

Toujeo pomáhá již od začátku³



- Pomozte vašim pacientům najít rovnováhu mezi snížením HbA1c a rizikem hypoglykémie¹⁻⁷
- Se stabilnějším profilem účinku až 36 hodin a flexibilitou doby podávání^{1,8}
- A se snadno použitelnými pery pro spokojenost s léčbou^{9,10}

At' mohou vaši pacienti začít co nejlépe



Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Toujeo 300 jednotek/ml SoloStar injekční roztok v předplněném peru, Toujeo 300 jednotek/ml DoubleStar injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Insulinum glarginum 300 jednotek/ml inj. roztoku. Pero SoloStar obsahuje 1,5 ml injekčního roztoku, to je 450 jednotek. Pero DoubleStar obsahuje 3 ml injekčního roztoku, to je 900 jednotek. **Indikace:** Léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání:** 1× denně kdykoli během dne, přednostně každý den vždy ve stejnou dobu. Aplikace je možná až 3 hodiny před nebo po obvyklé době podání. Dávka je určena v závislosti na potřebách pacienta. Podává se subkutánní injekcí. Doporučená počáteční denní dávka pro pacienty s diabetes mellitus 2. typu je 0,2 jednotky/kg následovaná individuální úpravou dávky. Toujeo DoubleStar předplněné pero je doporučeno pro pacienty, kteří potřebují minimálně 20 jednotek za den. **Zvláštní upozornění:** nepodávat intravenózně. Přípravek nesmí být natažen ze zásobní vložky předplněného pera SoloStar nebo DoubleStar do injekční stříkačky pro možné závažné předávkování. Před každým podáním injekce musí být vždy zkontrolován štítek inzulínu, aby nedošlo k záměně mezi přípravkem Toujeo a dalšími inzulíny. Před každým podáním injekce musí být připevněna nová sterilní jehla. Pacienti musí být také poučeni, aby jehly nepoužívali opakovaně. Převod pacienta z jiného typu nebo inzulínu jiné značky má proběhnout pod přísným lékařským dohledem. Nesmí se mísit nebo ředit s žádnými jinými inzulíny nebo přípravky. Přípravek Toujeo a inzulín glargin 100 jednotek/ml nejsou bioekvivalentní a nejsou přímo zaměnitelné. Nutná opatnost při kombinaci s pioglitazonem. **Pediatrická populace:** Přípravek Toujeo mohou používat dospívající a děti od 6 let, stejně jako dospělí pacienti. Pokud se přechází z bazálního inzulínu na přípravek Toujeo, je třeba na základě individuálního posouzení zvážit možnost snížení dávek bazálního a bolusového inzulínu, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie. Bezpečnost a účinnost přípravku Toujeo u dětí mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Toujeo není inzulínem volby pro léčbu diabetické ketoacidózy. Místo něj se v takových případech doporučuje použití humánního inzulínu typu regular podávaného intravenózně. V případě nedostatečné úpravy glykémie nebo sklonu k hyper- nebo hypoglykemickým epizodám je nezbytné zkontrolovat dodržování předepsaného léčebného režimu pacientem, místa aplikace, správnou injekční techniku a všechny ostatní relevantní faktory předtím, než je zvažována úprava dávky. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Mezi látky, které mohou zvýšit hypoglykemizující účinek a zvýšit náchylnost k hypoglykémii, patří jiné antidiabetické léčivé přípravky, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), disopyramid, fibráty, fluoxetin, inhibitory monoaminooxidázy (MAO), pentoxifylin, propoxyfen, salicyláty a sulfonamidy. Mezi látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek, patří kortikosteroidy, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, estrogeny a progestogeny, deriváty fenothiazinu, somatropin, sympatomimetika [např. epinefrin (adrenalin), salbutamol, terbutalin], thyreoidní hormony, atypická antipsychotika (např. klozapin a olanzapin) a inhibitory proteáz. Betablokátory, klonidin, soli lithia nebo alkohol mohou jak zesílit, tak i zeslabit hypoglykemizující účinek inzulínu. Pentamidin může vyvolat hypoglykémii, po které může někdy následovat hyperglykémie. **Těhotenství a kojení:** V případě klinické potřeby je možné zvážit použití přípravku během těhotenství. Není známo, zda je inzulín glargin vylučován do mateřského mléka. Nepředpokládá se po použití inzulínu glargin žádný metabolický účinek na kojeného novorozence/kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacientova schopnost koncentrace a reakce může být zhoršena následkem hypoglykémie, hyperglykémie nebo např. následkem poruchy zraku. To může představovat riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo při obsluze strojů). **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** hypoglykémie. **Časté:** reakce v místě vpichu, lipohypertrofie. **Méně časté:** lipoatrofie. **Vzácné:** alergické reakce, zhoršení zraku, retinopatie, edém. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie a kožní amyloidóza vedoucí ke zpoždění lokální absorpce inzulínu. Pravidelné střídání místa vpichu v oblasti podání může pomoci tyto reakce omezit nebo jim předjet. **Předávkování:** Předávkování inzulínem může vést k těžké a někdy dlouhodobé a život ohrožující hypoglykémii. Mírné epizody lze zvládnout perorálním podáním sacharidů, u závažnějších lze podat glukagon (i.m./s.c.) nebo glukózu (i.v.). **Balení:** 3 pera k jednorázovému použití se zásobními vložkami, které jsou uzavřeny v předplněných perech. Zásobní vložka pera SoloStar obsahuje 1,5 ml roztoku. Zásobní vložka pera DoubleStar obsahuje 3,0 ml roztoku. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2–8 °C (v chladničce). Chraňte před mrazem a před světlem. Po prvním použití může být přípravek uchováván až 6 týdnů při teplotě do 30 °C a mimo dosah přímých zdrojů tepla nebo světla. Používaná pera se nesmí uchovávat v chladničce. **Doba použitelnosti:** Toujeo SoloStar 30 měsíců, Toujeo DoubleStar 36 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/00/133/033-041. **Poslední revize textu:** 22. 11. 2023. Výdej pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podrobnější informace jsou obsaženy v SPC nebo jsou dostupné na adrese:** Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, tel.: +420 233 086 111.

Reference: 1. SPC Toujeo[®], datum revize textu 22. 11. 2023 2. Home PD, et al. *Diabetes Care* 2015;38(12):2217-2225. 3. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2018;41:2147–2154. 4. Danne T, et al. *Diabetes Care* 2020;43(7):1512–1519. 5. Riddle MC, et al. *Diabetes Care* 2014;37:2755–2762. 6. Yki-Jarvinen H, et al. *DiabetesCare* 2014;37:3235–3243. 7. Bolli GB, et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386–394. 8. Becker RHA, et al. *Diabetes Care* 2015;38(4):637–43. 9. Singh R, et al. *Eur Endocrinol* 2018;14:47–51. 10. Pohlmeier H, et al. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:263–269.

Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2201320 - 2.0 - 12/2023



časopis pro diabetology,
endokrinology, interní a praktické lékaře

Ročník 22.
Číslo 2/2024

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:
Blíží informace na www.geum.org

Elektronická verze:
www.kazuistiky.cz

Foto na titulní straně:
Shutterstock

Editorial

Karel Vízner

Kolik stojí dvě deci vína? 1

Kazuistika / Case report

Kateřina Himmelová

Ve dvou se to lépe táhne

Two are better than one 6

Anotace / Annotation

Jakub Víšek, Vladimír Blaha, Jan Maňák, Zdeněk Zadák et al.

Komplexní přístup k léčbě abdominálních katastrof 9

Kazuistika / Case report

Ivana Flanderová

Kanagliflozin – ta správná léčba pro bubeníka rockové kapely s diabetem 2. typu

Canagliflozin – the right treatment for a rock band drummer with type 2 diabetes 10

Kazuistika / Case report

Milan Kvapil

Glykovaný hemoglobin z 88 na 45 změnou diagnózy coby potvrzení Sapirovy-Whorfovy hypotézy

Glycohaemoglobin reduction from 88 to 45 by changing the diagnosis as confirmation of the Sapir-Whorf hypothesis 12

Anotace / Annotation

Martin Polák

Syndromy ve vnitřním lékařství od A do Z 15

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Finerenon v léčbě diabetického onemocnění ledvin – kardiovaskulární výsledky Závěry studie FIGARO-DKD

Finerenone in the treatment of diabetic kidney disease – cardiovascular results Results of the FIGARO-DKD study 16

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Pioglitazon – zajímavé novinky z kombinační terapie

Pioglitazone – interesting news in combination therapy 19

Anotace / Annotation

Václav Smrčka, Zdenka Musilová

Tisíc let nemocí a válek z kostnic Čech a Moravy 21

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Vildagliptin ve světle randomizovaných klinických studií

Vildagliptin in randomised clinical trials 22

Zpráva / Report

Významné rozšíření úhrady empagliflozinu

Significant extension of insurance coverage of empagliflozin 27

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Je při nasazení GLP-1RA do léčby diabetiků 2. typu výhodné využít současně měření glykemie pomocí FreeStyle Libre?

Odpověď z reálné klinické praxe

When using GLP-1RA in the treatment of type 2 diabetics, is it advantageous to simultaneously measure glycaemic levels using the FreeStyle Libre?

Answers from real clinical practice 29

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Přesnost měření senzoru glykemie Dexcom G7

Výsledky randomizované klinické studie u dospělých diabetiků 1. i 2. typu

Measurement accuracy of the Dexcom G7 glycaemic sensor

Results of a randomised clinical trial in adult patients with type 1 and type 2 diabetes 31

Seriál / Series

Karolína Hlavatá

Sladidla a jejich místo ve výživě diabetika

Sweeteners and their place in the diabetic diet 34

Kazuistika / Case report

Petra Němčíková, Ludmila Brunerová, Vladimír Musil

Diferencovaný karcinom štítné žlázy – možnosti současné terapie z pohledu nukleární medicíny

Differentiated thyroid carcinoma – possibilities of modern therapy from the point of view of nuclear medicine 39

Kapitoly z historie / Chapters from history

Josef Švejnoha

John Rollo (1755–1809) 44

Kolik stojí dvě deci vína?

Počátkem devadesátých let minulého století jsem přejížděl při jedné ze svých cest po Kavkaze z abcházského města Suchumi do Batumi na pobřeží Černého moře. Nějak jsem si to špatně naplánoval a skončil na batumském nádraží krátce po půlnoci. V Gruzii tehdy ještě panoval rozvinutý socialismus, a tak bylo nereálné v tuto noční dobu sehnat někde nocleh. Nádraží dvousttisícového města se na noc zamykalo, tak jsem skončil na lavičce před nádražím. Nebyl jsem na ní sám, dělil jsem se o ni s jedním místním muslimem, který nestihl odjet domů, do malé vsinky v horách. Naše země ho velmi zajímala a sršel zvědavostí na naše domácí poměry. Byl to prostý člověk a ne- jsem si jist, zda pochopil, že Československo není součástí Sovětského svazu, nicméně jeho zájmy směřovaly stejně především ke zcela reálným lidským potřebám – životním nákladům, dostupnosti zboží, zdravotní péči... I ptal se mne, kolik u nás stojí boty. V naší zemi v té době už naplno propukl kapitalismus. A krom nebyvalé svobody s sebou přinesl i dostatek spotřebního zboží a jeho nebyvalou různorodost. Jak odpovědět na otázku, kolik u nás stojí boty? Jak které a jak pro koho. Jeho svět byl zcela jiný než náš. Jeho rozvaha zněla zda boty jsou nebo nejsou. Naše zase, zda si je můžeme koupit. A pokud ano, tak jaké.



Nedávno mi tuto starou historii nepřímo připomněl e-mail z mého oblíbeného serveru Mojelahve.cz, ve kterém je možné procházet a přidávat hodnocení tuzemských vín. Připravili placenou platformu s nadstandardním obsahem. Měsíční vstup stanovili na 4 eura. Netroufám si hodnotit, zda je to přiměřené, nebo nikoliv, to se jistě bude lišit podle míry zájmu čtenářů a kvality obsahu. Také to není podstatné. Co mne především zarazilo, že tuto částku prezentovali jako bezvýznamnou a symbolickou, odpovídající dvěma decilitrům vína. Žiju v České Lípě a víno mám rád. Takže si ho občas dám i v restauraci k obědu či večeři. Nedalo mi to a prošel jsem ceníky místních restaurací a nenašel jsem žádnou, která by se této částce za 2 dcl vína přiblížila. Většinou je tak kolem poloviny této ceny. Čertovo kopýtko je ve skutečnosti, že autoři portálu žijí v pražských poměrech, kde i při dvojnásobné ceně se mohou domnívat, že mají vínečko takzvaně „za hubičku“. Co je v Praze zanedbatelná a symbolická částka, se v Semilech, České Lípě nebo Tatobitech počítá.

Co tím vlastně chci říci? Co je spojnicí obou příběhů? Je jím nepochopení vycházející ze zcela jiné životní reality. A právě ta životní realita, naše zakotvení a poměry, ve kterých žijeme, určuje do značné míry náš pohled na svět a také jeho chápání a hodnocení. Abychom mohli úspěšně komunikovat s někým z jiné životní reality, musíme se pokusit nahlédnout svět z jeho perspektivy. Jinak se naše vzájemná komunikace bude do větší či menší míry míjet. Platí to pro politiku, byznys, ale také pro mezilidské vztahy a v neposlední řadě i pro medicínu, prevenci nemocí a edukaci. Je dobré vědět, kolik stojí dvě deci vína pro naše pacienty, pro naše přátele či obchodní partnery. Možná, že také někdy zjistíme, že naši zdánliví nepřátelé mají jen jinou cenu za dva decilitry vína.

S přáním krásného léta

Karel Vízner
šéfredaktor

Ve dvou se to lépe táhne

Kateřina Himmelová

Hi-dent s.r.o., Diabetologie-endokrinologie Ostrava

Souhrn

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu mají své 13. komnaty, které hrají zásadní roli ve vztahu ke kompenzaci této chronické metabolické choroby. Pro diabetiky 2. typu se suboptimální glykemickou kontrolou během léčby perorálním antidiabetikem nebo GLP-1 RA doporučují ADA a EASD postupy, aby se podle potřeby přidaly také deriváty sulfonylurey nebo inzulin.¹ V současné době probíhají světem diabetologie dvě studie, které se zabývají touto problematikou, a to ověřením dat z klinické praxe – efektivnosti a účinnosti kombinací terapie GLP-1 RA a bazálního inzulinu. Jedná se o studie Restore-G²⁻⁴ a Deliver-G¹. U naší pacientky přidáním inzulinu glargin 300 U/ml k GLP-1 RA došlo nejen ke zlepšení kompenzace a prodloužení TIR (time in range), ale i ke snížení variability glykemií bez významnějších hypoglykemických epizod i přes přetrvávající nepříznivé socio-psychologické aspekty, které se negativně odrazily do well-being naší pacientky a sekundárně pak i do kompenzace diabetu.

Summary

Two are better than one

Patients with type 2 diabetes mellitus have their own skeletons in their closets which play a significant role in relation to compensating this chronic metabolic disease. For type 2 diabetics with suboptimal glycaemic control when treated with oral antidiabetics or GLP-1 RA, the ADA and EASD guidelines recommend adding sulfonylurea derivatives or insulin as required. Currently, circling the world of diabetology, there are two studies dealing with this subject, namely by verifying data from clinical practice – the effectiveness and efficiency of the combination therapy of GLP-1 RA and basal insulin. The studies are called Restore-G and Deliver-G. In our patient, the addition of insulin glargine 300 U/mL to the GLP-1 RA therapy led to improved glycaemic control and prolonged time in range as well as reduced variability of diabetes with no significant hypoglycaemic episodes, despite persistent adverse socio-psychological aspects that had a negative impact on the patient's well-being and secondarily on diabetes control.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- kombináční léčba
- inzulin

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- combined therapy
- insulin

Úvod

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu se již od stanovení diagnózy potýkají s tiše probíhajícím plíživým chronickým onemocněním. Toto metabolické onemocnění mnohdy probíhá skrytě i několik měsíců, než dojde ke klinické manifestaci, popřípadě dojde k náhodnému zhodnocení v rámci preventivních prohlídek či vyšetření z jiného důvodu. Rovněž nelze ani opomenout, že mnozí pacienti s touto diagnózou již v péči nás diabetologů dospějí do určité fáze, kdy opět dochází k progredující subkompenzaci diabetes mellitus, ať již na poli rozvolněnější diety a režimových opatření, či na poli nepříznivých vlivů pro well-being, tak jako i v rámci přidružené choroby.

V rámci našich diabetologických ambulancí se denně rozhodujeme o strategii léčby, balancujeme mezi našimi požadavky

a úhlem pohledu pacienta na své němé, bezbolestné onemocnění, které jej víceméně v určité fázi nijak neomezuje.

Ve fázi nově zjištěného diabetes mellitus dochází u velké většiny pacientů k období takzvaného klidu – k fázi zlepšení – a mnohým dostačuje monoterapie dle potřeb a splněných preskripčních a indikačních podmínek. Tento interval trvá od několika týdnů po několik měsíců, u malé skupiny pacientů i roků. Avšak u mnohých po tomto klidném období, opětovně přicházejí smíšené pocity, glykemické bouře a rozvlnění všech sledovaných parametrů.

Kazuistika

Tato kazuistika pojednává o ženě, 56 let, středního postavení, která pracuje v administrativě, je nekuřačka a abstinentska,

pohyb praktikuje nárazově, spíše chůzí a práci na zahradě a práci kolem domu. Její hmotnost je 89 kg, výška 168 cm, BMI 31,53 kg/m², TK 145/98 mmHg, TF 89/min. V péči naší ambulance je již tři roky, v úvodu byla odeslána praktickým lékařem pro dekompenzaci diabetes mellitus – HbA_{1c} 72 mmol/mol při farmakoterapii metforminem 1 000 mg tbl. p.o. 1-1-1.

V rodinné anamnéze zjištěno: matka ve 63 letech iCMP, v 67 letech recidiva iCMP, otec otce infarkt myokardu (IM) v 56 letech, bratr fibrilace síní, hyperlipoproteinemie; z osobní anamnézy: diabetes mellitus 2. typu od roku 2019, esenciální hypertenze II. stupně dle WHO, hypercholesterolemie, obezita II. stupně, chronická venózní insuficience, stp. appendektomie a operaci varixů na pravé dolní končetině (PDK); farmakoterapie: metformin 1 000 mg tbl. p.o. 1-1-1, atorvastatin 20 mg tbl. p.o. 0-0-1, perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg tbl. p.o. 1-0-0.

Vstupní laboratorní vyšetření: glykemie 12,1 mmol/l, HbA_{1c} 72 mmol/mol, celkový cholesterol 5,8 mmol/l, triacylglyceroly 1,86 mmol/l, LDL cholesterol 3,48 mmol/l, HDL cholesterol 1,01 mmol/l, urea 6,7 mmol/l, kreatinin 95 μmol/l.

Došlo k úpravě terapie, kdy místo metforminu byla nastavena léčba agonistou receptoru pro GLP-1. V prvním dvou letech došlo k výraznějšímu zlepšení a stabilizaci stavu. Laboratorní vyšetření ze 4. čtvrtletí roku 2022 byla následující: HbA_{1c} 52 mmol/mol, glykemie 7,8 mmol/l, celkový cholesterol 5,1 mmol/l, triacylglyceroly 1,54 mmol/l, LDL cholesterol 2,28 mmol/l, HDL cholesterol 1,4 mmol/l, urea 7,1 mmol/l, kreatinin 89 μmol/l. Objektivně byly zjištěny tyto údaje: hmotnost poklesla na 85 kg, výška 168 cm, BMI 29,76 kg/m², TK 130/83 mmHg, TF 78/min.

Rok 2023

Avšak v roce 2023 onemocnění diabetes mellitus progredovalo. V prvním čtvrtletí roku 2023 byl HbA_{1c} 56 mmol/mol, glykemie 9,8 mmol/l, variabilita glykemií reprezentovaná variačním koeficientem (CV) 26 %, pacientka negovala akutní infekt a sdělila, že má pohyb menší v rámci zimního období. Proběhla u ní v naší ambulanci reedukace. Ve druhém čtvrtletí roku došlo k navýšení hodnot: HbA_{1c} 60 mmol/mol, glykemie 12,8 mmol/l, CV 33 %. Byla tedy opětovně provedena reedukace včetně pohovoru s nutriční a dietní sestrou, byly ověřeny stravovací návyky (pacientka sdělila, že konzumuje více banány a má nepravdělnou stravu), novou chorobu negovala, stejně tak infekt. Pacientka byla bez průkazu syndromu diabetické nohy. S pacientkou jsem probrala možnosti změny strategie léčby, avšak pacientka změnu odmítla.

Ve třetím čtvrtletí roku byly při kontrole zjištěny tyto hodnoty: HbA_{1c} 59 mmol/mol, glykemie 13,8 mmol/l, CV 36 %. Proto byla provedena další reedukace, pacientce byl opět dodán jídelníček, který je ukázkou stravy bez dietních chyb a bez vysoké nálože sacharidů. Pacientka opětovně negovala infekt a případnou novou chorobu, sdělila, že vše je v pořádku a změnu léčby odmítá, a slíbila větší spolupráci při léčbě.

Ve čtvrtém čtvrtletí daného roku byly pacientce naměřeny tyto hodnoty: HbA_{1c} 63 mmol/mol, glykemie 12,9 mmol/l, CV 32 %. Pacientka se ke kontrole neodstavila, omluvila se z důvodu nachlazení a byla přeobjednána na leden roku 2024.

Rok 2024 – rok změn

Při kontrole v lednu 2024, kdy byly zjištěny hodnoty HbA_{1c} 61 mmol/mol, glykemie 10,9 mmol/l, CV 33 %. Pacientka přiznala starosti v rodině, trápil ji rozvod dcery, stresové období v práci a změna ve vedoucí pozici. Sdělila, že jídlo jí až večer a především to, co má „po ruce“, terapii však nevynechávala. Vzhledem k nelepšící se situaci s onemocněním diabetes mellitus pacientka souhlasila se změnou léčby. Převedla jsem ji na konvenční režim, kdy byl do terapie přidán bazální inzulin 2. generace Toujeo v dávce 10 U s.c. s aplikací ve 21:00.

V následujících měsících došlo ke zlepšení kompenzace diabetu a byly zjištěny zlepšující se hodnoty:

Únor–březen 2024: HbA_{1c} 58 mmol/mol, glykemie 9,1 mmol/l, CV 29,6 %, byla upravena terapie a inzulin Toujeo byl vytitrován na 14 U s.c.

Březen–duben 2024: HbA_{1c} 52 mmol/mol, glykemie 7,8 mmol/l, CV 26 %, terapie byla ponechána – bazální inzulin Toujeo v dávce 14 U s.c.

Duben–květen 2024: HbA_{1c} 45 mmol/mol, glykemie 6,1 mmol/l, CV 22,6 %, pacientka užívá terapii bazální inzulin Toujeo v dávce 14 U s.c.

Poslední kontrola proběhla 2. 5. 2024 a výsledkem byl tento stav: HbA_{1c} 51 mmol/mol, glykemie 5,4 mmol/l, celkový cholesterol 5,0 mmol/l, triacylglyceroly 1,5 mmol/l, LDL cholesterol 2,45 mmol/l, HDL cholesterol 1,3 mmol/l, urea 6,2 mmol/l, kreatinin 89 μmol/l. Hmotnost pacientky byla 86 kg při výšce 168 cm, BMI 30,5 kg/m², TK 128/86 mmHg, TF 78/min. V rodině u pacientky nadále přetrvává nepříznivá situace, kdy se stará o vnuka a v práci pociťuje zvýšení tlaku. O víkendech došlo ke zlepšení stravovacích návyků, konzumuje jídlo již pravidelně 3× denně.

Na přiložených obrázcích 1–4 jsou uvedeny záznamy z monitorací (zdroj: diadenik.cz).

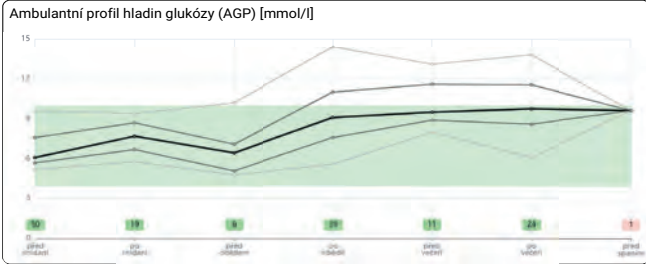
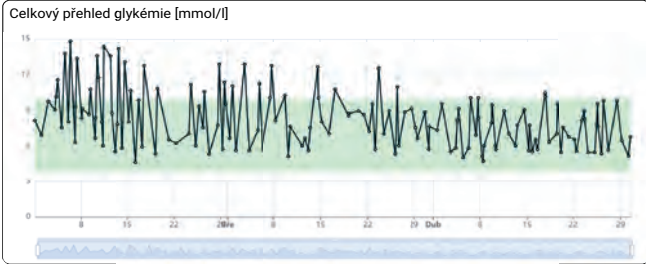
Diskuse

Studie Restore-G²⁻⁴, real world (RWE), pre-post, retrospektivní, kohortová studie hodnotila přístupy intenzifikace léčby bazálním inzulinem samotným (1BI a 2BI) či ve fixní kombinaci (FRC) po léčbě agonistou receptoru GLP-1 u diabetu 2. typu. Studie Deliver-G¹ si kladla za primární cíl určit dopad přidání analogu bazálního inzulinu glargin 300 U/ml (Gla-300) k léčbě GLP-1 RA u diabetiků 2. typu podstupujících intenzifikaci léčby. Studie Restore-G²⁻⁴ je dílčí studie, zaměřená na srovnávací analýzy účinnosti podle propensity skóre převedení na bazální inzulin 2. generace (nebo jeho přidání) vs. bazální inzulin 1. generace nebo převedení na FRC u pacientů na léčbě GLP-1 RA (± perorální antidiabetika), kteří potřebují intenzifikaci.

