.auta jsou rychlejší, přenos dat zrychluje a i děj většiny filmů se zrychlil. Zkuste si krátce po sobě pustit film ze 60. let minulého století a nějaký současný snímek, uvidíte ten rozdíl. Mnoho dětí dnes už není schopno ani dokoukat klasický „celovečerní“ film, pozornost udrží maximálně u krátkých videí na tik toku. A kniha je pomalá. Číst je pomalé, nepohodlné a pracné. Je potřeba zapojit vlastní fantazii, udržet pozornost, udělat si čas... V soutěži se sociálními sítěmi, youtube a jinou rychlou konkurencí prohrává na plné čáře.

Zdálo by se, že odborná literatura, třeba učebnice a monografie, na tom bude o něco lépe. Vždyť nejde jen o zábavu, ale o studium a práci, případně o koníčky, kterým jsme odhodláni věnovat svůj čas. Zde potvrzují kolegové vydavatelé, kteří se věnují vydávání odborné literatury, jakým způsobem je drtí digitalizace. První nebo druhý zákazník, který si koupí novou učebnici, ji naskenuje a dá na internet (nebo zdarma sdílí jiným způsobem). Ostatní ji tak mají zadarmo. Dá se tak ušetřit, ale knihkupec (a vydavatel) aby se šli pást. Úplně stejným směrem působí i nejrůznější granty. Na první pohled zdánlivě bohubírá činnost, která umožní vydat knihu, jež by jinak nevyšla, je smrtícím polibkem všem komerčním (čti normálním) projektům. V medicíně je řada knih možné kofinancovat umístěním reklamy farmaceutických firem, ale v jiných oborech (třeba v biologických vědách) je situace mnohem horší.

Zdá se, že opravdu přichází jiná doba. Jiná doba pro knihy. Kniha budoucnosti pravděpodobně bude vypadat jinak než dnes. Nejspíše bude digitální, vícedimenzionální a proměnlivá. Nevěřím, že zcela zanikne tištěná kniha. Ale třeba se opět stane luxusním zbožím, jako tomu bylo ve středověku, kdy se ještě knihy psaly ručně a iluminovaly zlatem. O čem asi ty nové knihy budou, aby si uchovaly svou hodnotu? Aby do nich někdo chtěl investovat nemalé peníze?

Nicméně existují i projekty, které tištěné knize naopak přejí. Mám na mysli třeba **Knihobot** nebo **Trh knih**. Jde o internetové aplikace, které pomáhají vracet do oběhu knihy, které už nechcete. V podstatě jde o způsob, jak snadno, rychle a pokud možno bez práce prodat starší knihy, které vám překáží v knihovně, ale které by někdo mohl ocenit nebo je dokonce marně shání. Jsem velkým fandou takových projektů. S velkým zaujetím sleduji, jak naprosto nemilosrdně (protože tržně), ale velmi přesně ukazují hodnotu konkrétní tištěné knihy. A také velmi cením jejich přínos pro životní prostředí. Dávají knihám doslova nový život. A to opakovaně. Na první pohled by se mohlo zdát, že hrají v neprospěch knihkupců a vydavatelů. Vždyť při fungujícím sekundárním trhu má zákazník možnost si vybrat, zda si koupí knihu novou, nebo použitou. Na druhou stranu, pokud si koupíte knihu, která si uchová svou hodnotu, můžete ji kdykoliv znovu prodat. A tak nemusíte váhat, zda si ji pořídit. A to naopak hraje ve prospěch... **dobrych knih**.

S přáním, abyste i letos pod stromečkem našli pěknou knihu



Karel Vizner
šéfredaktor

Nález pokročilé retinopatie u 1. fáze autoimunitního diabetes mellitus

Lucie Pagová, Mikuláš Kosák, Tomáš Pelcl, Monika Nývltová, Jan Paleček,
Denisa Janíčková Žďárská

Ústřední vojenská nemocnice, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Souhrn

Prezentujeme případ mladého muže, u něhož nález pokročilého stadia retinopatie, Ealesovy choroby, vedl k náhodné diagnóze 1. fáze autoimunitního diabetes mellitus (DM). Práce popisuje nejen obecné poznatky týkající se retinopatie, ale i specifické charakteristiky retinopatie diabetické.

Summary

The finding of advanced retinopathy in stage 1 autoimmune diabetes mellitus

We present the case of a young man in whom the finding of an advanced stage of retinopathy, Eales' disease, led to an incidental diagnosis of stage 1 autoimmune diabetes mellitus (DM). The article describes not only general knowledge regarding retinopathy, but also specific characteristics of diabetic retinopathy.

Klíčová slova

- retinopatie
- diabetická retinopatie
- Ealesova choroba
- autoimunitní diabetes mellitus
- screening diabetické retinopatie

Keywords

- retinopathy
- diabetic retinopathy
- Eales' disease
- autoimmune diabetes mellitus
- diabetic retinopathy screening

Úvod

Retinopatie

Retinopatie je obecným pojmem pro patologické stavy s poškozením sítnice, které jsou zpravidla doprovázeny poruchou zraku. Zahrnuje jak případy s primárním poškozením retinálních cév, tak situace, kdy abnormální tok krve v retinálních cévách vede k poškození sítnice. Mezi rizikové faktory rozvoje řadíme zejména systémová onemocnění (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hypercholesterolemie), existují i formy geneticky podmíněné, nejčastěji X-vázané (Norrieho choroba). I závažné trauma hlavy může způsobit retinopatii (Purtscherova retinopatie), Valsalvův manévr při zvedání těžkého břemene, hraní na dechové nástroje nebo sexuálním styku může také v ojedinělých případech vést k rozvoji sítnicového poškození. Rozeznáváme dvě základní formy retinopatie, a to neproliferativní (NPR) a proliferativní (PR).

NPR vzniká na podkladě jednoho ze tří mechanismů, kterými jsou poškození nebo remodelace cév, přímé poškození retiny a okluze retinálních cév. První případ je způsoben poškozením cévní stěny například pod vlivem arteriální hypertenze, která vede ke ztluštění cévní stěny a tím k redukci průtoku krve cévami. Ve druhém případě je poškození sítnice způsobeno přímo, třeba vlivem volných kyslíkových radikálů. Tak je tomu u solární retinopatie nebo retinopatie nedonošených. Ve třetím případě může být okluze retinální cévy způsobena například hyperviskózním syndromem nebo srpkovitou anémií, ke stej-

nému obrazu povede i trombóza arteria centralis retinae. NPR je častější a zpravidla nevyžaduje akutní terapeutický zásah. Může však progredovat do stadia proliferativního.¹

PR je výsledkem aberantního toku retinálními cévami, jejichž morfologie je výrazně změněna, nebo vznikají cévy nové (neovaskularizace). Tyto cévy mají fragilní stěnu, která se stává propustnou pro tekutinu i proteiny, a jsou náchylné ke krvácení. V patogenezi se mohou uplatňovat i všechny tři již zmíněné

NORRIE GORDON (1855–1941) – skotsko-dánský oftalmolog. Vystudoval medicínu na univerzitě v Kodani, a ačkoliv nejdříve aspiroval na chirurgickou atestaci, nakonec se stal významným oftalmologem s 35letou praxí v Dánském institutu pro nevidomé. Je po něm pojmenována Norrieho nemoc, kterou popsal v roce 1927, ačkoliv nebyl prvním, kdo se jí věnoval. (zdroj informací: archiv redakce)

PURTSCHER OTHMAR (1852–1927) – rakouský oftalmolog. Doktorát získal v roce 1876 na univerzitě v Innsbrucku. Byl hlavním chirurgem oftalmologické kliniky v Klagenfurtu. Traumatickou retinopatii, která dnes nese jeho jméno (P. retinopatie), popsal v roce 1910. (zdroj informací: archiv redakce)

VALSALVA ANTONIO MARIA (1666–1723) – italský anatom. Jezuitské školení mu poskytlo vzdělání v matematice a přírodních vědách, ve studiích pokračoval v Bologni. V roce 1687 získal doktorát filozofie a medicíny. Ihned po škole působil jako hygienik v Bologni, věnoval se výuce a vědeckému bádání, profesorem na boloňské univerzitě byl od roku 1705. Ve svém díle *De aure humana tractatus* popsal Eustachovu trubici a její funkce a řadu dalších útvarů středního ucha, vč. Valsalvova manévru (dnes užívaného k jiným účelům, než jej V. navrhl). Sinus aorte (V. sinus) popsal ve své korespondenci, takže popis byl publikován až po jeho smrti. (zdroj informací: archiv redakce)

mechanismy, které stojí za rozvojem NPR. Nejčastější příčinou PR celosvětově je diabetes mellitus (DM).²

Terapie retinopatie je odlišná v závislosti na etiologii onemocnění. U systémových chorob je to zpravidla kompenzace onemocnění, jakými jsou DM nebo arteriální hypertenze. Léky ze skupiny venotonik, antiagregancií a antikoagulancií se v praxi neosvědčily, stejně jako vazodilatancia, hemostyptika či anti-oxidanty. Terapie diabetické retinopatie (DR) je zmíněna níže.

Ealesova choroba (ED) (obr. 1)

Ealesova choroba je idiopatická okluzivní vaskulitida periferní části sítnice. Jedná se o vzácné onemocnění, obvykle postihuje zdravé mladé muže ve věku 20–40 let. Popisována je hlavně v asijských zemích, nejvíce pak v Indii, kde je incidence 1 : 200–250 pacientů s oftalmologickou problematikou. Ve většině případů (až 90 %) je postižení oboustranné a symetrické. Etiologie jejího vzniku je multifaktoriální a není zcela objasněna. Zvažuje se vliv trombofilních mutací i souvislost s užíváním kokainu nebo s infekcí TBC. Nález na očním pozadí může do jisté míry připomínat proliferativní diabetickou retinopatii (PDR).³

Obr. 1: Ealesova choroba¹¹



Diabetická retinopatie (obr. 2)

DR je chronickou komplikací diabetu, kterou považujeme za častou příčinu slepoty v dospělé populaci, a to celosvětově. Pro dětskou populaci je tato diagnóza vzácná. U diabetiků 1. typu jsou změny patrné až po letech dispenzarizace (do pěti let trvání onemocnění se téměř nevyskytuje, avšak po 15 a více letech má retinopatii až 98 % jedinců). Naopak u osob s DM 2. typu často detekujeme tento nález na očním pozadí již druhý rok po záchytu diabetu.⁴ Nežrídka se stává, že jako první vysloví pode-

EALLES HENRY (1852–1913) – anglický oftalmolog. V roce 1873 získal svůj diplom na University College London a v roce 1878, po pěti letech, kdy pracoval v Birmingham and Midland Eye Hospital a byl lektorem na Queen's College, byl jmenován čestným chirurgem v Eye hospitals. Významné jsou zejména jeho poznatky o změnách sítnice v souvislosti s renálními chorobami a jeho práce s oftalmoskopem. V roce 1880 popsal Ealesovu nemoc. (zdroj informací: archiv redakce)

zření na diagnózu DM 2. typu oftalmolog při rutinním vyšetření očního pozadí. Incidence DR po 10–12 letech je pak u obou typů diabetu shodná.

Na základě dynamických sítnicových změn rozlišujeme DR neproliferativní (NPDR) a proliferativní (PDR). Závažným typem postižení je diabetický makulární edém.

U DR se terapeuticky využívá intravitreálního podávání monoklonálních protilátek proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Další možností je laserové ošetření sítnice, kterým lze stabilizovat jak formu neproliferativní, tak i proliferativní. Indikováno je i u nejpokročilejší formy DR, makulárního edému. Pokročilá stadia PDR lze řešit vitrektomií.⁵

Obr. 2: Proliferativní diabetická retinopatie



Zdroj obrázku: Archiv Ústřední vojenské nemocnice

Oddálení manifestních fází autoimunitního DM

K oddálení manifestace 2. a 3. fáze autoimunitního diabetu lze mimo jiné zahájit podávání verapamilu. Tento blokátor kalciových kanálů snižuje glukotoxicitu a má vliv na rychlost apoptózy beta buněk. Ve studii Gregoryho P. Forlenzy et al., kam byly zařazeny děti a adolescenti, byl podáván verapamil a placebo po dobu 52 týdnů. Startovací dávka verapamilu byla 60 nebo 120 mg 1× denně dle tělesné hmotnosti pacienta, navýšena byla ve 2–4týdenních intervalech až na 360 mg denně. Je známo, že v počátku rozvoje diabetu 1. typu přirozeně dochází k mírnému zvýšení endogenní sekrece C-peptidu, která je následována prudkým poklesem, způsobeným autoimunitní destrukcí beta buněk. Iniciální zlepšení sekrece C-peptidu bylo v dané studii pozorováno jak ve skupině s placebem, tak s verapamilem, ve druhé skupině však byla sekrece C-peptidu stabilnější po prokazatelně delší dobu (30% jednoleté zlepšení). Ovalle et al. potvrzuje obdobné výsledky ve studii s dospělými s nově diagnostikovaným diabetem 1. typu, po 12 měsících byla u skupiny užívající verapamil zaznamenána vyšší sekrece C-peptidu o 35 % oproti skupině užívající placebo.⁶

Do popředí se nyní v terapii autoimunitního diabetu dostávají kromě verapamilu i imunosupresivní léky (teplizumab, aba-

tacept, golimumab, rituximab a antithymocytární globulin). Jejich podání je neúčinnější v prvních šesti měsících po stanovení diagnózy autoimunitního diabetu. Právě včasné zahájení léčby je základním předpokladem k zachování sekrece C-peptidu s tendencí přetrvat delší dobu. Samotná léčba trvala ve studiích 1–2 roky, dle konkrétního typu léčiva. Nebylo prokázáno, že by delší podávání imunosupresiv mělo benefit. U verapamilu tato data chybí, přičemž 30% jednoleté zlepšení sekrece C-peptidu po podání verapamilu představuje zhruba průměr ve zlepšení sekrece po podání imunosupresivní léčby. Mezi výsledky studií však nelze udělat přímé srovnání pro jejich odlišný design.

Verapamil se dá v porovnání s imunosupresivy považovat za léčivo bezpečné a relativně levné, výhodou je také jeho perorální podávání v dávce jen jednou denně. Skupina dětí a adolescentů, která byla stran nežádoucích účinků pečlivě monitorována i proto, že verapamil je určen pro dospělou populaci, zaznamenala jen velmi málo nežádoucích účinků. Obavy byly zejména z bradykardie, hypotenze, změn iontogramu a jaterních funkcí. Předmětem zkoumání je nyní vhodná délka léčby verapamilem. Potenciální benefit léčby verapamilem je odhadován na dobu dvou let, druhý rok však pacienti dle designu zmíněných studií monitorování nebyli.⁷

Screening DR

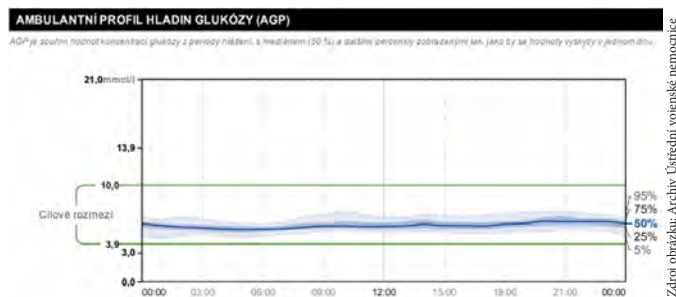
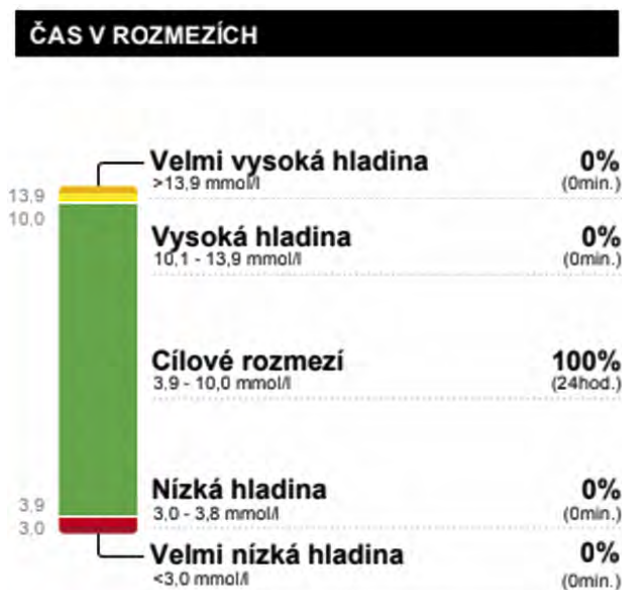
Vyšetření očního pozadí u diabetiků jsou dle stanoviska České diabetologické společnosti realizována za odborné spolupráce diabetologů, internistů, praktických lékařů a oftalmologů. Screening DR má být u pacienta s DM proveden v době stanovení diagnózy DM a dále minimálně 1× za rok od 10 let věku pacienta bez ohledu na trvání DM. Mimořádný screening nad rámec pravidelného schématu může být potřebný při změně klasifikace DM, dále při zahájení léčby inzulinem, při zahájení intenzifikovaného inzulinového režimu, při zahájení léčby pomocí inzulinové pumpy, při zahájení dialýzy a v graviditě.

Oftalmolog eviduje pacienty s DR, zve je k pravidelným i mimořádným kontrolám (u pokročilých forem DR) a zajišťuje jejich specializovanou oftalmologickou léčbu. Ke screeningu DR lze využít nemydriatickou kameru se schopností počítačové analýzy digitálních snímků sítnice. Díky použití technologií deep-learning a principů umělé inteligence mají tyto kamery vysokou senzitivitu a jsou považovány za ekvivalentní ke screeningovému vyšetření DR u oftalmologa.⁸

Kazuistika

U 44letého pacienta bez významných komorbidit se v březnu 2022 náhle objevila porucha vizu na pravém i levém oku. Závěrem vyšetřování byly ischemické změny na očním pozadí neznámé etiologie a hemoftalmus bilaterálně, na pravém oku byla přítomna ještě rubeóza duhovky s elevací nitroočního tlaku. Rychle progredující nález na očním pozadí vedl k pars plana vitrektomii vpravo, aplikována byla anti-VEGF terapie a provedena panretinální koagulace bilaterálně. V rámci dovyšetření etiologie byla vyloučena hematologická příčina, oftalmická cirkulace byla taktéž bez pozoruhodností, MR mozku bez postischemických změn. Pro pozitivní rodinnou zátěž (DM 1. typu

Obr. 3, 4: 14denní kontinuální monitorace glukózy



Zdroj obrázku: Archiv Ústřední vojenské nemocnice

u otce a dcery) a nález typický pro DR byl pacient odeslán do Diabetologického centra Ústřední vojenské nemocnice. Zde se prokázala pozitivita protilátek anti-GAD (68 UI/ml) a anti-IA2 (83,6 UI/ml) a zpomalená stimulační sekrece C-peptidu (nalačno 565 pmol/l, po stimulaci 696 pmol/l). To vše bez poruchy glycidového metabolismu (HbA_{1c} 35 mmol/mol, glukóza 5,23 mmol/l). V pásmu normoglykemie se pacient pohyboval i během 14denní kontinuální monitorace glukózy (obr. 3,4). Stav odpovídá první, tedy asymptomatické fázi autoimunitního DM. K oddálení progresu poklesu endogenní sekrece inzulinu bylo zahájeno podávání verapamilu v dávce 80 mg denně.

Dle širokého vyšetřovacího procesu oftalmologů byl vysloven závěr, že ischemické změny sítnice jsou suspektně obrazem Ealesovy choroby, vzácné vaskulitidy sítnice. Imunologické vyšetření také potvrdilo přítomnost dalšího autoimunitního onemocnění, a to celiakie.

Diskuse

Vzhledem k pozitivitě dvou cirkulujících autoprotilátek (anti-GAD a anti-IA2) má pacient prakticky 100% riziko rozvoje manifestního DM 1. typu. Přítomnost recentně zachycené celiakie

ještě více poukazuje na výrazné autoimunitní terén pacienta. Téměř třetina osob s DM 1. typu má diagnostikováno alespoň jedno další autoimunitní onemocnění, přičemž celiakie se potvrdí přibližně u 3 až 8 % diabetiků 1. typu (v případě běžné populace je to 1 %).⁹ U pacienta se s největší pravděpodobností rozvine autoimunitní DM se všemi jeho komplikacemi včetně diabetické retinopatie.

K zamyšlení je, jak se bude vyvíjet nález na sítnici pacienta, která je již teď modifikována při Ealesově chorobě. Postižení sítnice u Ealesovy choroby sdílí s diabetickou retinopatií důležitý rys, a to preretinální neovaskularizaci. Ealesova choroba mívá zpravidla mírnější průběh než DR, zejména pokud terapeutická intervence na sítnici proběhne včas. Hlavní důvodem je, že diabetes mellitus je onemocněním systémovým a do velké míry komplexně ovlivňuje parametry mikrocirkulace.¹⁰

Závěr

Prezentovaná kazuistika ukazuje neobvyklý souběh okolností, které vedly ke stanovení diagnózy DM 1. typu. I přes prozatím neporušený glycidový metabolismus je vzhledem k pozitivě dvou cirkulujících autoprotilátek (anti-GAD a anti-IA2) riziko rozvoje DM téměř 100 %. Prvotním nálezem, který inicioval další vyšetření, byl nález pokročilé ischemické retinopatie (Ealesovy choroby). Ta typicky nebývá předmětem zkoumání diabetologů. Tato vaskulitida ale sdílí četné rysy s DR, která je naopak častou komplikací diabetu, a její screening je nyní dostupný i v diabetologických ambulancích. Dále zmiňujeme poznatky ze studií s preparáty k oddálení manifestace 2. a 3. fáze autoimunitního diabetu, které se začínají dostávat do klinické praxe. Jak tato léčba pomůže zpomalit progresi změn na sítnici našeho pacienta, zůstává otázkou.

Literatura

1. Watkins, P. J. Retinopathy. *BMJ*, 326, 7395: 924–926, 2003.
2. Retinopathy. Wikipedia. (online: <https://en.wikipedia.org/wiki/retinopathy>). [cit. 14. 6. 2024]
3. Biswas, J., Ravi, R. K., Naryanasamy, A. et al. Eales' disease – current concepts in diagnosis and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 3: 11, 2013.
4. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie. Doporučení České diabetologické společnosti ČLS JEP, České oftalmologické společnosti ČLS JEP a České vitreoretinální společnosti. (online: www.diab.cz/standardy)
5. Sosna, T. Diabetická retinopatie. *Med praxi* 6, 5: 270–275, 2009.
6. Ovalle, F., Grimes, T., Xu, G. et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med* 24, 8: 1108–1112, 2018.
7. Forlenza, G. P., McVean, J., Beck, R. W. et al. Effect of verapamil on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 329, 12: 990–999, 2023.
8. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Stanovisko České diabetologické společnosti ČLS JEP k vyšetření diabetické retinopatie pomocí počítačové analýzy digitálních snímků sítnice, 2022. (online: www.diab.cz/standardy)
9. Cukrovka a její souvislost s celiakií. P E Z A a.s. (online: <https://www.vita-celia.cz/n/cukrovka-a-jeji-souvislost-s-celiakii>)
10. Murugeswari, P., Shukla, D., Kim, R. et al. Angiogenic potential of vitreous from proliferative diabetic retinopathy and Eales' disease patients. *PLoS One* 9, 10: e107551, 2014.
11. Das, T., Pathengay, A., Hussain, N., Biswas, J. Eales' disease: diagnosis and management. *Eye* 24, 3: 472–482, 2010.

MUDR. LUCIE PAGOVÁ
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN
Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6

Informace na téma **Farmakoterapie chronického žilního onemocnění** naleznete v rozsáhlém tematickém modulu

Co je nového v oblasti CVD?

