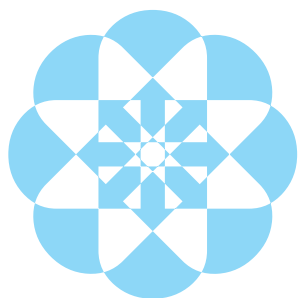
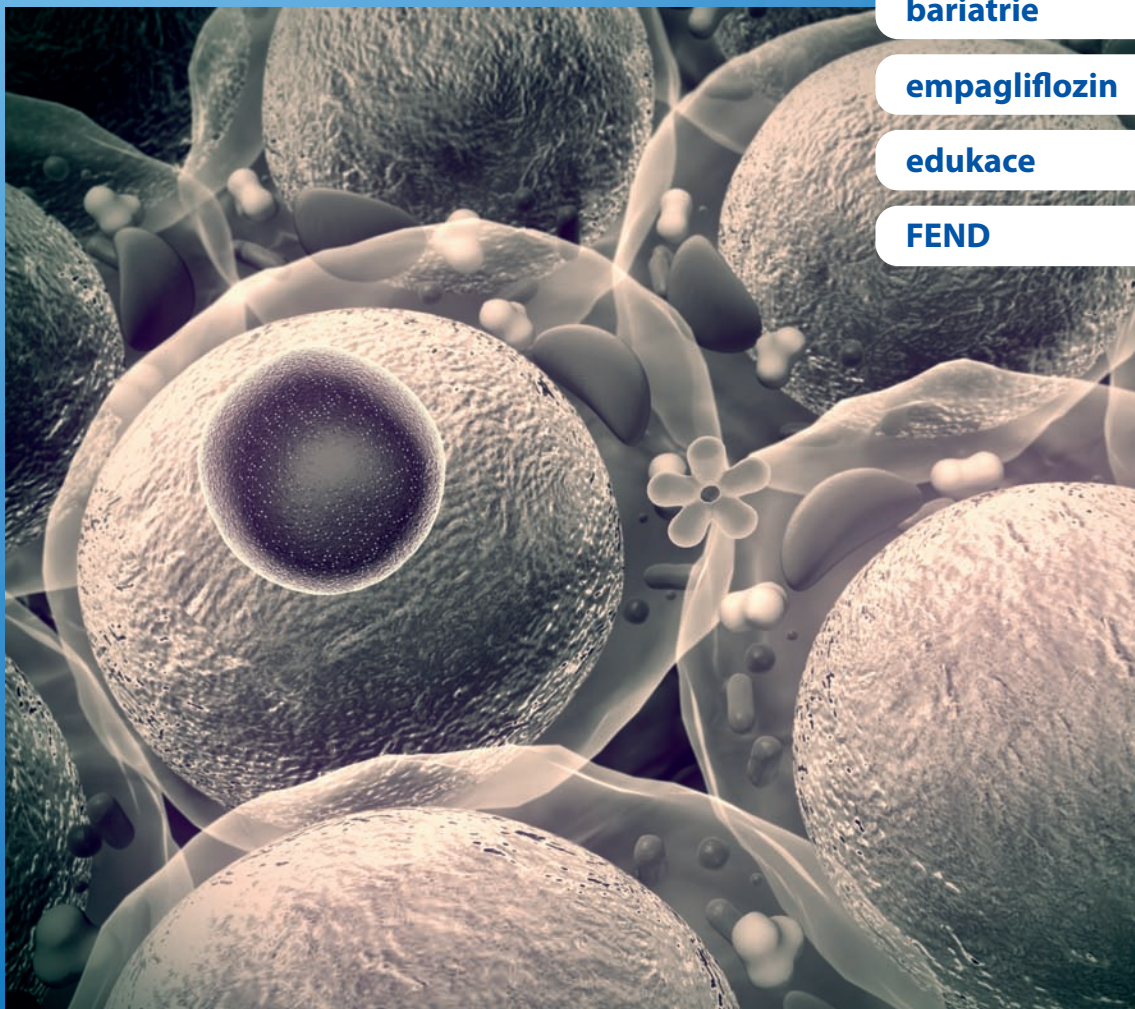


ISSN 1214-231x



# KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

ČESKÉ A SLOVENSKÉ VYDÁNÍ



**bariatrie**

**empagliflozin**

**edukace**

**FEND**

[www.geum.org/diakazuistiky](http://www.geum.org/diakazuistiky)

ČÍSLO 4

ROČNÍK 13

2015





## Následky každého činu jsou obsaženy v činu samotném

(George Orwell)

*Když jsem v roce 1991 začal jako živnostník podnikat, bylo to prosté. Prostě jsem jen na místní národní výbor oznámil, že začínám podnikat ve volné živnosti a protože mi úřad do 7 dnů nijak neodpověděl (neměl důvod protestovat), bylo podnikání oficiálně zahájeno. Stálo mne to přesně jednu poštovní známku. Tak málo stačilo.*

*Nemyslím, že se mé podnikání ani můj užitek pro společnost od té doby nějak zásadně změnilo. Jen mi můj stát tak nějak přestal věřit a po 25 letech mého podnikání ode mne vyžaduje stále podrobnější kontrolu, zda mu nelžu. V praxi to znamená, že musím mít najato několik specialistů – účetní, finančního poradce, právníka a někdy i notáře (nepočítaje neuvěřitelná množství hodin práce mé a mojí asistentky), abych státu dokázal, že dělám to, co dělám a abych to dělat směl. Pochopitelně to stojí o dost více, než jednu poštovní známku a téměř vždy to není ničemu užitečné.*

*Posledním opatřením, kterého se mi od státu a jeho úřadů dostává je takzvané kontrolní hlášení. V praxi znamená, že každý měsíc budu muset poslat na finanční úřad přehled prakticky všech faktur, které vystavím nebo přijmu. Následovat bude evidence tržeb, která bude znamenat, že budu-li chtít prodat knihu za hotové, budu si muset pořídit elektronickou bonzkrabičku a v reálném čase o tom elektronicky uvědomit finanční úřad.*

*Myslím, že až k tomu dojde, systém bude téměř dokonalý. Bude blízce připomínat Velkého bratra a poměry ve slavném Orwellově románu 1984. Státní aparát, v čele s Velkým bratrem tvrdí, že výsledkem bude, že si žádný živnostník ani podnikatel nebude moci dovolit ani pomyslet na krácení daní. Nemyslím si, že tato opatření přinesou nějaký zásadní dodatečný přísun peněz do státního rozpočtu (a tím na nové tunely). Možná, že odradí nějakého drobného ševce nebo hostinského od toho, aby si přimastil kapsu na úkor státní kasy, ale organizované skupiny profesionálních zločinců se mu opět jen vysmějí.*

*Co však přinesou tato opatření docela jistě je významné odcizení státu a obrovské skupiny obyvatel (živnostníků a drobných podnikatelů), tedy té drtivé většiny poctivých, kteří každý den usilovně pracují, aby měli na chleba a kterým se to stát a jeho byrokratická opatření snaží rok od roku více ztížit.*

*I já jsem jedním z nich. A mám intenzivní pocit, že mi stát přestal věřit. Náš stát musí být sám se sebou velmi nejistý, když má potřebu stále dokola mne kontrolovat, fízlovat a prověřovat. Popravdě, je mi ho poněkud líto. Trochu mi připomíná chorobně žárlivého manžela, pro kterého žádný důkaz věrnosti není a nikdy nebude dostatečný. Možná by se náš stát měl léčit. Přinejmenším já mu to z celého srdce doporučuji.*

Karel Vizner  
šéfredaktor

V nedávné době jsme přišli o jednoho z našich stálých spolupracovníků. Dovolte prosím krátkou vzpomínku na něj.

*Josefa Švejnohu jsem poznal v době, kdy pracoval jako placený tajemník Svazu diabetiků ČR. V té době měl za sebou již působení v propagačním a edukačním oddělení Českého červeného kříže, na kontě desítky publikací, rozhlasových pořadů a edukačních počínů. Pracoval jsem tehdy pro velkou nadnárodní farmaceutickou společnost a byl jsem uvyklý na manažerské prostředí a především manažerské postupy práce. Možná i proto mne na našem prvním pracovním setkání velmi překvapilo, jak civilně a prostě Josef působí a přitom, jak schopný a výkonný dokáže být. Vystačil si s vlastní hlavou a malým černým notýskem, kam zapisoval vše, od nákupu po závěry z jednání mezíresortních ministerských komisí, ale efektivitou, výkonností a profesionalitou předčil většinu manažerů, se kterými jsem se tehdy stýkal.*

*Po řadu let naší spolupráce, která se postupně měnila v osobní přátelství, jsem měl možnost se od něj mnoho věcí naučit a ještě více jich obdivovat. Nikdy jsem nepřestal oceňovat jeho schopnost řešit problémy prostě a přitom účinně a bez výjimky jeho skromnost, pracovitost, obrovskou odpovědnost a intenzivní starost o druhé.*

*V posledních letech, po odchodu do důchodu, připravoval pro naše časopisy pravidelné medailonky historických lékařských osobností. Nikdy se neopozdíl, nikdy nezapomněl. V době, kdy onemocněl těžkou nemocí, se kterou se rozhodl nesmlouvavě bojovat, připravil texty pro všechna čísla našich časopisů až do konce kalendářního roku. Kdyby náhodou nebyl schopen pracovat, aby nezpůsobil redakci potíže... Takový byl „náš“ Josef.*

*V tomto čísle tiskneme poslední medailonky. Žádný už nepřibude, Josef Švejnoha svůj boj s rakovinou prohrál.*

Editorial .....	1
Petr Maule <b>Využití prandiálního inzulínového analogu v koncentrované formě (Humalog 200 U/ml) ke zlepšení výsledku antidiabetické léčby</b> .....	4
Marcela Szabó <b>Má smysl bariatrická operace diabetika ve vyšším věku?</b> .....	7
Blanka Radová <b>Efekt fixní kombinace dapagliflozin/metformin na kompenzaci vitálního seniora</b> .....	11
<i>Aktuality z klinických studií</i>	
<b>Trendy v preskripci metforminu a sulfonylurey v ČR – reálná praxe v ČR ve světle dat VZP</b> .....	13
<b>Mortalita diabetiků léčených PAD v ČR se přiblížila populačnímu průměru</b> .....	13
Martin Prázný <b>Studie EMPA-REG OUTCOME – překvapivé výsledky, překvapivé interpretace</b> .....	15
Jindřich Olšovský <b>EMPA-REG OUTCOME: první studie, která prokázala snížení rizika kardiovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem 2. typu</b> .....	21
Karolína Hlavatá <b>Potravinové alergie a intolerance potravin</b> .....	24
Veronika Kolig, Lenka Forejtová, Vladimíra Havlová <b>Zpráva ze satelitního symposia FEND (Foundation of European Nurses in Diabetes) během konání konference EASD (European Education Study Group) ve Stockholmu</b> .....	28
Kristýna Čillíková <b>Křížovky: jednoduchý a účinný způsob, jak restartovat compliance vašich pacientů</b> .....	30
Karel Vízner <b>Velká pomoc v malé krabičce</b> .....	31
Karel Vízner <b>Podzim ve znamení diabetologie</b> .....	32
<i>Kapitoly z historie</i>	
Josef Švejnoha <b>Nicolae Paulescu (30. 10. 1869 – 17. 7. 1931)</b> .....	35

# Využití prandiálního inzulínového analoga v koncentrované formě (Humalog 200 U/ml) ke zlepšení výsledku antidiabetické léčby



**Petr Maule**

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

## Souhrn:

Uvedená kazuistika ukazuje příklad použití koncentrovaného krátce působícího inzulínového analoga lispro u 67letého diabetika, které vedlo ke zvýšení spokojenosti pacienta s léčbou současně se zlepšením kompenzace diabetu. Vzhledem k velmi negativnímu postoji pacientů k zavádění inzulínoterapie pro nejrůznější bariéry (aplikační forma, riziko hypoglykemie, váhový přírůstek, nutnost selfmonitoringu atd.) je nutná dostatečná komunikace mezi lékařem a pacientem, která může vést k výběru vhodného aplikačního pera a inzulínového preparátu. Správná aplikace při inzulínoterapii při zachované spokojenosti pacienta je základním předpokladem úspěchu léčby.

## Summary:

### The use of prandial insulin analogue in the concentrated form (Humalog 200 U/mL) to improve the outcome of antidiabetic therapy

The presented case report demonstrates the example of the use of the concentrated short-acting insulin analogue lispro in the 67 years old patient with diabetes mellitus that simultaneously with the improved compensation of the diabetes lead to a higher satisfaction of our patient. The sufficient communication between a physician and a patient enabling to choose a suitable pen and a type of insulin is essential, due to a very negative patients' attitude to the initiation of insulin treatment caused by various obstacles (a form of administration, a risk of hypoglycemia, weight gain, a need of self-monitoring). A correct insulin administration and a sustained patient's satisfaction during the insulin therapy are the basic conditions of the successful treatment.

*Maule, P. Využití prandiálního inzulínového analoga v koncentrované formě (Humalog 200 U/ml) ke zlepšení výsledku antidiabetické léčby. Kazuistiky v diabetologii 13, 4: 4–6, 2015.*

## Klíčová slova

- inzulínoterapie
- adherence
- aplikace inzulínu
- Humalog 200 U/ml

## Keywords

- insulin therapy
- adherence
- insulin administration
- Humalog 200 U/mL

## Úvod

Při rozhodování o volbě dalšího léčebného kroku při intenzifikaci antidiabetické léčby musíme brát v úvahu řadu determinujících faktorů, jako je např. věk, přidružená onemocnění, riziko hypoglykemie, hmotnost, sociální zázemí atd., které ve svém souhrnu určí, jaký bude další léčebný krok a jaký bude léčebný cíl. Jedním ze zásadních určujících faktorů je samotný postoj nemocného ke zvolené léčbě, jeho schopnost adherovat a perzistovat na daném léčebném schématu. Parenterální aplikace v případě inzulínoterapie spojená se dvěma nejčastějšími riziky léčby (hypoglykemie a váhový přírůstek) dokáže výrazně snížit schopnost adherence pacienta a často vede k oddalování zahájení této léčby. Takže mnohdy o výsledku léčby nerozhoduje, jak potentní je daný lék použitý ke zlepšení příslušné patologie (glykemie, dyslipidemie, arteriální hypertenze), ale jaký je přístup pacienta. Zaváděním léků, které by

zvyšovaly adherenci pacienta jakoukoliv formou (např. kombinované tablety, aplikace 1x denně bez vazby na jídlo, jednoduchá parenterální aplikace, koncentrace inzulínových preparátů atd.) při zachované účinnosti a bezpečnosti je v současnosti jasný trend nejen v diabetologii, ale i v ostatních oborech medicíny.

## Kazuistika

67letý muž s diabetem 2. typu poprvé navštívil naši ambulanci v prosinci 1998, krátce po stanovení diagnózy diabetu praktickým lékařem. Jednalo se o muže s pozitivní rodinnou anamnézou (oba rodiče měli diabetes), s typickými komorbiditami pro diabetického pacienta (arteriální hypertenze, dyslipidemie), s hmotností na hranici nadváhy (hmotnost 80 kg, BMI 26,1 kg/m<sup>2</sup>). V době diagnózy pracoval v dělnické profesi, v osobním životě bez sportovní aktivity.

V době záchytu diabetu byla zahájena léčba metforminem v neretardované formě (Siofor 500 mg 1-0-1) se vstupní komplexní edukací o podstatě nemoci a příslušných režimových opatřeních (diabetická dieta, pohybová aktivita, zákaz kouření). Vzhledem k nedostatečnému zlepšení vstupní úrovně kompenzace diabetu po půl roce léčby ( $HbA_{1c}$  zlepšen ze 75 mmol/mol na 65 mmol/mol dle IFCC) byla v červnu 1999 intenzifikována antidiabetická léčba gliclazidem k již zavedenému metforminu (Siofor 850 mg 1-0-1, Diaprel MR 2-0-0). Od této kontroly ale pacient přerušil dispenzarizaci v naší ambulanci a docházel pouze k praktickému lékaři – toto přerušování jen ukazuje na problematickou spolupráci, která se současně odrážela nejen v nedodržování režimových opatřeních při diabetu, ale i v léčbě arteriální hypertenze (vynechávání medicíny).