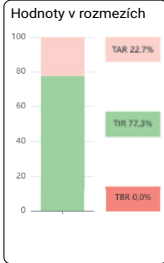
Lze konstatovat, že navzdory jasným důkazům o účinnosti GLP-1 RA nedochází u některých pacientů k trvalé kontrole glykemie, což vyžaduje intenzifikaci léčby. Pro diabetiky 2. typu se suboptimální glykemickou kontrolou během léčby perorálním antidiabetikem nebo GLP-1 RA doporučují ADA a EASD postupy, aby se podle potřeby přidaly také deriváty sulfonylurey nebo inzulin.



období 1. 2. 2024 - 1. 5. 2024



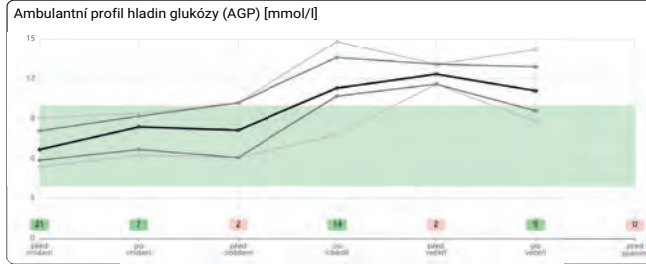
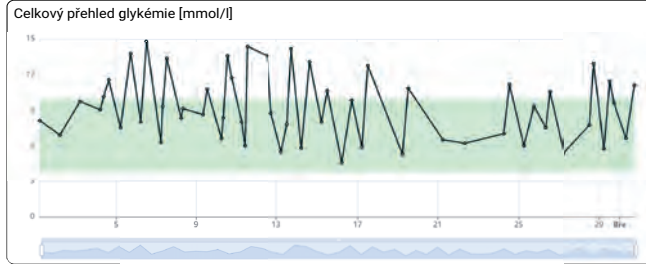
Statistika	
Počet dnů	90
Počet měření	150
Maximum	14,8 mmol/l
Minimum	4,7 mmol/l
Průměr	8,3 mmol/l
Sm. odchylka	2,4 mmol/l
Variabilita	28,8 %
eHbA1c	51,8 mmol/l



Zpráva
 Hodnocené období 1. 2. 2024 - 1. 5. 2024:
 glykémie - Time in range 77,3%, TAR 22,7%, TBR - hypoglykémie 0,0%, nejvyšší glykémie 14,8 mmol/l, nejnižší glykémie 4,7 mmol/l, denní průměr 8,3 mmol/l, glykemická variabilita 28,8%, GMI 51,8 mmol/l, SD 2,4 mmol/l
 Opakující se vzorce:
 Opakující se hypoglykémie:
 Postprandiální glykémie:
 Hodnocení:
 Dop.:



období 1. 2. 2024 - 1. 3. 2024



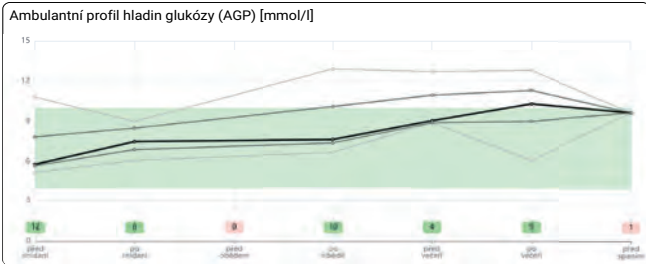
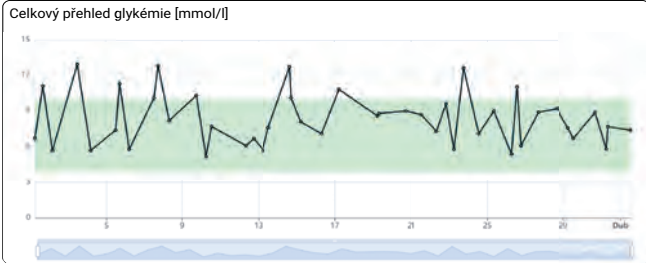
Statistika	
Počet dnů	30
Počet měření	55
Maximum	14,8 mmol/l
Minimum	4,7 mmol/l
Průměr	9,3 mmol/l
Sm. odchylka	2,7 mmol/l
Variabilita	29,6 %
eHbA1c	58,3 mmol/l



Zpráva
 Hodnocené období 1. 2. 2024 - 1. 3. 2024:
 glykémie - Time in range 63,6%, TAR 36,4%, TBR - hypoglykémie 0,0%, nejvyšší glykémie 14,8 mmol/l, nejnižší glykémie 4,7 mmol/l, denní průměr 9,3 mmol/l, glykemická variabilita 29,6%, GMI 58,3 mmol/l, SD 2,7 mmol/l
 Opakující se vzorce:
 Opakující se hypoglykémie:
 Postprandiální glykémie:
 Hodnocení:
 Dop.:



období 1. 3. 2024 - 1. 4. 2024



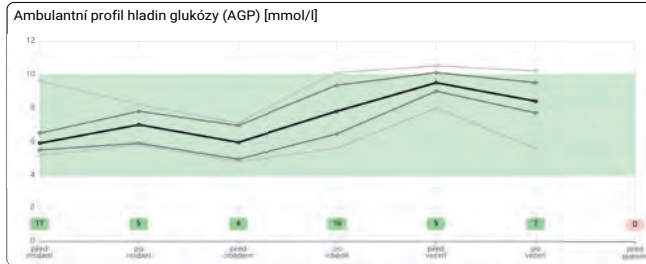
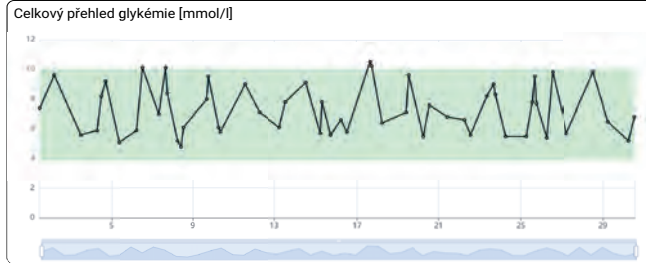
Statistika	
Počet dnů	32
Počet měření	44
Maximum	12,9 mmol/l
Minimum	5,2 mmol/l
Průměr	8,3 mmol/l
Sm. odchylka	2,2 mmol/l
Variabilita	26,0 %
eHbA1c	52,0 mmol/l



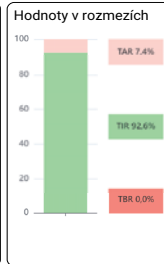
Zpráva
 Hodnocené období 1. 3. 2024 - 1. 4. 2024:
 glykémie - Time in range 75,0%, TAR 25,0%, TBR - hypoglykémie 0,0%, nejvyšší glykémie 12,9 mmol/l, nejnižší glykémie 5,2 mmol/l, denní průměr 8,3 mmol/l, glykemická variabilita 26,0%, GMI 52,0 mmol/l, SD 2,2 mmol/l
 Opakující se vzorce:
 Opakující se hypoglykémie:
 Postprandiální glykémie:
 Hodnocení:
 Dop.:



období 1. 4. 2024 - 1. 5. 2024



Statistika	
Počet dnů	30
Počet měření	54
Maximum	10,5 mmol/l
Minimum	4,8 mmol/l
Průměr	7,3 mmol/l
Sm. odchylka	1,7 mmol/l
Variabilita	22,6 %
eHbA1c	45,0 mmol/l



Zpráva
 Hodnocené období 1. 4. 2024 - 1. 5. 2024:
 glykémie - Time in range 92,6%, TAR 7,4%, TBR - hypoglykémie 0,0%, nejvyšší glykémie 10,5 mmol/l, nejnižší glykémie 4,8 mmol/l, denní průměr 7,3 mmol/l, glykemická variabilita 22,6%, GMI 45,0 mmol/l, SD 1,7 mmol/l
 Opakující se vzorce:
 Opakující se hypoglykémie:
 Postprandiální glykémie:
 Hodnocení:
 Dop.:

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že nejen naše kazuistika, ale i každodenní klinická praxe a práce s pacienty s onemocněním diabetes mellitus 2. typu, kteří mají v určitém okamžiku života indikovanou intenzifikaci terapie ve smyslu přidání bazálního inzulínu Toujeo ke stávající terapii PAD/GLP-1 RA, potvrdily data jak ze studie Deliver-G¹, tak i Restore-G²⁻⁴. Studie Deliver-G¹ potvrdila, že po přidání inzulínu glargin 300 U/ml došlo k významnému snížení průměrné hodnoty HbA_{1c} bez významnějších hypoglykemických epizod. I naše pacientka profitovala a jistě bude profitovat z konvenční léčby – GLP-1 RA a inzulínu Toujeo. Lze rovněž konstatovat, že po přidání inzulínu Toujeo⁵ došlo nejen ke zlepšení kompenzace a prodloužení TIR, ale i ke snížení variability diabetu bez významnějších hypoglykemických epizod i přes přetrvávající nepříznivé socio-psychologické aspekty, které se negativně odrazily do well-being naší pacientky a sekundárně pak i do kompenzace diabetu. Pacientka profituje z provedené změny terapie a touto změnou došlo i k posílení jednoho z pilířů well-being.

Literatura

1. Bailey, T. S., Gill, J., Jones S, M. et al. Real-world outcomes of addition of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) to glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) therapy in people with type 2 diabetes: The DELIVER-G study. *Diabetes Obes Metab* 24, 8: 1617–1622, 2022.
2. Candido, R. et al. RESTORE-G poster z: 82nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association 2022, 3.–7. 6., New Orleans, LA, US. 87-LB. B.
3. Napoli, R. et al. RESTORE-G poster z: 83rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association 2023, 23.–26. 6., San Diego, CA, US. 779-P. C.
4. Candido, R. et al. RESTORE-G poster z: 83rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association 2023, 23.–26. 6., San Diego, CA, US. 84-LB.
5. Toujeo. Souhrn údajů o přípravku. Revize ze dne: 22. 11. 2023. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_cs.pdf)

MUDR. KATEŘINA HIMMELOVÁ, MBA
Diabetologicko-endokrinologická ambulance
Hi-dent s.r.o.
Milíčova 1386/8
702 00 Ostrava
e-mail: dien@mudrhimmelova.cz

anotace

Jakub Víšek, Vladimír Blaha, Jan Maňák, Zdeněk Zadák et al.

Komplexní přístup k léčbě abdominálních katastrof



Abdominální katastrofou může být celá řada klinických situací – penetrující poranění, cévní poškození, komplikace chirurgických či endoskopických výkonů, důsledek nádoru a další stavy. V případě, že k takové situaci dojde je klíčové zvládnout komplikace tohoto stavu a úspěšně provést pacienta hospitalizací při zajištění jeho metabolických i dalších potřeb.

V rámci III. interní gerontometabolické kliniky FN v Hradci Králové, pracovišti s vysokou úrovní metabolické péče a řadou vynikajících osobností tohoto oboru, vznikla praktická monografie mapující různé aspekty (především) metabolické péče o pacienta se závažným poškozením břišní oblasti definované širokým pojmem břišní katastrofa.

Autorský tým zahrnující čtyři hlavní editory a 21 spoluautorů se v nové knize věnuje základům klinické výživy a nutriční podpory, zajištění cévních přístupů, lokální léčbě ran, antibiotické a další farmakologické terapii u pacientů s břišní katastrofou. Samostatné kapitoly jsou věnovány také biochemickým a laboratorním vyšetřením, psychologické podpoře, rehabilitaci nebo paliativní péči.

Kniha je doplněna bohatou obrazovou dokumentací a nejen z odborného, ale i z formálního hlediska je na vynikající autorské i vydavatelské úrovni. Je prakticky zaměřená, proto ji ocení jistě především lékaři v klinické praxi.

*Grada Publishing, 1. vydání, 2024, 195 x 252 mm, 208 stran. ISBN 978-80-271-5100-4
Doporučená cena 599 Kč (v e-shopu vydavatele www.grada.cz je k dispozici za zvýhodněnou cenu).*

Kanagliflozin – ta správná léčba pro bubeníka rockové kapely s diabetem 2. typu

Ivana Flanderová

Diabetologické centrum, II. interní klinika, FN Plzeň

Souhrn

V kazuistice prezentujeme dobře spolupracujícího diabetika 2. typu, který dosáhl nyní dvouleté stabilní kompenzace diabetes mellitus při léčbě kanagliflozinem v dávce 300 mg denně. Původně byl léčen monoterapií metforminem, avšak pro intoleranci metforminu bylo třeba najít jiný druh léčby. Kanagliflozin se pro něj ukázal jako ideální volba.

Summary

Canagliflozin – the right treatment for a rock band drummer with type 2 diabetes

This case report presents a diabetic with type 2 diabetes mellitus who has maintained stable diabetes control for two years now using treatment with canagliflozin. He used to be treated with the monotherapy of metformin, but he could not accept the therapy because of intolerance. Canagliflozin turned out to be an ideal solution.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- perorální antidiabetika
- kanagliflozin

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- oral antidiabetics
- canagliflozin

Úvod

Během posledních let se škála diabetologických léků nebývale rozrostla a tím umožnila široký výběr vhodného přípravku, a to včetně rozličných variant kombinací léků. To vše umožnilo ošetřujícímu lékaři najít pro pacienta léčbu ušitou na míru. Máme k dispozici nejen léky léty ověřené a bezpečné, bez výskytu neočekávaných nežádoucích účinků, ale i léky s prokázanou kardiovaskulární protektivitou. Z užívání těchto léků mohou naši pacienti dlouhodobě profitovat.

V této kazuistice popisujeme dosažení dvouleté stabilní kompenzace diabetu u dobře spolupracujícího diabetika 2. typu.

Kazuistika

Pacient, dnes 46letý muž, povoláním automechanik, je v péči naší diabetologické ambulance od dubna 2016. V době, kdy jsme ho přijali do péče, mu bylo 41 let a měl nově diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu. Vstupně vážil 101 kg při výšce 178 cm (BMI 31,9 kg/m²), glykovaný hemoglobin 67 mmol/mol, glykemie nalačno 9,1 mmol/l, TK 140/90 mmHg, hladina C-peptidu byla uspokojivá, jaterní testy a renální funkce v normě. Již rok se léčil s arteriální hypertenzí, užíval kandesartan v dávce 4 mg denně. Vstupní distální tlaky byly v normě, nepotvrdila se tedy diagnóza ischemické choroby tepen dolních končetin. Neurologické vyšetření neprokázalo přítomnost diabetické polyneuropatie. Oční vyšetření bylo bez průkazu diabetické retinopatie.

Zahájili jsme léčbu metforminem ve vstupní dávce 500 mg 1-0-1. Bohužel tuto léčbu pacient netoleroval pro diskrétní dyspeptické potíže dolního typu, které ho však hendikepovaly při práci (zvýšená flatulence a občasné nutkavé průjmy).

Po domluvě s pacientem jsme zahájili léčbu kanagliflozinem 100 mg jednou tabletou denně.

Při první kontrole po nasazení kanagliflozinu v září 2016 byla hladina HbA_{1c} 59 mmol/mol, glykemie nalačno 7,8 mmol/l, hmotnost 97 kg, BMI 30,7 kg/m², TK 140/80 mmHg. Pacient aktivně změnil svůj jídelníček, zařadil daleko vyšší příjem zeleniny než dříve. Léčba kanagliflozinem pacientovi vyhovovala, nepocítoval žádné nežádoucí účinky, nestěžoval si na nežádoucí změnu hodnoty krevního tlaku. Byl velmi spokojený s postupným poklesem doma měřených glykemií. Příjemně ho překvapilo, že dochází i k rychlejší redukci hmotnosti, o kterou již dříve neúspěšně usiloval. Rovněž radostně hlásil, že se cítí méně unavený a více se zapojil do své oblíbené volnočasové aktivity. Jeho koníčkem je venkovská rocková kapela, ve které hraje jako bubeník již roky.

Při další kontrole v prosinci 2016 byla hodnota glykovaného hemoglobinu 56 mmol/mol, což jsme hodnotili jako úspěšné zlepšení kompenzace, leč stále nedostatečné. Glykemie nalačno byla 7,4 mmol/l, hmotnost 97 kg, BMI 30,7 kg/m², TK 140/80 mmHg. Pacient ještě doufal, že změnou dietního režimu a zvýšením fyzické aktivity bude schopen zlepšit kompenzaci diabetu, což se mu povedlo jen mírně.

V dubnu 2017 měl glykovaný hemoglobin 54 mmol/mol, glykemie nalačno 7,2 mmol/l, hmotnost 96 kg, BMI 30,4 kg/m², TK 140/80 mmHg.

Tab. č. 1: Vývoj hmotnosti, krevního tlaku a metabolické kompenzace pacienta

	Hmotnost (kg)	TK (mmHg)	HbA _{1c} (mmol/mol)
Kontrola duben 2016	101	140/90	67
Kontrola září 2016	97	140/80	59
Kontrola prosinec 2016	97	140/80	56
Kontrola duben 2017	96	140/80	54
Kontrola září 2019	96	140/80	59
Kontrola leden 2020	93	140/80	50
Kontrola duben 2021	89	140/80	47

Po domluvě s pacientem jsme při kontrole v říjnu 2019 konstatovali, že došlo ke zhoršení kompenzace diabetes mellitus, neboť glykovaný hemoglobin byl 59 mmol/mol a glykemie nalačno 8,0 mmol/l, hmotnost a hodnota krevního tlaku byly beze změny. Proto jsme se rozhodli vyzkoušet vyšší denní dávku kanagliflozinu, a to 300 mg. Při této léčbě pacient nepopisoval žádné nežádoucí účinky. Došlo k postupnému snížení glykovaného hemoglobinu až do hladiny 50 mmol/mol, glykemie nalačno 6,5 mmol/l, což jsme konstatovali v lednu 2020. Hmotnost byla 93 kg, BMI 29,4 kg/m² a TK 140/80 mmHg.

Efekt terapie kanagliflozinem je shrnut v tabulce č. 1. Pro přehlednost vybíráme hodnoty z jedné vybrané kontroly v uvedeném roce. Při kontrole v dubnu 2021 byl HbA_{1c} 47 mmol/mol, glykemie nalačno 5,9 mmol/l, hmotnost 89 kg, BMI 28,2 kg/m², TK 140/80 mmHg a renální a jaterní funkce byly nadále v normě. Rovněž kontrolní oční vyšetření neprokázalo vznik diabetické retinopatie. Distální tlaky na dolních končetinách jsou nadále v normě, bez průkazu vzniku ischemické choroby tepen dolních končetin.

Po celou dobu léčby kanagliflozinem si pacient nestěžoval na žádné nepříjemné důsledky léčby, je s touto léčbou maximálně spokojený. Zejména oceňuje jednoduchost léčby (zvláště perorální aplikaci) a snížení a dlouhodobou stabilizaci hodnot glykemií. Jako přínos hodnotí dosažení dobré kontroly své nemoci při minimálním počtu tablet denně. Co však vidí jako nejdůležitější, je bezpečnost léčby, tedy nízké riziko hypoglykemií. To vše mu umožňuje nadále věnovat se nejen svému povolání, kterým živí svou rodinu, ale i svému koníčku, aktivně hrát v rockové kapele.

Svoje pozitivní hodnocení stávající léčby ohodnotil slovy: „Je to super, můžu jet dál na plný plyn.“

Diskuse

Po rozhodnutí o nutnosti změny léčby jsme zvažovali více variant. Hledali jsme především bezpečnou léčbu, která neohrožuje pacienta rizikem hypoglykemií. Léčbu inzulinem jsme nevybrali vzhledem k tomu, že jsme požadovali kromě účinného snížení glykemie i vyhnutí se riziku hypoglykemie a nárůstu hmotnosti. Rovněž jsme respektovali přání pacienta vyhnout

se injekční formě aplikace, proto jsme upřednostnili perorální formu. Deriváty sulfonylurey jsme vzhledem k riziku hypoglykemií a nárůstu hmotnosti z volby vyloučili. Z důvodu injekční aplikace v rámci respektování priorit pacienta jsme do volby nezahrnuli GLP-1 agonisty. Vzhledem k věku pacienta a jeho nadváze jsme nezvolili léčbu gliptinem. Vybrali jsme gliflozin, který přináší kromě kontroly glykemie i další benefity pro pacienta, a to redukci nadváhy a zejména kardiovaskulární protektivitu.

Závěr

V této kazuistice jsem použila příklad dobře spolupracujícího diabetika 2. typu, který je schopen dodržovat dietní režim, přiměřenou pohybovou aktivitu, má snahu redukovat nadváhu a pravidelně užívat léky. Je to pacient, který chce pokračovat ve svém aktivním životě, proto potřebuje účinnou a bezpečnou léčbu. Takovou se pro něj ukázala léčba kanagliflozinem, která mu umožňuje dosáhnout uspokojivé kompenzace diabetes mellitus při nízkém riziku hypoglykemií, oddaluje vznik orgánových komplikací diabetu, přináší kardiovaskulární protektivitu, a to při užívání pouze jedné tablety denně. Pacient je s touto volbou léčby plně spokojen.

Literatura

1. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2012.
2. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. (online: www.diab.cz)
3. Kvapil, M. Diabetologie 2016. Praha: Triton, 2016.

MUDR. IVANA FLANDEROVÁ
Diabetologické centrum, II. interní klinika FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13
301 00 Plzeň
e-mail: flaiv@email.cz

Glykovaný hemoglobin z 88 na 45 změnou diagnózy coby potvrzení Sapirovy–Whorfovy hypotézy

Milan Kvapil

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

Souhrn

Pacient byl dlouhou veden a léčen pod diagnózou diabetes mellitus 2. typu. Laboratorní hodnoty potvrzovaly společně s přítomnou arteriální hypertenzí diagnostická kritéria syndromu inzulinové rezistence. Tato kombinace vyústila v mnohočetné závažné specifické i nespecifické komplikace diabetu. Jistá liknavost pacienta vedla ke zpomalení diagnostického procesu, nicméně průkaz významného poklesu sekrece inzulinu a přítomnost protilátek antiGAD vedly k překvalifikování diagnózy na LADA s možností využití moderní a bezpečné intervence inzulinovou pumpou MiniMed 780G, propojenou v okruhu se senzorem. Výsledek byl velmi pozitivní stran zlepšení kompenzace diabetu, během dvou měsíců se glykovaný hemoglobin snížil z 88 na 45 mmol/mol bez komplikací. Předkládaná kazuistika upozorňuje na potřebu neustále přehodnocovat „diagnózu“ typu diabetu s cílem optimalizovat terapii.

Summary

Glycohaemoglobin reduction from 88 to 45 by changing the diagnosis as confirmation of the Sapir-Whorf hypothesis

The patient was managed and treated for a long time under the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. Laboratory values, together with the presence of arterial hypertension, confirmed the diagnostic criteria of insulin resistance syndrome. This combination has resulted in multiple severe specific and non-specific complications of diabetes. A certain idleness of the patient led to a slowdown of the diagnostic process. However, evidence of a significant decrease in insulin secretion and the presence of anti-GAD antibodies led to reclassification of the diagnosis to LADA with the possibility of using a modern and safe intervention with a MiniMed 780G insulin pump connected in a circuit with a sensor. The result was very positive in terms of improvement in diabetes control, glycohaemoglobin decreased from 88 to 45 mmol/mol within 2 months without complications. The presented case report draws attention to the need to constantly reassess the diagnosis of the type of diabetes in order to optimize the therapy.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- LADA diabetes
- MiniMed 780G

Keywords

- diabetes mellitus
- LADA diabetes
- MiniMed 780G

Úvod

Zavedené diagnostické dělení hyperglykemie je velmi hrubé, nepostihuje nuance patofyziologie. Aktuálně používané diagnostické jednotky spíše než aby identifikovaly pestrou škálu stavů, které zapříčiňují hyperglykémii a které by tak mohly definovat optimální intervence, ostře vymezují hranice našeho uvažování. Toto ohraničení pak zužuje náš jinak jistě komplexní pohled na léčbu. Protože naprostá většina odchylek způsobujících hyperglykémii má genetický podklad, bylo možno předpokládat, že mezi nemocnými, kteří ztratí schopnost secernovat inzulin z důvodu agresivní ataky autoimunity, se jistě budou vyskytovat ti, kteří nosí genetické předpoklady pro rozvoj syn-

dromu inzulinové rezistence. Přesto se pozornost k této kombinaci diagnóz upřela až v posledních letech.¹ Dlouhou dobu jako by nikdo neviděl, že i u pacientů s diabetem 1. typu lze najít typické rysy metabolického syndromu.