Kazuistiky v angiologii *online*



Vliv těhotenství na kompenzaci a spotřebu inzulínu u ženy s diabetem 1. typu při léčbě inzulínovou pumpou

Noemi Nováková, Martin Nezval, Marie Anna Robenková

Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Kazuistika analyzuje vliv těhotenství na kompenzaci diabetu 1. typu a spotřebu inzulínu při léčbě inzulínovou pumpou MiniMed 640G s kontinuálním monitoringem glykemie. V průběhu každého ze dvou těhotenství se denní spotřeba inzulínu asi dvakrát zvýšila, přičemž HbA_{1c} klesl na 47, respektive na 51 mmol/mol. Po druhé graviditě byla pumpa MiniMed 640G nahrazena pumpou 780G. Při tom přetrvává vysoká spotřeba inzulínu 70–120 IU/den, HbA_{1c} 50–57 mmol/mol a BMI vyšší než 33 kg/m².

Summary

The impact of pregnancy on diabetes control and insulin consumption in a patient with type 1 diabetes on insulin pump therapy

The case study analyses the impact of pregnancy on the management of type 1 diabetes and daily insulin consumption when using the MiniMed 640G insulin pump with continuous glucose monitoring. During each of the two pregnancies, daily insulin consumption approximately doubled, while HbA_{1c} levels decreased to 47 and 51 mmol/mol, respectively. After the second pregnancy, the MiniMed 640G pump was replaced with the 780G model. High insulin consumption persists at 70–120 IU/day, with HbA_{1c} levels between 50–57 mmol/mol and a BMI above 33 kg/m².

Klíčová slova

- těhotenství
- diabetes mellitus 1. typu
- inzulínová pumpa
- kontinuální monitorování glukózy
- HbA_{1c}
- glykemická kontrola
- spotřeba inzulínu
- MiniMed 780G

Keywords

- pregnancy
- type 1 diabetes
- insulin pump
- continuous glucose monitoring
- HbA_{1c}
- glycaemic control
- insulin consumption
- MiniMed 780G

Úvod

Systematická péče o těhotné s diabetem ve FN Olomouc se začala rozvíjet v sedmdesátých letech 20. století.^{1,2} Udržení euglykemie u těhotných žen s diabetem 1. typu (DM 1. typu) je zásadním předpokladem pro prevenci závažných komplikací, jako jsou preeklampsie, předčasný porod a fetální makrosomie (definovaná jako porodní hmotnost plodu nad 4 000 g). Optimální glykemie v průběhu těhotenství napomáhá zlepšit jak zdravotní stav matky, tak vyhlídky na zdravý vývoj plodu. Z tohoto důvodu se doporučuje, aby hodnota HbA_{1c} nepřesáhla 42 mmol/mol, což odpovídá průměrné denní glykemii v rozmezí 6,5–7 mmol/l.³

Během těhotenství často dochází ke zvýšení potřeby inzulínu, což vede k nutnosti podávání vysokých dávek exogenního inzulínu.^{4,5} Tento proces vyžaduje pečlivou kontrolu, neboť riziko hypoglykemie a hyperglykemie se v těhotenství může zvyšovat.

Moderní technologie, jako jsou inzulínové pumpy a kontinuální monitorovací systémy glukózy (CGM), představují účinné nástroje pro zlepšení glykemie. Zvláštní pozornost si zaslouží hybridní uzavřené systémy, jako je MiniMed 780G, které v klinických studiích prokázaly schopnost udržovat hladiny glukózy v optimálním rozmezí.⁴ Zlepšení se často projevuje zvýšením podílu času stráveného v cílovém pásmu (time in range, TIR), které je definováno jako glykemie v rozmezí 3,5–7,8 mmol/l, přičemž cílem je dosáhnout TIR vyšší než 70 %. Systémy také usilují o minimalizaci času mimo cílové pásmo s cílem udržet čas pod 3,5 mmol/l na méně než 4 % (TBR úrovně 1) a pod 3 mmol/l na méně než 1 % (TBR úrovně 2). Dále by čas nad 7,8 mmol/l neměl přesahovat 25 % (TAR). V těhotenství jsou tato kritéria obzvláště důležitá, a proto jsou hybridní systémy během těhotenství žen s diabetem doporučovány.³ Jejich dostupnost je však zatím omezená.

Tab. 1: Klinické a laboratorní parametry u Betty

Parametry	Jednotky	Refer	21. 4. 2014	12. 10. 2016	13. 7. 2017	30. 4. 2019	16. 12. 2020	10. 11. 2021	10. 6. 2022
Trvání DM 1. typu	roky	N/A	9	12	13	14	16	17	18
Tepová frekvence	tepů/min	60–90	94	89	90	98	94	94	97
Krevní tlak	mmHg	<130	130/80	140/85	135/80	121/82	134/95	137/95	175/97
fvS-glukóza	mmol/l	3,3–5,5	9,93	7,04	5,39	9	6	4,1	6,8
vS-C-peptid	pmol/l	>300	30	<30			<7		
vS-GADA	kU/l	0–5	54,25				33		
vS-HDL	mmol/l	1,2–2,7	1,29	2,04	1,57	1,55	1,17	1,5	1,17
vS-LDL	mmol/l	1,2–2,6	2,89	3,53	2,72	2,7	3,31	2,99	3,31
vS-TAG	mmol/l	0,5–1,7	1,26	0,88	0,95	2,7	1,39	0,8	1,39
vS-kreatin	μmol/l	<108	47,1	58	58,9	48	65	55	59
eGFR	ml/s	1,0–1,3					1,9	1,98	1,93
S-CRP	mg/l	<10	1,9	1,8	2,2	7,9	3,6	1,7	5,1

Kazuistika zahrnuje následující části:

- **Zaměření** kazuistiky,
- **Anamnéza**,
- **Tabulka s klinickými a laboratorními parametry** (tab. 1),
- **Graf s absolutními hodnotami HbA_{1c}, BM (tělesné hmotnosti) a INS/d (denní spotřeby inzulínu) v čase** (obr. 1),
- **Grafy s relativními hodnotami**, kde 100 % HbA_{1c}, BMI a INS/d odpovídá nejvyšší hodnotě příslušného fyziologického rozmezí (obr. 2). Grafy byly sestaveny podle stejných pravidel jako v minulých kazuistikách^{7–9}.

Kazuistika Betty

Zaměření

Vliv těhotenství na HbA_{1c}, INS/d a BMI u ženy s DM 1. typu používající pumpu s CGM a účinky hybridní MiniMed 780G implementované po těhotenství.

Anamnéza

Betty (nar. 1989) byl diagnostikován diabetes 1. typu na Dětské klinice FN Olomouc v roce 2004 ve věku 14 let. Byla zahájena léčba inzulíny aspart a detemir, které byly aplikovány pomocí pera v dávkách 20 U/den. V roce 2007 byla nasazena inzulínová pumpa Animas, která byla v únoru 2015 nahrazena pumpou Paradigm Veo 754 se senzorem. Od 25. srpna 2015 používala pumpu MiniMed 640G a v dubnu 2021 přešla na MiniMed 780G. V roce 2015 přešla do diabetologické ambulance v místě svého bydliště.

První porod proběhl 8. října 2015, kdy se narodil chlapec císařským řezem (hmotnost 4,48 kg a délka 54 cm); kojení bylo ukončeno v únoru 2017. Od 5. června 2018 začala používat inzulín Fiasp v inzulínové pumpě. Během těhotenství byl zahájen kontinuální monitoring pomocí senzoru, který měl pokračovat

alespoň do skončení šestinedělí, přičemž hodnoty glykemie neměly překročit 7 mmol/l během dne.

Druhé těhotenství bylo ukončeno indikovaným císařským řezem 1. listopadu 2019 (děvče, hmotnost 4,75 kg a délka 53 cm). Dne 1. března 2021 při kontrole byly zaznamenány občasné noční hypoglykemie a kolísání glykemie během dne, kdy dosahovala až 22 mmol/l při celkové dávce 90 U/den inzulínu Fiasp.

Po zavedení pumpy MiniMed 780G v dubnu 2021 došlo k poklesu HbA_{1c} z 64 mmol/mol na 50 mmol/mol, přičemž celková denní dávka inzulínu se pohybovala kolem 86 U/den. V srpnu 2021, tři měsíce po zavedení pumpy, byl diabetes stále nedostatečně kompenzován, a to i při vysokých dávkách inzulínu kolem 120 U/den a opakovaných hodnotách krevního tlaku přes 150/100 mmHg. Byla přidána medikace dapagliflozin 5 mg tbl. 1× denně.

Dne 12. září 2022, navzdory intenzivní snaze o snížení HbA_{1c} a redukci hmotnosti zůstávala hodnota HbA_{1c} kolem 60 mmol/mol, přičemž tělesná hmotnost se snížila pouze o 3 kg. Denní dávka inzulínu byla kolem 100 U/den. Léčba gliflozinem byla přerušena pro dysurické potíže. Oční vyšetření v říjnu 2022 neprokázalo známky diabetické retinopatie.

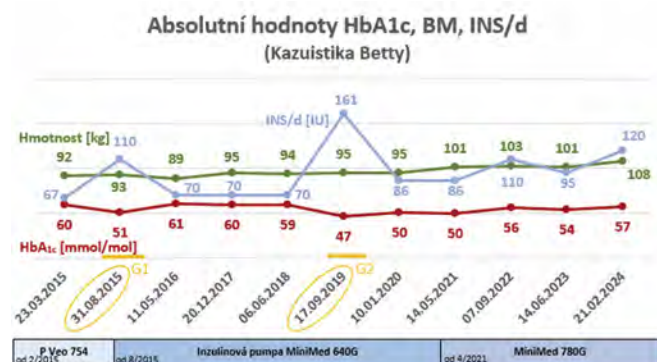
26. února 2024 se denní dávky inzulínu pohybovaly stále okolo 120 U/d – bylo žádoucí nadále omezovat přísun stravy a zvýšit fyzickou aktivitu za účelem redukce hmotnosti.

TIR: 96 % (5. leden 2023).

Diskuse

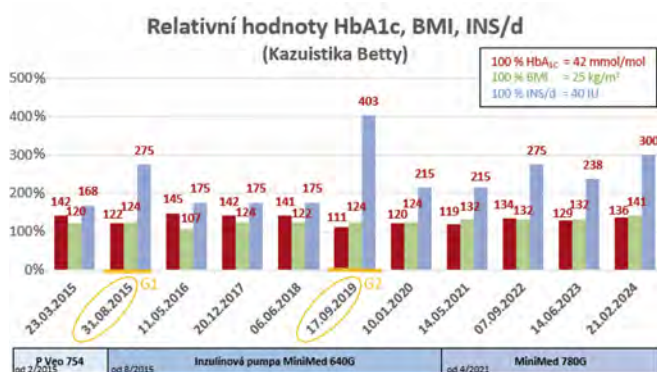
Při prvním těhotenství poklesl HbA_{1c}, avšak denní potřeba inzulínu se téměř zdvojnásobila (tabulka 1, obrázky 1 a 2). Při druhém těhotenství došlo opět k poklesu koncentrace HbA_{1c} a INS/d v den porodu vzrostl na 161 U/d. Jak vysvětlit zvýšenou potřebu inzulínu v těhotenství? Hyperglykemie plodu je způ-

Obr. 1: Absolutní hodnoty HbA_{1c}, tělesné hmotnosti a denní dávky inzulínu (INS/d) u Betty od roku 2015 do poslední kontroly



Inzulínová pumpa Animas byla zavedena v roce 2007, pumpa Paradigm Veo 754 v únoru 2015. Dvě špičky na modré linii (INS/d) v letech 2015 a 2019 korelují s těhotenstvími Betty, kdy se téměř zdvojnásobila dávka inzulínu a došlo ke snížení HbA_{1c}, což naznačuje lepší metabolickou kontrolu. Těhotenství jsou označena žlutými kroužky a G1 a G2 značkou. Poslední kontrola ukazuje vysoké INS/d (120 U/d) a zvýšenou tělesnou hmotnost bez vlivu na HbA_{1c}.

Obr. 2: Relativní hodnoty Betty HbA_{1c}, BMI a INS/d od roku 2015 do roku 2024



sobená hyperglykemií matky. Proto pankreas plodu ve třetím trimestru zvyšuje produkci inzulínu. Tento inzulín však nemůže přejít přes placentu do oběhu matky. Avšak může v těle plodu přeměňovat glukózu ve fetální tukovou tkáň. Důsledkem toho je pak zvýšená hmotnost plodu v době porodu (makrosomie plodu). Jestliže matka včas dostane dostatečnou dávku inzulínu, u matky hyperglykemie nevzniká a pankreas plodu tedy není stimulován ke zvýšené produkci inzulínu. Rozvoj diabetické fetopatie je pak nepravděpodobný.^{10,11} Pouze menšina těhotných žen s DM 1. typu dokáže udržovat ideální glykemickou kontrolu, což činí systémy jako CGM a hybridní pumpy zvláště vhodnými pro léčbu během těhotenství.^{12,13,14}

Závěr

Tato kazuistika charakterizuje úsilí o optimalizaci léčby diabetu 1. typu v perinatálním období. I přes intenzivní terapii nebylo dosaženo normálních hodnot HbA_{1c} a obě děti měly porodní hmotnost přes 4 000 g. Během těhotenství se výrazně zvýšila

potřeba inzulínu, což zdůrazňuje nutnost individuálního přístupu, edukace a multidisciplinární péče.

Po poslední graviditě se i přes nasazení hybridní pumpy nedaří dosáhnout stabilní kompenzace a denní spotřeba inzulínu přesahuje 70 IU. Tento případ potvrzuje důležitost průběžné úpravy léčby a dlouhodobého sledování pro minimalizaci komplikací spojených s diabetem.

Publikace je aktualizovaným překladem kazuistiky z monografie: Nováková, N., Nezval, M., Robenková M. A. Benefits of implementation of insulin pump in people with type 1 diabetes: 10 Case Reports. In: Type 1 diabetes in 2023 – from real practice to open questions. IntechOpen, 2023. (online: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.110073>).

Literatura

- Chlup, R., Gazárek, F., Křikal, Z., Flašarová, B. Diabetes a těhotenství matky. Československý gynekolog 41, 2: 113–115, 1976.
- Procházka, M., Kantor, L. Diabetes a těhotenství. Interní Med 11, Suppl. B: B47–B49, 2009.
- American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes Care 44, Suppl. 1: S200–S210, 2021.
- Guibert, C., Amoura, L., Rakotoarisoa, L. et al. MiniMedTM 780G advanced hybrid closed-loop system study in pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 25, 12: 893–901, 2023.
- Krystyník, O. Gestační diabetes – podíl hormonálních faktorů na regulaci glykémie. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, 2023. Disertační práce (Ph.D.).
- Management of diabetes in pregnancy: Standards of care in diabetes 2024. In: Standards of care in diabetes 2024. Diabetes Care 47, suppl. 1: S282–S294, 2024.
- Nováková, N., Nezval, M., Molnářová, V. Pathophysiology-oriented treatment of type 2 diabetes: 10 case reports. In: Type 2 diabetes in 2024 – From early suspicion to effective management. IntechOpen, 2023. (online: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1002857>).
- Nováková, N., Nezval, M., Robenková M. A. Benefits of implementation of insulin pump in people with type 1 diabetes: 10 Case Reports. In: Type 1 diabetes in 2023 – from real practice to open questions. IntechOpen, 2023. (online: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.110073>).
- Nováková, N., Nezval, M., Robenková M. A. Adaptace na systém hybridní uzavřené smyčky u osob s diabetem 1. typu: dva případy z praxe. Kazuistiky v diabetologii 22, 3: 33–37, 2024.
- Illsley, N. P., Baumann, M. U. Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 1866, 2: 165359, 2020.
- Menon, R. K., Cohen, R. M., Sperling, M. A. et al. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Its role in fetal macrosomia. N Engl J Med 323, 5: 309–315, 1990.
- McCance, D. R., Casey, C. Type 1 diabetes in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 48, 3: 495–509, 2019.
- Jaffar, F., Laycock, K., Huda, M. S. B. Type 1 diabetes in pregnancy: A review of complications and management. Curr Diabetes Rev 18, 7: e051121197761, 2022.
- Chlup, R., Krystyník, O., Mlčák, P. et al. Intensive management of type 1 diabetes in adults: one centre experience 1970–2022. Type 1 diabetes in 2023 – from real practice to open questions. IntechOpen, 2023. (online: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.108032>)

NOEMI NOVÁKOVÁ

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Hněvotínská 3

779 00 Olomouc

e-mail: novano00@upol.cz

Tanec pomáhá v léčbě diabetes mellitus

2. typu – komentář ke studii

Marika Koželuhová, Jan Brož

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Účel studie

Cílem této studie bylo vyhodnotit, do jaké míry dokážou taneční lekce a pocit vzájemné sociální podpory během těchto hodin ovlivnit zdravotní stav žen afroamerického původu s diabetem 2. typu. Mezi sledované hodnoty patřila hladina glykovaného hemoglobinu, množství tělesného tuku, krevní tlak a tělesná hmotnost.

Metody

Studie využívá metod smíšeného výzkumu. Z určené komunity bylo vybráno 46 žen ve věku od 26 do 83 let. Ženy byly náhodně rozděleny do dvou skupin. V intervenční skupině měly účastnice naplánovaný 12týdenní taneční kurz a ženám v druhé skupině byla poskytnuta běžná zdravotní péče bez taneční intervence. Ve studii byly analyzovány rozdíly týkající se zdravotního stavu žen v rámci jedné skupiny i rozdíly v hodnotách mezi oběma skupinami. Vzájemná sociální podpora během tanečních lekcí byla zkoumána pomocí polostrukturovaných rozhovorů (tzv. focus group) na konci tanečního kurzu.

Výsledky

Významný rozdíl ukázala studie v hodnotách systolického krevního tlaku a tělesného tuku. Párový t-test prokázal významný pokles všech sledovaných ukazatelů zdravotního stavu u žen, které se účastnily taneční intervence. Ve skupině pacientek, kterým byla poskytnuta běžná zdravotní péče bez taneční intervence, byla naopak zaznamenána zvýšená hladina glykovaného hemoglobinu a nárůst hodnot systolického krevního tlaku. Na závěr tanečního programu byl uspořádán skupinový rozhovor, kde pacientky popisovaly svůj každodenní život s tímto onemocněním. Nově diagnostikované onemocnění diabetu popisovaly jako devastující změnu ve svém životě. V rozhovorech zdůraznily, jak pro ně byla náročná změna stravovacích návyků. Pravidelné užívání léků také způsobovalo v životě pacientek komplikace. Při popisování tanečních lekcí, na kterých se tři měsíce setkávaly, používaly slova jako radost, smích a nová přátelství. Vzájemná sociální podpora byla pro účastnice zcela zásadní a pomáhala jim dodržovat pravidelnou docházku na taneční lekce.

Závěry

Tanec dvakrát týdně po dobu 12 týdnů vedl k výrazným změnám v hodnotách systolického krevního tlaku a tělesného tuku.

Tyto rozdíly ve zmíněných hodnotách byly zaznamenány mezi pacientkami, kterým byla poskytnuta běžná zdravotní péče, a pacientkami, které absolvovaly navíc taneční intervenci. Pozitivní vliv tance byl také prokázán při vyhodnocování rozdílů mezi počátečními a závěrečnými hodnotami v sledovaných ukazatelích. Studie ukazuje, že tanec, jehož součástí je sociální provázanost, může představovat pro pacienty s diabetem efektivní formu zdravotní péče, která má pozitivní vliv na fyzickou kondici, zlepšuje zdravotní výsledky týkající se diabetu a posiluje celkové zdraví pacientů.

Komentář

K zásadním cílům při léčbě diabetes mellitus (DM) 2. typu patří udržení glykemie ve fyziologickém rozmezí a snížení množství tělesného tuku.¹ Viscerální obezita je spojována s inzulínovou rezistencí, hyperglykemií, dyslipidemií a hypertenzí.² Je známo, že fyzická aktivita zvyšuje inzulínovou senzitivitu a umožňuje snadněji udržet glykemie v optimálních hodnotách.³

Několik studií již prokázalo zásadní vliv fyzické aktivity na zdravotní stav pacientů s DM 2. typu.^{4,5} Komentovaná studie se kromě vlivu specifické fyzické aktivity na zdraví v podobě tance zaměřila i na roli vzájemné sociální podpory mezi účastnicemi tanečního kurzu.⁶

Design studie

Zkoumaný soubor pacientek tvořilo 24 žen, které se účastnily taneční intervence, a 22 žen, kterým byla poskytnuta pouze obvyklá zdravotní péče.

Program byl veden zkušenou taneční instruktorkou dvakrát týdně po dobu tří měsíců, tedy celkem 24 tanečních lekcí. Každá trvala 60 minut, hodiny byly rozděleny na rozehrátí, trvající 5 minut, 45 minut intenzivního tance a posledních 10 minut bylo vyhrazeno na protahování. Byly zvoleny taneční kroky s nízkou úrovní obtížnosti. Hudbu v gospelovém stylu si tanečnice vybíraly sami dle svých preferencí. Na začátku první lekce si každá z účastnic určila osobní cíl. Vybrala si jeden ze zdravotních ukazatelů sledovaných v této studii, který by chtěla zlepšit, a následně se o tento cíl podělila s ostatními tanečnicemi. Na konci každé lekce měly tanečnice prostor si promluvit o individuálních pokrocích týkajících se jejich zdravotního stavu. Pacientky se také radily, jak zvládat stravování na společenských událostech, jako jsou například svatby a rodinná setkání. Zároveň mohly společně řešit problémy, které toto onemocnění přináší v každodenním životě.

Cílem studie bylo zodpovědět následující otázky:

1. Může tříměsíční taneční intervence dvakrát týdně zlepšit laboratorní výsledky týkající se glykovaného hemoglobinu A_{1c} , hmotnosti, tělesného tuku a krevního tlaku? Jaké rozdíl budou v těchto hodnotách zaznamenány u pacientek, které se účastní tanečního kurzu, oproti ženám s běžnou zdravotní péčí?

2. Jakou roli hrála vzájemná sociální podpora mezi účastnicemi kurzu při zlepšování jejich zdravotních výsledků?

Odpověď na první otázku

Pro zodpovězení první otázky byla použita statistická metoda párového t-testu, která srovnávala naměřené hodnoty jednotlivých pacientek na začátku tříměsíčního programu s hodnotami na konci intervence.

Statistická analýza potvrdila, že tanec v rámci 12týdenního programu vedl ke zlepšení všech zdravotních ukazatelů u pacientek ve skupině s taneční intervencí. Průměrná hodnota krevního tlaku klesla z 141/84 mmHg na 132/74 mmHg. Studie, která zkoumala vliv pravidelné chůze (45–60 min 3× týdně po dobu 4 měsíců) na kardiovaskulární rizikové faktory u pacientů s DM 2. typu, rovněž prokázala pokles krevního tlaku u skupiny s pravidelnou fyzickou aktivitou.⁷

U taneční skupiny došlo po skončení programu ke snížení HbA_{1c} z 61 mmol/l na 55 mmol/l a tělesná hmotnost poklesla v průměru o 2,2 kg. Podobný pokles v hodnotě krevního tlaku, množství tělesného tuku a glykovaného hemoglobinu byl zaznamenán také ve studii zkoumající vliv 16týdenní pohybové intervence formou chůze (45 min 3× týdně) na zdravotní stav 62 pacientů s DM 2. typu.⁵

Nicméně ve skupině pacientek, kterým byla poskytnuta běžná zdravotní péče, došlo také k průměrnému snížení váhy o 1,68 kg. Důvodem daného poklesu mohla ale být urgentní operace jedné z pacientek, která vedla k úbytku na váze o 9 kg. Svědčí proto i nárůst HbA_{1c} v této skupině z 57 mmol/l na 61 mmol/l. U pacientek s běžnou zdravotní péčí byl zaznamenán současně i vzestup systolického krevního tlaku.

Odpověď na druhou otázku

Role vzájemné sociální podpory mezi tanečnicemi byla zkoumána pomocí polostrukturovaného rozhovoru na konci poslední lekce. Pacientky v rozhovorech uváděly, že všech osobních cílů, stanovených na začátku programu, se jim povedlo dosáhnout. Nejčastěji usilovaly o snížení hmotnosti nebo krevního tlaku, přesnou cílovou hodnotu si nestanovily.