Léčba v naší ambulanci byla opět zahájena v prosinci 2006, kdy pacient přišel s antidiabetickou léčbou redukovanou pouze na gliclazid (Diaprel MR 2-0-0). Důvod vysazení metforminu z dostupných informací nebyl zjištěn. Metformin byl tedy do medikace vrácen zpět s dosažením uspokojivé kompenzace diabetu ( $HbA_{1c}$  50–56 mmol/mol dle IFCC při kombinaci Siofor 1 000 mg 1-0-1 a Diaprel MR 2-0-0), která s menšími výkyvy trvala až do ledna 2011. V lednu 2011 bylo nutné pro zhoršení kompenzace a rozvoj renální insuficience zahájit inzulinoterapii, po domluvě s pacientem nejprve v konvenčním režimu humánním směsným inzulinem (Insuman Comb 25 6-0-6 IU), po přechodnou dobu v kombinaci s gliclazidem (Diaprel MR 2-0-0). Současně byl zahájen příslušný selfmonitoring s postupnou titrací inzulinoterapie dle glykemických profilů. I přes navýšování dávek inzulinu Insuman Comb 25 v konvenčním režimu nebylo dosahováno uspokojivé kompenzace, navíc doprovázené výraznými výkyvy postprandiálních glykemií, a proto bylo záhy (říjen 2011) přistoupeno k zavedení klasického intenzifikovaného inzulinového režimu (Insuman Rapid 8-8-8 IU, Insuman Basal 0-0-0-8 IU). Zavedení inzulinoterapie vedlo k dramatickému zvýšení hmotnosti (ze vstupních 87,5 kg na výsledných 98 kg), které bylo pacientem vní-

máno velmi negativně. V další snaze zlepšit kompenzaci diabetu s minimalizací rizika hypoglykemie a hmotnostní změny byla v květnu 2012 provedena změna inzulinu Insuman Basal na glargin (Lantus) s postupnou titrací dle lačné glykemie, které ale nebyl pacient schopen (nutné telefonické konzultace a mimořádné kontroly). Postupnou titrací bazálního inzulinu bylo dosaženo uspokojivé kompenzace ( $HbA_{1c}$  58 mmol/mol) se stagnací hmotnosti (98 kg, BMI 32 kg/m<sup>2</sup>) a velmi raritními lehkými hypoglykemiemi danými dietními chybami ze strany pacienta.

V důsledku progresu přidružených komorbidit docházelo k nárůstu počtu užívaných léků až do typické polypragmazií u diabetického pacienta s makrovaskulárními a mikrovaskulárními komplikacemi (neproliferativní retinopatie, ICHDK, stp. PTA *arteria tibialis anterior* levé dolní končetiny (LDK) v srpnu 2010, stp. amputaci palce LDK v srpnu 2010 pro gangrénu, chronická renální insuficience těžkého stupně při diabetické nefropatii a nefroangioskleróze, arteriální hypertenze a dyslipidemie). Při bližším rozhovoru s pacientem ohledně spokojenosti se zavedenou léčbou ordinovanou v jednotlivých odborných ambulancích bylo zjištěno občasné nedodržování této léčby při níže uvedené polypragmazií (Coryol 25 mg 1-0-1, Stacyl 100 mg 1-0-0, Furon 40 mg 1-1-0, Tezeo 80 mg 1-0-1, Fosinopril 20 mg 0-0-1, Kapidin 20 mg 0-1-0, Adenuric 80 mg 0-1-0, Ebrantil 30 mg 2-0-1, Rosucard 20 mg 0-0-1, Lipanthyl supra 160 mg 0-0-1, Alpha D3 0,25 mg 0-0-1, Cyclo 3 forte 1-0-0, Lantus 0-0-0-24 U, Insuman Rapid 14-14-14 IU). Současně byla zjištěna nespokojenost s dodržováním odstupu aplikace prandiálního inzulinu od jídla. Pacientovi byla tedy nabídnuta možnost aplikace krátce působícího inzulinového analogu lispro v koncentrované formě (Humalog 200 U/ml) s podáním těsně před jídlem a aplikací menšího objemu tekutiny a tím i zkrácení aplikačního času. Převod byl zahájen v červnu 2015 s těmito vstupními parametry:  $HbA_{1c}$  66 mmol/mol dle IFCC, hmotnost 99 kg, BMI 32,3 kg/m<sup>2</sup>, glykemický profil 8,6/9,4...9,2...9,5/10,6 mmol/l. V mezidobí do pravidelné kontroly za tři měsíce se přes řadu telefonických kon-

zultací postupně titrovala jak dávka prandiálního inzulínu lispro, tak dávka dlouze působícího inzulínového analoga glargin. V září 2015, kdy se pacient dostavil k plánované kontrole, bylo zjištěno zlepšení celkové kompenzace diabetu ( $HbA_{1c}$  59 mmol/mol dle IFCC), pokles hmotnosti (98 kg), zlepšení glykemických profilů (8,0/9,1...6,7...7,0/7,6 mmol/l) a absence hypoglykemií. Rezervou zůstává ještě titrace bazálního inzulínu dle lačné glykemie. Velkým přínosem byla ale hlavně spokojenost pacienta s nově zavedeným prandiálním inzulínem (zkrácení doby před jídlem, kratší doba aplikace, menší bolestivost). Přehled základních laboratorních a tělesných parametrů sledovaných během léčby ukazuje tabulka č. 1.

parametr	glykemie nalačno (mmol/l)	$HbA_{1c}$ (mmol/l)	hmotnost (kg)	TK (mmHg)
prosinec 1998	11,2	75	80	130/82
červen 1999	9,5	65	83,5	150/90
prosinec 2006	12,0	–	80,2	200/100
srpen 2009	7,4	50	88,5	154/75
listopad 2010	6,8	53	88	147/86
říjen 2011	7,9	64	95,2	151/80
červenec 2013	7,7	59	98	150/85
červen 2015	6,2	66	99	147/88
září 2015	5,9	59	98	141/85

## Závěr

Existuje dostatek důkazů o nízké adhezenci pacientů jak k perorální léčbě, tak inzulínoterapii, kdy např. až třetina pacientů (33,2 %) opakovaně nedodrží správné dávkování a načasování aplikace inzulínu (Polinsky et al. 2013). Podobné výsledky vidíme i u perorální léčby (antidiabetika, hypolipidemika a hypotenziva), kdy až 30 % léčebného období jsou pacienti bez léčby (Cramer et al. 2008). Podíl nespolupracujících pacientů se odvíjí od míry rigidity inzulínových režimů, které neodpovídají současným požadavkům na flexibilitu životního stylu. Problematické je ze strany pacientů především dodržování pevných časů aplikace, bez možnosti posunutí při mimořádných situacích. Obvyklým důvodem pro nedodržování doporučené inzulínoterapie jsou právě tyto mimořádné situace (např. cestování, zaměstnání, dovolená, návštěvy atd.). Tuto určitou skepsi v přístupu pacienta k inzulínoterapii dokládá i vysoké procento lékařů (72,5 %), kteří předpokládají nedodržování doporučené léčby na straně pacienta (Polinsky et al. 2013).

Spolu se změnou postavení inzulínoterapie v algoritmu léčby diabetu 2. typu, kdy může být inzulín použit již v druhém kroku po selhání metforminu, je nutné se snažit co nejvíce odstranit bariéry, které brání využití této možnosti léčby. Pacientům je nutné poskytnout nejen co nejlepší možné informace o výhodách inzulínoterapie, ale použít i inzulínové preparáty, které jsou nejen svými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi vhodné pro daného pacienta, ale jejichž aplikace má určitou přidanou hodnotu. Příkladem může být koncentrovaný inzulín lispro (Humalog 200 U/ml), kdy zkrácením doby aplikace při podávání menšího množství tekutiny můžeme zvýšit komfort aplikace (menší bolestivost vpichu, menší traumatizace kůže, méně chyb při aplikaci inzulínu vzniklé např. vytečením části aplikované dávky). Obecně platí, že ke zvyšování adherence pacienta, která je někdy klíčovým faktorem v úspěchu dané léčby (u inzulínoterapie ještě možná více), je vhodné použít všechny možné dostupné prostředky (např. kombinované tablety, dávkování 1x denně, jednoduchá vazba na jídlo, kratší doba aplikace, menší bolestivost, minimalizace chyb při podání atd.). Jedním z takových malých krůčků může být i použití koncentrovaného inzulínu lispro (Humalog 200), který se nám v současnosti nabízí.

## Literatura

- Cramer, J. A., Benedict, A., Muszbek, N. et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 62, 1: 76–87, 2008.
- Peyrot, M., Barnett, A. H., Menighini, L. F., Schumm-Draeger, P. M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetes Medicine* 29, 5: 682–689, 2012.
- Polinsky, J. M., Smith, B. F., Curtis, B. H. et al. Barriers to insulin progression among patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Educator* 39, 1: 53–65, 2013.
- Polonsky, W. H., Fisher, L., Guzman, S. et al. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes care* 28, 10: 2543–2545, 2005.
- SPC Humalog 200 U/ml.

MUDr. Petr Maule  
 DIEN SERVIS s.r.o.  
 diabetologická a endokrinologická ambulance  
 Masarykova 885  
 396 01 Humpolec  
 e-mail: p.maule@seznam.cz



# Má smysl bariatrická operace diabetika ve vyšším věku?



**Marcela Szabó**

Diabetologická a obezitologická ambulance, Poliklinika Barrandov, Praha 5

## Souhrn:

Předložená kazuistika popisuje vývoj obezity, kompenzace diabetu a dalších přidružených onemocnění u diabetika 2. typu, který podstoupil bariatrickou operaci ve věku 67 let.

## Summary:

### Is the bariatric surgery in an elderly patient with diabetes mellitus meaningful?

The presented case report demonstrates the progress of obesity, the compensation of diabetes and other associated diseases in the patient with the type 2 diabetes mellitus who underwent the bariatric surgery at the age of 67 years.

*Szabó, M. Má smysl bariatrická operace diabetika ve vyšším věku? Kazuistiky v diabetologii 13, 4: 7–10, 2015.*

## Klíčová slova

- metabolická a bariatrická chirurgie
- bariatrická operace
- plikace žaludku
- kompenzace diabetu
- interdisciplinární evropská doporučení metabolické a bariatrické chirurgie

## Keywords

- metabolic and bariatric surgery
- gastric plication
- compensation of diabetes
- Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery

## Úvod

Moderní přístup k léčbě diabetu 2. typu je založen na individualizaci léčby – terapie má být pro každého diabetika 2. typu „šitá na míru“. Velké množství různých lékových skupin a jednotlivých preparátů antidiabetik současně dostupných v běžné klinické praxi nám tento přístup umožňuje. Odpovídá také po-

slednímu společnému doporučení mezinárodních diabetologických společností (ADA + EASD position statement)<sup>2</sup>. Mezi léčebné metody již řadu let patří však nejen režimová opatření a farmakoterapie, ale také metabolická chirurgie. Bariatrické operace u diabetiků 2. typu vedou nejen k podstatnému zlepšení kompenzace diabetu a redukci antidiabetické farmakoterapie, ale pokud je výkon proveden včas, někdy také k remisi choroby.

## Kazuistika

67letého diabetika 2. typu jsem převzala do péče od jiného diabetologa. V té době měl pacient diabetes již 22 let. Zprvu byl několik let léčen dietou, pak perorálními antidiabetiky (PAD) a posledních 5 let kombinací PAD s inzulínem. Z dalších chorob trpěl nemocný obezitou, arteriální hypertenzí a dyslipidemií (tj. choroby typicky sdružené v metabolickém syndromu). Diabetes mellitus (DM) byl léčen inzulínem v intenzifikovaném režimu basal + bolus (4 injekce denně) v celkové dávce 84 jednotek/den, metforminem v dávce 3 g/den a pioglitazonem 30 mg/den. Arteriální hypertenze byla korigována telmisartanem 80 mg/den a indapamidem 2,5 mg/den; dyslipidemie simvastatinem 20 mg/den. Tělesná hmotnost pacienta byla 122 kg, což při výšce 184 cm znamená hodnotu BMI 36 kg/m<sup>2</sup> (středně závažná obezita). Kompenzace diabetu v době převzetí byla neuspokojivá: laboratorní glykemie nalačno 14,9 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> 86 mmol/mol, v selfmonitoringu se glykemie pohybovaly od 9 do 21 mmol/l. Pacient neměl přítomny dlouhodobé komplikace diabetu – oční pozadí bylo bez diabetických změn a albuminurie byla v normě. Arteriální hypertenze byla nepřilíživě uspokojivě kompenzována ve složce systolické, dobře ve složce diastolické – 143/84 mmHg. Lipidový soubor byl s hraniční hodnotou LDL-cholesterolu – celkově uspokojivý: celkový cholesterol 4,12 mmol/l, HDL-cholesterol 1,09 mmol/l, LDL-cholesterol 2,51 mmol/l a triacylglyceroly 1,35 mmol/l.

S pacientem jsem rozebrala neuspokojivou kompenzaci jeho diabetu a její vliv na vývoj dlouhodobých komplikací DM. Možností ke změně příliš nezbývalo – po rozboru životního stylu pacienta jsem zjistila, že velké rezervy již nemá a také téměř všechny farmakologické přístupy byly vyčerpány. Jednou z dalších možností byla bariatrická operace.

Problém však představoval jeho věk. V České republice jsou pacienti indikováni k bariatrickým operacím podle interdisciplinárních evropských doporučení metabolické a bariatrické chirurgie. Podle nich je bariatrický výkon indikován pro pacienty s přítomností komorbidit (jednou z nich je diabetes

mellitus 2. typu léčený inzulínem) při BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ve věku od 18 do 60 let. U těchto pacientů lze očekávat nejen zlepšení stavu komorbidit, ale také prodloužení života pacienta. Oproti tomu u pacientů nad 60 let dle těchto doporučení nelze očekávat prodloužení života a primárním cílem výkonu je zlepšení kvality života pacienta. Výkon je však třeba uvážlivě indikovat, protože očekávaný zdravotní přínos musí převážet riziko operace<sup>1</sup>.

U pacienta bylo tedy třeba pečlivě zvážit poměr rizika a benefitu bariatrického výkonu.

*Pro výkon svědčila:*

- závažná dekompenzace DM 2. typu;
- nepřítomnost specifických komplikací diabetu (zlepšenou kompenzací můžeme stále zabránit jejich vzniku);
- absence závažných přidružených nemocí, které by zvyšovaly peroperační a časné pooperační riziko výkonu (trombembolická nemoc, ischemická choroba srdeční, srdeční arytmie apod.);
- zájem pacienta o výkon a ochota dodržovat vysvětlenou dietu po výkonu.

*Proti výkonu:*

- věk pacienta (67 let);
- dlouhá doba trvání diabetu – 22 let (největší úspěch ve zlepšení kompenzace diabetu 2. typu je u pacientů, kteří jsou operováni do 2 let od zjištění diagnózy DM 2. typu, kdy lze očekávat i remisi diabetu).

Pacienta jsem odeslala do chirurgického centra s dlouholetou zkušeností s bariatrickými výkony ke zvážení možnosti této léčby. Pacient podstoupil podrobné indikační konzilium s kladným výsledkem. Výkon mu byl doporučen jednak pro dekompenzaci diabetu a také pro velmi dobrý psychologický posudek (očekávána dobrá spolupráce v dietě po výkonu).

Pacientovi byla provedena plikace žaludku, výkon byl proveden laparoskopicky, proběhl bez komplikací, hojení ran bylo



*per primam*. Byl mu vysazen inzulín a pioglitazon, ponechán metformin v redukované dávce.

Pacient redukoval hmotnost 1 rok – po roce dosáhl maximální redukce hmotnosti – tělesná hmotnost byla 89 kg (BMI 26,3 kg/m<sup>2</sup>), což představovalo váhový úbytek 33 kg od operace. V té době byl léčen pro DM 2. typu metforminem v dávce 1,5 g/den (vs 3 g/den před výkonem); pro arteriální hypertenzi telmisartanem 40 mg/den (vs 80 g/den před výkonem), indapamidem 1,25 mg/den (vs 2,5 mg/den před výkonem); pro dyslipidemii simvastatinem 10 mg/den (vs 20 mg/den před výkonem).

Dnes je pacient po výkonu již 4 roky a 3 měsíce. Hmotnost se za poslední 3 roky a 3 měsíce pohybovala od 89 do 92 kg. Při poslední kontrole měl hmotnosti 89 kg a BMI 26,3 kg/m<sup>2</sup> (vs 122 kg a BMI 36 kg/m<sup>2</sup> – váhový úbytek 33 kg od operace tedy trvá). Došlo k jistému zhoršení kompenzace DM, postupně byla zvýšena dávka metforminu na 3 g/den, přidán inzulín glargin 10 U na noc a vildagliptin 100 mg/den. Poslední glykemie nalačno byla 5,2 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 60 mmol/mol. Trvá absence specifických komplikací diabetu – oční pozadí je bez diabetických změn a albuminurie je v normě. Arteriální hypertenze je stále léčena poloviční dávkou telmisartanu 40 mg/den, indapamid byl zvýšen na původní dávku 2,5 mg/den, avšak hodnota krevního tlaku je výrazně lepší než před operací (126/72 mmHg vs 143/84 mmHg před výkonem). Dyslipidemie je výborně kompenzována minimální dávkou simvastatinu 10 mg/den (vs. 20 mg/den před výkonem), přičemž hodnoty lipidového spektra jsou lepší než před operací: celkový cholesterol 3,47 mmol/l, HDL-cholesterol 0,95 mmol/l, LDL-cholesterol 1,91 mmol/l a triacylglyceroly 1,30 mmol/l.