Pozvolna však nazrává čas ke změně rozdělení nozologické jednotky diabetes mellitus 1. a 2. typu na řadu dalších diagnóz. Objevují se různé návrhy. Ačkoli je potřeba nového diagnostického schématu pro stavy spojené s hyperglykemií zřejmá, není jasné, jak to udělat. A co hlavně – brzy se tak nestane. Jeden z nejzajímavějších návrhů byl publikován poměrně nedávno.² Východiskem by mohlo být rozdělení podle sekrece inzulinu. Všechny stavy, které v současnosti zahrnujeme pod diagnózy diabetes 1. a 2. typu vlastně tvoří jakési kontinuum od „hyper-

sekrece“ až po nulovou sekreci inzulínu. Účelné se mi zdá proto, že implikuje profil antidiabetické terapie, která může být pro daného pacienta vhodná. Jinou cestou se vydává postulování „klastřů“, postavených na sdružené symptomatologii a charakterizujících subtypy diabetu, se kterými se váže různý stupeň rizika komplikací a také vhodnost různé terapie.³

Co bude jistě v praxi reálného světa velkou překážkou pro zavedení tohoto přístupu, je kontrast mezi setrvačností lidského myšlení (která spoří čas a energii) a nutností neustále přehodnocovat diagnostickou specifikaci. Diabetes mellitus je onemocnění, jehož nejdůležitějším rysem je dynamický vývoj (a to ještě s různou rychlostí změny v čase), a to hnedle po hyperglykemii.

Předkládaná kazuistika upozorňuje právě na potřebu neustále přehodnocovat „diagnózu“ typu diabetu s cílem optimalizovat terapii.

Kazuistika

Patrně hlavní osobnostní charakteristikou pacienta narozeného v roce 1958 je nestálost ve výběru pracoviště, do jehož péče se svěřuje. Střídavě tak podstoupil diagnosticko-terapeutický proces na Slovensku a v jedné z fakultních nemocnic v Praze. Po celou dobu byl veden pod diagnózou diabetes mellitus 2. typu.

S pestrou škálou výkonů v anamnéze (amputace palce pravé dolní končetiny, koronarografie s nedohledatelným výsledkem intervence) byl v roce 2021 přijat na Interní kliniku 2. LF UK a FN Motol pro dekompenzaci diabetu při osteomyelitidě, lokalizované v pahýlu po amputaci. Hospitalizace byla prvním kontaktem s FN Motol. Při přijetí byla tělesná výška 187 cm, tělesná hmotnost 82 kg, krevní tlak 140/82 mmHg. K první hospitalizaci na pracovištích FN Motol přišel již s kombinovanou terapií perorálních antidiabetik (metformin 1 000 mg) a inzulínu. Bolusy třikrát denně (Actrapid HM) a NPH na noc (Insulatard HM). Přijat s glykovaným hemoglobinem 98 mmol/mol, lipidovým profilem odpovídajícím typické diabetické dyslipidemii i přes kombinovanou terapii fenofibrátem a atorvastatinem (triacylglyceroly 3,51 mmol/l a HDL cholesterol 0,51 mmol/l). Za hospitalizace nepotvrzena přítomnost diabetické nefropatie, proti tomu diagnostikována těžká forma periferní symetrické distální polyneuropatie dolních končetin. Zřetelným ve vztahu k dalšímu vývoji je echokardiografický nálezy v mezích fyziologické variace (ejekční frakce (EF) 60 %, nehypertrofická levá komora srdeční (LKS) bez poruch kinetiky). Provedena angiografie s nálezy odpovídajícími aterosklerotickému postižení tepen dolních končetin, intervence však nebyla indikována. NPH inzulín nahrazen analogem glargin. Po vyšetření a nastavení dlouhodobé terapie byl propuštěn k další péči v podiatrické ambulanci, kam se sporadicky dostával. Projevil však zájem o sledování v diabetologické ambulanci Geriatrické interní kliniky 2. LF UK a FN Motol, kde byl při prvním kontaktu navržen další plán postupu, ke kterému však nedošlo, jelikož se pacient opět delší dobu neohlásil.

Po téměř roční odmlce (červen 2022) přišel ke kontrole s již zhojeným defektem. Celkově se cítil v pořádku, zlepšila se i kompenzace diabetu (glykovaný hemoglobin 73 mmol/mol). Sekrece inzulínu byla významně snížena, ale ještě zachovalá

(C-peptid 326,3 pmol/l), což bylo varovným příznakem při záchytu positivity antiGAD protilátek. K doplnění vyšetření a přehodnocení diagnózy a terapie byl pozván ve standardní době, nicméně se přihlásil až v září 2023. V této době byl glykovaný hemoglobin 89 mmol/mol, současně se sekrece inzulínu dále snižovala (C-peptid 166,5 pmol/l). S pacientem byla v rámci edukačního pohovoru celá situace probrána, byla navržena hospitalizace k nastavení na režim terapie inzulínovou pumpou. Současně progresivní úbytek sekrece inzulínu při opakovaně potvrzené pozitivitě protilátek antiGAD opravňoval k přehodnocení diagnózy na LADA.

Hospitalizace na Geriatrické interní klinice 2. LF UK a FN Motol proběhla v říjnu 2023. Při přijetí výška 188 cm, tělesná hmotnost 87 kg, krevní tlak 167/93 mmHg, glykovaný hemoglobin 88 mmol/mol, eGFR 1,63 ml/s, GFR cystatinu C 1,15 ml/s, TG 3,93 mmol/l, LDL cholesterol 1,94 mmol/l, HDL cholesterol 0,72 mmol/l, TSH 0,0985 mIU/l, poměr albumin/kreatinin 5,06 mg/mmol, NT-proBNP 132,9 ng/l. Echokardiografie: EF 50 %, difúzní hypokineze hypertrofické LKS. Pacient převeden na systém inzulínové pumpy MiniMed 780G, propojený se senzorem. Podrobně a opakovaně edukován. Po prvních třech dnech, provázených velkou variabilitou glykemií, se pacient se systémem sžil a při propuštění byly již glykemické profily velmi vyrovnané. Doplněno vyšetření očního pozadí s nálezem prosté neproliferativní diabetické retinopatie (bez progresu).

Po propuštění dále sledován zasíláním přehledů ze senzoru. V lednu 2024 se dostavil k osobní kontrole. Subjektivně zlepšen, objektivně stav bez recentních klinických patologií. Nezaznamenal žádné hypoglykemie. Glykovaný hemoglobin 47 mmol/mol, C-peptid 86,1 pmol/l.

Souhrn průběhu onemocnění a diagnostický závěr

Souhrn: Pacient byl dlouhou dobu veden a léčen pod diagnózou diabetes mellitus 2. typu. Laboratorní hodnoty potvrzovaly společně s přítomnou arteriální hypertenzí diagnostická kritéria syndromu inzulínové rezistence. Tato kombinace vyústila v mnohočetné závažné specifické i nespecifické komplikace diabetu. Jistá liknavost pacienta vedla ke zpomalení diagnostického procesu, nicméně průkaz významného poklesu sekrece inzulínu a přítomnost protilátek antiGAD vedly k překvalifikování diagnózy na LADA s možností využití moderní a bezpečné intervence inzulínovou pumpou, propojenou v okruhu se senzorem. Výsledek byl velmi pozitivní stran zlepšení kompenzace diabetu. Pacient se vyhnul možným komplikacím, které by mohly tento manévř provázet (manifestace srdečního selhání, progresu diabetické retinopatie, těžké hypoglykemie).

Hlavní diagnózy: Diabetes mellitus typu LADA s komplikacemi (diabetická neuropatie, retinopatie, nefropatie, ICHDK, ICHS, diabetická kardiomyopatie, HFpEF). Metabolický syndrom (diabetická dyslipidemie, hypercholesterolemie, arteriální hypertenze, hyperglykemie). Hypertenze esenciální s již orgánovými změnami (hypertrofie LKS).

Terapeutický plán: Pokus o pravidelné ambulantní kontroly, nasazení plně indikovaného gliflozinu (subklinická manifestace diabetické kardiomyopatie se srdečním selháváním, pozitivní albuminurie), následně úprava terapie hypertenze s cílovými hodnotami systolického tlaku okolo 120–125 mmHg, amplifikace hypolipidemické terapie, při nedostatečném efektu převedení na rosuvastatin s ezetimibem, k úvaze PCSK9i.

Diskuse

Benjamin Lee Whorf byl víceméně samouk.⁴ Všiml si, když ve svém povolání řešil pojistné události, že v řadě případů je příčinou neopatrnost pracovníků, protože automaticky vycházejí z představ, které jsou implikovány použitými slovy, a to i když vůbec neodpovídají realitě. Často citovaný je příklad dělníků, kteří byli zraněni výbuchem sudu plného benzínových výparů, protože byl označen jako prázdný, takže se nebáli použití otevřeného ohně (prázdným myšleno ale bez benzínu, ne „bezpečný“). Mnoho pak bylo sepsáno o indiánském kmenu Hopi, který věřil, že slova utvářejí realitu. Vědci také následně s údivem zjistili, že někteří domorodci v Africe a v Oceánii nerozeznají modrou barvu, což se vysvětlovalo tím, že nemají pro tuto barvu pojmenování. Pro tyto domorodce tak modrá barva neexistuje. A údajně pro modrou barvu neměli pojmenování ani staří Řekové, neboť měli mnoho slov pro odstíny modré podle různých barev moře, nepotřebovali proto univerzální pojem „modrý“. Navíc neměli k dispozici sytě modrou barvu ke zdobení. Tedy: v Oceánii i ve světě Řeků modrá barva neexistovala. Jak to že ji nyní vidíme?

Téma kontrastu možnosti ovládnutí reality skrze jazyk rezonuje zejména akademickým prostředím (viz *Neuromancer* od W. Gibsona, 1984, česky 1992). Když budete mít chvíli čas a náladu na zamyšlení, vnořením do informací, které nenápadně prolínají pěnu dní, postřehnete, že teze o možnosti proměnit a ovládnout naši realitu slovy, jejichž význam je aktivně pozměněn, je spodním proudem dění v anglosaském světě současnosti. Pro bližší pochopení všech souvislostí doporučuji film *Příchozí* (režie Denis Villeneuve, 2016).

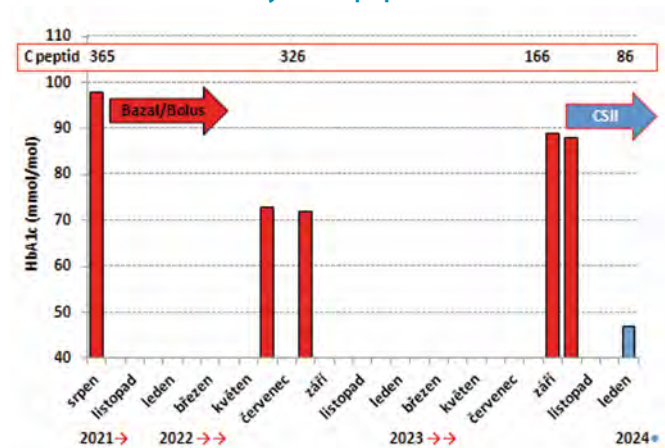
V tomto duchu vnímám vývoj nemoci, resp. terapii nemoci u popsaného případu. Na počátku byla stanovena diagnóza diabetu 2. typu, čemuž odpovídá věk, přítomnost typických symptomů inzulinové rezistence i arteriální hypertenze. Nízká adherence k léčbě a více pracovišť, která pečovala o nemocného, snižovaly pravděpodobnost přehodnocení stavu a minimalizovaly pravděpodobnost, že si někdo položí otázku – proč vlastně u poměrně inteligentního pacienta nefunguje režim bazál/bolus? Je to jenom jeho nespolupráce? Z druhé strany pak nutno zdůraznit i vliv omezení pro současnou léčbu – zdravotní pojištění nehradí systém u pacientů s diabetem 2. typu. Všechny implikace se pohybovaly v hranicích běžného uvažování, směřujícího k diagnóze – je to diabetik „dvojka“. Diagnóza diabetes mellitus 2. typu totiž vymezuje hranice našeho běžného, smysluplného a racionálně zjednodušeného uvažování o důležitých aspektech nemoci, přeskok k diabetu 1. typu (když po celou známou historii již seniorního pacienta je veden jistě zprvu oprávněně jako pacient s diabetem 2. typu) je výkon kro-

mobyčejně náročný. Proto jsem použil průměr k Sapirově-Whorfově hypotéze. Popis diagnózy slovy měnil v naší mysli skutečnost – z diabetika 1. typu udělal na dlouhou dobu diabetika typu 2.

Výsledek léčby byl překvapením i pro mne, a to zejména se znalostí obtíží, které provázely léčbu první dny. Poděkování patří i výrobci, který zapůjčil model MiniMed 780G bez toho, že byl schválen revizním lékařem – nejistota, zdali pacientovi více neublížíme, než pomůžeme, se odrazila jednak v podmínce vše provést za hospitalizace, jednak i v návrhu 4–6týdenní fáze „na zkoušku“. Limitem technologie v tomto případě byla nemožnost nastavit cílové rozmezí glykemie na vyšší hodnoty, což by bylo ideální z hlediska bezpečnosti u nemocného, dlouhodobě adaptovaného na glykemie okolo 14–15 mmol/l s vysokou variabilitou. Právě obava z hypoglykemií byla důvodem oddálení nasazení plně indikovaného gliflozinu (úvodní dny na inzulinové pumpě nedávaly jistotu, že se podaří eliminovat riziko hypoglykemie).

Změnit kritéria a navrhnout nové diagnostické schéma, jak zmiňuji v úvodním odstavci, nebude jednoduché, jestli se vůbec uskuteční. Před časem jsem se nad tímto problémem zamýšlel a dovolím si k odlehčení složité situace citovat ze svého textu: „Návrh nové, na β -buňku centrované diagnostiky, nebude jednoduché zavést do praxe. Protože máme medicínu založenou na důkazech, musely by se provést klinické studie, které by hodnotily účinnost antidiabetik u nových podskupin diabetu. Nejen že je nikdo nezaplátí, ale hlavně je nikdo neprovede. Považte, vznikne třeba diagnóza „hyperglykemie spojená se subnormální sekrecí inzulinu“. U těchto nemocných nebude mocí účinkovat léčba inzulinovými sekretagogy. Což by asi nikomu moc nevařilo, ale taková skupina pacientů s diagnózou „diabetes s hyperglykemií potencovanou nespoluprací pacienta“ by jistě byla ostrakizována spolky pro zachování politické korektnosti. Myslím si, že k rozdělení na podskupiny diabetu nedojde tak brzo. Do vývoje nových antidiabetik se investuje zejména proto, že existuje ohromný potenciál pacientů, kteří je mohou užívat (a platit). Tento názor podporuje zejména skutečnost, že nám přibývají hlavně antidiabetika pro léčbu diabetu 2. typu. Kdybychom místo této diagnózy měli třeba 20 jiných, potenciál ná-

Obr. 1: Přehled známých hodnot glykovaného hemoglobinu časově korelovaných s C-peptidem



vratnosti investic do nových antidiabetik bude nejméně 20x menší. Méně pacientů na jedné straně a nutnost prověřit antidiabetikum u více diagnostických skupin na straně druhé. Pacienti s diabetem 2. typu jsou heterogenní skupina, liší se prakticky vším. Volání po individualizované terapii nutně zůstává oslyšeno. A zůstane zřejmě ještě dlouho. Protože jestliže nejsou zvláštní diagnózy, nebudou provedené individualizované studie, a tak nemohou být důkazy. To je tedy zamotaná historka.“

Závěr

Sapirova–Whorfova hypotéza je lingvisticko-antropologická hypotéza, podle níž je pojetí reálného světa vystavěno na jazykových zvyklostech konkrétní dané komunity, jež pak předurčují výběr interpretace reality.⁵ Indiánské jazyky se značně odlišují od indoevropských dokonce i ve vyjadřování stejných reálií, což vede k závěru, že mluvčí používající tyto jazyky vidí jinou realitu než my. Podle této teze žijeme bez velké nadsázky v jiných světech. Odtud jenom kousek k dosti odvážné představě, že naše vědomí prostřednictvím jazyka vytváří okolní realitu. I když?

Pro naši práci je snad přínosné poučení, že slova, která používáme k popisu reality, mohou někdy spoluvytvářet v naší

mysli obraz, který se od reality může lišit nebo odvést naši pozornost od správné interpretace viděných reálií.

Literatura

1. Gingras, V., Leroux, C., Fortin, A. et al. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab* 43, 3: 217–222, 2017.
2. Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E. et al. The Time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the beta-cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 39, 2: 179–186, 2016.
3. Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6, 5: 361–369, 2018.
4. Benjamin Lee Whorf. Wikipedia. (online: https://en.wikipedia.org/wiki/Benjamin_Lee_Whorf)
5. Sapirova–Whorfova hypotéza. Wikipedie. (online: https://cs.wikipedia.org/wiki/Sapirova-Whorfova_hypotéza)

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

anotace

Syndromy ve vnitřním lékařství od A do Z Martin Polák

Od Abramova po Zuelzera, tak by se dala také nazvat zajímavá publikace dr. Martina Poláka věnovaná nejčastějším syndromům ve vnitřním lékařství, resp. těm z nich, které mají eponymické pojmenování. Autor představuje několik set eponymických syndromů ve vnitřním lékařství, vždy nejen s popisem samotného syndromu, ale i odkazem na osoby, po nichž je syndrom pojmenován. Nikdy nechybí ani literární odkaz, kde lze o daném syndromu najít více informací.

Knihla je exkurzí do minulosti medicíny. Ovšem minulosti živé, protože eponymická pojmenování syndromů jsou používána v každodenní praxi. Připomínají tak významné lékaře a vědce, kteří se, často i v dávnější minulosti, zasloužili o rozvoj poznání člověka a jeho nemocí. Abych Vás nalákal k prolistování – víte kdo byl Jarl Forssell a co je to Forssellův syndrom? Autor knihu věnuje nejen studentům lékařských fakult, ale i lékařům a sestřám v praxi.

Grada Publishing, 2022, A5, 196 stran, ISBN 978-80-271-1238-8, doporučená cena 314 Kč (v e-shopu vydavatele www.grada.cz k dispozici se slevou i v elektronické podobě)



Ve spolupráci s Grada Publishing jsme pro Vás připravili soutěž o tři výtisky publikace **Syndromy ve vnitřním lékařství od A do Z**. Pro účast v soutěži naskenujte QR kód nebo navštivte stránky www.kazuistiky.cz



Finerenon v léčbě diabetického onemocnění ledvin – kardiovaskulární výsledky

Závěry studie FIGARO-DKD

Dvě velké randomizované klinické studie, konkrétně FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD, mapovaly v obdobném designu efektivitu a bezpečnost užití finerenonu u diabetiků 2. typu s diabetickým onemocněním ledvin. Hlavním rozdílem mezi těmito studii byl primární sledovaný endpoint a zčásti i výběr studijní populace pacientů. Výsledky obou studií se tak vhodně doplňují. Studie FIDELIO-DKD, o které jsme již podrobně informovali na stránkách našeho časopisu v nedávné době³, sledovala primárně renální endpointy u těchto pacientů. Studie **FIGARO-DKD** měla v prvním plánu sledování kardiovaskulárních dopadů terapie finerenonem. V tomto článku se podrobněji věnujeme právě výsledkům studie FIGARO-DKD.¹

Diabetické onemocnění ledvin

Diabetické onemocnění ledvin (Diabetic Kidney Disease, DKD) je chronické onemocnění ledvin vznikající na podkladu specifických morfoloických a funkčních změn ledvin u nemocných s diabetem. Vzniká v důsledku diabetické metabolické poruchy a genetické predispozice. Hlavními klinickými projevy jsou narůstající albuminurie až trvalá proteinurie, hypertenze a progredující porucha renální funkce. U diabetiků 1. typu se s ní setkáváme obvykle až po přibližně 10 letech trvání diabetu, u diabetiků 2. typu však může být onemocnění zachyceno již při diagnóze diabetu. Téměř vždy je DKD provázeno diabetickou retinopatií a neuropatií. Běžný je zvýšený výskyt kardiovaskulárních komplikací.

Prvním projevem poškození ledvin bývá albuminurie, jež může postupně narůstat. Úroveň albuminurie nemusí korelovat s morfoloickými změnami ledvin. Při progresi můžeme zaznamenat trvalou proteinurii, hypertenzi a postupný pokles renální funkce. Rychlost glomerulární filtrace postupně klesá a může vyústit v chronické selhání ledvin. Klinický průběh se může ale u diabetiků různit, u části nemocných se zpočátku projevuje pouze albuminurií, u části pouze poklesem renální funkce, někteří nemocní mohou mít přítomny obě abnormality současně. Současně užívaná klasifikace DKD tak respektuje jak glomerulární filtraci (G1–G5), tak albuminurii (A1–A3). Na progresi chronického onemocnění ledvin u diabetiků se podílejí faktory metabolické, hemodynamické, prozánětlivé i profibrotické.^{4,5}

Mezi hlavní cíle terapie tohoto onemocnění stále patří především oddálení progresy onemocnění a snížení vysoké vaskulární morbidity a mortality nemocných. Využívána je jak nefarmakologická léčba, jejíž opatření zahrnují především dietu, omezení příjmu soli a nekouření, tak farmakologické postupy.^{4,5}

V první linii farmakologické léčby je blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí ACE inhibitorů nebo sartanů. Dalšími možnostmi v terapii diabetického onemocnění ledvin je užití gliflozinů a finerenonu.

Finerenon

Finerenon je nesteroidní selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru a vede k blokádě faktorů, které se podílejí na expresi prozánětlivých a profibrotických mediátorů. Pod názvem Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých. Doporučená dávka je 20 mg denně (při eGFR 25–59 ml/min/1,73 m² se zahajuje léčba poloviční dávkou). Před zahájením léčby je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). Při hladinách draslíku nad 5 mmol/l se terapie finerenonem nezačíná. Riziko hyperkalemie je v případě finerenonu významně nižší než u spironolaktonu, nicméně hladinu draslíku v séru je třeba při léčbě finerenonem pravidelně kontrolovat.⁶

FIGARO-DKD

Studie FIGARO-DKD byla multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná klinická studie, která sledovala, zda terapie finerenonem u dospělých diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin může **snížit kardiovaskulární mortalitu a morbiditu**.

Ve studii byli zařazeni dospělí pacienti s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin. Vstupní kritéria pacientů pro zařazení do studie zahrnovala buď mírně zvýšenou perzistentní albuminurii (ACR 30 až <300 mg/g) a současně eGFR 25–90 ml/min/1,73 m² (stadium 2–4 CKD), nebo závažnější albuminurii (ACR 30–5 000 mg/g) a současně eGFR >60 ml/min/1,73 m² (stadium 1–2 CKD). V tomto ohledu se studijní populace lišila od studie FIDELIO-DKD, kde byli významně zastoupeni pacienti s ACR v rozmezí 300–5 000 mg/g a současně eGFR 25–59 ml/min/1,73 m². Průměrné eGFR ve studii FIGARO-DKD bylo 67,8 ± 21,7 ml/min/1,73 m² (detaily viz tab. 1)¹

Mezi vylučovací kritéria pro zařazení do studie patřilo symptomatické srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí. Necelá polovina pacientů měla v anamnéze kardiovaskulární onemocnění (45,3 % pacientů).¹

Tab. 1: Klíčová demografická data a klinické charakteristiky pacientů při vstupu do studie FIGARO-DKD¹

Věk (roky)	64,1 ± 9,8
Muži	69,4 %
HbA _{1c}	7,7 ± 1,4 %
sTK	135,8 ± 14,0 mmHg
eGFR (ml/min/1,73 m ²), průměr	67,8 ± 21,7
Pacienti s eGFR nad 60 ml/min/1,73 m ²	61,7 %
Pacienti s eGFR 45 až <60 ml/min/1,73 m ²	20,9 %
Pacienti s eGFR 25 až <45 ml/min/1,73 m ²	17,0 %
Pacienti s eGFR <25 ml/min/1,73 m ²	0,4 %
UCR (medián)	308
Pacienti s UCR <30	2,8 %
Pacienti s UCR 30 až <300	46,4 %
Pacienti s UCR ≥300	50,7 %
Průměrná hladina draslíku v séru	4,33 ± 0,43 mmol/l

V rámci studie byl pacientům do stávající terapie přidán finerenon nebo placebo. Pacienti s eGFR nad 60 ml/min/1,73 m² začínali s dávkou 20 mg denně, pacienti s eGFR 25–60 ml/min/1,73 m² obdrželi úvodní dávku 10 mg finerenonu denně a ta jim byla po měsíci zvýšena (pokud byla hladina draslíku do 4,8 mmol/l a eGFR stabilní) na 20 mg denně. Průměrná dávka finerenonu ve studii dosáhla 17,5 mg denně.¹

V rámci hodnocení studie byly analyzovány údaje o 7 352 pacientech. Při vstupu do studie byl jejich průměrný věk 64,1 ± 9,8 let, průměrný HbA_{1c} 7,7 ± 1,4 %, sTK 135,8 ± 14,0 mmHg.¹

Při zařazení do studie všichni pacienti užívali ACE inhibitory nebo sartany v maximálních tolerovaných dávkách. 47,6 % pacientů dále užívalo diuretika, 70,5 % statiny. Antidiabetickou léčbu mělo 97,9 % pacientů, inzulinem bylo léčeno 54,3 %. Při vstupu do studie bylo 8,4 % pacientů léčeno inhibitory SGLT2 a 7,5 % GLP-1 receptorovými agonisty. V průběhu studie zahájilo užívání těchto léků 15,8 %, resp. 11,3 % pacientů.¹

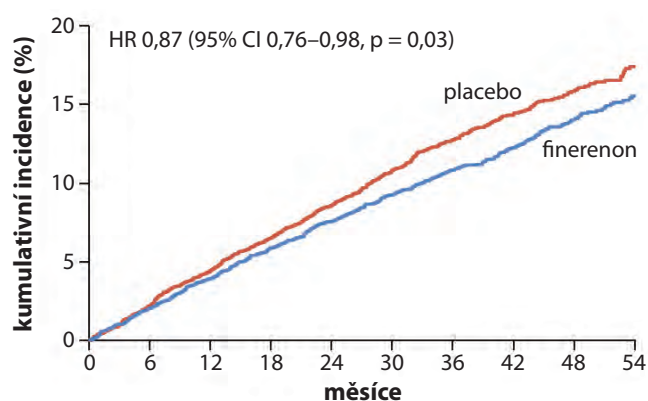
Primárním sledovaným endpointem studie byl čas do výskytu některé z následujících kardiovaskulárních událostí –

úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Sekundární endpoint byl čas do výskytu některé z událostí složeného renálního kompozitního cíle – renálního selhání, nejméně 4 týdny trvajících poklesu eGFR pod 40 % nebo úmrtí z renálních příčin. Sledovány byly pochopitelně také nežádoucí účinky léčby.