V rámci rozhovoru ženy popisovaly, co pro ně znamená život s onemocněním DM 2. typu. Při zjištění diagnózy pocitovaly beznaděj a šok. Dle slov jedné z pacientek: „Nechtěla jsem uvěřit, že mám diabetes. Předepsané léky jsem zahodila do koše. Ve chvíli, kdy se u mě projevil akutní potíže, jsem si uvědomila, že tyto léky jsou pro mě životně důležité.“ Studie prokazují, že změna stravovacích návyků a pravidelné užívání léků představují jedny z nejtěžších překážek v běžném životě pacientů s DM 2. typu.^{8,9}

Ženy afroamerického původu používaly při popisu tanečních hodin slova jako radost, smích, pochopení a přátelství. Ve

skupině byly pacientky různého věku a váhy. Jedna tanečnice uvedla: „Nebylo se, za co stydět. Všechny jsme překonávaly podobné překážky a problémy. Na tanečních hodinách jsme na to ale nebyly samy.“

Sociální podpora hraje klíčovou roli pro zvýšení fyzické kondice. Lidé, kteří dostávají podporu od svého okolí, mají větší motivaci k zařazení pravidelného pohybu do každodenního života. Toto tvrzení dokládá další studie zaměřená na zvýšení fyzické aktivity u pacientek s DM 2. typu. Sociální podpora, která byla poskytnuta jedné studijní skupině, vedla k navýšení jejich fyzické aktivity, což následně pozitivně ovlivnilo celkové zdraví pacientek. Na základě měření denního energetického výdeje akcelerometrem byla skupina se sociální podporou po roční intervenci o 15 % aktivnější než skupina bez sociální podpory.¹⁰ Obdobné výsledky přinesly i jiné taneční studie.^{11–13}

Závěr

Kvantitativní analýza potvrdila, že tanec dvakrát týdně po dobu tří měsíců měl významný dopad na snížení všech sledovaných zdravotních ukazatelů u skupiny pacientek, kterým byla poskytnuta běžná zdravotní péče doplněná o taneční intervenci. Konkrétně došlo k poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu, tělesné hmotnosti, množství tělesného tuku a krevního tlaku. Dosažení optimálních hodnot v těchto ukazatelích je zcela zásadní pro správnou léčbu DM 2. typu a také pro zlepšení celkového zdraví.

Vzájemná sociální podpora při tanci mezi ženami z jedné komunity pozitivně ovlivnila pohybovou aktivitu i její pravidelnost.

Jedna z cest, jak povzbudit pacientky k začlenění pravidelného pohybu do každodenního života, může být právě tanec v sociálním prostředí, ve kterém ženy cítí vzájemnou podporu.

Literatura

1. Boulé, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P. et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286, 10: 1218–1227, 2001.
2. Després, J. P. Visceral obesity, insulin resistance, and dyslipidemia: contribution of endurance exercise training to the treatment of the plurimetabolic syndrome. *Exerc Sport Sci Rev* 25, 1: 271–300, 1997.
3. Kelley, D. E., Goodpaster, B. H. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 33, 6 Suppl: S495–S501, 2001.
4. Sykes, K., Yeung, T. L. V., Ko, G. T. C. A 12-week prospective randomized controlled trial to investigate the effects of aerobic training on type 2 diabetes patients. *Am J Rec Ther* 3, 3: 36–42, 2004.
5. Castaneda, C., Layne, J. E., Munoz-Orians, L. et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25, 12: 2335–2341, 2002.
6. Murrock, C. J., Higgins, P. A., Killion, C. Dance and peer support to improve diabetes outcomes in African American women. *Diabetes Educ* 35, 6: 995–1003, 2009.
7. Fritz, T., Wandell, P., Aberg, H., Engfeldt, P. Walking for exercise – does three times per week influence risk factors in type 2 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* 71, 1: 21–27, 2006.
8. Hall, R. F., Joseph, D. H., Schwartz-Barcott, D. Overcoming obstacles to behavior change in diabetes self-management. *Diabetes Educ* 29, 2: 303–311, 2003.

9. Hayes, R. P., Bowman, L., Monahan, P. O. et al. Understanding diabetes medications from the perspective of patients with type 2 diabetes: prerequisite to medication concordance. *Diabetes Educ* 32, 3: 404–414, 2006.

10. Keyserling, T. C., Samuel-Hodge, C. D., Ammerman, A. S. et al. A randomized trial of an intervention to improve self-care behaviors of African-American women with type 2 diabetes: impact on physical activity. *Diabetes Care* 25, 9: 1576–1583, 2002.

11. Mangeri, F., Montesi, L., Forlani, G. et al. A standard ballroom and Latin dance program to improve fitness and adherence to physical activity in individuals with type 2 diabetes and in obesity. *Diabetol Metab Syndr* 6: 74, 2014.

12. Borges, L., Passos, M. E. P., Silva, M. B. B. et al. Dance training improves cytokine secretion and viability of neutrophils in diabetic patients. *Mediators Inflamm* 2019: 2924818, 2019.

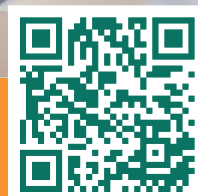
13. Krishnan, S., Tokar, T. N., Boylan, M. M. et al. Zumba® dance improves health in overweight/obese or type 2 diabetic women. *Am J Health Behav* 39, 1: 109–120, 2015.

MARIKA KOŽELUHOVÁ
 Interní klinika 2. LF UK a FN Motol
 V Úvalu 84
 150 00 Praha 5



KAZUISTIKY v diabetologii

- ✦ Kazuistiky z pera předních českých a slovenských odborníků
- ✦ Výsledky klinických studií
- ✦ Aktuality z dění v oboru
- ✦ Rozsáhlé odborné tematické bloky
- ✦ Archiv všech čísel s možností stažení
- ✦ Informace o veškerých odborných akcích na jednom místě
- ✦ Možnost publikování vašich zkušeností a názorů



www.kazuistiky.cz

Dlhodobý výkon voľnočasovej pohybovej aktivity rôznej intenzity a jej vplyv na mortalitu: Komentár k prospektívnej štúdii v USA

Sophie Sviteková¹, Jana Urbanová², Veronika Puchnerová³, Natália Michalcová¹, Jan Brož¹

¹Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Interní klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Súhrn

Úvod

Americké odporúčania pre fyzickú aktivitu z roku 2018 navrhujú vykonávať (podľa úrovne fyzickej zdatnosti) 150 – 300 minút stredne intenzívnej fyzickej záťaže za týždeň, alebo 75 – 150 minút vysoko intenzívnej fyzickej záťaže za týždeň, či rovnomernú kombináciu strednej a vysokej intenzity. Je však stále otáznou, či sú dávky stredného a vysoko intenzívneho tréningu nad rámec odporúčaní spojené so zníženou mortalitou (úmrtnosťou). Hlavným cieľom nižšie rozoberaných štúdií^{1,2} bolo zistiť hornú hranicu pre pohybovú aktivitu v porovnaní so stanovenými odporúčaniami, ktorá by bola prínosná pre zníženie rizika úmrtnosti.

Metódy

Celkovo bolo skúmaných 116 221 dospelých jedincov z dvoch veľkých amerických prospektívnych kohort (Nurse's Health Study a Health Professionals Follow-up Study, 1988–2018). Výkon voľnočasovej pohybovej aktivity bol v nich hodnotený validným dotazníkom, ktorý bol opakovane vyplnený až 15× v priebehu sledovania. Pre odhad pomeru rizika a vzájomného vzťahu medzi dlhodobou vykonávanou intenzitou fyzickej aktivity vo voľnom čase a mortalitou z rozličných a špecifických príčin bol využitý Coxov model.

Výsledky

V analýzach boli porovnávané pomery rizika mortality medzi jedincami vykonávajúcimi vysoko intenzívnu pohybovú aktivitu podľa stanovených guidelines (75 – 149 min/týždeň) a jedincami nevykonávajúcimi žiadnu vysoko intenzívnu záťaž. Pre mortalitu z rozličných príčin bol pomer rizika medzi jedincami 0,81 (95 % CI 0,76 – 0,87), pre úmrtnosť z dôvodu kardiovaskulárnych chorôb 0,69 (95 % CI 0,60 – 0,78) a pre mortalitu z nekardiovaskulárnych príčin 0,85 (95 % CI 0,79 – 0,92). Dlhodobý výkon stredne intenzívnej pohybovej aktivity podľa usmernení (150 – 299 min/týždeň) bol rovnako spojený s nižšou úmrtnosťou: o 19 – 25 % nižšie riziko úmrtnosti z akejkoľvek, nekardiovaskulárnej aj kardiovaskulárnej príčiny v porov-

naní s jedincami nevykonávajúcimi žiadnu stredne intenzívnu záťaž. Účastníci vykonávajúci 2- až 4-násobok odporúčaného vysoko intenzívneho minima (150–299 min/týždeň) alebo stredne intenzívneho (300–599 min/týždeň) tréningu vo voľnom čase mali nižšie riziko úmrtnosti o 2 – 4 % pre vysokú intenzitu a 3 – 13 % pre strednú intenzitu. Viac minút vysoko intenzívneho (≥ 300 min/týždeň) alebo stredne intenzívneho (≥ 600 min/týždeň) tréningu v priebehu dlhšieho časového obdobia vo voľnom čase nepreukázalo nižšiu úmrtnosť z rozličných príčin ako aj príčin ne/kardiovaskulárnych.

Záver

Najväčšiu spojitosť medzi nízkym rizikom mortality a intenzitou dlhodobou vykonávanou voľnočasovej pohybovej aktivity predstavoval výkon v približnom časovom rozmedzí od 150 do 300 minút vysoko intenzívnej fyzickej aktivity za týždeň, 300 – 600 minút stredne intenzívnej fyzickej aktivity za týždeň, alebo rovnomerná kombinácia týchto dvoch intenzít.

Komentár

Štúdia overuje vzájomný vzťah medzi dlhodobou vykonávanou stredne intenzívnu alebo vysoko intenzívnu záťažou a úmrtnosťou (mortalitou), keďže je táto problematika do dnešného dňa málo preskúmaná. K najväčšiemu poklesu rizika úmrtnosti došlo u jedincov, ktorí vykonávali jeden z nasledujúcich typov fyzickej záťaže:

- 150 až 300 minút dlhodobou vykonávanou vysoko intenzívnej fyzickej záťaže za týždeň,
- 300 až 600 minút dlhodobou vykonávanou stredne intenzívnej fyzickej záťaže za týždeň,
- rovnovážna kombinácia oboch typov fyzickej záťaže.

Jedinci, ktorí vykonávali 2 – 4× vyššie než odporúčané minimum, zaznamenali ľahké zníženie mortality, avšak navýšenie viac ako 4× ďalšie zníženie neprineslo.

Cieľom tohoto výskumu je preto podporovať a správne usmerňovať jedincov vo výbere a výkone rôzne intenzívnej pohybovej aktivity prostredníctvom tzv. guidelines, aby s čo najväčšou úspešnosťou predchádzali riziku mortality.

Úvod

Pohybová aktivita je jedným z kľúčových faktorov, ktoré okrem udržovania kondície pomáhajú tiež predchádzať rozličným chorobám a predčasným úmrtiam. Aktuálne ustanovenia, tzv. guidelines, odporúčajú pre rôzne intenzity fyzickej záťaže minimálnu časovú dobu pre ich výkon v priebehu jedného týždňa. Stredne intenzívne tréningy by sa mali vykonávať v časovom rozmedzí od 150 do 300 minút za týždeň, zatiaľ čo vysoko intenzívne tréningy od 75 do 150 minút za týždeň.⁶

Diskutovaná štúdia testovala dve veľké, perspektívne skupiny, ktoré sa podrobili viac ako 15 opakovaným meraniam. Každý respondent individuálne v priebehu 30 rokov popisoval svoje individuálne vykonávané voľnočasové pohybové aktivity. Výsledky boli v závere zhromaždené a vyhodnotené. Hlavným cieľom výskumníkov bolo zistiť vzájomnú spojitosť medzi stredne a vysoko intenzívnou fyzickou záťažou a rizikom mortality.

Diskusia

V štúdiu trvajúcej 30 rokov bolo zaradených 116 221 jedincov (z toho 47 596 úmrtí v priebehu výskumu) v priemernom veku 66 rokov. Úlohou testovaných bol detailný záznam voľnočasových pohybových aktivít do vlastného dotazníku, ktorý bol aktualizovaný každé dva roky. Jedinci zapisovali priemernú časovú dobu, ktorú strávili pohybovou aktivitou. Intenzita jednotlivých typov pohybových aktivít bola stanovená prostredníctvom hodnoty MET (metabolic equivalent task). Jeden metabolický ekvivalent odpovedá spotrebe energie v pokojovom stave, tj. bez pohybu, a predstavuje hodnotu približne 1 kcal na 1 kg telesnej hmotnosti za 1 hodinu u mužov a 0,9 kcal na 1 kg telesnej hmotnosti za 1 hodinu u žien. Prostredníctvom hodnoty MET sa vyjadruje aeróbná kapacita organizmu vzhľadom na jeho energetický stav. Hodnota MET sa bude u každého druhu a intenzity fyzickej záťaže zvyšovať odlišne. Fyzická aktivita vykonávaná pri hodnote menšej ako 6 METs odpovedá strednej intenzite (chôdza, zdvíhanie číniek, resp. silový tréning, kalistenika apod.). Hodnoty väčšie, alebo rovné 6 METs sú vysoko intenzívne aktivity (plávanie, beh, bicykel apod.). Celkové trvanie jednotlivých intenzít fyzickej záťaže bolo vypočítané cez súčet minútových hodnôt MET počas jedného týždňa.

Po ukončení výskumu boli dlhoročne získavané údaje zhromaždené a vyhodnotené.

Jedinci vykonávajúci 2- až 4-násobok odporúčaného minima z množstva vysoko intenzívnej fyzickej aktivity za týždeň, tj. hodnoty väčšie alebo rovné 6 METs (150 – 300 min/týždeň), vykazovali percentuálne nižšie riziko úmrtnosti (\approx o 21 % – 23 % pre mortalitu z rozličných príčin, o 27 % – 33 % pre mortalitu z kardiovaskulárnych príčin a o 19 % pre mortalitu z nekardiovaskulárnych príčin) v porovnaní s jedincami, ktorí absolvovali vysoko intenzívne tréningy podľa usmernení (75 – 150 min/týždeň) (19 % zníženie mortality z rozličných príčin, 31 % nižšie riziko mortality z kardiovaskulárnych príčin a 15 % mortality z nekardiovaskulárnych príčin).

Z hľadiska dlhodobého trávenia voľného času stredne intenzívnou pohybovou aktivitou podľa usmernení, tj. hodnoty

menšie ako 6 METs (150 – 300 min/týždeň), mali o 20 % – 21 % nižšie riziko mortality z rozličných príčin, o 22 % – 25 % nižšie riziko z kardiovaskulárnych príčin a o 19 % – 20 % nižšie riziko z príčin nekardiovaskulárnych. Pokiaľ jedinci vykonávali 2- až 4-násobok odporúčaného minima strednej intenzity záťaže (300 – 600 min/týždeň), boli vystavení 3 % až 13 % nižšiemu riziku úmrtnosti.

Takmer maximálne zníženie úmrtnosti je možné dosiahnuť i v prípade kombinácie strednej (150 – 600 min/týždeň) a vysokej (75 – 300 min/týždeň) intenzity fyzickej záťaže, a to až o približne 35 % – 42 % (hodnoty sú usporiadané v Tabuľke 1).

Porovnanie s inými štúdiami

Autori článku porovnávali svoje výsledky s výsledkami zo 6 kohortových štúdií¹, ktorých cieľom bolo zistiť, či zvýšením množstva vykonávanej fyzickej záťaže nad odporúčané dávky dokážeme ešte viac znížiť riziko úmrtnosti. Týchto 6 štúdií dospelo k výsledkom, ktoré by podľa výskumníkov mali byť odporúčané k obohateniu jednotlivých usmernení týkajúcich sa pohybovej aktivity, a to nasledovne:

- Súčasne odporúčané množstvo voľnočasovej pohybovej aktivity (150 – 300 minút stredne intenzívneho tréningu za týždeň, 75 – 150 minút vysoko intenzívneho tréningu za týždeň, alebo ich kombinácia) poskytuje najväčšie výhody pre dosiahnutie dlhovekosti.
- Najväčší prínos, s ohľadom na dĺžku dožitia, sa nachádza na hranici 3- až 5-násobku odporúčaného minima fyzickej aktivity (tj. 3 – 5 × 150 minút strednej intenzity a 75 minút vysokej intenzity).
- Doposiaľ nie je preukázané, že by sa riziko úmrtia zvýšilo až 10-násobkom odporúčaného minimálneho množstva fyzickej aktivity.

Ďalšie analýzy, konkrétne 48 metaanalýz², sa zaoberali rovnakou problematikou ako predchádzajúce kohortové štúdie, avšak porovnávali riziko úmrtnosti u odporúčaného množstva pohybovej aktivity a jeho 5- až 7-násobku. Výsledky metaanalýz boli zrovnateľné s výsledkami vyššie popisovaných kohortových štúdií. Metaanalýzy zistili, že pri výkone 5- až 7-násobku odporúčaného minima pohybovej aktivity je riziko mortality z rozličných, kardio- i nekardiovaskulárnych príčin znížené. Avšak pri zvýšení intenzity až na 10-násobok odporúčaného minima nie je doposiaľ potvrdené znížené riziko úmrtnosti, ako to uviedli i štúdie pred tým.¹ Nevýhodou oboch štúdií^{1,2} však bolo meranie fyzickej aktivity v jednom časovom bode a nejednalo sa o dlhodobé sledovanie.

Vzájomný vzťah medzi intenzitou dlhodobo vykonávanej pohybovej aktivity a mortalitou je v súčasnosti relatívne málo preskúmanou tematikou. V prípade, že bola určitá spojitosť medzi nimi skúmaná, jednalo sa často len o jednorazové merania, kde mohla jednoduchšie nastať chyba v meraní, čo sa následne odrážalo vo výsledkoch. Preto sa nami popisovaná štúdia pokúsila obohatiť súčasné dôkazy a usmernenia o dlhodobu prevedený výskum (30 rokov) na veľkom počte jedincov prostredníctvom individuálne vytvoreného dotazníku, ktorý bol

Tab. 1: Mortalita spojená s mierou fyzickej aktivity

Mortalita zo všetkých príčin				
Fyzická aktivita min/týždeň	Počet úmrtí	Osoby-roky	Adjustované na vek HR (95% CI)	Adjustované na ďalšie premenné HR (95 % CI)
0 – 19	4 606	318 798	1 (referencia)	1 (referencia)
20 – 74	11 143	736 140	0,75 (0,72 – 0,78)	0,91 (0,88 – 0,94)
75 – 149	11 158	686 117	0,62 (0,60 – 0,64)	0,84 (0,81 – 0,88)
150 – 224	7 451	480 277	0,57 (0,55 – 0,60)	0,80 (0,77 – 0,83)
225 – 299	4 586	260 727	0,55 (0,53 – 0,57)	0,79 (0,76 – 0,82)
300 – 374	3 111	198 179	0,54 (0,51 – 0,56)	0,74 (0,70 – 0,77)
375 – 449	1 843	101 430	0,53 (0,50 – 0,56)	0,74 (0,70 – 0,78)
450 – 599	2 135	118 494	0,51 (0,48 – 0,54)	0,69 (0,65 – 0,73)
≥600	1 563	84 382	0,51 (0,49 – 0,55)	0,68 (0,64 – 0,73)
Kardiovaskulárna mortalita				
Fyzická aktivita min/týždeň	Počet úmrtí	Osoby-roky	Adjustované na vek HR (95% CI)	Adjustované na ďalšie premenné HR (95 % CI)
0 – 19	1 050	322 738	1 (referencia)	1 (referencia)
20 – 74	2 344	746 570	0,73 (0,67 – 0,78)	0,87 (0,81 – 0,94)
75 – 149	2 295	697 063	0,58 (0,54 – 0,62)	0,79 (0,73 – 0,85)
150 – 224	1 632	487 337	0,55 (0,51 – 0,60)	0,78 (0,72 – 0,84)
225 – 299	1 016	265 158	0,52 (0,47 – 0,57)	0,75 (0,68 – 0,82)
300 – 374	738	201 109	0,51 (0,46 – 0,56)	0,72 (0,65 – 0,79)
375 – 449	441	103 025	0,49 (0,44 – 0,55)	0,71 (0,63 – 0,79)
450 – 599	499	120 364	0,44 (0,40 – 0,49)	0,62 (0,55 – 0,69)
≥600	395	85 717	0,46 (0,41 – 0,52)	0,63 (0,56 – 0,71)
Nekardiovaskulárna mortalita				
Fyzická aktivita min/týždeň	Počet úmrtí	Osoby-roky	Adjustované na vek HR (95% CI)	Adjustované na ďalšie premenné HR (95 % CI)
0 – 19	3 556	319 904	1 (referencia)	1 (referencia)
20 – 74	8 799	738 754	0,76 (0,73 – 0,79)	0,92 (0,88 – 0,96)
75 – 149	8 863	688 821	0,64 (0,61 – 0,66)	0,86 (0,83 – 0,90)
150 – 224	5 819	482 197	0,59 (0,56 – 0,61)	0,81 (0,78 – 0,85)
225 – 299	3 570	261 938	0,57 (0,54 – 0,59)	0,80 (0,77 – 0,84)
300 – 374	2 373	198 983	0,55 (0,52 – 0,58)	0,75 (0,71 – 0,79)
375 – 449	1 402	101 948	0,55 (0,51 – 0,58)	0,75 (0,71 – 0,80)
450 – 599	1 636	119 083	0,54 (0,51 – 0,58)	0,73 (0,68 – 0,77)
≥600	1 168	84 819	0,54 (0,51 – 0,58)	0,71 (0,67 – 0,76)

však schválený inštitucionálnymi kontrolnými radami a zúčastnenými jedincami.

Pokiaľ jedinci v priebehu týždňa intenzitu svojich voľnočasových aktivít kombinovali, bola táto variácia pohybu najviac prínosná pre zníženie rizika mortality. Ale ako sa vraví: „Všetkého veľa škodí!“, a preto by sme to ani v tomto prípade s množstvom fyzickej záťaže nemali preháňať. Bolo totiž dokázané, že u ľudí vykonávajúcich menej ako 300 minút za týždeň stredne intenzívneho tréningu v kombinácii s tréningom vysoko intenzívnym mali nižšiu mortalitu v porovnaní s ľuďmi, ktorí v kombinácii s vysoko intenzívnou aktivitou vykonávali viac ako 300 minút strednej intenzity za týždeň. Štúdia tiež upozorňuje na to, že každý jedinec si musí individuálne stanoviť adekvátnu dávku intenzity a doby fyzickej aktivity na základe svojho zdravotného stavu.

V komentári potvrdzujeme skutočnosť, že pohybovou aktivitou (na úrovni minimálneho množstva odporúčanej pohybovej aktivity za týždeň) odďalujeme riziko mortality či už výkonom stredne intenzívnej, alebo vysoko intenzívnej fyzickej záťaže. Je viacero štúdií podložené, že nízky až stredne intenzívny tréning je dokonalou prevenciou kardiovaskulárnych chorôb. A ako je to s vysokou intenzitou? Viacerými štúdiami³⁻⁵ bolo potvrdené, že dlhodobou vykonávanú vysoko intenzívne aktivity ako je napr. maratón, triatlon, bicyklovanie na dlhé vzdialenosti apod. majú pre kardiovaskulárny systém organizmu opačný význam. Môžu zvýšiť riziko vzniku fibrózy myokardu, kalcifikácie koronárnych artérií, fibrilácie predsieni a môžu dôjsť až do štádia srdčej smrti. Toto téma však dodnes ostáva nedostatočne preskúmanou problematikou, a preto je potreba vykonať viacero testovaní a meraní po dlhšie časové obdobie.

Silné stránky a limity štúdie

Veľkou výhodou tejto štúdie je veľkosť populácie skúmaných jedincov, rozsiahle sledovacie obdobie a podrobné informácie týkajúce sa jednotlivých premenných.