## Diskuse a závěr

Na předloženém případě demonstrujeme, že i pacient vyššího věku může po bariatrickém výkonu dlouhodobě udržet nejen dosažený váhový úbytek, ale také kompenzaci přidružených nemocí (DM 2. typu, hypertenze, dyslipidemie) při redukované farmakoterapii. Arteriální hypertenze a dyslipidemie jsou kompenzovány výborně. Kompenzaci diabetu při hladině HbA<sub>1c</sub> 60 mmol/mol lze označit za hraničně uspokojivou. Pro nízké glykemie preprandiálně (nejen nalačno, ale i před ostatními hlavními jídly dne) nelze u pacienta zvýšit dávku inzulínu glar-

gin. Vyšší hodnota HbA<sub>1c</sub> je dána rychlými postprandiálními vzestupy glykemie, která však stejně rychle klesá (časté u pacientů po bariatrických operacích), proto nelze přidat krátkodobě působící inzulín nebo glinid (riziko hypoglykemií je příliš vysoké). U pacienta ve věku 71 let s dobou trvání diabetu 26 let a anamnézou podstatně horší kompenzace diabetu považujeme však tuto kompenzaci za uspokojivou.

Otázkou k diskusi (a možná do budoucna i k přehodnocení) zůstává věk pacienta indikovaného k bariatrické operaci. Jak jsem již uvedla výše – podle současných interdisciplinárních evropských doporučení metabolické a bariatrické chirurgie je bariatrický výkon indikován pro diabetika 2. typu při BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ve věku od 18 do 60 let. Jelikož se prodlužuje průměrná délka života nejen populace obecně, ale díky zlepšené komplexní zdravotní péči také stoupá průměrný věk diabetiků, je otázkou, zda věkovou hranici k bariatrickému výkonu neposunout nad 60 let. Pokud se tak nestane (nebo dokud se tak nestane), je vhodné individuálně s indikačním bariatrickým týmem posuzovat pečlivě každého jedince a zvážit, zda i ve věku nad 60 let očekávaný zdravotní přínos bariatrického výkonu pro obézního diabetika převáží nad rizikem operace.

## Literatura

1. Fried, M., Yumuk, V., Oppert, J. M. et al.; International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMTF). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg* 24, 1: 42–55, 2014.
2. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38, 1: 140–149, 2015.

MUDr. Marcela Szabó  
Diabetologická ambulance  
Poliklinika Barrandov  
Kršková 807  
150 00 Praha 5  
e-mail: mszabo@seznam.cz



# Efekt fixní kombinace dapagliflozin/metformin na kompenzaci vitálního seniora



**Blanka Radová**

Interní a diabetologická ambulance, Poliklinika Agel, Plzeň

## Souhrn:

Kazuistika ukazuje použití fixní kombinace dapagliflozin/metformin u vitálního seniora s velmi dobrým efektem na kompenzaci diabetu a compliance nemocného.

## Summary:

### Effect of fixed drug combination of dapagliflozin/metformin on a glycaemic control of an elderly patient

This case report describes a good effect of fixed drug combination of dapagliflozin/metformin on a glycaemic control as well as compliance in elderly patient with type 2 diabetes.

*Radová, B. Efekt fixní kombinace dapagliflozin/metformin na kompenzaci vitálního seniora. Kazuistiky v diabetologii 13, 4: 11–12, 2015.*

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- fixní kombinace
- dapagliflozin

## Keywords

- type 2 diabetes
- fixed drug combination
- dapagliflozin

## Úvod

Léčba diabetes mellitus (DM) 2. typu je v posledních letech charakterizována mj. obrovským rozvojem farmakoterapie. Nová doporučení léčby pak umožňují poměrně volný individuální výběr se zachováním metforminu jako léku první volby. Jednou z možností navýšení terapie je i skupina vysoce selektivních inhibitorů SGLT 2 – tzv. gliflozinů, tedy léků snižujících reabsorpci glukózy v proximálním tubulu ledvin zpět do krevního oběhu, což vede následně ke glykosurii a současně i energetické ztrátě. Účinnost léčby závisí na funkci ledvin, je ale zcela nezávislá na vlastní produkci inzulínu, která již může být u některých pacientů snížena, například jako důsledek vyčerpání beta buněk dlouhodobou léčbou deriváty sulfonylurey.

Jedním z dalších nesporných faktorů úspěchu lékařem navržené terapie je i compliance pacienta. Fixní kombinace léků – zde dapagliflozin s metforminem – pak prokazatelně zvyšuje adherenci nemocného k předepsané léčbě.

## Kazuistika

Třiasedmdesátiletý vitální pacient s minimálně třicet let trvající anamnézou DM byl odeslán do diabetologické poradny ošetřující internistkou pro neuspokojivou kompenzaci diabetu – ranní lačná glykemie 13,6 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 97 mmol/mol, s poznámkou, že pacient se velmi obává aplikace inzulínu, kterou by snad akceptoval, pokud by „opravdu nebylo jiné řešení“.

Šlo o velmi vitálního pána, léčeného hypertonií s dyslipidemií, depresivním syndromem na terapii SSRI (sertralin 50 mg) v anamnéze, nekuřáka.

Diabetes léčen dlouhodobě kombinací metforminu a glimepiridu v dávce 3 mg, který byl cca 6 měsíců před odesláním do

poradny neúspěšně zaměněn za kombinovaný preparát metformin 1 000 mg/vildagliptin 50 mg 1x denně. (ostatní terapie: 10 mg perindopril, 50 mg sertralin, 20 mg atorvastatin, sulo-dexid 2x250 IU).

V době první návštěvy u nás měl pacient 107 kg při výšce 179 cm (BMI 33,39 kg/m<sup>2</sup>), TK 180/90 mmHg bez užití ranního léku. Měl normální ledvinové funkce, byl bez známek periferní neuropatie, oční vyšetření bohužel nebylo k dispozici.

Pacienta jsme zevrubně reedukovali ohledně režimových i dietních opatření, byl mu zapůjčen glukometr a vysvětlena technika měření, což velmi ochotně akceptoval. Byl také seznámen s progresivním průběhem diabetu, zejména s faktem, že postupně může docházet ke snížení sekrece vlastního inzulínu a tím, že v určité fázi vývoje nemoci je potřeba inzulín exogenně dodávat.

S ohledem na poměrně příkladnou spolupráci nemocného spolu se zjevnou obavou a nechutí zatím aplikovat inzulín jsme se rozhodli k terapii fixní kombinací dapagliflozin/metformin v dávce 5/1 000 mg 2x denně (s vynecháním kombinace vildagliptin/metformin). Pacient byl poučen o možných nežádoucích účincích a současně slíbil monitorovat glykemie minimálně 2x denně.

Při druhé plánované návštěvě za měsíc přišel pacient spokojený, velmi oceňoval počáteční váhový úbytek („konečně si mohu dobře zavázat boty“), glykemie v měřeních byly uspokojivé – ranní byly do 10,5 mmol/l, postprandiálně též nepřesahovaly 10–13 mmol/l. Tělesná hmotnost pacienta byla 104 kg (-3 kg), BMI 32,4 kg/m<sup>2</sup>, TK 160/90 mmHg (opět bez užití ranní medikace), doma ale normotenzní, bez projevů hypotenze. HbA<sub>1c</sub> poklesl na 74 mmol/mol, pacient byl bez signifikantní alterace renálních funkcí. Po domluvě s pacientem pokračovala terapie fixní kombinací dapagliflozin/metformin

s tím, že pacient byl opět poučen nejen o rizicích dehydratace, ale zejména o faktu, že dalším „lékem v pořadí“ může být bazální inzulín. Postoj pacienta k jeho aplikaci ale již nebyl tak striktně odmítavý. S ohledem na velmi uspokojivé naměřené hodnoty glykemií, pokles glykovaného hemoglobinu, věk a velmi dobrý klinický stav pacienta jsme inzulinoterapii zatím nezačali.

## Závěr

U starších pacientů s diabetes mellitus 2. typu je nutné volit terapii s ohledem na celkový stav pacienta i přidružené choroby. Kazuistika je příkladem staršího pacienta bez prokázaných mikrovaskulárních komplikací diabetu, soběstačného, v dobrém funkčním stavu, u kterého fixní kombinovaná terapie dapagliflozin/metformin vedla nejen ke zlepšení klinického stavu (vyrovnané lačné i postprandiální glykemie, váhový úbytek), ale spolu s reedukací významně přispěla k dobré spolupráci nemocného, která je pro další léčbu nezbytná.

## Literatura

- Adamíková, A. Fixní kombinace dapagliflozin/metformin. *Remedia* 25, 3: 247–250, 2015.
- Odarčenkova, D., Kvapil, M. Fixní kombinace dapagliflozin+metformin – výhody fixních kombinací. *Acta medicae* 4, 8: 42–44, 2015.
- Svačina, Š., Jurašková, B., Karen, I. et al. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR. *DMEV* 16, 2: 82–89, 2013.

MUDr. Blanka Radová  
Interní a diabetologická ambulance  
Poliklinika AGEL  
Švihovská 14  
301 00 Plzeň  
*e-mail: diaplzen@pol.agel.cz*



# Trendy v preskripci metforminu a sulfonylurey v ČR – reálná praxe v ČR ve světle dat VZP

V České republice jsou pacienti s diabetes mellitus (DM) sledováni a léčeni převážně u specialistů (přibližně 80 % v odborné diabetologické ambulanci), menší část praktickými lékaři (do 20 %). Od publikace výsledků studie UKPDS je preferován metformin jako lék první volby u pacientů s diabetem 2. typu, což udávají jak mezinárodní tak národní doporučení pro léčbu diabetu 2. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP.

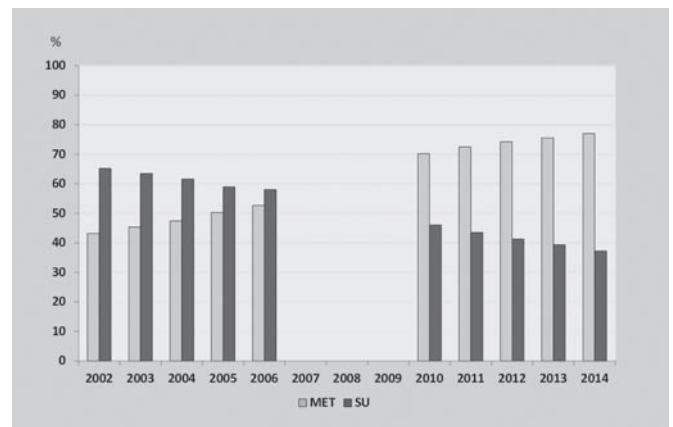
Podle stávajících doporučení je iniciální terapií pro diabetes mellitus 2. typu úprava životosprávy (dieta a pohyb), redukce hmotnosti a terapie metforminem. Farmakologická intervence by měla být indikována u asymptomatického pacienta vždy s ohledem na očekávanou dobu dožití, která může být výrazně limitována komorbiditami (onkologické onemocnění, pokročilé srdeční selhání). Doporučení metforminu, jako farmaka první volby pro diabetes mellitus 2. typu, se dostává do praxe pouze postupně. V obecné rovině lze vysvětlit zdržení jistou konzervativností lékařské profese, tím, že nebyly důkazy o tom, že by nemocným prospělo, pokud by byli při dobré kompenzaci převedeni ze sulfonylurey na metformin, takže tato terapie se zprvu prosazovala pouze jako terapie iniciální. Dalším důvodem v ČR byl jistě rozdíl v ceně. Konečně významnou roli jistě hrála skutečnost, že se teprve postupně formuloval názor, že metformin je prospěšný také pro pacienty léčené inzulinem.

Autoři citované analýzy se snažili zachytit změny v preskripci metforminu a sulfonylurey v dlouhodobém měřítku a zhodnotit jejich soulad s doporučenými postupy.

V databázi Všeobecné zdravotní pojišťovny (u VZP je pojištěno 63 % populace ČR) autoři identifikovali všechny osoby, které měly v letech 2002–2006 a 2010–2014 záznam o diagnóze DM (E10–E16 podle MKN 10) nebo předpis jakékoliv antidiabetické terapie (ATC skupina A10). Pro analýzu byl extrahován soubor osob, které měly v daném roce předepsanou nejméně jednu látku ze skupiny A10 (n=308 962 v roce 2002; n=426 695 v roce 2014). Pro každý rok byl vyhodnocen počet osob, které měly předepsán nejméně jednu metformin nebo sulfonylureu. Počet osob léčených MET nebo SU byl pak vyjádřen v procentech ze všech, kteří měli v daném roce předepsanou jakoukoliv terapii ze skupiny A10.

Preskripce metforminu v ČR se zvýšila mezi roky 2002 až 2014 ze 43 % na 77 % a preskripce sulfonylurey se snížila z 65 % na 37 %. Tento vývoj a aktuální poměr preskripce obou skupin je potvrzením implementace doporučených postupů do praxe a důkazem vysoké kvality péče o pacienty s DM 2. typu v České republice. Analýza je cenná tím, že zachycuje podstatnou část populace a současně vypovídá o reálné praxi v ČR, to znamená, že zahrnuje i pacienty se závažnými komorbiditami a s omezenou životní prognózou, současně nemocné s minimálním rizikem. Přitom výsledný podíl léčených metforminem v roce 2014 je srovnatelný se zastoupením metforminu v terapii u vysoce kardiovaskulárně rizikové populace ve velkých klinických studiích, hodnotících kardiovaskulární bezpečnost nových antidiabetik. Toto porovnání svědčí pro skutečnost, že péče, která je věnovaná populaci pacientů s DM 2. typu, je v ČR na vysoké úrovni.

**Obr. 1: Prevalence preskripce metforminu (MET) a sulfonylurey (SU) v České republice v letech 2002–2006 a 2010–2014 vyjádřená v procentech ze všech osob, které měly předepsanou jakoukoliv antidiabetickou medikaci v daném roce**



Referováno podle:

Janičková Žďárská, D., Honěk, P., Dušek, L., Pavlík, T., Kvapil, M. Analýza vývoje preskripce metforminu a sulfonylurey v České republice. *Vnitřní lékařství* 61, 11, Suppl. 3: 3525–3529, 2015.

## Mortalita diabetiků léčených PAD v ČR se přiblížila populačnímu průměru

Každoročně jsou zveřejňována oficiální data, která popisují péči o pacienty s diabetem v České republice. Je vždy uváděn celkový počet osob s diabetem, počet nově zachycených onemocnění a počet zemřelých. Z těchto dat však nelze zjistit, jaké jsou diference v mortalitě pro jednotlivé skupiny diabetiků ve vztahu k terapii.

Od publikace výsledků studie Framinghamské studie je běžně uváděno, že mortalita pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu je násobně vyšší v porovnání s nediabetickou populací, excesivní úmrtnost je vztahována především ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku. Zejména v posledních 15 letech však došlo k zásadním změnám v možnostech ovlivnění kar-

diovaskulárního rizika (zavedení statinů, bezpečná terapie hypertenze s využitím potenciálu léků ovlivňujících angiotensin reninový systém, postupy invazivní kardiologie). Bylo prokázáno, že pro pacienty bez závažných komplikací je možné stanovit cíle terapie na úrovni nediatetické populace. Postupná implementace terapie DM prokazatelně snižující kardiovaskulární rizika by tedy měla redukovat mortalitu u pacientů s DM. V České republice (ČR) nebyl vývoj mortality této skupiny pacientů, vyjma jedné publikace, recentně zhodnocen. Taktéž pouze výjimečně je ve světovém písemnictví hodnocena mortalita u pacientů léčených pouze perorálními antidiabetiky.

Autoři studie se pokusili srovnat vývoj mortality v letech 2002 až 2006 s vývojem v letech 2010 až 2013 v reprezentativním vzorku populace pacientů s DM 2. typu léčených perorálními antidiabetiky v ČR vedených v databázi Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky (VZP), u níž bylo v roce 2013 pojištěno přibližně 63 % populace ČR.

Autoři užíli retrospektivní epidemiologickou analýzu. V databázi VZP identifikovali všechny osoby, které měly v letech 2002–2008 a 2009–2013 záznam o diagnóze DM (E10–E16 podle MKN 10), nebo měly předepsanou jakoukoliv antidiabetickou terapii (ATC skupina A10). Pro vlastní analýzu vybrali pouze pacienty, kteří byli léčeni perorálními antidiabetiky (v daném roce a/nebo v roce předcházejícím měli záznam o léčbě alespoň jedním preparátem ze skupiny A10B a současně neměli v obou letech záznam o léčbě preparáty ze skupiny A10A). Zvoleným kritériím odpovídalo v roce 2003 celkem 237 665 osob, a v roce 2013 celkem 315 418 osob.

Mortalita se snížila napříč všemi věkovými skupinami (2003–2013): věk 50–59 let 1,2 % na 0,7 %; věk 60–69 let 2,6 % na 1,6 %; věk 70–79 let 5,8 % na 3,5 %. V roce 2013 se mortalita blížila obecné populaci, kde byla pro tytéž věkové skupiny 0,6 %, 1,5 % a 3,4 %. Mortalita se snížila v relativním vyjádření proti roku 2003 ve věkové skupině 50–59 let o 42 % (ČR o 25 %), ve věkové skupině 60–69 let o 39 % (ČR o 17 %) a ve věkové skupině 70–79 let o 40 % (ČR o 28 %). Pokles mortality u diabetiků léčených perorálními antidiabetiky byl v absolutním i relativním vyjádření větší mezi roky 2003–2013, než v obecné populaci ČR.