U pacientů léčených finerenonem byla **incidence primárního kompozitního endpointu signifikantně nižší** než u pacientů na placebo. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP nebo hospitalizace pro srdeční selhání se vyskytla u 12,4 % pacientů léčených finerenonem a u 14,2 % pacientů na placebo. Došlo tak ke **snížení rizika o 13 %** (HR 0,87; 95% CI 0,76–0,98; p = 0,03). Snížení kompozitního primárního cíle bylo taženo především snížením hospitalizace pro srdeční selhání. Samostatně hodnocená incidence **hospitalizace pro srdeční selhání** byla u pacientů léčených finerenonem **snížena o 29 %** (3,2 % vs. 4,4 % pacientů; HR 0,71; 95% CI 0,56–0,9). Efekt finerenonu na snížení primárního sledovaného cíle byl konzistentní v předem definovaných podskupinách pacientů.¹

Obr. 1: Primární kompozitní cíl ve studii FIGARO-DKD¹



Vliv na renální funkci, reprezentované sekundárním endpointem studie, byl obdobný jako ve studii FIDELIO-DKD, v této studii však nedosáhl statistické významnosti.¹

Incidence nežádoucích účinků byla obdobná v obou sledovaných skupinách, závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 31,4 % pacientů na finerenonu a u 33,2 % pacientů na placebo.

Lázeňská péče

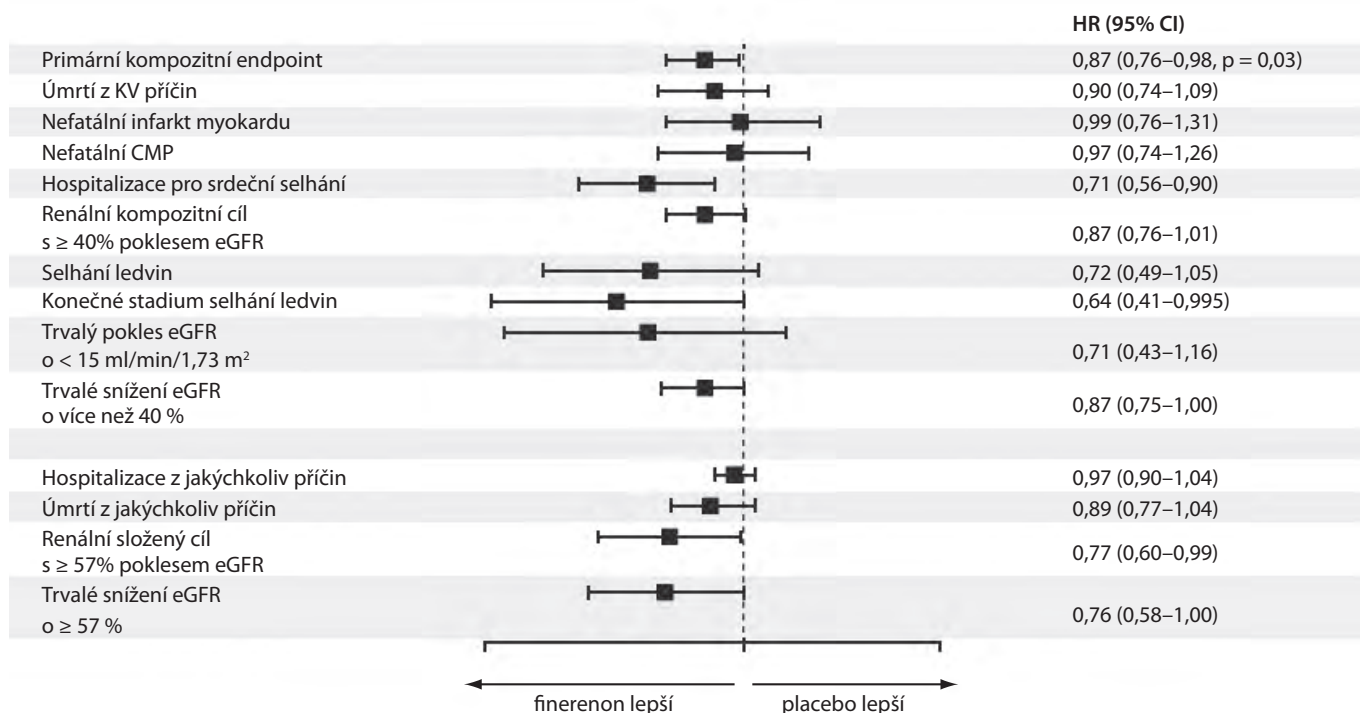
- AKTUÁLNÍ PŘEHLED LÁZNÍ
- INDIKACE
- KONTAKTY

novinka

WWW.KAZUSTIKY.CZ



Obr. 2: Výsledky studie FIGARO-DKD¹



U pacientů léčených finerenonem bylo pozorováno mírné zvýšení hladiny kalemie oproti placebo (rozdíl mezi skupinami 0,16 mmol/l) a také incidence hyperkalemie byla vyšší u pacientů léčených finerenonem (10,8 % vs. 5,3 % na placebo), nicméně žádná z nežádoucích příhod spojených s hyperkalemií nevedla k úmrtí pacienta. Léčba finerenonem vedla k poklesu systolického tlaku (vůči placebo) o 3,5 mmHg (ve 4. měsíci studie), resp. o 2,6 mmHg (ve 24. měsíci). Průměrné hodnoty HbA_{1c} byly v obou skupinách srovnatelné.¹

Výsledky studie FIGARO-DKD ukázaly, že u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin – ve stadiu 2–4 se středně zvýšenou albuminurií nebo s CKD ve stadiu 1 nebo 2 se silně zvýšenou albuminurií – vede terapie finerenonem k nižšímu riziku výskytu složeného kardiovaskulárního cíle, sestávajícího z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání. Výsledek byl tažen především snížením hospitalizace pro srdeční selhání, která byla snížena relativně o 29 %. Studie tak doplnila výsledky studie FIDELIO-DKD, která zahrnuje pacienty s jiným stupněm renálního postižení. V obou studiích však byly pozorovány kardiovaskulární benefity léčby finerenonem, přestože u pacientů již při vstupu do studie byla zavedena maximálně tolerovaná léčba ACE inhibitory či sartany a vysoké zastoupení terapie statiny.

Literatura

- Pitt, B., Filipatos, G., Agarwal, R. et al., FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 385, 24: 2252–2263, 2020.
- Elssing, T., Gouloze, S. C., van den Berg, P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: Insights based on FIGARO-DKD and FIDELIO-DKD. *Diabetes Obes Metab* 26, 3: 924–936, 2024.
- Finerenon v léčbě diabetického onemocnění ledvin. Výsledky studie FIDELIO-DKD. *Kazuistiky v diabetologii* 21, 2: 29–31, 2023.
- Pelikánová, T., Viklický, O., Rychlík, I. et al. Doporučený postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021. Česká diabetologická společnost, Česká nefrologická společnost, Česká společnost klinické biochemie. (online: https://www.diab.cz/dokumenty/doporucene_postupy_o_DKD.pdf) [cit. 29. 12. 2022]
- Viklický, O., Tesař, V., Rychlík, I. et al. Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin. *Vnitř Lék* 70, 1: 44–48, 2024.
- Kerendia 10 mg potahované tablety. Kerendia 20 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 13. 6. 2024]
- Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D. et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 383, 23: 2219–2229, 2020.
- Filippatos, G., Anker, S. D., Agarwal, R. et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation* 143, 6: 540–552, 2021.
- Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D. et al.; FIDELIO-DKD study Investigators. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol* 50, 5: 333–344, 2019.

Pioglitazon – zajímavé novinky z kombinační terapie

Systematická metaanalýza a data z RWE databáze

Benefity terapie pioglitazonem

Thiazolidindiony jsou dnes v České republice zastoupeny jedinou účinnou látkou, a to je pioglitazon. Jejich užití v terapii diabetu 2. typu v posledních letech roste a v roce 2022 pioglitazon užívalo dle údajů z registru ÚZIS více než 36 000 pacientů.²

Účinky pioglitazonu jsou do značné míry zprostředkovány **snížením inzulínové rezistence**. Aktivace specifických PPAR gamma receptorů pioglitazonem vede ke zvýšení citlivosti buněk jater, tukové a svalové tkáně na inzulín. Pioglitazon snižuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní eliminaci glukózy v případě inzulínové rezistence.

U diabetes mellitus 2. typu terapie pioglitazonem zlepšuje glykemii nalačno i po jídle, a to při současně snížené koncentraci inzulínu. Pioglitazon snižuje množství rizikového abdominálního tuku změnou jeho distribuce do extraabdominálních oblastí. Ve většině klinických studií bylo prokázáno při terapii pioglitazonem snížení hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvýšení HDL cholesterolu. Studie PERISCOPE prokázala u diabetiků 2. typu s koronárním postižením schopnost pioglitazonu snižovat progresi koronární aterosklerózy.⁵ Klinické studie prokázaly, že léčba pioglitazonem vede u diabetiků i prediabetiků k signifikantnímu zlepšení NAFLD, vyjádřeného jak metabolickými, tak histologickými parametry, a toto zlepšení je dlouhodobé.⁴ Analýza studie PROactive u pacientů s diabetem 2. typu po cévní mozkové příhodě ukázala snížení rizika opakované CMP při léčbě pioglitazonem.⁶ Výsledky studie PROactive ukázaly, že pioglitazon nepřináší žádné dlouhodobé kardiovaskulární problémy. Prokázáno bylo zvýšení výskytu edémů, tělesné hmotnosti a hospitalizace pro srdeční selhání, nebylo ale pozorováno zvýšení mortality v důsledku srdečního selhání.³ Srdeční selhání je kontraindikací terapie pioglitazonem. Zvláště při podávání s inzulínem by měly být pečlivě sledovány rizikové faktory pro srdeční selhání, protože také inzulín může vést k retenci tekutin a zvýšení rizika edémů.

Indikace pioglitazonu

Pioglitazon je indikován k terapii diabetes mellitus 2. typu jako přípravek druhé nebo třetí volby. Je možné jej podávat v monoterapii (pokud je metformin kontraindikován nebo není snášen) a ve dvojkombinační nebo trojkombinační léčbě. Indikovaná dvojkombinační léčba zahrnuje kombinaci s metforminem nebo s deriváty sulfonylurey, trojkombinace pak podávání s metforminem + sulfonylureou. Indikováno je také podání spolu s inzulínem.³

Národní doporučené postupy diagnostiky a léčby diabetu 2. typu uvádějí, že se pioglitazon užívá zejména ke kombinované léčbě u diabetiků s vyjádřenou inzulínovou rezistencí. Zmiňují kombinaci s metforminem v situacích, kdy samotný metformin nepostačuje, a dvojkombinaci s inkretiny + glifloziny nebo sulfonylureou (pokud je metformin kontraindikován nebo není snášen a přetrvává neuspokojivá kompenzace a současně zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění – arteriální hypertenze, dyslipidemie, zvýšená albuminurie), nebo trojkombinaci s výše uvedenými léky. U kombinované terapie s inzulínem doporučují národní guidelines opatrnost a úvodní dávku 15 mg pioglitazonu s postupným zvýšením po několika týdnech na 30 mg denně při respektování kontraindikací (srdeční selhání, edémové stavy, těhotenství) a kontrole klinického stavu pacienta se zřetelem k retenci tekutin.⁸

Úhrada pioglitazonu je vyhrazena pro léčbu diabetes mellitus 2. typu u pacientů s klinicky zřetelně manifestovanou inzulínovou rezistencí. Předepisovat jej mohou lékaři všech odborností – výjimku tvoří kombinace s inzulínem (\pm metforminem), která je hrazena pouze při preskripci diabetology.⁹

Zajímavé novinky z kombinační terapie

Rozšiřuje se množství publikovaných studií, které hodnotí kombinační léčbu pioglitazonem a některým ze SGLT2 inhibitorů nebo GLP-1 receptorových agonistů. Jedním z posledních publikovaných přehledů je metaanalýza a systematický přehled studií, které hodnotily účinnost a kardiovaskulární efekt pioglitazonu přidaného do kombinace s SGLT2 inhibitory nebo GLP-1RA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

Autoři přehledu identifikovali v publikačních databázích 19 studií kombinujících tyto léky (16 z nich byly randomizované klinické studie) a ty následně analyzovali. Současně provedli retrospektivní kohortovou studii u dospělých s diabetes mellitus 2. typu na základě dat z databáze TriNetX (mezinárodní výzkumná databáze anonymizovaných medicínských záznamů s daty přibližně 135 milionů pacientů). Do studie zahrnuli pacienty léčené nejméně jeden rok pioglitazonem s GLP-1RA nebo SGLT2 inhibitory a za pomoci propensity skóre sestavili srovnávací soubory pacientů léčených kombinací těchto léčiv (tedy SGLT2 + pioglitazon nebo GLP-1RA + pioglitazon) nebo jejich monoterapií.¹

Hlavní hodnocené výstupy zahrnuly mortalitu, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin (CKD) a kompozit cévní mozkové příhody (CMP) a tranzitorní ischemické ataky.

Průměrná doba sledování pacientů v analyzovaných studiích činila 24–52 týdnů.

Průměrná doba sledování 24–52 týdnů.¹

Tab. 1: Demografická data pacientů¹

(vždy + MET)	PIO+GLP-1RA	GLP-1RA	PIO+SGLT2i	SGLT2
Věk (roky)	58,4 ± 11,4	58,5 ± 11,4	60,0 ± 11,3	60,0 ± 11,3
Muži (%)	61	61	66	66
Hmotnost (kg)	102,5 ± 28,2	101,2 ± 27,4	97,1 ± 27,4	96,6 ± 27,4
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	81,9 ± 27,7	82,5 ± 27,2	82,5 ± 27,3	82,8 ± 26,3
HbA _{1c} (DCCT, %)	8,5 ± 1,8	8,6 ± 2,1	8,3 ± 1,5	8,4 ± 1,8
Hypertenze (%)	23	23	32,2	32,3
ICHS (%)	4,8	4,8	9,2	9,1
CKD (%)	2,6	2,5	4,9	4,8
Srdeční selhání (%)	1,1	1,2	1,5	1,6

PIO – pioglitazon, MET – metformin

Při kombinaci **pioglitazonu s GLP-1RA** bylo dosaženo oproti monoterapii dodatečného poklesu HbA_{1c} o průměrně 11 mmol/mol, tj. 1 % (95% CI -1,27 až -0,74; p < 0,001), a dodatečného poklesu hmotnosti o průměrně 1,19 kg (95% CI -1,8 až -0,58 kg; p < 0,001) pro nízké dávky GLP-1RA, resp. -2,09 kg pro vysoké dávky GLP-1RA. Pokles systolického krevního tlaku nebyl statisticky signifikantní (-1,56 mmHg vůči monoterapii; p = 0,3). Nebylo prokázáno snížení celkové mortality kombinační léčby oproti monoterapii GLP-1RA.¹

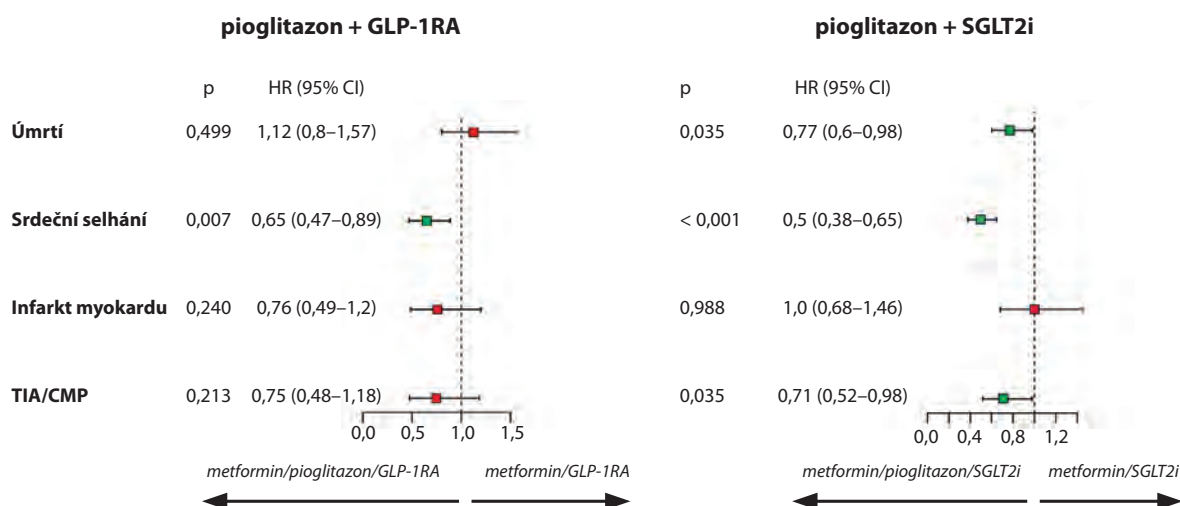
Při kombinaci **pioglitazonu s SGLT2 inhibitory** bylo při užití vysokých dávek SGLT2i dosaženo aditivního poklesu HbA_{1c} o 5,9 mmol/mol, tj. o 0,54 % (95% CI -0,87 až -0,22; p < 0,001), a dodatečného poklesu tělesné hmotnosti o 2,58 kg (95% CI -3,51 až -1,65; p < 0,001). Také byl prokázán signifikantní pokles systolického krevního tlaku oproti monoterapii ve výši 2,98 mmHg (95% CI -4,82 až -1,15; p < 0,001; vysoké dávky SGLT2i).¹ Při hodnocení celkové mortality mohly být do analýzy zahrnuty jen randomizované klinické studie, v nichž nebyl pokles celkové mortality při kombinační léčbě prokázán.

Doložen byl ve velké observační studii (97 000 účastníků, z toho 1 630 na kombinaci SGLT2i + pioglitazon).¹⁰ Redukce rizika srdečního selhání při terapii kombinací SGLT2i + pioglitazonem oproti monoterapii byla hlášena také z observační studie u diabetiků 2. typu v primární prevenci srdečního selhání.¹¹

Zajímavé informace o kombinované léčbě SGLT2i a GLP-1RA s pioglitazonem přinesla analýza **real-world databáze medicínských záznamů TriNetX**, která pomocí propensity skóre srovnala záznamy o 25 230 diabetických 2. typu léčených kombinací pioglitazonu + SGLT2i nebo pioglitazonu + GLP1RA vůči monoterapii těmito přípravky. Vstupní demografická data pacientů shrnuje tabulka č. 1.¹

Kombinovaná terapie metforminem, **pioglitazonem a GLP1-RA** byla v této studii po roce sledování asociována s **redukcí rizika srdečního selhání (HR 0,65; 95% CI 0,47–0,89; p = 0,0066)** proti léčbě bez využití pioglitazonu (metformin + GLP-1RA). U této kombinace nebyl prokázán signifikantní pokles celkové mortality, akutního infarktu myokardu nebo kompozitního cíle složeného z CMP + TIA.¹

Obr. 1: Výsledky observační studie z databáze TriNetX¹



Kombinovaná terapie metforminem, **pioglitazonem a SGLT2 inhibítorem** byla v této studii asociována s **redukcí celkové mortality (HR 0,77; 95% CI 0,6–0,98; p = 0,04), srdečního selhání (HR 0,5; 95% CI 0,38–0,65; p < 0,001)** a také kompozitního cíle složeného z **CMP + TIA (HR 0,71; 95% CI 0,52–0,98; p = 0,04)**. Obdobné výsledky byly dosaženy i při vyhodnocení po třech letech terapie.

Metaanalýza klinických studií a observační studie z reálné klinické praxe ukazují, že kombinovaná terapie pioglitazonu s inhibitory SGLT2 nebo GLP-1 receptorovými agonisty může vést nejen k dodatečnému zlepšení glykovaného hemoglobinu, ale také k dalšímu snížení hmotnosti a snížení rizika srdečního selhání ve srovnání s monoterapií těmito přípravky.¹

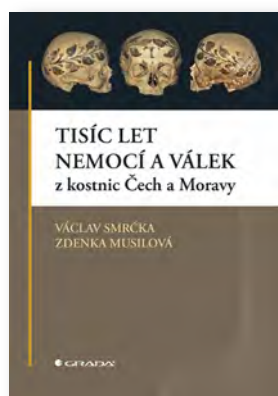
Literatura

1. Anson, M., Henney, A. E., Zhao, S. S. et al. Effect of combination pioglitazone with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists on outcomes in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and real-world study from an international federated database. *Diabetes Obes Metab* 26, 7: 2606–2623, 2024.
2. Kvapil, M. Léčba diabetes v ČR aneb pohled na realitu dle statistik z registru (ÚZIS) – jak léčíme vs. jak bychom léčit chtěli. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie – Aktuality z v diabetologii, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
3. Novapio 15 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit 12. 6. 2024]
4. Cusi, K., Orsak, B., Bril, F. et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. A randomized trial. *Ann Intern Med* 165, 5: 305–315, 2016.
5. Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Wolski, K. et al.; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299, 13: 1561–1573, 2008.
6. Wilcox, R., Bousser, M.-G., Betteridge, D. J. et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 38, 3: 865–873, 2007.
7. Young, L. H., Viscoli, C. M., Schwartz, G. et al.; IRIS Investigators. Heart failure after ischemic stroke or transient ischemic attack in insulin resistant patients without diabetes mellitus treated with pioglitazone. *Circulation* 138, 12: 1210–1220, 2018.
8. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Česká diabetologická společnost. Revize 31. 5. 2020. (online: www.diab.cz) [cit 12. 6. 2024]
9. SÚKL. Ceny a úhrady. (online: www.sukl.cz) [cit 12. 6. 2024]
10. Li, Y.-R., Liu, C.-H., Sun, W.-C. et al. The risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus with combination therapy of SGLT-2 inhibitors and pioglitazone. *J Pers Med* 11, 9: 828, 2021.
11. Lo, S.-C., Kornelius, E., Liao, P.-L. et al. Pioglitazone, SGLT2 inhibitors and their combination for primary prevention of cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes: Real-world evidence from a nationwide cohort database. *Diabetes Res Clin Pract* 200: 110685, 2023.

anotace

Václav Smrčka, Zdenka Musilová

Tisíc let nemocí a válek z kostnic Čech a Moravy



Anotovaná publikace přináší výsledky průzkumu 43 kostnic v Čechách a na Moravě. Jeho cílem bylo přispět k poznání zákonitostí umírání populací na našem území za posledních tisíc let.

Autor, profesor MUDr. Václav Smrčka, CSc., analyzoval přibližně tisíc kostních vzorků a hledal vztahy mezi umíráním, klimatickými změnami a slunečními minimy. Válečné konflikty, hladomory a excesivní mortalita převažovaly v období klimatických změn (studených a vlhkých období daných periodickými fázemi snížené sluneční aktivity) a projevil se v ukládání kosterních pozůstatků do kostnic. 76 % vzorků kumulovaných v kostnicích pochází z chladných období tzv. sluneční minim.

Logickou posloupnost snížené sluneční aktivity, následované neúrodou, hladomorem, rozvojem infekčních nemocí a zvýšenou intenzitou a frekvencí válek, potvrzují i kosti našich předků uložené v českých a moravských kostnicích.

Některé choroby, např. TBC, provázely člověka po celých tisíc let, jiné (např. lepra) se objevily ve 12. a 13. století v souvislosti s křížovými výpravami. Autor mapuje stopy lepry, moru, syfilisu i dalších infekčních i neinfekčních onemocnění a zkoumá různorodé stopy válečných poranění z různých historických období. Podrobná obrazová a faktografická dokumentace a z ní vyplývající závěry jsou náplní rozsáhlé publikace vydané nakladatelstvím Grada v roce 2024. Autorem téměř 1 500 fotografií v knize je Zdenka Musilová.

Publikace je v prvním plánu autorem i vydavatelem určena historikům, paleopatologům a epidemiologům. Osobně bych její určení rozšířil ještě o všechny lidi, kteří chtějí chápat svět v souvislostech, kteří chtějí pochopit, proč se věci dějí. Dle mého soudu by ji měl prostudovat každý člověk, kterému nestačí jednoduché barbotovité bajky učitelů dějepisu a zjednodušená hesla politických krysařů. Jen chápáním souvislostí je možné se z historie poučit. Tato kniha k tomu může pomoci.