Štúdia má však aj svoje limity. Aj napriek využitiu validných dotazníkov týkajúcich sa fyzickej aktivity, mohlo dôjsť k chybnému meraniu. Nebola totiž uvádzaná fyzická aktivita mimo voľného času v spojení s prácou, dopravou apod., ktorá by mohla ovplyvniť ich výsledky. Práca bola zameraná na fyzickú aktivitu rozličnej intenzity vykonávanú v dlhodobom časovom rozmedzí. V prípade, ak by sme mali záujem túto aktivitu skúmať viac do hĺbky a získať i viac zdravotných výsledkov, sú vyžadované ďalšie výskumy a štúdie s opakovanými meraniami.

Za druhé, kohorty zahŕňali predovšetkým beloškých zdravotníkov, čo môže obmedziť zovšeobecnenie našich zistení; to však naopak môže zvýšiť vnútornú validitu vďaka väčšej adhe-

rencii, presnejšiemu hláseniu a prípadne nižšiemu potenciálu reziduálnej zámery. Okrem toho neexistujú presvedčivé dôkazy o tom, že biologické vzťahy medzi fyzickou aktivitou a zdravotnými výsledkami sú kvalitatívne odlišné u rôznych rasových a etnických skupín.

Záver

Výsledky okomentovanej štúdie sa zhodujú s aktuálnymi odporúčaniami pre množstvo vykonávanej pohybovej aktivity za týždeň a predpokladajú, že dvojnásobné zvýšenie stredne intenzívneho tréningu z 300 minút na 600 minút za týždeň je priamo spojené s ďalšími zníženiami. Podobné navýšenie aktivity vysokej intenzity na dvojnásobok minút stanovených v odporúčaní, tj. 150 až 300 minút za týždeň, prináša maximálne zníženie mortality. Dôležitejšie však je venovať pozornosť účinkom jednotlivých intenzít fyzickej záťaže a poskytnúť usmerneniam ich aktuálne prínosné dávky a doby prevedenia podľa aktuálnej fyzickej zdatnosti každého jedinca pred začiatkom ich pravidelného vykonávania.

Literatura

1. Arem, H., Moore, S. C., Patel, A. et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 175, 6: 959–967, 2015.
2. Blond, K., Brinklov, C. F., Ried-Larsen, M. et al. Association of high amounts of physical activity with mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 54, 20: 1195–1201, 2020.
3. La Gerche, A., Burns, A. T., Mooney, D. J. et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J* 33, 8: 998–1006, 2012.
4. O’Keefe, J. H., Patil, H. R., Lavie, C. J. et al. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc* 87, 6: 587–595, 2012.
5. Möhlenkamp, S., Lehmann, N., Breuckmann, F. et al. Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J* 29, 15: 1903–1910, 2008.
6. Stamatakis, E., Straker, L., Hamer, M., Gebel, K., The 2018 physical activity guidelines for Americans: What’s new? Implications for clinicians and the public. *J Orthop Sports Phys Ther* 49, 7: 487–490, 2019.
7. Lee, D. H., Rezende, L. F. M., Joh, H. K. et al. Long-term leisure time physical activity intensity and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort of US adults. *Circulation* 146, 7: 523–534, 2022.

BC. SOPHIE SVITEKOVÁ
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 00 Praha 5

Studie ORION-8

Inklisiran potvrdil efektivitu a bezpečnost v dlouhodobé perspektivě

Inklisiran patří mezi nová, velmi účinná hypolipidemika. O principu jeho působení jsme již podrobněji psali v minulosti.³⁻⁵ V principu zabráňuje vzniku PCSK9 specificky uvnitř hepatocytu regulovanou degradací příslušné mRNA. Tím se liší od stávajících inhibitorů PCSK9, které extracelulárně blokují již vytvořený PCSK9. Důsledkem je zvýšené vychytávání LDL cholesterolu játry a snížení jeho hladiny v krevním oběhu.

V České republice je inklisiran dostupný jako přípravek Leqvio a je indikován u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, a to buď v kombinaci s maximálními tolerovanými dávkami statinů (ev. statinu + dalšího hypolipidemika), nebo i bez podání statinu, pokud je statin nesnášen nebo není tolerován, v případě, že není dosahováno cílů pro hladiny LDL cholesterolu.¹⁰ Úhradová omezení preskripce podrobně vymezují pacienty, u kterých je přípravek hrazen (riziko pacienta, podmínky intolerance statinů, spolupráce pacienta a ne/dosahované metabolické cíle)¹¹, v praxi je přípravek podáván poprvé v tříměsíčním intervalu a následně každých šest měsíců s tím, že aplikace probíhá na zdravotnickém pracovišti ambulantních specialistů, a je hrazen v režimu ZULP (zvlášť účtovaný léčivý přípravek). Předepisovat jej mohou ambulantní specialisté řady odborností, mj. diabetologové, endokrinologové, kardiologové, angiologové, neurologové a pochopitelně i lékaři specializovaných pracovišť pro léčbu hyperlipoproteinemie.¹¹

Metaanalýza klinických studií fáze III klinického zkoušení s akronymy ORION-9, ORION-10 a ORION-11, která zahrnuje 3 660 pacientů, ukázala účinnost na snížení LDL cholesterolu o 51 % ve srovnání s placebem, a to u pacientů již léčených vysokými dávkami statinů.⁶⁻⁸

První dlouhodobé poznatky k bezpečnosti a účinnosti terapie inklisiranem přinesla studie ORION-3, což byla otevřená studie s trváním čtyři roky, která byla prodloužením studie II. fáze klinického zkoušení (ORION-1). Toto zkoumání přineslo zkušenosti na populaci 233 pacientů s průměrnou dobou sledování 570 dní. I po čtyřech letech kontinuální léčby inklisiranem trval pokles LDL cholesterolu v průměru o 44,2 % a trvala i výborná tolerance léčby.⁹

Zcela nedávno byly publikovány **výsledky studie ORION-8**, která přinesla data z **dlouhodobého sledování bezpečnosti a účinnosti terapie inklisiranem na velkém počtu pacientů**. Nově jsou tak dostupné informace reprezentující více než 12 000 pacient-roků užívání inklisiranu.^{1,2}

Mezinárodní multicentrická studie ORION-8 byla prodloužením studií fáze II (ORION-3) i fáze III klinického zkoušení (ORION-9, ORION-10, ORION-11). Byla realizována v 268 klinických centrech 13 zemí Evropy a Ameriky.

Zařazeno bylo 3 275 pacientů s aterosklerotickým kardiova-

skulárním onemocněním (ASCVD) nebo vysokým rizikem tohoto onemocnění představovaným přítomností diabetes mellitus 2. typu, familiární hypercholesterolemií, nejméně 20% desetiletým rizikem KV příhody podle hodnocení na základě Framinghamského skóre nebo heterozygotní familiární hypercholesterolemií a zvýšeným LDL cholesterolem. Ať již v původních studiích dostávali pacienti placebo, nebo inklisiran, ve studii ORION-8 pokračovali v otevřeném režimu a všichni užívali inklisiran v dávce 300 mg jednou za šest měsíců (nově převedení pacienti na inklisiran obdrželi druhou dávku přípravku v souladu s SPC již po třech měsících od první dávky).

Primárním endpointem studie byl zvolen podíl pacientů, kteří dosáhnou na konci studie předem definovaného cíle v hodnotě LDL cholesterolu (s ohledem na jejich riziko), konkrétně hodnotu pod 1,8 mmol/l u pacientů s přítomným ASCVD a hodnotu pod 2,6 mmol/l u pacientů v riziku. Vzhledem k tomu, že cílové hodnoty LDL cholesterolu se v terapeutických guidelines v průběhu trvání studie zpřísnily, bylo následně vyhodnoceno také dosažení nových cílů, tedy hodnoty LDL cholesterolu pod 1,4 mmol/l, resp. pod 1,8 mmol/l. Mezi sekundárními cíli hodnocení efektivity inklisiranu byla také relativní i absolutní změna hodnoty LDL cholesterolu a dalších složek lipidového spektra.

Primárním bezpečnostním endpointem bylo vyhodnocení bezpečnosti a tolerance užití inklisiranu.

Populace pacientů zařazených ve studii ORION-8 byla průměrného věku 64,9 ± 9,9 let (56,5 % pacientů bylo starších 65 let), s převahou mužů (67,7 %). 82,7 % pacientů již mělo v anamnéze ASCVD, tedy přítomnou ischemickou chorobu srdeční, cerebrovaskulární onemocnění nebo onemocnění periferních tepen. Průměrná vstupní hodnota LDL cholesterolu byla 2,9 ± 1,2 mmol/l (u pacientů s přítomnou ASCVD 2,7 ± 1,0 mmol/l, u pacientů v riziku 3,8 ± 1,4 mmol/l). Drtivá většina pacientů byla současně léčena další hypolipidemickou farmakoterapií, nejčastěji statiny ve vysoké dávce (88,6 % pacientů mělo statiny, 68,5 % statiny ve vysoké dávce), případně ezetimibem (16,6 % pacientů). Třetina pacientů měla diabetes mellitus, průměrný BMI činil 30,24 ± 5,76 kg/m². Studie probíhala v době opatření proti onemocnění covid-19, proto nepřekvapí, že to mělo vliv jak na předčasné ukončení u některých pacientů (odvolání souhlasu), tak i na výskyt nežádoucích účinků (nejčastějším bylo onemocnění covid-19 v 13,8 %).

Průměrná doba podávání inklisiranu ve studii ORION-8 byla 2,6 roku (což odpovídá zkušenosti s podáváním v objemu 8 530 pacient-roků), po započtení doby předchozích studií, na něž ORION-8 navazovala, pak šlo o celkovou průměrnou dobu podávání 3,7 roku (tj. 12 109 pacient-roků). Nejdelší získaná zkušenost s podáváním inklisiranu byla v délce 6,8 roku, čtvrtina pacientů ve studii užívala inklisiran po dobu delší než 4,5 roku.

Údaje o účinnosti inkliširanu na snižování/udržení LDL cholesterolu byly vyhodnoceny od 2 731 pacientů. Z nich 78,4 % dosáhlo stanovených cílů LDL cholesterolu, reprezentovaných hodnotou pod 1,8 mmol/l, resp. pod 2,6 mmol/l. Při samostatném vyhodnocení pacientů s již přítomným ASCVD bylo cílové hodnoty LDL cholesterolu (pod 1,8 mmol/l) dosaženo u 79,4 % pacientů a u pacientů v riziku (cíl pod 2,6 mmol/l) pak u 74,3 % pacientů. Průměrná hodnota LDL cholesterolu na konci studie byla $2,7 \pm 1$ mmol/l (ASCVD), resp. $3,8 \pm 1,4$ mmol/l (riziko).

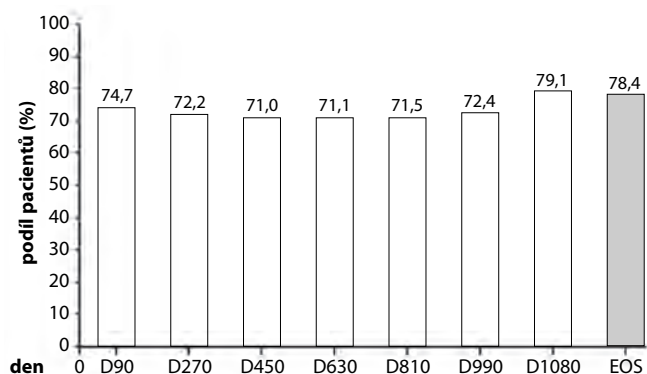
Při hodnocení přísnějších cílů LDL cholesterolu, tj. pod 1,4 mmol/l u pacientů s ASCVD a pod 1,8 mmol/l u pacientů v riziku, bylo tohoto cíle na konci studie dosaženo u 66,3 % pacientů (ASCVD), resp. u 46,6 % pacientů (riziko).

LDL cholesterol poklesl v průběhu studie u celé hodnocené populace v průměru o 1,5 mmol/l, tj. relativně o 49,4 %.

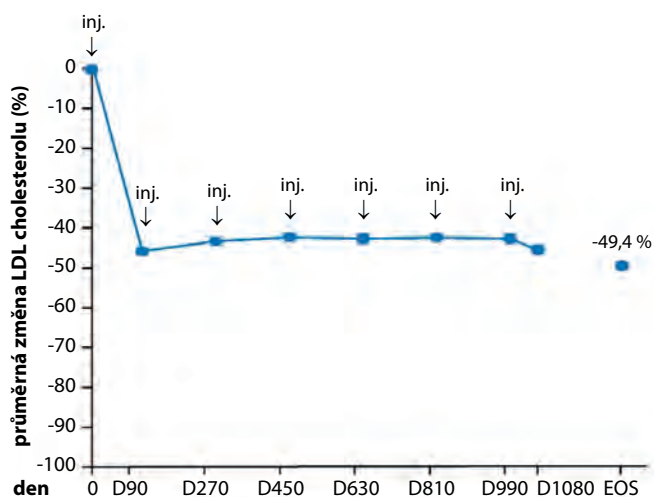
Podrobné analýzy studie ukázaly, že inkliširan dokázal udržet svůj účinek na ovlivnění LDL cholesterolu i v průběhu prodloužení terapie u pacientů, kteří jej již užívali v předchozích studiích. Efekt terapie přesvědčivě ukazuje obr. 4.

Z hlediska bezpečnostních ukazatelů nepřineslo prodloužené podávání inkliširanu žádné nové dodatečné informace o rizicích a nežádoucích účincích této léčby.

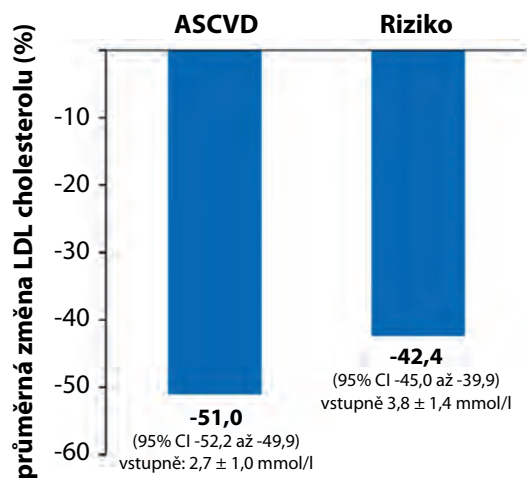
Obr. 1: Podíl pacientů, kteří dosahovali cílové hodnoty LDL cholesterolu¹



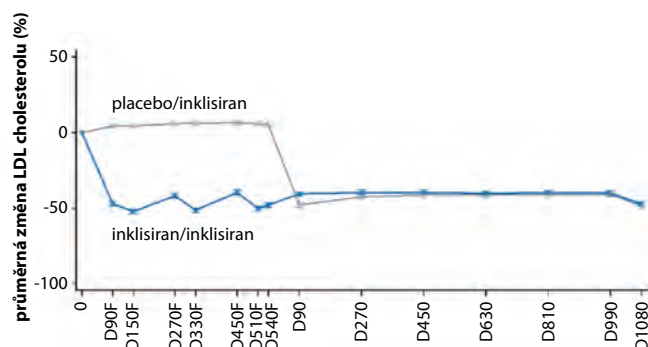
Obr. 2: Změna LDL cholesterolu (%)¹



Obr. 3: Dosažená změna (%) LDL cholesterolu na konci studie¹



Obr. 4: Průměrná změna LDL cholesterolu v rámci studie ORION-8 s rozlišením nově nasazených pacientů¹



Výsledky studie ORION-8 jsou potvrzením efektivity i bezpečnosti inkliširanu na vysokém počtu pacientů v perspektivě dlouhodobé léčby zaměřené na snížení LDL cholesterolu a tím i snižování rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění.

Literatura

1. Wright, R. S., Raal, F. J., Koenig, W. et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res* 120, 12: 1400–1410, 2024.
2. Trial to assess the effect of long term dosing of inclisiran in subjects with high CV risk and elevated LDL-C (ORION-8). NCT03814187. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03814187>) [cit. 6. 11. 2024]
3. Leqvio (inkliširan) – novinka v terapii dyslipidemie. *Kazuistiky v angiologii* 10, 1: 36–38, 2023. Leqvio (inkliširan) – novinka v terapii dyslipidemie. *Kazuistiky v diabetologii* 21, 1: 39–41, 2023.
4. Nové studie a nové léky v lipidologii. *Kazuistiky v angiologii* 10, 2: 39–40, 2023.
5. Dlouhodobé sledování efektivity a bezpečnosti inkliširanu u pacientů se zvýšeným LDL cholesterolem. Čtyřleté výsledky studie ORION-3. *Kazuistiky v diabetologii* 22, 1: 36–37, 2024. Dlouhodobé sledování efektivity a bezpečnosti inkliširanu u pacientů se zvýšeným LDL cholesterolem. Čtyřleté výsledky studie ORION-3. *Kazuistiky v angiologii* 11, 2: 17–18, 2024.

- Raal, F. J., Kallend, D., Ray, K. K. et al.; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 382, 16: 1520–1530, 2020.
- Ray, K. K., Phil, M., Wright, R. S. et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382, 16: 1507–1519, 2020.
- Kahn, S. A., Naz, A., Masood, M. Q, Shah, R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 134: 69–73, 2020.
- Ray, K. K., Troquay, R. P. T., Visseren, F. L. J. et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11, 2: 109–119, 2023.
- Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 6. 11. 2024]
- Změny v úhradách přípravku Leqvio (inclisiran). *Kazuistiky v angiologii* 10, 3–4: 24, 2023.

anotace

Jana Nemcová, Edita Hlinková et al.

Diabetes mellitus – management ošetrovatelské péče



Pokusit se psát v dnešní době knihu o farmakoterapii diabetu by bylo velmi obtížné. Vývoj v terapii diabetu, reprezentovaný novými lékovými skupinami, dynamickým rozvojem i zpřístupněním monitorace glykemie, použitím nových hybridních uzavřených okruhů aplikace inzulínu a dalšími novinkami, by učinil takovou knihu zastaralou ještě dříve, než by opustila brány tiskárny. Poněkud jiná je, naštěstí, situace v managementu ošetrovatelské péče o pacienty s diabetem. A právě tomuto tématu se věnuje nová publikace z nakladatelství Grada. Autorkami jsou převážně nelékařky, odbornice v oblasti ošetrovatelství, edukace a paliativní péče a proto nepřekvapí, že nejcennějšími kapitolami knihy jsou ty, které se věnují právě ošetrovatelské péči, dietoterapii, pohybové aktivitě a managementu akutních i chronických komplikací diabetu. Samostatná kapitola je věnována perioperační péči o pacienty s diabetem.

Praha, Grada Publishing, 2024, ISBN 978-80-271-5361-9, 167 x 240 mm, 144 stran, brožovaná.

Doporučená cena 299 Kč

V e-shopu vydavatele (www.grada.cz) je kniha dostupná za zvýhodněnou cenu.

Monitorace pomocí FreeStyle Libre u pacientů léčených GLP-1 receptorovými agonisty

Data z reálné klinické praxe

Agonisté GLP-1 receptorů jsou dnes preferovanou farmakoterapií u řady diabetiků 2. typu, zvláště u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo potřebou snížit tělesnou hmotnost. Jejich antidiabetická efektivita byla prokázána v řadě klinických studií a benefitem jsou i jejich kardiovaskulární a renovaskulární účinky. Ve fixní kombinaci s inzulínem jsou dnes hojně využívanou cestou intenzifikace léčby bazálním inzulínem nebo naopak možností deintenzifikace terapie při intenzifikované inzulínové terapii u vybraných diabetiků 2. typu.⁷

V poslední době, s rozvojem systémů pro kontinuální monitoraci glykemie, byla publikována řada prací, které sledovaly aditivní vliv zavedení kontinuální monitorace glykemie u diabetiků 2. typu léčených GLP-1RA, ev. inzulínem v randomizovaných klinických studiích nebo sledování v reálné klinické praxi.²⁻⁶

Aktuálně byly publikovány zajímavé výsledky studie z reálné klinické praxe, která sledovala, jak zavedení monitorace pomocí FreeStyle Libre u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu léčených GLP-1RA ovlivní kompenzaci jejich diabetu.¹

Retrospektivní observační studie z reálné klinické praxe pracovala s daty velké zdravotnické databáze v USA. Vyhodnotila záznamy od dospělých pacientů s diabetem 2. typu, kteří navzdory stávající léčbě GLP-1RA nedosahovali dostatečné glykemické kontroly, konkrétně hodnoty HbA_{1c} pod 8 %. Analyzována byla data z období 2018 až 2022. Pro účely studie byla získána data od 1 454 pacientů.¹

Pacienti zařazení ve studii museli být na léčbě GLP-1RA nejméně 90 dní před zavedením první kontinuální monitorace pomocí FreeStyle Libre. Šest měsíců po nasazení tohoto systému byla vyhodnocena změna hodnoty glykovaného hemoglobinu.¹

Průměrný věk pacientů byl 55 ± 10 let, většina z nich měla komorbiditu běžně u pacientů s diabetem 2. typu (79 % hypertenzi, 57 % obezitu, 6 % ICHDK, 10 % onemocnění jater). Většina pacientů měla v terapii také inzulín, 38 % v intenzifikovaném režimu, 32 % v neintenzifikovaném režimu, pouze 30 % bylo výlučně na neinzulínové léčbě. GLP-1RA byly reprezentovány ve 44 % dulaglutidem, ve 22 % liraglutidem, ve 21 % semaglutidem (ostatní GLP-1RA 13 %). Medián času mezi nasazením GLP-1RA a započítáním monitorace glykemie pomocí FreeStyle Libre byl 471 dnů. Průměrný vstupní HbA_{1c} byl 9,8 ± 1,5 %.

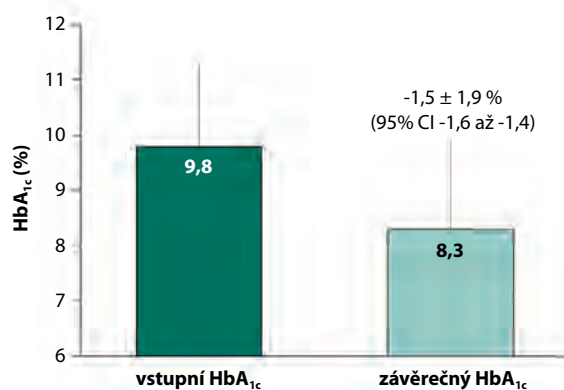
Výsledky studie ukázaly, že zavedení monitorace pomocí FreeStyle Libre vedlo po šesti měsících ke snížení průměrného HbA_{1c} o 1,5 ± 1,9 % (95% CI -1,6 až -1,4; p < 0,001). Téměř polovina pacientů (47 %) dosáhla během šesti měsíců hodnoty HbA_{1c} <8,0 % a 18 % hodnoty <7 %.¹

Při samostatné analýze pacientů podle typu/absence inzulino terapie bylo pozorováno snížení HbA_{1c} ve všech předem definovaných skupinách. Pacienti s intenzifikovanou inzulino terapií snížili HbA_{1c} o 1,3 ± 2,0 % (95% CI -1,5 až -1,2; p < 0,001), pacienti na inzulínu v neintenzifikovaném režimu o 1,4 ± 1,9 % (95% CI -1,6 až -1,2; p < 0,001). Pacienti bez in-

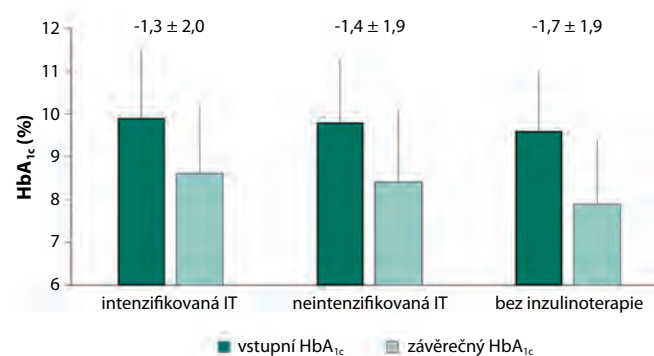
zulino terapie dosáhli nejvyššího poklesu glykovaného hemoglobinu – o 1,7 ± 1,9 % (95% CI -1,9 až -1,5; p < 0,001).¹

Pacienti se vstupním HbA_{1c} nad 10 % dosáhli nejvyššího poklesu, hodnota jejich HbA_{1c} se zlepšila v průměru o 2,7 ± 2,2 %. Studijní kohorta byla analyzována také podle délky podávání GLP-1RA před nasazením FreeStyle Libre. K významnému zlepšení HbA_{1c} došlo i u pacientů, kteří užívali GLP-1RA po dobu delší než 24 měsíců (o 1,3 ± 1,7 %). Medián adherence

Obr. 1: Změna HbA_{1c} po šesti měsících od nasazení FreeStyle Libre¹

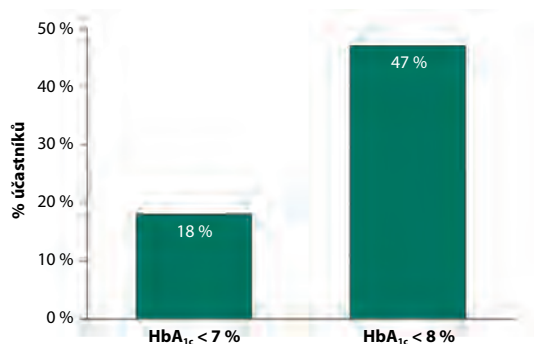


Obr. 2: Změna HbA_{1c} dle typu farmakoterapie po šesti měsících monitorace FSL¹

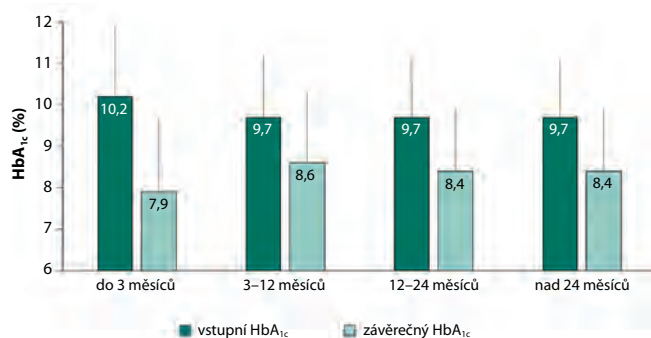


k užívání GLP-1RA v průběhu studie byl 82 %, což se významně nelišilo od úrovně pozorované během předchozího období (80 %, $p = 0,09$).¹

Obr. 3: Dosažení cílové hodnoty HbA_{1c} po šesti měsících monitorace FSL¹



Obr. 4: Snížení HbA_{1c} po šesti měsících monitorace FSL podle délky léčby GLP-1RA¹



Tato retrospektivní observační studie z reálné praxe potvrzuje zásadní úlohu, kterou má kontinuální monitorace v terapii diabetu. I u diabetiků 2. typu léčených agonisty receptorů pro GLP-1 ± inzulinem, kteří nedosahují cílových hodnot HbA_{1c}, může zavedení monitorace pomoci významně zlepšit kompenzaci diabetu a snížit hodnotu glykovaného hemoglobinu.