Analýza mortality pacientů léčených perorálními antidiabetiky, kteří jsou v databázi VZP, prokázala jednoznačně příznivý trend snižování, který je rychlejší než v obecné populaci. Kriticky důležitým zjištěním je skutečnost, že se mortalita v tomto souboru přibližuje populaci obecné odpovídajícího věku. Současně lze oprávněně předpokládat, že při extenzivnějším využití stávajících terapeutických postupů bude mortalita dále klesat.

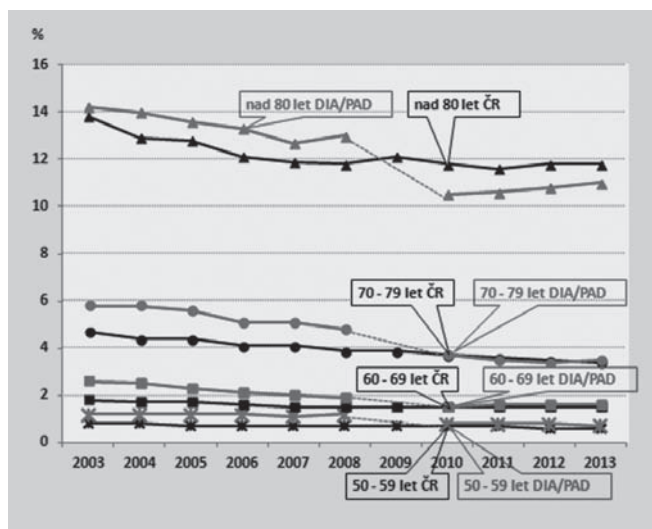
Tato retrospektivní epidemiologická neintervennční studie má několik interpretačních úskalí. Hodnocena je aktuální populace pacientů léčených perorálními antidiabetiky. Na výsledku se jistě podílí několik protichůdných tendencí. V prvé řadě bude mít pozitivní dopad zvyšující se počet pacientů léčených hypolipidemiky, vysoká proléčenost ACE inhibitory a sartany, stejně jako zvyšující se počet pacientů léčených metforminem a snižující se podíl léčených sulfonylureou. Falešně

pozitivní výsledek by mohl vzniknout v případě, že by se výrazně zvýšila incidence nového záchytu pacientů s diabetem. Data ÚZIS však nepotvrzují skokové zvýšení počtu nově registrovaných pacientů s diabetem, vyjma posledního roku v dostupném hodnocení. Pacienti s diabetem se dožívají vyššího věku, tendence ke snížení mortality je patrná přitom ve všech dekádách.

Mortalita koreluje, krom jiných faktorů, i s délkou trvání diabetu a věkem. Výsledky analýzy by mohly být ovlivněny skutečností, že se v obecné populaci prodlužuje doba dožití. Proto se více pacientů dostává do vyššího věku, kdy se s vyšší pravděpodobností manifestují genetické předpoklady pro vznik DM 2. typu. Následně, pokud by byli identifikováni ihned po překročení diagnostické glykemie pro DM, by byli léčeni metforminem. Pro potvrzení či vyloučení tohoto zkruslení není v současnosti k dispozici dostatek dat k analýze.

Hypoteticky lze spekulovat o možnosti snížení mortality pacientů s DM léčených perorálními antidiabetiky pod úroveň obecné populace ČR. V roce 2013 bylo léčeno hypolipidemiky 55,6 % ze všech osob registrovaných v datech VZP, jímž byla předepsána antidiabetická léčba, u méně než 5 % byl předepsán ezetimib v kombinaci, přitom medián LDL-cholesterolu v ne-selektovaném souboru pacientů s diabetem vyšetřených v laboratořích společnosti Synlab v letech 2010–2015 byl 2,9 mmol/l (68 509 vyšetření u 57 168 osob, kterým bylo indikováno vyšetření glykovaného hemoglobinu). Při plném využití terapie statiny a obzvláště jeho kombinace s ezetimibem lze předpokládat snížení mortality o významný podíl.

Obr. 1: Mortalita podle věkových skupin

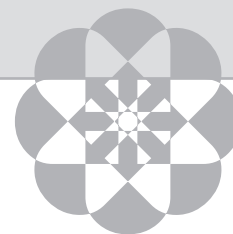


Na ose y mortalita vyjádřená v procentech z celkové populace v daném roce. Na ose x letopočet. DIA/PAD = pacienti s diabetem léčeni perorálními antidiabetiky. ČR = celá populace České republiky.

Referováno podle:

Brož, J., Honěk, P., Dušek, L., Pavlík, T. Mortalita pacientů s diabetes mellitus léčených perorálními antidiabetiky v České republice poklesla během let 2003–2013 a přiblížila se populačnímu průměru. *Vnitřní lékařství* 61, 11, Suppl. 3: 3514–3520, 2015.

# Studie EMPA-REG OUTCOME – překvapivé výsledky, překvapivé interpretace



**Martin Prázný**

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

V posledních letech se léčba diabetu mění díky novým možnostem farmakoterapie a také díky novým farmakoterapeutickým přístupům. Do klinické praxe byla uvedena celá řada nových preparátů s různými mechanismy účinku, jejichž účinnost na pokles glykemie a všeobecná bezpečnost byla prokázána v mnoha studiích na velkém počtu pacientů. Právě bezpečnost léčby je dnes klíčovým faktorem, který ovlivňuje volbu anti-diabetik ve vztahu k individuálním potřebám a omezením jednotlivých pacientů. Mnohá nová antidiabetika již v algoritmech léčby diabetu našla své pevné místo, nicméně vývoj dalších antidiabetik a výsledky nových studií nás nutí kriticky uvažovat o zavedených dogmatech a otevírají širší diskusi k současným doporučením pro léčbu diabetu 2. typu. Ve studii EMPA-REG OUTCOME byla testována kardiovaskulární bezpečnost inhibitoru glukózoového transportéru SGLT2 – empagliflozinu. Tato první kardiovaskulární studie ve třídě gliflozinů přinesla na společném poli diabetologie a kardiologie zcela nečekaně pozitivní výsledky, které do jisté míry zaskočily i řadu předních odborníků a vedly je k úvahám o způsobu, jak nová data interpretovat. Diskuse, která se po všech nečekaných objevech otevírá, je jistě na místě a je nutná ke správnému zařazení nových poznatků do klinické praxe. Je ovšem vždy s výhodou, pokud je tato diskuse postavena na obecně akceptovaných východiscích a na faktech a důkazech, které nám moderní medicína přináší. Jaká jsou tedy východiska a fakta ve studii EMPA-REG OUTCOME?

## Principy testování kardiovaskulární bezpečnosti antidiabetik

Hlavním cílem léčby diabetu je prevence pozdních komplikací, tedy zabránění rozvoji nebo oddálení vzniku mikrovaskulárních komplikací diabetu v dlouhodobém časovém horizontu. Mnohé studie bezpečně prokázaly pozitivní vliv těsné kompenzace diabetu na ovlivnění těchto mikrovaskulárních komplikací. V dlouhodobém časovém horizontu se také projevuje tzv. metabolická paměť organismu, která i po desítkách let pozitivně ovlivňuje rozvoj mikro- i makrovaskulárních komplikací. V krátkodobém horizontu několika let antidiabetické léčby však dosud pozitivní ovlivnění makrovaskulárních komplikací prokázáno nebylo. Některé studie dokonce ukázaly, že příliš těsná kompenzace diabetu může být u rizikových pacientů nebezpečná a naopak může mortalitní riziko zvýšit.

Prokázání kardiovaskulární (KV) bezpečnosti antidiabetik je dnes jedním ze základních požadavků regulačních úřadů. U každé nové molekuly je nutné provést prospektivní randomizovanou a dvojitě zaslepenou studii trvající minimálně 18

měsíců u populace pacientů s diabetem 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Srovnává se standardní terapie s přidáním placebem proti standardní terapii s přidáním účinnou látkou. Cílem studie není ukázat efekt aktivní látky na kompenzaci diabetu, naopak, kompenzace diabetu by měla být v obou větvích studie srovnatelná – k tomu slouží možnost upravit antidiabetickou léčbu jak v placebové, tak i v aktivní větvi studie. Pacienti jsou léčeni na základě jejich individuálních cílů ke konkrétní hodnotě glykovaného hemoglobinu. Délka studie je určena počtem kardiovaskulárních příhod, který je vypočítán statistickými metodami tak, aby studie měla dostatečnou statistickou sílu a její výsledky byly validní. Studie končí až po dosažení předdefinovaného počtu příhod (ten závisí na rizikovitosti studované populace). Tyto požadavky platí pro všechny studie v diabetologii, které mají za cíl prokázat KV bezpečnost antidiabetik.

## Uspořádání studie EMPA-REG OUTCOME a charakteristika studijní populace

Studie EMPA-REG OUTCOME je zatím poslední z řady KV bezpečnostních prospektivních studií a její výsledky byly zveřejněny v září letošního roku na kongresu EASD ve Stockholmu. Celkem v ní bylo léčeno 7 020 pacientů s diabetem 2. typu ve vysokém KV riziku. Ti byli rozděleni do třech skupin srovnatelných počtem pacientů, výchozí hodnotou HbA<sub>1c</sub> (8,1 % dle DCCT = přibližně 66 mmol/mol), průměrným věkem (63 let) nebo průměrným BMI (30,7 kg/m<sup>2</sup>). V jedné

**Tab. 1: Antidiabetická léčba pacientů při vstupu do studie EMPA-REG OUTCOME**

	placebo (n=2 333)	empagliflozin 10 mg (n=2 345)	empagliflozin 25 mg (n=2 342)
metformin	1 734 (74,3)	1 729 (73,7)	1 730 (73,9)
sulfonylurea	992 (42,5)	985 (42,0)	1 029 (43,9)
thiazolidindiony	101 (4,3)	96 (4,1)	102 (4,4)
DPP4 inhibitory	267 (11,4)	282 (12,0)	247 (10,5)
GLP-1 agonisté	70 (3,0)	68 (2,9)	58 (2,5)
inzulín	1 135 (48,6)	1 132 (48,3)	1 120 (47,8)
medián denní dávky, IU**	52,0	52,5	54,0
monoterapie	691 (29,6)	704 (30,0)	676 (28,9)
dvojkombinace	1 148 (49,2)	1 110 (47,3)	1 149 (49,1)

Data u pacientů, kteří byli léčeni alespoň 1 dávkou studijní medikace. Data jsou n (%) u pacientů léčených  $\geq 1$  dávkou studijní medikace. Medikace užívaná v monoterapii nebo v kombinaci.

větví bylo podáváno ke standardní terapii placebo, ve druhé empagliflozin v dávce 10 mg a ve třetí větví empagliflozin v dávce 25 mg. Skupiny byly srovnatelné i z pohledu antidiabetické léčby a léčby KV rizikových faktorů (tabulka 1). Za zmínku stojí, že studii dokončila neobvykle velká část pacientů (97,0 %) a dokonce u 99,2 % pacientů byl na konci studie znám jejich vitální stav. Průměrná doba sledování pacientů byla více než 3,1 roku v placebové větví a 3,2 roku ve skupině pacientů, kteří užívali empagliflozin. Jde tedy o zatím nejdelší cílenou KV studii v diabetologii – ve druhé nejdelší KV studii TECOS byli pacienti sledováni po průměrnou dobu 3,0 roku.

## Výsledky studie

Jak bylo zmíněno výše, cílem studie nebylo prokázat efekt empagliflozinu na snížení glykemie ve srovnání s placebem. Lékaři proto měli za úkol po ukončení třetího měsíce léčby upravit antidiabetickou medikaci, aby bylo dosaženo cílové kompenzace (určené individuálně podle míry rizika jednotlivých pacientů). Intenzifikace terapie probíhala jak v placebové, tak v obou empagliflozinových větvích. Je jasné, že častěji bylo nutné upravit terapii v placebové větví, stejně jako v ostatních KV studiích s antidiabetiky. Intenzifikace terapie probíhala nejčastěji pomocí inzulínu, DPP-4 inhibitorů a sulfonylurey. Nově zahájilo léčbu inzulínem v placebové větví 11,5 % pacientů, DPP-4 inhibitorem 8,3 % a sulfonylureou 7,0 % pacientů (tabulka 2). Na konci studie byl rozdíl v HbA<sub>1c</sub> mezi placebem a empagliflozinem 0,24 % u dávky 10 mg a 0,36 % u dávky 25 mg. U pacientů léčených empagliflozinem došlo také ke statisticky významnému poklesu tělesné hmotnosti pacientů a ke snížení jejich krevního tlaku, aniž by byl současně pozorován vzestup jejich srdeční frekvence. Došlo k mírnému vzestupu LDL i HDL-cholesterolu.

## Efekt empagliflozinu na kardiovaskulární cíle

Riziko primárního složeného tříbodového cíle (smrt z KV příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda) bylo u pacientů, kteří užívali empagliflozin (mezi oběma

**Tab. 2: Antidiabetická terapie nově zahájená během studie EMPA-REG OUTCOME**

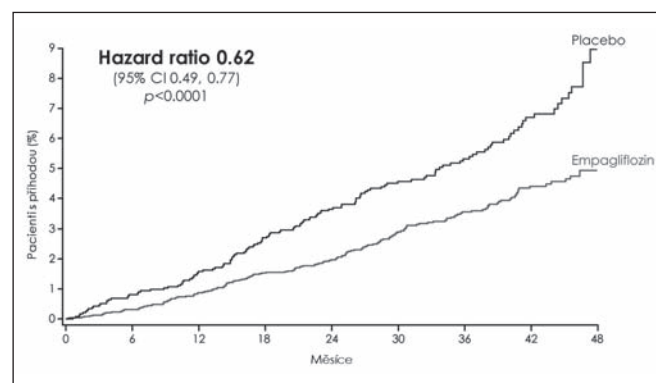
(Obě větve s empagliflozinem jsou analyzovány souhrnně.)

	placebo (N=2 333)	empagliflozin (N=4 687)
	počet (%)	
jakékoliv antidiabetikum	736 (31,5)	914 (19,5)
inzulín	268 (11,5)	273 (5,8)
DPP-4 inhibitor	193 (8,3)	263 (5,6)
sulfonylurea	164 (7,0)	176 (3,8)
metformin	112 (4,8)	172 (3,7)
thiazolidindiony	68 (2,9)	56 (1,2)
GLP-1 agonisté	57 (2,4)	65 (1,4)

Data u pacientů, kteří byli léčení alespoň 1 dávkou studijní medikace.

dávkami empagliflozinu nebyl ve výsledcích statisticky významný rozdíl, proto mohly být obě větve analyzovány souhrnně) spolu se standardní antidiabetickou léčbou statisticky významně nižší o 14 % (HR=0,86; 95% CI 0,74–0,99; p=0,04 pro superioritu). Superiority v primárním cíli bylo dosaženo především díky snížení rizika smrti z KV příčin o 38 % ve skupině pacientů užívajících ke standardní terapii empagliflozin (graf 1). Ve výskytu nefatálních IM a nefatálních cévních mozkových příhod nebyl statisticky významný rozdíl. Souhrnný výskyt fatálních a nefatálních cévních mozkových příhod vyšel zcela srovnatelně s placebem (navíc stojí za zmínku, že CMP se nejčastěji vyskytovaly až s dlouhým časovým odstupem od ukončení léčby empagliflozinem – medián doby od ukončení léčby k výskytu CMP byl přes 400 dnů, souvislost s léčbou empagliflozinem je tedy krajně nepravděpodobná). Sledováno bylo i riziko hospitalizace pro srdeční selhání, které při léčbě empagliflozinem pokleslo o 35 % (HR=0,65, 95% CI 0,50–0,85, p=0,0017) ve srovnání s placebem. Celková mortalita se při užívání empagliflozinu snížila ve srovnání s placebem o 32 % (HR=0,68, 95% CI 0,57–0,82, p<0,0001).

**Graf 1: Kumulativní výskyt smrti z kardiovaskulárních příčin ve studii EMPA-REG OUTCOME**



## Všeobecná bezpečnost empagliflozinu

Celkový výskyt všech nežádoucích příhod byl ve všech léčebných skupinách srovnatelný. Stejně tomu bylo i v případě výskytu hypoglykemií (v placebové větví u 27,9 % pacientů, empagliflozin 10 mg 28,0 %, empagliflozin 25 mg 27,6 %) včetně závažných hypoglykemií (placebo 1,5 %, empagliflozin 10 mg 1,4 %, empagliflozin 25 mg 1,3 %). Empagliflozin tedy riziko hypoglykemie nezvyšoval a podobně nebyl pozorován ani vyšší výskyt hypoglykemie v placebové větví. Výskyt infekcí močových cest, který je s glifloziny často spojován, byl srovnatelný s placebem – empagliflozin jejich výskyt nezvýšil. Mírné zvýšení bylo pozorováno pouze u infekcí zevního genitálu (v placebové větví u 1,8 % pacientů, empagliflozin 10 mg 6,5 %, empagliflozin 25 mg 6,3 %). Výskyt volumové deplece, diabetické ketoacidózy nebo zlomenin byl nízký, zcela srovnatelný s placebem. Ve skupině léčené empagliflozinem byl ve srovnání s placebem pozorován větší vzestup hematokritu (z 0,41 na 0,42 v placebové větví vůči zvýšení z 0,41 na 0,46 v empagliflozinové větví) – tyto hodnoty byly však stále v normálním rozmezí.