*Grada Publishing, 1. vydání, 2024, A4, 560 stran, vázaná. ISBN 978-80-271-1694-2
Doporučená cena 1 999 Kč, na stránkách vydavatele www.grada.cz k dispozici za zvýhodněnou cenu.*

Vildagliptin ve světle randomizovaných klinických studií

Vildagliptin je vysoce selektivní DPP-4 inhibitor. Je efektivním antidiabetikem, které diabetiků 2. typu nejen zlepšuje kompenzaci glykemie, ale signifikantně zlepšuje markery funkce beta buněk včetně HOMA-B. Obdobně jako u ostatních gliptinů je podávání vildagliptinu hmotnostně neutrální a má nízké riziko hypoglykemie. Čeští a slovenští diabetologové mají s jeho preskripcí rozsáhlé zkušenosti, nově jej mohou předepisovat i lékaři ostatních odborností.

Randomizovaných klinických studií hodnotících bezpečnost a účinnost vildagliptinu u diabetiků 2. typu (placebem nebo aktivně kontrolovaných a s délkou léčby nejméně dva roky) se účastnilo více než 15 000 pacientů. Více než 1 900 z těchto pacientů bylo starší než 65 let. V těchto studiích byl vildagliptin podáván jako monoterapie pacientům s diabetem 2. typu bez předchozí léčby nebo pacientům, u nichž nebyl diabetes adekvátně upraven jinými antidiabetiky. Souhrnně lze konstatovat, že vildagliptin zlepšuje regulaci glykemie, pokud je podáván formou monoterapie nebo v kombinaci s metforminem, sulfonyleureou, ev. thiazolidindionem. Snížení HbA_{1c} v klinických studiích s vildagliptinem bylo větší u pacientů s vyšší vstupní hodnotou HbA_{1c}.⁵

Vildagliptin v monoterapii

Zhodnotit schopnost vildagliptinu udržet snížení HbA_{1c} po dobu 1 roku u pacientů s diabetem 2. typu, kteří dosud nebyli léčeni antidiabetiky, měla za cíl studie sledující podávání vildagliptinu v monoterapii. Jednalo se o zaslepenou, randomizovanou, multicentrickou studii, kde srovnávacím přípravkem byl metformin v dávce 2 000 mg denně.²²

Ve studii bylo 526 diabetiků léčeno 100 mg vildagliptinu denně a 254 pacientů metforminem titrovaným až do dávky 2 000 mg denně. Vstupní hodnota HbA_{1c} byla 7,5–11 %.

Vildagliptin i metformin rychle snížily HbA_{1c} z průměrné výchozí hodnoty 8,7 %. Nejvýraznějšího snížení bylo dosaženo během prvních 12 týdnů a účinnost setrvala po celou roční dobu studijního sledování. V případě vildagliptinu byla na konci studie redukce HbA_{1c} $-1 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$) a u metforminu $-1,4 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$). Noninferiority nebylo dosaženo, nicméně vildagliptin ukázal u těchto pacientů schopnost udržet kontrolu glykemie v dlouhém období a v případě nemožnosti užití metforminu pro jeho nesnášenlivost či kontraindikace může být jeho dobrou alternativou pro zahájení farmakoterapie.

Studie VERIFY

Časná kombinační léčba vildagliptinu s metforminem

VERIFY byla mezinárodní a multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená klinická studie, která sledovala, jak budou nově diagnostikovaní pacienti s diabetes mellitus 2. typu profitovat z časně kombinační léčby metforminem a vildagliptinem.

Studie sestávala z dvoutýdenní run-in periody, následované třemi týdny léčby samotným metforminem, na něž navázala pětiletá léčebná perioda. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě monoterapií metforminem nebo kombinací vildagliptinu a metforminu. V první fázi pětiletého sledování dostávali pacienti stabilní dávku metforminu (1 000 mg, 1 500 mg

nebo 2 000 mg denně), ke které bylo přidáno 50 mg vildagliptinu 2× denně, nebo placebo. Pokud pacient na metforminu nedosáhl na této léčbě ve dvou po sobě jdoucích návštěvách HbA_{1c} alespoň 53 mmol/mol (7 %), byl převeden do fáze 2, která obnášela pro všechny pacienty kombinační léčbu s vildagliptinem. V případě sekundárního selhání kombinační léčby byl do terapie přidán inzulin.

Do studie byli zahrnuti dospělí diabetici 2. typu s **trváním diabetu méně než dva roky** s glykovaným hemoglobinem v rozmezí 48–58 mmol/mol a BMI 22–40 kg/m² a eGFR nad 60 ml/min/1,73 m². Pacienti mohli být před vstupem do studie léčeni pouze metforminem (a to ne déle než měsíc).

Primárním sledovaným cílem studie byl čas od randomizace do iniciálního selhání léčby definovaného jako vzestup HbA_{1c} nad 53 mmol/mol ve dvou po sobě jdoucích kontrolách (kontroly probíhaly každé tři měsíce). Sekundární cíle sledování zahrnovaly mj. ztrátu glykemické kontroly v čase, změny tělesné hmotnosti, čas do zahájení léčby inzulinem, funkci beta buněk hodnocenou pomocí HOMA-B indexu, kardiovaskulární příhody ad.^{14,15,18}

Do studie bylo zahrnuto 2 001 pacientů, celou pětiletou studii dokončilo 1 598 pacientů. Incidence primárního selhání léčby v periodě 1 studie činila 43,6 % (429 pacientů) ve skupině s kombinační terapií a 62,1 % (614 pacientů) ve skupině léčené od počátku monoterapií metforminem. Medián času do selhání léčby byl ve skupině s kombinační léčbou 61,9 měsíce a pro monoterapii metforminem 36,1 měsíce. Snížení relativního rizika selhání léčby pro pětileté trvání studie tak bylo reprezentováno HR 0,51 (95% CI 0,45–0,58, $p < 0,0001$).^{14,15,18}

Oba způsoby léčby byly dobře tolerovány a vykazaly obdobnou bezpečnost léčby, nebyly zaznamenány neočekávané nežádoucí účinky ani úmrtí spojená s léčbou.^{14,15}

Časná kombinační léčba vildagliptinem a metforminem dokázala v horizontu pěti let téměř zdvojnásobit čas do ztráty glykemické kontroly a pro více než dvojnásobný počet pacientů přinesla prodloužení glykemické kontroly (obr. 1). Tento efekt byl konzistentní napříč různými podskupinami pacientů (věk, výchozí kompenzace, BMI, pohlaví, kuřáctví, eGFR).¹⁸

Současně bylo prokázáno také odložení sekundárního selhání léčby (tedy ztráty glykemické kontroly na kombinační léčbě a nutnost přidání inzulinu) (obr. 2) u pacientů, kteří od počátku byli léčeni kombinační léčbou.¹⁸

V průběhu celé pětileté studie bylo procento pacientů, kteří dosáhli cílové hladiny HbA_{1c} pod 7 % vyšší ve skupině užívající od počátku kombinační léčbu (obr. 3).¹⁸

Tělesná hmotnost zůstala stabilní v obou skupinách, výskyt nežádoucích účinků byl obdobný pro obě skupiny.¹⁸

Přestože se nejednalo primárně o studii kardiovaskulární (KV) bezpečnosti, byly pochopitelně i KV příhody samostatně hodnoceny v bezpečnostním protokolu. Ve skupině užívající časnou kombinační léčbu bylo zaznamenáno méně kardiovaskulárních příhod, vzhledem k nízké četnosti výskytu KV příhod nebyl výsledek statisticky signifikantní.¹⁸

Vyhodnocení rozdílů v HOMA-B indexu ukazuje vliv léčby také na inzulinovou senzitivitu a funkci beta buněk. Průměr HOMA-B indexu na počátku studie činil 120,1 (3,49) pro kombinační terapii a 114,1 (3,2) pro monoterapii. Průměrná změna do konce periody 1 činila pro kombinační terapii 17,21 (9,04) a -2,02 (9,02) pro monoterapii, rozdíl činil 19,23 (95% CI 8,42–

30,03, $p < 0,001$). K dalšímu snižování nedošlo po změně terapie v periodě 2. Oproti monoterapii metforminem tak časná kombinační léčba metforminem a vildagliptinem zajišťuje lepší funkci beta buněk.¹⁹

Studie VERIFY je důkazem pro přínos časně kombinační léčby. Časná kombinační léčba vildagliptinem a metforminem dokázala v horizontu pěti let téměř zdvojnásobit čas do ztráty glykemické kontroly a pro více než dvojnásobný počet pacientů přinesla prodloužení glykemické kontroly. Časná kombinační léčba byla spojena se zlepšením funkce beta buněk.

Studie INTERVAL a vildagliptin u starších pacientů

Studie INTERVAL byla mezinárodní, dvojitě zaslepená, 24týdenní studie s diabetiky 2. typu ve vyšším věku (nad 70 let) ze 45 ambulantních center v Evropě. Jednalo se o pacienty dosud neléčené antidiabetiky nebo s nedostatečnou kontrolou glykemie (7–10 % HbA_{1c}).

Výzkumníci stanovili pacientům individualizované cíle kontroly diabetu, určené na základě věku, vstupního HbA_{1c}, přítomnosti komorbidit a stupně křehkosti pacientů. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání 50 mg vildagliptinu dvakrát denně nebo k užívání placeba, pochopitelně spolu s edukací.

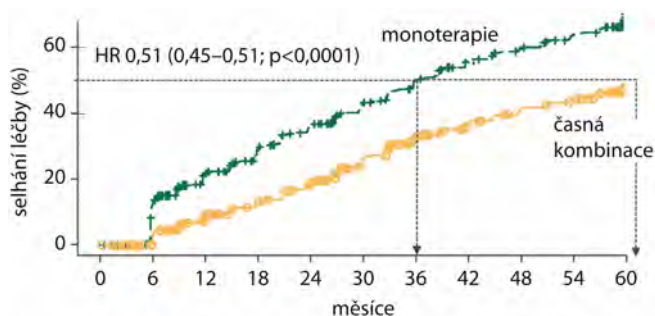
Endpointem studie byl podíl pacientů, kteří dosáhnou stanovených individuálních cílů HbA_{1c}, a současně míra redukce HbA_{1c} za dobu studie. Ve studii bylo zařazeno celkem 139 pacientů. Stanovených individuálních cílů metabolické kompenzace dosáhlo 27 % pacientů ve skupině užívající placebo a 52,6 % pacientů léčených vildagliptinem (adjustované odds ratio 3,16, 96,2% CI 1,81–5,52, $p < 0,0001$). Ve skupině s vildagliptinem bylo dosaženo snížení HbA_{1c} z původní hodnoty 7,9 % o 0,9 % (rozdíl oproti placebo 0,6 %, $p < 0,0001$). **Celková bezpečnost i snášenlivost byla obdobná v obou skupinách, s nízkým výskytem hypoglykemie.**^{24,25}

Vildagliptin a inzulín

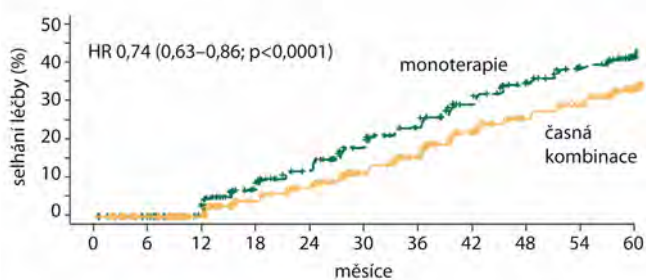
Přestože zdravotní pojišťovny v ČR nehradí léčbu vildagliptinem v kombinaci s inzulinem, je tato léčba také součástí indikací vildagliptinu. Bezpečnost a účinnost podávání vildagliptinu u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nejsou dostatečně kompenzováni terapií inzulinem (středně nebo dlouhodobě působícím ev. premixovaným) ± metforminem, zkoumala studie japonských autorů.²⁶

12týdenní, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie zahrnuje 156 pacientů. Ti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k přidání 50 mg vildagliptinu dvakrát denně ke stávající léčbě inzulinem ± metforminem nebo placebo. Primárním sledovaným cílem studie byla změna HbA_{1c} za 12 týdnů studie. Sekundárně byl vyhodnocen podíl pacientů, kteří dosáhnou hodnoty HbA_{1c} ≤ 6,5 %, < 7 % (resp. < 7 % u pacientů se vstupním HbA_{1c} pod 8 %) a změna glykemie nalačno (FPG).

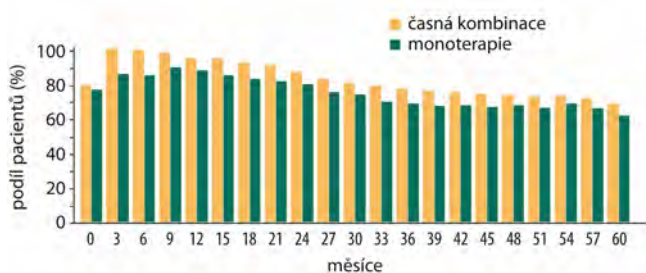
Obr. 1: Medián času do primárního selhání léčby¹⁸



Obr. 2: Čas do sekundárního selhání léčby¹⁸

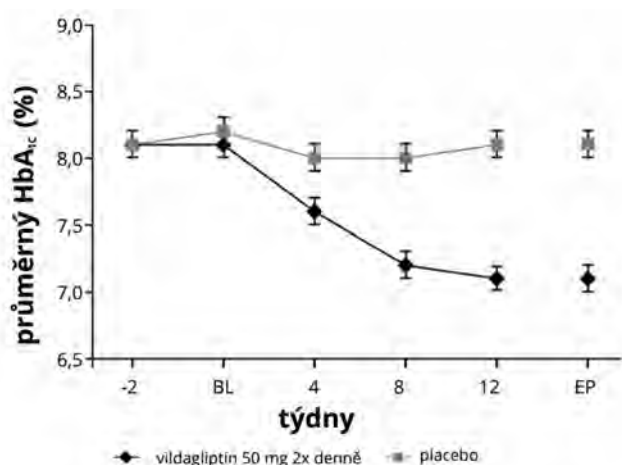


Obr. 3: Podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hladiny HbA_{1c} do 7 %¹⁸



96,8 % pacientů dokončilo studii. Přidání vildagliptinu vedlo po 12 týdnech ke statisticky významnému snížení HbA_{1c} o 1,1 ± 0,06 % (rozdíl mezi skupinami byl -0,91 ± 0,009 %, p < 0,001 ve prospěch vildagliptinu). Hodnota průměrné FPG se ve skupině léčené vildagliptinem snížila o 1,2 ± 0,2 mmol/l. Podíl pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot HbA_{1c} byl vyšší ve skupině s vildagliptinem pro všechny předem definované hranice kompenzace. Celkový výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný mezi skupinami a výskyt hypoglykemie byl nízký.

Obř. 4: Změna HbA_{1c} po přidání vildagliptinu k terapii inzulínem²⁶



Výsledky z reálné klinické praxe

Randomizované klinické studie nám přesně definují efektivitu a bezpečnost zkoumaného léku u dobře definovaných preselektovaných populací pacientů. Jejich výsledky je však třeba vždy doplnit vlastní zkušeností a případně observačními daty z reálné klinické praxe.

Výsledky observační retrospektivní neintervenní studie založené na analýze elektronických záznamů téměř 3 000 diabetiků 2. typu, léčených ve 22 diabetologických centrech v Indii, byly publikovány v roce 2021. Dospělí pacienti dosud neléčení antidiabetiky s nejméně pětiletým trváním diabetu, kterým byla zavedena léčba vildagliptinem + metforminem nebo samotným metforminem, tvořili zkoumanou populaci této studie. 2 452 pacientů zahájilo terapii samotným metforminem a 288 kombinací metforminu a vildagliptinu.

U pacientů, u kterých byla terapie zahájena rovnou dvojkombinací metforminu s vildagliptinem, bylo během tří měsíců dosaženo vyšší redukce HbA_{1c} (medián -0,5 % vs. 0 %, p < 0,001) a v průběhu dvou let následného sledování bylo potřeba posílit tuto terapii o další antidiabetikum u 35,2 % pacientů na metforminu, ale pouze u 15,6 % pacientů na stávající dvojkombinaci.²⁸

Sledování efektivitu a bezpečnosti podávání kombinací léčby vildagliptinu + metforminu jako iničiální léčby u diabetiků 2. typu dosud neléčených antidiabetiky bylo hlavním cílem 24týdenní prospektivní observační studie INITIAL. Ve studii bylo zařazeno 532 pacientů průměrného věku 49,6 ± 11,27 let

se vstupním glykovaným hemoglobinem 9,3 ± 1,57 % a průměrným BMI 26,7 ± 4,5 kg/m². Významná část pacientů měla vyjádřeny kardiovaskulární rizikové faktory – 30,1 % dyslipidemií, 29,7 % hypertenzi a 20,9 % obezitu.

Kombinovaná terapie vildagliptinem + metforminem vedla po 24 týdnech užívání k poklesu HbA_{1c} o 1,9 ± 1,7 % (p < 0,001). Cílové hladiny HbA_{1c} ≤ 7 % dosáhlo během 24 týdnů studie celkem 39,6 % pacientů. Průměrná změna tělesné hmotnosti dosažená ve studii na této léčbě byla -1,1 ± 2,62 kg.³⁰

Dlouhodobé sledování (52 týdnů) terapie vildagliptinem u diabetiků 2. typu bylo realizováno u 3 006 japonských pacientů v rámci observační studie. Vildagliptin byl podáván v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo inzulínem. Sledování bylo přednostně zaměřeno na vyhodnocení bezpečnosti podávání, ale hodnotilo také efektivitu na snížení HbA_{1c} a glykemie nalačno.

U pacientů léčených vildagliptinem bylo dosaženo poklesu HbA_{1c} o 0,76 ± 1,27 % a poklesu glykemie nalačno o 1,29 ± 3,18 mmol/l, a to konzistentně ve všech skupinách (tedy bez ohledu na to, s kterými antidiabetiky byl vildagliptin kombinován). Podávání bylo hodnoceno autory studie jako bezpečné.²⁹

Vildagliptin je účinný a široce dostupný inhibitor DPP-4. Jeho bezpečnost a účinnost byla testována u rozsáhlého souboru pacientů s diabetes mellitus 2. typu a potvrzena v observačních studiích z reálné klinické praxe. Podávání vildagliptinu nevede ke zvyšování hmotnosti pacientů (je hmotnostně neutrální) a má nízké riziko hypoglykemie. Studie VERIFY prokázala přínos časné kombinací léčby metforminem s vildagliptinem, v horizontu pěti let téměř zdvojnásobení času do ztráty glykemické kontroly a pro více než dvojnásobný počet pacientů prodloužení glykemické kontroly. Časná kombinací léčba byla v této studii také spojena se zlepšením funkce beta buněk. Byla prokázána bezpečnost a účinnost i u starých pacientů s diabetem 2. typu a studie z reálné klinické praxe prokázaly jeho kardiovaskulární bezpečnost.

Literatura

- 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. 1. 6. 2024]
- Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 42, Suppl. 1: S1–S87, 2019.
- Standards of medical care in diabetes – 2022 abridged for primary care providers. *Diabetes* 40, 1: 10–38, 2022.
- Standards of medical care in diabetes – 2020 abridges for primary care providers. *Clin Diabetes* 38, 1: 10–38, 2020.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. (online: www.sukl.cz) [cit. 1. 6. 2024]
- Hloubková revize úhrad v roce 2023. SÚKL. (www.sukl.cz) [cit. 1. 6. 2024]
- Kvapil, M. Klinická účinnost sitagliptinu a vildagliptinu. *Kazuistiky v diabetologii* 7, 3: 9–10, 2009.
- Studie VERIFY. Časná kombinací léčba vildagliptinu s metforminem přinesla prodloužení glykemické kontroly. *Kazuistiky v diabetologii* 18, 4: 55–56, 2020.
- Vízner, K. Důkazy o kardiovaskulární bezpečnosti vildagliptinu v reálné klinické praxi. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 4: 21, 2018.

10. Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., Lerch, C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 4, 4: 753–768, 2008.
11. Marfella, R., Barbieri, M., Grella, R. et al. Effect of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 24, 2: 79–83, 2010.
12. Blüher, M., Schweizer, A., Bader, G., Foley, J. E. Changes in body weight after 24 weeks of vildagliptin therapy as a function of fasting glucose levels in patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 10: 661–664, 2014.
13. Pomocník diabetologa 2023. Semily: GEUM, 2023.
14. Matthews, D. R., Paldánus, P. M., Proot, P. et al. Baseline characteristics in the VERIFY study: a randomized trial assessing the durability of glycaemic control with early vildagliptin-metformin combination in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med* 36, 4: 505–513, 2019.
15. Del Prato, S., Foley, J. E., Kothny, W. et al. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy – the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med* 31, 10: 1178–1184, 2014.
16. Matthews, D. R., Paldánus, P. M., Proot, P. et al.; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 394, 10208: 1519–1529, 2019.
17. Del Prato, S. Summary and clinical implications. Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM (VERIFY). Přednáška, symposium S23. 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Barcelona, 16.–20. 9. 2019. (online: www.easd.org/annual-meeting/easd-2019.html) [cit. 2. 11. 2020]
18. Matthews, D. R. Main results and safety. Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM (VERIFY). Přednáška, symposium S23. 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Barcelona, 16.–20. 9. 2019. (online: www.easd.org/annual-meeting/easd-2019.html) [cit. 2. 11. 2020]
19. Paldánus, P. M. Effect on beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients after treatment with vildagliptin and metformin: results from the VERIFY study. ePoster 609. 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Virtual Meeting. 24. 9. 2020. (online: www.easd.org) [cit. 2. 11. 2020]
20. VERIFY: A study to compare combination regimen with vildagliptin and metformin versus metformin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. NCT01528254. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01528254>) [cit. 1. 6. 2024]
21. Matthews, D., Del Prato, S., Mohan, V. et al. Insights from VERIFY: Early combination therapy provides better glycaemic durability than a stepwise approach in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 11, 11: 2465–2476, 2020.
22. Schweizer, A., Couturier, A., Foley, J. E., Dejager, S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 24, 9: 955–961, 2007.
23. Strain, W. D., Agarwal, A. S., Paldánus, P. M. Individualizing treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes: factors influencing clinical decision making in the 24-week, randomized INTERVAL study. *Aging (Albany NY)* 9, 3: 769–777, 2017.
24. Strain, W. D., Lukashevich, V., Kothny, W. et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 382: 9890: 409–416, 2013.
25. Safety and efficacy of Galvus in elderly type 2 diabetes patients. NCT01257451. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01257451>) [cit. 1. 6. 2024]
26. Hirose, T., Suzuki, M., Tsumiyama, I. Efficacy and safety of vildagliptin as an add-on to insulin with or without metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, double-blind, randomized study. *Diabetes Ther* 6, 4: 559–571, 2015.
27. Study of efficacy and safety of vildagliptin as add-on insulin therapy in T2DM patients. NCT02002221. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02002221?term=Galvus&rslt=With&draw=3&rank=9>) [cit. 1. 6. 2024]
28. Mohan, V., Zargar, A., Chawla, M. et al. Efficacy of a combination of metformin and vildagliptin in comparison to metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a multicentre, retrospective, real-world evidence study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 14: 2925–2933, 2021.
29. Hayashi, T., Murayama, H., Shinfuku, Y. et al. Safety and efficacy of vildagliptin: 52-week post-marketing surveillance of Japanese patients with type 2 diabetes in combination with other oral antidiabetics and insulin. *Expert Opin Pharmacother* 21, 1: 121–130, 2020.
30. Chawla, M., Kim, T. H., Mirasol, R. C. et al. Initial combination therapy with vildagliptin plus metformin in drug-naïve patients with T2DM: a 24-week real-life study from Asia. *Curr Med Res Opin* 34, 9: 1605–1611, 2018.

Karel Vízner

Významné rozšíření úhrady empagliflozinu

Od 1. června 2024 došlo k významnému rozšíření úhrady empagliflozinu (Jardiance). Nově je hrazen i pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin a rozšiřuje se také spektrum lékařských odborností, které mohou tento lék předepisovat.

Empagliflozin (Jardiance) mohou předepisovat lékaři se **speciálními**: diabetologie, endokrinologie, vnitřní lékařství, kardiologie, dětská kardiologie, angiologie, nefrologie, dětská nefrologie.

Nově jsou stanovena tato **kritéria úhrady** empagliflozinu (Jardiance):

A) Empagliflozin je hrazen **u diabetiků 2. typu**: 1) **ve dvoj-kombinaci s metforminem** u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek metforminu po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou **HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol**. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} a současnému poklesu tělesné hmotnosti nejméně o 2 % při kontrole po šesti měsících léčby, přípravek není dále hrazen. 2) **v kombinaci s metforminem a inzulínem nebo inzulínem samotným** u pacientů, u nichž terapie metforminem a inzulínem nebo inzulínem samotným po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedla k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou **HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol**. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či vyšší pokles hladiny HbA_{1c} a současnému poklesu tělesné hmotnosti nejméně o 2 % při kontrole po šesti měsících léčby, přípravek není dále hrazen.

B) Empagliflozin je hrazen **u pacientů s chronickým srdečním selháním** s EF menší nebo rovnou 40 % a eGFR větší než 20 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 inhibítorem ACE nebo inhibítorem AT1 receptoru nebo inhibítorem receptoru angiotenzinu a nerylisinu a zároveň beta-blokátorem a antagonistou mineralokortikoidního receptoru. Optimální léčba je podána v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce.