Literatura

1. Miller, E., Chuang, J. S., Roberts, G. J. et al. Association of changes in A1C following continuous glucose monitoring acquisition in people with sub-optimally treated type 2 diabetes taking GLP-1RA therapy. *Diabetes Ther* 15, 9: 2027–2038, 2024.
2. Huang, E., Kao, K., Brandner, L., Bindal, A. Association of FreeStyle Libre utilization and glycemic outcomes among people with type 2 diabetes treated with basal insulin and GLP-1RAs. Abstrakt 1917-LB z 84th Scientific Sessions of ADA, 2024. *Diabetes* 73, Suppl. 1: 1917-LB, 2024.
3. Hirsch, I. B., Parkin, C. G., Cavaola, T. S., Bergenstal, R. M. Use of continuous glucose monitoring when initiating glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in insulin-treated diabetes. *Diabetes Obes Metab* Aug 28, 2024 (v tisku).
4. Wright, E. E., Roberts, G. J., Chuang, J. S. et al. Initiating GLP-1 therapy in combination with FreeStyle Libre provides greater benefit compared to GLP-1 therapy alone. *Diabetes Technol Ther* 2024.
5. Miller, D., Kerr, M. S. D., Roberts, G. J. et al. Flash CGM associated with event reduction in non-intensive diabetes therapy. *Am J Manag Care* 27, 11: e372–377, 2021.
6. Wada, E., Onoue, T., Kobayashi, T. et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8, 1: e001115, 2020.
7. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. za Českou diabetologickou společností. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, revize ze dne 31. 5. 2020. (online: www.diab.cz) [cit. 7. 11. 2024]

Dapagliflozin u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí levé komory

Studie DELIVER

Dapagliflozin je dnes indikován nejen k léčbě diabetu 2. typu a chronického onemocnění ledvin, ale také k terapii srdečního selhání, a to bez ohledu na výši ejekční frakce levé komory. Jednou z klíčových studií, která vedla k prosazení této indikace, byla klinická studie DELIVER.

Jaká je pozice dapagliflozinu v terapeutických guidelines pro srdeční selhání

Mezinárodní guidelines EASD/ADA diagnostiky a léčby diabetu staví glifloziny do pozice preferovaných léků u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (nebo jeho rizikem), a to na stejnou úroveň jako GLP-1RA. Výlučnou pozici přiřazují gliflozinům u pacientů se srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin.¹¹

Evropská kardiologická společnost připravila v roce 2023 doporučení pro management kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků. V nich se věnuje i roli SGLT2 inhibitorů v terapii srdečního selhání u diabetiků. Vybrané glifloziny (konkrétně empagliflozin nebo dapagliflozin, které disponují výsledky klinických studií) se doporučují mj. u pacientů s diabetem 2. typu a EF LK nad 40 % (HFmrEF a HFpEF), aby se snížilo riziko hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin.^{12,13}

Evropská kardiologická společnost (ESC) připravila v roce 2021 mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního i chronického srdečního selhání. Již tato doporučení (z roku 2021) doporučovala SGLT2 inhibitory, konkrétně empagliflozin a dapagliflozin, pro léčbu srdečního selhání. V té době bylo doporučení určeno pro pacienty se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí (ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí).¹⁴

Výsledky nových studií vedly ESC k rozšíření doporučení terapie glifloziny také pro srdeční selhání s mírně sníženou a zachovalou ejekční frakcí. V aktualizaci svých guidelines z roku 2023 doporučují SGLT2 inhibitory (konkrétně dapagliflozin a empagliflozin, u kterých jsou k dispozici výsledky klinických studií) k terapii pacientů HFpEF a HFmrEF ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Doporučení jsou kategorizována do třídy I doporučení, tedy nejvyšší síly doporučení.¹⁵

Jen pro připomenutí, aktuální klasifikace srdečního selhání rozlišuje HFpEF (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, tj. EF LK $\leq 40\%$ + známky a symptomy), HFmrEF (srdeční selhání s mírně redukovanou ejekční frakcí, tj. EF LK 41–49 % + známky a symptomy) a HFpEF (srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, tj. symptomy a známky onemocnění při EF LF $\geq 50\%$ a objektivním průkazem strukturálních a/nebo funkčních

srdečních abnormalit, konzistentních s přítomností diastolické dysfunkce LK nebo zvýšeného plicního tlaku LK, zahrnující zvýšení natriuretických peptidů).¹⁵

Indikace a úhradová omezení dapagliflozinu

Dapagliflozin je indikován k terapii diabetu 2. typu, chronického onemocnění ledvin a k terapii srdečního selhání. V rámci poslední zmiňované indikace se jedná o léčbu dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním – bez ohledu na výši EF LK.⁸

Úhradová omezení přiznávají úhradu dapagliflozinu jak pro pacienty s HFpEF, tak i HFmrEF. Konkrétně je dapagliflozin hrazen u pacientů s chronickým srdečním selháním s EF $\leq 40\%$ a eGFR >25 ml/min/1,73 m², u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II až III. Optimální léčbou se rozumí léčba alespoň jedním inhibitorem ACE nebo inhibitorem AT1 receptoru nebo inhibitorem receptoru angiotenzinu a neprylisinu a zároveň beta blokátorem a antagonistou mineralokortikoidního receptoru. A dále pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním třídy NYHA II až III s EF $>40\%$ a eGFR >25 ml/min/1,73 m² a hodnotou NT-proBNP větší než 300 pg/ml, nebo větší než 600 pg/ml v případě pacientů s fibrilací síní.⁹

Studie DELIVER

DELIVER byla mezinárodní a multicentrická, dvojitě zaslepená randomizovaná klinická studie, která sledovala pacienty s chronickým srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory vyšší než 40 %.^{1–3}

Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 40 let a starší, se stabilizovaným srdečním selháním (\pm diabetem 2. typu) s EF nad 40 %, průkazem strukturálního poškození srdce a zvýšenými natriuretickými peptidy. Zařazení mohli být jak ambulantní, tak hospitalizovaní pacienti.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k přidání dapagliflozinu v dávce 10 mg denně nebo placebo ke stávající obvyklé terapii srdečního selhání.^{1–3}

Průměrný věk zařazených pacientů byl 71,7 \pm 9,6 let s tím, že více než třetina byla starší 75 let. 44,8 % pacientů mělo v anamnéze diabetes mellitus 2. typu, 88,7 % hypertenzi, 9,4 %

cévní mozkovou příhodu, 26 % infarkt myokardu a 56,7 % jakéhokoliv aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění. Vstupní průměrný BMI byl $29,8 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$ (33 % s nadváhou a 44,6 % s obezitou). 75 % pacientů mělo NYHA třídy II a 24,5 % třídy III. Průměrná hodnota EF LK při vstupu do studie byla $54,2 \pm 8,8 \%$ (33,7 % EF LK 41–49 %, 36,0 % EF LK 50–59 %, 30,2 % pacientů EF LK $\geq 60 \%$). Vstupní průměrná hodnota NTproBNP 1 011 pg/ml.³ Medián času sledování pacientů ve studii byl 28 měsíců.

Terapie srdečního selhání zahrnovala u 72,3 % pacientů klíčková diuretika, u 33,3 % ACE inhibitory, u 34,2 % sartany, u 4,2 % ARNI, u 76,1 % beta blokátory, u 38,7 % agonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA), 10,6 % mělo kardiostimulátor a 1,8 % implantabilní kardioverter/defibrilátor.³

Primárním endpointem byl zvolen kompozitní cíl složený ze zhoršení srdečního selhání (definovaného jako mimořádná kontrola nebo neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání) a kardiovaskulárního úmrtí. Mezi sekundárními cíli bylo hodnocení symptomů srdečního selhání, realizované pomocí skóre symptomů v KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, 0–100 bodů) za osm měsíců studie.¹

Studie probíhala v letech 2018–2020 a randomizací prošlo 6 263 pacientů. Demografické a klinické charakteristiky v obou léčebných skupinách (dapagliflozin vs. placebo) byly vyrovnané.

V celé studované populaci dosáhlo primárního cíle (zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) 16,4 % pacientů léčených dapagliflozinem a 19,5 % pacientů na placebo. Došlo tak k **relativnímu snížení rizika dosažení tohoto endpointu o 18 %** (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,92; $p < 0,001$). Viz obr. 1.¹

Pokud byl hodnocen kompozitní endpoint složený z kardiovaskulárního úmrtí a prvního výskytu zhoršení srdečního selhání, bylo ve skupině s dapagliflozinem dosaženo poklesu relativně o 23 % (RR 0,77; 95% CI 0,67–0,89; $p < 0,001$).¹

Změny v KCCQ skóre symptomů za osm měsíců studie ukázaly benefit terapie dapagliflozinem na symptomy onemocnění. Oproti placebo došlo ke zlepšení v průměru o 2,4 bodu (95% CI 1,5–3,4).¹

Vliv dapagliflozinu na primární kompozitní cíl byl konzistentní napříč předem definovanými podskupinami pacientů, vč. přítomnosti/absence diabetu 2. typu.¹ To potvrzují i následně publikované analýzy této studie, které se zaměřily právě

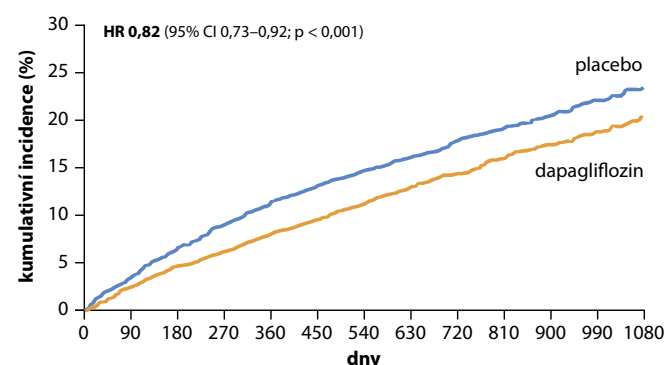
na hodnocení napříč různými predefinovanými podskupinami pacientů. Prospěch z terapie dapagliflozinem tak mají pacienti bez ohledu na výši glykemie či přítomnost/nepřítomnost diabetu⁴, funkci ledvin⁵ a napříč věkovými skupinami vč. pacientů nad 75 let věku⁷.

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 43,5 % pacientů na dapagliflozinu a u 45,5 % pacientů na placebo. Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby byly stejně četné v obou skupinách (5,8 % pacientů).¹

Literatura

- Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B. et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 387, 12: 1089–1098, 2022.
- Dapagliflozin evaluation to improve the lives of patients with preserved ejection fraction heart failure (DELIVER). NCT03619213. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03619213?intr=NCT03619213&rank=1>) [cit. 8. 11. 2024]
- Solomon, S. D., Vaduganathan, M., Claggett, B. L. et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial. *JACC Heart Fail* 10, 3: 184–197, 2022.
- Inzucchi, S., Claggett, B. L., Vaduganathan, M. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10, 12: 869–881, 2022.
- Mc Causland, F. R., Claggett, B. L., Vaduganathan, M. et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 8, 1: 56–65, 2023.
- Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Jhund, P. et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified secondary analysis of the DELIVER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 7, 12: 1259–1263, 2022.
- Peikert, A., Martinez, F. A., Vaduganathan, M. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age: the DELIVER trial. *Circ Heart Fail* 15, 10: e10080, 2022.
- Forxiga 10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 8. 11. 2024]
- SÚKL. Databáze léčivých přípravků. (online: www.sukl.cz) [cit. 8. 11. 2024]
- Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. za Českou diabetologickou společnost. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, revize ze dne 31. 5. 2020. (online: www.diab.cz) [cit. 8. 11. 2024]
- Standards of medical care in diabetes – 2022 abridged for primary care providers. *Diabetes* 40, 1: 10–38, 2022.
- Vrablík, M., Rosolová, H., Táborský, M. Doporučený postup Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s diabetem 2023. Překlad dokumentu vypracovaný Českou asociací preventivní kardiologie České kardiologické společnosti. *CorVasa* 66: 233–279, 2024.
- Marx, N., Federici, M., Schutt, K. et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 44, 39: 4043–4140, 2023.
- McDoagh, T. A., Metra, M., Adamo, M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42, 36: 3599–3726, 2021.
- McDonogh, T. A., Metra, M., Adamo, M. et al., ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 26, 1: 5–17, 2024.

Obr. 1: Primární cíl (zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) ve studii DELIVER¹



Technologie Control-IQ u diabetiků 1. typu

Metaanalýza randomizovaných klinických studií

Technologie Control-IQ v inzulínové pumpě t:slim X2 upravuje podávání inzulínu několika způsoby – snižuje nebo pozastavuje podávání inzulínu, pokud jsou predikované hodnoty glykemie pod přednastavenou hodnotou, zvyšuje podávání inzulínu, pokud glykemie převyší přednastavenou hodnotu, a také podle potřeby automaticky aplikuje korekční bolus inzulínu.

Hybridní uzavřené smyčky při podávání inzulínu pomocí inzulínové pumpy přinesly novou kvalitu v inzulínoterapii. Důkazy o efektivitě v podobě zlepšení hodnoty HbA_{1c}, zvýšení time-in-range a snížení času v hypoglykemii přineslo několik randomizovaných klinických studií^{2,4,6} a roste i množství dat z reálné klinické praxe. U pacientů ve zvýšeném riziku hypoglykemie (nebo s poruchou rozpoznávání hypoglykemie) významně zvyšují bezpečnost léčby i její výsledky snížením rizika hypoglykemie⁸, snížením času v hypoglykemii, stejně jako zvýšením času v cílovém rozmezí, je standardním výsledkem využití této technologie u diabetiků 1. typu.

Tuto skutečnost reflektují také národní doporučené postupy diagnostiky a léčby diabetu 1. typu, které konstatují, že podávání inzulínu pomocí moderních inzulínových pump s uzavřeným okruhem přináší aktuálně nejlepší výsledky ve snaze o udržení kontroly diabetu 1. typu, a doporučují využívat tyto systémy všem pacientům, kteří jsou toho schopni a vyžadují vyšší flexibilitu dávkování inzulínu, a to bez ohledu na aktuální HbA_{1c}. Pumpy s hybridním uzavřeným okruhem by měly být preferovány před pumpami, které nejsou schopny reagovat změnou dávkování inzulínu na dynamiku glykemií.¹¹

V aktuálním článku přinášíme výsledky metaanalýzy klinických studií, která hodnotila použití inzulínové pumpy t:slim X2 se systémem Control-IQ u pacientů ve věku od 2 do 72 let.¹

Cílem metaanalýzy publikované v roce 2023 v časopise Diabetes Technology and Therapeutics bylo vyhodnotit efekt hybridní uzavřené smyčky (technologie Control-IQ) v randomizovaných klinických studiích vč. analýzy pro jednotlivé předem definované podskupiny pacientů podle různých vstupních parametrů.

Metaanalýza využila výsledků třech randomizovaných klinických studií s inzulínovou pumpou t:slim X2 (s využitím technologie Control-IQ), srovnávací rameno představovala terapie inzulínovou pumpou s kontinuální monitorací glykemie bez možnosti využít systém Control-IQ.^{2,4,6} V nich byli zařazeni pacienti s diabetes mellitus 1. typu ve věku od 2 do 72 let, celkem 371 osob. Pro účely metaanalýzy mohla být analyzována data od 369 pacientů (z nich 256 na systému Control-IQ a 113 v kontrolních skupinách).¹

Průměrná vstupní hodnota HbA_{1c} se u pacientů využívajících systém Control-IQ snížila ze vstupní 7,5 ± 1,0 % na

7,0 ± 0,8 % na konci sledování, v případě kontrolních skupin poklesl vstupní HbA_{1c} 7,6 ± 0,9 % na 7,5 ± 0,9 %. Rozdíl činil 0,38 % (95% CI -0,51 až -0,26 %; p < 0,001) ve prospěch systému Control-IQ.¹

Statisticky podobný pozitivní vliv na HbA_{1c} byl pozorován napříč podskupinami pacientů podle věku nebo podle toho, zda před studií již měli zkušenost s užitím CGM a pumpy. Přínos terapie na zlepšení HbA_{1c} byl pozorován jak u pacientů z nízkopříjmových, tak i vysokopříjmových rodin, nicméně efekt u pacientů z rodin s nízkým příjmem byl relativně vyšší. Zlepšení HbA_{1c} bylo pozorováno u pacientů se vstupní hodnotou nad 7 %.¹

U uživatelů Control-IQ byl počet manuálně podaných bolusů v průměru 6,6 ± 2,4 denně a lišil se v závislosti na věku, vstupní hodnotě HbA_{1c} a na tom, zda pacienti užívali před studií pumpy, nebo inzulínová pera. Nižší byl ve věkové skupině

Tab. 1: Glykemické cíle – výstupy z metaanalýzy klinických studií s Control-IQ¹

Parametr	vstupní		na konci studie		rozdíl	p
	Control-IQ	kontroly	Control-IQ	kontroly		
HbA _{1c} (%)	7,5 ± 1,0	7,6 ± 0,9	7,0 ± 0,8	7,5 ± 0,9	-0,38	<0,001
TIR (70–180 mg/dl)	57 ± 17 %	56 ± 15 %	70 ± 11 %	57 ± 14 %	11,5 %	<0,001
průměrná glykemie (mg/dl)	173 ± 34	175 ± 28	157 ± 19	173 ± 24	-14,4	<0,001
TAR (nad 180 mg/dl)	40 ± 19 %	41 ± 16 %	28 ± 11 %	40 ± 14 %	-10,8 %	<0,001
TAR (nad 250 mg/dl)	12,1 %	12,3 %	6,7 %	12,3 %	-5,9 %	<0,001
Hypoglykemií týdně	1,3	1,5	0,7	1,5	-0,7	<0,001
TBR (pod 70 mg/dl)	2,1 %	2,1 %	1,8 %	2,2 %	-0,7 %	<0,001
TBR (pod 54 mg/dl)	0,30 %	0,26 %	0,27 %	0,28 %	-0,10 %	0,006

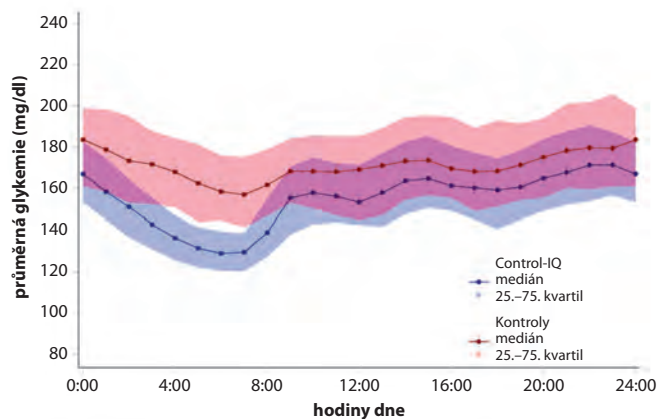
TAR – time above range, čas nad cílovým rozmezím, TBR – time below range, čas pod cílovým pásmem (v hypoglykemii)
TAR 70–180 mg/dl odpovídá 3,9–10 mmol/l, TAR 250 mg/dl odpovídá 13,9 mmol/l, TBR 54 mg/dl odpovídá 3,0 mmol/l

14–24 let, u pacientů, kteří před studií používali pera, a u pacientů s vyšší vstupní hodnotou HbA_{1c}. Počet automatických bolusů byl průměrně 4,1 ± 1,8 denně a výrazně se lišil podle toho, jaký HbA_{1c} měli pacienti na počátku studie. V případě pacientů se vstupním HbA_{1c} <7 % se jednalo o 2,8 ± 1,2 bolusu denně a u pacientů s HbA_{1c} ≥8 % bylo aplikováno průměrně 5,5 ± 1,8 bolusu na den.¹

Při používání Control-IQ došlo ke zvýšení času v cílovém rozmezí (time-in-range) v průměru o 2,8 hodiny za den. Čas v cílovém rozmezí stoupl u této skupiny pacientů z 57 ± 17 % dne na 70 ± 11 % dne, rozdíl vůči placebo činil 11,5 % ve prospěch užití Control-IQ. Výraznější byl tento benefit u pacientů s vyšším vstupním HbA_{1c}. Zlepšení TIR bylo pozorováno během jednoho dne, rychle dosáhlo svého maxima a zůstalo stabilní po dobu tří měsíců sledování.

Množství času stráveného v hypoglykemii bylo nízké již při vstupu do studie, přesto bylo pozorováno významné snížení času v hypoglykemii pod 70 mg/dl (3,9 mmol/l) i pod 54 mg/dl (3,0 mmol/l), a to napříč všemi podskupinami pacientů. Blíže viz tabulka 1.