Během studie nedošlo ke změně v elektrolytech v placebové ani v empagliflozinové větvi. Ve studii EMPA-REG OUTCOME byla tedy potvrzena dlouhodobá bezpečnost empagliflozinu.

## Alternativní interpretace studie EMPA-REG OUTCOME

Někteří odborníci vyjadřují na data studie EMPA-REG OUTCOME jiný pohled. Ten je ve zkratce následující: empagliflozin má neutrální vliv na kardiovaskulární riziko, hlavní příčinou výsledků studie EMPA-REG OUTCOME jsou hypoglykemie navozené sulfonylureou a/nebo inzulinem v placebové větvi, které byly nově nasazovány a/nebo jejich dávky zvyšovány při titraci antidiabetické léčby. Tato teorie však není správná. Z mortalitního grafu je zřejmé, že k oddělování křivek mezi placebovou a empagliflozinovou větví začalo docházet velmi časně, již před započítáním třetího měsíce léčby, tedy ještě dříve, než podle protokolu studie mohla být navyšována antidiabetická léčba. Navíc v placebové větvi nebylo pozorováno více hypoglykemií než u pacientů léčených empagliflozinem. Pozitivní výsledek studie EMPA-REG OUTCOME tedy nemohl být ovlivněný potenciálními nežádoucími účinky přidavné antidiabetické terapie v placebové větvi, což ostatně spolehlivě vyloučily i separátní analýzy rizika KV příhod u pacientů léčených inzulinem nebo sulfonylureou ve studii EMPA-REG OUTCOME (KV riziko bylo redukováno ve všech skupinách pacientů srovnatelně, nezávisle na jejich přídatné léčbě – u pacientů léčených/neléčených SU 36 vs. 39 %, NS, inzulinem 37 vs. 39 %, NS a dokonce i diuretiky – 43 vs. 32 %, NS). Ale i v případě, že by výše zmíněná alternativní teorie byla správná, musela by významným způsobem posunout pohled na empagliflozin pozitivním směrem. Stejným způsobem jako EMPA-REG OUTCOME bychom totiž museli přehodnotit výsledky ostatních kardiovaskulárně zaměřených studií s novými antidiabetiky. Všechna nová antidiabetika (gliptiny a GLP-1 agonisté) dosud vyšla v bezpečnostních KV studiích non-inferiorně, tj. srovnatelně s placebem. Jejich výsledky by tudíž musely být interpretovány tak, že tyto nové léky jsou stejně škodlivé jako navýšení SU a/nebo inzulinu v jejich placebových větvích. Empagliflozin by tudíž zůstal jediným bezpečným moderním antidiabetikem. Ve studii EMPA-REG OUTCOME navíc mohly být k intenzifikaci antidiabetické léčby v placebové větvi přidávány i gliptiny (dokonce jich bylo přidáno více než sulfonylureových preparátů) – znamená to tedy, že i gliptiny jsou ve srovnání s empagliflozinem škodlivé? Ovšemže ne, máme dostatek dat o jejich bezpečnosti, ale výše zmíněná alternativní interpretace studie EMPA-REG OUTCOME k podobnému pohledu vybízí.

## Závěr

Empagliflozin je zatím jediné antidiabetikum, u kterého bylo v cílené kardiovaskulárně zaměřené studii prokázáno snížení mortality u pacientů s diabetem 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku. V současné době není jasné, zda se může jednat o „class effect“ gliptinů, odpověď na tuto otázku mohou přinést až další kardiovaskulárně zaměřené studie s jinými gliptiny. Empagliflozin snížil mortalitu z KV příčin o 38 %, riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % a celkovou mortalitu o 32 % po přidání ke standardní antidiabetické terapii u pacientů, kteří již měli běžně léčené kardiovaskulární rizikové faktory. Diabetologové tak mají konečně k dispozici lék, který je nejen bezpečný, ale který mimo pozitivního efektu na glykémii a z něho vyplývajícího snížení rizika mikrovaskulárních komplikací v dlouhodobém horizontu snižuje i v krátkodobém časovém horizontu kardiovaskulární a celkovou mortalitu pacientů s DM 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku. Případný přesah tohoto efektu na další skupiny pacientů s diabetem mimo tu, která byla ve studii EMPA-REG OUTCOME studována (pacienti v sekundární prevenci ICHS), bude nutně ověřit v dalších studiích.

Časné oddělení mortalitních křivek a neutrální vliv empagliflozinu na tradiční aterosklerotické komplikace (infarkty a mozkové příhody) jasně svědčí pro fakt, že ve studii EMPA-REG OUTCOME nebyla ovlivněna ateroskleróza (což ani patrně nikdo nečekal), ale jiné, možná zatím neprobádané nebo neznámé mechanismy, které zvyšují mortalitu pacientů s diabetem ve vysokém kardiovaskulárním riziku. Je to dobrý signál, že podobné mechanismy existují, že jsou ovlivnitelné a že jejich ovlivnění může vést k výraznému snížení reziduálního kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetem 2. typu.

## Literatura

1. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]
2. Supplement to: Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1  
128 08 Praha 2





# EMPA-REG OUTCOME: první studie, která prokázala snížení rizika kardiovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem 2. typu



**Jindřich Olšovský**

Diabetologické centrum II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu představuje celosvětově velký medicínský problém, nejen proto, že počet pacientů se stále zvyšuje, dnes je to 378 milionů diabetiků, ale v roce 2035 to má být dle kvalifikovaných odhadů 592 milionů pacientů s DM<sup>1</sup>. Jak známo, hyperglykemie vede k rozvoji cévních komplikací a těch také s dobou trvání onemocnění přibývá. Velká pozornost je věnována makrovaskulárním komplikacím, tedy kardiovaskulárnímu riziku, protože jejich riziko je u diabetiků dvojnásobné<sup>2</sup>, a mají-li nefropatii potom čtyřnásobné. Kardiovaskulární komplikace jsou navíc nejčastější příčinou mortality u DM, ale závažnost mikrovaskulárních komplikací není méně významná a bude ještě narůstat při časně manifestaci onemocnění (dnes významně mladší lidé, než před 20–30 lety) a její význam bude ještě dále narůstat právě se zvládnutím – přežíváním kardiovaskulárních příhod, tedy s dalším prodloužením života, ale tím také s prodloužením trvání onemocnění. Proto je velmi důležitá časná, intenzivní, efektivní a kontrolovaná léčba DM, která ovlivní nejen vznik a rozvoj mikrovaskulárních komplikací, ale v dlouhodobějším horizontu také makrovaskulárních, tedy kardiovaskulární (KV) morbidity a mortality, jak ukázala observační studie po skončení studie UKPDS. Vedle rozdílu kompenzace diabetu je dlouhodobě hledán rozdíl ve způsobu léčby diabetu pro snížení KV rizika a historicky jsou k dispozici jen data o snížení KV rizika u metforminu ze studie UKPDS, ale jednalo se jen o pacienty s nadváhou a obezitou a navíc o poměrně malou podskupinu pacientů (cca 300 nemocných). Dosud žádné jiné antidiabetikum ani inzulin v různých terapeutických režimech takovou účinnost neprokázaly. Navíc se ukázalo, že příliš intenzivní kontrola glykemie a s tím narůstající riziko hypoglykemie nebo některá antidiabetika mohou výskyt kardiovaskulárních příhod ještě zvýšit. Proto je i regulačními autoritami (EMA, FDA) poptávána KV bezpečnost nových léků, které jsou do léčby DM zaváděny. Pod KV bezpečností si představujeme skutečnost, že při dlouhodobém užívání léky nezvyšují výskyt kardiovaskulárních příhod, ale naše očekávání jsou samozřejmě ještě ambicióznější – tedy najít lék, který by při dlouhodobém užívání výskyt kardiovaskulárních příhod snížil. Léčit diabetika 2. typu pro snížení KV rizika je nutno komplexně. KV riziko snižuje léčba hypertenze, léčba dyslipidemie – především statiny, léčba obezity a v sekundární prevenci také léčba antiagregační nebo antikoagulační. V situaci, kdy se intervenuje tzv. zbytkové riziko, je o to těžší pro nový lék další snížení KV prokázat. Prospektivní morbiditně-mortalitní studie designované většinou jako non-inferioritní, zaměřené na tento cíl, trvají několik let, proto máme

zatím k dispozici výsledky několika studií s inkretinovou léčbou, některé ještě dokončeny nejsou a jejich výsledky netrpělivě očekáváme. U inkretinů zatím můžeme hovořit o jejich bezpečnosti, superioritu zatím žádný neprokázal. U saxagliptinu byl pozorován vyšší výskyt hospitalizací z důvodu srdečního selhávání a této problematice je nyní věnována další pozornost. Vedle toho se rozběhly i studie s léky z poslední na trh uvedené lékové skupiny tedy s glifloziny. A tady nás potkalo příjemné překvapení ve výsledcích z první ukončené studie s empagliflozinem, tedy ze studie EMPA-REG OUTCOME.

## Charakteristika studie a studijní populace

Studie EMPA-REG OUTCOME je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která zkoumá dlouhodobý efekt empagliflozinu versus placebo po přidání ke standardní léčbě na mortalitu a morbiditu u pacientů s diabetem 2. typu ve vysokém riziku kardiovaskulárních příhod. Pacienti s vysokým rizikem jsou standardní a autoritami doporučenou populací, na které se mají kardiovaskulární bezpečnostní studie s antidiabetiky provádět<sup>3</sup>. Kardiovaskulární bezpečnostní studie s DPP4 inhibitory (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS) nebo GLP-1 agonisty (ELIXA) byly též provedeny na pacientech s diabetem 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku, tj. s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním.

Studie probíhala ve 42 zemích a bylo do ní zařazeno 7 020 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1:1:1 do skupin užívajících placebo (n=2 333), empagliflozin 10 mg jednou denně (n=2 345) nebo empagliflozin 25 mg jednou denně (n=2 342). Pacienti z Evropy tvořili 41 % studijní populace, přičemž zastoupeni byli i pacienti z ČR. Průměrný věk pacientů byl 63 let a více než polovina pacientů měla diabetes déle než 10 let. Průměrný HbA<sub>1c</sub> (DCCT) na začátku studie byl mírně nad 8 %. Sledované výchozí hodnoty byly ve všech třech ramenech studie srovnatelné. Studie probíhala, dokud nebylo potvrzeno 691 kardiovaskulárních příhod primárního cíle.

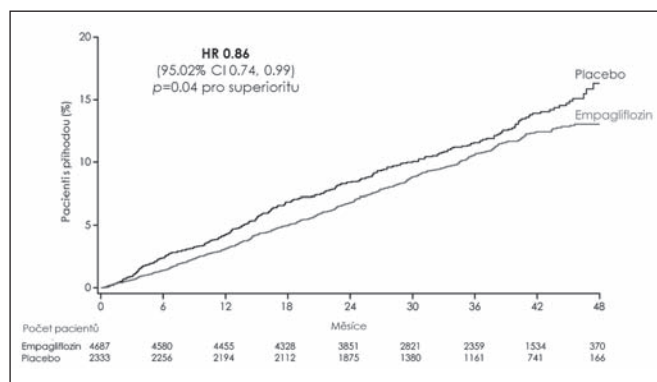
Studijní medikace byla podávána ke stávající antidiabetické terapii zařazených pacientů a od 12. týdne studie bylo možné antidiabetickou terapii upravovat tak, aby se pacienti co nejvíce přiblížili cílovým hodnotám podle lokálních doporučení pro léčbu diabetu. Mimo antidiabetické medikace byli pacienti léčeni i antihypertenzivy (95 %), hypolipidemiky (80 %) a antikoagulancii nebo antiagregancii (více než 88 %). Díky této terapii byli pacienti velmi dobře kompenzováni z hlediska kardiovaskulárních rizikových faktorů (průměrný TK 135/76 mmHg). Průměrná doba sledování byla 3,1 roku a více než 97 % pacientů dokončilo studii.

Primárním cílem studie bylo zhodnotit efekt empagliflozinu na kombinovaný kardiovaskulární cíl 3P-MACE (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální mozková mrtvice). Hlavním sekundárním cílem byl 4P-MACE (3P-MACE spolu s hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris). Dále byly ve studii hodnoceny samostatné kardiovaskulární příhody z primárního složeného cíle a pak hospitalizace pro srdeční selhání a smrt z jakýchkoliv příčin. Všechny kardiovaskulární a neurologické příhody byly hodnoceny nezávislou, zaslepenou komisí odborníků. Sledovány byly také parametry kompenzace diabetu a kardiovaskulárních onemocnění a jejich změny z výchozích hodnot a bezpečnost.

## Výsledky studie

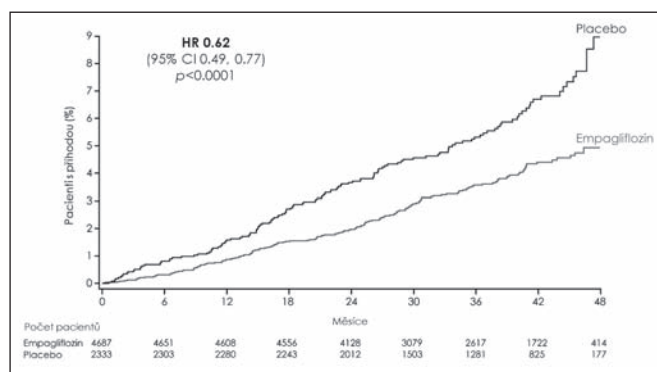
Studie EMPA-REG OUTCOME<sup>4</sup> prokázala superioritu v primárním cíli (3P-MACE). Pacienti randomizovaní k užívání empagliflozinu měli o 14 % méně příhod primárního cíle ve srovnání s placebem (HR=0,86; 95,02% [CI], 0,74–0,99; P<0,001 pro non-inferioritu a P=0,04 pro superioritu), (graf 1). Příhody sekundárního cíle (4P-MACE) se u pacientů užívajících empagliflozin vyskytly o 11 % méně často (HR=0,89; 95% CI, 0,78–1,01; P<0,001 pro non-inferioritu a P=0,08 pro superioritu).

Graf 1



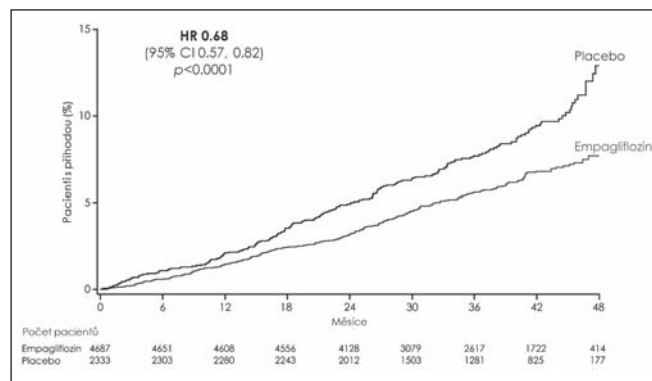
Empagliflozin ve srovnání s placebem signifikantně snížil riziko smrti z kardiovaskulárních příčin (HR=0,62; 95% CI, 0,49–0,77; P<0,001), (graf 2), smrti z jakékoliv příčiny

Graf 2

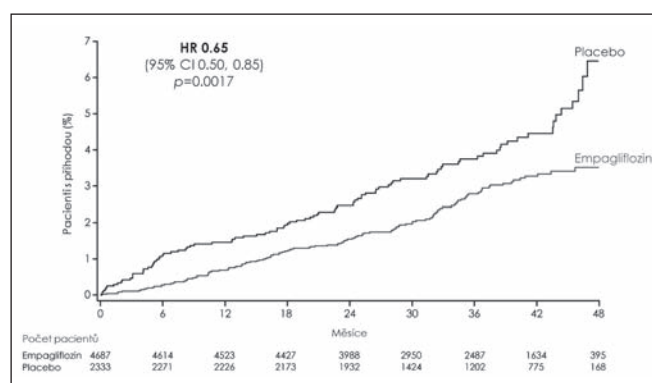


(HR=0,68; 95% CI, 0,57–0,82, P<0,001), (graf 3), a riziko hospitalizace pro srdeční selhání (HR=0,65; 95% CI, 0,50–0,85; P=0,002), (graf 4). Analýzy byly provedeny souhrnně pro obě dávky empagliflozinu, avšak ani u jedné z analyzovaných příhod nebyl pozorován rozdíl mezi oběma dávkami empagliflozinu.

Graf 3



Graf 4



Na signifikantním snížení rizika kombinovaného cíle 3P-MACE mělo největší podíl snížení rizika smrti z kardiovaskulárních příčin. V ostatních dvou složkách složeného cíle, tj. nefatálním infarktu myokardu a nefatální mozkové mrtvici nebyl signifikantní rozdíl ve srovnání s placebem.

Jak již bylo uvedeno dříve, cílem této studie bylo zkoumat dlouhodobý efekt empagliflozinu na kardiovaskulární cíle. V rámci studie však byly sledovány i parametry glykemické kompenzace a bezpečnost léčby. U pacientů, kteří užívali empagliflozin nebylo třeba tak často intenzifikovat terapii ostatními podávanými antidiabetiky a efekt empagliflozinu přetrvával dlouhodobě. Rozdíl v hmotnosti byl průměrně 2 kg ve prospěch empagliflozinu. Došlo také k poklesu krevního tlaku, ale bez vzestupu tepové frekvence.