C) Empagliflozin je hrazen **u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin** léčených stabilní dávkou inhibítora angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru re-

ceptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) nebo u kterých je terapie těmito přípravky kontraindikována či ji nelze použít, kteří mají 1) odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) v rozmezí 0,33 až méně než 0,75 ml/s/1,73 m² (20 až méně než 45 ml/min/1,73 m²) nebo 2) eGFR v rozmezí 0,75 až méně než 1,5 ml/s/1,73 m² (45 až méně než 90 ml/min/1,73 m²) a současně poměr albumin/kreatinin v moči alespoň 22,6 mg/mmol (200 mg/g) nebo protein/kreatinin v moči alespoň 33,9 mg/mmol (300 mg/g) nebo 3) eGFR v rozmezí 0,75 až méně než 1,25 ml/s/1,73 m² (45 až méně než 75 ml/min/1,73 m²) a současně diabetes mellitus 2. typu a poměr albumin/kreatinin v moči méně než 22,6 mg/mmol (200 mg/g) nebo protein/kreatinin v moči méně než 33,9 mg/mmol (300 mg/g).

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je ve všech indikacích hrazena maximálně jedna tableta o síle 10 mg na den terapie.

Empagliflozin (Jardiance) je indikován podle souhrnu údajů o přípravku k terapii diabetes mellitus 2. typu, k léčbě dospělých se symptomatickým srdečním selháním a k léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin. Již řadu let je užíván jako účinné antidiabetikum. Studie EMPA-REG OUTCOME přinesla údaje o kardiovaskulárním benefitu empagliflozinu, který je do značné míry nezávislý na kontrole glykemie či renální funkci. Dvě studie EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved prokázaly benefity empagliflozinu u pacientů se srdečním selháním (s redukovanou i zachovalou ejekční frakcí LK). Studie EMPA-Kidney prokázala renoprotektivní účinky empagliflozinu u pacientů s CKD. Výsledky těchto studií vedly k rozšíření indikací empagliflozinu pro další indikace chronické srdeční selhání a chronické onemocnění ledvin. Dosud ale chyběla úhrada ve všech zmiňovaných indikacích. Rozhodnutí SÚKL o rozšíření úhrady i pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin je logickým krokem při prokázání benefitu této léčby pro uvedenou skupinu pacientů.

Literatura

1. Jardiance 10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 11. 6. 2024]
2. SÚKL. Jardiance 10 mg potahované tablety. Ceny a úhrady. (online: www.sukl.cz) [cit. 11. 6. 2024]

Je při nasazení GLP-1RA do léčby diabetiků 2. typu výhodné využít současně měření glykemie pomocí FreeStyle Libre?

Odpověď z reálné klinické praxe

V pokročilých stádiích vývoje diabetes mellitus 2. typu je u řady pacientů využita nejen terapie inzulinem, ale někdy dokonce i kombinací inzulinu a GLP-1 receptorového agonisty (GLP-1RA). V ČR jsou pro tento účel nejčastěji užívány fixní kombinace těchto léků.

Velmi zajímavá data přinesla nedávno publikovaná retrospektivní observační studie z reálné klinické praxe, která analyzovala, zda je výhodné při zahájení terapie GLP-1RA u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu současně využít monitoring glykemie pomocí systému FreeStyle Libre.

Studie využila data z elektronických zdravotních databází a analyzovala údaje o pacientech s diabetem 2. typu, kteří v letech 2018 až 2022 zahájili léčbu některým z GLP-1 receptorových agonistů pro dosavadní nedostatečnou kompenzaci diabetu ($HbA_{1c} \geq 8\%$). Vyhodnoceni byli pacienti, kteří zahájili terapii GLP-1RA a současně (± 30 dní) měření glykemie (FGM) pomocí systému FreeStyle Libre, a jejich data byla srovnána s pacienty, kteří začali užívat GLP-1RA, aniž by jim současně byl zavedeno jakékoliv kontinuální měření glykemie. Design studie byl poměrně jednoduchý a ukazuje jej stručně obrázek č. 1.

Primárním vyhodnoceným endpointem studie byla změna HbA_{1c} za 180 dní a jejich srovnání mezi skupinami (FSL+, FSL-). Skupinu FSL+ představovali pacienti, kteří v období ± 30 dní od zahájení terapie GLP-1RA také zahájili měření glykemie pomocí FreeStyle Libre, a skupinu FSL- pak pacienti, kteří po celou dobu studie užívali GLP-1RA, ale nevyužívali žádný systém pro kontinuální monitorování glykemie (FGM, CGM).

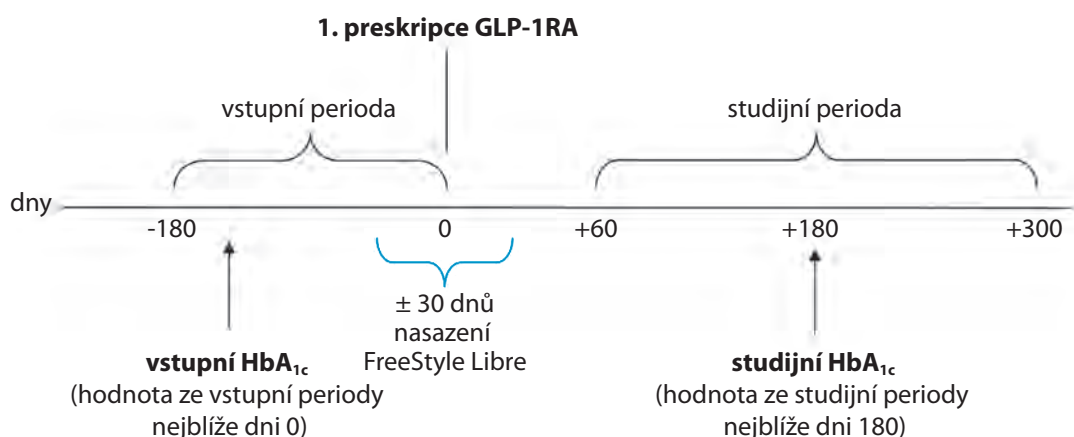
Výsledky byly nejprve vyhodnoceny pro všechny pacienty, kteří splnili vstupní kritéria – věk nad 18 let, diabetes mellitus 2. typu, vstupní $HbA_{1c} \geq 8\%$, preskripce GLP-1RA (a setrvání na léčbě po dobu šesti měsíců studie); pro skupinu FSL+ se jed-

nalo také o zahájení měření glykemie pomocí FSL ± 30 dní od nasazení terapie GLP-1RA a setrvání v měření po dobu studie, pro skupinu FSL- šlo o absenci měření CGM či FGM. Jednalo se o data od 478 pacientů zařazených do skupiny (FSL+) a o data od 24 724 pacientů ve skupině FSL-. Skupiny se svými vstupními metabolickými a demografickými parametry mírně lišily – skupina pacientů FSL+ byla v průměru o něco mladší ($53,5 \pm 10,8$ let vs. $57,9 \pm 11,7$ let), měla vyšší vstupní HbA_{1c} ($10,25 \pm 1,68\%$ vs. $9,71 \pm 1,49\%$), větší podíl pacientů užíval inzulin (52% vs. 35%) a byl obézní.

V této skupině bylo u pacientů, kteří zahájili terapii GLP-1RA a současně také měření pomocí systému Free Style Libre, **dosaženo výraznější redukce HbA_{1c}** . Konkrétně se jednalo o pokles HbA_{1c} o $2,43\%$ vs. $1,73\%$ (**rozdíl $0,7\%$, $p < 0,001$**), viz obr. 2. Rozdíly byly signifikantní také pro samostatně hodnocené skupiny pacientů podle typu inzulínoterapie (intenzifikovaná, neintenzifikovaná, žádná). Při analýze podskupin podle druhu GLP-1 receptorového agonisty bylo největších rozdílů ve prospěch terapie kombinované s měřením FSL dosaženo u semaglutidu a dulaglutidu.

Dále byla také pomocí párování vytvořena srovnávací skupina pacientů FSL+ a FSL- se stejnými vstupními demografic-

Obr. 1: Design studie¹



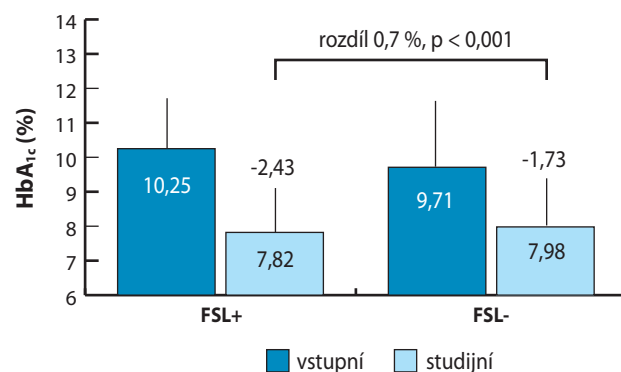
kými a metabolickými parametry. Srovnána byla data od 478 pacientů FSL+ s daty od 2 390 pacientů FSL- (párování proběhlo v kvantitativním poměru 5 : 1). Průměrný věk v obou skupinách tak činil 53,5 roku, převažovali muži (57 %), v obou skupinách shodně se 27,4 % pacientů léčilo pomocí IIT, 24,7 % inzulinem v neintenzifikovaném režimu a 47,9 % pacientů neužívalo inzulín vůbec. Vstupní HbA_{1c} byl 10,2 %. Nejčastěji využitými GLP-1RA byly dulaglutid (46 %), semaglutid (35–36 %), semaglutid s.c. (30–32 %) a liraglutid (10 %). Výsledky i v této kohortě pacientů se shodnými vstupními parametry byly obdobné jako v neselektované skupině – vyšší redukce HbA_{1c} bylo dosaženo, pokud byl současně s nasazením GLP-1RA využit i monitoring glykemie pomocí FreeStyle Libre (pokles HbA_{1c} o 2,43 % vs. 2,06 %), viz obr. 3. Významně větší podíl pacientů ve skupině FSL+ také dosáhl hodnoty HbA_{1c} pod 8 % (59,8 % vs. 53,8 % pacientů, p = 0,017).

Data z reálné klinické praxe jasně ukazují, že u diabetiků 2. typu, u kterých je přístupováno k intenzifikaci terapie pomocí GLP-1 receptorových agonistů, je monitoring glykemií pomocí systému FreeStyle Libre přínosem pro terapii a vede k dalšímu aditivnímu zlepšení kompenzace diabetu, vyjádřené poklesem HbA_{1c}.

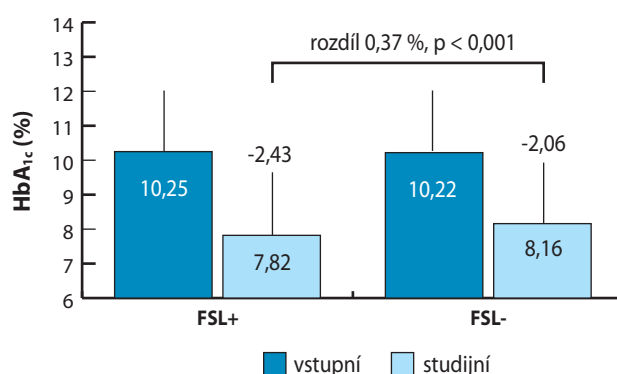
Literatura

Wright, E. E., Roberts, G. J., Chuang, J. S. et al. Initiating GLP-1 therapy in combination with FreeStyle Libre provides benefit compared with GLP-1 therapy alone. *Diabetes Technol Ther Epub* 31. 5. 2024.

Obr. 2: Pokles HbA_{1c} v neselektované skupině pacientů¹



Obr. 3: Pokles HbA_{1c} v selektované skupině pacientů¹



Přesnost měření senzoru glykemie Dexcom G7

Výsledky randomizované klinické studie u dospělých diabetiků 1. i 2. typu

Význam kontinuálního monitoringu glykemie u diabetu 1. i 2. typu byl dostatečně prokázán v řadě klinických studií. Ve vyspělých zemích, ČR nevyjímaje, jsou běžnou součástí terapie diabetu v řadě terapeutických režimů. Svě místo mají jak v zaslepeném režimu pro korekci nastavené terapie lékařem, tak také (a snad zejména) v otevřeném režimu s možností reakce na terapii samotným pacientem. Slibně se rozvíjející režimy dávkování inzulínu inzulínovými pumpami pomocí hybridní uzavřené smyčky, které se dnes čím dál více uplatňují v inzulínoterapii diabetiků 1. typu, jsou podmíněny nejen dostupností kvalitních inzulínových pump s vyspělým algoritmem dávkování inzulínu, ale také dostupností přesných senzorů glykemie.

V předchozím článku jsme představili klinickou studii hodnotící přesnost měření nového senzoru glykemie Dexcom G7 u dětí.^{4,5} Tento nový senzor již není nutné kalibrovat za pomoci glukometru a má řadu výstrah pro vysoké či nízké hodnoty glykemie. Po zapnutí se zahřeje do 30 minut a poté v reálném čase zasílá výsledky měření glukózy do kompatibilního smart zařízení (např. mobilní telefon) nebo přijímače (vysílač je integrovanou součástí senzoru). Oproti předchozí generaci senzoru (G6) je menší a jeho 10denní životnost byla prodloužena o interval dalších 12 hodin, určených pro výměnu senzoru za nový. Je vhodný pro pacienty s diabetem již od dvou let věku i pro těhotné ženy. V ČR jej distribuuje společnost A.IM-PORT.CZ. Na článek z minulého čísla navazujeme zhodnocením výsledků související studie, která sledovala přesnost tohoto senzoru u dospělých diabetiků 1. i 2. typu, a to v rozmezích normálních hodnot glykemií, ale i v hypoglykemických a hyperglykemických hodnotách.^{1,3}

Hodnocení přesnosti měření CGM

Obecně užívaným ukazatelem analytické kvality měření CGM je hodnota MARD – kvantifikuje rozdíly naměřených CGM a skutečných hodnot koncentrace glukózy v plazmě. MARD (mean absolute relative difference) je průměrný absolutní rozdíl ve srovnání s referenční hodnotou glukózy (obvykle je srovnáváno s nějakým kvalitním referenčním analytickým přístrojem). MARD je stanovován obvykle pro standardní rozmezí hladin glukózy, v této studii pro rozmezí 80–400 mg/dl, a udáván v procentech. U velmi nízkých hodnot koncentrace glukózy (pod 80 mg/dl) byl ve studii užít průměrný absolutní rozdíl (MAD), který se udává v jednotkách koncentrace glukózy. V tomto rozmezí by totiž i malé absolutní rozdíly ve výsledku měření reprezentovaly velké relativní rozdíly.

Klinická přesnost bývá také hodnocena jako procento hod-

not naměřených v určité zóně konsenzuální chybové mřížky (CEG), obvykle v zóně A, resp. A+B.

Uživatelská příručka systému Dexcom G7 uvádí MARD (průměrný ARD v %) při rozmezí 2,2–22,2 mmol/l u dospělých pacientů 8,7 %. Referenčním nástrojem pro toto stanovení byl YSI (Yellow Springs Laboratory Instrument). Rozdíly byly pochopitelně zaznamenány i v průběhu životnosti senzoru, u dospělých je dle této příručky na počátku užívání MARD 10,1 %, ve středu životnosti 7,6 % a na konci pak 8,1 %. Klinická přesnost (% hodnot naměřených senzorem v zóně A konsenzuální chybové mřížky) činí u dospělých 94,8 %, resp. 99,9 % (zóna A+B CEG).³

Design studie a její účastníci

Jednalo se o prospektivní, multicentrickou, jednoramennou studii (NCT04794478)², realizovanou ve 12 klinických centrech v USA. Cílem studie bylo zhodnotit přesnost senzoru Dexcom G7 u dospělých diabetiků 1. i 2. typu.

Ve studii bylo zařazeno celkem 318 pacientů ve věku 18,1–78,3 let (průměrně 44,3 let). 80,8 % z nich mělo diabetes mellitus (DM) 1. typu, 16 % diabetes mellitus 2. typu (léčený intenzifikovaným inzulínovým režimem) a 3,1 % pak DM 2. typu na non-IIT režimu. Většina pacientů byli běloši, přibližně stejně zastoupeni byli muži i ženy. Ve studii byly zahrnuty jak osoby s normální tělesnou hmotností (33 %), tak pacienti s nadváhou a všemi stupni obezity. Průměrný BMI pacientů ve studii byl $28,9 \pm 6,3$ kg/m².

Pacienti nosili senzory jak na zadní části paže, tak na břiše a údaje z měření nebyly v reálném čase dostupné ani pro pacienty, ani pro jejich lékaře. Pacienti současně pokračovali ve svém dosavadním terapeutickém režimu vč. zavedeného selfmonitoringu. Data z měření byla získána od 316 pacientů (z 308 senzorů na paži a 311 na břiše), což představovalo 79 003 párů měření srovnatelných mezi YSI a G7, většina v předem definovaném použitelném rozmezí 40–400 mg/dl.^{1,2}

Pacienti ve studii absolvovali celkem tři klinická sezení, a to 1.–2. den, 4. nebo 7. den a poté na sezení na konci studie (tedy v druhé polovině 10. dne nebo v první polovině 11. dne). Během klinických sezení byly stanoveny koncentrace glukózy v krvi pomocí analyzátoru YSI 2300 STAT PLUS. Hypoglykemie a hyperglykemie byly za přísného lékařského dohledu během sezení vyvolány u pacientů úpravou dávky inzulínu nebo sacharidů tak, aby mohla být vyhodnocena i přesnost měření při koncentracích glukózy nad 300 mg/dl a pod 80 mg/dl. Přesnost měření byla vyhodnocována z párů měření, které byly v rozsahu 40–400 mg/dl.^{1,2}

Výsledky studie

Studie prokázala vysokou přesnost měření pomocí senzoru Dexcom G7. Průměrné celkové MARD při měření senzorem umístěným na paži bylo 8,2 % a v případě umístění na břicho 9,1 %.

Shody do 15 % rozsahu měření mezi senzorem a kontrolním měřením bylo dosaženo u 89,6 % (ruka), resp. 85,5 % (břicho) a do 20 % rozsahu pak 95,3 % (ruka), resp. 93,2 % (břicho) párů měření.

Přesnost měření byla uchována v průběhu celého cyklu použití senzoru od 1. dne až po konec jeho životnosti – podrob-

Tab. 1: Vývoj MARD v průběhu 10,5 dne užití senzoru¹

Místo	Den	Párů měření	MARD (%)
Paže	1	6 001	11,9
	2	8 279	8,4
	4	7 312	7,2
	7	5 898	7,2
	10	5 787	7,6
	10,5	5 916	6,9
Břicho	1	5 864	12,9
	2	8 438	8,6
	4	7 624	7,7
	7	6 088	8,1
	10	5 828	9,3
	10,5	4 739	8,8

Tab. 2: Rozdíly v MARD a MAD v závislosti na hodnotě měřené glykemie¹

Místo	Rozmezí glukózy	Párů měření	MARD	MAD
Paže	40–60 mg/dl	2 444		8,5 mg/dl
	61–80 mg/dl	5 485		6,3 mg/dl
	81–180 mg/dl	15 319	8,9 %	
	181–300 mg/dl	10 465	7,2 %	
	301–400 mg/dl	5 480	5,4 %	
Břicho	40–60 mg/dl	2 436		10,3 mg/dl
	61–80 mg/dl	5 309		7,3 mg/dl
	81–180 mg/dl	15 074	9,6 %	
	181–300 mg/dl	10 108	8,3 %	
	301–400 mg/dl	5 654	6,2 %	

nější výsledky přibližuje tabulka č. 1. Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v přesnosti měření mezi ženami a muži nebo v závislosti na stupni obezity či nadváhy. Řízené testování přesnosti v hodnotách nízkých a vysokých glykemií také umožnilo posoudit přesnost měření pacientů s hypoglykemií a hyperglykemií. Vysoká přesnost měření byla zachována i v těchto rozmezích – viz tab. č. 2.

Nejvyšší přesnosti měření (a tedy nejnižšího MARD) bylo dosaženo v situacích, kdy rychlost nárůstu či poklesu glykemie nepřesahovala 1 mg/dl za minutu. V případě velmi rychlého poklesu/nárůstu glykemie (nad 2 mg/dl za minutu) byl MARD u senzorů na paži 9,3 %, resp. 9,7 %. Obdobné hodnoty ze senzoru na břicho byly 10,4 %, resp. 10,3 %.¹

Při nastavení hranice hypoglykemie na 55 mg/dl byla hodnocena pravdivost alarmů při dosažení hodnoty glykemie 70 mg/dl. Na paži bylo 91,3 % alarmů a na břicho 85,2 % alarmů hodnoceno jako správné alarmy. Alarmy pro hyperglykémii byly při dosažení glykemie nad 250 mg/dl hodnoceny jako pravdivé v 99,9 % (paže), resp. 99,8 % případů (břicho).¹

Ve studii nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky a pouze čtyři pacienti hlásili nezávažné nežádoucí účinky jako erytém nebo diskomfort v místě aplikace senzoru.¹

Předností studie bylo jak dosažení velkého množství srovnávaných párů měření, tak i otestování přesnosti měření v hyperglykemických a hypoglykemických hodnotách. V souladu s výsledky u dětí vykázal nový senzor Dexcom G7 u dospělých diabetiků 1. a 2. typu vysokou přesnost měření, a to i při vysokých a nízkých hodnotách glykemie a v průběhu celé doby používání senzoru, vč. prodlouženého 12hodinového období na konci životnosti senzoru. Průměrné celkové MARD při měření senzorem umístěným na paži bylo 8,2 % a v případě umístění na břicho 9,1 %. Mezi pacienty byla pozorována mírná preference pro nošení senzoru na paži. Bezpečnost užití senzoru, reprezentovaná výskytem nežádoucích účinků, byla velmi dobrá.

Literatura

- Garg, S. K., Kipnes, M., Castorino, K. et al. Accuracy and safety of Dexcom G7 continuous glucose monitoring in adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 24, 6: 373–380, 2022.
- Evaluation of the safety and effectiveness of the Dexcom continuous glucose monitoring (CGM) system. NCT 04794478. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04794478?term=NCT04794478&rank=1>) [cit. 31. 5. 2024]
- Uživatelská příručka G7. Dexcom, 2023.
- Laffel, L. M., Bailey, T. S., Christiansen, M. P. et al. Accuracy of a seventh-generation continuous glucose monitoring system in children and adolescent with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 17, 4: 962–967, 2023.
- Jak přesné je měření senzorem Dexcom G7 u dětí? Výsledky randomizované klinické studie. *Kazuistiky v diabetologii* 22, 1: 21–22, 2024.
- Šumník, Z., Prázný, M., Pelikánová, T., Škrha, J. Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP (22. 2. 2022). (online: www.diab.cz) [cit. 19. 3. 2024]
- Friedecký, B., Kratochvíla, J. Současný stav kontinuálního sledování glukózy. *Klin Biochem Metab* 28 (49), 3: 117–120, 2020.

Sladidla a jejich místo ve výživě diabetika

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Sladká chuť je člověku nejbližší, jelikož již mateřské mléko je bohaté na laktózu – mléčný cukr. Sladké přináší i jistou úlevu – když dítě spadne z kola, dostane zmrzlinu na bolístku, když máme vztek na protivného šéfa, sáhneme do šuplíku pro čokoládu. A takto bychom mohli pokračovat. Samozřejmě uvedené hojení bolístek nebo umocňování pohody není zcela beztravné. Cukr v nadbytku zvyšuje kazivost zubů a významně navyšuje energetický příjem. Pokud jej dostatečně nekompenzujeme zvýšenou fyzickou aktivitou – což se zpravidla neděje – ručička na váze nemilosrdně stoupá. A když je vyřčena diagnóza diabetu? Vidina cukru se rozplývá, a to nikoli na jazyku. Prostě je čas změnit životní styl. Omezit jen cukr v rámci diabetických opatření zdaleka nestačí, ale to bychom nakousli jinou kapitolu.

Není divu, že se sladké chuti držíme jako klíště a hledají se alternativy, aby se vlk nažral (diabetik si mlsnul) a koza zůstala celá (neutrpkla glykemie a tělesná hmotnost). Na scénu přichází sladidla...

Co jsou sladidla zač?

V základu rozdělujeme sladidla na **sladidla přírodní**, která jsou definována příslušnou vyhláškou k zákonu o potravinách jako ve vodě rozpustné sladce chutnající látky na bázi přírodních sacharidů, a na **sladidla**. Dříve byla označována jako náhradní, což se v praxi používá stále, ale na etiketě nikoli, protože by to bylo v rozporu s platnou evropskou legislativou.

Na následujících řádcích se budeme věnovat sladidlům.

Legislativně jsou sladidla řazena mezi přídatné látky, proto musí být jejich použití uvedeno na obale v rámci „složení výrobku“ buď slovy, nebo e-kódem. Dále je spotřebitel informován o dávkování podle sladivosti a o případných rizicích. To se týká např. sladidla aspartamu, u nějž musí zaznít, že obsahuje fenylalanin, a není proto vhodný pro osoby trpící fenylketonurií. Jiným příkladem jsou alkoholické cukry (polyalkoholy – sorbitol, maltitol), které mohou mít při nadměrné spotřebě projímavé účinky. Každé sladidlo má uvedenou hodnotu tzv. relativní sladivosti (resp. rozsah hodnoty sladivosti), která je vyjádřena poměrem k sacharóze se sladivostí 1. Sladidla s vysokou hodnotou sladivosti se zpravidla užívají ve směsích, protože se tím lépe korigují jejich případné pachuti, jako je kupříkladu kovová až hořká chuť sacharinu.

Proč sladidla?

Původně byla sladidla používána jako levné náhrady cukru, později jako sladidla pro diabetiky a pro osoby s obezitou. Sladidla představují možnost, jak si dopřát sladkou chuť, a přitom neovlivňovat glykemii ani nezvyšovat energetický příjem.