Obr. 1: Průměrné hladiny glykemie během dne měřené pomocí CGM¹



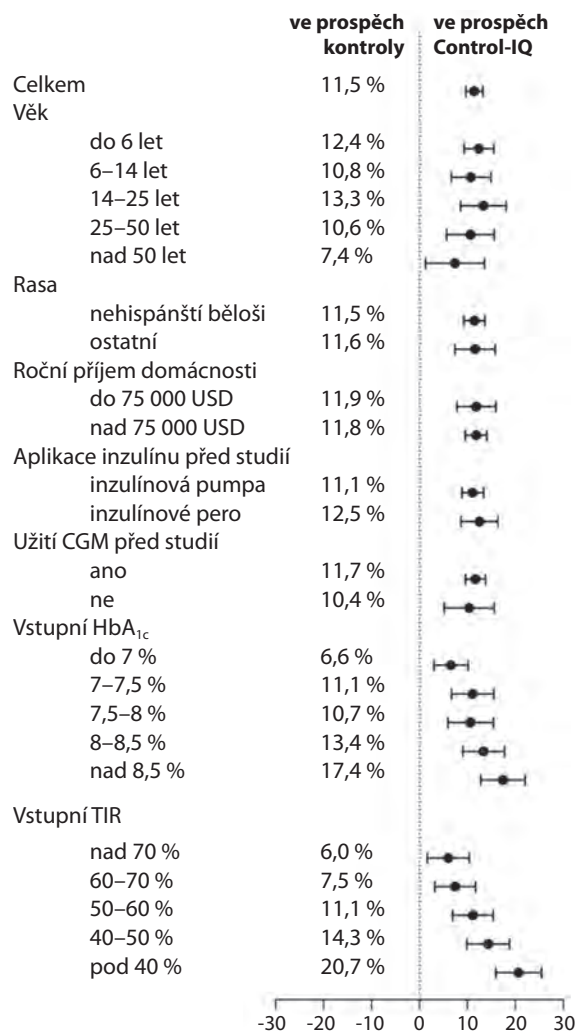
Syté značky ukazují medián hodnot, světlé značky 25.–75. percentil hodnot.

Tato souhrnná analýza randomizovaných klinických studií s užitím technologie Control-IQ u pacientů s diabetes mellitus 1. typu prakticky všech věkových skupin prokázala přínos této technologie pro zlepšení kompenzace diabetu a snížení rizika hypoglykemie napříč širokým spektrem pacientů. Největší přínos byl pozorován u pacientů s nejhorší vstupní kontrolou glykemie. Nebyly identifikovány žádné podskupiny pacientů, které by neměly z terapie pomocí tohoto systému prospěch.

Literatura

1. Beck, R. W., Kanapka, L. G., Breton, M. D. et al. A meta-analysis of randomized trial outcomes for the t:slim X2 insulin pump with Control-IQ technology in youth and adults from age 2 to 72. *Diabetes Technol Ther* 25, 5: 329–342, 2023.
2. Brown, S. A., Kovatchev, B. P., Raghinaru, D. et al.; iDCL Trial Research Group. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381, 1: 1707–1717, 2019.
3. The International Diabetes Closed Loop (iDCL) trial: clinical acceptance

Obr. 2: Efekt Control-IQ na TIR napříč podskupinami pacientů¹



of the artificial pancreas (DCLP3). NCT03563313. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03563313>) [cit. 8. 11. 2024]

4. Breton, M. D., Kanapka, L. G., Beck, R. W. et al.; iDCL Trial Research Group. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 383, 9: 836–845, 2020.
5. A study of t:slim X2 with Control-IQ technology (DCLP5). NCT03844789. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844789>) [cit. 8. 11. 2024]
6. Wadwa, R. P., Reed, Z. W., Buckingham, B. A. et al.; PEDAP Trial Study Group. Trial of hybrid closed-loop control in young children with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 388, 11: 991–1001, 2023.
7. The pediatric artificial pancreas (PEDAP) trial to Control-IQ technology in young children in type 1 diabetes. NCT04794779. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04794779>) [cit. 8. 11. 2024]
8. Renard, E., Joubert, M., Villard, O. et al.; IDCL Trial Research Group. Safety and efficacy of sustained automated insulin delivery compared with sensor and pump therapy in adults with type 1 diabetes and high risk for hypoglycemia: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 46, 12: 2180–2187, 2023.
9. Control-IQ a hybridní uzavřená smyčka – opět o krok dále. Výsledky klinické studie. *Kazuistiky v diabetologii* 19, 1: 27, 2021.
10. Inzulínová pumpa s uzavřenou smyčkou u dětí. *Kazuistiky v diabetologii* 19, 2: 13–14, 2021.
11. Šumník, Z., Prázný, M., Pelikánová, T., Škrha, J. Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP. (schváleno Výborem ČDS 22. 2. 2022) (online: <https://www.diab.cz/standarty>) [cit. 8. 11. 2024]

iGlarLixi (Suliqua) u starších pacientů

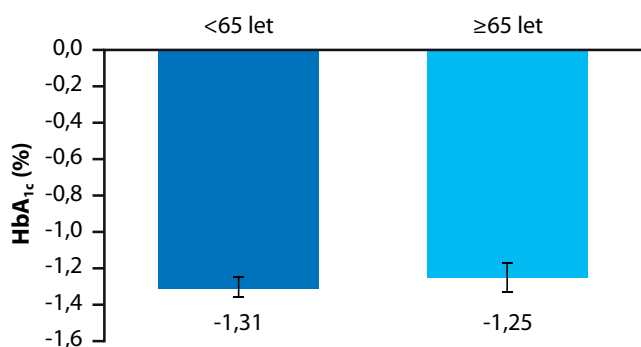
Výsledky sdružené analýzy čtyř klinických studií

Podle národních guidelines diagnostiky a léčby diabetu 2. typu je třeba zahájit léčbu inzulínem, pokud léčba perorálními antidiabetiky nevede k uspokojivým výsledkům kompenzace (ev. v případě jejich kontraindikace). Užívání metforminu je doporučeno zachovat i při terapii inzulínem. Obvykle se začíná podáváním inzulínu v jedné dávce denně (zejména při vysoké glykemii nalačno) v kombinaci s metforminem, ev. dalšími antidiabetiky vč. GLP-1RA či gliflozinů. Dlouhodobě působící analoga inzulínu významně snižují riziko hypoglykemie, proto jsou doporučena první volbou pro léčbu bazální inzulínem. Pokud je potřeba intenzifikovat terapii dlouze působícím inzulínem (např. při překročení dávky 0,5 IU/kg hmotnosti a nedosahování dostatečné kompenzace), je možné přidat k bazálnímu inzulínu agonistu receptorů pro GLP-1. Alternativou je možnost využít intenzifikovanou terapii inzulínem (IIT s přidáním prandiálních dávek inzulínu několikrát denně) nebo premixovaný inzulín.¹

Recentní společná doporučení léčby diabetu 2. typu vydaná ADA a EASD konstatují, že fixní kombinace bazálního inzulínového analoga s GLP-1RA vedou k vyšší účinnosti snižování glykemie než jednotlivé složky s menším přírůstkem hmotnosti a nižším rizikem hypoglykemie oproti intenzifikovanému inzulínovému režimu.²

Aktuálně jsou fixní kombinace bazálního inzulínového analoga a GLP-1RA u diabetiků 2. typu využívány jako cesta intenzifikace terapie po bazálním inzulínu, ale také jako cesta k deintenzifikaci některých pacientů užívajících inzulín v intenzifikovaném režimu nebo v podobě premixovaných inzulínů. Oproti IIT nabízí fixní kombinace přípravků, které spojují bazální analog inzulínu a GLP-1RA, snížení počtu potřebných aplikací (injekcí), zjednodušení terapeutického režimu, zvýšení compliance pacientů a snížení rizika hypoglykemie při obdobné antihyperglykemické účinnosti. Fixní kombinace iGlarLixi spojuje v jediné aplikaci bazální inzulínový analog glargin a agonistu receptorů pro GLP-1 lixisenatid.³

Obr. 1: Změna HbA_{1c} u pacientů mladších a starších 65 let¹⁰



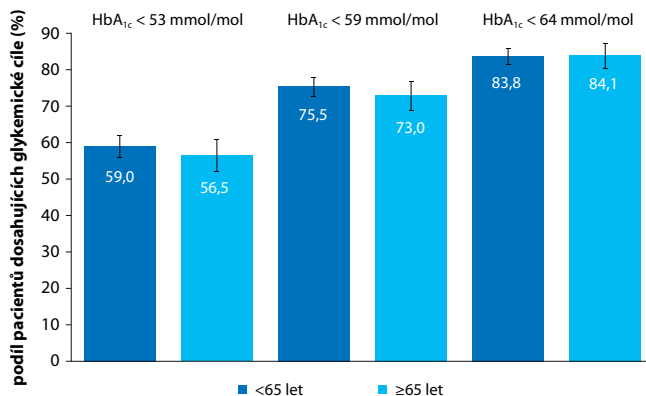
Sociologická i zdravotnická data jasně signalizují, že populace pacientů s diabetem 2. typu je ve své většině tvořena pacienty geriatrickými. Údaje z českého zdravotního registru ukázaly, že v roce 2023 bylo v ČR 63,6 % diabetiků 2. typu starších 65 let a podíl pacientů s diabetem 2. typu starších 75 let tvořil 32,2 %.⁴ Je tedy zjevné, že je třeba nejen terapii diabetu přizpůsobovat věku pacientů, ale také zkoumat, zda výsledky klinických studií jsou plně validní i u pacientů ve vyšším věku. Právě tento aspekt si vzala za cíl sdružená analýza čtyř klinických studií s iGlarLixi, publikovaná v letošním roce.¹⁰

Sdružená analýza zahrnuje údaje ze čtyř randomizovaných klinických studií, ve kterých byl iGlarLixi podáván diabetikům 2. typu. Konkrétně se jednalo o studie LixiLan-O, LixiLan-G, LixiLan-L a SoliMix. Cílem analýzy bylo vyhodnotit bezpečnost a účinnost iGlarLixi specificky u pacientů ve věku ≥65 let.

Studie LixiLan-O (NCT02058147) studovala přidání iGlarLixi k metforminu (u pacientů nedostatečně kompenzovaných na dosavadní terapii PAD) a srovnala jej s podáním jednotlivých složek (glargin, lixisenatid).⁵ Studie LixiLan-L (NCT02058160) byla randomizovaná otevřená studie, která studovala podání iGlarLixi u pacientů dosud léčených bazálním inzulínem.⁶ Studie LixiLan-G (NCT02787551) byla realizována s pacienty dosud neléčenými inzulínem, kteří byli pro nedostatečnou kompenzaci na léčbě GLP-1RA převedeni na iGlarLixi.⁷ Studie SoliMix přímo srovnala dvě možnosti intenzifikace léčby bazálním inzulínem – a to buď pomocí premixovaných inzulínů, nebo iGlarLixi.⁸ Detaily těchto studií jsme již z většiny publikovali v minulosti.^{3,9}

Analýza zahrnuje celkem 1 536 pacientů. Z nich 1 039 osob (67,6 %) bylo mladších 65 let a 497 osob (32,4 %) bylo ve věku 65 let a starších. Za primární cíle analýzy byly zvoleny změny HbA_{1c} za dobu studie (26/30 týdnů) a podíl pacientů, kteří dosáhnou HbA_{1c} pod hodnotu 53 mmol/mol (resp. také pod

Obr. 2: Dosahování glykemických cílů u pacientů mladších a starších 65 let při léčbě iGlarLixi¹⁰



59 mmol/mol a pod 64 mmol/mol). Sekundární endpointy zahrnovaly řadu parametrů, např. změnu glykemie nalačno a postprandiálně, výskyt hypoglykemií ad.¹⁰

Vstupní HbA_{1c} byl v obou sledovaných skupinách obdobný, u pacientů do 65 let věku byl 66 ± 8 mmol/mol a u pacientů ≥65 let 65 ± 8 mmol/mol. Pacienti ve věku do 65 let měli průměrný BMI 31,4 kg/m² a pacienti ≥65 let BMI 30,7 kg/m². Pacienti starší 65 let měli o něco vyšší zastoupení diabetických komplikací a snížené funkce ledvin.¹⁰

Průměrná dosažená změna HbA_{1c} během studií byla -14,32 mmol/mol (95% CI -14,97 až -13,77) u pacientů do 65 let a průměrná změna HbA_{1c} u pacientů ≥65 let byla -13,66 mmol/mol (95% CI -14,54 až -12,79).¹⁰

Kompenzace diabetu reprezentované hodnotou HbA_{1c} pod 53 mmol/mol dosáhlo během studie 59,0 % pacientů (<65 let), resp. 56,5 % pacientů (≥65let).¹⁰

Lehké hypoglykemie (pod 3,9 mmol/l) se vyskytly u 26,7 % pacientů (<65 let), resp. u 28,2 % pacientů (≥65 let), což představovalo četnost 1,69 příhod/pacienta/rok, resp. 2,15 příhod/pacienta/rok. Hypoglykemie s poklesem glykemie pod 3 mmol/l se vyskytly u 10,2 % pacientů (<65 let), resp. 11,9 % pacientů (≥65 let). Incidence těžkých hypoglykemií byla nízká a srovnatelná v obou skupinách. Výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby byl nízký bez ohledu na věk pacientů. Autoři jej přisuzují pomalé titraci dávky lixisenatidu, která byla při zvyšování dávky řízena především dávkou inzulínu v této fixní kombinaci.¹⁰

Analýza prokázala, že výhody intenzifikace terapie diabetu 2. typu pomocí iGlarLixi, tedy vysoká účinnost na zlepšení kompenzace při nízkém riziku hypoglykemie a výborné snášenlivosti, jsou zachovány i u pacientů ve vysokém věku, konkrétně 65 let a starších.

Literatura

1. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. za Českou diabetologickou společností. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, revize ze dne 31. 5. 2020. (online: www.diab.cz) [cit. 25. 11. 2024]
2. Standards of medical care in diabetes – 2022 abridged for primary care providers. *Diabetes* 40, 1: 10–38, 2022.
3. iGlarLixi. In: Pomocník diabetologa online. (online: <https://diabetologie.kazuistiky.cz/iglarlixii/>) [cit. 25. 11. 2024]
4. Dušek, L. (Jarkovský, J.) Diabetologický registr 2024. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie 2024, 14.–16. 11. 2024.
5. Rosenstock, J., Aronson, R., Grunberger, G. et al.; LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide mono-components in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 39, 11: 2026–2035, 2016.
6. Aroda, V. R., Rosenstock, J., Wysham, C. et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 39, 11: 1972–1980, 2016.
7. Blonde, L., Rosenstock, J., Del. Prato, S. et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1RA and oral antihyperglycemic therapy: The LixiLan-G randomized clinical trial. *Diabetes Care* 42, 11: 2108–2116, 2019.
8. Rosenstock, J., Emral, R., Sauque-Reyna, L. et al.; SoliMix Trial Investigators. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: Clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Care* 44, 10: 2361–2370, 2021.
9. Studie SoliMix. Přímé srovnání premixovaného inzulínu a iGlarLixi při intenzifikaci léčby bazálním inzulínem u diabetiků 2. typu. *Kazuistiky v diabetologii* 19, 3: 41, 2021.
10. Munshi, M., Ritzel, R., Jude, E. B. et al. Advancing type 2 diabetes therapy with iGlarLixi in older people: Pooled analysis of four randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 26, 3: 851–859, 2024.
11. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (online: www.sukl.cz) [cit. 25. 11. 2024]
12. Suliqia 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru. Suliqia 100 jednotek/ml + 33 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/suliqia-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 25. 11. 2024]

PIONEER REAL UK

Semaglutid v reálné klinické praxi

Program PIONEER byl rozsáhlý program randomizovaných klinických studií III. fáze klinického zkoušení perorálně podávaného semaglutidu.¹ Aktuálně jsou postupně publikovány výsledky programu PIONEER REAL, který na něj navázal jako IV. fáze klinického zkoušení. PIONEER REAL je souborem 13 neinterventních studií v různých zemích, které mají za cíl doplnit poznatky z randomizovaných klinických studií III. fáze klinického zkoušení o data z reálné klinické praxe.

Semaglutid p.o. je v nich testován v podmínkách rutinní klinické praxe v péči o diabetiky 2. typu kteří dosud nebyli léčeni injekční antidiabetickou terapií. Dostupná jsou již data např. ze Švýcarska, Kanady, Nizozemí či Švédska. Studie PIONEER REAL UK (NCT04862923)², publikovaná v letošním roce, přinesla data z 32 center ve Velké Británii. Realizována byla v letech 2021 až 2023.³

Jednalo se o 33–34týdenní neinterventní prospektivní jednoramennou studii IV. fáze klinického zkoušení, ve které byl perorální semaglutid pacientům nasazen v souladu s lokální terapeutickou praxí na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Zařazení byli dospělí diabetici 2. typu převádění na terapii perorálním semaglutidem, kteří dosud nebyli léčeni žádnou injekčně podávanou antidiabetickou léčbou. Museli mít k dispozici výsledky vyšetření HbA_{1c} ne starší než 90 dní před nasazením této terapie. Titrace dávky semaglutidu byla na uvážení ošetřujícího lékaře. Za konec studijního období byla určena první návštěva, ke které došlo v období mezi 34.–44. týdnem od nasazení semaglutidu.

Za primární sledovaný cíl (endpoint) studie byla určena změna HbA_{1c} od začátku do konce studie. Mezi sekundární endpointy byly zařazeny relativní i absolutní změna tělesné hmotnosti, podíl pacientů, kteří dosáhnou HbA_{1c} pod 53 mmol/mol a řada dalších, včetně spokojenosti s terapií, měřené pomocí dotazníků (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ).³

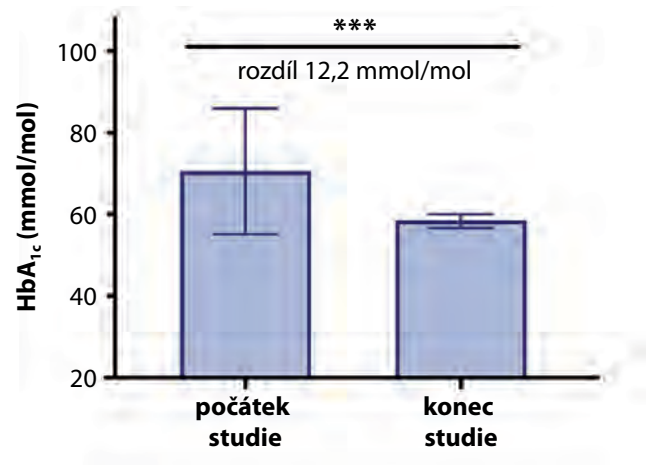
333 pacientů splnilo vstupní kritéria a byla u nich zahájena terapie perorálním semaglutidem, 299 pacientů dokončilo studii, z toho 227 na studijní medikaci (semaglutidu).

61,3 % účastníků studie byli muži. Průměrný věk pacientů byl 58,5 ± 11,94 let, 75,5 % participantů bylo obezních (BMI ≥ 30 kg/m²) s tím, že průměrný BMI byl 35,5 ± 7,96 kg/m². Pacienti měli při zařazení do studie poměrně široké rozpětí HbA_{1c}, od 53 mmol/mol až po více než 108 mmol/mol, průměrná vstupní hodnota byla 70,8 ± 15,75 mmol/mol. Trvání diabetu se mezi účastníky studie velmi lišilo a zahrnovalo škálu od méně než 1 roku po více než 10 let. Na počátku studie byl průměrný počet užívaných antidiabetik 1,6, na konci studie 2,5 (vč. p.o. semaglutidu). 65,8 % pacientů mělo v anamnéze kardiovaskulární potíže.

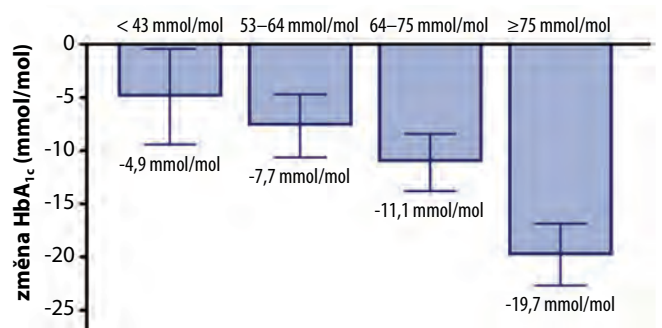
Důvodem pro nasazení semaglutidu byla nejčastěji potřeba zlepšit kontrolu glykemie (94 %), dále potřeba snížit hmotnost

(73,6 %), cílit na kardiovaskulární rizikové faktory (15,6 %), zvýšit pohodlí pacientů (9,3 %), zjednodušit terapii (3,9 %) a prevence hypoglykemie (1,2 %).

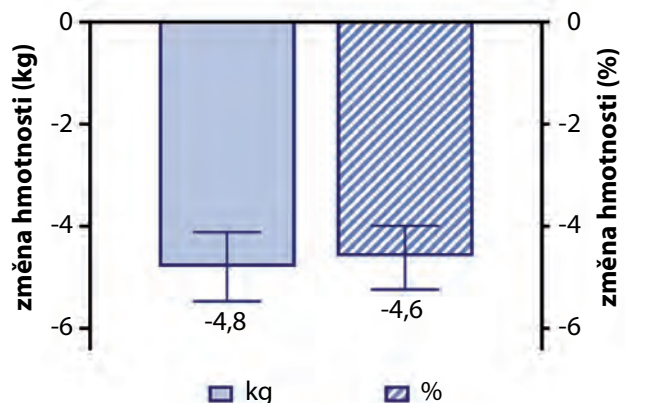
Obr. 1: Změna HbA_{1c} ve studii PIONEER REAL UK³



Obr. 2: Změna HbA_{1c} ve studii PIONEER REAL UK (dle vstupní hodnoty)³



Obr. 3: Změna tělesné hmotnosti (absolutní i relativní) ve studii PIONEER REAL UK³



Během 38 týdnů terapie došlo ke snížení HbA_{1c} o 12,2 mmol/mol (95% CI -13,87 až -10,47; p < 0,0001). 46,3 % účastníků mělo na konci studie hodnotu HbA_{1c} pod 53 mmol/mol. Analýzy ukázaly, že většího snížení HbA_{1c} dosáhli pacienti s vyšší vstupní hodnotou glykovaného hemoglobinu (viz obr. 2).

Tělesná hmotnost pacientů poklesla o 4,8 kg (95% CI -5,47 až -4,12; p < 0,0001), resp. o 4,6 % původní hmotnosti. Pokles tělesné hmotnosti byl pozorován bez ohledu na vstupní hodnotu HbA_{1c}, BMI nebo trvání diabetu.

Spokojenost s léčbou byla hodnocena pomocí dotazníku DTSQ (škála 0–36 bodů s tím, že vyšší skóre znamená vyšší spokojenost s terapií). V absolutním vyjádření narostlo skóre DTSQ o 2,0 bodu (95% CI 1,29–2,78; p < 0,0001).

Celkem bylo hlášeno 487 nežádoucích účinků u 191 účastníků (57,4 %), většinou mírné nebo středně závažné intenzity. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly gastrointestinální potíže.

Studie PIONEER REAL UK přinesla cenný pohled na účinnost a bezpečnost perorálního semaglutidu v reálné klinické praxi. Po 34–44 týdnech podávání bylo pozorováno významné zlepšení kontroly glykemie a snížení tělesné hmotnosti. Vysoká spokojenost s léčbou a bezpečný terapeutický profil podporují užití perorálně podávaného semaglutidu v širokém spektru pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

Literatura

1. Semaglutid p.o. In: Pomocník diabetologa online. (online: <https://diabetologie.kazuistiky.cz/semaglutid-p-o/>) [cit. 26. 11. 2024]
2. A research study looking at how oral semaglutide works in people with type 2 diabetes in the United Kingdom, as part of local clinical practice (PIONEER REAL). NCT04862923. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04862923?term=nct04862923&rank=1>) [cit. 26. 11. 2024]
3. Saravanan, P., Bell, H., Braae, U. C. et al. PIONEER REAL UK: A multi-centre, prospective, real-world study of once-daily oral semaglutide use in adults with type 2 diabetes. Adv Ther 41: 4266–4281, 2024.

NOVĚ ONLINE

Pomocník diabetologa

Aktuální přehled přípravků

- ✦ **charakteristika**
- ✦ **pozice v guidelines**
- ✦ **úhrada a dostupnost**
- ✦ **klinické studie**
- ✦ **kazuistiky**



www.kazuistiky.cz

Tirzepatid (Mounjaro) dostupný v ČR

Tirzepatid je duální agonista receptorů pro GLP-1 i GIP. Jedná se o antiobezitikum i antidiabetikum, indikace tohoto léčivého přípravku zahrnují jak terapii diabetes mellitus 2. typu, tak kontrolu tělesné hmotnosti.¹

Výsledky klinických studií s tirzepatidem ukázaly vysokou efektivitu tirzepatidu při snižování tělesné hmotnosti i kontrole glykemie a řadu dalších efektů. Série klinických studií SURMOUNT byla věnována antiobezitickému působení tirzepatidu, série studií SURPASS pak terapii diabetu. V rámci časopisu *Kazuistiky v diabetologii online* jsme připravili rozsáhlý tematický blok věnovaný nejen patofyziologii a působení duálních agonistů GLP-1 a GIP (zatím pouze tirzepatid je dostupný pro terapii), ale i výsledkům dosud publikovaných studií SURPASS a SURMOUNT. Tento rozsáhlý materiál je uveřejněn v rámci Tématu pro Vás pod názvem Novinky v inkretinové léčbě diabetu 2. typu.² Také v nové encyklopedii léčby diabetu *Pomocník diabetologa* jsme pro Vás připravili rozsáhlé praktické informace o tirzepatidu.³ Odkazy na tyto odborné materiály jsou otištěny pod touto zprávou.