Studie poskytla důležité informace o dlouhodobé bezpečnosti a snášenlivosti empagliflozinu. Celkový výskyt nežádoucích příhod i nežádoucích příhod, které vedly k ukončení léčby, byl srovnatelný u empagliflozinu a placeba. Výskyt genitálních infekcí byl vyšší u pacientů užívajících empagliflozin, výskyt infekcí močových cest byl srovnatelný s placebem. Ve studii



# Potravinové alergie a intolerance potravin



**Karolína Hlavatá**

OB Klinika, Praha

Údaje o výskytu potravinových alergií a intolerancí jsou velmi zajímavé. Udává se, že napříč celým světem bývá 12–20 % osob přesvědčeno, že trpí alergií či nesnášenlivostí některé potraviny. Skutečnost je ale značně odlišná, z dospělých trpí potravinovou alergií asi 2 % populace, u dětí do 3 let věku 8 %. Na vzniku alergií se značnou měrou podílí polyvalentní dědičnost (dědí se určitá dispozice, nemoc může, ale nemusí propuknout). Nejsou-li rodiče jedince alergici, riziko vzniku alergie se pohybuje kolem 10 %, je-li jeden z rodičů alergik, riziko se zvyšuje na 30 %, v případě obou rodičů alergiků se riziko vzniku alergie u jejich dítěte zvyšuje na 50 %, pokud mají stejnou alergii, pak riziko vzrůstá na 60 %. Riziko potravinové alergie je vyšší u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou ve smyslu atopických onemocnění (atopická dermatitida je velmi významný rizikový faktor pro vznik potravinové alergie). Ve vztahu k alergiím vůbec je zajímavá hypotéza o hygieně, která tvrdí, že současná vyšší úroveň hygieny spojená s malým počtem dětí v rodinách vede k vyššímu výskytu atopických onemocnění. Pokud je však dítě v raném věku vystaveno mikrobům, setkává se s infekčními agens a se zvířaty a žije-li obecně v méně hygienických podmínkách, atopie se nemusí rozvinout. Vyšší riziko vzniku alergického onemocnění lze najít u dětí bez sourozenců než u dětí z velkých rodin.

Nežádoucí reakce spojené s příjmem potravy se dělí do dvou skupin – na potravinové alergie a na potravinové intolerance.

**Potravinovou intoleranci (pseudoalergii)** se rozumí nežádoucí reakce na potraviny, které nejsou vyvolány imunitními mechanismy, i když se svým průběhem klasickým alergickým reakcím blíží. Patří sem toxické a farmakologicky podmíněné reakce, metabolické poruchy, averze a reakce nejasné etiologie.

**Alergie na potraviny** jsou definovány jako imunologicky zprostředkované, individuálně se objevující abnormální reakce na potravinu.



Zdroj obrázku: GELUM

**Diagnostika potravinových alergií i potravinových intolerancí** je značně obtížná, protože ani pozitivní laboratorní nález nemusí být jednoznačným důkazem potravinové alergie, a to ani v případě nálezu specifických protilátek IgE, pokládáných dříve za naprosto spolehlivé. V diagnostice sehrává stěžejní úlohu podrobná anamnéza. Pátrá se po časových údajích, kdy se poprvé příznaky objevily, v jakém časovém odstupu od požití té které potraviny, zda projevům předcházely nějaké neobvyklé okolnosti (infekce, stres, vysoká fyzická zátěž, očkování, apod.) a samozřejmě jakého charakteru byly potíže. V diagnostice má velký význam záznam jídelníčku, při podezření na alergii je doporučena eliminační dieta spojená se zápisem případných obtíží. Podrobnější vyšetření zahrnují kožní „prick“ testy (prováděné vždy po předchozím vysazení antihistaminik), laboratorní vyšetření, stanovení hladiny specifických protilátek IgE, expoziční testy, endoskopická vyšetření a za hospitalizace prováděný dvojité slepý, placebem kontrolovaný potravinový provokační test (DBPCFC, double-blind placebo controlled food challenge).

Alergie na potraviny bývá zprostředkována většinou IgE, takže první projevy se manifestují velmi rychle. Do 10–20 minut mívají pacienti pocit pálení sliznic dutiny ústní, sliznice je překrvená, někdy pokrytá drobnými puchýřky, objevují se otoky rtů a pocit dřevnatého jazyka. Tyto potíže mohou odeznít, ale mohou také progredovat dále, až do obrazu anafylaktického šoku. U některých pacientů se vyvine alergie zprostředkovaná jak IgE, tak IgG, takže na okamžitou reakci nasedá reakce opožděná a příznaky přetrvávají několik hodin.

## Alergické reakce

typ	imunitní reakce	nástup reakce
I	IgE	ihned
II	IgG, IgM	rozdílně
III	IgG, IgM	6–8 hodin
IV	T-lymfocyty	12–48 hodin

**Klinické příznaky** mohou být velmi pestré a postihovat:

- **Ústa a rty**

Palčivost v ústech, brnění, apod. bývá způsobena přímým kontaktem sliznice dutiny ústní s antigeny. Nejčastěji bývá na syrové ovoce (velmi často na jablka), zeleninu nebo lískové oříšky. Některé alergické složky potravin mají různou termostabilitu, což v praxi znamená, že určitý druh ovoce nebo zeleniny vyvolá závažnou alergickou reakci v syrovém stavu, po tepelném zpracování ale k reakci nedojde (syrová kořenová zelenina x dušená nebo vařená zelenina, čerstvá syrová jablka x vařený ja-



Zdroj obrázku: GELUM

blečný kompot). Někdy stačí k manifestaci těžké alergické reakce pouhá příprava jídla – např. škrábání nových brambor, loupání kiwi, citrusů.

- **Kůže**

Projevy zahrnují erytém, exantém, otoky, popř. zhoršení atopického ekzému, subjektivní pocit svědění a horka.

- **Respirační trakt**

Projevem bývá svědění v nose, kýčání, nejčastěji v salvách, výrazná vodnatá sekrece z nosu nebo nosní obstrukce, dechové potíže z bronchokonstrikce. Závažnou komplikaci představuje otok v oblasti kolem hlasivek, kořene jazyka a vstupu do hrtanu, postižení této lokality znamená často přímé ohrožení života.

- **Gastrointestinální trakt**

Příznaky zahrnují pocit na zvracení, zvracení, dyskomfort v břiše, kolikovitě bolesti břicha, průjem.

- **Oční příznaky**

Oční příznaky jsou často součástí celkové alergické reakce, izolovaně se vyskytují zřídka.

- **Kardiovaskulární systém**

Postižen bývá v rámci celkové závažné alergické reakce. Velkým rizikem a přímým ohrožením na životě je vznik maligních arytmií.

## Alergická reakce na potraviny

Příčinou alergických reakcí na potraviny jsou především proteiny nebo polysacharidy v potravinách. Z hlediska alergogenního potenciálu potravin vede kravské mléko, vejce, resp. především bílek, koryši, ryby, arašidy, ořechy, sója, pšenice, ječmen, žito a chemické látky používané v průmyslové výrobě. Zapomínat nesmíme ani na zeleninu nebo maso. Mezi druhy zeleniny s potenciálem vyvolávat alergické reakce je syrová zelenina, především celer, mrkev, fenykl, petržel a chřest. Často se u jednoho člověka projeví alergie vůči různým potravinám, přičemž spektrum potravin a přídatných látek schopných vyvolat alergie se odhaduje na 120.

V dětství je hlavním alergenem kravské mléko, v dospívání vzrůstá počet alergických reakcí na arašidy a v dospělosti jsou nejčastějšími alergeny mák, ořechy, ryby, vejce, exotické ovoce (významným způsobem přibývá těžkých anafylaxi na kiwi). V případě alergie na mléčnou bílkovinu je nutné důsledně vyloučit potraviny s obsahem mléčné bílkoviny, protože dlouho-

dobé vystavení alergenu může vyústit v rozvoj alergií i na jiné potraviny. Zajištění dostatečného množství plnohodnotných bílkovin a některých mikronutrientů (vápník, železo, vitamin D) může být velmi obtížné, zejména pokud se sdružuje několik potravinových alergií.

Otázkou u malých dětí je kojení, protože příslušnému alergenu se musí vyhnout i matka. Na jedné straně je nepopiratelné, že mateřské mléko je pro dítě alergika blahodárné, na straně druhé musíme brát v úvahu nutriční stav matky. Kojení je samo o sobě proces náročný na dostatečný příjem energie a dalších složek výživy a strava ochuzená o mléčné výrobky, ryby, vejce, atd. je pro kojící matku deficitní. Důsledkem mohou být poruchy imunity matky, projevující se např. častými infekcemi horních a dolních cest dýchacích, opakovanými angínami, zvýšenou únavou, atd. Nedostatky ve výživě matky mohou mít odraz i v jejím psychickém stavu. Zvýšená úzkostnost může prohlubovat psychologické podhoubí alergií (dezinfekce všeho, přílišná péče o dítě, aby neprochladlo, něco nedalo do úst, atd.). Je proto na pečlivém zvážení (včetně finančních možností rodiny), zda raději kojení neukončit a nepřejít na kvalitní náhradní mléčnou stravu určenou pro děti s alergií na mléčnou bílkovinu (speciální mléka s hydrolyzovanou bílkovinou).

### Na co pamatovat?

- Je důležité upozornit na vzájemnou zkříženou přecitlivělost mezi jednotlivými druhy ovoce navzájem a mezi jednotlivými druhy ovoce a alergeny pylovými.
- Pacient s přecitlivělostí na alergen lísky je přecitlivělý na lískové oříšky.
- Pacient přecitlivělý na pyl ambrozie a pelyňku bývá velmi často alergický na banány.
- Pacientům s pylovou přecitlivělostí nedoporučujeme ani konzumaci medu.
- Pozor na zkříženou přecitlivělost mléka s mlékem sojovým a vaječným bílkem.

## Potravinové intolerance

Pseudoalergické reakce se vyznačují stejným klinickým obrazem jako alergie typu I. Nevvolávají ji však specifické protilátky ani senzibilizované buňky vlastního organismu, ale přímo látky obsažené v potravinách. Příčin vyvolávajících potravinové intolerance je celá řada, proto je pro větší přehlednost předkládám v tabulce.



Zdroj obrázku: GELUM

**Tabulka**

příčina/porucha	poznatky o nemoci	příznaky
<b>nedostatek enzymů</b>		
laktózová intolerance	Příčinou je nedostatek enzymu laktázy, která štěpí mléčný cukr laktózu na monosacharidy. V léčbě je nutné vyřadit/omezit potraviny bohaté na laktózu, především mléko, smetanu, šlehačku. Zakysané mléčné výrobky, sýry a tvarohy mohou být zařazovány v menší míře, záleží však na individuální snášenlivosti laktózy (někdo toleruje mléčné výrobky, sýry a tvarohy, jinému způsobuje potíže laktóza obsažená v lécích).	nadýmání, plynatost, průjem, bolesti břicha
hereditární fruktózová intolerance	Jedná se o vrozenou neschopnost metabolizovat fruktózu. Fruktóza patří mezi disacharidy (obecně cukry), nachází se hlavně v ovoci a medu. Onemocnění je způsobeno nedostatkem enzymu aldolázy B, která štěpí fruktózu na monosacharidy. V léčbě je nutné vyloučit ze stravy potraviny obsahující fruktózu a sacharózu (řepný cukr). V praxi to znamená vyloučení všech sladkostí, sladkých nápojů, ovoce a džusů. Nutností je pečlivé sledování informací na obalech výrobků, protože glukózo-fruktózový sirup je používán ve velmi širokém spektru výrobků.	nadýmání, plynatost, zvracení, bolesti břicha, hypoglykemie
<b>přídavné látky</b>		
konzervační látky (např. kyselina benzoová)	Některé sladké nápoje, sýry, margaríny. Riziko nežádoucích reakcí po jejím požití je vyšší u dětí s atopií.	kopřivka, vyrážka, zarudnutí, astma
barviva (tartrazin)	Použití tohoto žlutého barviva je v ČR zakázáno. Stejně jako v případě kyseliny benzoové je větší riziko u dětí s atopií.	kopřivka, vyrážka, zarudnutí, astma
kyselina glutamová	Reakce na glutamát sodný bývá označována jako syndrom čínské restaurace. Je nutné se vyhnout zejména asijským jídlům a potravinám s přídavkem kyseliny glutamové (např. koření, instantní jídla).	Projevuje se generalizovaným flushem, bolestí břicha nebo hlavy, někdy může připomínat infarkt myokardu
sloučeniny síry	Sloučeniny síry najdeme v krevetách, avokádu, zpracovaných a instantních potravinách, sušeném ovoci, kyselých džusech, vínu, pivu.	astma, anafylaxe, ztráta vědomí
<b>přírodní látky a toxiny</b>		
přírodní toxické látky	Např. klíčící brambory a lilek obsahují solanin, fazole hemaglutininy.	
podráždění sliznice	Podráždění sliznice mohou vyvolat např. pálivé papričky, kayenský pepř.	
<b>vazoaktivní látky</b>		
histamin	Histamin se nachází v sýrech, fermentovaných potravinách (kvašené zelí, některé druhy uzenin, ryby v plechovce). Zařadit sem můžeme i případy, kdy histamin vzniká působením bakterií (dekarboxylace histidinu na histamin), což je případ otravy rybami (uzená makrela, losos).	erytém, bolest hlavy, pokles krevního tlaku
látky s histaminoliberačními účinky	Mezi potraviny s těmito účinky patří plody moře, čokoláda, jahody, rajčata, arašídý, vepřové maso, víno, ananas.	kopřivka, ekzém, svědění kůže
tyramin	Tyramin vzniká z tyrosinu obsaženého v sýrech, pivovarských kvasnicích, rybách v plechovce.	bolest hlavy, kožní erytém, kopřivka
fenyletamin	Zdrojem je čokoláda, sýry, červené víno.	bolest hlavy
<b>psychologické aspekty</b>		
psychosomatická nežádoucí reakce na potraviny (averze)	Averze může vzniknout z jakýchkoli příčin (např. určité jídlo a nemoc, spojení si některého jídla a hádky rodičů, nucení ve školních jídelnách k dojídaní, apod.)	příznaky jsou velmi široké a mohou se týkat různých systémů.

## Dietologická a režimová léčba

Léčba potravinových alergií i intolerancí spočívá především ve vyřazení rizikových potravin a hledání jejich náhrad, aby byl zajištěn dostatečný příjem energie, makro- i mikronutrientů. Svě místo má celková úprava životosprávy – pravidelnost denního režimu, dostatek spánku, otužování, vhodná a pravidelná pohybová aktivita prováděná s cílem zlepšit fyzickou zdatnost a tím i obranyschopnost. V některých případech je indikována psychoterapie a cvičení na zmírnění stresu. Pro dobrou funkci obranného systému je zvláště důležitý dostatečný příjem bílkovin, nenasycených mastných kyselin (n-3 a n-6), vitaminů (zejména vitamin A, B6, B12, C, E, D) a minerálních látek (železo, zinek, selen, měď).

V prevenci alergií je významným faktorem kojení a včasné, nikoli však předčasné, vystavení alergenům. Příkrmy by neměly být zaváděny dříve než před ukončením 4. měsíce věku, ale ne později než v 6. měsíci věku dítěte. V mateřském mléce jsou vedle jiného důležitým faktorem oligosacharidy, které podporují vývoj intestinální flóry s převahou bifidobakterií



Zdroj obrázku: GEUM



Zdroj obrázku: GEUM

a laktobacilů. Oligosacharidy mateřského mléka ovlivňují reaktivitu imunitního systému i přímou interakcí s imunitními buňkami i tvorbu cytokinů, a mají tak protizánětlivé účinky. U kojených dětí představuje probiotická mikroflóra 95 % bakteriálního osídlení střeva, přičemž u dětí uměle živěných jen 40–60 %.

## Doporučení pro nutriční terapeutu

- Vysvětlit principy diety a uvést potraviny, kde se alergen nachází.
- Naučit číst údaje na potravinách, ptát se v restauraci.
- Omezit nesmyslné restriktce.
- Zabránit vzniku deficitů.

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



# Zpráva ze satelitního sympozia FEND (Foundation of European Nurses in Diabetes) během konání konference EASD (European Education Study Group) ve Stockholmu

Veronika Kolig, Lenka Forejtová, Vladimíra Havlová



Ve Stockholmu se ve dnech 11.–12. října 2015 konal 20. kongres FEND (Foundation of European Nurses in Diabetes). Ve Švédsku se tento kongres uskutečnil již po třetí. Toto setkání má velký význam pro komunikaci a vytváření sítí pro evropské diabetologické a edukační sestry. Letošní konferenci navštívilo mnoho účastníků z celého světa, včetně tří sester z České republiky.

Tradičně úvodní slovo patřilo prezidentce Anne-Marie Felton, která projevila přání, aby tato konference přispěla ke zlepšení péče o pacienty s diabetem na celém světě. Letošní ročník byl zaměřen především na psychiku nemocného, na to, jak psychický stav může ovlivnit kompenzaci diabetu. Všechny přednášky byly velmi zajímavé a přínosné svým obsahem.