Jak se ve sladidlech vyznat?

Sladidla lze dělit podle různých hledisek, nejčastěji se však rozdělují na sladidla vyrobená synteticky (sacharin, cyklamát) a sladidla získaná z přírodních zdrojů (steviosid, thaumatin).

Podle obsahu energie se sladidla dělí na energetická (poly-

alkoholy) a neenergetická. Nekalorická sladidla nemají prakticky žádnou energetickou hodnotu, protože ve srovnání s cukrem (sacharózou) jsou extrémně sladivá. Nepatrné množství sladidla proto nahradí velké množství cukru.

Energetická (kalorická) sladidla mají v porovnání se sacharózou poloviční až dvoutřetinovou energetickou hodnotu, ale vyznačují se nižší sladivostí. Zpravidla se používají ve směsích s intenzivními sladidly, např. sacharinem.

Chemická podstata náhradních sladidel je velmi různorodá a souvisejí s ní případné příchuti a pachuti, sladivost a stabilita za různých podmínek (kyselost, teplota). Pro různé účely se proto hodí odlišná sladidla. Například sorbitol (často ve směsi se sacharinem) je vhodný pro přípravu pečiva, moučnicků a plev, zatímco xylitol, mannitol a sorbitol se pro svůj antika-riogenní účinek používají do žvýkaček.

Na podkladě chemické struktury rozlišujeme:

- proteiny, peptidy (thaumatin, aspartam)
- halogenové disacharidy (sukralóza)
- terpeny (steviosid)
- chalkony – neohesperidin DC

Se sladidly se lze setkat buď ve formě tzv. stolních sladidel, užívaných ke slazení nápojů, nebo v různých výrobcích.

Charakteristika jednotlivých sladidel

Aspartam

Po chemické stránce se jedná o dipeptid (bílkovina), který se rozkládá na aminokyseliny fenylalanin (50 %), kyselinu asparagovou (40 %) a metanol (10 %). Má čistě sladkou chuť podobnou cukru, je bez příchuti. Dobře se rozpouští ve vodě, při vyšších teplotách a v málo kyselém prostředí ztrácí sladivost a hořkne. Není vhodný pro tepelnou úpravu a pro nekyselé nápoje a potraviny.

Co se pozornosti veřejnosti týká, je aspartam mezi sladidly jistě jedničkou. Zde je možnost nahlédnutí na aspartam coby jed. Hlavní pointa spočívá v obavě, že vlivem tepla se aspartam rozkládá na jednotlivé složky, čímž se urychlí absorpce metanolu:

Tab. 1: Seznam sladidel povolených při výrobě potravin a jejich relativní sladivost (Upraveno podle www.vyscojis.cz¹⁰ a dle Dostálová, 2014⁷.)

Číslo E	Sladidla sacharidická	Relativní sladivost
E 420	Sorbitol	0,4–0,7
E 421	Mannitol	0,4–0,7
E 953	Isomalt	0,3–0,6
E 965	Maltitol	0,7–0,9
E 966	Laktitol	0,3–0,4
E 967	Xylitol	0,9–1,2
E 968	Erytritol	0,5–0,7
	Laktóza	0,3–0,6
	Maltóza	0,3–0,6
	Glukóza	0,7–0,8
	Fruktóza	1,2–1,8
	Sacharóza	1
	Sladidla nesacharidická	
E 950	Acesulfam K	130–250
E 951	Aspartam	50–200
E 952	Kyselina cyklamová a její sodná a vápenatá sůl	10–80
E 954	Sacharin a jeho sodná, draselná a vápenatá sůl	200–700
E 955	Sukralóza	600–650
E 957	Thaumatín	1600–3000
E 959	Neohesperidin DC	400–2000
E 960	Steviolglykosidy	100–300
E 961	Neotam	7000–13000
E 962	Sůl aspartamu-acesulfamu	350–400

„Aspartam se při vysokých teplotách rozkládá

Když teplota aspartamu dosáhne 30 °C, rozkládá se na jednotlivé složky. Tímto je urychlována absorpce metanolu. Toto je pouze počáteční stupeň jeho rozkladu. Při 40 °C se za pomoci trávicích enzymů v lidském těle metanol v aspartamu změní ve formaldehyd a následně v kyselinu mravenčí, která způsobí metabolické překyselení. Formaldehyd je roztok určený k balzamování mrtvých těl, jeho klasifikace je třídy A – karcinogen, život ohrožující neurotoxin. Kyselina mravenčí je jed, který se vyskytuje v kusadlech červených mravenců, kterým zabíjejí své oběti.“¹¹

Okem odbornějším si lze povšimnout, že opakované metaanalýzy prokázaly bezpečnost aspartamu, je však rizikem pro osoby s fenylketonurií. Pro tyto osoby však platí stejná omezení i pro další potraviny obsahující fenylalanin, není to jen otázka aspartamu. A co metanol? Běžně je přítomen v potravě, zejména v čerstvém ovoci, zelenině a šťávách. 1 kg jablek obsahuje při-

bližně 500 mg metanolu, 1 l ovocného džusu průměrně 140 mg metanolu. Samotná produkce v organismu činí 300–600 mg metanolu/den, což znamená, že naše tělo si vyrábí metanol i samo.

Acesulfam K

Acesulfam byl náhodně objeven r. 1967 Karlem Claussem, který si v laboratoři olízl prst při listování v papírech. Přestože je až 200krát sladší než cukr, používá se v kombinaci s jinými sladidly, protože má slabě hořce kovovou příchuť. Je však stabilní při tepelné úpravě, hodí se pro pečení a vaření. Najdeme jej i v dietních a instantních nápojích. V těle se nepřeměňuje, vylučuje se v nezměněném stavu.

Cyklamát

Cyklamát má ze všech sladidel nejnižší sladivost, proto se zpravidla používá v kombinaci s jinými sladidly. Má příjemnou sladkou příchuť, při stoupajících koncentracích se však objevuje

slabá příchuť. Poměrně dlouhou dobu byl cyklamát podezřelý z možného vztahu k rakovině močového měchýře a jeho použití bylo v USA i Evropě zakázáno. Další studie obavy nepotvrdily, jelikož primární studie byly prováděny na zvířatech a za použití vysokých dávek

Sukralóza

Sukralóza je trichlorovaný syntetický derivát sacharózy. Přestože je vyrobena ze sacharózy, nahrazením -OH skupiny chlorem se prakticky nemetabolizuje. Její sladká chuť byla také objevena náhodou. Jedná se o nejmladší sladidlo, v EU byla schválena až v roce 2004. Používá se v celé řadě produktů, jelikož nemá žádnou nepříjemnou pachuti. Její konzumace je však dávana do souvislosti s řadou negativních účinků na zdraví, zejména s nepříznivým ovlivněním střevní mikrobioty.

Thaumatococcus

Thaumatococcus je poměrně málo známé sladidlo, často užívané v Japonsku. Získává se vodní extrakcí proteinů ze západoafrické trvalé rostliny *Thaumatococcus daniellii*. Je přibližně 2000- až 3000krát sladší než běžný cukr. Vzhledem k jeho chuti (vůně po lékořici) se používá zejména jako zvýrazňovač chuti. Nejsou popisovány žádné nežádoucí účinky z jeho použití.

Neohesperidin DC

Vyrábí se extrahováním hořké látky (neohesperidin) z grapefruitových slupek a nezralých pomerančů. Zvyšuje vnímání sladké chuti a pro svou mentolovou příchuť se často používá do zubních past či ústních vod.

Sacharin

Patří mezi nejdéle známá náhradní sladidla, bylo objeveno již v roce 1879. Po chemické stránce se jedná o sulfimid kyseliny benzoové. Sacharin má za sebou také pohnutou minulost, studie na zvířecích modelech prokázaly jeho karcinogenitu. V dávkách značně převyšujících jeho běžné užívání jako sladidla zvyšuje incidenci nádorového onemocnění močového měchýře u potkanů – samců. Jeho nevýhodou je nahořklé doznívání.

Zdravotní nezávadnost sladidel? Opravdu?

Podobně jako pro ostatní přídatné látky jsou u sladidel stanoveny hodnoty akceptovatelného denního příjmu (ADI; acceptable daily intake). To je dávka považovaná za bezpečnou pro denní konzumaci, přičemž při běžné konzumaci je v podstatě nereálné ji přesáhnout.

Nicméně v poslední době se množí informace o škodlivosti sladidel. O jaké obavy jde především?

1. Sladidla mohou vést ke zvýšení kalorického příjmu a tělesné hmotnosti.
2. Sladidla mění složení střevní mikrobioty a zhoršují kontrolu glykemie v důsledku těchto změn.

Jedná se o poměrně složitou problematiku, ke které se nelze vyjádřit jednoznačně. Prováděné studie jsou rozporuplné, dalo by se říct, že design mnoha je navržen systémem „chčeš-

li psa bítí, hůl si vždy najdeš“. Na všem lze najít pozitivní i negativní stránku. Maso způsobuje rakovinu střev / Maso je skvělý zdroj bílkovin a vitaminů B skupiny. Záleží na úhlu pohledu.

Kromě toho nebývá posuzován celkový charakter jídelníčků, tudíž chybí řada proměnných. Přitom tento aspekt je klíčový. Do kterých potravin se nejčastěji přidávají sladidla? Jde většinou o potraviny zbytné, které si dopřáváme nad rámec – nápoje, sladkosti, zmrzliny, žvýkačky, bonbóny – nebo takové, kterých díky sladidlům hodláme sníst více, resp. sníst je beztestně – nízkotučné mléčné výrobky, sňadaňové cereálie. Jaká je jejich nutriční hodnota celková? Proč je vlastně konzumujeme? Chceme si pochutnat, a přitom se nechceme omezovat. Proč si dát 200 ml čerstvě vymačkaného džusu a přestat, když mohu vypít 2 litry limonády se sladidlem...

Samostatnou kapitolu představují tzv. diabetická sladidla, například fruktóza. Ano, má odlišný metabolismus a nezvyšuje tolik postprandiální glykemii, ale výrobky s fruktózou (například sušenky, oplatky) často obsahují nasycené mastné kyseliny a stávají se tak pastí z pohledu kardiovaskulárního zdraví.

Sledovat tedy jen přítomnost/nepřítomnost sladidel je vytržené z kontextu. Potraviny slazené sladidly patřívají mezi vysoce průmyslově zpracované výrobky a je otázka, do jaké míry mají být v jídelníčku zastoupeny. Vedle sladidel většinou obsahují i řadu jiných přídatných látek, tudíž nepijeme zdaleka jen vodu se sladidlem, ale přímo chemický koktejl. Ano, všechny použité přídatné látky jsou bezpečné, nicméně konkrétně nápoje mohou vzhledem ke konzumovanému množství představovat poměrně významný zdroj „éček“. V kontextu další skladby jídelníčku se negativní ovlivnění střevní mikrobioty stává více než reálným.

Příklad

Marks & Spencer Ananasová limonáda s grepem se sladidly

Složení: Pitná voda syčená oxidem uhličitým, ananas a ananasová šťáva z koncentrátu 3 %, grapefruitová šťáva z koncentrátu 2 %, rozdrčená citrónová dužina z koncentrátu 1 %, E330 – kyselina citronová, aroma, E202 – sorban draselný, E242 – dimethyldikarbonát (dimethyldihličitán), regulátor kyselosti E331, E955 – sukralóza, kyselina askorbová, E160a – karoteny.

Důležité je si také ujasnit, co od dané potraviny vlastně čekáme. Redukujeme hmotnost a počítáme každý kilojoule? Pokud ano, může to být řešení. Počítejme však s tím, že chuť bude ovlivněna nízkým obsahem tuku a pravděpodobně ucítíme i sladidlo.

Příklad

Zott, Jogobella nízkotučný jogurt

Složení: Mléko, 18 % ovocná složka (23 % ostružiny, oligofruktózový sirup, 12 % borůvky, 8 % bezinky, 4 % jahody, 3 % maliny, barvicí koncentráty: koncentrát z červené řepy, koncentrát z karotky, aronie a hroznů; aroma, sladidla: aspartam, acesulfam K), mléčné bílkoviny, jogurtová kultura, 0,1 % tuku, 0 % přidaného cukru (obsahuje přirozeně se vyskytující cukry). Tuk max.: 0,1 %

Nutriční hodnoty ve 100 g výrobku

Energetická hodnota	195 kJ/46 kcal
Tuky	0,1 g
z toho nasycené mastné kyseliny	0,1 g
Sacharidy	5,0 g
z toho cukry	4,5 g
Bílkoviny	4,3 g
Sůl	0,15 g

Příklad

Zott, Jogobella jogurt

Složení: Mléko, 18 % ovocná složka (44 % višně, cukr, 6 % višňová šťáva z koncentráту, barvicí koncentráty: koncentrát z červené řepy, koncentrát z karotky, aronie a hroznů; aroma), mléčné bílkoviny, zahuštěné mléko, cukr, jogurtová kultura. Tuk: 2,7 %.

Nutriční hodnoty ve 100 g výrobku

Energetická hodnota	373 kJ/89 kcal
Tuky	2,7 g
z toho nasycené mastné kyseliny	1,8 g
Sacharidy	11,6 g
z toho cukry	11,0 g
Bílkoviny	3,5 g
Sůl	0,15 g

A co kdybychom šli cestou zdraví a koupili si polotučný bílý jogurt a přidali ovoce? V koupeném ovocném jogurtu je 18 g ovocné složky, z toho ani ne polovinu tvoří višně – tomu odpovídá 7 gramů višně – tedy 1 kus? Zbytek ovocné složky tvoří cukr, šťáva k obarvení a aroma.

Příklad

Mlékárna Valašské Meziříčí, Bílý jogurt

Složení: Mléko, mléčná bílkovina, jogurtová kultura. Obsah tuku min. 3 %

Nutriční hodnoty ve 100 g výrobku

Energetická hodnota	280 kJ/67 kcal
Tuky	3,1 g
z toho nasycené mastné kyseliny	2,0 g
Sacharidy	5,0 g
z toho cukry	5,0 g
Bílkoviny	4,9 g
Sůl	0,1 g

Když přidám ke 100 g jogurtu 50 g višně, tak celkový obsah cukru činí 10 g a celková energie 390 kJ. Samozřejmě získávám i vlákninu, vitaminy, minerální látky, větší objem a prakticky „čistou potravinu“.

Ve zdraví i nemoci by měl být právě tohle náš cíl – nutričně vyvážená strava, složená co nejvíce ze základních surovin, která nám dává maximum živin, vlákniny, vitamínů a minerálních látek. Cena za to spočívá ve větším přemýšlení nad skladbou a také v čase věnovaném přípravě pokrmů.

Podobně můžeme také nahlížet na sladidla – ano, mohou být přínosem, ale je nutné pít slazené nápoje a za každou cenu konzumovat sladkosti? Není lepší se spokojit s menším množstvím a popřemýšlet, jak cukr alespoň částečně nahradit jinak nebo se postupně naučit méně sladit? Mimo to, pokud dáváme svému tělu vše, co potřebuje, nemáme ani potřebu se dojídat něčím sladkým.

Takže závěrem – i v případě sladidel je důležité používat zdravý rozum a svou stravu vždy hodnotit v celkovém kontextu.

Literatura

1. E959 – Neohesperidin DC. Fér potravina. (online: <https://www.ferpotravina.cz/seznam-ecek/E959>.)
2. Gálíková, Z. Umělá sladidla: pozitiva a negativa sladké chuti bez kalorií. 30. 8. 2023. GymBeam. (online: <https://gymbeam.cz/blog/umela-sladidla-myty-a-fakta-o-jejich-bezpecnosti-a-ucincich/>.)
3. Cavnari, B. M. Non-caloric sweeteners and body weight. *Medicina (B Aires)* 79, 2: 115–122, 2019.
4. Suez, J., Korem, T., Zilberman-Schapira, G. et al. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes* 6, 2: 149–155, 2015.
5. Larkin, M. Artificial Sweeteners Alter the Duodenal Microbiome. *Medscape Medical News* 1. 3. 2024. (online: <https://www.medscape.com/viewarticle/artificial-sweeteners-alter-duodenal-microbiome-2024a100004g?form=fpf>.)
6. Kasper, H. *Výživa v medicíně a dietetika*. Praha: Grada Publishing, 2015.
7. Dostálová, J., Kadlec, P. et al. *Technologie potravin. Potravinářské zboží-znalství*. Ostrava: Key Publishing, 2014.
8. Doležal, M. Sladidla používaná ve farmacii a potravinářství. 2. Syntetická sladidla. *Prakt. Lékáren.* 5, 1: 29–31, 2009.
9. Iizuka, K. Is the use of artificial sweeteners beneficial for patients with diabetes mellitus? The advantages and disadvantages of artificial sweeteners. *Nutrients* 14, 21: 4446, 2022.
10. Sladidla a jejich dělení. *Viscojis.cz* (online: <https://www.viscojis.cz/index.php/potraviny-a-napoje-ve-vyzive/cukr-a-sladidla/1452-sladidla-a-jejich-deleni>.)
11. Jed zvaný aspartam. Nejen léky. (online: <https://www.nejenleky.cz/content/23-jed-zvany-aspartam>.)

Diferencovaný karcinom štítné žlázy – možnosti současné terapie z pohledu nukleární medicíny

Petra Němčíková^{1,2}, Vladimír Musil³, Ludmila Brunerová^{1,4}

¹3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

²Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice

³Středisko vědeckých informací 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

⁴Interní klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

Souhrn

Diferencovaný karcinom štítné žlázy (DTC) je nejčastější endokrinní malignitou, jejíž incidence v posledních 30 letech stoupá. Mezi nově diagnostikovanými nádory jsou hlavně diferencované nádory štítné žlázy (DTC) vycházející z folikulárních buněk štítné žlázy. Papilární, folikulární a Hürthleho karcinomy představují dnes 95 % všech nových případů. Pro pokrok v léčbě těchto nádorů je prognóza pacientů většinou velmi dobrá. Standardní péče o pacienty s DTC je multidisciplinární a zahrnuje přístup dle stratifikace rizika, jehož součástí jsou informace z histopatologie, genetických markerů, pooperačních hladin tyreoglobulinu (Tg) a zobrazovacích vyšetření. Včasná identifikace reziduálních uzlinových a/nebo vzdálených metastáz je zvláště důležitá pro úspěšnou léčbu metastatického onemocnění radiojodem, protože pacienti, kteří dosáhnou remise, mají podstatně vyšší míru přežití než pacienti se strukturální neúplnou odpovědí. V případě radiojod refrakterního onemocnění přichází na řadu moderní biologická terapie multikinázovými inhibitory.

Summary

Differentiated thyroid carcinoma – possibilities of modern therapy from the point of view of nuclear medicine

Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is the most common endocrine malignancy and its incidence has been increasing over the last 30 years. Among the newly diagnosed tumours, differentiated thyroid tumours (DTC) arising from thyroid follicular cells are the most common. Papillary, follicular and Hürthle cell carcinomas now account for 95% of all new cases. Because of advances in the treatment of these tumours, the patients' prognosis is usually very good. The standard care for patients with DTC is multidisciplinary and involves a risk stratification approach that includes information about histopathology, genetic markers, postoperative thyroglobulin (Tg) levels, and imaging examinations. Early identification of residual nodal and/or distant metastases is particularly important for successful treatment of metastatic disease with radioiodine, as patients who achieve remission have a significantly higher survival rate than patients with structural incomplete response. In the case of radioiodine-refractory disease, modern biologic therapy with multikinase inhibitors has come to the fore.

Úvod

Nádory štítné žlázy jsou nejčastějšími nádory v endokrinologii, s roční incidencí 8–9 případů/100 000 obyvatel. Diferencovaný karcinom štítné žlázy představuje >90 % případů, ženy jsou

postiženy častěji než muži a ve většině případů má tento nádor vynikající prognózu. V posledních 30 letech byla pozorována rostoucí incidence malých (≤ 2 cm) nádorů štítné žlázy, která je způsobena rozšířením a zdokonalením zobrazovacích metod.

Klíčová slova

- diferencovaný karcinom štítné žlázy
- radiojod
- supresní terapie

Keywords

- differentiated thyroid cancer
- radioiodine
- replacement suppression therapy

Incidence DTC roste celosvětově i v České republice (ČR). V roce 2021 bylo v ČR nově diagnostikováno 1 148 případů, tj. incidence 10,9 na 100 000 osob. V mezinárodním srovnání incidence karcinomu štítné žlázy obsazuje ČR 13.–14. místo v Evropě.

Standardní léčba DTC zahrnuje chirurgický zákrok přizpůsobený riziku, pooperační léčbu radiojodem a substituční terapii hormony štítné žlázy.

Karcinom štítné žlázy

Diferencované karcinomy štítné žlázy (DTC) vznikají z folikulárních buněk. Jde o heterogenní skupinu nádorů, do které řadíme papilární karcinom (PTC), folikulární karcinom (FTC) a karcinom z Hürthleho buněk (HCC). Mezi nediferencované typy nádorů řadíme medulární karcinom, který má původ v parafolikulárních buňkách, a agresivní typ tumoru – anaplastický karcinom, který má špatnou prognózu. Ve štítné žláze se mohou vzácněji vyskytnout i další druhy nádorů, např. sarkom, lymfom či metastázy jiných orgánových malignit.

Papilární karcinom představuje 40–80 % a folikulární karcinom 15 % tyreoidálních malignit, karcinom z Hürthleho buněk asi 3–5 % nádorů. Tyto nádory mají obecně dobrou prognózu, která se však velmi zhoršuje, pokud se nádor stane radiojod refrakterním.

Léčba diferencovaných karcinomů je primárně chirurgická, v indikovaných případech s následnou terapií radiojodem v hluboké hypotyreóze nebo po předchozí stimulaci rekombinačním lidským tyrotropinem (rhTSH), která vede ke snížení výskytu lokoregionálních recidiv a zlepšuje celkové přežití. Po operaci je nutná doživotní substituce hormony štítné žlázy, zda a jak dlouho bude trvat délka supresní terapie, závisí na stratifikaci rizika tumoru vstupně a také po léčbě. Celoživotní supresní terapie je nutná pouze u perzistujících nádorů. Dle posledních doporučení je nutné především vyhnout se neodůvodněné supresní terapii u nízkorizikových DTC pro riziko možných nežádoucích účinků, spojených s touto léčbou.

Chirurgická terapie

Totální odstranění štítné žlázy má být prováděno speciálně školenými odborníky v operativě hlavy a krku, kteří ročně provedou mnoho tyreoidektomií – pak bývá výkon spojen s minimální morbiditou, usnadňuje se pooperační terapie radiojodem i následné sledování. U většiny pacientů s DTC bývá provedena totální tyreoidektomie, přičemž lobektomie byla vyhrazena pro pacienty s unifokálním mikropapilárním karcinomem štítné žlázy (PTC) <1 cm. Současná doporučení Americké asociace pro štítnou žlázu (ATA) doporučují lobektomii u pacientů

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)

s unifokálním intratyreoidálním DTC s nízkým rizikem a při absenci dalších rizikových faktorů (tj. bez klinického průkazu uzlinových metastáz, cN0, bez rizikové histologie). Management nízkorizikových DTC mezi 2 a 4 cm je předmětem diskusí; ačkoli může být provedena lobektomie, stále se převážně doporučuje totální tyreoidektomie, a to zejména v Evropě. U unifokálních mikropapilárních karcinomů bez extrakapsulárního rozšíření nebo metastáz v lymfatických uzlinách bylo jako alternativa lobektomie doporučeno aktivní sledování. Rozhodnutí o aktivním sledování je založeno především na riziku progresu v závislosti na věku, individuálních chirurgických rizikových faktorech a preferencích pacienta. Ve všech ostatních případech zůstává preferovaným chirurgickým přístupem totální tyreoidektomie. Po operaci se riziko strukturální recidivy a/nebo perzistence onemocnění hodnotí pomocí třístupňové stratifikace (nízká, střední, vysoká), doporučené American Thyroid Association/ATA v roce 2009 a modifikované v roce 2015, zatímco riziko úmrtí na karcinom štítné žlázy se odhaduje pomocí stagingového systému American Joint Committee on Cancer/AJCC – TNM.

Pooperační léčba radiojodem

Po provedení totální tyreoidektomie a histologickém potvrzení DTC ve většině případů následuje terapie radioaktivním jodem (Jodid sodný – chem. zn. NaI (¹³¹I), smíšený β a γ zářič s fyzikálním poločasem 8 dnů), která se provádí na specializovaných pracovištích nukleární medicíny disponujících lůžkovým fondem. Cílem podání radiojodu je destrukce zbytků tkáně štítné žlázy v lůžku po provedení tyreoidektomie a tím snížení rizika lokoregionální recidivy. Současně se již od podání radiojodu ustupuje u mikropapilárních karcinomů do 1 cm, které nevykazují rizikový histologický profil (angioinvasi, lymfangioinvasi či rizikovou histologickou variantu papilárního karcinomu), tito pacienti jsou pak nadále dispenzarizováni v endokrinologické ambulanci. Před nástupem na lůžkovou stanicí nukleární medicíny je nutná příprava.

Příprava a průběh terapie radiojodem

Před přijetím pacienta na oddělení nukleární medicíny je nutné vysazení terapie hormony štítné žlázy 4–5 týdnů dopředu či stejně dlouhý odstup od provedení totální tyreoidektomie bez nasazení substituční terapie, protože účinná radioablace štítné žlázy vyžaduje stimulaci TSH, která zvyšuje tvorbu tyreoglobulinu (Tg) buňkami štítné žlázy a tím i senzitivitu stanovení Tg v séru při detekci perzistence nebo recidivy nemoci. Vychytávání radiojodu je při supresi TSH nízké nebo nulové a stimulace TSH by se měla provádět před každým diagnostickým nebo léčebným podáním radiojodu.