Tirzepatid je účinnou látkou originálního přípravku Mounjaro. Výrobce léku, společnost Eli Lilly, oznámil v tiskové zprávě počátkem října letošního roku, že Mounjaro je již dostupný i v České republice.

Mounjaro byl schválen Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) 15. září 2022 pro léčbu diabetu 2. typu a v listopadu 2023 také pro léčbu obezity. V srpnu letošního roku jej

výrobce uvedl na český trh. Podle databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) je v době přípravy tohoto sdělení k dispozici tirzepatid o síle 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg a 10 mg, podle sdělení výrobce budou ještě následovat síly 12,5 mg a 15 mg. Mounjaro je dostupný v předplněném peru KwikPen, určeném pro aplikaci samotným pacientem jednou týdně.^{4,5}

Přípravek Mounjaro aktuálně není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pacient si tedy léčbu musí hradit sám. Nicméně pro předpis Mounjaro nejsou stanoveny žádná preskripční omezení a předepisovat jej mohou lékaři všech specializací.^{4,5}

Literatura

1. Mounjaro 2,5 mg injekční roztok v předplněném injekčním peru. Mounjaro 5 mg injekční roztok v předplněném injekčním peru. Mounjaro 7,5 mg injekční roztok v předplněném injekčním peru. Mounjaro 10 mg injekční roztok v předplněném injekčním peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 27. 11. 2024]
2. Novinky v inkretinové léčbě diabetu 2. typu. Kazuistiky v diabetologii online. (online: <https://diabetologie.kazuistiky.cz/tirzepatid/>) [cit. 27. 11. 2024]
3. Tirzepatid. In: *Pomocník diabetologa online*. (online: <https://diabetologie.kazuistiky.cz/tirzepatid-1/>) [cit. 27. 11. 2024]
4. SÚKL. Databáze léčivých přípravků. (online: www.sukl.cz) [cit. 27. 11. 2024]
5. Mounjaro (tirzepatid) je nyní dostupné v českých lékárnách: přináší nové možnosti v boji s nadváhou a obezitou. Tisková zpráva Eli Lilly 2. října 2024.

Tirzepatid v Pomocníku diabetologa online

<https://diabetologie.kazuistiky.cz/tirzepatid-1/>



Tirzepatid v Tématu pro Vás v rámci online verze našeho časopisu

<https://diabetologie.kazuistiky.cz/tirzepatid/>



Léčba diabetu výživou

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

V minulém příspěvku jsme se zabývali léčbou diabetu v lidovém léčitelství, především se zaměřením na doplňky stravy a byliny. Dnes se zaměříme na vybrané vitaminy a minerální látky, koření a potraviny, kterým je též přisuzován příznivý efekt.

Který z výživových směrů následovat?

Je jasné, že současný, moderní způsob stravování zdraví nepříspívá. Vysoce zpracované potraviny o značné energetické densitě a nízké nutriční hodnotě, slazené nápoje, alkohol, nepravidelnost ve stravování, přejídání nebo dodržování nevhodných diet – to všechno jsou pomyslná polínka do ohně nárůstu civilizačních onemocnění. Naše strava ztrácí své jedinečné vlastnosti – kvůli zpracování je ochuzována o vlákninu, vitaminy i minerální látky, je však bohatá na nasycené tuky, cukr a sůl. Je třeba si uvědomit, že nejíme jen s cílem získat energii, ale organismus získává z potravy i látky s antioxidačním charakterem, protizánětlivé substance apod.

Nutriční doporučení v léčbě diabetu 2. typu jsou především zaměřena na snížení energetického příjmu s cílem redukovat tělesnou hmotnost a na výživové směry poskytující dostatečný příjem vlákniny a antioxidantů z potravin rostlinného původu. Vláknina zde neslouží pouze jako prostředek napomáhající zasyčení, ale především jako důležitý faktor ovlivňující složení střevní mikrobioty. Tyto charakteristiky splňuje **vegetariánská dieta**.

Prospěšnost vegetariánské stravy je dána:

- nižším energetickým příjmem,
- nízkým obsahem saturovaných (nasycených) tuků a vyšším zastoupením polynenasycených mastných kyselin,
- vysokým obsahem mononenasycených mastných kyselin,
- minimálním příjmem transnenasycených mastných kyselin (vegetariánská strava klade důraz na konzumaci potravin v přirozeném stavu),
- nízkým glykemickým indexem,
- vysokým obsahem vlákniny,
- vysokým příjmem antioxidantů, vitaminů a minerálních látek,
- nízkým příjmem hemového a vysokým příjmem nehemového železa
- (Hemové železo, resp. koncentrace sérového feritinu pozitivně koreluje s inzulinovou rezistencí. Proto zatímco je konzumace hemového železa z červeného masa rizikovým faktorem diabetu 2. typu, příjem nehemového železa z rostlinných potravin je faktorem ochranným.),
- vysokým příjmem rostlinných bílkovin namísto bílkovin živočišného původu (Pozitivní účinek rostlinných bílkovin je dán jejich vlivem na ledviny, čímž chrání před rozvojem diabetické nefropatie



a u pacientů s již přítomným renálním onemocněním odhalují progresi nemoci.),

- vysokým příjmem rostlinných sterolů (Rostlinné steroly snižují koncentrace krevních tuků (LDL cholesterolu a triacylglycerolů) a mají pozitivní vliv na HDL cholesterol.),
- vysokým obsahem prebiotik (Prebiotika jsou selektivně fermentované součásti potravy, které vyvolávají změny ve složení a/nebo v aktivitě střevní mikrobioty ve prospěch prospěšných mikroorganismů – zejména bifidobakterií.).

Od roku 2012 je vegetariánská dieta přijata jako možný alternativní směr i Českou diabetologickou společností. Nesprávně složená vegetariánská strava však může přinášet i jistá rizika (zjednodušeně řečeno, vegetariánství neobnáší pouze vytažení plátku masa z hamburgeru), proto je důležitá komunikace s nutričním terapeutem, který sehrává klíčovou úlohu v edukačním procesu.

Vitaminy a minerální látky

V léčbě diabetes mellitus je doporučována také suplementace vybranými vitaminy a minerálními látkami.

Vitamin D

Již před více než 100 lety byl vitamin D podáván ve formě rybího tuku jako účinný prostředek prevence křivice u kojenců a malých dětí. Později bylo zjištěno, že tato jednoduchá léčba zabraňuje měknutí kostí i u dospělých. V 60. letech 20. století se poznatky o vlivu vitaminu D rozšířily a je již všeobecně známé, že vitamin D má v závislosti na typu cílové tkáně účinky neuromuskulární, imunomodulační a kardiovaskulární, využíváno je i jeho antiproliferačního a antiangiogenního vlivu. Vitamin D je také důležitým regulátorem metabolických cest spojených s diabetem 2. typu, a to především na úrovni inzulínové rezistence (působí na svalové a tukové buňky, kde snižuje inzulínovou rezistenci) a inzulínové sekrece. Tvorbu inzulínu ovlivňuje přímo (beta buňky obsahují receptory pro vitamin D) i nepřímo ovlivněním koncentrace vápníku uvnitř buněk. Z uvedeného vyplývá prospěšnost suplementace vitaminem D pro všechny, kteří vykazují nízké hladiny vitaminu D.

Vitamin C (L-askorbová kyselina)

Vitamin C je významným antioxidantem s řadou důležitých funkcí. Ve vztahu k diabetu je velmi efektivní v eliminaci rizik souvisejících se zvýšeným oxidačním stresem. Objevují se studie poukazující na skutečnost, že suplementace vitaminu C může u diabetiků snížit hyperglykémii a krevní tlak. Cesta vede přes zvýšení tvorby prostaglandinu E1, prostacyklinu, endoteliálního oxidu dusnatého a zvýšení tvorby lipoxinu, což je silný antioxidant. Přesvědčivých studií je však zatím nedostatek.

Zdrojem vitaminu C jsou šípky, paprika, křen, petržel, brambory, černý a červený rybíz, růžičková kapusta.

Vitamin A

Vitamin A je taktéž řazen mezi antioxidanty, nicméně v poslední době sílí informace i o jeho prooxidačním působení. Z tohoto důvodu není doporučována ani suplementace retinolem, ani jeho prekurzorem – β -karotenem. Významnými rostlinnými zdroji jsou špenát, brokolice, petržel, mrkev, listová zelenina.

Vitamin E

Jako vitamin E je označována skupina látek zvaných tokoferoly, z nichž nejúčinnější je α -tokoferol (zdrojem je olej obilných klíčků, rostlinné oleje, kukuřice, hrách, fazole, špenát, arašidy, sója). Tokoferoly jsou hlavními lipofilními antioxidačními látkami, které chrání nenasycené mastné kyseliny před lipoperoxidací a podílejí se na prevenci aterosklerózy snížením oxidovatelnosti LDL cholesterolu. Vitamin E je studován především jako součást „antioxidačních směsí“ spolu s vitaminem C a β -karotenem. Užívání této směsi může pravděpodobně mírně zlepšit inzulínovou rezistenci a endoteliální dysfunkci u mladých obézních osob.

Vitamin P (bioflavonoidy)

Vitamin P vykazuje příznivý vliv na pružnost a permeabilitu krevních kapilár a má významnou antioxidační účinnost. Spolu s kyselinou askorbovou je obsažen v zelenině a ovoci (rybíz, jablka, červené víno, zelený a černý čaj, aronie, borůvky, citrusové plody, cibule).

Zinek

Zinek přítomný v buňkách ostrůvků slinivky břišní je rozhodující pro syntézu, skladování a sekreci inzulínu. Nedostatek zinku a zvýšený oxidační stres mají zásadní vliv na patogenезi diabetických komplikací. Několik experimentálních studií dokumentovalo, že doplňky se zinkem mají potenciální hypoglykemický účinek u diabetiků, příznivě ovlivňují doprovodné metabolické abnormality a zmírňují sekundární komplikace vyplývající z diabetického oxidačního stresu.

Hlavními rostlinnými zdroji jsou semena dýně, pšeničné otruby a klíčky, ořechy, fazole, hrách, čočka, sója, kakao a houby.

Chrom

Doplňků stravy s obsahem chromu je k dispozici celá řada, jelikož chrom představuje esenciální prvek v metabolismu sacharidů a tuků. Nicméně jeho význam v metabolismu glukózy stoupá jen v případě jeho těžkého deficitu. Metaanalýza studií z roku 2022 ukazuje, že použití doplňků stravy obsahujících chrom může do určité míry snížit glykovaný hemoglobin u pacientů s diabetem 2. typu, ale nemá vliv na hladinu glukózy v krvi a krevních lipidů nalačno. Suplementace chromu ve formě doplňků stravy je tedy pravděpodobně zbytečná.

Bohatými zdroji chromu jsou celozrnné cereální výrobky a fazole.

Konkrétní potraviny a koření

Česnek (*Allium sativum*)

Česnek je jednou z nejoblíbenějších léčivých rostlin v tradiční medicíně. Studiemi byly potvrzeny antidiabetické, antibiotické, antifungální, antivirové a neuroprotektivní účinky. Dále může česnek bránit rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, regulovat krevní tlak, snižovat hladinu cukru a cholesterolu v krvi a odstraňovat volné radikály. Česnek obsahuje více než 200 chemických látek, včetně těkavých olejů, enzymů, vitaminů a řady dalších biologicky aktivních molekul, které stojí za jeho léčivými účinky. Hlavní složkou česneku je allicin, což je sloučenina na bázi síry.

S dostupnými klinickými důkazy se zdá, že česnek může být navržen jako doplňková možnost léčby spolu s běžnou léčbou pro pacienty s diabetickou retinopatií, ovšem je potřeba provedení více klinických studií.

Podobně lze považovat česnek i za účinný prostředek v prevenci a léčbě rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, jelikož užívání česneku může snížit krevní tlak, obvod pasu, index tělesné hmotnosti, LDL cholesterol, celkový cholesterol, triacylglyceroly a zánětlivé markery.

Zelený čaj (*Camellia sinensis*)

Zelený čaj je pravý čaj, který neprošel fermentací, a proto si v čerstvých listech uchovává více přírodních látek, jako jsou polyfenoly, kofein, theanin, aminokyseliny, čajové polysacharidy a těkavé složky. Jako silný antioxidant působí především epigalokatechin-3-O-galát (EGCG).

Zelený čaj vykazuje antioxidační, protirakovinné, hypoglykemické, antibakteriální, antivirové a neuroprotektivní účinky.

Uvedených vlastností lze využít v prevenci a léčbě hypertenze, aterosklerózy, Alzheimerovy choroby a diabetu.

Je však důležité mít na paměti, že „přirozený“ neznamená dokonale bezpečný. Přestože jsou toxické vedlejší účinky zeleného čaje relativně malé, musí být používán s opatrností v těhotenství, u dětí a u starší populace.

Acai berry (*Euterpe brazilská, kapustoň brazilská, fialové zlato, perla Amazonky, crying berries*)

Acai (čti asaí) je fialově zbarvené bobulovité ovoce palmy *Euterpe oleracea*, která hojně roste v pralesích Střední a Jižní Ameriky. Acai berry je považována za funkční potravinu pro silné antioxidační a protizánětlivé vlastnosti. Klinické studie prokázaly až trojnásobné zvýšení aktivity antioxidačních systémů (především superoxidodismutázy). V poslední době je pozornost zaměřena i na jeho antidiabetický účinek. Na zvířecích modelech bylo zjištěno, že léčba acai je schopna snížit biomarkery poškození myokardu, velikosti infarktu a apoptotického procesu.

Kurkuma (*Curcuma longa*)

Účinnou látkou v kurkumě je kurkumin, který vykazuje řadu pozoruhodných vlastností. Příkladem je jeho účinek antioxidační, protizánětlivý, protirakovinný, neuroprotektivní a antidiabetický. Na zvířecích modelech extrakt z kurkuminu zpomaluje rozvoj diabetu, zlepšuje funkce beta buněk, zabraňuje zániku beta buněk a snižuje inzulínovou rezistenci. Také významně snižuje glykémii nalačno, glykovaný hemoglobin a index tělesné hmotnosti. Antidiabetická aktivita kurkuminu je zřejmě dána jeho schopností potlačovat oxidační stres a zánětlivý proces.

Skořice

Extrakt z kůry *Cinnamomum zeylanicum* taktéž patří k tradičním přírodním léčivům. Účinnou látkou kůry skořicovníku je cinnamaldehyd. Hlavním pravděpodobným mechanismem účinku je snížení inzulínové rezistence zlepšením postreceptorové signální cesty inzulínu v kosterním svalstvu a aktivací PPAR γ nukleárních receptorů v tukové tkáni.

Zajímavé výsledky přinesla trojitě zaslepená, placebem kontrovaná randomizovaná klinická studie, v jejímž rámci dostávali pacienti dvakrát denně po dobu tří měsíců prášek z kůry skořice nebo placebo v 500mg tobolkách. Výsledky ukázaly, že skořice může zlepšit antropometrické parametry, glykemické indexy a lipidový profil pacientů s diabetem 2. typu. Tyto přínosy jsou významně výraznější u pacientů s vyšším výchozím BMI (BMI \geq 27 kg/m²).

Závěr

Přestože se zdá, že obezita a diabetes získávají nad lidstvem přesilu, je zde stále naděje. Příroda nám poskytuje celou paletu potravin, které jsou pro zdraví velkým přínosem. Jen je potřeba jí naslouchat a alespoň rámcově se řídit výživovými doporučeními. V podstatě nejde o nic složitého, stačí do svého jídelníčku

zařadit více rostlinných potravin (ovoce, zeleninu, různé druhy obilovin, luštěniny), namísto komerčně vyráběných kořenících směsí sáhnout po čerstvých bylinách a koření a přednostně vařit z čerstvých nebo minimálně nezpracovaných potravin, úspěch v podobě pevnějšího zdraví se jistě dostaví.

Literatura

1. Jahodář, L. Skořice jako andidiabetikum. *Praktické lékařství* 6: 274–275, 2006. (online: <https://farmaciepropraxi.cz/pdfs/lek/2006/06/08.pdf>)
2. Zare, R., Nadjarzadeh, A., Zarshenas, M. M. et al. Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr* 38, 2: 549–556, 2019.
3. Pivari, F., Mingione, A., Brasacchio, C., Soldati, L. Curcumin and type 2 diabetes mellitus: Prevention and treatment. *Nutrients* 11, 8: 1837, 2019.
4. Sanie-Jahromi, F., Zia, Z., Afarid, M. A review on the effect of garlic on diabetes, BDNF, and VEGF as a potential treatment for diabetic retinopathy. *Chin Med* 18, 1: 18, 2023.
5. Ojo, O. Recent advances in nutrition and diabetes. *Nutrients* 13, 5: 1573, 2021.
6. Pithová, P. Mohou potravinové doplňky pomoci v léčbě diabetes mellitus? *Interní medicína pro praxi* 14, 12: 486–488, 2012. (online: <https://interni-medicina.cz/pdfs/int/2012/12/11.pdf>)
7. Kahleová, H. et al. Vegetariánská strava v léčbě diabetu. Praha: Maxdorf, 2013.
8. Perušičová, J. et al. Diabetes mellitus a doplňky stravy – průvodce pro každodenní praxi. Praha: Maxdorf, 2013.
9. Hlavatý, P., Šrámková, P. Vitamin D – substitute pro malabsorpční operaci. *Gastroent Hepatol* 73, 6: 488–491, 2019. (online: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-gastro/2019-6-6/vitamin-d-substitute-pomalabsorpncni-operaci-118925>)
10. Vondra, K., Cirmanová, V. Vitamin D je významný hráč v bitvě proti diabetu. *Medical Tribune*, 7. 2. 2012. (online: <https://www.tribune.cz/archiv/vitamin-d-je-vyznamny-hrac-v-bitve-proti-diabetu/#>)
11. Das, U. N. Vitamin C for type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Arch Med Res* 50, 2: 11–14, 2019.
12. Mason, S. A., Parker, L., van der Pligt, P., Wadley, G. D. Vitamin C supplementation for diabetes management: A comprehensive narrative review. *Free Radic Biol Med* 194: 255–283, 2023.
13. Zhao, F., Pan, D., Wang, N. et al. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 200, 2: 516–525, 2022.
14. Fernández-Cao, J. C., Warthon-Medina, M., Moran, V. H. et al. Zinc intake and status and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 11, 5: 1027, 2019.
15. Imaizumi, V. M., Laurindo, L. F., Manzan, B. et al. Garlic: A systematic review of the effects on cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 63, 24: 6797–681, 2023.
16. Barman, S., Srinivasan, K. Diabetes and zinc dyshomeostasis: Can zinc supplementation mitigate diabetic complications? *Crit Rev Food Sci Nutr* 62, 4: 1046–1061, 2022.
17. Prugar, J. et al. Kvalita rostlinných produktů na prahu 3. tisíciletí. Praha: Výzkumný ústav pivovarský a sladařský, a. s., 2008.
18. Zhao, T., Li, C., Wang, S., Song, X. Green Tea (*Camellia sinensis*): A review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Molecules* 27, 12: 3909, 2022.
19. Wan, C., Ouyang, J., Li, M. et al. Effects of green tea polyphenol extract and epigallocatechin-3-O-gallate on diabetes mellitus and diabetic complications: Recent advances. *Crit Rev Food Sci Nutr* 64, 17: 5719–5747, 2024.
20. Marton, L. T., Pescinini-E-Salzedas, L. M., Cortes Camargo, M. E. The effects of curcumin on diabetes mellitus: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 669448, 2021.

Mimořádně příznivý efekt terapie radiojodem u pacientky s generalizovaným diferencovaným karcinomem štítné žlázy – kazuistika

Petra Němčíková^{1,2}, Vojtěch Kratochvíl², Pavel Solný², Vladimír Musil³

¹3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

²Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

³Středisko vědeckých informací, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Souhrn

V kazuistice je popsán případ 49leté pacientky, které byla v květnu 2023 provedena na hrudní chirurgii resekce ložiska v pravé plicí – histologicky verifikovaná jako metastáza folikulárního karcinomu štítné žlázy. K určení dalšího postupu a terapie byla pacientka odeslána na Oddělení nukleární medicíny. V anamnéze měla pacientka v roce 2010 st. p. pravostranné lobektomii štítné žlázy s benigní histologií. Následně v červnu 2023 podstoupila totální tyreoidektomii (TTE), která neprokázala primární tumor. Na doplněném stagingu PET/CT v červenci 2023 jsme popsali fokusy zvýšeného metabolismu FDG v jaterním parenchymu, které byly suspektní z meta procesu, následně provedenou metastazektomií na chirurgickém oddělení nebyly potvrzeny, histologicky byly prokázány adenomy. Vzhledem k použití jodové dezinfekce při operaci jsme byli nuceni odložit vyšetření v hypotyreóze o tři měsíce při podání supresní terapie levothyroxinem. Pro vysokou rizikovost nádoru jsme zvolili hypotyreózu po stimulaci rekombinantním humánním TSH (rhTSH) s následným podáním terapeutické kapsle radiojodu o aktivitě 9 121 MBq p.o. Na postterapeutickém skenu byla prokázána vícečetná ložiska meta procesu ve skeletu, jedno ložisko v mediastinu a v lůžku po TTE. Kontrolní vyšetření v hypotyreóze za šest měsíců po stimulaci rhTSH a podání 9 148 MBq NaI¹³¹ v květnu 2024 ukázalo, že došlo k metabolické regresi všech patologických ložisek ve skeletu, v mediastinu i v lůžku po TTE. Kazuistika představuje mimořádně pozitivní efekt jedné terapeutické dávky radiojodu 9 121 MBq, díky které bylo docíleno regrese metastatického procesu ve skeletu, v mediastinu a v lůžku po TTE.

Summary

Extremely favourable effect of radioiodine therapy in a patient with generalised differentiated thyroid carcinoma – case report

The case report describes a 49-year-old female patient who underwent resection of a lesion in the right lung at the thoracic surgery department in May 2023, which was confirmed to be a metastasis of follicular thyroid carcinoma. The patient was referred to the Department of Nuclear Medicine for further management and therapy. The patient had a history of right-sided thyroid lobectomy in 2010 with benign histology. She subsequently underwent a total thyroidectomy (TTE) on 6/2023, which failed to demonstrate a primary tumour. On supplementary staging PET/CT on 7/2023, we described foci of increased FDG uptake in the liver parenchyma suspicious for a meta-process, subsequently not confirmed by metastasectomy performed in the surgical department, and histologically proven adenomas. Because of the use of iodine disinfection during surgery, we were forced to postpone the hypothyroid screen-

Klíčová slova

- diferencovaný karcinom štítné žlázy
- terapie radiojodem

Keywords

- differentiated thyroid carcinoma
- radioiodine therapy

ing for 3 months, during which time levothyroxine suppression therapy was administered. Because of the high-risk tumour, we decided to treat the hypothyroidism with stimulation with recombinant human TSH (rhTSH) followed by administration of a therapeutic radioiodine capsule with an activity of 9,121 MBq p.o. The post-therapy scan showed multiple foci of meta-process in the skeleton, one focus in the mediastinum and in the thyroid bed after TTE. A follow-up examination for hypothyroidism 6 months after rhTSH stimulation and administration of 9,148 MBq NaI¹³¹ in May 2024 showed metabolic regression of all pathological foci in the skeleton, mediastinum and thyroid bed after TTE. This case report demonstrates an extremely positive effect of a single therapeutic dose of 9,121 MBq radioiodine, which resulted in the regression of the metastatic process in the skeleton, mediastinum and post-TTE site.