Přednáška MUDr. Anny Lindholm Olinder ze Stockholmu se zabývala tématem léčby diabetu u novorozenců, batolat a u dětí předškolního a školního věku léčených inzulinovou pumpou. Ve Švédsku je léčeno pomocí inzulinové pumpy 52 % dětí a adolescentů. Tento způsob léčby je považován za nejpriznivější cestu aplikace inzulinu, proto se v této zemi využívá v 90 % u novorozenců a batolat a u dětí předškolního věku se využívá v 60 %. Velkou výhodou je jednoduchá edukace personálu v předškolních zařízeních. Ti jen zmáčknou tlačítko na pumpě, nemusejí aplikovat inzulin pomocí inzulinových per. Děti školního věku a adolescenti, kteří jsou schopni manipulovat s pumpou, bohužel často zapomínají aplikovat bolusy inzulinu k jídlu, proto se musí učit vlastní zodpovědnosti. Studie ukazují, že léčba pomocí inzulinové pumpy zlepšuje kvalitu života jak dětem, tak rodičům diabetických dětí léčených CSII.

Téma přednášky Mette Due-Christensen bylo zaměřené na dospívající s nově zjištěným diabetes mellitus (DM) 1. typu a jejich psychosociální adaptaci. Diagnózou diabetu začíná proces adaptace na novou nemoc a na novou životní situaci. Asi 50 % pacientů s diabetem 1. typu je strašič 18 let. Důsledky sdělení diagnózy se liší podle věku nemocného. U dětí a dospívajících má diagnóza diabetu 1. typu významný dopad na budoucnost, a to jak v oblasti vzdělání, výběru povolání či zařazení do společnosti. Dlouhodobé studie poukazují na skutečnost, že proces adaptace je zdlouhavý a že je důležité udržet rovnováhu mezi životem a důsledky nemoci. Faktorem zůstává,



Zdroj obrázku: Oyvind Holmstad (Wikimedia Commons)

že cílových hodnot kompenzace dosáhne jen polovina dospělých pacientů s DM 1. typu. Největší problém adaptace je deprese, úzkost a tíseň. Porozumění pohledů, názorů a zkušeností dospělých v čase diagnózy diabetu a v časných fázích adaptace na nemoc jsou důležité v léčbě a pochopení procesů, které adaptaci ovlivňují jak pozitivně tak i negativně.

Zajímavá byla také přednáška MUDr. Pratik Choudhary „Monitorování hladiny glukózy v krvi a využití nových technologií“. Nemocné v minulosti přirovnával přednášející k chodcům na laně se zavázanými očima. V dnešní době se zvyšuje počet pacientů, kteří jsou schopni využívat nové technologie v diabetologii jako např. kontinuální monitoraci. Tato metoda umožňuje pacientům větší kontrolu při sledování této nemoci. Kontinuální monitorace staví před zdravotnický personál a edukátory dvě základní výzvy:

1. Jak můžeme naučit své pacienty využívat nové technologie efektivně.
2. Jak naučit sami sebe (a následně své pacienty) interpretovat data a nebýt zahlceni informacemi.

Zdůraznil, že je důležité, aby naše očekávání od nových technologií bylo realistické a abychom je využívali efektivně.

Potěšilo nás, že v České republice je léčba diabetu na špičkové úrovni a zajímavé bylo také zjištění, že problematika s neukázněnými pacienty s diabetem je vnímána na celém světě stejně.



# Křížovky: jednoduchý a účinný způsob, jak restartovat compliance vašich pacientů



*Snad každý diabetolog má zkušenost s pacienty, kteří se příliš nezajímají o kompenzaci svého diabetu, nevyžadují informace, nespolupracují při léčbě a nad nutnými změnami životního stylu jen mávnou rukou. Společnost Sanofi právě přichází s nápadem, jak oživit zájem pacientů o vlastní zdraví.*

Z rozhovorů s diabetology jasně vyplývá, že nespolupráce pacientů je v klinické praxi častý problém, který brání dosahování kompenzace diabetu a je zodpovědný za rozvoj diabetických komplikací, ve většině případů zcela zbytečných. „Pro řadu pacientů je přirozené domnívat se, že za udržování jejich vlastního zdraví je zodpovědný pouze ošetřující lékař“, shrnuje zkušenosti lékařů Bohdana Kubešová ze Sanofi a dodává: „Diabetologové potvrzují, že řešením může být informační kampaň zaměřená na pacienty s diabetem, která by podnítila aktivní zájem o kompenzaci diabetu a její zlepšení a podpořila angažovanost pacientů v managementu choroby.“

První podmínkou pro úspěšné předání sdělení je zaujmout skupinu, kterou chceme oslovit, proto se společnost Sanofi rozhodla pátrat po tom, co nejvíce zajímá většinu běžných pacientů s diabetem ve vyšším věku. „Zjistili jsme, že je to na prvním místě sledování televize a hned v závěsu luštění křížovek, osmismerek nebo sudoku. Dává to smysl, každý z nás přece má ve svém okolí maminku, babičku nebo dědu, kteří rádi luští a tráví tímto způsobem svůj volný čas,“ pokračuje Mgr. Kubešová.



## Váš stav není tajenka... ptejte se!

Netrvalo dlouho a vznikla originální kampaň pro pacienty diabetologických ordinací, která má pomoci lékařům získat diabetiky na svou stranu a vzbudit u nich dlouhodobý zájem o vlastní nemoc a její léčbu. Kampaň se jmenuje **Váš stav není tajenka... ptejte se!** a v prvním kroku cílí na podpoření zájmu o hlavní ukazatel kompenzace diabetu, glykovaný hemoglobin. „Informace pro pacienty jsme ukryli v tajenkách křížovek, které si můžou nemocní vyluštit v čekárně. Zkrátí si často nudné čekání na vyšetření a zároveň se dozvědí to, co je pro jejich zdraví důležité,“ popisuje Mgr. Kubešová. Letáček s křížovkou je navržen tak hravě, že pacient může vkročit do ordinace s otázkou „*Pane doktore, jaký je dnes můj glykovaný hemoglobin?*“ Lékař má možnost napsat mu hodnotu na ústřížek, spolu s informací, o jaké cílové hodnoty by měl nemocný ve spolupráci s lékařem usilovat.

Kampaň **Váš stav není tajenka... ptejte se!**, která bude postupně seznamovat pacienty s klíčovými informacemi o správné léčbě diabetu, probíhá pod záštitou Diabetické asociace České republiky (DAČR). „Myšlenka křížovek a osmismerek je úzasně jednoduchá, snadno proveditelná a zdá se, že bude velice dobře fungovat. Proto jsme ji s radostí podpořili,“ říká k tomu prezident DAČR prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA. a dodává další důležitou věc: „Prostředí nemocnice a čekárny budí u většiny pacientů napětí a úzkost, je zdrojem psychického dyskomfortu různé intenzity. Křížovky jsou oproti tomu něco důvěrně známého, spojeného s bezpečným prostředím domova. Oblíbeným luštěním se mohou nemocní uklidnit nebo rozptýlit, jejich stres se zmírní. A to je přece důležité.“

Materiály v podobě letáčků a plakátů spolu s tužkami na luštění (viz obr.) mohou diabetologové už nyní žádat u reprezentantů společnosti Sanofi.

Kristýna Čillíková



## KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

# Velká pomoc v malé krabičce



Přechod z perorální terapie k inzulínoterapii, resp. počátek jakékoliv léčby vyžadující aplikaci injekční je zatížen řadou bariér, které ji mnohdy oddalují i za terapeutickou mez, kterou bychom pokládali z léčebného hlediska za optimální. Extrémní důležitost v tomto ohledu má edukace a informovanost pacienta a jeho zaškolení k novému typu aplikace. Společnost Eli Lilly přišla se sofistikovanou pomůckou, která má lékařům i pacientům usnadnit tento proces. Pro pacienty, kteří začínají terapii bazálním inzulínem, připravila edukační materiál nazvaný Prvních 7 dní – průvodce pro léčbu dlouhodobě působícím inzulínem. Materiály jsou umístěny v elegantní moderní krabičce s logem Eli Lilly, proto se pro ni mezi pacienty i odbornou veřejností okamžitě ujal něžný název „Krabička“ nebo „Edukační krabička“.

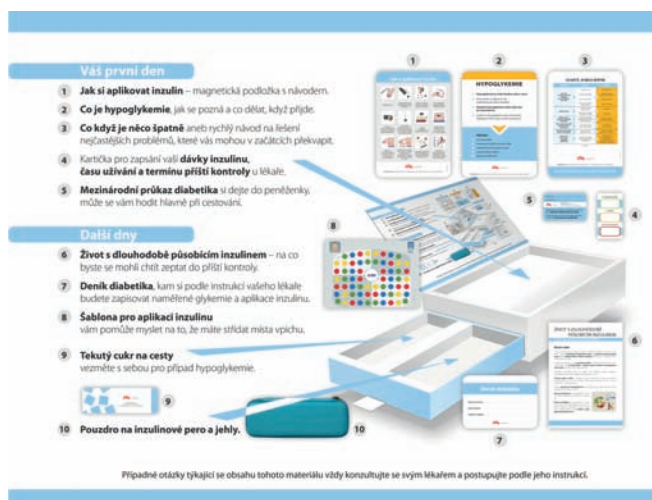
Tento materiál vznikl v rámci poměrně velkého kvalitativního výzkumného projektu ve spolupráci s výzkumnou agenturou IPSOS, kterého se zúčastnilo 33 českých diabetologů a přibližně 40 pacientů. Podkladem přípravy byly diskusní skupiny s pacienty a lékaři, jejichž cílem bylo identifikovat problémy při zahájení terapie bazálním inzulínem. Na ně navazoval workshop, jehož cílem bylo za pomoci stejných lékařů hledat řešení, které by jednak ulehčilo pacientům začátek inzulínoterapie a jednak pomohlo lékařům při edukaci.

Z výzkumu vyplynulo, že pro zahájení inzulínoterapie je klíčových právě prvních 7–10 dní, kdy se pacient sžívá s inzulínem. Toto období pak může mít zásadní vliv na adherenci pacienta k léčbě a tedy na úspěch léčby jako takové. Proto se materiál soustředil právě na první týden. Tomu odpovídá i jeho název „Prvních 7 dní aneb Průvodce léčbou dlouhodobě působícím inzulínem“.

Tento edukační materiál je tedy dílem zkušených diabetologů, kteří na základě svých zkušeností s edukací pacientů i poznatků z diskusních skupin s pacienty, vybrali základní informace, které by měl pacient zahajující léčbu bazálním inzulínem dostat, aby věděl, všechno, co potřebuje a zároveň jimi nebyl zahlcen. Z tohoto důvodu jsou materiály v rámci krabičky rozděleny na informace nutné pro první den a následující.

První den je pacient zpravidla ve stresu už jenom proto, že si má píchat inzulín a retence informací, které dostane při edukaci v ordinaci je většinou dost slabá. Průvodce mu později doma připomene základní věci, které od lékaře nebo sestry při edukaci slyšel. Tvůrci materiálu se shodli na tom, že první den pacient v zásadě potřebuje pouze vědět, jak si má aplikovat inzulín, informaci o hypoglykemii – co to je a co dělat, když to přijde, a návod jak řešit „začátečnické“ technické problémy spojené s aplikací inzulínu.

V dalších dnech už pacient může začít přemýšlet, jakým způsobem užívání inzulínu ovlivní jeho život a napadají ho otázky, jak se chovat v obvyklých situacích, které život přináší. Proto je v krabičce rozkládací karta „život s dlouhodobě působícím inzulínem“, která tyto základní otázky stručně zodpovídá.



Kromě obsahu zde byly také specifické požadavky na formu podání informací, tak aby byly přehledné, srozumitelné, aby se v nich pacient dobře zorientoval a snadno našel, co potřebuje. Z tohoto důvodu také v Průvodci nejsou žádné brožury, pouze přehledné karty. Materiály mluví jednoduchým jazykem, obsahují intuitivní obrázky, méně textu, velká písmena a kladou důraz na praktické využití – např. obrázkový návod na aplikaci inzulínu je magnetická karta, kterou může pacient odložit na ledničku a má tak jistotu, že v prvních dnech, než zvládne rutinu aplikace, návod vždy najde.

V neposlední řadě věnovali tvůrci pozornost i designu a angažovali kreativní agenturu, jejímž hlavním úkolem bylo zpracovat materiál tak, aby po zpracování všech výše zmíněných požadavků krabička působila příjemně, vzbuzovala pozitivní emoce a pomohla zmírnit stres, kterému je pacient v takové chvíli vystaven.

Autorkami a odbornými garanty textů jsou zkušené diabetoložky – doc. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D., MUDr. Marcela Szabó a MUDr. Kateřina Urbancová.

Karel Vízner

# Podzim ve znamení diabetologie

Letošní podzim přinesl v diabetologii řadu možností, jak rozšiřovat své znalosti, vstřebávat novinky z diagnostiky i terapie diabetu a diskutovat s kolegy. Řádka odborných konferencí, tradičně organizovaných v průběhu podzimu, byla doplněna hned o několik nových odborných akcí. Dovolím se podělit o stručnou zprávu z několika, u kterých naše nakladatelství mělo tu čest být mediálním partnerem nebo jiným způsobem participovat a připojit pro ilustraci také několik obrazových momentek. Budeme velmi potěšeni, pokud i Vy, kdo jste měli možnost se některé z akcí zúčastnit, nám pošlete své postřehy a poznámky. Nejvíce bychom si pochopitelně cenili odborné komentáře a poznámky.

**Novinky ve farmakoterapii interních onemocnění**, akce, nad níž převzal záštitu prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, byla určena především interním lékařům, praktickým lékařům a lékárníkům. Vzhledem k programu, který zahrnul specializovaná témata farmakoterapie v gastroenterologii, diabetologii, gerontologii, nefrologii a pneumologii, ji mohli navštívit jak obecněji zaměření lékaři, tak specialisté příslušných podoborů (např. diabetologové) aby rozšířili své znalosti o nejnovější trendy farmakoterapie v těchto oborech. Výběr přednášejících (za diabetologii např. prof. Štěpán Svačina, doc. Alena Šmahelová, prof. Jan Škrha) zaručoval vysokou odbornou úroveň akce a její plnou aktuálnost z hlediska současných trendů v léčbě.

Úspěch prvního ročníku této akce (uspořádané v prostorách kongresového centra hotelu Ambassador v Praze 24. září 2015) vede organizátory, tedy společnost Pharma PM a odborné garanty kongresu, k tomu, že chystají na příští rok rozšířit tuto akci z jednodenní na dvojdenní. Měla by se uskutečnit opět v Praze, ve stejném termínu.

**Diabetologie ze tří úhlů**, tedy II. ročník mezioborového sympozia s postgraduálním zaměřením, připravila se svým týmem a za podpory společnosti Pharma PM, paní docentka MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D. Proběhl v sále Muzea východních Čech v Hradci Králové ve dnech 23.–24. října 2015.

**Obr. 1.** Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. uvádí kongres **Novinky ve farmakoterapii interních onemocnění**



Zdroj obrázku: Mgr. Karel Vizner

Ve svém úvodním slovu zdůraznila doc. Alena Šmahelová význam úzké mezioborové spolupráce v interní medicíně a diabetologii. Mimo tradiční téma léčby diabetu byla konference doplněna i o dva mezioborové bloky – tedy problematiku diabetu u žen a téma věnované hojení ran u diabetiků.

První blok byl věnován moderní antidiabetické léčbě a také lékovým interakcím. V druhém bloku byly zařazeny přednášky vztahující se k problematice nejen gravidity diabetiček, ale i mimotělního oplodnění, sexuálním problémům, urogenitálním infekcím a gynekologickým tumorům. Hojení ran u diabetiků je také typickou mezioborovou problematikou, která spojuje jak diabetology, tak také lékaře dalších oborů – chirurgy, dermatology, angiology a další, a v neposlední řadě pochopitelně i sestry, které mají v péči o chronickou ránu (nejen u diabetiků) nezastupitelné místo.

Více než dvacet odborných sdělení přehledového charakteru reprezentovalo aktuální úroveň poznání této problematiky. Mezioborový charakter sympozia umožnil proniknout do těchto témat i lékařům, pro něž daná problematika není jejich hlavním oborem, ale kteří ji potřebují ve svém každodenní péči o pacienty. Je velmi potěšitelné, že jednotlivé odbornosti byly reprezentovány vynikajícími osobnostmi těchto oborů, ale že nebyla opomenuta ani praktická stránka péče o diabetika a v části věnované hojení ran u diabetiků dostali odborný prostor nejen lékaři, ale i sestry se specializací na hojení ran.

Třetí ročník konference se uskuteční opět v Hradci Králové – ve stejném čase.