Dalším důležitým aspektem v přípravě před hospitalizací je dieta s omezeným příjmem jodu.

Dietní deprivace stabilního jodu (¹²⁷I) omezuje spotřebu jodu na <50 µg/den a je důležitá pro minimalizaci interference s vychytáváním ¹³¹I. Ve studii 120 pacientů (skupina LID (low iodine diet): n = 59; kontrolní skupina: n = 61) snížilo dodržování LID 24hodinové vylučování jodu močí o 83 % a zvýšilo

vychytávání radiojodu ve zbytkách štítné žlázy o 65 % ($p < 0,001$) ve srovnání s kontrolami. Účinnost léčby ^{131}I (hodnocená po šesti měsících a definovaná nepřítomností krční aktivity a $\text{Tg} < 2 \text{ ng/ml}$) byla díky LID rovněž lepší: úspěšné ablace bylo dosaženo u 65 % pacientů s LID ve srovnání se 48 % pacientů v kontrolní skupině ($p < 0,001$).

Pacienti by měli být instruováni, aby se vyhýbali mořským plodům, mořské soli, doplňkům stravy s vysokým obsahem jodu (např. jodové tablety, tablety se spirulinou, červená potravinářská barviva, minerální vody typu Vincentka, doplňky stravy s obsahem jodu – pozor např. na multivitaminové preparáty, které většinou obsahují jod). Vhodné je také omezení konzumace mléčných výrobků, průmyslově zpracovaných potravin a polotovarů s vyšším přídatkem soli. Kromě toho je třeba se nejméně 4–6 týdnů před podáním terapie ^{131}I vyhnout radiologickým kontrastním látkám a antiseptikům na bázi jodu (Betadine, Jodisol). Vždy by měla být provedena kontrola medikace a vyloučení léků s obsahem jodu. Při užívání amiodaronu, který ho obsahuje velké množství (v jedné tabletě o 200 mg je 75 mg jodu) musí být tento lék nahrazen jiným antiarytmikem, jinak terapii radiojodem není možné provést.

TSH lze stimulovat dvěma možnými způsoby:

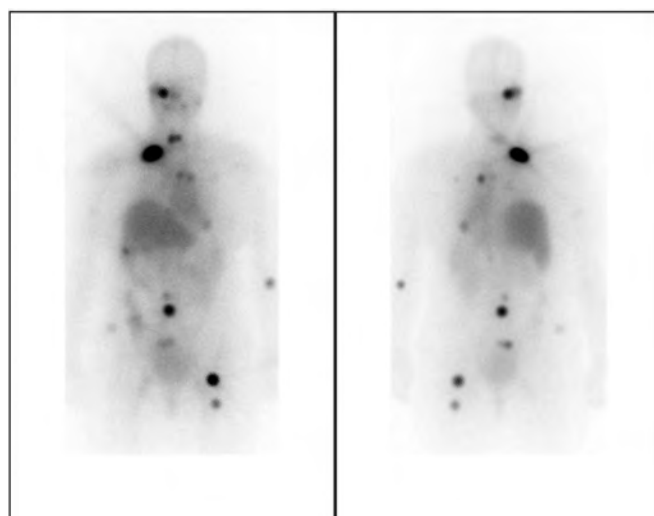
- Vysazením hormonů štítné žlázy – levothyroxinu – na 4–5 týdnů. TSH by mělo přesáhnout empiricky stanovenou hranici ($>30 \text{ mIU/l}$).
- Aplikací intramuskulární injekce rhTSH (rekombinantního humánního tyreoliberinu). Tento preparát (0,9 mg) se podává nitrosalově ve dvou po sobě jdoucích dnech (den 1 a 2), den po druhé injekci se per os podává NaI^{131} (den 3), u nás ve formě kapslí, a měří se sérový Tg. Po podání rhTSH dochází ke stimulaci TSH, která má v diagnostické indikaci obdobnou účinnost jako vysazení substituce. Nežádoucí účinky mohou být mírné a přechodné a zahrnují únavu, nuzou či bolest hlavy. Důležitou výhodou podání rhTSH je, že se tak vyhneme hypotyreóze, snížíme riziko morbiditu spojené s vysazením substituce, zvláště u pacientů s dalšími např. interními či psychickými nemocemi, a také tím zamezíme delší pracovní neschopnosti. V nedávno publikovaných systematickém přehledu a metaanalýze z roku 2023 zabývajících se rozdílnou účinností vysazení hormonů štítné žlázy a podání rhTSH při přípravě k terapii radiojodem u pacientů s metastazujícím karcinomem štítné žlázy závěry ukázaly, že podání rhTSH nebo provedená klasická endogenní hypotyreóza z vysazení LT_4 nemají významný vliv na účinnost léčby radiojodem u metastazujícího DTC.

Na základě zjištění akumulace radiojodu ve zbytkové tkáni štítné žlázy, vypočítané z opakovaných měření, následuje perorální aplikace léčebné dávky radiojodu, většinou o aktivitách kolem 3,7 GBq. Hodnota podané aktivity závisí na vícero faktorech – histologickém profilu a rizikovosti nádoru, přítomnosti či nepřítomnosti metastáz ve vzdálených orgánech či lymfatických uzlinách krku – v závislosti na komplexních informacích mohou být pak dávky radiojodu vyšší. Před tyreoablací by mělo být provedeno ultrazvukové vyšetření krku, které by nám pří-

padně odhalilo objemnější zbytky tkáně štítné žlázy na krku či suspekci na maligní postižení regionálních lymfatických uzlin. U velkých zbytků štítné žlázy, kde by byl efekt radiojodové tyreoblace nedostatečný, je potřebné provést reoperaci. Před terapií radiojodem je nutné u fertálních žen vyloučit těhotenství. Kontraindikací k jeho podání je i kojení. Žena by neměla otěhotnět po terapii v odstupu 1 roku, muž by neměl po terapii počít potomka v odstupu šesti měsíců.

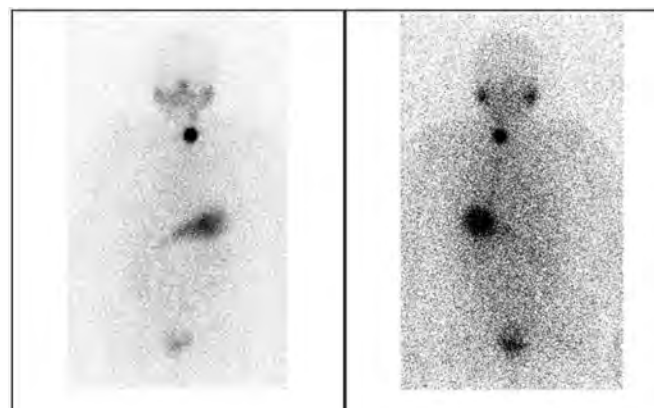
Postablační celotělový sken se provádí 3–5 dnů po podání radiojodu (obr. 1, 2). V období po podání terapeutické dávky radiojodu jsou pacienti několik dnů v izolačním režimu (dle

Obr. 1: Scintigrafické zobrazení – sken hlavy a trupu v přední a zadní projekci po prvním terapeutickém podání radiojodu u pacientky s generalizovaným DTC



Jsou patrná ložiska zvýšené akumulace radiojodu v lůžku po odstraněné štítné žláze, dále v metastatických lézích ve skeletu lebky – skalní kost vpravo, dále II. žebro vpravo, v páteři a v levém femuru. Přesné lokalizace lézí byly verifikovány doplněným SPECT/low dose CT hlavy a trupu. (zdroj: ONM ČB)

Obr. 2: Scintigrafické zobrazení – sken hlavy a trupu v přední a zadní projekci po první terapeutické aplikaci radiojodu



V úrovni jugula vlevo je patrné ložisko zvýšené akumulace radiojodu, které představuje pooperační zbytek funkční tkáně štítné žlázy v lůžku po chirurgicky odstraněné štítné žláze. Jinak je obvyklé rozložení aktivity radiojodu v GIT a v močovém měchýři. (zdroj: ONM ČB)

výše dávky a rychlosti eliminací) a neopouští nemocniční pokoj z důvodu dodržování radiační hygieny. Samozřejmostí je plná ošetrovatelská péče a pravidelný lékařský dohled.

V průběhu léčby radiologický fyzik měří v odstupe jednoho metru od pacienta dávkový přířik záření jednak kvůli splnění regulačních kritérií radiační ochrany v souladu s atomovým zákonem, jednak kvůli následnému možnému ukončení nutného izolačního režimu. Před dimisí se pacientům nasazuje substitučně-supresní terapie hormony štítné žlázy – levothyroxinem, která se následně titruje při naplánované ambulantní kontrole za 6–8 týdnů dle stratifikace rizika. Pacienti jsou důsledně poučeni o správném užívání levothyroxinu, který je nutné užívat na lačno, minimálně půl hodiny před jídlem, odděleně od jiné medikace a zapíjet pouze čistou vodou. Do domácí péče jsou pacienti dimitováni po splnění radiohygienických podmínek s poučením ohledně omezení kontaktu s dětmi a těhotnými ženami na doporučenou dobu. Současně proběhne měření osobních věcí se kterými byli pacienti v přímém kontaktu, aby nedošlo k odnesení kontaminovaných předmětů do domácího prostředí.

Substitučně-supresní terapie hormony štítné žlázy

Po totální tyreoidektomii je nutné doživotní podávání substituční hormonální terapie, obvykle ve formě monoterapie levothyroxinem. Protože TSH stimuluje růst zbývajících tyreoidálních buněk (tedy i nádorových), je nutné, aby počáteční dávka levothyroxinu byla dostatečně vysoká, aby bylo dosaženo útlumu sekrece TSH.

Supresní terapie je nutná pouze u perzistujících nádorů, obvykle u většiny pacientů s biochemicky nekompletní odpovědí (negativní zobrazení + hladina tyreoglobulinu (Tg) při supresi ≥ 1 ng/ml nebo TSH stimulovaná hladina Tg ≥ 10 ng/ml nebo rostoucí anti-Tg protilátky) a přechodně u vysoce rizikových DTC. U pacientů s nízkým rizikem a při vynikající odpovědi na léčbu (tj. je dosaženo hladiny Tg při supresi $<0,2$ ng/ml či TSH stimulované hladiny Tg <1 ng/ml při negativitě anti-Tg protilátek a nejsou scintigrafické, sonografické ani klinické známky relapsu) můžeme sérovou hladinu TSH udržovat v rozmezí 0,5–2,0 mU/l. Pacienti s neurčenou odpovědí na léčbu (nespecifický zobrazovací nále, slabé vychytávání radiojodu v lůžku po TTE, detekovatelná hladina Tg při supresi, ale pod 1 ng/ml, případně stimulovaná <10 ng/ml) vyžadují opakovaně zobrazovací vyšetření a monitoraci Tg a aktivizaci při suspektním nálezu. U pacientů se strukturálně inkompletní odpovědí se další léčba volí na základě celé řady klinicko-patologických faktorů. Správně indikovaná supresní léčba snižuje riziko rekurence nádorového onemocnění, přílišná a neodůvodněná supresní terapie však může vést k nežádoucím projevům subklinické hypertyreózy, které zahrnují zejména srdeční komplikace a osteoporózu.

Během dlouhodobého sledování se cílová hodnota suprese TSH upravuje s ohledem na výsledek primární léčby a podle dynamické restratifikace rizika.

Radiojod-refrakterní nádory štítné žlázy (RAI)

Pacienti s lokálně pokročilým nebo metastázujícím diferencovaným karcinomem štítné žlázy refrakterním na radioaktivní jod mají špatnou prognózu.

V jejich terapii má chemoterapie velmi omezenou účinnost a lze ji zvážit u pacientů s rychlou progresí onemocnění. Jako nejlepší volbou se ukázala chemoterapie na bázi doxorubicinu.

Další možnosti z léčebných modalit u RAI je použití zevní radioterapie (RT), která je indikována u objemných tumorů (T4 tumory) s kontraindikací k chirurgické léčbě, při afekci regionálních lymfatických uzlin či při neúplné resekci nádoru určené k redukci nádorové hmoty. Své nezastupitelné místo mají v léčbě i lokální metody ošetření solitárních ložisek, eventuálně oligometastatického onemocnění – chirurgická resekce, radiofrekvenční ablace (RFA), embolizace/chemoembolizace, stereotaktická RT, neurochirurgický výkon při postižení CNS apod. Současně užívanou metodou léčby pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastázujícím diferencovaným radiojod refrakterním karcinomem štítné žlázy je cílená léčba perorálními multikinázovými inhibitory – sorafenibem a lenvatinibem.

U pacientů s asymptomatickým a neprogredujícím onemocněním by mělo být zváženo vyčkávaní, zatímco u pacientů, kteří jsou symptomatictí nebo jejichž onemocnění by způsobilo nevratné komplikace a poškození, pokud by léčba nebyla zahájena, lze zvážit perorální cílenou léčbu multikinázovými inhibitory. Vzhledem k tomu, že tyto látky jsou spojeny i s nežádoucími účinky, měli by indikující lékaři pečlivě posoudit celkový stav pacienta a klinické i nádorové faktory k rozhodnutí o správném načasování zahájení paliativní terapie.

Jak dochází k tomu, že se DTC stane radiojod refrakterním onemocněním? Dediferenciace DTC je doprovázena ztrátou schopnosti natrium-jodidového symportéru aktivně vychytávat jod z krve. Špatně diferencovaná nádorová ložiska se ztrátou schopnosti vychytávat radiojod vykazují současně vývoj pozitivní ve vychytávání 18F-fluorodeoxyglukózy (FDG) při PET/CT vyšetření. Radiojodová refrakternost se vyskytuje častěji u starších pacientů a u těch s velkou nádorovou masou, rovněž toto pozorujeme u špatně diferencovaných subtypů nádoru, např. z Hürthleových buněk či tzv. tall cells tumorů.

V současné době se za radiojod refrakterní považují pacienti s nádory bez vychytávání jodu v minimálně jedné měřitelné lézi, nebo u kterých dochází k progresi choroby do 12 měsíců od poslední terapeutické aplikace radiojodu nebo kteří v průběhu své nemoci obdrželi více jak 22,2 GBq kumulativní dávky radiojodu bez podstatného léčebného efektu. Významným nástrojem k hodnocení vývoje radiojod refrakterních lézí DTC je 18F-FDG PET/CT.

U diferencovaných karcinomů byla detekována celá řada mutací. Sorafenib inhibuje receptory vaskulárního růstového faktoru 1–3 (VEGF 1–3), destičkového růstového faktoru β (PDGF β), signální dráhy RET a RAF. Lenvatinib je inhibitor receptorové tyrosinkinázy, který selektivně inhibuje kinázovou aktivitu receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), receptorů pro růs-

ový faktor pro fibroblasty FGFR1, 2, 3 a 4 a receptorů pro růstový faktor pro krevní destičky PDGFR alfa, KIT a RET.

Rozhodnutí o indikaci k terapii multikinázovými inhibitory je důležité vhodně načasovat s ohledem na vývoj onemocnění a s cílem dosažení maximálního benefitu z léčby pro daného pacienta.

Při schválení indikace k podání této terapie je dále pacient dispenzarizován ve specializované onkologické ambulanci.

Závěr

Diferencovaný karcinom štítné žlázy patří mezi vzácné nádory, ale v posledních desetiletích vykazuje výrazný nárůst výskytu. Je stále nezbytné stratifikovat riziko recidivy v dlouhodobém sledování nemocných, protože k recidivě může dojít i za řadu let od stanovení diagnózy. Léčba diferencovaného karcinomu štítné žlázy se v posledních letech výrazně změnila a přešlo se od daného léčebného režimu k individuálním léčebným strategiím. Léčba karcinomů štítné žlázy vyžaduje multidisciplinární přístup zahrnující těsnou spolupráci specialisty v operativě hlavy a krku, endokrinologa, odborníka na nukleární medicínu a onkologa.

Ve většině případů dobře diferencovaného karcinomu štítné žlázy je chirurgický zákrok kurativní s výbornou prognózou. Léčba radioaktivním jodem po operaci zlepšuje celkové přežití u pacientů s vysokým rizikem recidivy. V léčbě metastatického onemocnění se stále častěji používají antiangiogenní inhibitory multikináz a cílená léčba genetických mutací, které dávají vzniknout karcinomu štítné žlázy.

Léčba DTC a přístupy k supresi TSH jsou přizpůsobeny individuálnímu riziku recidivy DTC a v průběhu času se upravují podle klinického stavu pacienta a jeho komorbidit s cílem zmírnit riziko a maximalizovat přínos.

Přestože má léčba DTC obvykle velmi dobrý průběh a nízkou úmrtnost, vyžaduje toto onemocnění celoživotní sledování s pravidelnými kontrolami. V Českých Budějovicích dispenzarizujeme pacienty s DTC po terapii radiojodem ve specializované tyreo-onkologické ambulanci při Oddělení nukleární medicíny. Pokud se nádor štítné žlázy stane radiojod refrakterním, pak přistupujeme k další linii léčby a tou jsou multikinázové tkáňové inhibitory – sorafenib a lenvatinib. Tuto terapii poskytují specialisty z Komplexního onkologického centra stejné nemocnice, tudíž je zajištěna celistvost a návaznost péče. Terapeutický přístup při léčbě DTC má být individuální s maximálním využitím platných recentních doporučení v terapii a následném sledování pro dosažení pokud možno celoživotní remise a dobré kvality života našich pacientů.

Literatura

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: Thyroid Cancer. National Cancer Institute, 2021. (online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>) [cit. 7. 3. 2022]
2. Dušek, L., Mužík, J., Kubásek, M. et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita. (online: <https://www.svod.cz/>)
3. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 26, 1: 1–133, 2016.
4. Vlček, P. Současné léčebné možnosti nádorů štítné žlázy. *Remedia* 25, 3: 188–191, 2015.
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. Feine, U., Lietzenmayer, R., Hanke, J. P. et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 17, 9: 1468–1472, 1996.
7. Vlček, P. Novinky v léčbě karcinomu štítné žlázy – pohled endokrinologa. *Onkologie* 14, 4: 182–186, 2020.
8. Vlček, P., Nováková, D., Katra, R. Karcinomy štítné žlázy: současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Vnitř Lék* 63, 9: 572–579, 2017.
9. Jurečková, A. Karcinomy štítné žlázy z pohledu onkologa – systémová léčba. *Onkologie* 10, 4: 181–184, 2016.
10. Gigliotti, B. J., Jasim, S. Differentiated thyroid cancer: a focus on post-operative thyroid hormone replacement and thyrotropin suppression therapy. *Endocrine* 83, 2: 251–258, 2024.
11. Chan, W. W. L., Chan, S., Kwong, D. L. W. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Methods Mol Biol* 2534: 243–257, 2022.
12. Zulewski, H., Giovanella, L., Bilz, S. et al. Multidisciplinary approach for risk-oriented treatment of low-risk papillary thyroid cancer in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 149, 0304: w14700, 2019.
13. Ito, Y., Miyauchi, A., Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* 44, 3: 307–315, 2018.
14. Davies, L., Roman, B. R., Fukushima, M. et al. Patient experience of thyroid cancer active surveillance in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 145, 4: 363–370, 2019.
15. Brierley, J. D. (ed.), Gospodarowicz, M. K. (ed.), Wittekind, C. (ed.). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8. vydání. Oxford: Wiley-Blackwell: 2017.
16. Pluijmen, M. J., Eustatia-Rutten, C., Goslings, B. M. et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58, 4: 428–435, 2003.
17. Giovanella, L., Garo, M. L., Campenni, A. et al. Thyroid hormone withdrawal versus recombinant human TSH as preparation for I-131 therapy in patients with metastatic thyroid cancer: A Systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 15, 9: 2510, 2023.

Podpořeno: Cooperatio 37.

John Rollo (1755–1809)

Kapitoly z historie

Anglický vojenský lékař (sloužil jako důstojník u Královského námořnictva) John Rollo bývá považován za jednu z nejzajímavějších postav v diabetologii.

Narodil se ve Skotsku a medicínu vystudoval na lékařské fakultě na univerzitě v hlavním skotském městě Edinburghu. V roce 1776 se stal lékařem anglické armády u dělostřelectva. Později přešel k námořnictvu a působil jako lékař na ostrovech Barbados a Santa Lucia v Karibiku. Obdivovatele populárního filmu *Piráti v Karibiku* bude jistě zajímat, že i John Rollo se setkal s piráty a právě loď, na které Rollo sloužil jako lékař, se snažila neúspěšně zajmout tehdy nejslavnějšího piráta v této oblasti, který byl nazýván „Černovousem“.

Hodně zkušeností s léčbou 48 diabetiků získal v roce 1797. Na rozdíl od svých předchůdců viděl příčiny jejich nemoci v tom, že odmítali maso, a proto cukrovku nazval „vegetariánskou nemocí“. Doporučoval při cukrovce nízkokalorickou stravu složenou hlavně z masa a oleje. Upozornil rovněž na jablečný zápach dechu diabetiků. V roce 1798 popsal diabetickou neuropatii. Dokonce z rozboru svých případů usuzoval na určitou dědičnost cukrovky.

Český diabetolog **MUDr. Theodor Vicha** ve své pozoruhodné knize nazvané *Diabetes – minulost, přítomnost, budoucnost* cituje z velmi podrobné Rollovy zprávy z lodního deníku:

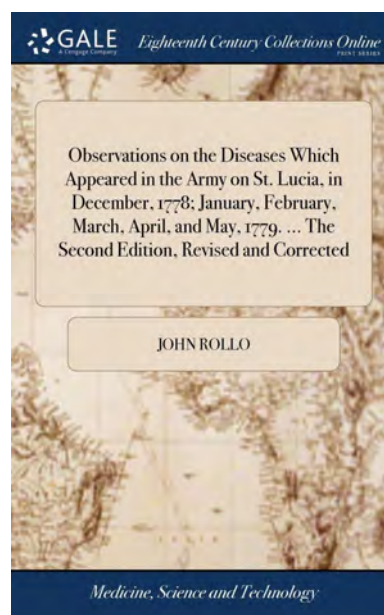
„Nemocným je 34letý kapitán lodi *Meredith*. Píše se rok 1796 a plavíme se spolu na jedné lodi. Kapitán je velkým jedlíkem a velice rád si popíjí whisky i rum jako správný námořník. V ničem ze světských radostí (včetně žen) neměl újmu, i přesto že trpěl cukrovkou, záchvaty podagry a záchvaty zuřivosti.

Za poměrně krátkou dobu mého pobytu na lodi (sedmi měsíců) zhubl o 35 kg, měl ale z čeho, protože na svou nevelkou výšku vážil přes 135 kg. Neléčený diabetes mu působil kruté neuralgické bolesti, měl balanitidu (zánět žaluzy mužského pohlav-

Obr. 2: Royal Artillery Hospital, Woolwich, Anglie, na jejíž výstavbě se J. Rollo pravděpodobně podílel



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons



ního údu) a vypadaly mu všechny zuby. Balanitida a vypadané zuby mu byly velice nepříjemné, protože v přístavech ztrácel možnost být obdivován kráskami různé barvy pleti.

Celkově byl velice slabý a otékaly mu nohy. Denně vymočil i 12 litrů, což jej nesmírně oslabovalo spolu s neuhastitelnou žízní. Zeptal jsem se ho, zda se chce vyléčit. Pochopitelně odpověděl, že ano, že na tom světě si ničeho nepřeje víc, než aby byl zdravý. Zeptal jsem se ho, zda je schopen bez odmluv a zuřivosti snášet těžkosti diety, protože toho jsem se obával při jeho povaze nejvíc. Slíbil, že se všemu podřídí. A tak jsem začal s dietou.“

Jeho dieta se skládala ze snídaně (chléb s máslem a mléko ředěné vodou), oběda (puding z krve a loje nebo odleželé veprůvé maso) a večere (vajičko). Již po několika dnech při této stravě začalo klesat množství moči (Meredith močil jenom 6 litrů denně), což kapitána nesmírně povzbudilo, protože viděl, že dietní léčba mu přináší úlevu.

Tímto způsobem lékař vyloučil – aniž si toho byl vědom – z diety téměř úplně sacharidy. Pacient samozřejmě značně snížil svou váhu a cítil se nesmírně dobře. Druhý pacient spolupracoval méně, a proto ve věku 57 let zemřel (19 měsíců po zahájení léčby). Hlavně proto – jak Rollo zdůraznil – že v posledních třech měsících si dopřával takové věci, jako jablečný náky, cukr v čaji a víno.

Rollo provedl sérii krevních testů dvou diabetických pacientů, které podrobně sledoval. Všiml si, že krev diabetiků se nerozkládala, i když byla celé dny ponechána jen tak, zatímco krev od zdravých pacientů vykazovala známky rozkladu již po čtyřech dnech. Ačkoli nebyl schopen podat přímý důkaz zvýšeného obsahu cukru v krvi, mohl zastavit proces degenerace zdravé krve přidáním trochy cukru, což nepřímě ukazovalo, že u diabetiků je cukr v krvi přítomen.

Anglický lodní lékař John Rollo tak svými pokusy velmi důrazně poukázal na nutnost redukční diety u obézních diabetiků. Jeho dieta s hojným využíváním masa byla používána až do 19. století.

Josef Švejnoha