Úvod

Nádory štítné žlázy tvoří heterogenní skupinu tumorů různých charakteristik s širokým spektrem biologické aktivity, od těch s velmi dobrou prognózou až po velmi agresivní. Nádory štítné žlázy (benigní i maligní) vycházejí většinou z folikulárního epitelu a manifestují se jako uzle v parenchymu žlázy. Mezi zhoubnými nádory zaujímají 1–2 %, jedná se o 7. nejčastější nádor. Ženy jsou postiženy častěji než muži. Karcinom štítné žlázy patří mezi nádory s nejrychleji rostoucí incidencí, zejména v posledních 30 letech, a to i vlivem zlepšení diagnostiky a častého využívání zobrazovacích metod. Mezi rizikové faktory patří radiační zátěž (např. stavy po ozařování krku, větší výskyt je v oblastech, kde došlo k jaderným katastrofám apod.), pozitivní rodinná anamnéza, jiná onemocnění štítné žlázy, nedostatek jodu a hormonální vlivy.¹

Klasifikace nádorů

Nádory štítné žlázy patří mezi vzácné nádory, které se vyskytují u 1–2 % populace s větší převahou žen a jedná se o nejčastější nádor v endokrinologii.² Jejich incidence v posledních 30 letech stoupá celosvětově, dochází k častějším objevům mikrokarzinomů vlivem zlepšení dostupnosti zobrazovacích metod.³ Diferencovaný karcinom štítné žlázy (DTC) vychází z folikulárního epitelu, jeho nejčastější histologickou formou je papilární karcinom (téměř v 80 % případů), folikulární karcinom (15 % tyreoidálních malignit), karcinom z Hürthleho buněk (asi 3–5 % nádorů). Tyto nádory mají obecně dobrou prognózu. Nádory typicky akumulují radiojod, pokud se DTC stane radiojod refrakterním, jeho prognóza se výrazně zhoršuje.⁴

Terapie DTC

Léčba diferencovaných karcinomů je primárně chirurgická s následnou terapií radiojodem v hluboké hypotyreóze nebo po předchozí stimulaci rekombinantním lidským thyrotropinem (rhTSH), která vede v indikovaných případech ke snížení výskytu lokoregionální recidivy a zlepšuje celkové přežití. Po operaci je nutná terapie hormony štítné žlázy v supresních dávkách, jejíž délka závisí na stratifikaci rizika tumoru vstupně a také po léčbě. Doživotní suprese je nutná pouze u perzistujících nádorů či vzdálených metastáz.⁵ Nepříznivými faktory pro rozvoj diseminovaného onemocnění jsou věk nad 40 let, muž-

ské pohlaví, histologický nálezní karcinomu z Hürthleho buněk nebo lokoregionálně pokročilé onemocnění. U pacientů s metastatickým rozsevem může v průběhu nemoci dojít k rozvoji radiojod refrakterního onemocnění. Nemoc má poté agresivnější průběh, možnosti léčby jsou limitované a 10leté přežití pacientů se snižuje na 10–20 %. V těchto případech je třeba využít jiné léčebné modalit. Chemoterapie má u diferencovaných karcinomů velmi omezenou účinnost a jen okrajový význam; lze ji zvážit zejména u pacientů s rychlou progresí onemocnění, pokud nádor neakumuluje radiojod. Nejlepší odpovědi bylo dosaženo při léčbě na bázi doxorubicinu. Zevní radioterapie (RT) je indikována u tumorů neakumulujících radiojod jako adjuvantní nebo kurativní léčba (T4 tumory, postižení spádových lymfatických uzlin, neradikální resekce či kontraindikace chirurgického výkonu), popř. jako paliativní léčba vzdálených metastáz. Moderní metodou léčby pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným karcinomem rezistentním na radiojod je cílená léčba perorálními multikinázovými inhibitory – sorafenibem a lenvatinibem. Terapie sorafenibem i lenvatinibem probíhá do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.⁶

Popis případu

Případ 49leté pacientky začíná v květnu 2023, kdy jí byla zjištěna hluboká žilní trombóza v oblasti lýtky levé dolní končetiny. Na klasickém skiagramu plic bylo popsáno ložiskové zastínění v horním laloku pravé plíce. Doplněným CT vyšetřením s kontrastní látkou byla prokázána expanze v pravém plicním vrcholu, která usurovala 2. žebro. Následně v květnu 2023 byla provedena videotorakoskopie s resekci ložiska a histologickou verifikací, která prokázala metastázu folikulárního karcinomu štítné žlázy. V červnu 2023 byla doplněna totální tyreoidektomie s pravostrannou blokovanou krční disekcí, která neprokázala primární

HÜRTHLE KARL (1860–1945) – německý fyziolog a histolog. Medicínu vystudoval v Tübingenu, kde zpočátku své kariéry pracoval jako prosektor. V roce 1887 se stal asistentem R. Heidenhaina ve fyziologickém institutu ve Vratislavi, od roku 1895 byl tamtéž již mimořádným profesorem. Věnoval se problematice hemodynamiky, výzkumy vedl v problematice krevního tlaku, krevní viskozity, struktury cévních svalů a v neposlední řadě také morfologii štítné žlázy, kde popsal oxyfilní buňky, někdy známé také jako H. buňky. (zdroj informací – archiv redakce)

tumor. Následně jsme provedli staging onemocnění v červenci 2023 PET/CT bez kontrastní látky (pro předpoklad terapie radiojodem). Byla potvrzena přítomnost destrukce 2. pravého žebra dorzálně. Byla nalezena metabolicky aktivní ložiska v játrech (následně verifikována jako benigní). Byla indikována terapie radiojodem. Při plánování terapie bylo zjištěno použití nevyhovující dezinfekce a zajodování pacientky při chirurgické operaci – terapie odložena na listopad 2023 s nasazením substitučně-supresní terapie levothyroxinem. Vzhledem k rizikovitosti a rozsahu onemocnění byla pacientka přijata na lůžko Oddělení nukleární medicíny v listopadu 2023 s přípravou rekombinantním lidským TSH preparátem Thyrogen. Po stimulaci užitím rhTSH byla v krvi naměřena vysoká hodnota onkomarkeru tyreoglobulinu 182,4 µg/l, protilátky byly negativní – aTG < 1,3. Během hospitalizace bylo provedeno sonografické vyšetření krku a břicha, na krku nebyly prokázány strukturálně měřitelné zbytky tkáně štítné žlázy ani suspekce na postižení lymfatických uzlin, jaterní parenchym byl bez známek meta procesu. Potvrzeno podání plánované aktivity 9 121 MBq NaI¹³¹ p.o. Vyšetření na celotělové scintigrafii a doplněném SPECT/low dose CT trupu po terapii odhalilo vícečetná patologická ložiska zvýšené akumulace radiojodu charakteru metastáz – postižení osového skeletu (intenzivní ložiska ve skalní kosti vpravo, 2. žebro vpravo dorzálně, obratel L4, hlavice levého femuru a trochanterický masiv levého femuru). Další, méně intenzivní patologická ložiska zvýšené akumulace radiojodu byla: obratel L3, pravá polovina S1. U některých lézí byl vyjádřen strukturální korelát v podobě osteolytických ložisek (obratel L4, hlavice levého femuru a 2. žebro vpravo). Fokusy vyšší akumulace radiojodu se zobrazily v lůžku po TTE v levém plicním hilu – lymfatická uzlina. Byl proveden odhad celotělové dávky na základě celotělového měření dávkového příkonu – 1,29 Gy (nahodnocená hodnota kvůli depozici NaI¹³¹ ve větším množství ložisek). Odhad prokázal možnost eskalace podané aktivity (za předpokladu obdobné biokinetiky při příští terapii). Hospitalizace probíhala bez komplikací, po splnění radiohygienických podmínek a navrácení supresní dávky levothyroxinu do medikace byla pacientka dimitována do domácí péče.

2. hospitalizace v hypotyreóze v květnu 2024

Na základě první terapie byla připravena druhá hospitalizace v hypotyreóze ve stejném režimu v květnu 2024 s plánovanou terapeutickou aktivitou až 14 GBq NaI¹³¹ a provedením celotělové i orgánové dozimetrie. Při přijetí bylo provedeno celotělové scintigrafické vyšetření skeletu, které neprokázalo ložiska patologicky zvýšeného kostního metabolismu. Hladina tyreoglobulinu po stimulaci rhTSH byla podprahová, byla naměřena pozitivní hladina protilátek aTG 13 IU/ml. Po pečlivém zhodnocení všech dostupných poznatků byla podána terapeutická aktivita 9 148 MBq NaI¹³¹ p.o. První celotělové dozimetrické snímky nezobrazovaly žádné jednoznačné ložisko patologicky zvýšené akumulace radiojodu. Na cílených snímcích krku, celotělové scintigrafii ani na SPECT/low dose CT trupu jsme nezobrazili žádná patologická ložiska zvýšené akumulace NaI¹³¹. Ve skeletu byly v low dose CT obraze patrné osteolytické defekty v osovém skeletu bez průkazu aktivity, což značí vyhaslý meta proces.

Anamnéza

Pacientka prodělala v březnu 2023 hlubokou žilní trombózu bérceových žil levé dolní končetiny, která již byla prvním paraneoplastickým projevem. Jiné choroby neudávala. Je alergická na náplast. Z léků užívá levothyroxin po TTE. Je nekuřačka, alkohol nepije.

V rodinné anamnéze – stran onemocnění štítné žlázy negativní. Je v invalidním důchodu pro základní onemocnění, bydlí s manželem v rodinném domě.

Fyzikální vyšetření

Normotenze 125/80 mmHg, pacientka netrpěla klidovou dušností, byla bez ikteru a cyanózy, nadváha – BMI 27,6 kg/m². Orientačně neurologicky bez lateralizace. Hlava byla bez patologického nálezu. Stav po tyreoidektomii a blokové krční disekci vpravo, jizvy klidné, zhojené, plnění krčních žil bylo v normě. Srdeční akce byla pravidelná, bez šelestu, břicho palpačně nebolestivé, bez hmatné rezistence. Dolní končetiny byly s mírnými otoky perimaleolárně, lýtka měkká, palpačně nebolestivá, Homansovo znamení negativní, bez klinických známek tromboembolismu.

Biochemické nálezy při 1. hospitalizaci v hypotyreóze v listopadu 2023 (po stimulaci rhTSH):

močovina 4,0 mmol/l, kreatinin 55 µmol/l, sodík 143 mmol/l, draslík 4,64 mmol/l, chloridy 105 mmol/l, osmolalita 292 mmol/kg, bilirubin 10 µmol/l, ALT 0,19 µkat/l, AST 0,21 µkat/l, C-reaktivní protein 2,4 mg/l, TSH > 150 mU/l, tyreoglobulin 182,4 µg/l, Anti TG < 1,3 IU/ml.

Biochemické nálezy při 2. hospitalizaci v hypotyreóze v květnu 2024 (po stimulaci rhTSH):

močovina 4,3 mmol/l, kreatinin 55 µmol/l, sodík 145 mmol/l, draslík 4,33 mmol/l, chloridy 103 mmol/l, osmolalita 293 mmol/kg, bilirubin 12 µmol/l, ALT 0,46 µkat/l, AST 0,31 µkat/l, C-reaktivní protein 2,2 mg/l, TSH > 150 mU/l, tyreoglobulin < 0,1 µg/l, Anti TG 13 IU/ml.

Zobrazovací metody

18-FDG PET/CT trupu v červenci 2023.

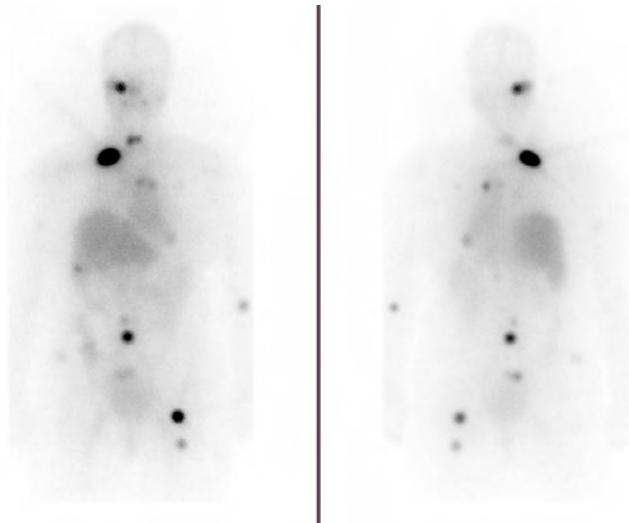
Oblast po recentním odstranění štítné žlázy a pravostranné blokové krční disekci prosáklá s okrsky vysoké akumulace FDG. Bez lymfadenopatie. Stav po resekci metastázy v horním laloku pravé plíce, v operované krajině je pruhovitě vysoká aktivita. Plíce bez metastáz. Dvě metabolicky aktivní ložiska v pravém laloku jater.

Jodová scintigrafie ověření distribuce po podání první terapie – aplikováno 9 121 MBq NaI¹³¹ per os – celotělový scan a SPECT/low dose CT hlavy a trupu – v prosinci 2023.

Na celotělových planárních snímcích se zobrazují vícečetná ložiska variabilně vysoké akumulace NaI¹³¹ (obr. 1). Na doplň-

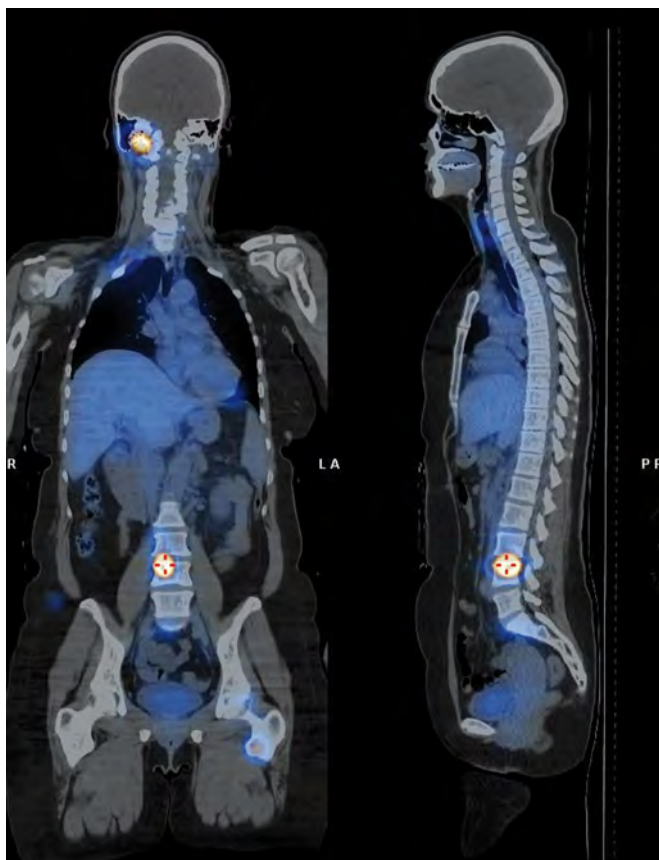
HOMANS JOHN (1877–1954) – americký chirurg. Narodil se v Bostonu a medicínu vystudoval na Harvardu. Během své kariéry pracoval v Massachusetts, Baltimoru, Londýně a Bostonu a nakonec na Yalově univerzitě. Popsal Homansovo znamení (klinický test používaný k vyšetřování hluboké flebotrombózy dolní končetiny). (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 1: Jodová scintigrafie hlavy a trupu v přední a zadní projekci po první terapeutické aplikaci radiojodu



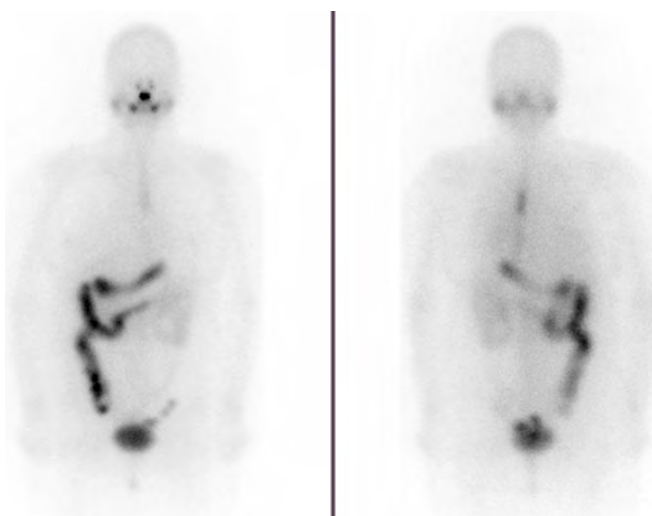
Jsou patrná ložiska zvýšené akumulace radiojodu v lůžku po odstraněné štítné žláze, dále v metastatických lézích ve skeletu lebky – skalní kost vpravo, dále 2. žebro vpravo, v páteři a v levém femuru. (Zdroj: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice)

Obr. 2: Hybridní zobrazení SPECT/low dose CT trupu po první terapeutické aplikaci radiojodu – snímek vlevo ve frontální rovině, snímek vpravo v sagitální rovině



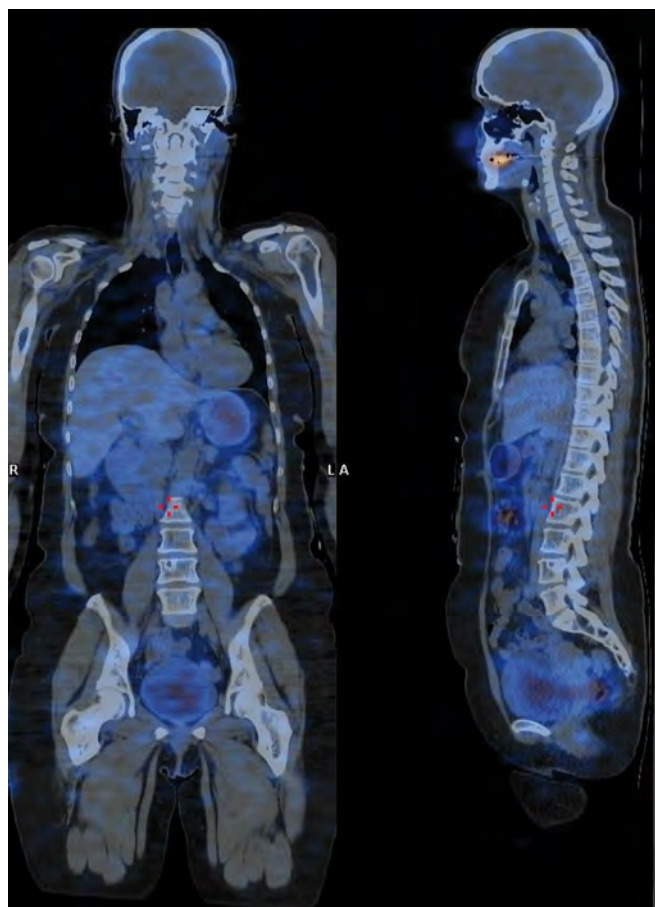
Ložiska zvýšené akumulace NaI131 ve skalní kosti vpravo, 2. žebro vpravo, obratli L4, v oblasti trochanterického masivu levého femuru. (Zdroj: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice)

Obr. 3: Jodová scintigrafie hlavy a trupu v přední a zadní projekci – kontrola s odstupem šesti měsíců po druhé terapeutické aplikaci radiojodu



Obvyklá distribuce radiojodu v GIT, bez patologických ložisek zvýšené akumulace radiojodu. (Zdroj: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice)

Obr. 4: Hybridní zobrazení SPECT/low dose CT trupu



Kontrola s odstupem šesti měsíců po druhé terapeutické aplikaci radiojodu, snímek vlevo ve frontální rovině, snímek vpravo v sagitální rovině, došlo k regresi ložisek s patologicky vysokou akumulací radiojodu. (Zdroj: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice)

ném low dose CT jsou lokalizována do skeletu: intenzivní ložisko je v kosti skalní vpravo, v 2. žebro vpravo dorzálně, v obratlovém těle L4, v hlavici levého femuru a v trochanterickém masivu levého femuru. Další, méně intenzivní ložiska jsou v obratli L3 a pravé polovině S1. U některých lézí je vyjádřen strukturální korelát v podobě osteolýzy (L4, hlavice levého femuru a 2. žebro vpravo). Fokus mírně vyšší akumulace NaI¹³¹ se zobrazuje v lůžku po TTE paratracheálně. Mírně akumulující ložisko je v levém plicním hilu – v oblasti lymfatické uzliny (obr. 2).

Jodová scintigrafie po podání druhé terapie s odstupem šesti měsíců od prvního podání radiojodu, aplikováno 9 148 MBq NaI¹³¹ per os. Celotělový sken v přední a zadní projekci (obr. 3) a SPECT/low dose CT trupu (obr. 4).

Na cílených snímcích krku, na celotělové scintigrafii ani na SPECT/low dose CT trupu neprokazujeme žádná ložiska patologicky zvýšené akumulace radiojodu. Ve skeletu jsou v low dose CT obraze stacionárně patrné vícečetné osteolytické defekty, u některých je více vyjádřený ostře ohraničený sklerotický lem.

Diskuse

Incidence diferencovaného karcinomu štítné žlázy v posledních 30 letech stoupá. Ke zvýšení záchytnosti přispívá zkvalitnění diagnostiky již běžně využívané ultrasonografie a FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsy). Využití terapeutických možností radionuklidu NaI¹³¹ v komplexní péči o pacienty snižuje pravděpodobnost pozdní recidivy a výrazně se tak podílí na dlouhodobém udržení remise onemocnění. V posledním období je diskutována indikace tyreoablační terapie u pacientů s velmi nízkým rizikem (mikrokarcinomy T1N0M0). Především u izolovaných ložisek velikosti do 1 cm již není tyreoablační terapie rutinně indikována, celkově je však potřeba vždy zhodnotit individuální rizika.⁴ Diferencované karcinomy štítné žlázy metastazují do regionálních lymfatických uzlin (především papilární karcinom), do plic či do skeletu (především folikulární karcinom). U skeletálních lézí se chirurgická exstirpace ložisek kombinovaná s terapií radiojodem ukázala jako efektivní postup zlepšující celkovou prognózu a přežití. V našem případě jsme se setkali s pacientkou, u které primárním projevem generalizovaného karcinomu štítné žlázy byla paraneoplastická

hluboká žilní trombóza, při onkoscreeningu bylo zjištěno ložisko v pravé plicí, které bylo resekováno a histologicky ověřeno jako metastáza folikulárního karcinomu štítné žlázy. Po odstranění akumulujících ložisek u naší pacientky jednou terapeutickou dávkou radiojodu došlo k poklesu nádorového markeru tyreoglobulinu až do pásma negativity.

Závěr

Kazuistika představuje mimořádně pozitivní efekt jedné terapeutické dávky radiojodu, díky které bylo docíleno regrese metastatického procesu ve skeletu, v mediastinu a v lůžku po TTE. Pacientka bude v trvalé dispenzarizaci Oddělení nukleární medicíny v pravidelných kontrolách, aby se zajistilo včasné odhalení případné recidivy onemocnění.

Podpořeno: Cooperatio 33

Literatura

1. Nováková, D., Křenek, M., Vošmiková, K., Vlček, P. Rizikové faktory vzniku karcinomu štítné žlázy. *Vnitř Lék* 61, 7–8: 655–659, 2015.
2. Vlček, P., Nováková, D., Katra, R. Karcinomy štítné žlázy: současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Vnitř Lék* 63, 9: 572–579, 2017.
3. Ahn, H. S., Kim, H. J., Kim, K. H. et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. *Thyroid* 26, 11: 1535–1540, 2016.
4. Vlček, P. Novinky v léčbě karcinomu štítné žlázy – pohled endokrinologa. *Onkologie* 14, 4: 182–186, 2020.
5. Němcíková, P., Brunerová, L. Diferencovaný karcinom štítné žlázy – možná rizika léčby, supresní léčby a adherence k současným doporučením. *Vnitř Lék* 69, 5: 312–315, 2023.
6. Jurečková, A. Karcinomy štítné žlázy z pohledu onkologa – systémová léčba. *Onkologie* 10, 4: 181–184, 2016.

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