Významného rozšíření a nové podoby se dostalo i tradičním poděbradským **Aktualitám v diabetologii**. Letos poprvé se konal jako kongres ambulantní diabetologie, nově také pod záštitou Diabetické asociace ČR a Občanského sdružení ambulantních diabetologů. Předsednictví organizačního výboru se ujal prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA a prezidentkou kongresu byla prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc. Významné rozšíření programu si vyžádalo i expanzi prostorovou, proto k tradičnímu místu konání v prostorách Lázeňské kolonády

**Obr. 2.** Zázemí kongresu **Novinky ve farmakoterapii poskytl nádherný kongresový sál hotelu Ambassador na Václavském náměstí v Praze**



Zdroj obrázku: Mgr. Karel Vizner

**Obr. 3. Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc. a doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D. předsedají odbornému bloku v rámci kongresu Novinky ve farmakoterapii**



Zdroj obrázku: Mgr. Karel Vízner

**Obr. 4. Nakladatelství GEUM se snaží být stále v kontaktu se svým současnými i budoucími čtenáři. Za propagačním stánkem redaktorka publikace Pomocník, Kamila Buchtová**



Zdroj obrázku: Mgr. Karel Vízner

přibýly také workshopové místnosti a sály přilehlých hotelů. K cílům kongresu se vyjádřil prof. Milan Kvapil takto, „Do klinických studií je zařazována populace definovaná vágně, podmínkou je minimum komplikací (vyjma kardiovaskulárních) a komorbidit. To je ale jiná populace, než je léčena v běžných ordinacích diabetologů. Je proto třeba pokračovat v tradici, a snažit se přiblížit výsledky obecných vědeckých studií reálné praxi. Převést suchá statistická data do návodu, jak správně léčit jednotlivého pacienta. A toto je hlavní smysl 21. ročníku Kongresu ambulantní diabetologie: Aktuality v diabetologii Poděbrady 2015.

Co mimo jiné zaznělo v přednáškách a diskusích na konferenci? „Nejčastější chyba, které se „nepsychoiatri“ dopouštějí, je, že stále ještě léčí úzkostné poruchy, mám na mysli především ty vleklé, anxiolytiky benzodiazepinového typu. To je ten nejméně vhodný způsob! Ano, je subjektivně příjemný a pacienti jej mají rádi, ale má velký návykový potenciál a vlastně je to léčba pohříchu jen symptomatická. Zatímco léčba antidepressiv je v řetězci patogeneze od kauzality k následku přece jenom blíže té příčině – o cílené psychoterapii ani nemluvě.“ (prof. Cyril Höschl v přednášce Neurobiologie úzkosti)

„Epidemiologické studie potvrzují, že obezita zvyšuje celkovou i kardiovaskulární (KV) mortalitu, a také se ví, že z tohoto pohledu je horší distribuce tuku do abdominální (viscerální) oblasti těla. Paradoxem obezity se rozumí existence „J křivky“ mezi mortalitou a BMI. To znamená, že s nejnižší mortalitou je spojen BMI mezi 18,5 až 25 kg/m<sup>2</sup> (mírná obezita). Paradox obezity platí i u osob s KV onemocněním: vyšší BMI je u nich spojen s lepší prognózou. Další studie ukazují, že pacienti s ICHS s nejmenším obsahem tuku v těle a s nejnižším BMI měli nejvyšší KV úmrtnost. Analýza studie ACCOMPLISH zase potvrdila, že pacienti léčení diuretiky, kteří byli velice štíhlí, umírali více nebo měli více KV příhod než pacienti s vyšším BMI. U diabetiků je situace komplikovanější: ve studiích osoby s diabetem přežívaly stejně při jakémkoliv BMI, zatímco pokud neměly diabetes, paradox obezity byl přítomen: nediabetici s normálním BMI pře-

žívali méně než pacienti s nadváhou nebo obezitou. Nelze vyloučit, že by studie měly metodologické nedostatky. ICHS štíhlých a obezích kardiaků se tak zřejmě liší: mají pravděpodobně jiné genetické předpoklady. Ví se, že obezní osoby mají menší infarktové ložisko a po srdeční příhodě i lepší ejekční frakci. V současnosti se tak prosazuje hypotéza, že tzv. metabolicky zdravá obezita může produkovat řadu protektivních cytokinů a neuroendogenních látek. Paradox obezity zřejmě existuje. Je doložen řadou dobře provedených studií. Z pohledu prognózy se jeví jako nejvýhodnější BMI 20–25 kg/m<sup>2</sup>.“ (prof. Hana Rosolová v přednášce Existuje paradox obezity?)

Nedílnou součástí kongresu bylo osm praktických workshopů věnovaných tématům jako je péče o pacienty na CSII v ambulanci diabetologa, Vedení terapie u pacientů ve zralém věku nebo Diabetes a řízení motorových vozidel.

Rostoucí rozsah programu, forma i organizace a uplatnění moderních metod komunikace (kongresové noviny, online

**Obr. 5. Kongresu ambulantních diabetologů Aktuality v diabetologii začala být Lázeňská kolonáda malá**



Zdroj obrázku: Wikimedia

Obr. 7: Prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc. a doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D. předsedají konferenci Syndrom diabetické nohy



Zdroj obrázku: Mgr. Karel Vízner - GEUM

Obr. 8: MUDr. Vladimíra Fejfarová přednáší o využití sádrových dlah v léčbě syndromu diabetické nohy



Zdroj obrázku: Mgr. Karel Vízner - GEUM

Obr. 9: Doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D. vítá účastníky konference Diabetologie ze tří úhlů



Zdroj obrázku: Mgr. Karel Vízner - GEUM

zpravodajství ad.) a především velký zájem ambulantních diabetologů o zprostředkování současných trendů a výsledků klinického výzkumu potřebám jejich praxe, naznačují, že význam tohoto kongresu v budoucnu jistě poroste.

V tradičním termínu v samotném závěru listopadu se uskutečnila pod patronací Podiatrické sekce České diabetologické společnosti a České chirurgické společnosti již tradiční akce **Syndrom diabetické nohy**. I tato akce má výrazný mezioborový charakter a nad stále aktuální problematikou diabetické nohy se již pravidelně scházejí chirurgové s diabetology, internisty a praktickými lékaři. Organizátoři plánují program vždy tak, aby bavil nejen posluchače, ale i přednášející, a aby přinesl něco užitečného pro praxi a zaujal z výzkumného pohledu. Jejich cílem je mj. snaha poskytnout možnost prezentovat své zkušenosti nejen autorům z velkých center, ale i z menších nemocnic či jiných podiatrických zařízení. V neposlední řadě se snaží zajistit každoročně přednášku kolegů ze zahraničí a diskutovat s nimi problémy, s nimiž se v jejich zemi setkávají a s nimiž se setkáváme i my a hledat společně optimální řešení.

Principy přípravy i plány pro budoucnost konference shrnula hlavní organizátorka, prof. Alexandra Jirkovská: „Sdílení zkušeností, motivace a přátelství je podstatou fungování týmové spolupráce na pracovišti i v širším kontextu podiatrické péče na úrovni republiky či na úrovni mezinárodní. Proto jsme letos poprvé zavedli dvoudenní schéma naší konference, kdy ve čtvrtek před hlavním programem chceme věnovat podvečer setkání zástupců podiatrických ambulancí ve formě workshopu. Byli bychom rádi, kdyby tyto workshopy i v budoucnu napomohly rozšířit podiatrickou péči na regionální úrovni tak, aby například podiatrie fungovaly více dnů v týdnu, aby vznikaly další podiatrické ambulance a zlepšila se mezi nimi spolupráce.“

Přednášky z konference Syndrom diabetické nohy vám přinášíme v samostatném supplementu.

Karel Vízner



## Nicolae Paulescu

30. 10. 1869 – 17. 7. 1931

Rumunský lékař a fyziolog Nicolae Paulescu patří mezi ty vědce, jejichž jméno je vzpomínáno v souvislosti s objevem inzulinu. Jeho pokusy časově předcházely pokusům kanadských lékařů **Fredericka Granta Bantina** (1891–1941), **Charlese Herberta Besta** (1899–1978) a **Jamese Bertrama Collipa** (1892–1965) a skotského lékaře **Johna Jamese Richarda MacLeoda** (1876–1935), a proto se objevily názory, že prvenství v objevu tohoto léku proti cukrovce by mělo patřit jemu.

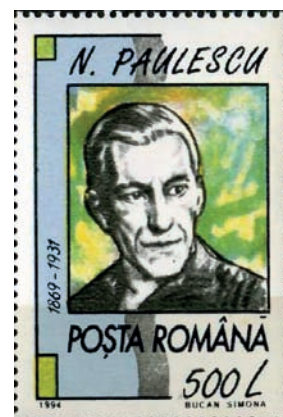
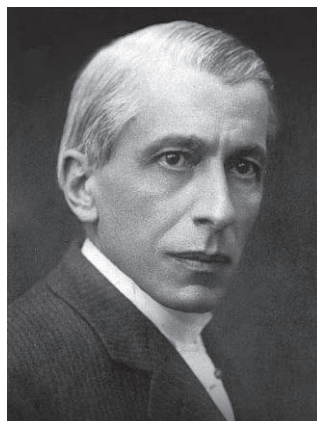
Narodil se v rumunském hlavním městě Bukurešti jako první ze čtyř dětí otci Costachemu Paulescovi a matce Marii Paulescové. Již v prvních letech školní docházky se u něho projevovalo mimořádné nadání pro přírodní vědy, fyziku a chemii, ale i pro studium klasických i moderních jazyků. Naučil se nejen francouzštině, ale i latině a starořečtině, což mu o několik let později umožňovalo, aby těmito jazyky jednak plynně hovořil, jednak byl schopen číst klasická díla z latiny a řečtiny v originále. Měl také značný talent k hudbě a kreslení. Střední školu úspěšně vystudoval ve svém rodném městě Bukurešti a bylo jasné, že míří za vysokoškolským vzděláním, jež však hodlal absolvovat v cizině.

V roce 1888 odcestoval Paulescu za dalším studiem do Paříže, kde mohl využít svou velmi dobrou znalost francouzského jazyka. Vystudoval medicínu na lékařské fakultě pařížské univerzity, kde získal v roce 1897 titul doktora lékařských věd prací „*Výzkum struktury slinivky břišní*“. Ještě v průběhu svého studia pracoval v pařížských nemocnicích, nejdříve jako externista (v letech 1891–1894) a později jako interní pracovník ve funkci sekundáře v nemocnici Notre-Dame-du-Perpétuel-Secours (1897–1900). V letech 1897–1898 navštěvoval také přednášky z biologické chemie a obecné fyziologie na pařížské univerzitě, kde v roce 1899 získal titul doktora věd za své práce „*Experimentální výzkum změn rytmů dýchacích a srdečních pod vlivem různých poloh těla*“ a „*Determinující důvody a mechanismus náhlých úmrtí následujících po změně polohy z horizontální do vertikální*“.

Kromě doktorátu medicíny získal v roce 1901 i druhý doktorát věd, tentokrát z biologické chemie, za disertační práci s názvem „*Komparativní studie o působení alkalických chloridů na živou hmotu*“. V tomto období zde pracoval ve spolupráci s předními francouzskými vědci – profesory **Etiennem Lancerauxem** (1829–1910), který měl jako první podezření na spojení pankreatu s diabetem, a **Dastrem**.

Jeho hlavní zájem patřil tehdy zkoumání štítné žlázy, hypofýzy, slinivky břišní a adrenalinu. Prováděl pozoruhodnou badatelskou činnost v oblasti fyziologie, týkající se především metabolismu glycidů, patogeneze diabetu, úlohy pankreatu při vstřebávání potravy, srážlivosti krve či mechanismu náhlého úmrtí.

Zpět do Rumunska se Paulescu vrátil v roce 1900 a zůstal zde až do své smrti. Nejprve působil jako asistent v oddělení



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

fyziologie na lékařské fakultě bukureštské univerzity, jehož se později stal přednostou. Později byl jmenován profesorem klinické medicíny v Nemocnici sv. Vincenta a Pavla v Bukurešti. V roce 1906 vypracoval originální metodu přechodného vymutí hypofýzy u psa, která byla později používána při chirurgických zásazích u hypofýzy u lidí. Profesor Nicolae Paulescu zemřel v Bukurešti v roce 1931 a je pohřben na známém Bukureštském hřbitově Bellu (obdobu pražského vyšehradského Slavínu) vedle řady jiných slavných Rumunů.

Na zasedáních Rumunské biologické společnosti od 24. dubna do 23. června 1921 představil Nicolae Paulescu ve čtyřech přednáškách výsledky svých výzkumů týkajících se činnosti extraktu slinivky břišní při cukrovce. Tyto přednášky byly vydány v roce 1921 ve francouzském časopisu „*Comptes rendues des séances de la Société de Biologie et de ses filiales*“ (v č. 27 tohoto časopisu). Paulescu zveřejnil dne 31. srpna 1921 objev aktivního antidiabetického principu v pankreatu i v odborném belgickém časopisu „*Archives internationales de physiologie*“ v práci o svém objevu antidiabetického výtažku slinivky břišní, který nazval „*pancreatin*“. Tento výtažek si nechal Paulescu v roce 1922 patentovat u rumunského Ministerstva průmyslu a obchodu.

Výzkumem slinivky břišní (pankreatu) se podrobně zabýval od roku 1916. Pankreatový materiál získal za vysoce sterilních podmínek a rozpustil jej destilovanou vodou. Pak dal substanci na 24 hodin k ledu a nakonec ji přefiltroval a upravil ji solí. Hned od prvních experimentů, kdy byla tato substance nitrožilně vstříknuta, nastal dramatický pokles hladiny krevního cukru a pokusný pes bez pankreatu zemřel na hypoglykemii.

Rumunský vědec také zjistil, že tyto výsledky trvaly asi 12 hodin, že nastával znatelný pokles acetonemie a acetonurie, že nejsilnější účinky byly pocíťovány asi dvě hodiny po podání, a že normální nediabetičtí psi vykazovali podobný pokles hladiny krevního cukru. Ale když byly injekce dávány podkožně, docházelo k zánětlivým procesům, a to bylo nepochybně důvodem, proč se Nicolae Paulescu neodhodlal použít svůj preparát na lidech.

Také jeho práce, podobně jako práce ruského patologického anatoma **Leonida Vasiljeviče Soboleva** (1876–1919) z roku 1900, zapadla. Teprve po téměř 70 letech se objevilo v odbor-

ném tisku několik statí o tom, že Paulescu publikoval svůj objev o několik měsíců dříve než ti, jimž je obecně přisuzováno prvenství v této oblasti. Tuto mezinárodní kampaň zahájil skotský fyziolog **Ian Murray**, profesor fyziologie na Andersonově lékařské koleji v Glasgow, vedoucí oddělení pro metabolická onemocnění v největší glasgowské nemocnici, viceprezident Britské asociace diabetu a zakládající člen Mezinárodní federace diabetu (IDF).

Výbor pro udílení Nobelovy ceny v roce 1969 uznal zásluhy profesora Nicolae Paulesca při objevu léčby cukrovky. Profesor **A. W. K. Tiselius**, ředitel Nobelova ústavu, vyjádřil lítost nad situací, k níž došlo v roce 1923, avšak podle stanov Výboru vyloučil možnost oficiálního udělení ceny. Pouze vyjádřil naději, že „průkopnické dílo“ Paulesca bude patřičným způsobem oslavováno mezinárodními lékařskými fóry. Při oslavách 50. výročí objevu inzulínu v roce 1971 skutečně zásluhy rumunského vědce Nicolae Paulesca uznala a ocenila.

Je však třeba v zájmu objektivity uvést, že nikdo z výše uváděné čtveřice objevitelů inzulínu (Banting, Best, MacLeod a Collip) Paulescovu práci neznal ani před zahájením svých pokusů, ani v době jejich průběhu, a že Paulescu na rozdíl od nich nepodnikl závažný krok přechodu od experimentů se zvířaty k lidským pacientům.

Rumunský profesor **Ioan Pavel** ve své knize „*Prvenství Nicolae Paulesca při objevu inzulínu*“, vydané v roce 1976, pře-

dložil mnoho nepopíratelných dokumentů, prokazujících Paulescovy zásluhy. Profesor Nicolae Paulescu zemřel v roce 1931 v Bukurešti. V roce 1990 byl posmrtně zvolen za člena Rumunské akademie věd, o tři roky později byl po něm pojmenován Institut pro výzkum diabetu, výživy a metabolických chorob v Bukurešti a v roce 1994 byla u příležitosti Světového dne diabetu (14. listopadu) vydána v Rumunsku poštovní známka s jeho portrétem.

Bohužel je třeba oddělit vědeckou činnost Nicolae Paulescu od jeho politických aktivit, při nichž se choval výrazně antisemitsky, antizednářsky a rasisticky. V řadě svých článků útočil proti Židům a dokonce se opakovaně vyslovoval pro vyhlazení Židů. Proto bylo v roce 2003 zrušeno umístění jeho busty v nemocnici Hôtel-Dieu v Paříži na základě protestního dopisu Centra Simona Wiesenthala francouzskému ministru zdravotnictví **Jeanu Francois Matteimu** a rumunskému velvyslanci v Paříži.

Naproti tomu **Nicolae Cajal**, člen Rumunské akademie věd a předseda Rumunské židovské společnosti v letech 1994–2004, Paulesca obhajoval s tím, že je třeba důsledně oddělovat jeho politické názory od vědeckých zásluh. Připomínal, že Cajalův otec byl Paulescovým žákem a obdivoval jej jako vědce, i když nesouhlasil s jeho antisemitskými názory.

Mgr. Josef Švejnoha